

Liječenje postpartalne depresije

Maljak, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:035775>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Iva Maljak

Liječenje postpartalne depresije

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić, spec.klin.farm. i suvoditeljstvom dr. sc. Maje Živković, dr. med., specijaliste psihijatrije i subspecijaliste biologijske psihijatrije s Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Katedre za psihijatriju i psihološku medicinu i KBC Zagreb, Klinike za psihijatriju i psihološku medicinu, Zavoda za kliničku psihijatriju.

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić, spec. klin. farm. i komentorici dr. sc. Maji Živković, dr. med., spec. psihijatrije i subspecijalisti biologijske psihijatrije na stručnom vodstvu, savjetima i svojoj pomoći oko izrade ovog rada.

Hvala svim kolegama i kolegicama koje sam upoznala u ovih pet godina, a uvijek su bili tu za zajedničko učenje, pomaganje, plakanje i ohrabrivanje, druženje i smijeh.

Posebno HVALA upućujem svojoj obitelji koja je sa mnom prolazila kroz sve brige, jadikovke, stresne i radosne trenutke pružajući mi podršku, ljubav, moleći i vjerujući u mene.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEPRESIJA	1
1.2. REPRODUKTIVNO RAZDOBLJE ŽENE	4
1.3. HORMONSKE PROMJENE U POSTPARTALNOM RAZDOBLJU	5
1.4. POSTPARTALNA DEPRESIJA (PPD)	6
1.4.1. EPIDEMIOLOGIJA	6
1.4.2. ETIOLOGIJA	7
1.4.3. KLINIČKA SLIKA	14
1.4.4. PROBIR I DIJAGNOZA	14
1.4.5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	18
1.4.6. OČINSKA POSTPOROĐAJNA DEPRESIJA	19
2. OBRAZLOŽENJE TEME	20
3. MATERIJALI I METODE	21
4. REZULTATI I RASPRAVA	22
4.1. LIJEČENJE POSTPARTALNE DEPRESIJE	22
4.2. NEFARMAKOLOŠKE MJERE	28
4.2.1. PSIHOSOCIJALNE INTERVENCIJE	28
4.2.2. PSIHOTERAPIJA	29
4.2.2.1. Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT)	29
4.2.2.2. Interpersonalna terapija (IPT)	32
4.2.2.3. Psihodinamska terapija	33
4.3. FARMAKOLOŠKE MJERE	34
4.3.1. Farmakoterapija i dojenje	34
4.3.2. ANTIDEPRESIVI	35
4.3.2.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, eng. selective serotonin reuptake inhibitors)	36

4.3.2.2.	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, eng. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)	38
4.3.2.3.	Triciklički antidepresivi (TCA, eng. tricyclic antidepressants)	39
4.3.2.4.	Inhibitori monoaminooksidaze (MAO-I).....	41
4.3.3.	SPECIFIČNI LIJEKOVI ZA POSTPARTALNU DEPRESIJU	41
4.3.3.1.	BREKSANOLON	44
4.3.4.	LIJEKOVI U FAZAMA ISTRAŽIVANJA	49
4.3.4.1.	ZURANOLON	49
4.3.4.2.	GANAKSOLON	50
4.4.	OSTALE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI	50
4.4.1.	Hormonska terapija	50
4.4.2.	Neurostimulativne metode	52
4.4.2.1.	ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA (EKT)	52
4.4.2.2.	TRANSKRANIJALNA MAGNETSKA STIMULACIJA (TMS)	53
4.5.	PROFILAKSA	53
4.6.	ULOGA LJEKARNIKA KOD ŽENA S POSTPARTALNOM DEPRESIJOM .	55
5.	ZAKLJUČCI	57
6.	LITERATURA	59
7.	SAŽETAK/SUMMARY	69
 TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD		

1. UVOD

1.1. DEPRESIJA

Depresija je danas vodeći javnozdravstveni problem kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. To je najčešća psihička bolest od koje boluje više od 350 milijuna ljudi svih dobnih skupina, a u velikoj mjeri utječe na zdravlje i kvalitetu života pojedinca. Dijagnoza same bolesti postavlja se na temelju kliničke slike jer još uvijek ne postoji nijedan dostupan biomarker. Za to se koriste dvije klasifikacije: Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema Svjetske zdravstvene organizacije (MKB-10) prema kojoj se postavlja dijagnoza u svakodnevnoj kliničkoj praksi i Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-5) koji se više koristi u istraživačke svrhe. Dijagnostički se kriteriji prema MKB-10 dijele na tipične simptome (A-simptomi), druge česte simptome (B-simptomi), a mogu biti prisutni i tjelesni simptomi koji čine somatski (tjelesni) sindrom. U tablici 1 prikazani su simptomi prema gore navedenim skupinama (Folnegović-Šmalc, 1999).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za depresivnu epizodu prema MKB-10 (preuzeto i prilagođeno prema Folnegović-Šmalc, 1999)

TIPIČNI SIMPTOMI (A-simptomi)
1. depresivno raspoloženje
2. gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima
3. smanjena životna energija
DRUGI ČESTI SIMPTOMI (B-simptomi)
1. poremećaj sna
2. poremećaj apetita
3. poremećaj koncentracije i pažnje
4. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje
5. ideje krivnje i bezvrijednosti
6. pesimističan pogled na budućnost
7. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu

TJELESNI SIMPTOMI

1. anhedonija (gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima)
2. nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje
3. rano buđenje-dva ili više sati nego uobičajeno
4. jutarnje pogoršanje depresije
5. psihomotorička usporenost ili nemir
6. gubitak apetita-u značajnijoj mjeri
7. gubitak na težini-minimalno 5% u posljednjih mjesec dana
8. smanjenje libida

Prema MKB-10 depresivna epizoda može biti blaga, umjerena te teška bez i sa psihotičnim simptomima. Blagi oblik depresivne epizode karakteriziraju najmanje četiri simptoma (dva tipična i 2 druga) koja uznemiruju bolesnika, ali on može nastaviti s obavljanjem većine aktivnosti i obaveza. Kod umjerene depresivne epizode prisutno je najmanje pet simptoma (dva tipična i 3 druga) te bolesnik ima poteškoća s nastavkom svakodnevnih aktivnosti. Teška depresija bez psihotičnih simptoma dijagnosticira se kada je prisutno najmanje sedam simptoma (3 tipična i najmanje 4 druga) koji znatno ograničavaju socijalne i radne aktivnosti oboljele osobe. Osim toga, kod teškog oblika depresivne epizode redovito je prisutan tjelesni sindrom te jača uznemirenost ili usporenost. Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima ima karakteristike teške depresije bez psihotičnih simptoma uz prisutnost halucinacija, sumanutosti, depresivnog stupora koji je toliko jak da onesposobljuje bolesnika za normalnu društvenu aktivnost. Osim toga, postoji opasnost od ugrožavanja vlastitog života putem dehidracije, gladovanja ili pokušaja suicida (<https://icd.who.int/browse10/2019/en>). U najnovijoj klasifikaciji MKB-11 psihički poremećaji obrađeni su u 6. poglavlju, dok su u MKB-10 bili dio poglavlja 5. Nadalje, poglavlje o psihičkim poremećajima u MKB-11 sadrži 23 potpoglavlja s novim skupinama poremećaja koji nisu zastupljeni u MKB-10 (<https://icd.who.int/en>).

S druge strane, DSM-5 koristi pojam velikog depresivnog poremećaja (MDD, engl. *major depressive disorder*) te dijagnostičke kriterije dijeli na temeljne i dodatne simptome. Za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja potrebna je prisutnost barem pet simptoma (jedan temeljni i četiri dodatna) kroz najmanje dva tjedna. Uz to, prilikom dijagnoze važno je provjeriti

jesu li simptomi povezani s učinkom neke psihoaktivne tvari ili općeg zdravstvenog stanja te uzrokuju li klinički značajnu uznemirenost i oštećeno psihosocijalno funkcioniranje (American Psychiatric Association, 2013). Podjela simptoma prema DSM-5 prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za veliki depresivni poremećaj prema DSM-5 (preuzeto i prilagođeno prema American Psychiatric Association, 2013)

TEMELJNI SIMPTOMI
1. disforija (smanjeno raspoloženje većinu dana i gotovo svaki dan)
2. anhedonija (gubitak interesa i zadovoljstva u gotovo svim dnevnim aktivnostima, većinu dana i gotovo svaki dan)
DODATNI SIMPTOMI
1. značajan gubitak tjelesne težine ili dobivanje na tjelesnoj težini bez promjene prehrambenih navika (barem 5% unutar mjesec dana)
2. smanjenje ili povećanje apetita gotovo svakog dana
3. nesanica ili hipersomnija gotovo svakog dana
4. psihomotorička agitacija ili usporenost gotovo svakoga dana
5. umor ili gubitak energije svakoga dana
6. osjećaj bezvrijednosti ili velike i neodgovarajuće krivnje gotovo svaki dan
7. smanjena sposobnost mišljenja i koncentriranja gotovo svaki dan
8. ponavljajuća razmišljanja o smrti ili suicidalne ideje ili pokušaj suicida

Postoje različite teorije nastanka depresije od kojih su najzastupljenije dvije: najstarija monoaminska iz 1960. godine, koja se temelji na depleciji monoamina noradrenalina, serotonina i dopamina u središnjem živčanom sustavu te neurotrofna hipoteza. Monoaminsku teoriju potvrđuje mehanizam djelovanja antidepresiva koji inhibicijom ponovne pohrane monoamina povećavaju njihovu koncentraciju u sinapsi i time doprinose smanjenju depresivnog raspoloženja. Nedostatak monoaminske teorije jest taj što ne objašnjava činjenicu da je njihov učinak odgođen, a djeluju akutno mijenjajući monoaminsku transmisiju. Neurotrofna teorija nastala je 2000.-tih godina i govori o smanjenju faktora rasta moždanog porijekla (BDNF, engl. *brain derived neurotrophic factor*) u hipokampusu uslijed djelovanja

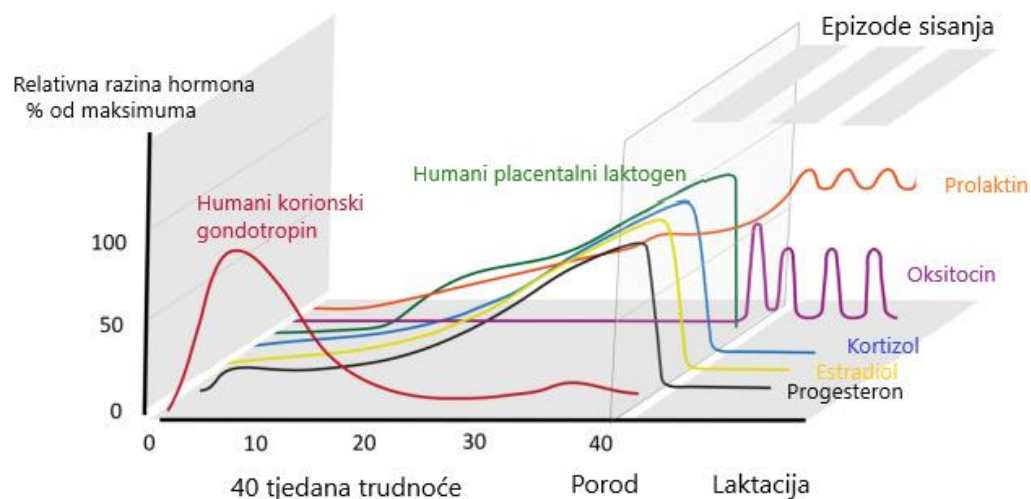
kroničnog stresa, što dovodi do smanjenja neuralne plastičnosti. Neuralna plastičnost predstavlja sposobnost mozga da na vanjske i unutarnje promjene u organizmu odgovori prilagodbom i reorganizacijom, a u nju se ubraja neurogeneza, grananje aksona i dendrita, sinaptogeneza, sinaptička snaga, genomska plastičnost (Price i Duman., 2019; Boku i sur., 2017; Delgado, 2000).

1.2. REPRODUKTIVNO RAZDOBLJE ŽENE

Reproduktivno razdoblje žene započinje prvom menstruacijom, a završava ulaskom u postmenopauzu. Početak i kraj reproduktivnog dijela života različit je za svaku ženu, a u prosjeku započinje između 10. i 16. godine, a završava oko 51. godine. Za upravljanje reproduktivnim sustavom odgovorna je međusobna hormonalna komunikacija hipotalamusa, adenohipofize i jajnika. Hipotalamus izlučuje gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) koji u adenohipofizi aktivira 7-transmembranski G-proteinski receptor i prenosi signal koji potiče adenohipofizu na lučenje luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH). Oni izazivaju ovulaciju i potiču izlučivanje estrogena i progesterona iz jajnika. Koncentracija hormona u serumu razlikuje se ovisno o fazi menstrualnog ciklusa koji se dijeli na 3 faze: folikularnu (preovulacijsku), ovulacijsku i lutealnu (postovulacijsku). U folikularnoj fazi, pod utjecajem FSH, u jajnicima dolazi do razvoja folikula i jajne stanice te proizvodnje 17- β -estradiola koji negativnom povratnom spregom smanjuje lučenje FSH iz adenohipofize, a na razini spolnog sustava utječe na proliferaciju sluznice maternice i promjenu cervikalne sluzi koja pospešuje ulaz spermija. Na kraju folikularne faze doseže se vršna razina estradiola koja pozitivno utječe na lučenje FSH i LH. Ovulacija predstavlja puknuće dominantno zrelog folikula i otpuštanje jajne stanice zbog visoke razine FSH i LH, pri čemu je za ovulaciju ključniji LH. Na kraju ovulacije razina estradiola se smanjuje, a početkom lutealne faze folikul se pretvara u žuto tijelo i potiče lučenje progesterona. Ako je jajna stanica oplodena, žuto tijelo daljnjom stimulacijom lučenja progesterona sprječava ljuštenje sluznice maternice, a nakon 10. tjedna trudnoće tu ulogu preuzima posteljica. Ukoliko nije došlo do oplodnje, razina progesterona i estradiola se smanjuje, žuto tijelo propada, a sluznica maternice se ljušti (Thiyagarajan, 2022.).

1.3. HORMONSKE PROMJENE U POSTPARTALNOM RAZDOBLJU

Tijekom trudnoće razina estrogena i progesterona je vrlo visoka, a nakon poroda ona drastično pada. Razina progesterona tijekom trudnoće naraste deset do dvadeset puta u odnosu na njegove fiziološke vrijednosti, razina estradiola i estrona raste do sto puta, a estriola i do tisuću puta iznad fiziološke vrijednosti (Schiller i sur., 2016). Prednji režanj hipofize na poticaj prolaktin oslobađajućeg hormona iz hipotalamusa luči prolaktin već tijekom trudnoće, a njegova je uloga pripremiti dojke za laktaciju. Zbog visoke razine estrogena u trudnoći dojke ne reagiraju na prolaktin, ali nakon poroda, kad koncentracija estrogena i progesterona padne, prolaktin potiče laktogenezu, odnosno lučenje mlijeka u mliječnoj glavici. Također, prolaktin inhibira odgovor jajnika na FSH i lučenje LSH zbog čega, u pravilu, tijekom dojenja ne dolazi do ovulacije. Prilikom dojenja sisanje stimulira stražnji režanj hipofize na stvaranje oksitocina koji potiče otpuštanje mlijeka, to jest galaktokinezu (Chauhan i Tadi, 2022; Triftu i sur., 2019). Vrijednosti kortizola, hormona stresa kojeg luči nadbubrežna žlijezda na poticaj adrenokortikotropnog hormona iz hipotalamusa, rastu tijekom trudnoće, dosežu maksimum prije samog poroda te nakon poroda padaju (Brummelte i Galea, 2010). Dakle, postpartalno razdoblje obilježeno je poremećenom endokrinološkom homeostazom (Slika 1).



Slika 1. Prikaz relativnih razina hormona tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja (prilagođeno prema Grattan i Ladyman, 2020)

1.4. POSTPARTALNA DEPRESIJA (PPD)

Postpartalna depresija predstavlja epizodu velikog depresivnog poremećaja koji nije praćen psihotičnim simptomima, a u pravilu se razvija unutar prvih dva do šest tjedana nakon poroda, takozvanog postporođajnog razdoblja ili babinja. Ona je ozbiljan poremećaj koji utječe na psihičko i emocionalno zdravlje majke i njenog novorođenog djeteta. Prema dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje (DSM-5) postporođajna depresija može započeti već tijekom trudnoće ili kroz prva četiri tjedna nakon poroda, dio je skupine „Nespecifični depresivni poremećaji“ i nazvana je peripartalnom. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10 (MKB-10) šifra postpartalne depresije je F53.0. U najnovijoj klasifikaciji MKB-11 označena je šifrom SD82, to jest 6E20.0 te je dio poglavlja „Metalni poremećaji i poremećaji ponašanja povezani s trudnoćom, porodom i postpartalnim razdobljem“, koje ne postoji u MKB-10 (<https://icd.who.int/en>). U kliničkoj praksi i istraživanjima, pojava postpartalne depresije smatra se varijabilnom i mogućom od četvrtog tjedna pa sve do 12 mjeseci nakon poroda (Stewart i Vigod, 2019).

1.4.1. EPIDEMIOLOGIJA

Postporođajna depresija (PPD) pojavljuje se s učestalošću od 10% do 15% (Begić, 2021). Sustavni pregled i meta analiza Shoreya i sur. iz 2018. godine dokazali su incidenciju postporođajne depresije od 12% i prevalenciju od 17% među zdravim majkama bez prethodne povijesti depresije. Statističke razlike uočene su u prevalenciji između različitih geografskih područja pri čemu je prevalencija najviša na Bliskom istoku (26%), a najniža u Europi (8%) (Shorey i sur., 2019). Osim toga, teško je točno odrediti kolika je prevalencija jer se ne koristi svugdje isti dijagnostički kriterij. Samo trajanje bolesti ovisi o tome je li bolest prepoznata, potvrđena, liječena te o individualnim karakteristikama osobe i okoline oko nje. Većina žena oporavi se uz liječenje unutar par mjeseci. 24% žena kojima je dijagnosticirana postpartalna depresija bude depresivna i do godinu dana nakon poroda, a čak se 13% njih i nakon dvije godine nakon poroda bori sa simptomima depresije. Kod 40% žena s postporođajnom depresijom javlja se relaps ili prilikom sljedeće trudnoće ili neovisno o njoj (Stewart i Vigod, 2019).

1.4.2. ETIOLOGIJA

Postpartalna depresija je bolest čija je etiologija multifaktorijalna i ne može se reći koji je točan uzrok, odnosno koji će, od njih mnogo, sa sigurnošću dovesti do razvoja iste. Istraživanja koja se provode u tom području su brojna, međutim, i dalje postoje brojna pitanja i nerazjašnjeni mehanizmi koje tek treba shvatiti. Rizični čimbenici za razvoj postpartalne depresije mogu se klasificirati u genetske, psihološke, opstetričke, biološke, društvene te stil života.

Genetika i epigenetika

Iako je etiologija postpartalne depresije multifaktorijalna, dokazano je kako genetika igra važnu ulogu u njezinom razvoju (Couto i sur., 2015). U nastavku su navedeni geni koji pokazuju pozitivnu korelaciju s razvojem postpartalne depresije, a istraživani su oni čija se uloga pokazala važnom u razvoju velikog depresivnog poremećaja.

Gen za estrogenski receptor alfa (ESR1) je važan u modulaciji hormonalnih promjena tijekom trudnoće. Dvije studije pokazale su kako se polimorfizam ESR1 može dovesti u vezu sa simptomima postpartalne depresije (Payne i Maguire, 2019).

Nadalje, polimorfizam **gena za serotonininski transporter (5-HTT)** može predvidjeti razvoj postporođajne depresije kod osoba koje su već proživjele teške životne trenutke (Payne i Maguire, 2019).

Monoaminooksidaza-A (MAO-A) je enzim koji katalizira reakcije deaminacije amina, uključujući i dopamin, serotonin i norepinefrin. Polimorfizmi gena koji kodira MAO-A u korelaciji su s mogućim razvojem depresije nakon poroda (Payne i Maguire, 2019).

Polimorfizmi gena koji kodira enzim odgovoran za razgradnju dopamina, serotoninina i norepinefrina, takozvanu **katehol-O-metiltransferazu (COMT)** rizičan su faktor za razvoj postpartalne depresije (Payne i Maguire, 2019).

Prvi korak u sintezi serotoninina katalizira enzim **triptofan hidroksilaza 2 (TPH2)** čiji se polimorfizmi, ovisno o mjestu u genu na kojem se nalaze, povezuju s depresivnim simptomima u specifičnom vremenu kroz postpartalno razdoblje. Naprimjer, polimorfizam u promotorskoj regiji gena povezuje se s depresivnim simptomima tijekom trudnoće i 6-8 mjeseci postpartalno,

dok se polimorfizam u regiji na intronu 8 povezuje s depresivnim simptomima isključivo tijekom trudnoće (Payne i Maguire, 2019).

Polimorfizam gena za **hemicentin 1 (HMNC1)** pokazuje povezanost s razvojem postpartalne depresije iako još uvijek nije poznata njegova uloga u patofiziologiji iste. Ono što je dokazano jest da se nalazi u velikim količinama u hipokampusu te da se kod štakora postpartalnim padom estrogena mijenja i njegova ekspresija (Payne i Maguire, 2019).

S druge strane, epigenetika je znanost koja se bavi proučavanjem promjene genske ekspresije koja nije povezana s promijenjenom DNA, već s promjenama u strukturi kromatina (metilacija, modifikacije histona). Tako je dokazana povezanost DNA metilacije uzrokovana estradiolom te epigenetska modifikacija oksitocinskog receptora u patofiziologiji postpartalne depresije. Osobe koje su u većem riziku od razvoja postporođajne depresije, osjetljivije su na estradiolom uzrokovane epigenetske promjene dvaju gena - heterokromatin protein 1 vezujućeg proteina 3 (HP1BP3) i tetratrikopeptid ponavljajuće domene 9B (TTC9B). Oba gena imaju važnu ulogu u sinaptičkoj plastičnosti i estrogenskoj signalizaciji (Payne i Maguire, 2019). Epigenetske promjene na genu za oksitocinski receptor pokazale su negativnu korelaciju s razinom estradiola, progesterona i alopregnanolona i tako povezale epigenetske i neuroendokrine mehanizme koji su u podlozi razvoja postpartalne depresije (Kimmel i sur., 2016).

Psihološki čimbenici

Veliki rizik za razvoj postpartalne depresije imaju one žene koje u svojoj povijesti bolesti ili obiteljskoj prošlosti imaju depresiju ili anksioznost, koje boluju od težeg oblika predmenstrualnog sindroma, koje su bile izložene seksualnom zlostavljanju i slično. Ostali psihološki čimbenici, koji mogu utjecati, jesu neželjenost same trudnoće, negativan stav o djetetu, nezadovoljstvo zbog djetetovog spola, nisko samopoštovanje i tako dalje (Ghaedrahmati i sur., 2017).

Opstetricija

Opstetricija ili drugom riječi porodništvo jest grana medicine koja se bavi trudnoćom, porodom i postporođajnim razdobljem. Ona je pokazala kako su i rizične trudnoće jedan od razloga nastanka postporođajne depresije, a u njih se ubrajaju ona stanja koja dovode do hospitalizacije tijekom trudnoće te do hitnog carskog reza. Komplikacije tijekom samog poroda kao što su prolaz mekonija u amnionsku tekućinu, prolaps pupkovine te krvarenja predstavljaju dodatan

napor i stres za tijelo majke i doprinose mogućoj pojavi depresije nakon poroda (Mughal i sur., 2022; Ghaedrahmati i sur., 2017; Leigh i Milgrom, 2008; Zinga i sur., 2005;) Dokazana je povezanost razvoja depresije kod žena kojima je bilo jako važno roditi vaginalnim putem, a na kraju su zbog određenih razloga morale biti podvrgnute carskom rezu (Houston i sur., 2015). Neka istraživanja pokazuju kako je rađanje nedonoščadi i djeteta s niskom porođajnom težinom također doprinijelo razvoju depresije nakon poroda. Ono što se nije uspjelo dokazati jest povezanost postpartalne depresije s brojem poroda jer neke studije pokazuju da je veća prevalencija depresije kod žena koje su već rađale, dok druge studije daju tome proturječne rezultate (Mughal i sur., 2022; Ghaedrahmati i sur., 2017). Nadalje, uočeno je da niska razina hemoglobina nakon poroda može predstavljati rizik od razvoja depresije iako nema dovoljno dokaza koji bi direktno povezali anemiju s postporođajnom depresijom (Corwin i sur., 2003).

Biološki čimbenici

- Dob

Mlađa biološka dob majke može se povezati s rizikom od razvoja postpartalne depresije, a ona najviša zabilježena je kod majki u dobi od 13 do 19 godina (Mughal i sur., 2022; Ghaedrahmati i sur., 2017).

- Hormoni

Kao što je već rečeno, u postpartalnom razdoblju dolazi do nagle promjene u razinama hormona. Istraživanja na animalnim modelima pokazala su da smanjenje koncentracije **estradiola** dovodi do simptoma depresije te da se nakon kontinuirane primjene estradiola simptomi depresije povlače. Što se tiče **progesterona**, rezultati istraživanja su nekonzistentni. Jedne studije pokazuju da visoka razina progesterona posljedično povećava rizik i pogoršava simptome depresije, dok druge terapiju progesteronom prikazuju uspješnom jer smanjuje depresivne simptome kod žena koje su već imale postpartalne depresivne epizode (Payne i Maguire, 2019). Estrogen ima važnu ulogu u sintezi, metabolizmu, koncentraciji receptora za serotonin, dopamin i norepinefrin i u održavanju neuroplastičnosti mozga. Nadalje, djeluje neuroprotektivno sprječavajući oksidativni stres, djeluje na višak glutamata i smanjuje toksičnost uzrokovanu nakupljanjem beta amiloida (Schiller i sur., 2016).

Najvažniji metabolit progesterona povezan s postpartalnom depresijom jest endogeni neurosteroid alopregnanolo. Njegove smanjene razine povezane su s povišenim vrijednostima

na ljestvici za depresiju kod žena u posljednjim tjednima trudnoće, a njegova povišena vrijednost smanjuje rizik od nastanka depresivnih simptoma. U jednoj je studiji bila onemogućena sinteza neurosteroida alopregnanolona finasteridom, inhibitorom 5 α -reduktaze, što je na animalnim modelima dovelo do depresivnog ponašanja. Također, utvrđen je polimorfizam gena za enzim, koji je važan u sintezi alopregnanolona, aldo-ketoreduktazu (AKR12C) koji dovodi do smanjenja koncentracije alopregnanolona i posljedično do pozitivnih rezultata u testovima za depresiju. Način djelovanja alopregnanolona pojašnjen je u poglavlju 4.3.3. (Payne i Maguire, 2019).

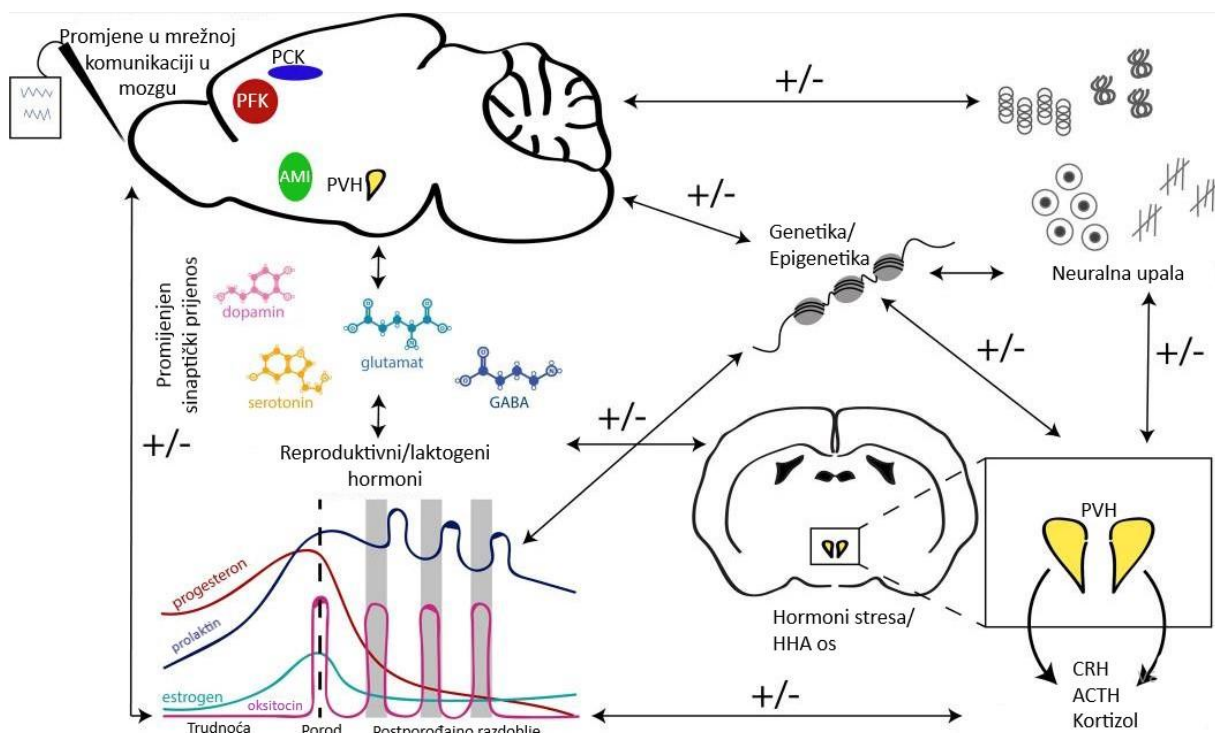
Oksitocin je nonapeptidni hormon kojeg luči neurohipofiza i čija uloga nije samo galaktokineza, već i stvaranje povezanosti između majke i djeteta te općenito smanjenje stresa. Veliki broj istraživanja pokazao je da je oksitocin važan za prilagodbu ponašanja žene na majčinstvo, ali mali je broj studija istraživao povezanost oksitocina s postpartalnim depresivnim ponašanjem. Skrundz i sur. pokazali su da koncentracija oksitocina tijekom trećeg tromjesečja utječe na razvoj depresije unutar dva tjedna nakon poroda pa tako žene s nižim vrijednostima oksitocina imaju veći rizik od razvoja depresije (Payne i Maguire, 2019; Skrundz i sur., 2011).

Kod žena s postpartalnom depresijom utvrđena je i disfunkcija hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi (HHA os) te promijenjena razina kortizola, adrenokortikotropnog hormona (ACTH, eng. *adrenocorticotropic hormone*), kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH, eng. *corticotrophin-releasing hormone*) i globulina koji veže kortikosteroide (CBG, eng. *corticosteroid-binding globulin*). Velika povezanost HHA osi i postpartalne depresije nalazi se u činjenici da je stres jedan od najjačih rizičnih čimbenika za razvoj depresije te da je narušena neuroendokrina homeostaza često prisutna u velikom depresivnom poremećaju (Payne i Maguire, 2019). Naime, fiziološki odgovor organizma na stres uključuje otpuštanje kortikotropin-oslobađajućeg hormona iz paraventricularnih jezgri hipotalamusa, što je signal za otpuštanje adrenokortikotropnog hormona iz hipofize koji uzrokuje oslobađanje kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde (Walton i Maguire, 2019). U trudnoći, osim što razine stres hormona rastu, placenta proizvodi hormone i proteine koji još više doprinose neravnoteži hormona. Posteljica proizvodi adrenokortikotropnom hormonu sličan protein (cACTH) i kortikotropin oslobađajući hormon (pCRH) čije razine nakon poroda naglo padaju, obzirom da više nema posteljice koja bi ih stvarala. Kod žena koje su razvile postporođajnu depresiju dokazana je

povećana koncentracija pCRH od 25. gestacijskog tjedna do poroda (Brummelte i Galea, 2010).

- Neuralna upala

U etiologiju postpartalne depresije može se ubrojiti i upalni proces, to jest mreža citokina koja se povećava tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće. Kod žena s dijagnosticiranom postpartalnom depresijom dokazana je smanjena koncentracija T-stanica i prepartalno i postpartalno. Postoje različita tumačenja zašto dolazi do smanjenja broja T-stanica, međutim, nijedno nije dalo cjeloviti odgovor. Smanjen broj T-stanica tumači se kao posljedica deplecije triptofana bez kojeg dolazi do apoptoze T-stanica (Krause i sur., 2014; Miller, 2010). Neke su studije dokazale pozitivnu korelaciju vrijednosti citokina kao što su interleukin-6 (IL-6) i interleukina-1 β (IL-1 β) sa postpartalnim depresivnim simptomima. Druge studije nisu pokazale ove rezultate te uključuju u patogenezu i interleukin-8, interferon- γ (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10). Istraživan je i kinureninski put za koji se pretpostavlja da potiče degradaciju triptofana što smanjuje sintezu serotonina i tako utječe na simptome depresije. Iz navedenih studija, koje su dale različite rezultate, može se zaključiti da su potrebna dodatna istraživanja koja bi razjasnila postoji li uopće neuralna upala te koja je njezina podloga u razvoju postpartalne depresije (Payne i Maguire, 2019) (Slika 2).



Slika 2. Interakcija mogućih rizičnih čimbenika u podlozi postpartalne depresije (preuzeto i prilagođeno prema Payne i Maguire, 2019)

Legenda: *PCK*-prednji cingularni korteks; *PFK*-prefrontalni korteks; *AMI*-amigdala; *PVH*-paraventricularna jezgra hipotalamusa; *GABA*-gama-aminomaslačna kiselina; *HHA* os-hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda os; *CRH*-kortikotropin oslobađajući hormon; *ACTH*-adrenokortikotropni hormon

Od ostalih bioloških čimbenika koji mogu imati ulogu u razvoju postpartalne depresije jest povišena razina homocisteina dokazana u serumu žena s postpartalnom depresijom. Homocistein-metionin je metabolički put važan za reakcije metilacije u biosintezi monoamina, za mijelinizaciju neurona i upravljanje oksidativnim stresom. Istraživanja su pokazala kako visoku razinu homocisteina prati niska razina S-adenozilmetionina, a time i poremećaj u metilaciji i sintezi neurotransmitora važnih za ponašanje i raspoloženje (Aishwarya, 2013; Bloch i sur., 2003).

Nadalje, dojenje je povezano sa smanjenjem stope postporođajne depresije. Istraživanja su pokazala kako majke koje doje imaju manji rizik od razvoja postporođajne depresije, a onima kojima je rizik ustanovljen tijekom trudnoće dojenje smanjuje depresivne simptome u prva tri mjeseca nakon poroda. Zasad nije utvrđena uzročna veza između dojenja i postporođajne depresije, ali dojenje zasigurno utječe i na zdravlje majke i na zdravlje novorođenčeta. Osim što se dojenjem stvara posebna povezanost između majke i novorođenčeta, pokazano je da je manja mogućnost da dijete ima probleme sa spavanjem i zdravljem, a pospješuje njegov rast i razvoj. Znanstvenici pretpostavljaju da dojenje ima anksiolitičko i antidepresivno djelovanje smanjujući neuroendokrini odgovor na stres koji je u pozadini razvoja depresije. Način na koji dojenje postiže taj učinak je preko hormona oksitocina i prolaktina koji smanjuju odgovor na stres uzrokovan kortizolom. Naime, kod žena s postpartalnom depresijom otkriven je značajni skok u vrijednostima kortizola tijekom buđenja do prvih pola sata nakon buđenja te postepeni pad vrijednosti kroz dan, dok kod žena koje ne pate od depresije ne postoji značajan porast u vrijednosti kortizola nakon buđenja. Smatra se kako dojenje može potaknuti regulaciju sekrecije kortizola kroz dan i na taj način smanjiti rizik od postpartalne depresije (Figueiredo i sur., 2014).

Društveni čimbenici

Društveni čimbenici koji dokazano doprinose mogućem razvoju postpartalne depresije jesu nedostatak emocionalne i financijske podrške, loši odnosi s partnerom i obitelji te nedostatak razumijevanja i empatije. Kod žena koje su tijekom trudnoće bile izložene fizičkom ili verbalnom nasilju, velika je mogućnost razvoja postpartalne depresije. Snažna je povezanost depresije s psihičkim nasiljem pa čak i ako je bilo prisutno bez fizičkog ili seksualnog nasilja. Ovisnost o duhanu povezana je s povećanom učestalošću razvoja postpartalne depresije. Od ostalih društvenih faktora, stalno zaposlenje doprinosi smanjenju rizika od razvoja depresije, dok niži stupanj obrazovanja i niski socioekonomski status povećavaju rizik od postpartalne depresije (Ghaedrahmati i sur., 2017; Ludermir i sur., 2010).

Stil života

U stil života ubrajaju se prehrambene navike, tjelovježba i ritam spavanja. Prehrana utječe na zdravlje svakog pojedinca bez obzira na komorbiditete pa tako zdrava, uravnotežena prehrana tijekom trudnoće može smanjiti rizik od razvoja depresije. U uravnoteženoj prehrani trebala bi se naći dovoljna količina povrća, voća, mahunarki, morskih plodova, mliječnih proizvoda, maslinovog ulja. Ono što bi se obavezno trebalo izbjegavati je brza hrana, preslana, preslatka i premasna hrana te alkohol. Trebala bi se obratiti pozornost na dovoljan unos vitamina, minerala i elemenata u tragovima iako ni za jedan dosad nije dokazana izravna povezanost s postporođajnom depresijom (Ghaedrahmati i sur., 2017).

Nepravilan san jedan je od čimbenika koji može doprinijeti razvoju depresije, a čest je zbog hormonalnih promjena u postpartalnom razdoblju i same brige o djetetu. Kronična neispavanost utječe na mentalno i fizičko zdravlje, socijalni kontakt, raspoloženje, imunosni sustav (Chang i sur., 2010).

Žene koje su bile tjelesno aktivne tijekom trudnoće, a pogotovo zadnjeg tromjesečja imaju manje vrijednosti u testovima koji mjere simptome depresije tijekom i nakon trudnoće. To potvrđuje takozvana "endorfinska hipoteza" koja objašnjava kako vježbanje potiče sintezu endogenih opioda koji djeluju analgetski i smanjuju simptome depresije. Dokazano je da tjelesna aktivnost djeluje na čovjeka tako da mu podiže raspoloženje, samopouzdanje i volju (Dinas i sur., 2011).

1.4.3. KLINIČKA SLIKA

Postpartalna depresija očituje se kliničkim simptomima velike depresivne epizode, a uključuje probleme sa spavanjem, anksioznost, iritabilnost, anhedoniju, potištenost, osjećaj preopterećenosti, suicidalne misli i strah da se naudi djetetu. Majka se osjeća neprihvaćenom i neprivlačnom te se udaljuje od okoline i svog partnera. Studije su pokazale kako je kod nekih žena prisutna slika da se otac ne brine, da odbacuje i dijete i nju samu pa se javljaju i partnerski problemi (Begić, 2021; Stewart i Vigod, 2016; Degmečić, 2014).

1.4.4. PROBIR I DIJAGNOZA

Posljedice koje postpartalna depresija ostavlja na majku i dijete, ali i ostatak obitelji su ozbiljne. Međutim, unatoč tome, čak 50% žena nema postavljenu dijagnozu. Zbog toga su vrlo važni testovi probira kako bi se osiguralo da svakoj ženi koja boluje od postpartalne depresije ista bude i dijagnosticirana na vrijeme (Ukatu i sur., 2018).

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje (DSM-5), za dijagnozu postpartalne depresije potrebna je prisutnost jednog od dva tipična simptoma depresije, a to su depresivno raspoloženje i gubitak interesa i uživanja u (gotovo) svim aktivnostima te barem pet ostalih simptoma kao što su promjena težine, insomnija ili hipersomnija, psihomotorna agitacija, osjećaj bezvrijednosti i krivnje, umor, gubitak koncentracije i suicidalne misli (American Psychiatric Association, 2013). Danas je dostupan veliki broj različitih testova za detekciju postpartalne depresije u peri- i postnatalnom periodu, a obuhvaćaju Edinburšku ljestvicu za postnatalnu depresiju (engl. *Edinburgh Postpartum Depression Scale-EPDS*), Ljestvicu probira postpartalne depresije (engl. *Postpartum Depression Screening Scale-PDSS*) i Upitnik o riziku trudnoće (engl. *Pregnancy Risk Questionnaire-PRQ*). Osim njih mogu se koristiti i uobičajeni testovi za depresiju kao što su Beckova samocojenska ljestvica za depresiju (engl. *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)*), Opći zdravstveni upitnik s 12 čestica (engl. *General Health Questionnaire-12 (GHQ-12)*), Centar za epidemiološke studije o depresiji (engl. *Center for Epidemiological Studies Depression-CES-D*) i Upitnik o zdravlju bolesnika verzija 2, 8 i 9 (engl. *Patient Health Questionnaire version 2, 8, and 9*).

Edinburška ljestvica za postnatalnu depresiju

Cox i sur. razvili su 1987. godine Edinburšku ljestvicu za postnatalnu depresiju i ona se najčešće koristi u kliničkoj i istraživačkoj praksi jer je dovoljno osjetljiva i specifična (Slika 3). Sastoji se od deset pitanja koja odgovaraju kliničkim simptomima depresije te se preporučuje da je žene ispune barem jednom tijekom trudnoće i barem jednom nakon poroda. Ukupan zbroj bodova iznosi 30, a sve veće od 10 ukazuje na veliku vjerojatnost postpartalne depresije. Vrijeme ispunjavanja upitnika je oko pet minuta, a od ostalih smjernica ističe se važnost odgovora na sva pitanja, odgovor na temelju raspoloženja i osjećaja prisutnih kroz zadnjih sedam dana, osiguranje privatnosti, iskrenost prilikom ispunjavanja te inzistiranje da žena samostalno odgovara na pitanja, osim ako je u pitanju nedovoljno poznavanje jezika ili poteškoće u čitanju (Cox i sur., 1987).

EDINBURŠKA LJESTVICA ZA POSTNATALNU
DEPRESIJU
J.L.Cox, J.M.Holden, R. Sagovsky
Odjel za psihijatriju, Sveučilište u Edinburghu

Ime i prezime:
Adresa:
Dob djeteta:

Obzirom da ste nedavno dobili dijete, voljeli bismo znati kako se osjećate. Molimo **PODCRTAJTE** odgovor koji najbliže opisuje kako ste se osjećali **POSLEDNJIH 7 DANA**, a ne samo kako se osjećate danas.

Ovdje je jedan primjer koji je već riješen.

Osjećala sam se sretno:

- Da, cijelo vrijeme
- Da, većinu vremena
- Ne, ne baš često
- Ne, nimalo

Ovo bi značilo: „Osjećala sam se sretno većinu vremena“ kroz protekli tjedan. Molimo ispunite ostala pitanja na isti način.

U posljednjih 7 dana:

- 1. Mogla sam se smijati i vidjeti smiješnu stranu stvari i događaja**
Jednako kao i inače
Ne baš onako kao inače
Definitivno ne kao inače
Uopće nisam mogla
- 2. S užitkom sam iščekivala stvari i događaje**
Jednako kao i inače
Relativno manje nego inače
Definitivno manje nego inače
Gotovo da i nisam

- 3. Nepotrebno sam krivila samu sebe kad su stvari krenule krivo**
Da, većinu vremena
Da, ponekad
Ne baš često
Ne, nikad
- 4. Bila sam uznemirena i zabrinuta bez valjanog razloga**
Ne, nimalo
Gotovo da nisam
Da, ponekad
Da, vrlo često
- 5. Bojala sam se i paničarila bez opravdanog razloga**
Da, dosta
Da, ponekad
Ne, ne mnogo
Ne, uopće ne
- 6. Imala sam osjećaj da stvari izmiču kontroli**
Da, većinu se vremena nisam mogla nositi s tim
Da, ponekad se nisam mogla nositi s tim dobro kao inače
Ne, većinu vremena sam se nosila s tim sasvim dobro
Ne, nosila sam se s tim dobro kao i inače
- 7. Bila sam toliko nesretna da sam imala problema sa spavanjem**
Da, većinu vremena
Da, ponekad
Ne prečesto
Ne, nikada
- 8. Osjećala sam se tužno i jadro**
Da, većinu vremena
Da, dosta često
Ne prečesto
Uopće ne
- 9. Bila sam toliko nesretna da sam plakala**
Da, većinu vremena
Da, dosta često
Samo prigodno
Ne, nikada
- 10. Imala sam misli da si naudim**
Da, dosta često
Ponekad
Gotovo da nisam
Nikad

Slika 3. Edinburška ljestvica za postnatalnu depresiju (prilagođeno prema Cox, Holden i Sagovsky, 1987)

Ljestvica probira postpartalne depresije

Ljestvicu probira postpartalne depresije osmislili su Beck i Gable 2000. godine, a sastoji se od 35 tvrdnji povezanih s depresijom i Likertove ljestvice u kojoj 0 znači „potpuno se ne slažem”,

a 5 „u potpunosti se slažem“. Ljestvica je podijeljena u dva dijela, od kojih prvi sadržava općenita pitanja o bolesniku (spol, dob, razina obrazovanja i tako dalje), a drugi dio je podijeljen na sedam dijelova, od kojih se svaki sastoji od dodatnih pet. Tih sedam dijelova zapravo pokriva simptome postpartalne depresije, a to su problemi sa spavanjem/problemi s hranom, anksioznost/nesigurnost, emocionalna krhkost, kognitivno oštećenje, gubitak sebe, krivnja/sram, razmišljanje o suicidu. Vrijeme predviđeno za rješavanje testa je pet do deset minuta, a u obzir se uzimaju osjećaji i stanja kroz protekla dva tjedna. Ukupan zbroj bodova je 135, ali ovisi o tome ispunjava li se kraća verzija ili cijeli upitnik. U kraćoj verziji, ako je zbroj bodova veći ili jednak 14, znači da postoje značajni simptomi postpartalne depresije. U cijeloj verziji ljestvice probira, ako je zbroj bodova između 60 i 79, govori se o značajnim simptomima postporođajne depresije, a ako je zbroj veći ili jednak 80 riječ je o pozitivnom probiru na postpartalnu depresiju (Cai i sur., 2019).

Upitnik o zdravlju bolesnika

Još jedan od korištenijih alata probira je Upitnik o zdravlju bolesnika. Sastoji se od devet pitanja na koje žene odgovaraju ovisno o učestalosti pojedinog od njih u odnosu na zadnja dva tjedna. Svaki odgovor nosi određeni broj bodova pa tako “uopće ne” nosi nula bodova, “nekoliko dana” jedan bod, “više od polovice dana” dva boda te “gotovo svaki dan” tri boda. Pitanja se odnose na smanjeni interes i zadovoljstvo u svakodnevnici, depresivno raspoloženje, probleme sa spavanjem (teškoće pri usnivanju, često buđenje ili previše spavanja), umor i manjak energije, slab apetit ili prejedanje, osjećaj krivnje ili bezvrijednosti, probleme s koncentracijom, usporenost ili hiperaktivnost, razmišljanje o suicidu. Ukupan zbroj bodova ≥ 15 označava ozbiljno stanje i potrebu za hitnom farmakoterapijom i psihoterapijom. Zbroj bodova između pet i devet znači da ženu treba pratiti i ponoviti test još koji put. Zbroj bodova između 10 i 14 predstavlja veliku mogućnost razvoja depresije te je u tom slučaju važno daljnje savjetovanje i plan liječenja, ponovna procjenu i eventualno farmakoterapija (<https://www.hiv.uw.edu/>). Posebnu pozornost treba posvetiti potvrdnim odgovorima na pitanja u EPDS i PHQ-9 koji se odnose na suicidalne misli, bez obzira na ukupne rezultate. Dijagnoza se ne postavlja isključivo na temelju navedenih testova, oni služe isključivo kao baza za daljnje preglede. Takvi kratki, jednostavni i brzi testovi olakšavaju liječnicima identificiranje bolesnika s rizikom (Mughal i sur., 2022).

1.4.5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kako bi se sa sigurnošću mogla dijagnosticirati postpartalna depresija, potrebno je isključiti druga psihijatrijska stanja koja imaju iste simptome.

Postpartalna tuga (engl. "baby blues") najblaži je i najčešći poremećaj koji se javlja kod oko 30 do 85% roditelja. Praćena je simptomima tuge, glavobolje, umora, plačljivosti, nestabilnog raspoloženja, razdražljivosti, a javlja se u prva dva do četiri dana nakon poroda. Promjene koje novopečena majka doživljava blage su i u pravilu prolaze spontano kroz dva tjedna te nije potrebna psihofarmakološka intervencija. Dakle, u usporedbi s postpartalnom depresijom, postpartalna tuga javlja se ranije, traje kraće i blažih je simptoma.

S druge pak strane, postoji **postporođajna psihoza**, ozbiljan poremećaj koji se javlja vrlo rijetko, ali zahtijeva hitno bolničko liječenje. Ona se javlja u 0,1-0,2% slučajeva, a praćena je halucinacijama, sumanutim idejama, brzim promjenama raspoloženja, nesanicom, emocionalnom labilnošću, suicidalnim mislima pa čak i čedomorstvom. Većina postpartalnih psihoza spada ili u bipolarnu poremećaje s psihotičnim oznakama ili depresivne epizode s psihotičnim oznakama, a njezina pojava očekuje se unutar prvog mjeseca nakon poroda. Za razliku od postpartalne depresije, postpartalna psihoza ozbiljniji je i teži poremećaj praćen psihotičnim epizodama, naglo nastaje, simptomi su intenzivniji i duljeg trajanja (Tablica 3).

Istraživanja su pokazala kako stanja poput hipotireoze i hipertireoze mogu dovesti do promjene raspoloženja, tako da se prateći razinu tireotropin stimulirajućeg hormona (TSH) i tiroksina (T4) treba isključiti bolest štitnjače kao mogući uzrok (Mughal i sur., 2022; Begić, 2021; Bobo i Yawn, 2014; Degmečić, 2014).

Tablica 3. Usporedba postpartalnih psihijatrijskih poremećaja (preuzeto iz Degmečić, 2014)

Poremećaj	Pojavnost (%)	Vremenski tijek	Klinička slika
Postpartalna tuga	50-85%	početak unutar prvog postpartalnog tjedna, povlači se za 10-14 dana	nestabilno raspoloženje, plačljivost, anksioznost, nesаница
Postpartalna depresija	6,8-16,5%	početak unutar prvog postpartalnog mjeseca, trajanje slično velikoj depresivnoj epizodi	depresivno raspoloženje, krivnja, anksioznost, strah da se naškodi bebi, obsesivne oznake

Postpartalna psihoza	0,1-0,2%	početak unutar prvog postpartalnog mjeseca, trajanje varijabilno, tjedni do mjeseci	dezorijentacija, konfuzija, deluzije, halucinacije, česte nagle promjene raspoloženja
-----------------------------	----------	---	---

1.4.6. OČINSKA POSTPOROĐAJNA DEPRESIJA

Osim majčinske postporođajne depresije, postoji i očinska koja je puno niže incidencije, ali jednako utječe na funkcionalnost i zdravlje cijele obitelji. Ona može biti posljedica već prisutne partneričine postpartalne depresije, ali i neovisna o njoj. Čimbenici rizika za razvoj očinske postpartalne depresije slični su onima za majčinsku depresiju, a simptomi se gotovo poklapaju. U većem riziku su muškarci koji već imaju povijest depresije, oni čija partnerica boluje od postpartalne depresije ili muškarci koji nisu zaposleni. U ostale čimbenike rizika ubrajaju se siromaštvo, bračne nesuglasice, neželjena trudnoća, stres, hormonalne promjene (Scarff, 2019; Goodman, 2004). Naime, i kod muškaraca se rođenjem djeteta mijenja status hormona. Razina testosterona se smanjuje i to utječe na smanjenu agresivnost, veću privrženost i angažiranost oko djeteta. Estrogen, prolaktin, kortizol i vazopresin rastu nakon rođenja djeteta i pozitivno utječu na odnos oca i novorođenčeta. Nizak testosteron direktno je povezan s mogućim razvojem depresije, a smanjena razina ostalih navedenih hormona dovodi do lošeg raspoloženja, nestrpljivosti, napetosti, poteškoća u povezivanju s djetetom, a time posljedično i do depresije (Kim i Swain, 2007). Za probir i dijagnozu koristi se Edinburška ljestvica postnatalne depresije (engl. EPDS) jer je validirana i za muškarce, a može se koristiti i Upitnik o zdravlju bolesnika (engl. PHQ-9) te obavezno podaci prikupljeni od osoba koje su bliske bolesniku.

Nakon rođenja djeteta, partneri se međusobno podupiru, tješe i pomažu. Ako žena oboli od depresije, muškarac ne može u njoj pronaći podršku te mu psihička prilagodba na nove uvjete predstavlja veći problem. Zato bi procjena muškarca čijoj je partnerici dijagnosticirana postpartalna depresija trebala biti standardna procedura. Dokazano je da očinska postporođajna depresija utječe negativno na razvoj djeteta. Djeca u takvom okruženju imaju veliki rizik da budu problematičnog ponašanja, agresivna, emocionalno nesigurna te da kasne u fizičkom, emocionalnom i socijalnom razvoju (Scarff, 2019; Goodman, 2004).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Postporođajna depresija u proteklih je dvadesetak godina postala pokazatelj da trudnoća nije za sve žene najradosnije razdoblje koje porodom donosi vrhunac sreće, ljubavi i ispunjenja, već ozbiljan psihički poremećaj kojeg je važno prevenirati, ali i liječiti ukoliko dođe do njega. To je aktualna tema o kojoj se malo govori i piše, a sve je češći problem koji i dalje u velikom broju slučajeva ostaje neprepoznat i neliječen (Pearlstein i sur., 2009). Važnost postporođajne depresije nije samo u narušavanju zdravlja žene, već i u direktnom utjecaju na zdravlje djeteta i funkcionalnost cijele obitelji.

Osim navedenog, važnost ove teme leži i u prisutnoj stigmatizaciji ljudi koji boluju od depresije u društvu. Mnoge su žene, zbog pritiska i srama, u strahu priznati kako se osjećaju.

Cilj ovog rada je ukazati na:

- najvažnije čimbenike koji mogu utjecati na razvoj postpartalne depresije
- prepoznavanje žena pod rizikom od postporođajne depresije
- dijagnosticiranje postporođajne depresije
- mogućnosti prevencije postporođajne depresije
- mogućnosti liječenja postporođajne depresije
- nove lijekove u fazama istraživanja

U ovom radu bit će stavljen poseban naglasak i na ulogu ljekarnika kod žena s postpartalnom depresijom.

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog diplomskog rada korištene su stručne knjige, znanstveni radovi iz bibliografskih baza kao što su National Center for Biotechnology Information, Pubmed, Medscape, LactMed te ostale mrežne stranice s relevantnim sadržajem. Baze su pretraživane prema sljedećim ključnim riječima: *postpartum depression, diagnose, screening, prevention, paternal postpartum depression, treatment, new drugs, pharmacist's role...* Konzultirane su i stranice nacionalne Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). U diplomski rad uključeno je 98 obrađenih literaturnih navoda, a za izradu je korišten Microsoft Office Word 2016.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. LIJEČENJE POSTPARTALNE DEPRESIJE

Postpartalna depresija je bolest koja, kao i svaka druga, zahtjeva liječenje. Liječenje je kompleksno jer je etiologija kompleksna - uključuje biološke, psihološke, socijalne, genetske faktore koje je potrebno pojedinačno detaljno procijeniti. Prvo je važno prepoznati žene pod rizikom, one koje pokazuju simptome te provesti testiranje. Liječnici imaju veliku ulogu u tome jer svaka osoba ima različite uzroke razvoja depresije ovisno o načinu života i obiteljskoj anamnezi koju sa sobom nosi. Klinički intervju, ako je bolesnik iskren i otvoren prema liječniku, ne može nadomjestiti nijedan drugi način dijagnostike. Kod svake osobe kod koje je ustanovljeno da se radi o postpartalnoj depresiji važno je istražiti koji su čimbenici rizika doveli do tog stanja, koji su protektivni čimbenici prisutni kod pojedinca, koja je težina bolesti kako bi se u konačnici mogao napraviti individualni plan liječenja (<http://www.psihijatrija.hr/site/>). Neliječena postpartalna depresija predstavlja rizik za daljnje zdravlje žene i za pravilan napredak djeteta. Posljedice postporođajne depresije vidljive na djetetu uključuju probleme sa spavanjem, neprestan plač, probleme i zaostajanje u motornom, kognitivnom, govornom, emocionalnom te socijalnom razvoju. Postpartalna depresija ugrožava odnos između majke i djeteta ograničavajući njihovo povezivanje. Majke koje boluju od postpartalne depresije sklone su povlačenju i odvajanju od djeteta, pokazivanju neprijateljstva, smanjenoj toplini i osjećajnosti, nezainteresiranosti, nisu sklone dojenju i ako se ne liječe postoji jako veliki rizik od suicida (Slomian i sur., 2019; Pearlstein i sur., 2009).

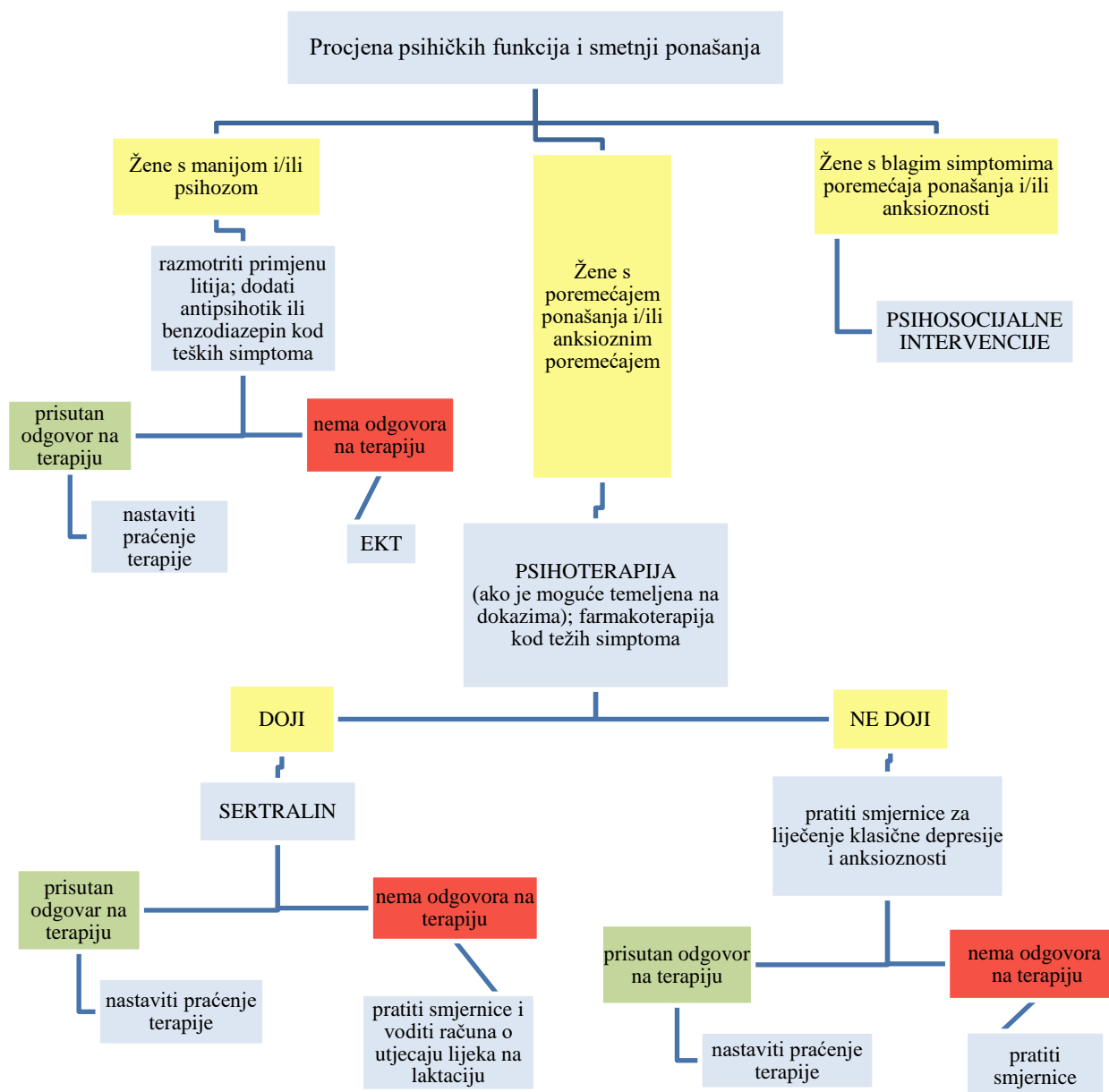
Prvi i osnovni preduvjet za uspješno liječenje je kvalitetan i iskren odnos pacijenta s liječnikom. Liječnik bi trebao pokazati empatiju, poštovanje, poticati prijateljski odnos i povjerenje te razuvjeriti pacijenta ako ima neutvrđene predrasude o bolesti. Ako pacijent osjeti da ga liječnik razumije, podržava, daje konkretne odgovore na njegova pitanja, uključuje u plan liječenja, uzima u obzir njegovo mišljenje, bit će puno otvoreniji, iskreniji te će liječnik moći bolje procijeniti njegovo stanje i sukladno tome kvalitetnije odrediti terapiju (<https://www.psihijatrija.hr/site/>). Na temelju procjene cjelokupnog stanja bolesnice donosi se plan liječenja koji može uključivati sljedeće metode koje su svoju učinkovitost dokazale u istraživanjima: farmakološko liječenje, psihoterapijske, psihosocijalne, neurostimulativne metode (Slika 4). Kada će se koristiti koja metoda određuje liječnik na temelju intenziteta simptoma, ostalih komorbiditeta, sposobnosti normalnog funkcioniranja bolesnika, željama i

osobnim zahtjevima bolesnika jer o tome uvelike ovisi koliko će bolesnik biti suradljiv i adherentan.

Za blage oblike postpartalne depresije prva linija je psihosocijalna pomoć kao što je poticanje potpore od žene bliskih osoba, izbacivanje negativnih i stresnih čimbenika, svakodnevna tjelesna aktivnost, dovoljno sna. Kod žena s umjerenom postporođajnom depresijom i ako psihosocijalne metode nisu dale rezultate, provodi se psihoterapija. Psihoterapija se može podijeliti na kognitivno-bihevioralnu, interpersonalnu, psihodinamsku (individualno ili u grupama). Kod teških oblika postpartalne depresije obavezna je farmakoterapija uz obaveznu kontinuiranu psihoedukaciju (<https://www.psihijatrija.hr/site/>). Kod postporođajnih depresija s rezistencijom na ostale oblike liječenja, s prisutnim suicidalnim mislima i kod kojih se javlja psihoza treba se razmotriti i opcija elektrokonvulzivne terapije (Stewart i Vigod, 2019).

Pokazano je da ženama s postpartalnom depresijom više odgovara psihoterapija nego farmakoterapija, pogotovo kod onih koje doje (O'Hara i Engeldinger, 2018). Koja se god metoda koristila, zadnji korak u svemu je evaluacija. Važno je pratiti suicidalni rizik, suradljivost u uzimanju terapije, učinkovitost korištene terapije, nuspojave, učinkovitost psihoterapije i psihosocijalnih intervencija.

Ciljevi liječenja postpartalne depresije su smanjenje i uklanjanje simptoma, povećanje kvalitete života, normalno funkcioniranje u svakodnevnim obavezama i odnosima te prevencija ponovnog razvoja bolesti (<https://www.psihijatrija.hr/site/>) (Tablica 4).



Slika 4. Smjernice za liječenje postpartalnih psihičkih poremećaja (preuzeto i prilagođeno prema Meltzer-Brody i sur., 2018a.)

Legenda: EKT-elektrokonvulzivna terapija

Tablica 4. Ključna opća razmatranja o liječenju postpartalne depresije (preuzeto i prilagođeno prema Bobo i Yawn, 2014.)

1. Čimbenici koji se trebaju razmotriti kod odabira liječenja		
<ul style="list-style-type: none"> • Ozbiljnost znakova i simptoma depresije • Trenutne medicinske i psihijatrijske dijagnoze • Prijašnja povijest depresije/ odgovor na terapiju • Trenutna medikacija (uključujući i OTC) • Preferencije bolesnika u vezi liječenja • Lokalna sredstva za mentalno zdravlje • Doji li žena ili ne • Psihosocijalna potpora 		
2. Kada je primjereno, uključiti bolesnikov sustav potpore u odluke o planiranju liječenja		
3. Razmisliti o vođenju slučajeva ili koordinatorici skrbi za žene koje ispunjavaju uvjete za takve usluge na temelju ekonomskih, logističkih i kliničkih čimbenika		
4. Stvoriti razuman plan mogućnosti terapije temeljen na težini simptoma depresije i odluke o dojenju. Na primjer:		
<i>OZBILJNOST</i>	<i>DOJENJE (DA/NE)</i>	<i>MOGUĆNOSTI</i>
Bлага do umjerena	Da ili ne	<p>→ Psihoterapija (interpersonalna ili kognitivno-bihevioralna) kao prva linija liječenja</p> <p>→ Slabiji dokazi podupiru indirektno savjetovanje za kratkoročnu korist</p>
Umjerena do teška	Ne	<p>→ Antidepresivi, sa ili bez psihoterapije</p> <p>→ Samo psihoterapija je i dalje razumna za mnoge, sve dok se simptomi depresije pažljivo prate</p> <p>→ Dodavanje antidepresiva postaje prioritet kod bolesnica koje ne reagiraju dobro na psihoterapiju</p>
Umjerena do teška	Da	→ Antidepresivi, sa ili bez psihoterapije

		<p>→Mnoge žene odluče da ne žele uzimati antidepresive. U tom slučaju, sama psihoterapija je razumna opcija sve dok se depresivni simptomi pažljivo prate.</p> <p>→Antidepresivi postaju prioritet kad se depresivni simptomi ne smanjuju ili se pogoršavaju unatoč nefarmakološkom liječenju ili kada su prisutni teški depresivni simptomi</p> <p>→Hospitalizacija, antipsihotici, i/ili EKT ako su prisutni psihotični simptomi</p>
<p>5. Razmotriti druge psihosocijalne mogućnosti terapije temeljene na individualnim čimbenicima bolesnice ili dostupnim resursima</p>		
<i>Razmotriti...</i>	<i>Kada...</i>	
grupnu psihoterapiju	<ul style="list-style-type: none"> - su simptomi depresije blagi do umjereni - može koristiti pacijenticama koje se bore s izolacijom ili slabom psihosocijalnom podrškom 	
bračnu terapiju ili terapiju za parove	<ul style="list-style-type: none"> - isto kao i gore, ali ima prednost ako bračna napetost ili problemi s partnerom jasno doprinose depresiji - IPT može otkriti interpersonalne čimbenike koji utječu na depresiju ako pacijentica preferira individualni psihoterapijski pristup, ako supružnik/partner nije voljan ili je nedostupan za terapiju ili ako lokalni resursi ne podržavaju bračnu terapiju/terapiju za parove 	
indirektno savjetovanje	<ul style="list-style-type: none"> -su simptomi depresije blagi i mogu se lako pratiti -ako je potrebno dugoročno liječenje, dostupni su i drugi resursi 	

podršku zajednice	-oni se ne smatraju samostalnom terapijom za postpartalnu depresiju -lokalne grupe podrške i organizacije mogu biti od pomoći pružanjem „peer-to-peer“ i ponekad logističke podrške
6. Prilikom odabira antidepresiva, uzeti u obzir prethodni odgovor na liječenje i dostupne podatke o sigurnosti korištenja za vrijeme dojenja:	
<ul style="list-style-type: none"> - prethodno učinkovitim antidepresivima treba dati prednost - inače sertralin, paroksetin, fluvoksamin i nortriptilin imaju najveću razinu dokaza o sigurnosti primjene kod dojenja temeljenu na niskoj izloženosti (iako nije odsutna) dojenčeta tijekom dojenja i najmanje prijavljenih nuspojava 	
7. Dojenčad majki koje su na antidepresivima trebaju biti praćene zbog mogućih nuspojava (navedene ispod). Razine antidepresiva u krvi dojenčadi općenito nije potrebno pratiti.	
<ul style="list-style-type: none"> • pospanost 	
<ul style="list-style-type: none"> • razdražljivost 	
<ul style="list-style-type: none"> • loše hranjenje 	
<ul style="list-style-type: none"> • slabo dobivanje na težini 	
8. Razmisliti o upućivanju u specijaliziranu službu za mentalno zdravlje:	
<ul style="list-style-type: none"> • kada je riječ o teškoj depresiji 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada depresija ne reagira na prvu liniju liječenja 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada postoji i anksioznost ili opsesija 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada postoji zlouporaba supstanci 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada postoji sumnja na bipolarni poremećaj 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada postoje suicidalne ili homicidalne misli (HITNO) 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada postoji ideja o čedomorstvu (HITNO) 	
<ul style="list-style-type: none"> • kada postoje psihotični znakovi i simptomi (HITNO) 	

4.2. NEFARMAKOLOŠKE MJERE

4.2.1. PSIHOSOCIJALNE INTERVENCIJE

Psihosocijalne intervencije prva su linija liječenja blagih simptoma postpartalne depresije, a mogu se koristiti i uz farmakološko liječenje. To su metode koje su niskog stupnja učinkovitosti, a temelje se na razgovoru i podršci oboljeloj osobi i obitelji. Cilj im je riješiti problem na način da se ženu potakne da sama brine o sebi, da bude fizički aktivna, da pokuša dovoljno spavati, da izbací sve negativne i potencijalno stresne događaje (National Collaborating Centre for Mental Health, 2010). Naime, istraživanja su pokazala kako i mala fizička aktivnost utječe na slabe do umjerene depresivne simptome te povećava mogućnost rješavanja istih (McCurdy i sur., 2017).

Najpoznatija psihosocijalna pomoć je takozvana *peer support* kada osoba koja je preboljela postpartalnu depresiju pomaže oboljeloj osobi dajući joj konkretne savjete, pružajući podršku i poštovanje. Svaka osoba koja sudjeluje kao pružatelj pomoći treba proći posebnu edukaciju za to. U ovom obliku intervencije ne postoji direktna stručna pomoć, može se odvijati u paru ili u grupi, može biti ograničenog vremenskog perioda ili kontinuirana. Osim susreta uživo, oni se mogu odvijati i preko telefona. Istraživanja su pokazala kako susret uživo nije pokazao značajno bolje rezultate od onog preko telefona, a obzirom na to da se za susret uživo pružatelji podrške moraju više vremenski obvezati, potiče se istraživanje i unapređenje podrške bazirane preko telefona. Postoji i psihosocijalna mjera gdje bolesnica sama uz pomoć stručnih knjiga i priručnika temeljenih na dokazima pokušava pobijediti svoju bolest. Prije početka takve intervencije stručna osoba treba objasniti bolesnici način provođenja i korištenja literature, pratiti i evaluirati učinkovitost provedenog (National Collaborating Centre for Mental Health, 2010). Ako kod bolesnice postoji ozbiljno oštećenje socijalnog i radnog funkcioniranja, treba se razmotriti primjena takozvanog *case managmenta*. *Casemanager* je osoba koja je upoznata s psihosocijalnim potrebama pacijentice te pomaže u provođenju liječenja, pruža joj podršku te koordinira različite službe potrebne za učinkovitu cjelokupnu terapiju. *Casemanager* može biti psihijatrijska patronažna sestra, socijalni radnik ili radni terapeut (<https://www.psihijatrija.hr/site/>).

4.2.2. PSIHOTERAPIJA

Psihoterapija je prva linija liječenja kod žena koje imaju umjerenu postpartalnu depresiju i kod onih koje ne odgovaraju na psihosocijalne mjere. Dostupne psihoterapijske metode su kognitivno-bihevioralna (KBT), interpersonalna (IPT), psihodinamska i online verzija kognitivno-bihevioralne terapije (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

Gotovo sve psihoterapijske tehnike koje se koriste u liječenju postpartalne depresije su relativno kratkog trajanja, od šest do dvadeset susreta, u prosjeku između deset i dvanaest susreta. Nadalje, sve su strukturirane i većinom prate terapijski priručnik (O'Hara i sur., 2018). O značajnosti psihoterapije govori i činjenica da se ista nalazi u službenim smjernicama za liječenje depresivnih poremećaja.

Ono što predstavlja glavnu barijeru psihoterapiji jest negativna stigma koja se u društvu povezuje s njomu, sram, nedostatak stručnjaka u tom području, nedostatak vremena, potrebe djeteta, briga o djetetu i financije (Pearlstein i sur., 2009).

4.2.2.1. Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT)

Početak kognitivno-bihevioralne terapije bio je 1960.-ih godina kada je Aaron Beck formulirao kognitivnu teoriju nastanka depresije (O'Hara i sur., 2018). Naime, Beck je primjetio da njegovi depresivni bolesnici pokazuju kognitivnu distorziju i spontane negativne misli. Beck ih je nazvao automatskim mislima i podijelio u tri kategorije, takozvanu negativnu kognitivnu trijadu (Chand i sur., 2022). Negativna kognitivna trijada sastoji se od negativnih misli prema sebi, svijetu i vlastitoj budućnosti (O'Hara i sur., 2018).

Postoji veliki broj različitih kognitivnih distorzija koja vode u psihopatologiju, a neka od njih su:

- **DIHOTOMNO RAZMIŠLJANJE**

Bolesnici razmišljaju na "crno-bijeli" način, vide samo dvije mogućnosti, dva moguća rješenja njihovih problema, a ne vide cijeli niz "sivih tonova" između te dvije krajnosti u kojem se također nalaze rješenja za njihove probleme.

- **PRETJERANA GENERALIZACIJA**

Bolesnici uzimaju jedan negativan događaj kao primjer onoga što se njima uvijek događa i na taj način opravdavaju svoje beznade i negativne misli o sebi, svom okruženju i budućnosti.

- **SELEKTIVNA APSTRAKCIJA**

Bolesnici su fokusirani samo na izolirane negativne aspekte koji se uklapaju u njihova negativna uvjerenja o sebi, svijetu i budućnosti, dok sve ostalo ignoriraju.

- **PROIZVOLJNI ZAKLJUČCI**

Bolesnici ne promišljaju o situaciji tražeći pravi odgovor, već pretpostavljaju i donose brze zaključke o tome što je netko mislio kad je rekao/napravio određenu stvar. Zaključak je uglavnom negativan, a bolesnik žrtva.

- **MINIMIZIRANJE**

Bolesnici pozitivne stvari koje im se dogode zanemaruju i umanjuju njihovu vrijednost karakterizirajući ih kao beznačajne za njih.

- **PERSONALIZACIJA**

Bolesnici pripisuju sebi i sebe okrivljuju za događaje koji negativno utječu na njih iako na sam događaj utječe različit broj drugih varijabli.

- **EMOCIONALNO RAZMIŠLJANJE**

Bolesnici razmišljaju i donose odluke na temelju onog kako se osjećaju, a ne objektivne stvarnosti (Chand i sur., 2022).

Kognitivno-bihevioralna terapija pomaže bolesnicima u identifikaciji takvih iskrivljenih misli i uči ih mijenjati način razmišljanja kako bi se bolje osjećali i djelovali, iako se situacija nije promijenila.

Ova je terapija strukturirana i vremenski ograničena na 10-20 susreta kroz 12-16 tjedana, a temelji se na činjenici da ono što čovjek misli utječe na ono kako se osjeća i ponaša (Stewart i Vigod, 2019). U terapiji je jako važna suradnja između psihoterapeuta i bolesnice kako bi zajedno došli do cilja, do promjene obrazaca razmišljanja, zaključivanja i ponašanja koji bi onda pozitivno utjecali na njen život i odnose s drugima. Većina psihoterapeuta prilagođava i

personalizira terapiju prema specifičnim potrebama svake bolesnice (Chand i sur., 2022). Terapija se može provoditi individualno ili u grupama (O'Hara i sur., 2018).

Prvi je korak u terapiji procjena bolesnice i stvaranje personaliziranog plana terapije koji se prilagođava od susreta do susreta. Bolesnica zajedno s psihoterapeutom odlučuje na kojim problemima želi raditi i što želi postići. Cilj KBT-e nije da bolesnica samo sluša, već i da primjenjuje ono što čuje (Chand i sur., 2022). Domaće zadaće su jedna od bitnih karakteristika KBT-e, a cilj im je potaknuti pacijenticu da radi na pokazanim tehnikama više od jednog sata tjedno, koliko provede na susretu s psihoterapeutom, kako bi joj ti obrasci postali rutina. Prilikom svakog sljedećeg susreta evaluira se domaća zadaća i raspoloženje pacijentice (<https://www.cybermed.hr/>). Brojne su studije dokazale visoku učinkovitost KBT-e u liječenju postpartalne depresije u odnosu na kontrolne skupine. Cuijpers i sur. (2013.) proveli su kratkoročnu meta-analizu KBT-e i pokazali da je KBT učinkovitija od svih drugih vrsta psihoterapija te da nema bitne razlike u rezultatima koje daje KBT i farmakoterapija. Istraživali su i kombinaciju KBT-e i farmakoterapije te dokazali kako zajedno daju bolje rezultate u smanjenju depresivnih simptoma od same farmakoterapije (Cuijpers i sur., 2013).

U današnjem modernom svijetu sve je češće korišten *online* oblik kognitivno-bihevioralne terapije. Carlbring i sur. (2018.) pokazali su da kompjuterizirana KBT i KBT licem u lice daju jednake rezultate u terapiji depresije, iako se smatra da su u tom području potrebna daljnja istraživanja na većem broju ispitanika (Carlbring i sur., 2018). Karyotaki i sur. (2017.) dokazali su da je internetska KBT učinkovita u liječenju depresije te da se može koristiti kao prva linija liječenja (Karyotaki i sur., 2017), pogotovo kod onih žena koje su u nemogućnosti ili ne žele KBT licem u lice ili farmakoterapiju (O'Hara i sur., 2018). MumMoodBooster internetska je stranica, ali ujedno i program napravljen s ciljem online liječenja postpartalne depresije. Ženama se nudi aktivni program od šest kognitivno-bihevioralnih terapija koji je za državljanke Australije u potpunosti besplatan. Velika je prednost *online* oblika KBT-e to što bolesnice same biraju vrijeme kada će slušati terapiju koja se odvija preko kompjutera ili mobitela. Bolesnice mogu pozvati i svoje partnere da se priključe te na taj način steknu znanje o postpartalnoj depresiji i očuvanju vlastitog emocionalnog zdravlja (<https://www.mumspace.com.au/>).

4.2.2.2. Interpersonalna terapija (IPT)

Kao i kognitivno-bihevioralna terapija, interpersonalna terapija specifično je napravljena i dobro proučena u području postpartalnih poremećaja kao što je i sama postpartalna depresija. Rezultati su vidljivi odmah nakon ciklusa terapija, ali i u periodu od šest mjeseci nakon prekida terapije, to jest u periodu praćenja bolesnice (Stewart i Vigod, 2019).

IPT je strukturirana psihoterapija koja je vremenski ograničenog trajanja od dvanaest do šesnaest tjedana i sastoji se od tri faze. U prvoj fazi psihoterapeut razgovorom pokušava utvrditi težinu bolesti, smjestiti depresiju u interpersonalni kontekst, ispitati bolesnikove prošle i sadašnje interpersonalne odnose, povezati prepoznate interpersonalne probleme sa stanjem depresije te objasniti bolesniku da je depresija izlječiva bolest (O'Hara i sur., 2000). Za razliku od psihodinamske terapije koja uzroke traži u prošlosti, interpersonalna terapija bavi se sadašnjim problemima. Glavni se uzroci traže u najčešćim problematičnim područjima iz kojih proizlaze socijalni problemi povezani s depresijom. Najveća od tih područja su tuga (gubitak voljene osobe), promjena uloga (postati majka, promjena radnog mjesta...), međuljudski sukobi (s partnerom, obitelji, prijateljima), međuljudski nedostatak (odsustvo nekog važnog životnog događaja i podrške). U svjetlu postpartalne depresije dolazi do prilagođavanja na majčinstvo, odlaska s radnog mjesta (bar privremeno), prilagodbe na nove uvjete u zajednici s partnerom (O'Hara i sur., 2018). Nakon što psihoterapeut procjeni koji je najznačajniji problem kod bolesnice, slijedi druga faza u kojoj se aktivno radi na tom problemu kroz razgovor, osvješćivanje, konkretne primjere i savjete kako se s time boriti te podrškom u cijelom procesu liječenja. Dakle, središnja faza može uključivati kontrolirano žalovanje, rješavanje međuljudskih sukoba kroz razgovor o ulogama, pomoć bolesniku da oplače staru ulogu i vidi pozitivne strane nove uloge. Uloga psihoterapeuta je podržavati i usmjeravati bolesnicu, a kad dođe neuspjeh pronaći novi način rješavanja kako bi sljedeći pokušaj bio uspješan. Kratko trajanje terapije ima ulogu pokrenuti bolesnicu da ne bude pasivna. U završnim se fazama bolesnici osvješćuju činjenica da se bliži kraj, vrednuje se napredak i ohrabruje za daljnju samostalnost. Bolesnice kroz ovakvu vrstu terapije uče međuljudske vještine koje kroz samo farmakološko liječenje ne mogu dobiti, a to su komunikacijske vještine koje im pomažu u stvaranju međuljudskih odnosa, snažnijoj socijalnoj potpori te većem samopouzdanju (Markowitz i Weissman, 2004).

O'Hara i sur. (2000.) proveli su istraživanje učinkovitosti IPT-e u koje je bilo uključeno 120 žena s dijagnozom postpartalnog poremećaja. Žene su nasumičnim odabirom podijeljene u dvije grupe - grupu na kojoj se provodila IPT te kontrolnu grupu koja je bila na listi čekanja za terapiju. U svakoj grupi bio je jednak broj nasumično odabranih žena sa i bez prethodnih

depresivnih epizoda. Interpersonalnu terapiju provodili su educirani psihoterapeuti koji su imali diplomu iz kliničke ili savjetodavne psihologije. Studija nije bila slijepa ni u jednom smjeru jer se smatralo nemogućim da žene kroz evaluaciju ne otkriju kojoj grupi pripadaju. Drugi i važniji razlog bio je uspostavljanje dobrog odnosa između kliničara i bolesnice kako bi se smanjilo eventualno kajanje bolesnica što su pristale na studiju, pogotovo onih koje su odabrane za kontrolnu grupu. Dobiveni rezultati mjereni su Hamiltonovom ocjenskom ljestvicom za depresiju (HRSD, eng. *Hamilton Rating Scale for Depression*) i išli su u prilog interpersonalnoj terapiji kojom su se u 12 tjedana značajno smanjili depresivni simptomi u odnosu na kontrolnu grupu koja nije bila na terapiji. Kod žena koje su bile na IPT-i zabilježeno je smanjenje HRSD bodova s 19,4 prije IPT-e na 8,3 nakon 12 tjedana IPT-e. Kod kontrolne grupe zabilježen je znatno skromniji pad HRSD bodova (s 19,8 na 16,8) (O'Hara i sur., 2000). Ovo i mnoga druga istraživanja dala su veliki značaj IPT-i u liječenju postpartalne depresije te pokazala da se ona sa sigurnošću može preporučiti ženama, pogotovo onima koje žele izbjeći farmakoterapiju.

4.2.2.3. Psihodinamska terapija

Ovaj tip terapije nastao je iz klasične psihoanalitičke teorije prema kojoj se proučavanjem nesvjesnih prošlih događaja može bolje razumjeti sadašnje ponašanje. Naime, psihoterapeuti koji se bave ovim područjem vjeruju kako iskustva još iz ranog djetinjstva imaju utjecaja na sadašnje ponašanje pojedinca. Uzimajući to u obzir, pomažući mladim majkama koje se bore s postporođajnom depresijom u otkrivanju i identificiranju tih iskustava, može se pomoći u procesu izlječenja same depresije (O'Hara i sur., 2018). Psihodinamska terapija ima najslabiji učinak od svih drugih tipova psihoterapije te na području njezine primjene nedostaju istraživanja pa se zbog toga uobičajeno daje prednost KBT-i. Ipak, važnost psihodinamske terapije vidi se u činjenici da je u kliničkoj praksi nemoguće izbjeći psihodinamski pristup, pogotovo kod bolesnica koje su imale rana, teška iskustva ili imaju prisutne komorbiditete (<https://www.psihijatrija.hr/site/>).

4.3.FARMAKOLOŠKE MJERE

Antidepresivna terapija razmatra se onda kada se simptomi postpartalne depresije ne poboljšavaju kroz psihoterapiju, kada su prisutni teži simptomi i zahtjevaju brzo liječenje ili kada ih bolesnik preferira više od psihoterapije (Stewart i Vigod, 2016). Terapija antidepresivima brojčano prednjači u odnosu na psihoterapiju. Kod farmakoterapije kontakt s liječnikom puno je rjeđi u odnosu na intenzivan broj susreta koje bolesnice imaju s psihoterapeutom kroz psihoterapiju, farmakoterapija ne zahtijeva kontinuiran rad na sebi i svom ponašanju te je u pravilu jeftinija od psihoterapije, osobito ako se koriste generički lijekovi. S druge strane, farmakoterapija ima i svoje nedostatke. Kao i svi drugi lijekovi, antidepresivi također izazivaju niz nuspojava. Ne postoji dokaz o tome koja količina antidepresiva u majčinom mlijeku može naškoditi djetetu, ali većina žena koje doje žele izbjeći bilo kakav rizik za dijete pa odlučuju ne koristiti antidepresivnu terapiju (O'Hara i sur., 2018).

4.3.1. FARMAKOTERAPIJA I DOJENJE

Kod žena koje doje, a boluju od postpartalne depresije potrebno je procijeniti potencijalnu korist antidepresivne terapije, potencijalni rizik izlaganja djeteta antidepresivima preko dojenja te negativne posljedice neliječenja postpartalne depresije na djetetov razvoj i ženino zdravlje. Dojenje ima važnu ulogu u rastu i razvoju djeteta kao što je već navedeno u poglavlju 1.4.2. Osim što majčino mlijeko sadrži hranjive tvari, dobre bakterije i protutijela, važno je za uspostavljanje povezanosti između majke i djeteta. Studije su pokazale različite nuspojave koje antidepresivi preko majčinog mlijeka mogu uzrokovati kod novorođenčadi. Upravo je zbog toga važno, prije uvođenja antidepresiva u terapiju, ispitati njihov učinak na laktaciju. Preporuke i utjecaj pojedinog antidepresiva na dojenje navedeni su u narednom poglavlju kod svake od skupina antidepresiva. Kada se ženi odluči uvesti antidepresiv u terapiju, preporuka je započeti s najnižom dozom koja se titrira prema višim dozama dok se kontinuirano prati moguća pojava nuspojava kod djeteta. Neke od mogućih nuspojava koje se mogu pojaviti kod djeteta jesu iritabilnost, sedacija, slabo dobivanje na težini, teškoće pri hranjenju. Nuspojave se najčešće javljaju kod novorođenčadi starih do 8 tjedana, kod onih koji su rođeni prije termina i kod onih koji već imaju neki zdravstveni problem.

Kako bi se smanjila izloženost djeteta antidepresivima, može se izbjegavati dojenje u vrijeme kad razina antidepresiva u majčinu mlijeku zaprima vršne vrijednosti. Ako je došlo do

nuspojava kod djeteta, postoje sljedeće opcije: smanjenje doze antidepresiva, polovični ili potpuni prestanak dojenja ili promjena antidepresiva. Pri donošenju ovakvih odluka važna je suradnja pedijatra i psihijatra (Pearlstein i sur., 2009).

Relativna doza u dojenčadi (RID, eng. *relative infant dose*) predstavlja izloženost dojenčeta antidepresivnom lijeku kroz majčino mlijeko. Računa se tako da se omjer procijenjene doze u dojenčetu i majčine doze pomnoži sa sto. Prihvatljiva vrijednost RID-a za dojenje je 10% i manje (Anderson, 2021). Utjecaj svake od skupina antidepresiva na dojenje opisana je u narednim poglavljima.

Iako su istraživanja pokazala slabe nuspojave i nemjerljive razine antidepresiva kod dojenčadi, dugoročne posljedice izlaganja djeteta antidepresivima na kognitivni, motorički i neurološki razvoj, kao i na cjelokupno ponašanje i dalje ostaju nedovoljno razjašnjene (Pearlstein i sur., 2009).

4.3.2. ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi su lijekovi koji se primarno koriste u liječenju depresije. Dije se na različite skupine ovisno o mehanizmu njihova djelovanja. Ne postoji idealan antidepresiv za sve bolesnike pa odabir antidepresiva treba biti temeljen na ozbiljnosti simptoma, prethodnom odgovoru na terapiju, komorbiditetima, medikacijskoj povijesti, preferencijama bolesnika, životnom stilu, odluci o dojenju te kliničkom iskustvu liječnika. Osim toga, važno je voditi računa o nuspojavama, sigurnosti i cijeni lijeka. Prema smjernicama, nakon što se postigne remisija, preporučuje se nastavak terapije kroz najmanje šest do devet mjeseci. Sve antidepresive karakterizira njihov odgođeni učinak pa se za procjenu učinkovitosti odabranog antidepresiva uzima period od 6 do 12 tjedana. Kroz to vrijeme, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti, a dozu titrirati ovisno o terapijskom odgovoru. Ako nije postignut pozitivan odgovor na terapiju, a za kliničare to znači 50%-tno smanjenje depresivnih simptoma, doza antidepresiva može se titrirati prema najvećoj dozvoljenoj terapijskoj dozi. Ako odgovor nije postignut ni pri najvećoj dozi antidepresiva ili ako se nuspojave javljaju i pri smanjenim dozama antidepresiva, preporuka je uvesti lijek različitog mehanizma djelovanja (za lijekove unutar iste skupine smatra se da su različitog mehanizma djelovanja). Prije prelaska na drugi antidepresiv obavezno je procijeniti bolesnikovu adherentnost i suradljivost. (<https://www.psihijatrija.hr/site/>) Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) izdala je upozorenje ("black box") o riziku povećanja suicidalnosti kod bolesnika mlađih od 25 godina koji su na terapiji antidepresivima (Katzung i sur., 2012).

4.3.2.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina spadaju u drugu generaciju antidepresiva, najpoznatiji su i najčešće korišteni u liječenju postpartalne depresije. Karakterizira ih niska toksičnost pri potencijalno mogućem predoziranju i manje se povezuju s teškim nuspojavama, zbog čega imaju prednost pred ostalim skupinama antidepresiva. SSRI-jevi s najvećim brojem randomiziranih kontroliranih studija u liječenju postpartalne depresije jesu sertralin i fluoksetin (Kroska i Stowe, 2020). Ostali koji spadaju u ovu skupinu su fluvoksamin, citalopram, escitalopram i paroksetin. Prijelaz sa SSRI-jeva na druge antidepresive razmatra se onda kada izostane njihov terapijski učinak ili ako bolesnik razvije nuspojave koje se smanjenjem doze ne povuku (Mughal i sur., 2022).

Dvostruko slijepa studija koju su proveli Hantsoo i sur. (2013.) bavila se učinkovitošću SSRI (sertralina) u terapiji postpartalne depresije u usporedbi s placebom. Rezultati su pokazali kako terapija sertralinom pokazuje puno veći odgovor na smanjenje depresivnih simptoma (59%) od placeba (26%) te dvostruko veću stopu remisije (53% u odnosu na 21%) (Hantsoo i sur., 2014).

- ***Farmakodinamika***

Temelj djelovanja SSRI-jeva leži u monoaminskoj teoriji prema kojoj je deplecija monoamina ključna za nastanak depresije. Kao što im samo ime govori, SSRI-jevi inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i na taj način povećavaju koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini. To rade tako da inhibiraju serotoninski transporter (SERT) na presinaptičkom neuronu uslijed čije neaktivnosti raste koncentracija serotonina u sinaptičkoj pukotini koji se onda može vezati na svoje postsinaptičke receptore i manifestirati daljnji učinak. Za razliku od ostalih skupina antidepresiva, SSRI-jevi gotovo i nemaju učinak na druge monoamine, kao što su noradrenalin i dopamin, što se povezuje s posljedično manjim brojem nuspojava (Katzung i sur., 2012).

- ***Farmakokinetika***

Sertralin i citalopram imaju linearnu farmakokinetiku, a paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin pokazuju nelinearnu farmakokinetiku. Vrijeme poluraspada fluoksetina je 4-6 dana, a njegovog aktivnog metabolita norfluoksetina čak 7-15 dana. Fluvoksamin, sertralin i paroksetin imaju vrijeme poluraspada oko 20h, a (es)citalopram oko 30h. Bioraspodivnost im se kreće između 50 i 90%. Svi se metaboliziraju u jetri putem citokroma P450, a ujedno su i njegovi inhibitori

zbog čega stupaju u brojne interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju na isti način. Fluoksetin, paroksetin i sertralin inhibitori su CYP2D6, a fluvoksamin CYP1A2 i CYP3A4. Svi se najvećim dijelom izlučuju renalno, osim citaloprama i escitaloprama koji se većim dijelom izlučuju putem jetre (Edinoff i sur., 2021a).

- **Nuspojave**

Nuspojave svih SSRI-jeva posljedica su jake selektivne inhibicije SERT-a. Oni povećavaju serotoninergički tonus u mozgu, ali i u ostatku tijela. Povećana serotoninergična aktivnost u crijevima može dovesti do mučnine, gastrointestinalnih smetnji, proljeva, ali sve su te nuspojave kratkotrajne i prolaze kroz prvih par tjedana terapije. Zbog povećane serotoninergičke aktivnosti u području leđne moždine i iznad nje, moguća je pojava seksualne disfunkcije koja je česti razlog odustajanja od terapije, pogotovo kod mlađih osoba. Kod nekih pacijenata uzrokuju povećanje tjelesne težine, osobito paroksetin. Fluoksetin ima ekscitirajući učinak zbog čega se ne bi trebao uzimati navečer, dok paroksetin i fluvoksamin imaju izrazito sedirajući učinak (Katzung i sur., 2012). Citalopram i escitalopram mogu dovesti do produljenja QT-intervalu koja je o dozi ovisna nuspojava. Uz SSRI-jeve vežu se i nepoželjne reakciju u obliku fotosenzitivnosti, modrica, pruritisa, alopecije i urtikarija (Edinoff i sur., 2021a). Primjena SSRI-jeva kod starijih osoba, onih koji koriste lijekove koji mogu oštetiti gastrointestinalnu sluznicu ili lijekove koji interferiraju s procesima koagulacije, postoji veliki rizik od krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. U studijama je primijećena i pojava ekstrapiramidalnog sindroma (distonija, parkinsonizam, diskinezija, atakizija) te serotoniniskog sindroma. Serotoniniski sindrom može se javiti kod korištenja lijekova koji dovode do pojačane aktivnosti serotoniniskog sustava (<https://www.psihijatrija.hr/site/>). Najčešće se javlja pri primjeni kombinacije lijekova koji djeluju na isti način na koncentraciju serotonina, ali zabilježeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma kad su SSRI bili u monoterapiji. U tim je slučajevima bila riječ o predoziranju ili o zamjeni SSRI terapije bez prethodnog “wash out” perioda i pažljive titracije (Edinoff i sur., 2021a).

- **Dojenje**

Od SSRI-jeva najmanji RID (relativna doza u dojenčadi, objašnjeno u poglavlju 4.3.1.) imaju sertralin (~0,5%) i paroksetin (~1-1,5%). Istraživanja su pokazala kako je kod dojenčadi, čije majke uzimaju sertralin ili paroksetin, nemjerljiva razina tih antidepresiva što govori o njihovoj sigurnosti primjene tijekom dojenja. S druge strane, farmakokinetika fluoksetina je izrazito nepovoljna za dojenje. RID vrijednost za fluoksetin iznosi 6% i to bi bilo prihvatljivo da

fluoksetin nema izrazito dugo vrijeme poluraspada i aktivni metabolit s dugim vremenom poluraspada. Pretpostavlja se da se zbog toga fluoksetin nakuplja u dojenčadi i njegova RID vrijednost raste >20% majčine doze. Nuspojave koje su primjećene kod dojenčadi bile su kolike, iritabilnost, uznemirenost, pospanost. Poremećaj u rastu i razvoju nije zamijećen kod djece praćene do godine dana. Citalopram ima RID vrijednost od 4% do 8%, a escitalopram ~3,5-4% (Anderson, 2020).

4.3.2.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*)

Predstavnici ove skupine antidepresiva su duloksetin i venlafaksin. Cohen i sur. (2001.) proveli su 8-tjednu studiju učinkovitosti venlafaksina u terapiji postpartalne depresije na 15 žena koje su kao komorbiditet imale anksioznost. Pokazali su da je venlafaksin uspješno doveo do remisije depresije i do drastičnog smanjenja anksioznih simptoma (Cohen i sur., 2001).

- ***Farmakodinamika***

Vežanjem na serotoninski transporter (SERT) i norepinefrinski transporter (NET), inhibiraju vežanje serotonina i noradrenalina, njihovu ponovnu pohranu i povećavaju njihovu koncentraciju u sinaptičkoj pukotini. Venlafaksin je slabi inhibitor NET-a, dok je duloksetin podjednak inhibitor i NET-s i SERT-a. Svojim mehanizmom djelovanja, kao i SSRI-jevi, podupiru monoaminsku teoriju nastanka depresije (Katzung i sur., 2012).

- ***Farmakokinetika***

Venlafaksin se ekstenzivno metabolizira u jetri putem CYP2D6 do aktivnog metabolita O-desmetilvenlafaksina. I venlafaksin i njegov metabolit imaju vrijeme poluraspada oko 11 sati i najmanje od svih antidepresiva vežu se na proteine plazme (27-30%). Unatoč jako kratkom vremenu poluraspada, venlafaksin se dozira jednom dnevno. Za razliku od samog venlafaksina (4-8%), O-desmetilvenlafaksin eliminira se čak 45% u nepromijenjenom obliku. Duloksetin se također dobro apsorbira, ima kratko vrijeme poluraspada (oko 12 sati) i dozira se jednom dnevno. On se jako veže na proteine plazme (97%) i podliježe ekstenzivnom oksidativnom metabolizmu putem CYP2D6 i CYP1A2 (Katzung i sur., 2012).

- **Nuspojave**

Obzirom da djeluju na SERT, nuspojave vezane za serotoninski sustav iste su kao i kod prethodno navedenih SSRI-jeva. Osim njih, nuspojave mogu biti povezane i s djelovanjem na noradrenalinski sustav. U tom slučaju moguće je povećanje krvnog tlaka, otkucaja srca, aktivacije središnjeg živčanog sustava što se manifestira u obliku insomnije, agitacije i anksioznosti (Katzung i sur., 2012).

- **Dojenje**

Venlafaksin je najstariji predstavnik SNRI-jeva i zato ima i najviše podataka o sigurnosti prilikom dojenja. Pronađene su veće koncentracije njegovog metabolita desvenlafaksin u mlijeku za razliku od samog venlafaksina zbog dužeg vremena poluraspada. Vrijednosti desvenlafaksina u serumu dojenčeta su varijabilne i kreću se od nemjerljivih pa sve do 37% majčinskih serumskih vrijednosti. Većina dojenčadi izložena venlafaksinu i desvenlafaksinu nemaju štetne posljedice i njihov razvoj teče normalno. Zabilježeno je par slučajeva u kojima su prijavljene pospanost i agitacija.

Duloksetin se u vrlo malim količinama izlučuje u majčino mlijeko te ima RID vrijednost <1%. Nisu zabilježene neželjene reakcije, ali provedenih istraživanja i dokaza za njega je malo (Andersson, 2020).

4.3.2.3. Triciklički antidepresivi (TCA, eng. *tricyclic antidepressants*)

Triciklički antidepresivi spadaju u prvu generaciju antidepresiva. U njih se ubrajaju amitriptilin, klomipramin, tetraciklički antidepresiv maprotilin, dezipramin, doksepin. Oni su prema smjernicama tek druga ili treća linija liječenja zbog svoje potencijalne letalne toksičnosti ako dođe do predoziranja, zbog ozbiljnih interakcija s drugim lijekovima te ozbiljnih i brojnih nuspojava (Katzung i sur., 2012). Jedino je nortriptilin istraživan u terapiji postpartalne depresije. Wisner i sur. (2006.) istraživali su razliku u terapijskom odgovoru sertralina u odnosu na nortriptilin (TCA). Rezultati su pokazali da nema značajne razlike u odgovoru između dva istraživana antidepresiva kroz 4,8 i 24 postpartalna tjedna (Frieder i sur., 2019).

- **Farmakodinamika**

TCA imaju više mehanizma djelovanja, odnosno djeluju na velik broj različitih receptora i transportera. Kao i SSRI-jevi i SNRI-jevi inhibiraju serotoninergični i noradrenalinski

transporter. Osim toga, neselektivno inhibiraju muskarinske (M1), histaminske (H1), α -adrenergične (α_1) receptore i natrijeve kanale (Gillman, 2007). Međusobno se razlikuju prema afinitetu za serotoninski i noradrenalinski transporter. Na primjer, klomipramin ima mali afinitet za NET, a desipramin i nortriptilin su selektivniji za NET (Katzung i sur., 2012).

- ***Farmakokinetika***

Svi TCA brzo se apsorbiraju nakon oralne primjene, vežu se u velikom postotku za proteine plazme i imaju velik volumen distribucije. Metaboliziraju se putem CYP450 koji katalizira reakcije demetilacije, aromatske hidroksilacije, a zatim se nakon glukuronidacije eliminiraju putem bubrega (Gillman, 2007).

- ***Nuspojave***

U odnosu na sve druge antidepresive TCA imaju najviše nuspojava zbog svoje neselektivnosti te brojnosti receptora i transportera na koje djeluju. Zbog učinka na muskarinske receptore mogu uzrokovati antikolinergičke nuspojave kao što su suhoća usta, konstipacija, retencija urina, zamagljen vid, konfuzija. Inhibicijom histaminskih receptora dovode do sedacije i povećanja tjelesne težine. Blokadom α -adrenergičkih receptora mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju, a u visokim dozama dovode do poremećaja srčanog ritma (Katzung i sur., 2012).

- ***Dojenje***

Prva linija, uz sertralin i paroksetin, smatra se i nortriptilin, aktivni metabolit amitriptilina, čije su vrijednosti u serumu dojenčadi nemjerljive. Jedini triciklički antidepresiv kod kojeg su zabilježene ozbiljne nuspojave jest doksepin. U literaturi je opisan slučaj 8 tjedana starog dojenčeta koje je pronađeno blijedo, mlohavo, pospano i slabog disanja četiri dana nakon što je majci povećana doza doksepina s 10 mg dnevno na 25 mg tri puta dnevno. U drugom je slučaju dojenče slabo sisalo i gutalo, bilo je hipotonično, povraćalo je i gubilo na težini, pri čemu je majka uzimala doksepin u dozi od 35 mg prije spavanja. Zbog tih zabilježenih slučajeva, preporuka je da se doksepin izbjegava tijekom dojenja (Anderson, 2020).

4.3.2.4. Inhibitori monoaminooksidaze (MAO-I)

Ova skupina antidepresiva pripada prvoj generaciji i može se podijeliti na neselektivne ireverzibilne inhibitore (fenelzin i trancilpromin) i selektivne reveribilne inhibitore (moklobemid). Neselektivni ireverzibilni inhibitori ne koriste se u svrhu liječenja postpartalne depresije (Katzung i sur., 2012).

- ***Farmakodinamika***

Mehanizam djelovanja moklobemida temelji se na selektivnoj inhibiciji enzima monoaminooksidaze koja je odgovorna za razgradnju monoamina serotonina, noradrenalina i dopamina. Uslijed inhibicije dolazi do povećanja koncentracije monoamina u sinaptičkoj pukotini. Ovakav mehanizam djelovanja govori u prilog monoaminske teorije o depleciji monoamina, kao i kod prethodno spomenutih antidepresiva.

- ***Farmakokinetika***

Nakon peroralne primjene, moklobemid se u potpunosti apsorbira iz probavnog trakta, afinitet vezanja za proteine plazme mu je nizak, a volumen distribucije visok. Metabolizira se u jetri putem CYP450, a eliminira se renalnim putem (<https://www.halmed.hr/>).

- ***Nuspojave***

Najčešće nuspojave koje uzrokuju MAOI su ortostatska hipotenzija i povećanje tjelesne težine. Od ostalih nuspojava navode se suhoća usta, konfuzija, mučnina, dijareja, konstipacija, serotoninški sindrom (Katzung i sur., 2012).

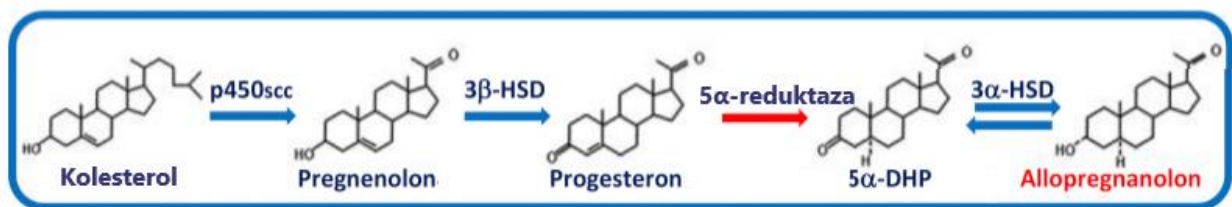
- ***Dojenje***

Studije za moklobemid pokazale su RID vrijednost od 1-4%, bez ozbiljnih nuspojava te normalan rast i razvoj dojenčeta (Andersson, 2021).

4.3.3. SPECIFIČNI LIJEKOVI ZA POSTPARTALNU DEPRESIJU

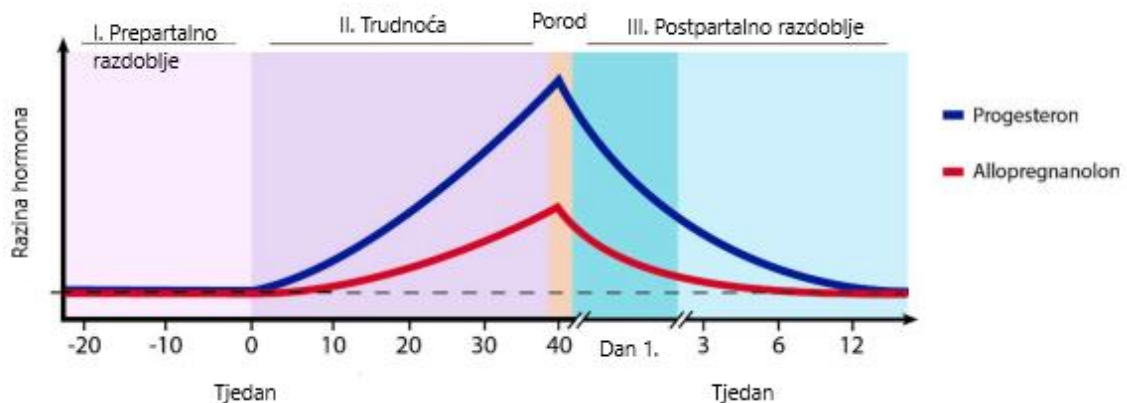
Mnoge žene koje su se liječile od postpartalne depresije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina nisu ostvarile adekvatan odgovor na terapiju ili potpuni oporavak od depresivnih simptoma (Azhar i Din, 2022). Uz to, antidepresivi dostupni na tržištu nisu

specifični u liječenju postpartalne depresije i njihov početak djelovanja je odgođen. Zbog svega navedenog pokazala se hitna potreba za novim specifičnim lijekovima za ovu indikaciju. U poglavlju 1.4.2. spomenuta je uloga alopregnanolona u etiologiji postpartalne depresije i taj podatak iskorišten je u dizajniranju novog lijeka koji bi bio specifičniji za indikaciju postporođajne depresije te koji bi djelovao brže u odnosu na odgođeno djelovanje antidepresiva dostupnih na tržištu. Alopregnanolon (3 α -hidroksi-5 α -pregnan-20-on) je neurosteroid koji nastaje u mozgu iz progesterona djelovanjem 3 α -hidroksisteroid dehidrogenaze. Sinteza započinje od molekule kolesterola koji u mitohondriju djelovanjem citokroma P450 prelazi u pregnenolon, a on pomoću 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaze u progesteron (Paul i sur., 2020) (Slika 5).



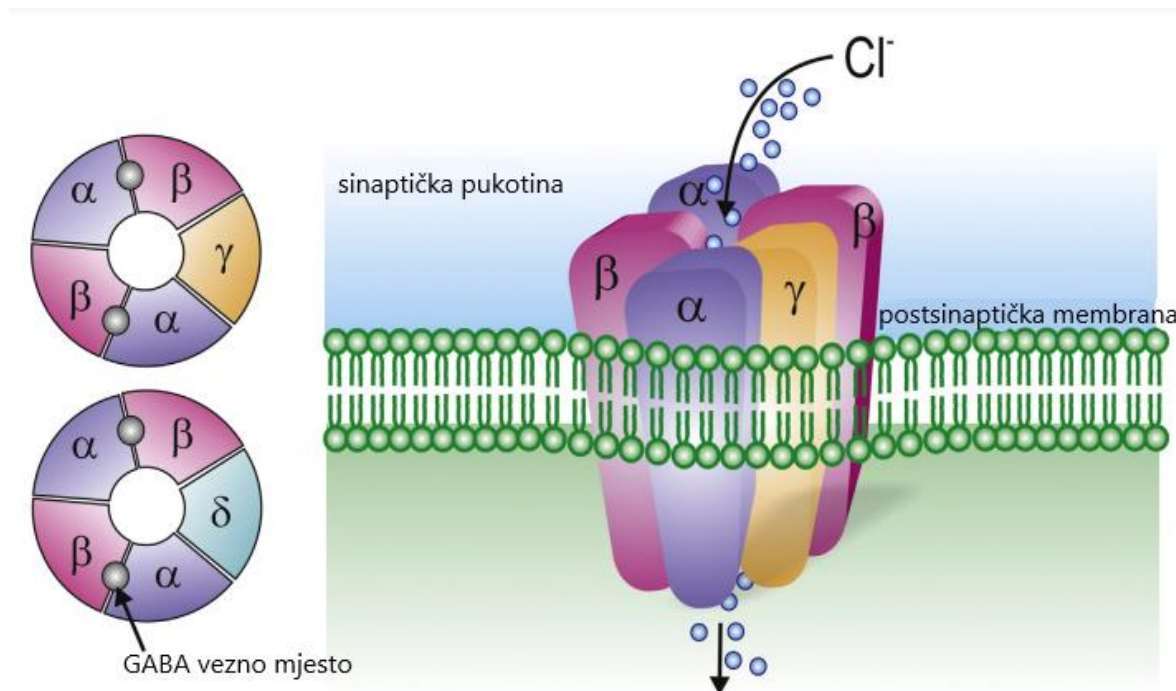
Slika 5. Prikaz biosinteze alopregnanolona (preuzeto i prilagođeno prema Paul i sur., 2020.)

Koncentracija alopregnanolona, kao i progesterona, raste tijekom trudnoće, postiže vršne koncentracije u trećem tromjesečju, a nakon poroda naglo pada (Slika 6). Upravo taj nagli pad smatra se jednim od potencijalnih uzroka nastanka postpartalne depresije. Istraživanja su pokazala kako u placenti postoje dvije izoforme enzima 5 α -reduktaze koje su odgovorne za povećanje koncentracije alopregnanolona u trudnoći, kako kod majke tako i kod fetusa.



Slika 6. Prikaz fluktuacije progesterona i alopregnanolona u razdoblju prije, tijekom i nakon trudnoće (preuzeto i prilagođeno prema Meltzer-Brody i Kanés, 2020.)

Za razliku od progesterona, alopregnanolon se ne veže na progesteronske receptore, već djeluje kao pozitivni alosterički modulator $GABA_A$ receptora na neuronima, pojačavajući učinak $GABA-e$ (γ -aminomaslačna kiseline), glavnog inhibitornog neurotransmitora u mozgu (Brunton i sur., 2014). $GABA_A$ receptor transmembranski je protein koji se sastoji od 5 podjedinica između kojih se nalazi kanal selektivno propusan za kloridne ione. Postoji 19 podjedinica koje mogu graditi $GABA_A$ receptor, a to su α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π i ρ 1-3. Najčešći oblik $GABA_A$ receptora građen je od 2α , 2β i γ 2 ili δ podjedinice (Walton i Maguire, 2019). Inhibicija u središnjem živčanom sustavu posredovana $GABA$ -om može biti fazna i tonička, ovisno o lokaciji i podjedinicama koje grade sam $GABA_A$ receptor. Fazna inhibicija je prolazna i posredovana sinaptičkim $GABA_A$ receptorima, a događa se kada se egzocitozom otpusti nenadano velika količina $GABA-e$ iz presinaptičkog vezikula u sinaptičku pukotinu koja aktivira postsinaptičke $GABA_A$ receptore. Tonička inhibicija je trajna i za nju su zaduženi ekstrasinaptički $GABA_A$ receptori (Frieder i sur., 2019). Alopregnanolon može modulirati djelovanje sinaptičkih i ekstrasinaptičkih $GABA_A$ receptora. Nakon vezanja $GABA-e$ čije je vezno mjesto između α i β podjedinice, otvara se kloridni kanal kojim prolaze ioni klora i uzrokuju hiperpolarizaciju postsinaptičke stanične membrane (Brunton i sur., 2014) (Slika 7).



Slika 7. Građa $GABA_A$ receptora (preuzeto i prilagođeno prema Brunton i sur., 2014.)

4.3.3.1. BREKSANOLON

U ožujku 2019. godine, Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je lijek breksanolon (SAGE-547 injekcija), zaštićenog naziva Zulresso[®], za terapiju postpartalne depresije.

Breksanolon je sterilna, prozirna otopina alopregnanolona koncentracije 5mg/ml i 250mg/ml sulfobutileter- β -ciklodekstrina (Kanes i sur., 2017). Prije upotrebe, smjesu je potrebno razrijediti vodom za injekcije do izotonične otopine za intravensku primjenu. Namijenjen je za jednokratnu kontinuiranu primjenu kroz 60-satnu infuziju. Molekularna formula glasi $C_{21}H_{34}O_2$, a molekularna masa iznosi 318.5 Da (<https://www.fda.gov/>).

Doziranje se provodi na način naveden u tablici 5.

Tablica 5. Prikaz doziranja breksanolona (preuzeto i prilagođeno prema Powell i sur., 2019.)

VRIJEME (h)	DOZA
0-4	inicijalna doza od 30 μ g/kg/h
4-24	povećati na 60 μ g/kg/h
24-52	povećati na 90 μ g/kg/h (ako pacijent ne podnosi ovu dozu, potrebno ju je smanjiti nazad na 60 μ g/kg/h)
52-56	smanjiti na 60 μ g/kg/h
56-60	smanjiti na 30 μ g/kg/h

- **Učinkovitost**

Do sada su provedene i evaluirane tri studije, jedna u fazi 2 kliničkih ispitivanja, a druge u 3. fazi kliničkih ispitivanja breksanolona kod žena s postpartalnom depresijom.

Kanes i sur. (2017.) proveli su studiju na 21 ženskoj osobi koje su bile podijeljene u skupinu koja je primala breksanolon i na skupinu koja je primala placebo (Kanes i sur., 2017). Procjena težine bolesti provedena je pomoću Hamiltonove ocjenske ljestvice za depresiju (HAM-D) koja u obzir uzima depresivno raspoloženje, krivnju, suicidalne misli, insomniju, rad i aktivnost, usporenost, agitaciju, anksioznost, somatske i genitalne simptome, hipohondriju, promjene u tjelesnoj težini. Prema HAM-D teška depresivna epizoda definirana je vrijednostima ≥ 26 , a umjerena vrijednostima između 20 i 25 (Powell i sur., 2019). Ženske osobe koje su sudjelovale u studiji bile su u dobi od 18 do 45 godina s dijagnozom teške postporođajne depresije (HAM-

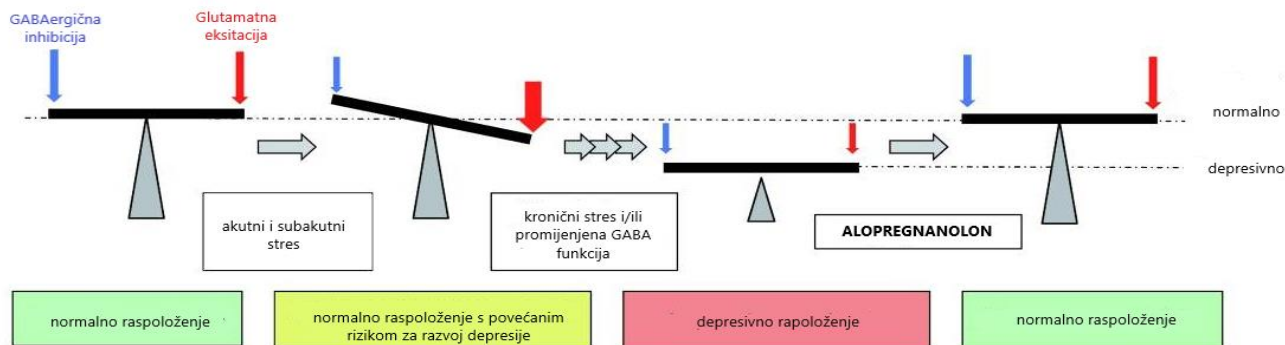
$D \geq 26$). Sudionice su praćene do 30. dana nakon primanja breksanolona. Na kraju šezdesetosatne infuzije, došlo je do smanjenja HAM-D bodova za 21 kod skupine koja je primala breksanolon te za 8,8 kod skupine na placebo. Kod sedam od deset sudionica iz ispitivane skupine došlo je čak do remisije depresije ($HAM-D \leq 7$) za razliku od kontrolne skupine kod koje je samo jedna od 11 sudionica dosegla remisiju (Kanes i sur., 2017).

Meltzer-Brody i sur. (2018.) proveli su dvije dvostruko slijepo studije u fazi 3 kliničkih ispitivanja. U prvoj je sudjelovalo 138 žena u dobi od 18 do 45 godina s vrijednostima HAM-D > 26 . Bile su podijeljene u tri grupe, od kojih je jedna primala i.v. breksanolon u koncentraciji od $60 \mu\text{g/kg/h}$, druga grupa u koncentraciji od $90 \mu\text{g/kg/h}$, a treća grupa placebo. Intravenska terapija u sve tri skupine trajala je 60 sati, a žene su praćene još 30 dana nakon infuzije. Rezultati su pokazali smanjenje HAM-D vrijednosti za 19.5 u grupi koja je primala $60 \mu\text{g/kg/h}$ breksanolona, za 17.7 u grupi koja je primala breksanolon koncentracije $90 \mu\text{g/kg/h}$ te za 14.6. u placebo grupi. U drugoj su studiji sudionice bolovale od umjerene postpartalne depresije s HAM-D vrijednostima između 20 i 25. Nasumično su bile podijeljene u dvije grupe, od kojih je jedna primala $60 \mu\text{g/kg/h}$ breksanolona, a druga placebo kroz 60 sati. Nakon 60 sati primjenjivane infuzije, evaluacija je pokazala smanjenje HAM-D bodova za 14.6 kod ispitivane skupina u odnosu na 12.1 kod kontrolne skupine (Meltzer-Brody i sur., 2018b).

Rezultati svih triju studija potvrdili su da se breksanolon pokazao kao brzo i učinkovito rješenje u liječenju žena koje boluju od postpartalne depresije.

- **Farmakodinamika**

Alopregnanolon djeluje kao pozitivni alosterički modulator sinaptičkih i ekstrasinaptičkih $GABA_A$ receptora te tako posreduje i toničkoj i faznoj inhibiciji u centralnom živčanom sustavu (Azhar i Din, 2022). Veže se za različito vezno mjesto od GABA-e te na sinaptičkom $GABA_A$ receptoru produžuje vrijeme kada je kloridni kanal otvoren, a samim time produljuje postsinaptičku inhibicijsku struju. S druge strane, na ekstrasinaptičkim $GABA_A$ receptorima koji su stalno tonički aktivni, alopregnanolon dovodi do povećanja amplitude toničke inhibicijske struje (Lüscher i Möhler, 2019). Na taj se način ravnoteža između GABAergičnog inhibicijskog i glutamatnog ekscitacijskog sustava, koja je u patofiziologiji postpartalne depresije narušena, vraća u normalu (Slika 8).



Slika 8. Prikaz utjecaja stresa na promjenu GABA funkcije te oporavak nakon primjene alopregnanolona (preuzeto i prilagođeno prema Lüsheru i Möhleru, 2019.)

Iako još nije dovoljno istraženo, pretklinička istraživanja pokazuju da breksanolon može utjecati i na funkcionalnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi djelujući negativnom povratnom spregom kojom se smanjuje odgovor na stres, a time i koncentracija hormona stresa u cirkulaciji (Walton i Maguire, 2019). Neka su istraživanja pokazala da može djelovati i na genomskoj razini inhibirajući ekspresiju gena za kortikotropin-oslobađajući hormon (Almeida i sur., 2021).

- **Farmakokinetika**

Breksanolon pokazuje linearnu farmakokinetiku neovisnu o vremenu, ali ovisnu o dozi u rasponu od 30µg/kg/h do 270µg/kg/h (Edinoff i sur., 2021b).

- **APSORPCIJA**

Obzirom da se primjenjuje intravenski, u potpunosti se apsorbira te ima 100%-tnu bioraspodivnost (Powell i sur., 2019).

- **DISTRIBUCIJA**

Breksanolon ima volumen distribucije 3L/kg što dokazuje njegovu veliku raspoređenost po tkivima. Nakon apsorcije, veže se na proteine plazme u postotku većem od 99% i neovisno o koncentraciji u plazmi (<https://www.fda.gov/>).

- **METABOLIZAM**

Za metabolizam Zulressa[®] nisu važni citokromi P450 kao kod većine drugih lijekova. Breksanolon se metabolizira procesima ketoredukcije (alfaketoreduktazama), glukuronidacije

(UDP-glukuronozil-transferazama) i sulfatacije (sulfotransferazama). Nastaju tri metabolita koji su farmakološki inaktivni te ne doprinose djelotvornosti Zulressa[®] (<https://www.fda.gov/>). Zbog ovakvog metabolizma nije potrebna prilagodba doze kod hepatičkih bolesnika (Azhar i Din, 2022).

- ELIMINACIJA

Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 9 sati, a klirens 1L/h/kg. Radioaktivnim označavanjem breksanolona utvrđeno je da se 47% lijeka izluči fecesom, 42% urinom, a manje od 1% ostane nepromijenjeno (<https://www.fda.gov/>).

• Nuspojave

Kliničke su studije pokazale da je breksanolon uglavnom dobro podnošljiv. Najčešće primijećene nuspojave su sedacija/somnolencija (kod 5% bolesnica na breksanolonu u odnosu na 0% bolesnica na placebo), gubitak svijesti (kod 4% bolesnica na breksanolonu u odnosu na 0% bolesnica na placebo), crvenilo, navale vrućine, suha usta. Danas je breksanolon dostupan isključivo kroz takozvani REMS program (engl. *Risk Evaluation and Mitigation strategy*), strategiju procjene i ublažavanja rizika koja osigurava praćenje i smanjenje mogućih teških nuspojava. REMS program zahtjeva da se Zulresso[®] primjenjuje pod medicinskim nadzorom u bolničkom okruženju gdje je moguće kontinuirano praćenje moguće hipoksije pulsnom oksimetrijom i procjena sedacije tijekom budnih razdoblja, da su uključene provjerene i ispravne zdravstvene ustanove i farmaceutske kompanije, da su bolesnice upozorene na rizik od sedacije, iznenadnog gubitka svijesti te nužnost praćenja stanja uvođenjem u registar za praćenje štetnih događaja (Kaufman i sur., 2022). Ako dođe do prekomjerne sedacije, terapiju treba prekinuti dok se ne uklone simptomi. Također, ako dođe do prekoračenja doze, infuziju treba prekinuti i odmah poduzeti suportivne mjere (Meltzer-Brody i sur., 2019). Nakon prekida doziranja, vrijeme potrebno za oporavak izgubljenog ili promijenjenog stanja svijesti bilo je između 15 i 60 minuta (<https://www.fda.gov/>). U ostale nuspojave koje su prijavljivane, ali imaju incidenciju <10%, spadaju mučnina, osip, vrtoglavica, sinusna tahikardija, bol na mjestu uboda, umor (Powell i sur., 2019).

- **Interakcija s drugim skupinama lijekova**

Kao što je već rečeno, breksanolon se ne metabolizira putem CYP enzima kao ostali lijekovi, zbog čega ne ulazi u farmakokinetičke metaboličke interakcije (Powell i sur., 2019). No, moguće su farmakodinamičke interakcije ako se kombinira s opioidima, antidepresivima ili drugim depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su bezodiazepini ili alkohol, kada raste rizik od nuspojave sedacije (<https://www.fda.gov/>).

- **Primjena kod posebnih skupina**

- **TRUDNICE**

Breksanolon nije ispitan na trudnicama te se ne zna uzrokuje li rađanje djeteta s urođenim manama, pobačaj ili druge štetne događaje za majku i dijete. Trudnice i žene reproduktivne dobi trebaju biti informirane o potencijalnom riziku za dijete koji se temelji na dostupnim podacima drugih lijekova koji djeluju pojačavajući inibicijski učinak GABA-e (Meltzer-Brody i sur., 2019).

- **DOJILJE**

Dostupni podaci iz studije provedene na 12 postpartalnih žena pokazuju da se breksanolon izlučuje u majčino mlijeko, ali relativna infantivna doza je tek oko 1-2% doze prilagođene majčinoj težini stoga se smatra da je izloženost djeteta lijeku vrlo niska. Utjecaj na produkciju mlijeka nije primijećena. Potrebna je procjena dobrobiti dojenja za dijete, potrebe majke za terapijom te mogući rizik od nuspojava lijeka ili majčinog stanja za dijete (<https://www.fda.gov/>).

- **JETRENI BOLESNICI**

Doziranje nije potrebno prilagođavati kod bolesnika koji imaju oštećenje jetre (<https://www.fda.gov/>).

- **BUBREŽNI BOLESNICI**

Dozu nije potrebno prilagođavati kod blagog (eGFR= 60-89 mL/min/1.73m²), umjerenog (eGFR= 30-59 mL/min/1.73m²) i teškog (eGFR= 15-29 mL/min/1.73m²) oštećenja bubrega (<https://www.fda.gov/>). Kod bolesnika koji su u zadnjem stadiju bubrežnog zatajenja (eGFR<

15 mL/min/1.73m²) treba izbjegavati primjenu breksanolona jer istraživanja na njima nisu provedena zbog pretpostavljenog rizika od nakupljanja sulfobutileter-β-ciklodekstrina i oštećenja bubrežnih epitelnih stanica (Powell i sur., 2019).

4.3.4. LIJEKOVI U FAZAMA ISTRAŽIVANJA

Iako je Zulresso[®] pokazao značajno antidepresivno djelovanje u kliničkim studijama, postoje brojna ograničenja za njegovu primjenu. Glavni nedostaci su intravenska kontinuirana primjena kroz 60 sati te provođenje REMS protokola koji uključuje provjerenu zdravstvenu ustanovu i kontinuirani nadzor bolesnika. Time su ograničene mogućnosti liječenja, a istovremeno povećani troškovi (Walton i Maguire, 2019). Zbog svega navedenog, ulaže se napor u istraživanju novih terapijskih mogućnosti. Za sada, uz breksanolon postoje još dva lijeka koja su u fazama istraživanja za liječenje postpartalne depresije (Kaufman i sur., 2022). Ako budu odobreni u liječenju postpartalne depresije, njihove oralne formulacije mogle bi potisnuti breksanolon koji, za sada, predstavlja jedini specifični lijek u liječenju ovog psihičkog poremećaja (Powell i sur., 2022).

4.3.4.1. ZURANOLON

Zuralonon (SAGE-217) je potentni sintetski neurosteroid koji djeluje kao pozitivni alosterički modulator sinaptičkih i ekstrasinaptičkih GABA_A receptora. Trenutno se nalazi u fazama istraživanja koje su zasad pokazale da ima potencijal postati nova terapijska opcija u liječenju postpartalne depresije. Velika mu je prednost pred breksanolonom ta što se primjenjuje oralnim putem (Althaus i sur., 2020). Nadalje, vrijeme poluživota mu je između 16 i 23 sata, dok je breksanolonu oko 9 sati. Za razliku od breksanolona, zuranolon nije kemijski identičan alopregnanolonu (Faden i Citrome, 2020). Jedna dvostruko slijepa studija uključila je 153 žene oboljele od postpartalne depresije koje su bile podijeljene u dvije skupine, od kojih je jedna skupina uzimala 30mg zuranolona navečer kroz 14 dana, a druga placebo. Ispitanice su praćene kroz 4 tjedna. Dokazano je značajno smanjenje depresivnih simptoma kod skupine koja je primala zuranolon (-17,8 bodova na Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za depresiju) u odnosu na one koje su primale placebo (-13,6 bodova na HAM-D) (Deligiannidis i sur., 2021). Nuspojave koje su opažene u grupi koja je uzimala zuranolon bile su sedacija, glavobolja, somnolencija,

vrtočlavica, infekcija gornjeg urinarnog trakta i dijareja. Ni u jednoj ispitivanoj skupini nije prijavljena sinkopa ili gubitak svijesti (Kaufman i sur., 2022).

4.3.4.2. GANAKSOLON

Ganaksolon je 3 β -metilni sintetički analog alopregnanolona, endogenog neurosteroida te djeluje na isti način, tj. pozitivno modulirajući sinaptičke i ekstrasinaptičke GABA_A receptore. Iako mu je primarno djelovanje antikonvulzivno, trenutno se nalazi u studijama učinkovitosti kod unipolarne postpartalne depresije. Istraživanja se provode i na intravenskom i oralnom obliku ganaksolona (Kaufman i sur., 2022). U prosincu 2018. godine farmaceutska kompanija koja je provodila studiju objavila je preliminarne rezultate. Ganaksolon koji se primjenjivao intravenski u dozama od 60, 90 i 140 μ g/kg/h pokazao je smanjenje depresivnih simptoma. Koncentracija ganaksolona od 140 μ g/kg/h pokazala je najsnažniju sposobnost smanjenja HAM-D bodova, za 5.6 u odnosu na placebo skupinu. Najčešće nuspojave koje su se javljale bile su sedacija i vrtočlavica (<https://www.globenewswire.com/>). Detaljnije informacije o studiji i dobivenim rezultatima i dalje se čekaju (Kaufman i sur., 2022).

4.4. OSTALE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

4.4.1. HORMONSKA TERAPIJA

Zbog utjecaja fluktuacije hormona na razvoj postpartalne depresije, istražuje se učinkovitost hormonske terapije u liječenju ovog psihičkog poremećaja (Stewart i Vigod, 2016).

- **ESTROGENI**

Trenutni su dokazi o učinku estradiola ograničeni zbog malog broja randomiziranih kontroliranih studija. Jedna studija o transdermalnoj primjeni estradiola pokazala je kako kod žena s teškom depresijom može doći do bržeg povlačenja simptoma u odnosu na one koje su primale placebo (Li i sur., 2019). Gregorie i sur. (1996.) proveli su studiju na uzorku od 61 žene koje su oboljele od teške postpartalne depresije, a koje nije dojile. Simptomi su procijenjeni Edinburškom ocjenskom ljestvicom za postpartalnu depresiju kojom su dobiveni

bodovi 21.6 ± 3.0 , pri čemu se sve iznad 10 smatra teškom postpartalnom depresijom. Ispitanice su podijeljene u dvije grupe, jedne su primale placebo, a druge visoku dozu transdermalnog 17- β -estradiola (200 μ g/dan). Već nakon prvog mjeseca terapije, skupina žena liječena estradiolom pokazala je na Edinburškoj ocjenskoj ljestvici u prosjeku 4 boda manje u odnosu na skupinu žena na placebo. Nakon tri mjeseca terapije, 80% žena u aktivnoj grupi imala je rezultate na Edinburškoj ocjenskoj ljestvici < 14 bodova. Do kraja studije (nakon 6 mjeseci), rezultati su se na Edinburškoj ocjenskoj ljestvici smanjili u obje grupe, ali grupa koja je primala transdermalni 17- β -estradiol imala je bodove od 6 do 9, dok je skupina žena na placebo pokazivala četiri boda veću vrijednost (Gregoire i sur., 1996). Ahokas i sur. (2001.) proveli su istraživanje u kojem su 23 žene s postpartalnom depresijom liječili sublingvalnim 17- β -estradiolom kroz osam tjedana. Kroz prvih tjedan dana simptomi kod 21 od 23 žene smanjili su se za 50%, a nakon dva tjedna terapije 19 od 23 žene (83%) postiglo je remisiju (Ahokas i sur., 2001). 17- β -estradiol pokazao se kao najbolji oblik estrogena jer najviše nalikuje biološki proizvedenom estradiolu u jajnicima, nabolje prolazi krvno-moždanu barijeru i ne povezuje se s rizikom od venske tromboembolije. Uobičajene nuspojave estrogenske terapije su mučnina, povraćanje, nadutost, abdominalni i želučani grčevi, glavobolja, promjene u vaginalnoj sekreciji, vaginalno krvarenje. Najčešće nuspojave kod oralno primijenjenih estrogena su hipertenzija i vaginalne gljivične infekcije, dok su transdermalni oblici estrogena dobro prihvaćeni. Posebnu pažnju treba obratiti kod skupina žena koje su bile ili jesu pušači, koje u svojoj ili obiteljskoj anamnezi imaju tromboembolijski događaj, tromboflebitis, hiperkoagulaciju ili neliječenu hiperlipidemiju, nekontroliranu hipertenziju, srčanu bolest, migrene, pretilost (indeks tjelesne mase $>35\%$), preeklampsiju ili eklampsiju. Estrogeni su hormoni koji u velikim količinama mogu djelovati kancerogeno uzrokujući proliferaciju stanica u određenim organima. Rizik od raka endometrija uzrokovan terapijom estrogenima kod žena s postpartalnom depresijom izrazito je nizak, ali i to treba pratiti (Moses-Kolko i sur., 2009). Za primjenu estradiola u liječenju postpartalne depresije potrebno je još podataka iz velikih randomiziranih kontroliranih studija (Kaufman i sur., 2022).

● **PROGESTINI**

Postoje i studije o terapiji postpartalne depresije sintetskim progesteronom. Lawrie i sur. (1998.) dokazali su da intramuskularna injekcija dugodjelujućeg noretisteron enantata 48h nakon poroda povećava rizik od razvoja postpartalnih depresivnih simptoma i uzrokuje supresiju endogene hormonalne sekrecije. Naime, šest tjedana nakon primanja injekcije, žene koje su primile noretisteron enantat pokazivale su veći broj bodova na Edinburškoj ocjenskoj

ljestvici od onih koje su primile placebo (Lawrie i sur., 1998). Prema najnovijem sustavnom pregledu literature može se zaključiti da je ulogu prirodnog progesterona potrebno još dodatno istražiti, da se sintetski progestini ne koriste u terapiji postpartalne depresije te da se s oprezom koriste kod žena u postpartalnom razdoblju (Frieder i sur., 2019).

4.4.2. NEUROSTIMULATIVNE METODE

4.4.2.1. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA (EKT)

Elektrokonvulzivna terapija preporučuje se, prema hrvatskim smjernicama, tek onda kada nijedna farmakološka opcija uz psihološke nije dala pozitivne rezultate u liječenju postpartalne depresije (<https://www.psihijatrija.hr/site/>). EKT je prvi izbor kod osoba s psihotičnom depresijom, kod onih kod kojih postoji namjera ili plan za suicid ili infanticid, kod onih koji odbijaju uzimati hranu što posljedično dovodi do malnutricije i dehidracije (Mughal i sur., 2022). Na ovakav tip liječenja 80-90% bolesnika dobro reagira, a prije samog liječenja potrebno je potpisati informirani pristanak. Prema hrvatskom zakonu, za donošenje odluke za primjenu EKT-e potrebno je mišljenje minimalno dva psihijatra te dopusnica Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj će se ova metoda liječenja provoditi. Terapija se obično primjenjuje 6 do 12 puta, rijetko do 20 puta te je nakon nje potrebno nastaviti s farmakološkom terapijom (<https://www.psihijatrija.hr/site/>). Proces EKT-e započinje davanjem opće anestezije i mišićnog relaksansa te stavljanjem elektroda na točno određene dijelove glave. Mozak je stimuliran kratkotrajnim serijama električnih impulsa koji izazivaju napadaj koji traje manje od minute (<https://www.nimh.nih.gov/>). Kao i svaki oblik liječenja, EKT može izazvati nuspojave, od kojih su najčešće kognitivne, kao što su kratkotrajan gubitak pamćenja, poteškoće u učenju. Neke osobe mogu imati problema sa prisjećanjem događaja koji su se dogodili tjednima prije samog postupka EKT-e. Problemi s pamćenjem u većini se slučajeva povuku kroz par mjeseci, a kod nekih osoba mogu ostati i duže te uključivati čak trajne praznine (<https://www.psychiatry.org/>). Osim kognitivnih, mogu se javiti i kardiovaskularne nuspojave u obliku prolaznog povećanja srčanog ritma - srčane frekvencije ili krvnog tlaka. Zbog toga, ako se radi o bolesniku koji je i srčani bolesnik, potreban je poseban oprez i savjetovanje s kardiologom (<https://www.psihijatrija.hr/site/>). Obzirom na sve prethodno navedeno, EKT za većinu žena nije idealna opcija (Stewart i Vigod, 2019).

4.4.2.2. TRANSKRANIJALNA MAGNETSKA STIMULACIJA (TMS)

Transkranijalna magnetska stimulacija neinvazivna je neurostimulativna metoda liječenja koja se preporučuje bolesnicima koji ne odgovaraju na farmakološke metode liječenja. Za razliku od elektrokonvulzivne terapije, TMS je ambulatna procedura koja ne zahtjeva opću anesteziju te nema nuspojava kao što je amnezija (<https://www.psychiatry.org/>). Sama stimulacija provodi se pomoću uređaja koji ima ugrađenu zavojnicu koja stvara magnetsko polje slične jačine kao kod magnetske rezonance. Zavojnica se postavlja na glavu bolesnika tako da je magnetsko polje uvijek usmjereno prema onom dijelu mozga koji je odgovoran za psihički poremećaj. Postupak je najbolje provoditi svaki dan kroz 4-6 tjedana, a ako to nije moguće onda najmanje dva puta tjedno (<https://bolnica-vrapce.hr/>). Od nuspojava, može se očekivati glavobolja, trzaji mišića ili bol na mjestu stimulacije (<https://www.psychiatry.org/>). Najviše se koristi u Kanadi i SAD-u, a u Hrvatskoj se primjenjuje od 2016. godine (<https://bolnica-vrapce.hr/>).

4.5. PROFILAKSA

Kod žena kod kojih je dokazan visok rizik od nastanka postpartalne depresije, važno je tijekom trudnoće provoditi psihosocijalne i psihološke intervencije (poglavlja 4.2.1. i 4.2.2.) koje dokazano mogu djelovati preventivno na razvoj postpartalne depresije (Cindy-Lee i Dowswell, 2013). Ženama kojima je depresija dijagnosticirana tijekom trudnoće, liječenje depresije u toj fazi predstavlja preventivu za razvoj postpartalne depresije. Jedna opservacijska studija uključivala je 78 žena kojima je dijagnosticirana depresija tijekom prvog tromjesečja i pratio se utjecaj terapije na razvoj postpartalne depresije. Rezultati su pokazali kako nijedna žena koja je bila na terapiji, bilo psihoterapiji bilo farmakoterapiji, nije razvila simptome postpartalne depresije za razliku od neliječenih žena (Stewart i Vigod, 2016). Nadalje, žene koje su već imale epizodu postpartalne depresije, u velikom su riziku od pojave sljedeće epizode (Wisner i sur., 2001). Postoje studije o profilaktičkom davanju antidepresiva ženama koje su već imale postpartalnu depresiju, pri čemu se s antidepresivima započinje dan-dva nakon poroda što smanjuje rizik relapsa (Degmečić, 2014). U tablici 6. navedena su istraživanja koja su se bavila učinkom određenih antidepresiva na prevenciju eventualnih sljedećih epizoda i dobiveni rezultati. Smatra se da je za konačan zaključak o uspješnosti preventivne terapije potrebno više studija s većim brojem sudionika (Frieder i sur., 2019).

Tablica 6. Studije o farmakološkoj prevenciji postpartalne depresije (preuzeto i prilagođeno prema Frieder i sur., 2019.)

Studija (godina)	Trajanje studije	Intervencija	Veličina uzorka	Sažetak rezultata
Wisner i sur. (2001.); randomizirana kontrolirana studija	20 tjedana	Nortriptilin, placebo	56	Nije zabilježena značajna razlika u postotku relapsa i vremenu potrebnom do relapsa kod žena koje su primale nortriptilin i onih na placebo
Wisner i sur. (2004.); randomizirana kontrolirana studija	17 tjedana	Sertralin, placebo	25	Terapija sertralinom pokazala je smanjenje relapsa i značajno duže vrijeme do relapsa
Yonkers i sur. (2011.); prospektivna kohortna studija	Varijabilno	Razne	778	Nema značajne razlike u riziku od depresivne epizode u trudnoći kod žena koje su uzimale antidepresive i onih koje nisu
Khazaie i sur. (2013.); randomizirana kontrolirana studija	6 tjedana	Difenhidramin, trazodon, placebo	54	Difenhidramin i trazodon pokazali su se učinkovitima u prevenciji postpartalnih depresivnih simptoma 2 do 6 tjedana nakon poroda
Xu i sur. (2017.), randomizirana kontrolirana studija	6 tjedana	Jedna intravenska niska doza ketamina, placebo	330	Nema opažene značajne razlike u prevalenciji postpartalne depresije između grupa na ketaminu i placebo 3 dana i 6 tjedana nakon poroda

Postoje i studije koje su se bavile dodacima prehrani za profilaksu postpartalne depresije. Od njih najznačajnije je istraživanje potencijala omega-3 masnih kiselina (dokozaheksaenska kiselina-DHA i eikozapentaenska kiselina-EPA). Naime, pokazalo se kako je u trudnoći povećana potreba tijela za omega-3 masnim kiselinama koje tijelo samo ne može proizvesti, a dijete ih koristi za rast i razvoj. Neke studije povezuju nedostatak omega-3 esencijalnih masnih kiselina s povećanim rizikom od postpartalne depresije. Sam mehanizam djelovanja DHA-e i EPA-e na raspoložnje nije razjašnjen, ali se smatra da imaju imunomodulatorno djelovanje u okviru supresije kemotaksije leukocita i adhezije transkripcijskih faktora za proupalne molekule (Dowlati i Meyer, 2020).

4.6. ULOGA LJEKARNIKA KOD ŽENA S POSTPARTALNOM DEPRESIJOM

Ženama s postpartalnom depresijom potrebna je podrška najbliže obitelji, ali i uigran tim liječnika, medicinskih sestara, farmaceuta, psihologa koji komuniciraju u cilju donošenja najboljih odluka te posljedično tome optimalnih terapijskih rezultata. Klinički farmaceuti važni su u provjeri doze i potencijalnih interakcija između lijekova u terapiji. Uloga medicinskih sestara je davanje lijeka bolesnicama te praćenje mogućih znakova intolerancije ili nuspojava te obavještavanje nadležnog liječnika. Liječnici donose odluke o povećanju i smanjenju doze ili prekidu terapije. Samo kroz timski rad svih sudionika liječenja može se očekivati pozitivan rezultat (Azhar i Din, 2022).

Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici. Zbog velike stigme, žene koje i primjete da nešto nije u redu s njima nakon poroda, nemaju hrabrosti priznati i tražiti pomoć. U ljekarni, farmaceuti dobro poznaju svoje stalne bolesnike i lako mogu primijetiti promjenu njihova ponašanja i raspoloženja. Važna uloga ljekarnika krije se upravo u tome. Ako ljekarnik primjeti da je žena nakon poroda neraspoložena, da traži savjete u vezi spavanja, trebali bi postaviti dodatna pitanja koja bi mogla pobliže opisati potencijalnu dijagnozu. Studija koju su proveli Elkhodr i sur. (2017.) pokazala je važnost ljekarnika u procesu destigmatizacije postpartalne depresije. Ljekarnička je uloga objasniti ženama da nisu jedine te da je ta dijagnoza postporođajne depresije zapravo vrlo česta. Većina je ljekarnika koji su sudjelovali u studiji potvrdila da je destigmatizacija ključna kako bi se bolesnice otvorile i ohrabrile za liječenje. U studiji su otkrivene i prepreke s kojima se farmaceuti susreću prilikom toga. Svi sudionici

studije složili su se da im nedostaje samopouzdanja prilikom savjetovanja tako osjetljive teme kao što je mentalno zdravlje. Nadalje, složili su se oko želje da se dodatno educiraju u tom području jer, kako kažu, kompleksnost stanja postpartalne depresije zahtjeva posebno znanje i komunikacijske vještine koje neće odbiti bolesnicu, nego zadobiti njezino povjerenje. Neki od sudionika istaknuli su problem nedostatka vremena u borbi između osobne posvećenosti svakom bolesniku i velikog broja bolesnika koji svakog dana dolaze u ljekarnu. Nekoliko farmaceuta smatra problemom nedostatak posebnog prostora za konzultacije unutar ljekarne čime bi se osigurala privatnost i omogućilo lakše otvaranje bolesnice (Elkhodr i sur., 2017). Ljekarnici su važni u savjetovanju i ohrabrivanju bolesnica da posjete liječnika, ali i predlaganju nefarmakoloških mjera.

5. ZAKLJUČCI

- Postpartalna depresija predstavlja epizodu velikog depresivnog poremećaja koja se javlja s učestalošću od 10 do 15%. Statističke razlike u prevalenciji uočene su u različitim geografskim regijama svijeta.
- Etiologija same bolesti je multifaktorijalna, a čimbenici rizika mogu se podijeliti na genetske, psihološke, opstetričke, biološke, društvene te životni stil. Za sada se smatra da najveći utjecaj ima fluktuacija hormona u kombinaciji sa stresom ili anamnezom mentalnih bolesti u obitelji.
- Klinička slika se ne razlikuje od one velike depresivne epizode, a uključuje depresivno raspoloženje, anksioznost, probleme sa spavanjem i prehranom, iritabilnost, anhedoniju, potištenost, suicidalne misli, osjećaj nemoći i preopterećenosti.
- Velikom postotku žena (čak 50%) postpartalna depresija ostane nedijagnosticirana. Važnu ulogu u zdravlju budućih majki ima proces probira kojim se osigurava da postpartalna depresija bude prepoznata i liječena. Najčešće korišteni test probira je Edinburška ocjenska ljestvica za postnatalnu depresiju koja ukupno ima 30 bodova, a sve iznad 10 pokazuje na veliku vjerojatnost postpartalne depresije.
- Postoje određena psihijatrijska stanja koja imaju slične simptome kao postpartalna depresija i zbog čega se prilikom dijagnoze treba posebno paziti. Postpartalna tuga i postporođajna psihoza razlikuju se u trajanju i težini simptoma od postpartalne depresije.
- Osim majčinske, zamijećena je i očinska postpartalna depresija koja također utječe na funkcionalnost cijele obitelji, a muškarci koji imaju povećan rizik za njezin razvoj su osobe koje već imaju povijest depresije i čije partnerice boluju od postpartalne depresije, odnosno muškarci koji nemaju stalno zaposlenje, nisu htjeli dijete ili se ne slažu s partnericom.
- Terapija se temelji na individualnom pristupu svakom bolesniku ovisno o utvrđenim čimbenicima koji su doveli do razvoja bolesti, o težini bolesti te preferencijama bolesnika.
- Za blagi oblik postpartalne depresije prva linija je psihosocijalna pomoć kojoj je cilj potaknuti bolesnika da sam brine o sebi, da bude fizički aktivan, da dovoljno spava i što je više moguće, eliminira stresne događaje. Jedna od najpoznatijih psihosocijalnih pomoći je takozvana „*peer support*“.

- Kod žena s umjerenom postporođajnom depresijom kod kojih sama psihosocijalna pomoć ne pomaže, drugu liniju predstavlja psihoterapija u obliku kognitivno-bihevioralne (dostupna i online verzija), interpersonalne i psihodinamske terapije. Glavno ograničenje za provođenje psihoterapije predstavljaju negativna stigma, nedostatak stručnjaka i vremena te financije.
- Teški oblici postpartalne depresije liječe se farmakološki uz obaveznu psihoedukciju. Od antidepresiva najčešće korištena skupina jesu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina zbog svoje niske toksičnosti i manje zapaženih nuspojava u odnosu na druge skupine. Prvi specifični lijek za terapiju postpartalne depresije je breksanolon, otopina alopregnanolona, endogenog neurosteroida koji se primjenju kroz 60-satnu infuziju. U istraživanjima je pokazao visoku učinkovitost u smanjenju depresivnih simptoma, ali zbog ozbiljnih nuspojava njegova je primjena moguća isključivo kroz REMS protokol.
- Lijekovi koji se trenutno nalaze u fazama istraživanja za terapiju postporođajne depresije su zuranolon i ganaksolon, a velika prednost u odnosu na breksanolon im je oralna primjena.
- Od ostalih terapijskih mogućnosti istražuje se učinkovitost hormonske terapije, a kod posebno teških oblika postpartalne depresije sa suicidalnim mislima, koji ne odgovaraju na ostale oblike liječenja, može se razmotriti korištenje elektrokonvulzivne terapije. Ona nosi sa sobom rizik od kognitivnih nuspojava u obliku amnezije, problema sa pamćenjem i učenjem.
- Kod žena kod kojih postoji rizik od razvoja postporođajne depresije, važno je provoditi profilaksu u obliku psihosocijalnih i psiholoških intervencija koje su se pokazale učinkovitima. Terapija antidepresivima kod onih žena koje su razvile depresiju tijekom trudnoće pokazala se dobrom profilaksom za razvoj postpartalne depresije.
- Važnost ljekarnika vidi se u procesu destigmatizacije i prepoznavanja žena pod rizikom ili onih s potencijalnom dijagnozom postpartalne depresije. U studijama u kojima su sudjelovali, farmaceuti su izrazili potrebu dodatne edukacije te vremena i prostora za provođenje upitnika i savjetovanja.

6. LITERATURA

Agencija za lijekove i medicinske proizvode, https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-180-14376.pdf, pristupljeno 9.4.2022.

Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(5): 332-6.

Aishwarya S, Rajendiren S, Kattimani S, Dhiman P, Haritha S, AnanthaNarayanan PH. Homocysteine and serotonin: Association with postpartum depression. *Asian J Psychiatr*, 2013, 6(6): 473–477.

Almeida FB, Pinna G, Tannhauser Barros HM. The role of HPA axis and allopregnanolone on the neurobiology of major depressive disorders and PTSD. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5495.

Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, Gee SM, Dai J, Nguyen DP, Kazdoba TM, Modgil A, Davies PA, Moss SJ, Salituro FG, Hoffmann E, Hammond RS, Robichaud AJ, Quirk MC, Doherty JJ. Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*, 2020, 181: 108333.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

Anderson PO. Antidepressants and Breastfeeding. *Breastfeeding Med*, 2021, 16(1):5-7.

Azhar Y, Din AU. Brexanolone. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022

Begić, Dražen. Psihopatologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2021, str.488-490

Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry*, 2003, 44(3): 234–246.

Bobo WV, Yawn BP. Concise review for physicians and other clinicians: Postpartum depression. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(6): 835-84

Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 72(1), 3–12.

Brain Stimulation therapy, <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/brain-stimulation-therapies/brain-stimulation-therapies>, pristupljeno 18.4. 2022.

Brummelte S, Galea LAM. Depression during pregnancy and postpartum: Contribution of stress and ovarian hormones. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(5), 766–776.

Brunton PJ, Russell JA, Hirst JJ. Allopregnanolone in the brain: Protecting pregnancy and birth outcomes. *Progress in Neurobiology*, 2014, 113: 106–136.

Cai M, Wang Y, Luo Q, Wei G. Factor analysis of the prediction of the postpartum depression screening scale. *Int J Environ Res public Health*, 2019, 16(24):5025.

Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlöf E. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cogn Behav Ther*, 2018, 47(1): 1-18.

Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

Chang JJ, Pien GW, Duntley SP, Macones GA. Sleep deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes: Is there a relationship?. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(2): 107–114.

Chauhan G, Tadi P. Physiology, Postpartum Changes. StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

Cindy-Lee D, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane database Syst rev*, 2013, (2): CD001134.

Cohen LS, Viguera AC, Bouffard SM, Nonacs RM, Morabito C, Collins MH, Ablon JS. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(8): 592-6.

Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low Hemoglobin Level Is a Risk Factor for Postpartum Depression. *J Nutr*, 2003, 133(12): 4139–4142.

Couto TCE, Brancaglioni MYM, Alvim-Soares A, Moreira L, Garcia FD, Nicolato R, Lopes P, Aguiar RA, Leite HV, Corrêa H. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry*, 2015, 5(1):103-11.

Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*, 1987,150:782-786.

Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A Meta-Analysis of Cognitive-Behavioural Therapy for Adult Depression, Alone and in Comparison with other Treatments. *Can J Psychiatry*, 2013, 58(7), 376–385.

Degmečić, Dunja. Mentalno zdravlje žena. Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 53-57

Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 Suppl 6:7-11.

Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, Sankoh AJ, Silber C, Campbell AD, Werneburg B, Kaner SJ, Lasser R. Effect of Zuranolone vs Placebo in postpartum depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(9): 951-959.

Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci*, 2011, 180(2): 319–325.

Dowlati Y, Meyer JH. Promising leads and pitfalls: a review of dietary supplements and hormone treatments to prevent postpartum blues and postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*, 2020, 24(3): 381-389.

Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CA, Patti SJ, Ghaffar YA, Kaye AD, Viswanath O, Urits I, Boyer AG, Cornett EM, Kaye AM. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int.*, 2021a, 13(3): 387-401.

Edinoff AN, Odisho AS, Lewis AS, Lewis K, Kaskas A, Hunt G, Cornett EM, Kaye AD, Morgan J, Barielleaux PS, Lewis D, Viswanath O, Urits I. Brexanolone, a GABA_A

modulator, in the treatment of postpartum depression in adults: A comprehensive review. *Front Psychiatry*, 2021b, 12: 699740.

Elkhodr S, Saba M, O'Reilly C, Saini B. The role of community pharmacists in the identification and ongoing management of women at risk for perinatal depression: A qualitative study. *Int J Soc Psychiatry*, 2017, 64(1): 37–48.

Faden J, Citrome L. Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used?. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10:2045125320968658.

Figueiredo B, Canário C, Field T. Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychol Med*, 2014, 44(05): 927–936.

Folnegović-Šmalc Vera. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja-klinički opisi i dijagnostičke smjernice: MKB-10. Zagreb, Medicinska naklada, 1999.

Frieder A, Fersh M, Hainline R, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs*, 2019, 33(3): 265-282.

Ghaedrahmati M, Kazemi A, Kheirabadi G, Ebrahimi A, Bahrami M. Postpartum depression risk factors: A narrative review. *J educ Health Promot*, 2017, 6:60.

Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(6): 737-748.

Goodman JH. Paternal postpartum depression, its relationship to maternal postpartum depression, and implications for family health. *J Adv Nurs*, 2004, 45(1): 26–35.

Grattan DR, Ladyman SR. Neurophysiological and cognitive changes in pregnancy. *Handb Clin Neurol*, 2020,171:25-55.

Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Studd JW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet*, 1996, 347(9006): 930–933.

Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski KA, Gueorguieva R, Price LH, Epperson CN. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology*, 2014, 231(5), 939–948.

Highlights of prescribing information, 2019.,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2113711bl.pdf, pristupljeno 24.4.2022.

Houston KA, Kaimal AJ, Nakagawa S, Gregorich SE, Yee LM, Kuppermann M. Mode of delivery and postpartum depression: the role of patient preferences. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(2): 229.e1-7.

ICD-10 Version:2019, <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F53.0>, pristupljeno 08.05.2022.

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022),
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2ficd%2fentity%2f1124422593>, pristupljeno 08.05.2022.

Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, Doherty J, Epperson CN, Deligiannidis KM, Riesenber R, Hoffmann E, Rubinow D, Jonas J, Paul S, Meltzer-Brody S. Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2017, 390(10093): 480–489.

Karyotaki E, Riper H, Twisk J, Hoogendoorn A, Kleiboer A, Mira A, Mackinnon A, Meyer B, Botella C, Littlewood E, Andersson G, Christensen H, Klein JP, Schröder J, Bretón-López J, Scheider J, Griffiths K, Farrer L, Huibers MJH, Phillips R, Gilbody S, Moritz S, Berger T, Pop V, Spek V, Cuijpers P. Efficacy of Self-guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Depressive Symptoms: A Meta-analysis of Individual Participant Data. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(4): 351-359.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology, Twelfth Edition, McGraw-hill Companies, 2012, str.521-543.

Kaufman Y, Carlini SV, Deligiannidis KM. Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: a structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2022, Vol. 12.: 1-12.

Kim P, Swain JE. Sad dads: paternal postpartum depression. *Psychiatry (Edgmont)*, 2007, 4(2): 35-47.

Kimmel M, Clive M, Gispén F, Guintivano J, Brown T, Cox O, Beckmann MW, Kornhuber J, Fasching PA, Osborne LM, Binder E, Payne JL, Kaminsky Z. Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 69: 150–160.

Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja,

<https://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2020/03/SMJERNICE-DEPRESIJA-2020-s-izmjenama.pdf>, pristupljeno 14.3.2022.

Kognitivno-bihevioralna terapija, 2009.,

https://www.cybermed.hr/clanci/kognitivno_bihevioralna_terapija, pristupljeno 3.4.2022.

Krause D, Jobst A, Kirchberg F, Kieper S, Härtl K, Kästner R, Myint A-M, Müller N, Schwarz MJ. Prenatal immunologic predictors of postpartum depressive symptoms: a prospective study for potential diagnostic markers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 264(7): 615–624.

Kroska EB, Stowe ZN. Postpartum Depression. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020, 47(3): 409–419.

Lawrie TA, Justus Hofmeyr G, Jager M, Berk M, Paiker J, Viljoen E. A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. *Brit J Obstet Gynaecol*, 1998, 105(10): 1082–1090.

Leigh B, Milgrom J. Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC Psychiatry*, 2008, 8:24.

Li HJ, Martinez PE, Li X, Schenkel LA, Nieman LK, Rubinow DR, Schmidt PJ. Transdermal estradiol for postpartum depression: results from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Womens Ment Health*, 2019, 23(3): 401-412.

Ludermir AB, Lewis G, Valongueiro SA, de Araújo TVB, Araya R. Violence against women by their intimate partner during pregnancy and postnatal depression: a prospective cohort study. *Lancet*, 2010, 376(9744): 903–910.

Lüscher B, Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Res*, 2019, 8:F1000 Faculty Rev-751.

Marinus Pharmaceuticals Announces Positive Ganaxolone Data in Women With Postpartum Depression, 2018., <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/12/10/1664282/0/en/Marinus-Pharmaceuticals-Announces-Positive-Ganaxolone-Data-in-Women-With-Postpartum-Depression.html>, pristupljeno 29.4.2022.

Markowitz JC, Weissman MM. Interpersonal psychotherapy: principles and applications. *World Psychiatry*, 2004, 3(3): 136-139.

McCurdy AP, Boulè NG, Sivak A, Davenport MH. Effects of exercise on mild-to-moderate depressive symptoms in the postpartum period: A meta-analysis, *Obstet Gynecol*, 2017, 129(6): 1087-1097.

Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, Honikman S, Milgrom J. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers*, 2018a, 4(1):1-18.

Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J, Kanes S. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2018b, 392(10152): 1058-1070.

Meltzer-Brody S, Deligiannidis KM, Colquhoun H, Kanes SJ. Brexanolone injection for postpartum depression. *Curr Psychiatry*, 2019, Vol.18, No.9.

Meltzer-Brody S, Kanes SJ. Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiol Stress*, 2020, 12:100212.

Miller AH. Depression and immunity: A role for T cells?. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(1):1–8.

Moses-Kolko E, Berga SL, Kalro B, Sit DKY, Wisner KL. Transdermal estradiol for postpartum depression: a promising treatment option, *Clin Obstet Gynecol*, 2009, 52(3): 516-29.

Mughal S, Azhar Y, Siddiqui W. Postpartum Depression. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. U7: Psychological and psychosocial interventions for people with depression and a chronic physical health problem. Leicester, British Psychological Society (UK), 2010.

O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, Wenzel A. Efficacy of Interpersonal Psychotherapy for Postpartum Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(11): 1039-1045.

O'Hara MW, Engeldinger J. Treatment of Postpartum Depression. *Clin Obstet Gynecol*, 2018, 61(3): 604-614.

Online Treatments, <https://www.mumspace.com.au/online-treatments/>, pristupljeno 3.4.2022.

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), <https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/phq-9>, pristupljeno 9.3.2022.

Paul SM, Pinna G, Guidotti A. Allopregnanolone: From molecular pathophysiology to therapeutics. A historical perspective. *Neurobiol Stress*, 2020, 12:100215.

Payne JL, Maguire J. Pathophysiological Mechanisms Implicated in Postpartum Depression. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 52:165-180.

Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C. Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): 357-64

Powell JG, Garland S, Preston K, Piszczatoski C. Brexanolone (Zulresso): Finally, an FDA-approved treatment for postpartum depression. *Ann Pharmacother*, 2019, 54(2): 157-163.

Price RB., Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*, 2019, 25(3):530-543.

- Scarff JR. Postpartum depression in men. *Innov Clin Neurosci*, 2019, 16(5-6): 11-14
- Schiller CE., Johnson SL., Abate AC., Schmidt PJ., Rubinow DR. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. *Compr Physiol*, 2016, 1135–1160.
- Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 2018, 104, 235–248.
- Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma Oxytocin Concentration during Pregnancy is associated with Development of Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(9): 1886–1893.
- Slomian J, Honvo G, Emonts P, Reginster J-Y, Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond)*, 2019, 15:1745506519844044
- Stewart DE, Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2177–2186.
- Stewart DE, Vigod SN. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Med*, 2019, 70(1), 183–196.
- Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- Transkranijalna magnetska stimulacija, 2022., <https://bolnica-vrapce.hr/transkranijalna-magnetska-stimulacija/>, pristupljeno 18.4.2022.
- Triftu S, Vladuti A, Popescu A. The neuroendocrinological aspects of pregnancy and postpartum depression. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 15(3): 410–415.
- Ukatu N, Clare CA, Brulja M. Postpartum Depression Screening Tools: A Review. *Psychosomatics*, 2018, 59(3): 211–219.
- Walton N, Maguire J. Allopregnanolone-based treatments for postpartum depression: Why/how do they work?. *Neurobiol Stress*, 2019, 11:100198.
- What is electroconvulsive therapy (ECT)?, 2019., <https://www.psychiatry.org/patients-families/ect>, pristupljeno 18.4.2022.

Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Findling RL, Rapport D. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(2):82-6.

Zinga D, Phillips SD, Born L. Postpartum depression: we know the risks, can it be prevented?. *Braz J Psychiatry*, 2005, 27Suppl 2: S56-64.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Pospartalna depresija jedan je od najčešćih psihijatrijskih poremećaja koji se javlja unutar prvih par tjedana do prvih 12 mjeseci nakon poroda. Klinička slika jednaka je onoj velike depresivne epizode, a prilikom dijagnoze važno ju je razlikovati od postpartalne tuge i psihoze. Etiologija je multifaktorijalna, pri čemu se smatra da, za sada, najveći utjecaj imaju fluktuacija hormona u kombinaciji sa stresom ili anamnezom mentalnih bolesti u obitelji. Za probir se koristi Edinburška ocjenska ljestvica za postnatalnu depresiju koja je dovoljno osjetljiva i specifična, a predlaže se njeno korištenje barem jednom tijekom trudnoće i barem jednom u postpartalnom razdoblju. Liječenje postporođajne depresije ovisi o čimbenicima rizika koji su doveli do njezinog razvoja, težini simptoma i preferencijama bolesnika. Kod blage postpartalne depresije preporučaju se psihosocijalne intervencije, od kojih se „*peer support*“ pokazala najučinkovitijom. Kod umjerene postporođajne depresije kod koje ne pomažu psihosocijalne metode, koristi se psihoterapija u obliku kognitivno-bihevioralne (i online oblik), interpersonalne i psihodinamske terapije. Kod teških oblika postpartalne depresije indicirana je farmakološka terapija, unutar koje su prvi izbor selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Danas je na tržištu dostupan i breksanolon, specifičan lijek za postpartalnu depresiju koji se sastoji od endogenog neurosteroida alopregnanolona i sulfobutileter- β -ciklodekstrina. Glavni su mu nedostatak način i vrijeme primjene te REMS protokol kojeg se treba pridržavati zbog ozbiljnih nuspojava. Zbog toga, u fazama istraživanja nalaze se novi potencijalni lijekovi čija je najveća prednost pred breksanolonom, barem za sada, oralna primjena. Za posebno teške slučajeve postporođajne depresije može se razmotriti primjena elektrokonvulzivne terapije. Na kraju, u učinkovitom liječenju postporođajne depresije važnu ulogu imaju probir, profilaksa, dijagnostika i odabir prave terapije te proces destigmatizacije u kojem ljekarnici imaju značajan doprinos.

SUMMARY

Postpartum depression is one of the most common psychiatric disorders occurring within the first few weeks to the first 12 months after delivery. The clinical picture is the same as that of a major depressive episode, and when stating a diagnosis it is important to distinguish between baby blues and psychosis. The etiology is multifactorial, and it is believed that hormone fluctuations in combination with stress or a history of mental illness in the family have the greatest impact. The screening uses the Edinburgh Rating Scale for Postnatal Depression, which is sufficiently sensitive and specific, and its use is suggested at least once during pregnancy and at least once in the postpartum period. Treatment of postpartum depression depends on the risk factors that led to its development, the severity of symptoms and patient preferences. In mild postpartum depression, psychosocial interventions are recommended, of which "*peer support*" has proven to be the most effective. In case of moderate postpartum depression when psychosocial methods do not work, psychotherapy in the form of cognitive-behavioral (online as well), interpersonal and psychodynamic therapy is used. In severe forms of postpartum depression, pharmacological therapy is indicated, within which selective serotonin reuptake inhibitors are the first choice. Brexanolone, a specific drug for postpartum depression consisting of the endogenous neurosteroid allopregnanolone and sulfobutylether- β -cyclodextrin, is also available on the market today. Its main disadvantages are the method and time of application and the REMS protocol that should be followed due to serious side effects. Therefore, new potential drugs are emerging in the research phases whose greatest advantage over brexanolone, at least for now, is oral administration. For particularly severe cases of postpartum depression, electroconvulsive therapy may be considered. Finally, screening, prophylaxis, diagnosis and selection of the right therapy as well as the destigmatization process, in which pharmacists make a significant contribution, play an important role in the effective treatment of postpartum depression.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

LIJEČENJE POSTPARTALNE DEPRESIJE

Iva Maljak

SAŽETAK

Postpartalna depresija jedan je od najčešćih psihijatrijskih poremećaja koji se javlja unutar prvih par tjedana do prvih 12 mjeseci nakon poroda. Klinička slika jednaka je onoj velike depresivne epizode, a prilikom dijagnoze važno je razlikovati od postpartalne tuge i psihoze. Etiologija je multifaktorijalna, pri čemu se smatra da, za sada, najveći utjecaj imaju fluktuacija hormona u kombinaciji sa stresom ili anamnezom mentalnih bolesti u obitelji. Za probir se koristi Edinburška ocjenska ljestvica za postnatalnu depresiju koja je dovoljno osjetljiva i specifična, a predlaže se njeno korištenje barem jednom tijekom trudnoće i barem jednom u postpartalnom razdoblju. Liječenje postporođajne depresije ovisi o čimbenicima rizika koji su doveli do njezinog razvoja, težini simptoma i preferencijama bolesnika. Kod blage postpartalne depresije preporučaju se psihosocijalne intervencije, od kojih se „peer support“ pokazala najučinkovitijom. Kod umjerene postporođajne depresije kod koje ne pomažu psihosocijalne metode, koristi se psihoterapija u obliku kognitivno-bihevioralne (i online oblik), interpersonalne i psihodinamske terapije. Kod teških oblika postpartalne depresije indicirana je farmakološka terapija, unutar koje su prvi izbor selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Danas je na tržištu dostupan i breksanolon, specifičan lijek za postpartalnu depresiju koji se sastoji od endogenog neurosteroida alopregnanolona i sulfobutileter- β -ciklodekstrina. Glavni su mu nedostatak način i vrijeme primjene te REMS protokol kojeg se treba pridržavati zbog ozbiljnih nuspojava. Zbog toga, u fazama istraživanja nalaze se novi potencijalni lijekovi čija je najveća prednost pred breksanolonom, barem za sada, oralna primjena. Za posebno teške slučajeve postporođajne depresije može se razmotriti primjena elektrokonvulzivne terapije. Na kraju, u učinkovitom liječenju postporođajne depresije važnu ulogu imaju probir, profilaksa, dijagnostika i odabir prave terapije te proces destigmatizacije u kojem ljekarnici imaju značajan doprinos.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 70 stranica, 8 slika, 6 tablica i 98 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Postpartalna depresija, dijagnoza, probir, prevencija, očinska postpartalna depresija, liječenje, novi lijekovi, uloga ljekarnika

Mentori: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr.sc. Maja Živković, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Maja Živković, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta.*
Dr. sc. Mirela Matić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

TREATMENT OF POSTPARTUM DEPRESSION

Iva Maljak

SUMMARY

Postpartum depression is one of the most common psychiatric disorders occurring within the first few weeks to the first 12 months after delivery. The clinical picture is the same as that of a major depressive episode, and when stating a diagnosis it is important to distinguish between baby blues and psychosis. The etiology is multifactorial, and it is believed that hormone fluctuations in combination with stress or a history of mental illness in the family have the greatest impact. The screening uses the Edinburgh Rating Scale for Postnatal Depression, which is sufficiently sensitive and specific, and its use is suggested at least once during pregnancy and at least once in the postpartum period. Treatment of postpartum depression depends on the risk factors that led to its development, the severity of symptoms and patient preferences. In mild postpartum depression, psychosocial interventions are recommended, of which "*peer support*" has proven to be the most effective. In case of moderate postpartum depression when psychosocial methods do not work, psychotherapy in the form of cognitive-behavioral (online as well), interpersonal and psychodynamic therapy is used. In severe forms of postpartum depression, pharmacological therapy is indicated, within which selective serotonin reuptake inhibitors are the first choice. Brexanolone, a specific drug for postpartum depression consisting of the endogenous neurosteroid allopregnanolone and sulfobutylether- β -cyclodextrin, is also available on the market today. Its main disadvantages are the method and time of application and the REMS protocol that should be followed due to serious side effects. Therefore, new potential drugs are emerging in the research phases whose greatest advantage over brexanolone, at least for now, is oral administration. For particularly severe cases of postpartum depression, electroconvulsive therapy may be considered. Finally, screening, prophylaxis, diagnosis and selection of the right therapy as well as the destigmatization process, in which pharmacists make a significant contribution, play an important role in the effective treatment of postpartum depression.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 70 pages, 8 figures, 6 tables and 98 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Postpartum depression, diagnose, screening, prevention, paternal postpartum depression, treatment, new drugs, pharmacist's role

Mentors: **Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Živković, Ph.D. Assistant University of Zagreb School of Medicine

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Živković, Ph.D. Assistant University of Zagreb School of Medicine
Mirela Matić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022.