

# Postporođajna depresija i breksanolon kao nova farmakoterapijska opcija

---

Galić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:373762>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

# **DIPLOMSKI RAD**

**MARTINA GALIĆ**

**ZAGREB, 2020.**

**Martina Galić**

**Postporodajna depresija i breksanolon kao nova  
farmakoterapijska opcija**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky, na mogućnosti izrade diplomskog rada, kao i na pristupačnosti te stručnim savjetima i vodstvu, kojima mi je pomogla u njegovoj izradi.*

*Hvala mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima, sestrama, bratu, baki, djedu i ujaku, na ljubavi, podršci, strpljenju, ohrabrenju, molitvama. Nikad ovo ne bih uspjela bez vas i vaše vjere u mene.*

*Hvala mojim dragim kolegicama i kolegama, od kojih su mnogi postali prijatelji i prijateljice za život (znate tko ste). Hvala za zajedničke trenutke ispunjene smijehom i srećom, za ruku podrške, kolegijalnost i nesebičnu pomoć. Naši studentski dani će mi zauvijek ostati u lijepom sjećanju.*

*Iv, 15, 5. (Hvala Ti!)*

## Sadržaj

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1. Definicija postporođajne depresije .....                     | 1         |
| 1.2. Diferencijacija postporođajnih poremećaja .....              | 2         |
| 1.2.1. Sindrom tužnog raspoloženja .....                          | 2         |
| 1.2.2. Postporođajna psihoza .....                                | 3         |
| 1.3. Epidemiologija .....   | 4         |
| 1.3.1. Prevalencija .....   | 4         |
| 1.3.2. Čimbenici rizika .....                                     | 5         |
| 1.4. Dijagnostika .....   | 5         |
| 1.5. Patofiziologija .....  | 6         |
| 1.5.1. Utjecaj hormona .....                                      | 9         |
| 1.5.1.1. Reproductivni steroidni hormoni .....                    | 9         |
| 1.5.1.2. Oksitocin .....  | 11        |
| 1.5.1.3. Stres hormoni .....                                      | 12        |
| 1.5.2. Utjecaj gena .....   | 13        |
| 1.5.3. Epigenetski utjecaj .....                                  | 15        |
| 1.5.4. Imunološki utjecaj (neuralna upala) .....                  | 15        |
| 1.5.5. Neuroaktivni steroidi (alopregnanolon) i GABA sustav ..... | 16        |
| <b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....                                 | <b>19</b> |
| <b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....                               | <b>20</b> |
| <b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....                              | <b>21</b> |
| 4.1. Strategija i ciljevi liječenja postporođajne depresije ..... | 21        |
| 4.2. Nefarmakološki oblici liječenja .....                        | 24        |
| 4.2.1. Psihosocijalne intervencije .....                          | 24        |
| 4.2.2. Psihoterapija .....  | 25        |
| 4.2.2.1. Interpersonalna terapija .....                           | 25        |
| 4.2.2.2. Kognitivno bihevioralna terapija .....                   | 27        |
| 4.3. Nespecifična farmakoterapija postporođajne depresije .....   | 29        |
| 4.3.1. Antidepresivi .....  | 29        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.3.1.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina .....                    | 30        |
| 4.3.1.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina<br>..... | 32        |
| 4.3.1.3. Triciklički antidepresivi.....  | 33        |
| 4.3.2. Antidepresivi i dojenje .....   | 33        |
| 4.3.3. Nuspojave antidepresiva .....   | 37        |
| 4.4. Specifična farmakoterapija postporođajne depresije (breksanolon) .....        | 38        |
| 4.4.1. Breksanolon .....   | 39        |
| 4.4.2. Mehanizam djelovanja farmakodinamike .....                                  | 40        |
| 4.4.3. Farmakokinetika breksanolona .....  | 41        |
| 4.4.4. Kliničke studije o sigurnosti i učinkovitosti primjene breksanolona .....   | 42        |
| 4.4.5. Nuspojave breksanolona .....  | 47        |
| 4.4.6. Primjena beksanolona u specifičnim populacijama i stanjima .....            | 48        |
| 4.4.7. Interakcije s drugim lijekovima .....                                       | 49        |
| 4.4.8. Pozitivne i negativne strane primjene breksanolona.....                     | 49        |
| 4.4.9. Breksanolon za oralnu primjenu (SAGE-217) .....                             | 50        |
| 4.5. Ostale opcije za liječenje postporođajne depresije .....                      | 52        |
| 4.5.1. Hormonalna terapija.....  | 52        |
| 4.5.2. Elektrokonvulzivna terapija .....   | 53        |
| 4.6. Mogućnost prevencije postporođajne depresije.....                             | 54        |
| <b>5. ZAKLJUČCI.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>6. LITERATURA.....</b>  | <b>58</b> |
| <b>7. SAŽETAK .....</b>  | <b>65</b> |
| <b>8. PRILOZI.....</b>   | <b>67</b> |

# 1. UVOD

## 1.1. DEFINICIJA POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE

Postporođajna depresija je prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za psihičke poremećaje, peto izdanje (eng. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, DSM5), definirana kao veliki depresivni poremećaj koji može započeti tijekom trudnoće ili u razdoblju od 4 tjedna nakon porođaja. Ipak, u kliničkim istraživanjima i praksi, postporođajna depresija se najčešće javlja u razdoblju od četvrtog tjedna do dvanaest mjeseci poslije porođaja (Stewart i Vigod, 2019). Postporođajna depresija je najčešći postporođajni psihijatrijski poremećaj koji smanjuje sposobnost majke za brigu o djetetu i sebi, a često je nedijagnosticiran i neliječen (Payne i Maguire, 2019). Neliječena postporođajna depresija može imati ozbiljne posljedice za dobrobit majke i djeteta, negativno utječe na djetetov kognitivni, bihevioralni i emocionalni razvoj (Frieder i sur., 2019). Predstavlja jedan od najvećih javnozdravstvenih problema, jer ne samo da pogađa ženu u najosjetljivijem razdoblju života, nego ima i veliki utjecaj na dobrobit djeteta i cijele obitelji (Schiller i sur., 2015).

Klinička slika postporođajne depresije (Slika 1) je vrlo slična kliničkoj slici velikog depresivnog poremećaja (Frieder i sur., 2019), a uključuje simptome depresivnog raspoloženja, anhedonije, umora, anksioznosti, poremećaja prehrane i spavanja, smanjene koncentracije, iritabilnosti, preplavljenost negativnim osjećajima (Stewart i Vigod, 2019). Često su prisutne i promjene raspoloženja te pretjerana briga oko djetetovog zdravlja (Schiller i sur., 2018). Kod teških oblika postporođajne depresije javljaju se i suicidalne misli te raste rizik za zlostavljanje djeteta i čedomorstvo. Samoubojstvo predstavlja vodeći uzrok izravne smrti majke u razdoblju do godine dana nakon porođaja (Frieder i sur., 2019).

## Simptomi postporođajne depresije



Slika 1. Simptomi postporođajne depresije (preuzeto i prilagođeno s <https://www.disabled-world.com/health/female/pregnancy/psychosis.php>).

## 1.2. DIFERENCIJACIJA POSTPOROĐAJNIH POREMEĆAJA

Postporođajni psihijatrijski poremećaj se može podijeliti u tri kategorije: sindrom tužnog raspoloženja, postporođajna depresija i postporođajna psihoza (Sentilhes i sur., 2017). Važno je razlikovati postporođajnu depresiju od sindroma tužnog raspoloženja i postporođajne psihoze, što je detaljnije objašnjeno u tekstu koji slijedi. Razlike u prevalenciji, početku, trajanju, simptomima i liječenju prikazuje Tablica 1.

### 1.2.1. Sindrom tužnog raspoloženja

Nakon porođaja, kod više od 50% žena javlja se sindrom tužnog raspoloženja, tzv. *postpartum blues*, kojega karakteriziraju loše raspoloženje, plačljivost, iritabilnost (Stewart i Vigod, 2019). Glavna razlika od postporođajne depresije je intenzitet i trajanje simptoma ([www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)). Također, za razliku od postporođajne depresije, *postpartum blues* ne



predstavlja psihopatološki proces i ne utječe trajno na psihički status žene. U ovom je stanju izuzetno važno razumijevanje okoline te pomoć i podrška ženi u novonastaloj životnoj situaciji (Andrić, 2015). *Postpartum blues* najčešće traje manje od dva tjedna, a u nekim slučajevima i dulje, pa se iz njega može razviti postporođajna depresija (Stewart i Vigod, 2019).

Tablica 1. Diferencijacija postporođajnih poremećaja (preuzeto i prilagođeno prema <https://aneskey.com/psychiatric-complications-in-the-postpartum-period/>)

| POREMEĆAJ               | PREVALENCIJA | POČETAK   | TRAJANJE                             | SIMPTOMI  | LIJEČENJE   |
|-------------------------|--------------|---|--------------------------------------|---|---|
| Postporođajni blues     | 30-75 %      | 3 ili 4 dana od porođaja  | Sati/dani, nikad duže od 2 tjedna    | Iritabilnost, anksioznost, česte promjene raspoloženja, izražena emocionalnost  | Nije potrebno liječenje, ne smatra se psihijatrijskim poremećajem   |
| Postporođajna depresija | 10-15 %      | Unutar 4 tjedna od porođaja; trajanje i do 6 mjeseci nakon porođaja | Tjedni/mjeseci, često duže razdoblje | Pretjerani osjećaj krivnje, anksioznost, anhedonija, depresivno raspoloženje, poremećaji spavanja, umor, suicidalne misli | Farmakoterapija, savjetovanja s psihijatrom i drugim specijalistima za mentalno zdravlje  |
| Postporođajna psihoza   | 0,1-0,2 %    | Unutar 2 tjedna od porođaja   | Tjedni/mjeseci, često duže razdoblje | Agitacija, uznemirenost, deluzije, halucinacije, neracionalno ponašanje, smanjene kognitivne funkcije, poremećaj svijesti | Potrebno psihijatrijsko liječenje i hospitalizacija; farmakoterapija, kod izvanbolničkog liječenja potrebni odlasci psihijatru radi praćenja stanja bolesnice |

### 1.2.2. Postporođajna psihoza

Za razliku od postporođajne depresije koja se javlja postupno, postporođajna psihoza je poremećaj koji nastupa naglo, unutar dva tjedna od porođaja, a vrlo često zahtjeva i hospitalizaciju (Stone i Menken, 2008). Javlja se rjeđe, u 1 od 1000 slučajeva, a manifestira

simptomima kao što su deluzije, halucinacije, bizarno ponašanje, neorganiziran tijek misli uz nagle promjene raspoloženja - od depresije do manije (Stewart i Vigod, 2019). Simptomi osciliraju, a razmišljanja o čedomorstvu i samoubojstvu su često prikrivena, stoga izvanbolničko liječenje nije sigurno i ovakvo stanje zahtjeva hitnu hospitalizaciju (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Obično se javlja kod žena koje su bolovale ili boluju od drugih teških psihičkih bolesti, kao što je bipolarni poremećaj (Andrić, 2015; Meltzer-Brody i sur., 2018b) ili teškog oblika postporođajne depresije, koja može rezultirati razvojem psihoze i povećati rizik za zanemarivanje, zlostavljanje, čedomorstvo ili samoubojstvo (Stone i Menken, 2008). U terapiji postporođajne psihoze koriste se kratkodjelujući benzodiazepini, antipsihotici (risperidon, kvetiapin, olanzapin) i litij-karbonat. Elektrokonvulzivna terapija se primjenjuje kod katatonične ili depresivne psihoze i u slučaju kada pacijentica, na prijedlog specijalista, pristane na ovakav oblik terapije (Meltzer-Brody i sur., 2018b).

### **1.3. EPIDEMIOLOGIJA POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE**

#### **1.3.1. Prevalencija**

Globalna prevalencija postporođajne depresije (PPD) javlja se u rasponu od 4 do 25% i razlikuje se između zemalja (Frieder i sur., 2019). Rizik za PPD-u povećan je u zemljama slabijeg socioekonomskog statusa i niskog dohotka, u kojima je pristup zdravstvenoj zaštiti često ograničen (Meltzer-Brody i sur., 2018b). U visokorazvijenim zemljama pojavnost PPD varira između 7 i 13%, a u srednjerazvijenim i nerazvijenim zemljama je veća od 20% (Stewart i Vigod, 2019). Točno utvrđivanje prevalencije PPD-e je otežano zbog korištenja različitih dijagnostičkih kriterija (Frieder i sur., 2019). Primjerice, definicija PPD se razlikuje između kliničkih studija, a posebno je problematično određivanje vremenskog razdoblja u kojem se pojavljuju simptomi PPD-e: u nekim studijama je to do četiri tjedna nakon porođaja, dok u drugim tri, šest i dvanaest mjeseci nakon porođaja. Prisutne su i razlike u dizajnu studija, kao što je korištenje različitih alata za definiranje grupa ispitanika i fenotipova PPD-e. Nadalje, nedostupnost longitudinalnih podataka onemogućava razlikovanje između prve pojave i ponovne pojave bolesti, čime je također otežano utvrđivanje stvarne prevalencije PPD (Meltzer-Brody i sur., 2018b).

Od PPD-e ne oboljevaju samo žene, mogu oboljeti i partneri. Prevalencija depresije kod muškaraca je izraženija nakon rođenja djeteta, nego u bilo kojem drugom životnom razdoblju. Postporođajna depresija kod očeva povećava rizik za štetan utjecaj na djetetov razvoj, jer smanjuje sposobnost roditelja za adekvatno obnašanje te uloge (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Meta-analizom 74 studije je utvrđeno da se PPD javlja kod 8,4% očeva (Stewart i Vigod, 2019).

Trajanje postporođajne depresije je različito. U većini slučajeva do izlječenja dođe unutar pet mjeseci od početka liječenja. Ipak, 24% žena kojima je dijagnosticirana PPD ima simptome i godinu dana nakon porođaja, a 13% dvije godine nakon porođaja. U 40% žena PPD se javlja ponovno, bilo u sljedećoj trudnoći ili se razvije u veliki depresivni poremećaj neovisno o trudnoći (Stewart i Vigod, 2019).

### **1.3.2. Čimbenici rizika**

Čimbenici rizika za razvoj postporođajne depresije su prijašnji anksiozni i depresivni poremećaji, nedostatak socijalne potpore, slabije ekonomsko stanje, smanjena sposobnost podnošenja stresnih situacija (Payne i Maguire, 2019). Drugi psihosocijalni čimbenici rizika, koji mogu biti okidač za PPD, su stalni zdravstveni problemi novorođenčeta, zahtjevno novorođenče, nasilje od strane partnera i drugi ugrožavajući životni događaji (Stewart i Vigod, 2019). Pokazano je da žene koje su doživjele brojne ugrožavajuće životne događaje, uključujući seksualno zlostavljanje u dječjoj ili odrasloj dobi imaju tri puta veći rizik za postporođajnu depresiju od žena koje nisu doživjele takve događaje (Payne i Maguire, 2019). Također, PPD se češće javlja uslijed neželjenih trudnoća, kod žena koje nisu u bračnoj zajednici, a koje pripadaju mlađoj životnoj dobi i nemaju podršku ili empatiju svojih partnera (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Uz to, žena ima veći rizik za razvoj PPD ako je netko od njezinih članova obitelji, najčešće majka ili sestra, bolovala od iste (Stewart i Vigod, 2019).

## **1.4. DIJAGNOSTIKA POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE**

Probirna pitanja koja se postavljaju trudnicama zbog utvrđivanja potrebe za daljnim procjenjivanjem mentalnog zdravlja su:

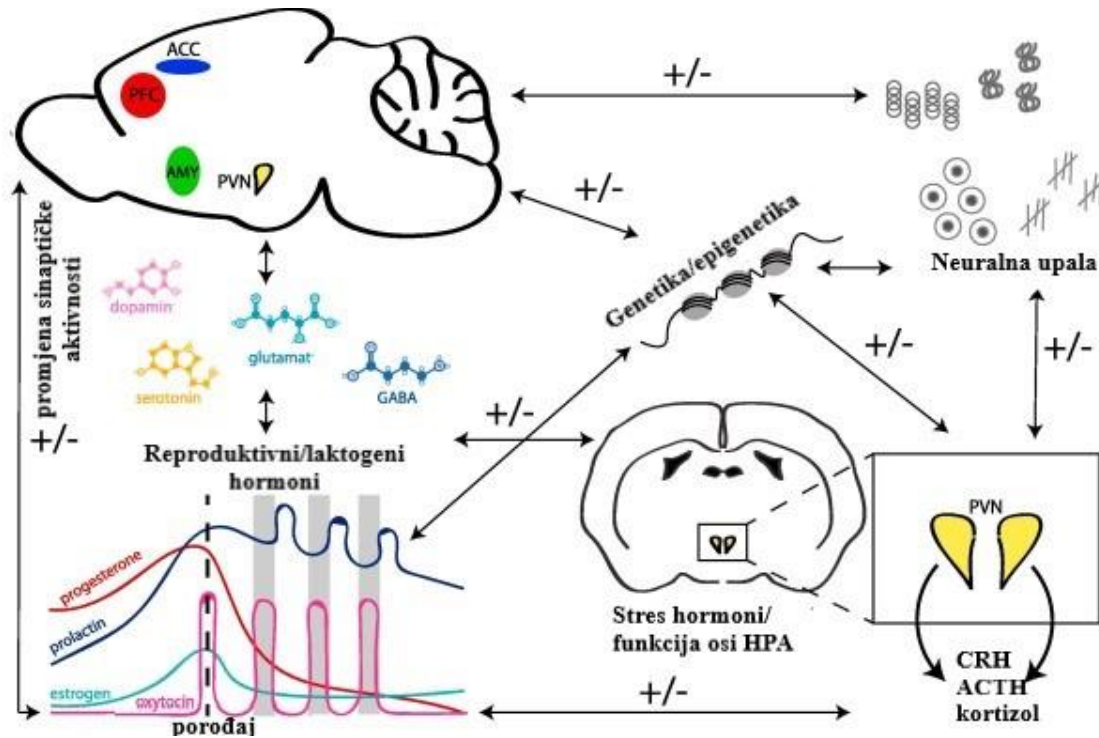
- Jeste li se u posljednjih mjesec dana osjećali depresivno i beznadno?
- Jeste li u posljednjih mjesec dana imali smanjen interes i zadovoljstvo za svakodnevne aktivnosti?

Pozitivan odgovor na bilo koje od ta dva pitanja zahtjeva daljnu procjenu. U daljnoj procjeni se koriste različite skale koje pomažu u identifikaciji žena s PPD-om. Najčešće korištena skala je Edinburška skala za postporođajnu depresiju (EPDS) (Stewart i Vigod, 2019). EPDS se sastoji od deset pitanja (Prilog 1.) na koja su ponuđena četiri odgovora. Odgovori se boduju s 0, 1, 2 i 3, a konačan rezultat je zbroj bodova na svih deset pitanja. Rezultat deset i više, ili pozitivan odgovor na deseto pitanje zahtjevaju daljnu evaluaciju stanja (Stewart i Vigod, 2019). Dijagnoza PPD postavlja se opsežnim kliničkim intervjuiranjem pacijentica, koristeći kriterij definiranja PPD-e prema DSM-5 (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Slično kao i kod depresije, za dijagnozu PPD-e potrebna je prisutnost pet ili više od sljedećih simptoma: depresivno raspoloženje, anhedonija, promjene tjelesne težine, nesanica, psihomotorna agitacija ili retardacija, gubitak energije, osjećaj bezvrijednosti i pretjerane krivnje, poteškoće u koncentraciji, često i povratno razmišljanje o smrti i suicidalne misli. Simptomi se javljaju tijekom trudnoće ili unutar četiri tjedna poslije porođaja (Maguire, 2019). Važno je utvrditi da simptomi nisu posljedica nekog drugog medicinskog stanja, kao što je hipotiroidizam (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Također, procjena i postavljanje dijagnoze PPD-e mora uključivati i provjeru: ranijih problema s mentalnim zdravljem, fizičko stanje, zlouporabu alkohola i droga, iskustvo trudnoće i eventualne poteškoće, odnos majka-dijete, uvjete života, povijest mentalnih bolesti unutar prvog koljena, obiteljsko nasilje i sl. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Poželjno je da se ovo procjenjivanje održi u razdoblju od kratko nakon porođaja do šest ili dvanaest mjeseci nakon porođaja. Kod žena s postavljenom dijagnozom potrebno je praćenje stanja i primjereni oblik terapije (Stewart i Vigod, 2019).

## **1.5. PATOFIZIOLOGIJA POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE**

Patofiziologija PPD-e je vrlo složena i još uvijek nedovoljno razjašnjena (Stewart i Vigod, 2019). Smatra se da uzrok PPD-e predstavlja interakciju psiholoških, socijalnih i bioloških faktora, a

uključuje i doprinos genskih i okolišnih faktora. Složen međudnos između različitih sustava potencijalno odgovornih za razvoj PPD prikazuje Slika 2.



Slika 2. Prikaz složenog međudnosa bioloških faktora koji potencijalno sudjeluju u patofiziologiji postporođajne depresije (prilagođeno prema Payne i Maguire, 2019)

Legenda: HPA – os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda; CRH – hormone koji luči kortikotropin; ACTH – adrenokortikotropni hormone; PFC – prefrontalni korteks; AMY – amigdala; PVN – paraventrikularna jezgra hipotalamusa

Psihološki stresori, kao što su raniji ugrožavajući životni događaji i traume, smanjuju sposobnost majke da uspostavi osjećaj privrženosti s djetetom, a narušen odnos između majke i djeteta povećava rizik za PPD. Socijalna potpora, bilo da se radi o socijalnim mjerama (financijska pomoć i sl.) ili o potpori i pomoći partnera, može doprinijeti ili smanjiti rizik za PPD-u (Meltzer-Brody i sur., 2018b).

Većina studija usmjerena je na rasvjetljavanje uloge neuroendokrinog sustava u patofiziologiji PPD-e (Frieder i sur., 2019). Najvažnija hipoteza o etiologiji PPD-e temelji se na vremenskom podudaranju pojave simptoma i velikih fizioloških promjena kod žene odmah nakon porođaja, kao što su promjene u hormonskim sustavima (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Trudnoću i postporođajno razdoblje karakteriziraju brze i značajne promjene koncentracija hormona, peptida i neuroaktivnih steroida u plazmi (Frieder i sur., 2019). Takve promjene utječu na funkciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i hipotalamus-hipofiza-gonade. Svaka disregulacija ovih osi povezana je s poremećajima raspoloženja pa se trudnoća i postporođajno razdoblje povezuju s povećanim rizikom za razvoj depresivnih simptoma kod žena (Brummelte i Galea, 2016). Osim uloge hormonalnih promjena, brojne studije nastoje dokazati utjecaj genetike, epigenetike i neuralnih upalnih procesa u patofiziologiji PPD (Frieder i sur., 2019).

Postoje dokazi o utjecajima genskih čimbenika u PPD-i. Nekoliko studija je identificiralo polimorfizme u specifičnim genima, kao što su geni za serotoninški transporter, katehol-O-metiltransferazu, faktor rasta moždanog porijekla (eng. *brain derived neurotrophic factor*, BDNF), a koji su povezani s postporođajnom depresijom. Pored genskih čimbenika, epigenetski čimbenici također mogu mijenjati ekspresiju pojedinih gena i na taj način pridonijeti razvoju PPD-e. Epigenetske promjene u ekspresiji gena mogu biti potaknute okolišnim čimbenicima (ranije depresivne epizode, nedostatak socijalne potpore, različiti stresori) (Payne i Maguire, 2019).

Prijelaz iz trudnoće u postporođajno razdoblje obilježava brza promjena na razini imunskog odgovora (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Protuupalni citokini su povišeni tijekom trudnoće i odgovorni su za imunosupresiju i održavanje trudnoće. Nakon porođaja, imunski sustav se vrlo brzo mijenja u proupalni fenotip i ostaje takav nekoliko tjedana (Stewart i Vigod, 2019). Oboljeli od depresije obično imaju povišene razine proupalnih citokina pa se smatra da disregulacija imunskog sustava ima ulogu u razvoju PPD-e (Schiller i sur., 2015).

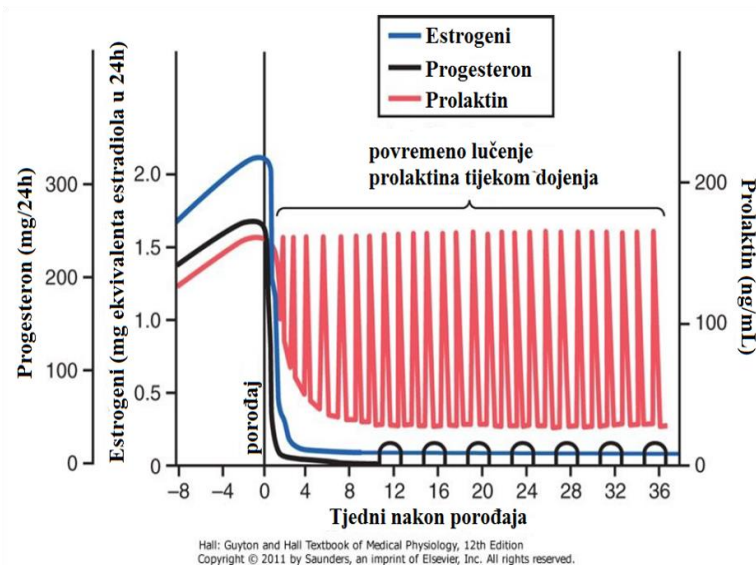
U nastavku slijedi detaljniji pregled najvažnijih čimbenika i studija koje su pokazale njihovu potencijalnu uključenost u patofiziologiju postporođajne depresije.

## 1.5.1. Utjecaj hormona

### 1.5.1.1. Reproductivni steroidni hormoni

Reproduktivni hormoni imaju važnu ulogu u obradi emocija, regulaciji uzbuđenja, pamćenja i motivacije (Schiller i sur., 2015). Najvažniji ženski reproduktivni hormoni su estrogen i progesteron, steroidni hormoni koje luče jajnici. Lučenje estrogena i progesterona regulirano je hipotalamus-hipofiza-gonadalnom osi. Hipotalamus izlučuje gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) koji onda djeluje na prednji režanj hipofize. Iz gonadotropnih stanica adenohipofize kao odgovor na tu stimulaciju luče se luteinizirajući hormon (LH) i folikul stimulirajući hormon (FSH). Ovi hormoni stimuliraju jajnike za lučenje estrogena i progesterona. Ovisno o fazi menstrualnog ciklusa, estrogen i progesteron djeluju na hipotalamus i hipofizu mehanizmom negativne ili pozitivne povratne sprege (Schiller i sur., 2018). Estrogen i progesteron su potrebni za održavanje trudnoće. Na početku trudnoće ih luči žuto tijelo (*corpus luteum*), a kasnije posteljica (Guyton, 1994).

Razine estrogena značajno rastu prije porođaja, a dosežu i 1000 puta veće koncentracije u odnosu na njihove fiziološke vrijednosti (Payne i Maguire, 2019). Izlučivanje progesterona se tijekom trudnoće deseterostruko poveća (Guyton i Hall, 2010). Nakon porođaja dolazi do naglog pada koncentracije ovih hormona na razinu na kojoj su bili prije trudnoće (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Na Slici 3. prikazane su promjene u koncentraciji reproduktivnih hormona (estrogena, progesterona i prolaktina) neposredno prije i nakon porođaja.



Slika 3. Prikaz koncentracija estradiola, progesterona i prolaktina od osmog tjedna prije porođaja do trideset i šestog tjedna nakon porođaja (prilagođeno prema Guyton i Hall, 2010).

U pokusima na miševima, dizajniranim tako da se hormonalne promjene koje se događaju u trudnoći oponašaju primjenom egzogenog estradiola i progesterona, padom koncentracije hormona kod pseudotrudnih miševa pojavili su se simptomi slični depresiji. Simptomi su se povukli kontinuiranom primjenom estradiola. Ovi pokusi su pokazali da smanjenje koncentracije reproduktivnih hormona može dovesti do depresivnog ponašanja te da estradiol može imati antidepresivni učinak na životinjskim modelima postporođajne depresije (Payne i Maguire, 2019). Kako bi procijenili izravan učinak reproduktivnih steroidnih hormona na pojavu simptoma PPD-a, Bloch i suradnici (2000.) su osmislili dvostruko slijepu studiju u kojoj su sudjelovale eutimične žene sa i bez PPD-e u povijesti bolesti. Njima su tijekom supresije jajnika primjenjivane visoke doze estradiola i progesterona, koje su potom naglo smanjene. Žene koje su u svojoj povijesti bolesti imale PPD, pokazivale su izražene depresivne simptome koji su se pojačavali tijekom smanjenja koncentracije hormona, dok žene koje ranije nisu imale PPD nisu pokazivale nikakve promjene u raspoloženju, unatoč tome što su bile podvrgnute istim hormonalnim promjenama (Schiller i sur., 2015). Žene koje imaju povećan rizik za postporođajne psihijatrijske poremećaje nemaju drugačije vrijednosti koncentracija ovih hormona, ali mogu pokazati abnormalan odgovor na te hormonalne promjene koje se događaju



tijekom i nakon trudnoće (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Štoviše, dokazano je da promjene u koncentraciji reproduktivnih steroidnih hormona tijekom specifičnih reproduktivnih stanja (npr. premenstrualna faza menstrualnog ciklusa, trudnoća, porođaj i menopauza) mogu biti okidač za emocionalne promjene u ponašanju kod žena koje spadaju u rizičnu skupinu (Schiller i sur., 2018). Ono što je ostalo nerazjašnjeno je mehanizam koji povezuje pad koncentracije hormona s depresijom kod osjetljivijih žena (O' Hara i McCabe, 2013).

Hormonalne promjene u trudnoći i nakon nje se ne događaju izolirano. Brojni drugi biološki sustavi se mijenjaju tijekom trudnoće i uključeni su u patofiziologiju PPD-e (Schiller i sur., 2015). Osim izravnog učinka na pojavu depresivnih obrazaca ponašanja kod žena rizičnih skupina, reproduktivni hormoni utječu na gotovo sve biološke sustave uključene u patofiziologiju depresije. Estradiol i progesteron moduliraju neurotransitorske sustave kao što su serotoninergički i dopaminergički, a čija je destabilizacija povezana s pojavom depresivnih simptoma (O'Hara i McCabe, 2013). Nadalje, oni reguliraju sintezu neurosteroida uključenih u patofiziologiju depresije, povećavaju neuroplastičnost i djeluju neuroprotektivno. Uz to, potiču neuralnu aktivnost i sinkroniziranost te reguliraju os hipotalamus-hipofiza-nadbudrežna žlijezda i funkciju imunskog sustava (Schiller i sur., 2018).

#### *1.5.1.2. Oksitocin*

Oksitocin je nonapeptidni hormon kojega izlučuje stražnji režanj hipofize (neurohipofiza) kao odgovor na živčane impulse koji dolaze iz hipotalamusa (Guyton i Hall, 2010). Ima važnu ulogu u porođaju, laktaciji, majčinom ponašanju i povezivanju s djetetom (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Tijekom trudnoće povećava se broj receptora za oksitocin na mišićima maternice, pa je pojačan i odgovor na oksitocin. Pred sam porođaj, neurohipofiza izlučuje sve veće količine oksitocina koji pojačava mišićne kontrakcije maternice i omogućuje porođaj. Za laktaciju je važan jer uzrokuje kontrakciju mioepitelnih stanica koje okružuju mliječne žlijezde u grudima. Pritom dolazi do prelaska mlijeka iz žlijezda u kanaliće i dijete počinje sisati mlijeko (Guyton i Hall, 2010). Brojne studije na životinjama pokazale su povezanost oksitocina s majčinskim ponašanjem. U jednoj su studiji ženke sa smanjenom ekspresijom receptora za oksitocin imale pogoršano majčinsko ponašanje, ali nije bilo povezanice s depresivnim promjenama ponašanja. S

druge strane, studije na ljudima pokazale su inverzan odnos između koncentracije oksitocina za vrijeme dojenja i depresivnih simptoma. Međutim, primjena oksitocina u svrhu smanjenja depresivnih simptoma se nije pokazala učinkovitom. Štoviše, može dovesti do pogoršenja raspoloženja kod žena s PPD-om. Unatoč nedvojbenoj povezanosti oksitocina i majčinskog ponašanja, njegova uloga u neurobiološkoj podlozi patofiziologije PPD-a ostaje nejasna (Payne i Maguire, 2019). Slično kao i sa steroidnim reproduktivnim hormonima, promjene u koncentraciji oksitocina tijekom i nakon trudnoće nisu izolirane, nego su posljedica kompleksnih međudnosa višestrukih faktora uključenih u patofiziologiju PPD-a (Meltzer-Brody i sur., 2018b).

U studiji iz 2016. godine, Jobst i suradnici su mjerili koncentracije oksitocina u plazmi i paralelno utvrđivali prisutnost depresivnih simptoma kod sto žena. Mjerenja su vršena dvaput tijekom trudnoće (35. tjedan i 38. tjedan) i triput nakon trudnoće (2 dana, 4 tjedna i 6 mjeseci nakon porođaja). Mjerenja su pokazala da razina oksitocina u plazmi raste od 35. tjedna trudnoće do 6 mjeseci nakon porođaja kod svih žena. Međutim, kod žena u kojih je došlo do pojave PPD-e, bio je prisutan karakteristični pad razine oksitocina između 38. tjedna trudnoće i dva dana poslije porođaja. Ovim istraživanjem pokazano je da bi se oksitocin mogao koristiti kao mogući biomarker za predviđanje PPD (Guintivano i sur., 2018).

### *1.5.1.3. Hormoni stresa (kortizol, ACTH, CRH)*

Poremećaj funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA os) jedan je od najdosljednijih nalaza brojnih studija koje su istraživale patofiziologiju depresije (Schiller i sur., 2015). Isto kao i reproduktivni steroidni hormoni, hormoni HPA osi podliježu značajnim promjenama koncentracije za vrijeme trudnoće i nakon nje (Brummelte i Galea, 2010). Steroidni i peptidni reproduktivni hormoni, kao što je oksitocin, prigušuju rad HPA osi tijekom trudnoće (Brummelte i Galea, 2010). Nadalje, dokazano je da se razine kortizola, adrenokortikotropnog hormona (eng. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), hormona koji luči kortikotropin (eng. *corticotropin releasing hormone*, CRH) i proteina koji veže kortikosteron (eng. *corticosterone-binding protein*, CBG) značajno mijenjaju tijekom i nakon trudnoće. CBG je transportni protein za kortikosteron i ima važnu funkciju u reguliranju koncentracije slobodnog kortikosterona. Pokazano je da je razina CBG-a tijekom trudnoće visoka, ali nakon porođaja opada, pa je veća slobodna frakcija hormona. Druga važna promjena je ta što posteljica izlučuje vlastite steroidne

hormone koji mogu narušiti hormonsku homeostazu majke. Na primjer, posteljica tijekom trudnoće luči kortikotropin otpuštajući hormon (pCRH), čija koncentracija nakon porođaja naglo padne zbog odsutstva posteljice. Smatra se da taj događaj ima ključni utjecaj na funkciju i regulaciju HPA osi kod majke. Štoviše, kod žena kod kojih se razvila PPD pokazalo se da su razine pCRH još veće, nego kod onih koje nisu imale PPD-u, pa se pretpostavilo da taj nagli hormonski pad može pridonijeti pojavi PPD-e (Brummelte i Gale, 2010). Disregulaciji HPA osi mogu doprinijeti i stres i trauma (Schiller i sur., 2015). Stresnim događajima povećava se koncentracija estrogena kod žena, a estradiol onda dovodi do povećanja koncentracije glukokortikoida. U studiji koju su proveli Bloch i suradnici (2005.) na ženama kojima je trudnoća simulirana hormonima, dokazane su veće razine slobodnog kortizola kao posljedica povećane aktivnosti HPA osi uslijed terapije spolnim hormonima. Ova studija je pokazala i da je kod žena koje su već preboljele PPD-u veća osjetljivost HPA osi na spolne hormone, u odnosu na žene koje nisu imale PPD. Mehanizam i način na koji interakcija HPA i HPG osi doprinose patofiziologiji PPD-a nije u potpunosti razjašnjen, pa su potrebna daljnja istraživanja koja bi objasnila njihovu ulogu (Brummelte i Galea, 2010).

### **1.5.2. Utjecaj gena**

Dokazi o utjecaju genetike na patofiziologiju PPD-e temeljeni su na studijama na blizancima i obiteljskim studijama (Payne i Maguire, 2019). U nedavnoj švedskoj studiji koja se provodila na 3427 sestara blizanki pokazano je da je stopa nasljednosti PPD-e oko 40% (Payne, 2020). Identificirani su geni kandidati, s fokusom na gene za koje se utvrdilo da su uključeni u patofiziologiju depresivnog poremećaja, kao što su geni za estrogenski receptor (ESR1), serotoniniski transporter, monoaminooksidazu, katehol-O-metiltransferazu, triptofan hidroksilazu-2, BDNF. Unatoč heterogenim rezultatima različitih studija koji otežavaju pronalazak zajedničkih gena uključenih u patofiziologiju PPD-e, nekoliko je studija identificiralo polimorfizme u specifičnim genima ili putovima koji su povezani s PPD-om (Payne i Maguire, 2019).

Geni za **estrogenski receptor alfa** (*ESR1*) posreduju u hormonalnim promjenama koje se događaju tijekom trudnoće. U dvije studije su pronađeni polimorfizmi kod *ESR1* koji bi se mogli dovesti u vezu s razvojem PPD-e.

Studije koje su proučavale povezanost mutacija gena za **serotoninski transporter (5-HTT)** sugerirale su da određeni polimorfizmi *5-HTT* gena mogu predvidjeti razvoj PPD-e kod žena koje su bile izložene stresnim životnim događajima. Time je pokazan međuodnos genetskih čimbenika rizika i utjecaja okoliša na patofiziologiju PPD-e (Payne i Maguire, 2019).

**Monoaminooksidaza (MAO-A)** je enzim koji katalizira reakciju oksidativne deaminacije monoamina, kao što su noradrenalin, dopamin, serotonin. Genetičke i epigenetičke promjene kod *MAO-A* u žena koje su bile izložene ranijim stresnim događajima povećavaju rizik za razvoj depresije i povezuju se s povišenim razinama kortizola (Payne i Maguire, 2019).

**Katehol-O-metiltransferaza (COMT)** je enzim koji razgrađuje kateholamine (noradrenalin, adrenalin, dopamin). Polimorfizam Val158Met pokazao se kao faktor rizika za PPD-u (Payne i Maguire, 2019).

**Triptofan hidroksilaza-2** je enzim koji katalizira prvi korak u sintezi serotonina. Polimorfizmi *TPH2* gena u promotorskoj regiji povezani su s pojavom simptoma depresije tijekom trudnoće i 6-8 mjeseci nakon porođaja, a polimorfizmi u području introna 8 povezani su s depresivnim simptomima samo tijekom trudnoće. Također, ekspresija *TPH2* gena je smanjena aktivacijom glukokortikoidnih receptora, što ukazuje na interakciju HPA osi i genetike, koju je potrebno dodatno istražiti (Payne i Maguire, 2019).

**Faktor rasta moždanog porijekla (BDNF)** se intenzivno istražuje, s obzirom da su primjećene njegove niske koncentracije kod pacijenata s dijagnozom depresije. Polimorfizam *BDNF* gena (Val66Met) povezan je sa smanjenom ekspresijom i nastajanjem faktora rasta, a Val alel je povezan s psihijatrijskim poremećajima. Studije na životinjama su pokazale da se kod miševa homozigota za *BDNF* polimorfizam, javlja anksiozno ponašanje koje varira tijekom estrogenog ciklusa. Studije na ljudima nisu pokazale značajne rezultate pa su potrebna daljnja istraživanja u ovom području (Payne, 2020).

Postoje indicije i da je polimorfizam *HMCN1* gena (gen za hemicentin-1) povezan s postporođajnim poremećajima ponašanja (O'Hara i McCabe, 2018). Njegova funkcija je još uvijek nejasna, ali je pokazano da je ekspresija ovoga gena velika u hipokampusu (Payne i

Maguire, 2019). HMCN1 protein ima četiri vezna mjesta za estrogen (O'Hara i McCabe, 2018). Kod štakora je pokazano da se sa postporođajnim padom estrogena mijenja i ekspresija *HMCN1* gena. Kako bi se razumijela uloga *HMCN1* u patofiziologiji PPD-e, potrebna su daljnja istraživanja (Payne i Maguire, 2019).

### **1.5.3. Epigenetski utjecaj**

Pojam epigenetika odnosi se na promjene u ekspresiji gena koje nisu izazvane promijenjenim slijedom DNA, nego promjenom u kromatinskoj strukturi (npr. metilacijom ili histonskom modifikacijom), koja onda mijenja transkripciju gena (Payne i Maguire, 2019). Literatura o PPD-i i drugim psihijatrijskim poremećajima usredotočena je uglavnom na DNA metilaciju, koja može biti izazvana stresom, lijekovima i reproduktivnim hormonima (Guintivano i sur., 2018). Pretpostavlja se da su osobe s povećanim rizikom za PPD-u osjetljivije na epigenetske promjene koje su posredovane estradiolom. Geni kod kojih je identificirana DNA metilacija su heterokromatinprotein 1 vezujući protein 3 (*HP1BP3*) i tetratrikopeptid ponavljajuća domena 9B (*TTC9B*). Oba gena su povezana sa sinaptičkom plastičnošću i estrogenskom signalizacijom (Payne i Maguire, 2019). Uz to, epigenetske promjene (DNA metilacija) prisutne su i kod gena za oksitocinski receptor (*OXTR*). Pokazano je da je DNA metilacija *OXTR* u negativnoj korelaciji s razinom estradiola, progesterona i alopregnanolona. Ovi podatci su rasvijetlili međuodnos epigenetike i neuroendokrinih promjena koji su svojstveni PPD-i (Payne i Maguire, 2019).

### **1.5.4. Imunološki utjecaj (neuralna upala)**

Neuroimunološke promjene se smatraju važnim faktorom koji utječe na neurobiologiju postporođajne depresije. Promjene u imunosnom odgovoru se događaju kroz normalnu trudnoću. Tijekom trudnoće prisutan je protuupalni imunosni odgovor, odgovoran za održavanje trudnoće (Schiller i sur., 2015), a nakon porođaja aktivira se proupalni imunosni odgovor s ciljem oporavka od porođaja i involucije (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Nekoliko studija je nastojalo istražiti utjecaj imunosnog sustava u patofiziologiji postporođajne depresije. Neke su pokazale da

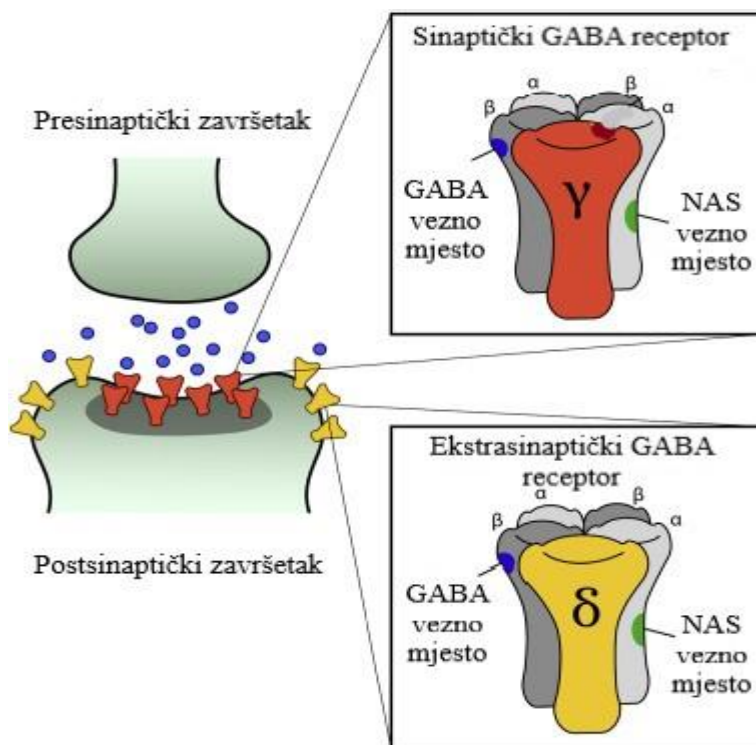
su povišene razine proupalnih citokina, kao što su IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , povezane s depresivnim raspoloženjem u postporođajnom razdoblju. S druge strane, neke studije nisu našle poveznicu između razine IL-6 i TNF- $\alpha$  i simptoma depresije, ali su pronašli da su razine ovih citokina u pozitivnoj korelaciji s ranijim stresnim događajima.

To je još jedan primjer utjecaja jednog od najznačajnijih čimbenika rizika, stresa, na potencijalni patofiziološki faktor (Payne i Maguire, 2019). Također, na funkciju imunosong sustava utječe i estradiol. On modulira produkciju citokina, gensku ekspresiju citokinskih receptora, aktivaciju efektorskih stanica i još puno toga. Pokazano je da se žene s PPD-om i one bez PPD-a razlikuju u obrascima ekspresije gena koji su povezani s promjenama u funkciji imunosong sustava (Schiller i sur., 2018). Jednom studijom se došlo do nalaza da snižene razine omega-3-masnih kiselina tijekom trećeg tromjesečja dovode do povećanog rizika od PPD-e u ranom postporođajnom razdoblju. Omega-3 masne kiseline imaju protuupalni karakter, pa je pretpostavljeni mehanizam da se smanjenjem njihove razine povećavaju periferni upalni procesi. Međutim, nema čvrstih dokaza da primjena suplemenata omega-3-masnih kiselina u svrhu prevencije PPD-e uistinu pomaže (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Uzimajući u obzir dosadašnje provedene studije i njihove oprečne nalaze o povezanosti upalnih promjena i PPD-e, uloga neuralne upale u patofiziologiji PPD-e još uvijek nije do kraja razjašnjena (Payne i Maguire, 2019).

### **1.5.5. Neuroaktivni steroidi (alopregnanolon) i GABA sustav**

Neuroaktivni steroidi su metaboliti steroidnih hormona koji se sintetiziraju u mozgu, bilo *de novo*, bilo iz prekursora s periferije. Imaju važnu ulogu u modeliranju živčane aktivnosti u mozgu. Djeluju na brojne receptore, uključujući GABA (eng.  $\gamma$ -aminobutyric acid) i glutamatne. Postoje više skupina neuroaktivnih steroida, a za PPD-u je najvažniji alopregnanolon, najzastupljeniji metabolit progesterona (Maguire, 2019; Meltzer-Brody i sur., 2018b). On djeluje kao pozitivni alosterički modulator GABA-A receptora. GABA-A receptori su heteropentameri koji mogu biti građeni od različitih podjedinica. Kombinacija podjedinica koje grade neki GABA-A receptor odredit će njegovu lokaciju, kinetiku vezanja liganda i farmakologiju. GABA-A receptori koji sadrže delta podjedinicu nalaze se uglavnom izvan sinapse (ekstrasinaptički

receptori) i posebno su osjetljivi na neuroaktivne steroide. Alopregnanolon se veže za transmembransku domenu alfa podjedinice (Slika 4.)



Slika 4. Prikaz GABA receptora i veznih mjesta za neuroaktivne steroide (preuzeto i prilagođeno od Meltzer-Brody i Kanen, 2020)

GABA-ergička signalizacija ima važnu ulogu u regulaciji HPA osi, jer djeluje na neurone u paraventricularnoj jezgri hipotalamusa koji izlučuju CRH. Također, povezuje dijelove mozga koji reguliraju HPA os s CRH neuronima u paraventricularnoj jezgri (Maguire, 2019). U jednom farmakološkom eksperimentu mikroinjektiranjem bikukulina (antagonist GABA receptora) u paraventricularnu jezgru, raste razina stresom inducirano kortikosteronom. S druge strane, injektiranjem muscimola (agonist GABA receptora) smanjuje se stresom inducirano povećanje kortikosterona. S obzirom da su neuroaktivni steroidi modulatori GABA-A receptora, pretpostavka je da i oni imaju ulogu u regulaciji HPA osi (Maguire, 2019). Kada se endogeni ligandi GABA ili alopregnanolon vežu za svoja vezna mjesta na GABA-A receptorskom kompleksu, dolazi do otvaranja kanala za kloridne ione u središnjem dijelu receptora i prolaska kloridnih iona u stanicu, hiperpolarizacije i inhibicije CRH neurona za lučenje CRH. Za

održavanje niske unutarstanične koncentracije klorida odgovoran je suprijenosnik  $K^+-Cl^-$  (eng., potassium-chloride transporter member 2), a njegova ekspresija na površini neurona jer regulirana fosforilacijom na mjestu Ser940. U uvjetima akutnog stresa dolazi do defosforilacije Ser940 i smanjene ekspresije KCC2, a time je i narušena GABA-ergička inhibitorna uloga (Maguire, 2019). U uvjetima kroničnog stresa smanjuje se inhibitorna sinaptička transmisija u neuronima paraventrikularne jezgre, smanjena je ekspresija enzima potrebnih za sintezu GABA-e, promijenjena je ekspresija podjedinica GABA-A receptora, smanjena je ekspresija enzima uključenih u neurosteroidogenezu ( $5\alpha$ -reduktaza), snižene su razine alopregnanolona. Ove promjene u GABA-ergičkom sustavu sprječavaju kontroliranje CRH neurona pa dolazi do hiperaktivacije HPA osi i povećane razine kortikosterona (Maguire, 2019). Dva preklinička modela za PPD-u pokazala su da nesposobnost suprimiranja HPA tijekom postporođajnog razdoblja dovodi do pojave simptoma depresije (Walton i Maguire, 2019).

Tijekom trudnoće koncentracija alopregnanolona raste te doseže pik u trećem tromjesečju, ali nakon porođaja koncentracija pada. Smatra se da je nemogućnost GABA-A receptora da se prilagode stalnim promjenama koncentracije neuroaktivnih steroida mogući okidač za pojavu simptoma PPD-e (Meltzer-Brody i sur., 2018b). O utjecaju razine alopregnanolona na pojavu simptoma depresije govori i eksperiment u kojem se neurosteroidogeneza blokirala primjenom finasterida (inhibitor  $5\alpha$ -reduktaze), pri čemu je došlo do pojave depresivnog ponašanja kod životinja (Payne i Maguire, 2019). Pretpostavlja se da žene s PPD-om različito reagiraju na smanjenje razine GABA-e i alopregnanolona u postporođajnom razdoblju. Također, na animalnim modelima je pokazano da se ekspresija GABA-A receptora s delta podjedinicom regulira pri kraju trudnoće, budući da je kod *knock-out* miševa bez ovoga receptora (uklonjen im je gen), došlo do razvoja PPD-e u postporođajnom razdoblju. Steroidni hormoni i neuroaktivni steroidi reguliraju ekspresiju i funkciju GABA-A receptora. S obzirom da se GABA-ergičkim signaliziranjem postiže anksiolitički učinak, promjene u signalizaciji negativno utječu na raspoloženje. Mehanizam kojim GABA-ergički sustav modulira raspoloženje nije jasan, no jasno je da međudjelovanja GABA-A receptora, neuroaktivnih steroida i osi HPA imaju značajnu ulogu u reguliranju raspoloženja (Maguire, 2019).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Trudnoća i postporođajno razdoblje predstavljaju izazovno vrijeme za cijelu obitelj, a posebice majku. Osim niza prilagodbi na novo životno razdoblje i zahtjevnu ulogu, majke prolaze kroz brojne fizičke, hormonalne i psihičke promjene zbog čega nije čudno da je to razdoblje povećanog rizika za razvoj mentalnih poremećaja, kao što je postporođajna depresija. Zbog česte stigmatizacije oboljelih, kao i nedovoljnog obraćanja pažnje na promjene ponašanja s kojima se žene, posebice one koje spadaju u rizičnu skupinu mogu suočiti, postporođajna depresija je često nedijagnosticiran, a posljedično i neliječeni mentalni poremećaj.

U ovom diplomskom radu prikazane su najnovije informacije o kompleksnim faktorima uključenim u patofiziologiju postporođajne depresije. Također, prikazani su ciljevi liječenja i različite terapijske mogućnosti. Od farmakoterapijskih opcija najdetaljnije je opisan prvi lijek s indikacijom za primjenu kod postporođajne depresije, breksanolon. Za blage do umjerene oblike PPD-e obrađeni su nefarmakološki oblici liječenja, poput psihosocijalnih intervencija i psihoterapije. U konačnici, istaknute su mogućnosti rane detekcije i prevencije ovog poremećaja kao glavni ključ za smanjenje njegove učestalosti.

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog preglednog diplomskog rada pretraživana je i analizirana znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i farmacije. Knjige u *online* izdanju pretraživane su preko baze u okviru Proquest Academic One platforme. Pretraživanjem bibliografske baze PubMed pronalazeni su i proučavani članci, koji čine najveći dio literaturne okosnice ovog rada. Kod pretrage su korištene ključne riječi i njihove kombinacije: *postpartum depression*, *patophysiology*, *epidemiology*, *treatment*, *brexanolone*, *Zulresso*, *prevention*, *antidepressants*, *psychotherapy*.

U pisanju su također konzultirane smjernice britanskog Nacionalnog centra za izvrsnost u zdravstvu (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE). Kliničke studije pretraživane su preko *Cochrane library*, dok su osnovni podatci o lijeku Zulresso<sup>®</sup> preuzeti iz sažetka o uputi o lijeku, koji je dostupan na mrežnoj stranici američke Agencije za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*, FDA).

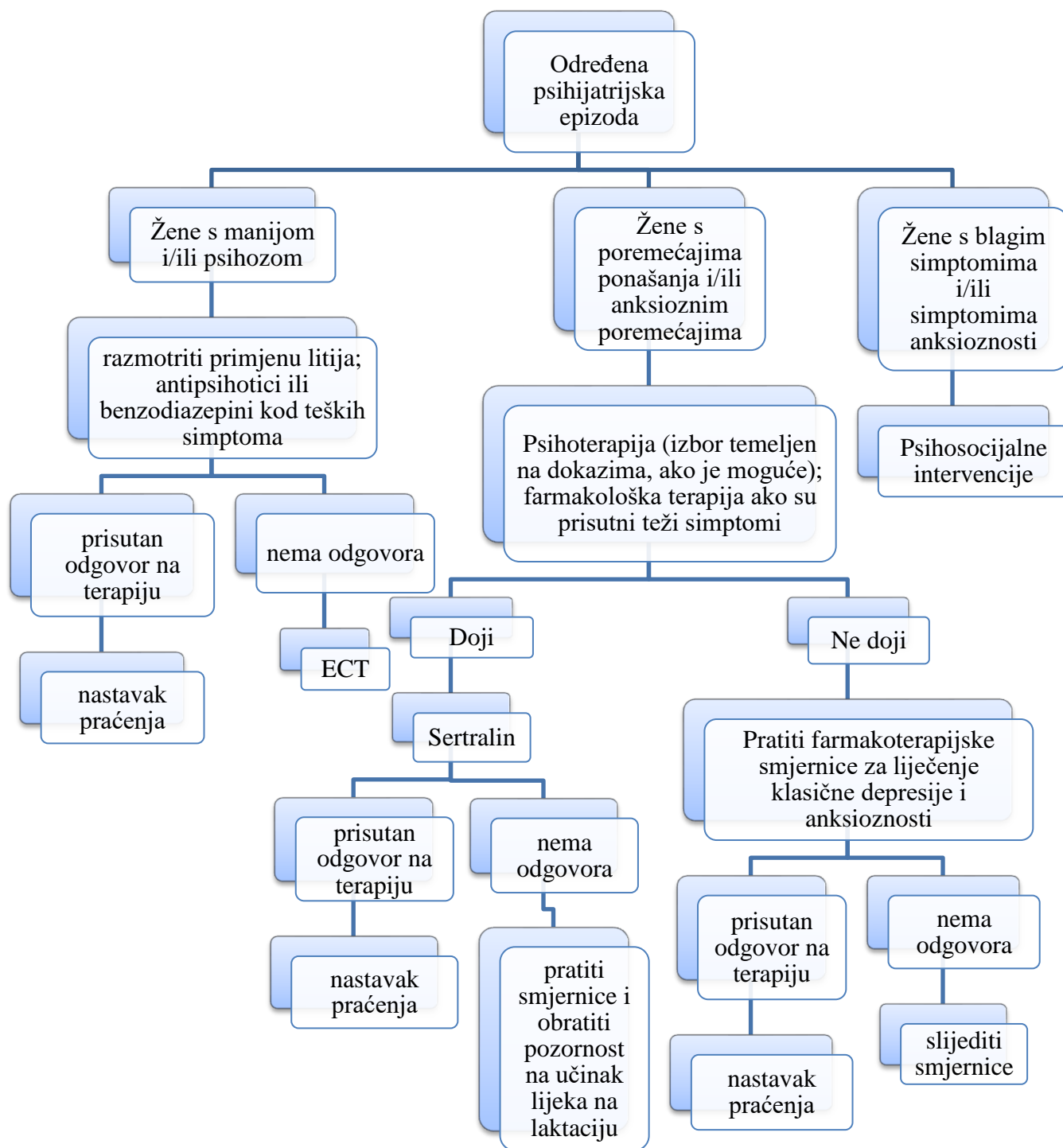
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. STRATEGIJA I CILJEVI LIJEČENJA PPD-E

Istraživanja su pokazala da rana identifikacija i liječenje PPD-e mogu smanjiti negativni učinak na majku, dijete i obitelj, stoga je pronalazak prikladne i prihvatljive terapije od velikog značaja (Stephens i sur., 2016). Prikladnost neke terapijske opcije za liječenje PPD-e ovisit će o intenzitetu prisutnih simptoma, sposobnosti majke da funkcionira u svakodnevnom životu i skrbi o djetetu i sebi (Stewart i Vigod, 2016). Često su prisutne različite prepreke u liječenju PPD-e, npr. poteškoće u zakazivanju termina kod liječnika, odbijanje odvajanja od djeteta, stigmatizacija i sram, financije, prijevoz i briga za dijete, nedostupnost posebnih oblika skrbi (Horowitz i Goodman, 2005; Stewart i Vigod, 2016). Sve žene oboljele od PPD-e, kao i njihove obitelji, treba educirati o samoj bolesti i objasniti sve dostupne opcije liječenja, uključujući prednosti i nedostatke, tj. potencijalne rizike za svaku opciju. Preporuka određenog oblika terapije i intenzitet intervencije ovisit će o jačini i akutnosti kliničke manifestacije PPD-e (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Kod prisutnosti blagih simptoma prva linija su psihosocijalne intervencije kojima se povećava podrška oboljeloj osobi, kao što je potpora drugih žena oboljelih od PPD-e ili neizravno savjetovanje, u grupi ili individualno, a koje provode educirane medicinske sestre. Kod umjerene PPD-e i u slučaju da nema odgovora na psihosocijalne terapijske intervencije, primjenjuje se psihoterapija. Najčešći oblici psihoterapije u primjeni su interpersonalna terapija i kognitivno bihevioralna terapija. Ako psihoterapijom nije postignut željeni učinak kod teških oblika PPD-e, preporučuje se primjena antidepresiva, samostalno ili u kombinaciji s drugim oblicima liječenja. Hospitalizacija i somatske intervencije, poput elektrokonvulzivne terapije, primjenjuju se kod najtežeg oblika PPD-e, kod kojeg se javlja psihoza, suicidalne misli i rezistencija na sve navedene oblike liječenja (Stewart i Vigod, 2016). Algoritam strategije liječenja PPD-e prikazan je na Slici 5. Pored ove strategije liječenja, pacijenticama je važno naglašavati važnost redovitog spavanja i stabilnog cirkadijarnog ritma, s obzirom da je neredovito i isprekidano spavanje često za postporođajno razdoblje, a može pogoršati simptome. Prilikom izbora terapijske opcije, važno je uzeti u obzir želje pacijentice. Većina pacijentica bez psihotičnih simptoma preferira nefarmakološke oblike liječenja, no ima i onih kojima više odgovara farmakoterapijsko liječenje antidepresivima. Uključivanje pacijentica u donošenje

odluka o vlastitom stanju, posebice o načinu liječenja, povećava njihovu ustrajnost u terapiji te uspješnost i ishode liječenja (Meltzer-Brody i sur., 2018b).

Glavni ciljevi liječenja postporođajnih psihijatrijskih poremećaja uključuju smanjenje simptoma te poboljšanje odnosa i povezanosti majke i djeteta te funkcioniranja cijele obitelji (Meltzer-Brody i sur., 2018b).



Slika 5. Algoritam za liječenje postporođajnih psihijatrijskih poremećaja (preuzeto i prilagođeno prema Meltzer-Brody i sur., 2018b).

## 4.2. NEFARMAKOLOŠKI OBLICI LIJEČENJA

### 4.2.1. Psihosocijalne intervencije

Psihosocijalne intervencije su intervencije niskog intenziteta koje provode za to obučeni voditelji, a za cilj imaju približiti pacijenticama primjenu materijala za samopomoć ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Primjena ovog oblika terapije za liječenje PPD-e temelji se na pretpostavci da socijalna podrška tijekom trudnoće može smanjiti simptome depresije i pozitivno djelovati na dobrobit majke (Dennis, 2014). Najčešće korištene intervencije su podrška druge žene koja je preboljela PPD-u (*peer suport*), kućne posjete zdravstvenih djelatnika, neizravno i izravno savjetovanje i dr.

*Peer suport* je oblik psihosocijalne terapije koji se temelji na primanju i davanju pomoći, a glavni su joj principi poštovanje, podjela odgovornosti, usaglašavanje oko toga što je važno. Jasno je definirano tko je pružatelj potpore, a tko primatelj. Pružatelji potpore su majke koje su bolovale od prijevorođajnih ili poslijeporođajnih mentalnih poremećaja, posebno obučene za pružanje ovakve vrste intervencije ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Kućne posjete su strukturirana serija posjeta tijekom trudnoće i postporođajnog razdoblja za vrijeme kojih zdravstveni profesionalci pružaju emocionalnu i praktičnu potporu majci. Pomažu majci da uspješno privede trudnoću kraju i čuva svoje zdravlje tijekom trudnoće. Prate djetetovo zdravlje i napredak te pomažu roditeljima sa savjetima o brizi za dijete. Također, doprinose jačanju veze između majke i djeteta ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Indirektno savjetovanje je oblik savjetovanja u kojem je pacijent u centru, a obično ga provodi educirani član zdravstvenog tima. Uglavnom traje kratko (6 – 8 sastanaka), a glavni fokus je obično majčin odnos s djetetom i rješavanje nekih praktičnih problema (O'Hara i McCabe, 2013).

Izravno savjetovanje, osim razgovora s pacijenticom, uključuje i tehnike kojima se detektiraju problemi, postavljaju ciljevi i rješavaju problemi. Ovakve intervencije se mogu održavati individualno ili u grupi ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Meta-analizom pet studija je pokazano da je za žene koje su bile podvrgnute psihosocijalnim intervencijama manja vjerojatnost da će ostati depresivne tijekom prve godine nakon porođaja u odnosu na žene koje su imale uobičajene posjete medicinskih sestara (Stewart i Vigod, 2016).

## 4.2.2. Psihoterapija

Većina ispitivanja liječenja PPD-e je orijentirana na nefarmakološke terapijske opcije (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Brojne žene s PPD-om pokazale su jake preferencije za psihoterapiju u odnosu na farmakološko liječenje zbog straha od potencijalnih štetnih učinaka lijekova (Stephens i sur., 2016). Zbog toga su kliničari i istraživači uveli određene promjene u klasičnim psihoterapijskim intervencijama kako bi ih prilagodili potrebama i okolnostima u kojima se nalaze žene s PPD-om (O'Hara i McCabe, 2013). Psihoterapijske intervencije su intervencije visokog intenziteta koje se obično provode «licem u lice», grupno ili individualno, a provode ih kvalificirani terapeuti (www.nice.org). Psihoterapijama, kao što su kognitivno bihevioralna terapija (CBT) i interpersonalna terapija (IPT), obraća se pozornost na specifične izazove do kojih dolazi prijelazom u roditeljstvo i zbog toga su se pokazale učinkovitima (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Analizom šest studija, koje su uspoređivale učinak CBT-e ili IPT-e u donosu na učinak uobičajne patronažne njege, pokazano je da je do remisije PPD-e došlo kod 60,3 % žena koje su bile podvrgnute CBT-i ili IPT-i, tj. kod 48,1 % uz uobičajenu patronažnu njegu (Stewart i Vigod, 2016). Time je pokazano da su psihoterapijske intervencije učinkovita terapijska opcija za liječenje PPD-e, a mogu pomoći i u prevenciji razvoja PPD-e (Stephens i sur., 2016).

### 4.2.2.1. Interpersonalna terapija

Interpersonalna terapija je oblik psihoterapije usmjerena na sadašnjost, a osmišljena prvenstveno za osobe s unipolarnom depresijom. U međuvremenu je modificirana i prilagođena i za druge mentalne poremećaje, kao što je i PPD (Miniati i sur., 2014). Prilagođena je za pomoć u rješavanju problematičnih područja važnih kod PPD-e, kao što su odnos majke s novorođenčeta, odnos s partnerom i ponovni povratak na posao (Fitelson i sur., 2011). IPT je usmjerena na trenutne međuljudske odnose i probleme socijalne prilagodbe koje žene s PPD-om često doživljavaju. Dokazano je učinkovita terapija za liječenje blage do umjerene PPD-e, kao alternativa za farmakoterapiju kod žena koje doje (Grigoriadis i Ravitz, 2007). U korist IPT-e u liječenju PPD-e govore nalazi brojnih studija, uključujući i jedno veliko randomizirano istraživanje koje su proveli O'Hara i suradnici (2000.). Istraživanje je obuhvaćalo 120 žena s PPD-om. Dio žena je bilo podvrgnuto prilagođenoj IPT koju su provodili educirani terapeuti kroz

šezdesetminutni sastanak, tijekom dvanaest tjedana. Kontrolnu skupinu su činile žene bez takve intervencije. Žene koje su primale IPT imale su značajno smanjenje depresivnih simptoma, mjereno Hamiltonovom skalom za depresiju (eng. *Hamilton Depression Rating Scale*). Uz to, pokazale su i veći stupanj socijalne prilagodbe, u odnosu na žene bez intervencije (Fitelson i sur., 2011).

Ovaj psihoterapijski pravac pokazuje povezanost interpersonalnih problema s raspoloženjem, a depresiju definira kao mentalni poremećaj koji se događa u određenom socijalnom kontekstu (Fitelson i sur., 2011). Zbog toga, glavni ciljevi IPT-e u liječenju PPD-e su poboljšanje odnosa s novorođenčecom, partnerom i obitelji i olakšavanje prijelaza u novo životno razdoblje. Ostvarivanje ovih ciljeva bi rezultiralo smanjenjem depresivnih simptoma i boljim funkcioniranjem u međusobnim odnosima. Ova terapija je vremenski ograničena, obično se provodi kroz osam do dvadeset termina (sastanaka) (Posmontier i sur., 2016).

U početnoj fazi terapije radi se opsežna procjena stanja pacijentice i postavlja se dijagnoza PPD-e. Identificiraju se ključni interpersonalni odnosi, propituju se osjećaji i očekivanja vezani za majčinstvo, odnos prema djetetu, tijekom trudnoće i dr. Nakon toga odabire se glavni fokus cijele terapije - odnos na čijem poboljšanju će se raditi tijekom terapije. U ovoj fazi je važno educirati majku o depresiji kao bolesti koja je izlječiva i objasniti joj moguće metode liječenja (Grigoriadis i Ravitz, 2007). U središnjoj terapijskoj fazi simptomi depresije se povezuju s interpersonalnim događajima, promjenama ili gubitcima. Svaki od ovih žarišnih područja ima različite terapeutske smjernice za liječenje, a od pacijentica se očekuje aktivno sudjelovanje u tom procesu. Ako su glavni fokus IPT-e razmirice (najčešće s partnerom), tijekom terapije se opažaju obrasci ponašanja i otkrivaju načini na koje pacijentice komuniciraju sa svojim najbližima, a koji bi mogli dovesti do svađa. U takvim slučajevima je važno pacijenticama pomoći u adekvatnom izražavanju svojih potreba i emocija te na taj način smanjiti učestalost svađa (Grigoriadis i Ravitz, 2007). Ponekad do PPD-a može doći uslijed poteškoća s integriranjem majčinske uloge s drugim, prijašnjim socijalnim ulogama (supruga, suradnice i sl.). Svaka od ovih uloga sa sobom nosi odgovornosti i obaveze, a njihova prioritizacija i usklađivanje može biti veliki izazov za neke žene. Pomoću IPT-e ženama se pomaže u vrjednovanju svake pojedine uloge, balansiranju između potreba i želja, postavljanju prioriteta i reorganizaciji vremena. Težak gubitak također može biti u središtu IPT-e, posebno kada se pojava depresivnih simptoma vremenski podudara sa

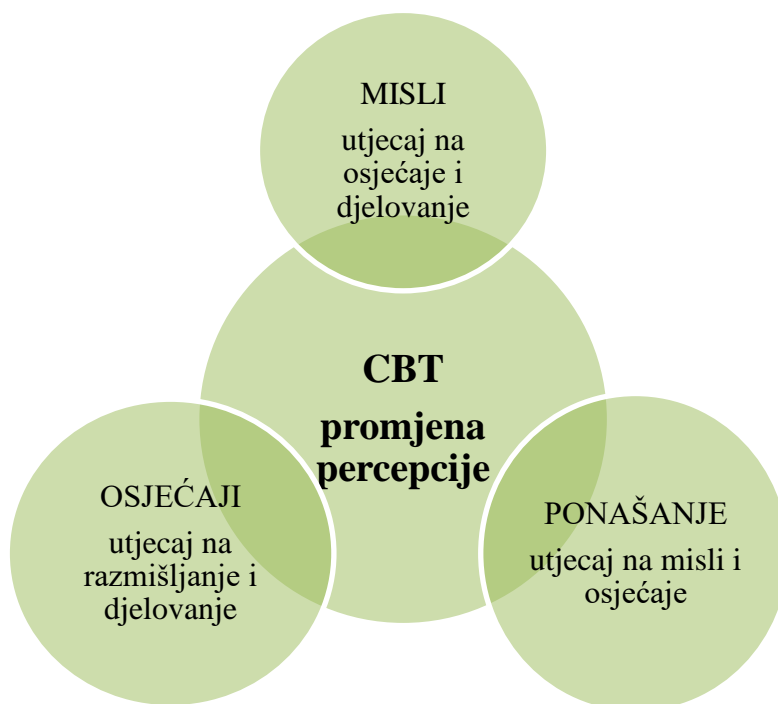


smrti ili godišnjicom smrti neke drage osobe. U takvim slučajevima, cilj je pomoći pacijentici da prebrodi gubitak. Istražuju se pozitivni i negativni aspekti gubitka drage osobe, kako bi se dobio realistični prikaz izgubljenog odnosa. U kasnijem stadiju, pacijentice se ohrabluje da krenu dalje i nastave s životom (Grigoriadis i Ravitz, 2007).

Po završetku IPT-e radi se procjena terapijskih učinaka, odnosno procjena ostvarenja glavnih ciljeva, a to su remisija depresivnih simptoma i poboljšanje interpersonalnih odnosa i funkcioniranja. U slučaju da ciljevi nisu postignuti, treba se razmisliti o alternativnim opcijama liječenja, koji mogu uključivati i farmakoterapiju (Grigoriadis i Ravitz, 2007).

#### *4.2.2.2. Kognitivno bihevioralna terapija*

Kognitivno bihevioralna terapija (CBT) je oblik psihoterapije koji se može koristiti za liječenje brojnih mentalnih poremećaja, kao što su klasična depresija, psihotični poremećaji, anksioznost, poremećaji prehrane, zlouporabe tvari i ovisnosti, nesаницe itd. ([www.thrivetreatment.com](http://www.thrivetreatment.com)). Temeljena je na kognitivnoj teoriji kojom se objašnjava da negativne misli o sebi (npr. «Ja sam loša majka»), drugima (npr. «Moj partner ne brine za mene») i budućnosti (npr. «Moja depresija nikad neće proći») mogu doprinijeti razvoju i održavanju depresije (Stuart i Koleva, 2014; Van Lieshout i sur., 2020). Glavna ideja CBT-e je promjena percepcije, tj. međusobna povezanost misli, ponašanja i osjećaja: misli utječu na ponašanje, ponašanje utječe na to kako se pojedinac osjeća i misli, a osjećaji utječu na način razmišljanja (Slika 7.) ([www.thrivetreatment.com](http://www.thrivetreatment.com)). Zbog toga, kod CBT-e je glavni fokus na promjeni loših obrazaca ponašanja i razmišljanja (Stewart i Vigod, 2016). CBT-om se uče aktivne vještine kojima se modificiraju depresivne misli i ponašanja koja predviđaju početak PPD-e (Van Lieshout i sur., 2020). Promjenom ovakvih percepcija i učenjem novih obrazaca ponašanja postižu se pozitivni rezultati. CBT je vremenski ograničeni oblik terapije, koji obično traje od dvanaest do četrnaest tjedana (Horowitz i Goodman, 2005).



Slika 6. Prikaz međuodnosa tri najvažnija faktora u kognitivno bihevioralnoj terapiji (preuzeto i prilagođeno s [www.thrivetreatment.com](http://www.thrivetreatment.com)).

Provedeno je devet ispitivanja kojima se proučavala učinkovitost CBT-e, tri za prijevorođajnu depresiju i šest za PPD-u. Pratio se utjecaj na smanjenje stresa kod roditelja i na odnos majke i novorođenčeta. Rezultati su pokazali da se CBT, u usporedbi s drugim nefarmakološkim oblicima liječenja, ne razlikuje po učinkovitosti u liječenju PPD-e. Ipak, rezultati za liječenje prijevorođajne depresije su se pokazali obećavajućim (Letourneau i sur., 2017).

Osim provođenja u individualnom i grupnom formatu, CBT bi se mogao provoditi i *online* putem (Stewart i Vigod, 2016). Naime, u Kini su znanstvenici osmislili ispitivanje kojom bi se utvrđivala učinkovitost kompjuterizirane kognitivno bihevioralne terapije (*Computerised Cognitive Behavioural Therapy; CCBT*) u prevenciji PPD-e kod žena s povećanim rizikom. Posljednjih godina pojačan je razvoj mobilnih aplikacija, što je dovelo do razvoja zdravstvenih usluga temeljenih na njima i omogućilo nove načine realizacije psiholoških intervencija. Cilj razvoja takve aplikacije je pristupačnost usluga za mentalno zdravlje svim trudnicama na

prihvatljiviji, fleksibilan i personaliziran način, kako bi se izbjegli nedostaci klasične CBT-e u pogledu njene dostupnosti (Sun i sur., 2019).

### **4.3. NESPECIFIČNA FARMAKOTERAPIJA POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE**

Farmakoterapijske opcije su prva linija liječenja PPD-e, kada su prisutni teški depresivni simptomi ili kada pacijentica ne odgovara na nefarmakološke oblike liječenja. Mogu se primjenivati samostalno ili u kombinaciji s drugim intervencijama slabijeg intenziteta (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Najkorišteniji lijekovi za PPD-u su antidepresivi (O'Hara i McCabe, 2013). Učinak antidepresiva je procjenjivan kroz randomizirana kontrolirana ispitivanja u kojima se pokazalo da u visokom postotku dovode do remisije, u usporedbi s placebo. Kod uvođenja farmakoterapije važno je razmotriti prolazak lijeka u mlijeko i eventualnu izloženost djeteta njegovom djelovanju kod majki koje doje (Stewart i Vigod, 2019). Klasičnim antidepresivima potrebno je duže vrijeme (nekoliko tjedana-do mjeseci) da bi ostvarili puni terapijski učinak, čime se povećava rizik za majčino i djetetovo zdravlje (Leader i sur., 2019). Zbog toga, rasla je potreba za lijekom koji bi specifično djelovao na neki od patofizioloških faktora za koje se pretpostavlja da su povezani s PPD-om (Frieder i sur., 2019). U ožujku, 2019. godine FDA je dala odobrenje za stavljanje u promet prvog lijeka indiciranog za liječenje PPD-e kod odraslih, breksanolona ([www.ahdbonline.com](http://www.ahdbonline.com)).

#### **4.3.1. Antidepresivi**

Antidepresivi su lijekovi indicirani za liječenje velikog depresivnog poremećaja (eng. *Major Depressive Disorder*), a odobreni su za primjenu i kod paničnih poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i opsesivno-kompulzivnog poremećaja. U depresiji dolazi do disregulacije HPA osi i hiperkortizolizma. Prevelika koncentracija kortizola smanjuje transkripciju gena za BDNF i rezultira smanjenjem volumena na stres-osjetljivih moždanih regija, kao što je hipokampus. Antidepresivi povećavaju sinaptičku koncentraciju monoamina (prvenstveno serotonina i noradrenalina), a kronična

aktivacija monoaminskih receptora povećava transkripciju gena za BDNF. Tako se u konačnici smanjuje hiperaktivnost i normalizira funkcija HPA osi (Katzung, 2018).

Antidepresivi su se pokazali učinkovitim u liječenju depresije ako se primjenjuju na odgovarajući način. Stoga je stav žene i dosljednost u primjeni antidepresiva od velikog značaja za uspješnost terapije. Suradljivost je veliki problem jer antidepresivi zahtjevaju dugotrajnu primjenu od minimalno 6 mjeseci, a nagli prekid terapije povećava rizik za ponovni relaps. U studiji koja je provjeravala stav i suradljivost pacijentica u uzimanju antidepresiva pokazalo se da većina pacijentica nije primjenjivala lijekove sukladno propisanom režimu. Razlozi su bili različiti: nuspojave, stigme, strah od navikavanja (zamjena za benzodiazepine), prekid uzimanja nekoliko dana nakon početka terapije jer se lijek «pokazao neučinkovitim» i sl. Ova studija ilustrira da stav pacijentice o antidepresivima ima izravan učinak na način na koji će ga primjenjivati. Zbog svega navedenoga, nužno je informiranje pacijentice o bolesti i lijeku te razvoj odnosa povjerenja sa zdravstvenim djelatnicima (Boath i sur., 2004).

Trenutno dostupni antidepresivi podijeljeni su u nekoliko podgrupa s obzirom na njihovu kemijsku različitost i mehanizme djelovanja (Katzung, 2018). Kod PPD-e su najčešće korišteni selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI). Ostali se antidepresivi koriste ako postoji dokazana učinkovitost kod ranijih depresivnih epizoda majke, ako su SSRI nedjelotvorni ili slabo podnošljivi (Stewart i Vigod, 2019).

#### *4.3.1.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina*

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) u svom primarnom djelovanju inhibiraju serotoninski transporter (SERT), čime se naglo povećava koncentracija serotonina u somatodendritičkim područjima serotoninergičkih neurona i dolazi do desenzitizacije postsinaptičkih serotoninskih receptora (Katzung, 2018; Khushboo, 2017). Desenzitizacija ovih receptora može doprinijeti terapijskom učinku SSRI, ali i razvitku tolerancije na akutne nuspojave koje izazivaju ti lijekovi (Khushboo, 2017). SSRI su prva linija liječenja za umjereni do teški oblik PPD-e. Meta-analizom tri studije uspoređivana je učinkovitost liječenja PPD-e sa SSRI ili placebo. Rezultati su pokazali češće postizanje remisije kod pacijentica koje su primjenjivale SSRI u odnosu na placebo. Od svih ispitivanih antidepresiva u ovoj indikaciji,

najviše dokaza o učinkovitosti ima sertralin (Frieder i sur., 2019). U Tablici 2. prikazani su detalji nekih studija i njihovi rezultati.

Tablica 2. Pregled studija koje su ispitivale učinkovitost primjene SSRI ili SSRI u kombinaciji s psihoterapijom za liječenje PPD-e (podaci preuzeti i prilagođeni prema Frieder i sur., 2019 i Lanza di Scalea i Wisner. 2009b).

| Studija (godina)                          | Intervencija  | Trajanje ispitivanja | Veličina uzorka | Sažetak nalaza   |
|---|---|----------------------|-----------------|--|
| Appleby i suradnici (1997)                | fluoksetin, placebo, fluoksetin+psihoterapija placebo+psihoterapija (1 ili 6 sastanaka) | 12 tjedana           | 87              | - Korist dodataka 6 savjetničkih sastanaka ili samo fluoksetina<br>- nema pokazatelja da ima prednosti primjena kombinacije lijeka i psihoterapije                 |
| Suri i suradnici (2001), otvorena studija | -fluvoksamin  | 8 tjedana            | 6               | - remisija postignuta kod 67% ispitanica, najveće poboljšanje između 2. i 3. tjedna  |
| Misri i suradnici (2004)                  | - paroksetin<br>- paroksetin i CBT zajedno  | 12 tjedana           | 35              | - terapija paroksetinom kao i kombinacijom paroksetina i CBT je bila učinkovita, ali u kombinaciji nije postignut sinergizam u odnosu na samu farmakoterapiju      |
| Yonkers i suradnici (2008)                | - paroksetin<br>- placebo   | 8 tjedana            | 70              | - grupa koja je primjenjivala paroksetin je imala veći postotak remisije u odnosu na placebo. Međutim, između dvije skupine nije bilo statistički značajne razlike |

|                            |                          |           |    |   |
|----------------------------|--------------------------|-----------|----|---|
| Hantsoo i suradnici (2014) | - sertralin<br>- placebo | 6 tjedana | 38 | - pozitivan učinak sertralina bio je izražen ako je PPD dijagnosticiran unutar 4 tjedna od porođaja |
|----------------------------|--------------------------|-----------|----|---|

Trenutni dokazi o učinku antidepresiva u liječenju PPD-e su slabi, jer se provodi mali broj randomizirano kontroliranih ispitivanja koja ispituju mali broj antidepresiva na malom uzorku, uz nedostatak dugoročnog praćenja pacijentice ili ishoda vezanih uz dijete (Frieder i sur., 2019).

#### 4.3.1.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (*SNRI*) su skupina antidepresiva koja inhibira serotoninski transporter (SERT) i noradrenalinski transporter (NET), koji su međusobno strukturno jako slični. Blokadom ovih transportera povećava se serotoninergička i adrenergička sinaptička aktivnost i ostvaruje terapijski učinak. Predstavnici ove skupine su venlafaksin, njegov metabolit desvenlafaksin, duloksetin i milnacipran (Katzung, 2018). Za liječenje PPD-e ispitivan je venlafaksin i to u obliku studije otvorenog tipa. Ispitivanje se provodilo tijekom 8 tjedana, a u njemu je sudjelovalo 15 žena s teškim oblikom PPD-e i komorbiditetom anksioznosti. Nakon 2 tjedna liječenja venlafaksinom, pacijentice su imale značajno smanjenje depresivnih i anksioznih simptoma, a nakon 8 tjedana remisija je postignuta kod 80% pacijentica. Pozitivni nalazi učinkovitosti venlafaksina u terapiji PPD-e su limitirani činjenicom da se studija provodila na malom uzorku pacijentica, a veliki nedostatak studije je i to što nije bila dvostruko slijepog randomiziranog dizajna (Lanzacdi Scalea i Wisner, 2010). U jednoj studiji otvorenog tipa koju su proveli Misri i suradnici (2016), ispitivan je odgovor na terapiju desvenlafaksinom kod žena s PPD-om, uz prisutnu anksioznost. Pomoću validiranih skala za depresiju, anksioznost i procjenu mogućnosti funkcioniranja procjenjivan je učinak lijeka u rasponu doza od 50 do 100 mg u nekoliko vremenskih točaka tijekom 12-tjednog trajanja studije. Rezultati su pokazali da je kod većine žena, točnije 88,2% prisutan odgovor na terapiju, a remisija depresivnih i anksioznih simptoma je postignuta kod 82,4% žena. Srednja doza kod koje je bio prisutan odgovor na terapiju iznosila je 66 mg/dan, a za postizanje remisije 71 mg/dan. Lijek je pokazao zadovoljavajuću podnošljivost, jer su neželjeni učinci, poput mučnine, znojenja,

suih usta, glavobolje, bili umjereni i prolazni. Rezultati studije su pokazali da bi desvenlafaksin, s obzirom na pokazanu djelotvornost i sigurnost, mogao biti dobra opcija za žene s PPD-om i anksioznim poremećajem (Misri i sur., 2016).

#### 4.3.1.3. Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi (TCA) su funkcionalno vrlo slični SNRI, a njihova antidepresivna aktivnost je primarno povezana s inhibicijom ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Lijekovi unutar ove skupine imaju različiti afinitet za SERT i NET. Primjerice, klomipramin ima mali afinitet za NET, ali snažno veže SERT. S druge strane, sekundarni amini, nortriptilin i desipramin su selektivniji za NET. Dodatni učinci, poput antagonizma H1 receptora za histamin, muskarinskih kolinergičkih receptora i  $\alpha$  adrenergičkih receptora, dovode se u vezu s nuspojavama i slabijom podnošljivošću TCA (Katzung, 2018). Zbog toga, ali i većeg prolaska u mlijeko u odnosu na SSRI, njihova primjena u liječenju PPD-e se izbjegava kad god je to moguće. TCA će biti terapijski izbor samo onda kada su se prethodno pokazali učinkovitima i kad nije kontraindicirana njihova upotreba (Lanza di Scalea i Wisner, 2009). U takvim slučajevima, nortriptilin je najsigurniji od svih TCA, dok je doksepin kontraindiciran (Stewart i Vigod, 2019; Lanza di Scalea i Wisner, 2009). U dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju koje se 2001. godine provodilo na 56 pacijentica, pokazano je da nema razlike u djelotvornosti nortriptilina u odnosu na placebo (praćen je stupanj rekurentnosti simptoma i vrijeme do relapsa) (Frieder i sur., 2019).

#### 4.3.2. Antidepresivi i dojenje

Dojenje ima brojne pozitivne učinke za majku i dijete, a majčino mlijeko predstavlja bogat izvor nutrijenata, protutijela i promotora faktora rasta važnih za rast i razvoj djeteta. Uz to, dojenje smanjuje učestalost infektivnih bolesti, kao što su bakterijski meningitis, dijareja, respiratorne i urinarne infekcije i dr., a ima povoljan utjecaj i na kognitivni razvoj djeteta (Fonseca i Leala, 2014). Dojenje ima iznimnu važnost u povećanju osjećaja privrženosti majke prema djetetu (Else-Quest i sur., 2003). Zbog svega navedenoga, Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization, WHO*) preporučuje da se dijete doji tijekom prvih 6 mjeseci života (O'Hara i McCabe, 2013).

U situacijama kada je primjena antidepresiva neizbježna, važno je razmotriti odnos rizika za dijete koje im može biti izloženo kroz majčino mlijeko i koristi za majku i njezino mentalno stanje (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Majke često nevoljko uzimaju antidepresive zbog straha da bi oni mogli štetno djelovati na dijete. No, majke koje imaju značajnija funkcionalna oštećenja i jaču izraženost simptoma, lakše pristaju na farmakoterapijsko liječenje ili ga same traže. Primjena farmakoterapije za liječenje PPD-e, u žena koje doje, još uvijek nije dovoljno dokumentirana i istražena, a razlog tomu je što se kliničke studije ne provode na trudnicama i djeci (Fonseca i Leala, 2014). Zbog važnosti dojenja, ali i opasnosti koje za majku i dijete nosi neliječena PPD provedeno je nekoliko manjih studija s ciljem utvrđivanja razine nekih antidepresiva i njihovih metabolita u serumu novorođenčeta i procjene štetnih učinaka uslijed kratke do srednje vremenske izloženosti njima kroz mlijeko (O'Hara i McCabe, 2013). Razmatranja i preporuke za korištenje pojedinih antidepresiva tijekom dojenja za liječenje PPD-e prikazuje Tablica 3.

Ipak, potrebne su studije s većim brojem ispitanica koje će valjano ocijeniti kratkoročne i dugoročne učinke antidepresiva na dijete koje im je bilo izloženo kroz dojenje, kako bi kliničari mogli izraditi standardne smjernice u pogledu farmakoterapijskog liječenja PPD-e, bez izlaganja djeteta ikakvom riziku (Fonseca i Leala, 2014).

Tablica 3. Prikaz preporuka o korištenju pojedinih antidepresiva za vrijeme dojenja (prilagođeno prema Fonseca i Leala, 2014; Kristensen i sur., 2007; Rampono i sur., 2006; Haas i sur., 2004; Hendrick i sur.,2004).

| Antidepresivi |            | Važna razmatranja  | Preporuke   |
|---------------|------------|--|---|
| SSRI          | Citalopram | M/P omjer (omjer koncentracije lijeka u majčinom mlijeku i koncentracije lijeka u plazmi majke) iznosi 1,3-3,3, što ukazuje da su veće koncentracije lijeka u mlijeku, nego u plazmi.<br><br>Maksimalna doza kojemu je dijete izloženo je 5-6% majčine doze (procijenjeno na temelju koncentracije lijeka u majčinom mlijeku). | Citalopram se ne bi trebao koristiti kao lijek prvog izbora |



|  |              |   |  |
|--|--------------|---|--|
|  |              | Neželjeni učinci: teškoće sa spavanjem, kolike, poteškoće s hranjenjem, iritabilnost/nemir.   |  |
|  | Escitalopram | U ispitivanju koje se provodilo na 8 žena koje su uzimale srednju dnevnu dozu escitaloprama od 10 mg, s prosječnom koncentracijom lijeka u plazmi 24 µg/l, kod petero dojenčadi je koncentracija lijeka i njegovog metabolita u plazmi bila ≤ 3 µg/l, dok je kod preostalih bila nedetektabilna.<br><br>Nizak potencijal za izazivanje neželjenih učinaka.  | Escitalopram je bolja opcija od citaloprama u liječenju PPD-e  |
|  | Fluoksetin   | Veliko poluvrijeme eliminacije<br><br>Stereoselektivna raspodjela fluoksetina i norfluoksetina: povećane koncentracije norfluoksetina u plazmi djece u usporedbi s koncentracijom u plazmi majke.<br><br>Kod žena koje su uzimale fluoksetin u dozi od 20 mg/dnevno ili manje, koncentracija fluoksetina i norfluoksetina bila je niska ili nedetektabilna. Primjenom doze od 30 mg/dnevno ili više, raste vjerojatnost detektabilne koncentracije lijeka njegovog metabolita u serumu djeteta. | Primjena najniže učinkovite doze uz praćenje djeteta<br><br>Ne bi se trebao koristiti kao lijek prvog izbora |
|  | Fluvoksamin  | Najkraće poluvrijeme eliminacije od svih SSRI.<br><br>Nedetektabilan u serumu djece.  | Opravdan izbor, ali potrebno više informacija o njegovom učinku  |
|  | Paroksetin   | Kratko poluvrijeme eliminacije, veže se za protein plazme, nedetektabilan u serumu djeteta zbog niskog M/P omjera (omjer koncentracije paroksetina u  | Opravdan izbor, ali preporuka korištenja najniže učinkovite doze<br><br>Može se koristiti kao lijek prvog    |

|      |             |   |  |
|------|-------------|---|--|
|      |             | <p>majčinu mlijeku i koncentracije u majčinoj plazmi).</p> <p>Relativna doza kojoj je dijete izloženo je niža od fluoksetina i citaloprana, ali viša od fluvoksamina i sertralina.</p>  | izbora   |
|      | Sertralin   | <p>M/P omjer je u rasponu od 1 do 4, a prema njemu je pretpostavljen postotak izloženosti dojenog djeteta lijeku, koji iznosi 2%.</p> <p>Kod majčine primjene sertralina u dozi od 100 mg/dnevno i više, kod 8 od 33 dojenčadi primjećene su detektabilne serumske koncentracije lijeka (2-8 ng/ml) i njegovog metabolita desmetilsertralina (2-12 ng/ml).</p> <p>U tipičnim kliničkim dozama sertralin koji se daje majkama ima zanemariv učinak na transport serotonina u trombocitima dojenčadi.</p> | <p>Nema razloga za prekidom dojenja kod žena koje koriste sertralin u standardnoj terapijskoj dozi</p> <p>Može se koristiti kao lijek prvog izbora</p> |
| SNRI | Venlafaksin | <p>M/P omjer za venlafaksin iznosi 2,5, a srednja relativna doza kod djeteta, procijenjena prema omjeru M/P, je 3,2% majčine doze.</p> <p>Sigurnost je zadovoljavajuća, jer primjena venlafaksina nije dovela do neželjenih učinaka.</p> <p>Izloženost venlafaksinu kroz majčino mlijeko može smanjiti simptome neonatalnog sindroma ustezanja kod novorođenčadi, koja su mu tijekom trudnoće bila izložena preko majke.</p>  | Može se koristiti, ali uz oprez  |

### 4.3.3. Nuspojave antidepresiva

Iako su neke nuspojave zajedničke svima anidepresivima, većina ih je ipak specifična ovisno o podskupini, odnosno njihovim farmakodinamičkim učincima (Katzung, 2018).

Kod SSRI, većina nuspojava posljedica je pojačavanja serotoninergičke funkcije, ali ne samo u mozgu, nego i u drugim dijelovima organizma. Primjerice, pojačana serotoninergička aktivnost u crijevima je povezana s mučninom, dijarejom i drugim gastrointestinalnim problemima. Uz to, često dovode do smanjenog libida i seksualne funkcije, glavobolje, insomnije/hipersomnije. Neki SSRI, kao što je paroksetin dovode i do povećanja tjelesne mase (Katzung, 2018).

SNRI imaju slične nuspojave kao SSRI. Ali, zbog djelovanja na adrenergički sustav može doći do povišenja krvnog tlaka i brzine otkucaja srca. Od središnjih učinaka mogu uzrokovati agitaciju, insomniju i anksioznost. Nuspojave ovisne o dozi primjećene su kod venlafaksina, koji može biti kardiotoksičan (Katzung, 2018).

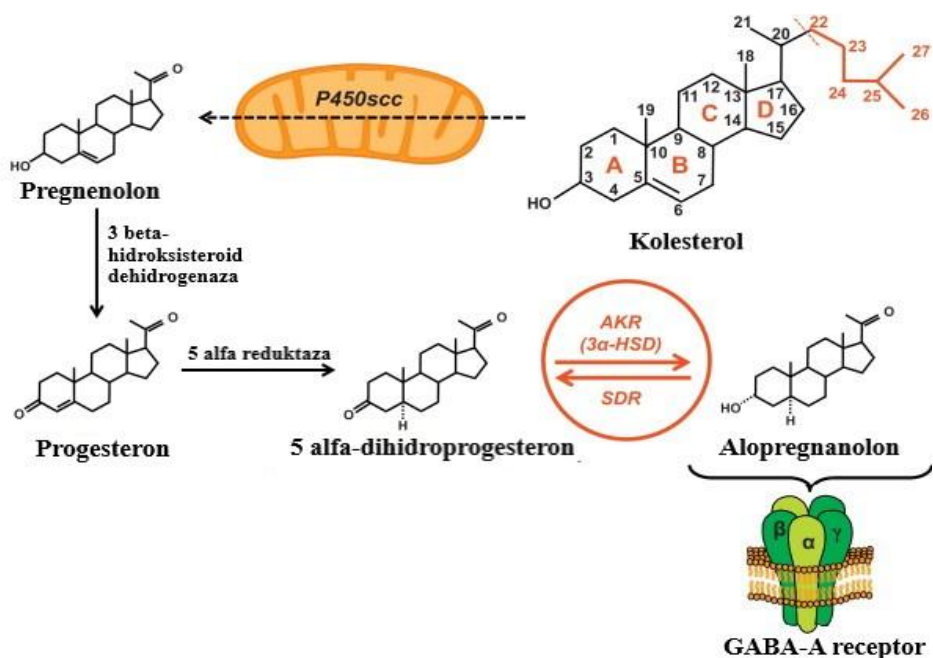
Nuspojave uzrokovane primjenom TCA su posljedica neselektivnosti, odnosno višestrukih mehanizama njihovog djelovanja. Zbog antikolinergičkog učinka javljaju se nuspojave poput suhih usta, konstipacije, retencije urina, zamagljenog vida, konfuzije. Zbog blokade  $\alpha$  adrenergičkih receptora može doći do ortostatske hipotenzije, a antagonizam H1 histaminskih receptora povezan je s povećanjem tjelesne mase i sedacijom (Katzung, 2018).

Svim antidepresivima je zajednička nuspojava sindrom naglog prekida terapije koji se javlja nakon minimalno 6 tjedana kontinuirane primjene. Tipični simptomi koji se javljaju su simptomi slični gripi, mučnina, nesаница, poremećaji osjeta i uznemirenost. Zbog toga se prije uvođenja antidepresiva u terapiju pacijentice treba educirati i upozoriti na potencijalne neželjene učinke do kojih može doći uslijed naglog prekida terapije, te dodatno savjetovati o pravilnoj primjeni (Warner i sur., 2006).

#### 4.4. SPECIFIČNA FARMAKOTERAPIJA POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE (breksanolon)

Dosadašnje opcije za liječenje PPD-e uključuju različite oblike psihoterapije i farmakoterapiju. Postojeće farmakoterapijske opcije nisu specifično indicirane za PPD-u, nego se široko primjenjuju u liječenju depresivnih i anksioznih poremećaja. Unatoč tome, SSRI i TCA su često korišteni lijekovi za terapiju PPD-e. Međutim, njihov mehanizam djelovanja nije izravno povezan s postojećim hipotezama o patofiziološkim uzrocima PPD-e, a učinak im je odgođen na nekoliko tjedana ili mjeseci. S obzirom na brojne negativne učinke i moguće posljedice po majku i dijete do kojih može dovesti neliječena PPD, jasna je potreba za razvojem lijeka s brzim nastupom terapijskog učinka (Kanes i sur., 2017).

Prekliničke studije su pokazale da bi neuroaktivni steroidi mogli imati važnu ulogu u patofiziologiji PPD-e (Kanes i sur., 2017). Alopregnanolon je endogeni neuroaktivni steroid koji može biti sintetiziran iz steroidnih hormona, kao što je progesteron, ili *de novo* iz kolesterola (Slika 7.) (Walton i Maguire, 2019).



Slika 7. Sintetski put alopregnanolona iz kolesterola i progesterona (preuzeto i prilagođeno prema Schumacher i sur., 2014).

Prekliničke studije na animalnim modelima nastojale su objasniti vezu između razine neuroaktivnih steroida i PPD-e (Walton i Maguire, 2019). Uočena je vremenska podudarnost pojave simptoma depresije i naglog pada koncentracije neuroaktivnih steroida, tj. alopregnanolona. Također, pokusi na miševima su pokazali da inhibicijom sinteze alopregnanolona ili inhibicijom transkripcije gena za podjedinice GABA-A receptora, dolazi do pojave depresivnih simptoma i smanjene brige ženki miševa o mladima u okotu. Nasuprot tomu, primjenom alopregnanolona došlo je do smanjenja depresivnih simptoma i poboljšanja svih ostalih praćenih parametara. U konačnici, svi su ti nalazi pokazali da je narušavanje neurosteroidnog signaliziranja dovoljno važan čimbenik za razvoj depresivnih simptoma (Walton i Maguire, 2019).

Podatci koji impliciraju uključenost promjena u GABA-ergičkoj signalizaciji i razini alopregnanolona u patofiziologiju PPD-e poslužili su kao poticaj za razvoj intravenske formulacije alopregnanolona, koja je u ožujku 2019. godine pod internacionalnim nezaštićenim nazivom breksanolon odobrena za stavljanje u promet u Sjedinjenim Američkim Državama (Meltzer-Brody i Kanes, 2020).

#### **4.4.1. Breksanolon**

Breksanolon, zaštićenog naziva Zulresso<sup>®</sup>, je prvi lijek odobren od američke Agencije za hranu i lijekove za liječenje umjerene do teške PPD-e kod odraslih žena (Powell i sur., 2019). Molekulska formula mu je  $C_{21}H_{34}O_2$ , a relativna molekulska masa 318,5 Da ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/2113711bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2113711bl.pdf)).

Breksanolon je analog alopregnanolona, najzastupljenijeg metabolita progesterona (Powell i sur., 2019). Dolazi u obliku vodene formulacije koju čini zajedno s sulfobutyleter-beta ciklodekstrinom (sredstvo za otapanje), monohidratom limunske kiseline, natrijevim citratom dihidratom i vodom za injekcije (Scott, 2019; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/2113711bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2113711bl.pdf)). Zulresso<sup>®</sup>, otopina za injekcije, je sterilna, bistra i bez konzervansa (Slika 8.). Prije primjene, otopinu se treba razrijediti kako bi se izotonizirala

([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)). Lijek se primjenjuje kao kontinuirana intravenska infuzija tijekom 60 sati, tj. 2,5 dana (Scott, 2019).

Ovaj lijek je dostupan samo kroz ograničen program u okviru Procjena i mjera za ublažavanje rizika (eng. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS), što znači da cijeli tim medicinskih stručnjaka treba biti prisutan na licu mjesta tijekom cijele primjene lijeka, kako bi nadgledao stanje pacijentice.



Slika 8. Pakiranje Zulressa® (breksanolona)

(preuzeto s <https://www.fiercepharma.com/marketing/soft-launch-sage-strategy-for-postpartum-depression-drug-zulresso-keys-awareness-and>).

#### 4.4.2. Mehanizam djelovanja-farmakodinamika

Breksanolon ili egzogeni alopregnanolon je pozitivni alosterički modulator sinaptičkih i ekstrasinaptičkih GABA-A receptora. Iako mehanizam djelovanja kod liječenja PPD-e nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da je većina njegovih učinaka rezultat djelovanja na GABA-A receptore (Scott, 2019). Naime, povećanje aktivnosti GABA-A receptora dovodi do

anksiolitičkih i antidepresivnih učinaka (Leader i sur., 2019). Najprihvaćenija hipoteza o uključenosti GABA-e i alopregnanolona u patofiziologiju PPD-e povezana je i s drugim pretpostavljenim mehanizmima. Na primjer, kao što je ranije pisano, pokazalo se da GABA-ergička signalizacija ima važnu ulogu u regulaciji osi HPA, tako da smanjuje lučenje CRH iz paraventricularne jezgre hipotalamusa (Meltzer-Brody i Kanes, 2020). Međutim, potrebna su nova saznanja o mehanizmu antidepresivnog djelovanja breksanolona jer bi se na taj način omogućio razvoj novih, još specifičnijih lijekova za liječenje PPD-e (Walton i Maguire, 2019). Odnos potencijalnih mehanizama kojima alopregnanolon ostvaruje antidepresivni učinak i mehanizama uključenih u patofiziologiju PPD-e, prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz odnosa potencijalnih mehanizama uključenih u neurobiologiju PPD-e i onih koji posreduju u antidepresivnom djelovanju alopregnanolona (podatci preuzeti i prilagođeni prema Walton i Maguire, 2019).

| Djelovanje alopregnanolona:       | Uključenost u neurobiologiju PPD-e | Potencijalni mehanizmi koji posreduju antidepresivnom učinku alopregnanolona |
|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| Disfunkcija GABA-ergičkog sustava | +                                  | +  |
| Disfunkcija osi HPA               | +                                  | +  |
| Nedostatak neurosteroida          | +                                  | +  |
| Promijenjena neurotransmisija     | +                                  | ?  |
| Neuralna upala                    | +                                  | ?  |
| Genetičke predispozicije          | +                                  | ?  |

*Legenda: + označava snažnu povezanost, ? označava odnos koji je u ovom trenutku nerazjašnjen.*

#### 4.4.3. Farmakokinetika breksanolona

*Apsorpcija:* Breksanolon se primijenjuje intravenozno, tj. bioraspodivnost mu je 100% (Powell i sur., 2019).

*Distribucija:* lijek se u velikom postotku veže za proteine plazme (> 99%), a vezanje je neovisno o koncentraciji u plazmi. Volumen distribucije iznosi 3 L/kg, što znači da se lijek značajno raspoređuje u tkiva (Scott, 2019).

*Metabolizam:* breksanolon se metabolizira CYP-neovisnim putem. Njegovi metaboliti nastaju ketoredukcijom, sulfatacijom ili glukuronidacijom. Nastali metaboliti su neaktivni i ne doprinose djelovanju breksanolona

([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)).

*Eliminacija:* praćenjem radioaktivno obilježenog breksanolona, utvrđeno je da se 47% doze izlučilo fecesom (uglavnom u obliku metabolita), dok je 42% izlučeno urinom (manje od 1% u obliku nepromijenjenog breksanolona). Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) iznosi otprilike 9 sati, a klirens 1 L/h/kg ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)).

#### **4.4.4. Kliničke studije o sigurnosti i učinkovitosti primjene breksanolona**

Učinkovitost i sigurnost breksanolona u liječenju PPD-e procjenjivana je kroz klinička ispitivanja. Kao glavni alat za klasifikaciju težine PPD-e u studijama korištena je Hamiltonova skala za depresiju (eng. *Hamilton Rating Scale for Depression*, HAM-D). Skala se sastoji od 17 dijagnostičkih pitanja koja uzimaju u obzir depresivno raspoloženje, osjećaj krivnje, suicidalne misli, nesanicu i druge simptome karakteristične za depresiju. Ukupni zbroj bodova (rezultat) HAM-D se kreće između 0 i 52, a viši rezultati su povezani s težim oblicima depresivnih epizoda (Powell i sur., 2019).

U fazi II ispitivanja koje su provodili Kanes i suradnici (2017.) proučavana je sigurnost i učinkovitost breksanolona kod pacijentica s teškim oblikom PPD-e, čiji je ukupan rezultat HAM-D  $\geq 26$ . Pacijentice su bile u dobi 18-45 godina, a rodile su prije  $\leq 6$  mjeseci. Bile su dobrog fizičkog zdravlja, negativne na test za trudnoću prije početka infuzije lijeka, a depresivno stanje je počelo ne ranije od trećeg tromjesečja i ne kasnije od 4 tjedna poslije porođaja. Pacijentice s aktivnom psihozom, pokušajem samoubojstva, ranijim epileptičnim napadajima, bipolarnim poremećajem, shizofrenijom, poviješću ovisnosti o alkoholu ili drogama unutar 12 mjeseci su bile isključene iz ispitivanja (Powell i sur., 2019). Ispitivanje je bilo multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano. Pacijentice u nasumično podijeljene u dvije grupe. Jedna grupa (n=10) primala je breksanolon, a druga grupa (n=11) placebo, u obliku



kontinuirane intravenske infuzije tijekom 60 sati, odnosno 2,5 dana (Kanes i sur., 2017). Svaka pacijentica je primala dozu prema rasporedu prikazanom u Tablici 5.

Tablica 5. Prikaz doziranja breksanolona tijekom 60 sati kontinuirane intravenske infuzije (podatci preuzeti i prilagođeni prema Powell i sur., 2019).

| Vrijeme (sati) | Doza       |
|----------------|------------|
| 0-4            | 30 µg/kg/h |
| 4-24           | 60 µg/kg/h |
| 24-52          | 90 µg/kg/h |
| 52-56          | 60 µg/kg/h |
| 56-60          | 30 µg/kg/h |

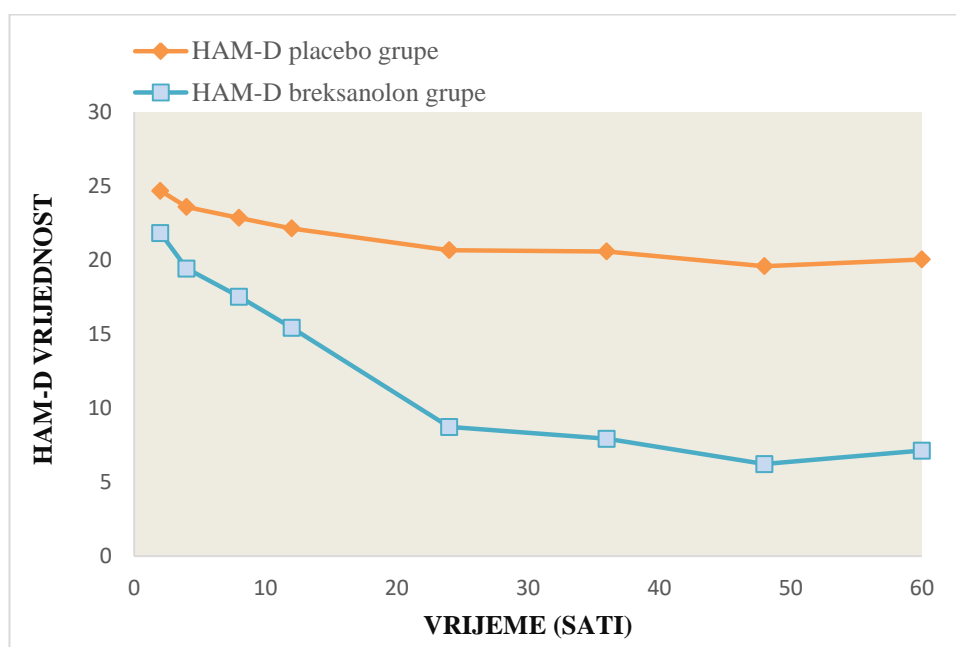
Ovo specifično doziranje je utemeljeno na protokolu primjene breksanolona tijekom prethodnih otvorenih kliničkih studija i rezultatima dobivenim na temelju farmakokinetikog modeliranja. Primarni ishod se mjerio promjenom u HAM-D rezultatu na kraju primjene lijeka (60. sat), a uspoređivao se s rezultatom koje su pacijentice imale prije početka studije (Kanes i sur., 2017). Sekundarne analize pratile su promjene u HAM-D rezultatima u specifičnim vremenskim točkama tijekom studije (u 2., 4., 8., 12., 24., 36., 48., 60., i 72. satu, te 7. i 30. danu nakon otpuštanja iz bolnice) kako bi se procijenio početak djelovanja lijeka (Powell i sur., 2019; Kanés i sur., 2017). Remisija je postignuta ukoliko je rezultat HAM-D  $\leq 7$ , dok je pozitivan odgovor na terapiju ostvaren ukoliko je došlo do smanjenja rezultata HAM-D za  $\geq 50\%$ . Pratila se podnošljivost i sigurnost breksanolona, i to prisutnošću suicidalnih misli i ponašanja primjenom ljestvice za procjenu suicidalne ozbiljnosti (eng. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS), dok se sedacija i pospanost procjenjivala pomoću Stanfordske ljestvice pospanosti (eng. *Stanford Sleepiness Scale*, SSS) (Kanes i sur., 2017).

#### *Rezultati:*

HAM-D vrijednosti su na početku studije bile slične kod obje skupine pacijentica, 28,8 za placebo grupu i 28,1 za breksanolon grupu. Nakon 60 sati kontinuirane primjene skupina koja je primala breksanolon je imala smanjenje HAM-D vrijednosti za 21 bod, dok je placebo skupina imala smanjenje od 8,8 (Kanes i sur. 2017). Na Slici 9 prikazano je smanjenje HAM-D vrijednosti kod obje grupe i njihov odnos tijekom 60-satne primjene breksanolona, odnosno placeba.

Ukupno 7 pacijentica iz breksanolon grupe su postigle remisiju ( $\text{HAM-D} \leq 7$ ) u usporedbi s jednom pacijenticom iz placebo grupe. Odgovor na terapiju ( $\geq 50\%$  smanjenje u HAM-D) je također bio značajno veći u grupi s breksanolonom, 80%, u odnosu na 27,3% u placebo grupi (Kanes i sur., 2017).

Rezultati procjene pospanosti i sedacije SSS su bili slični na početku studije i nakon terapije u obje skupine, dok su pacijentice pokazale značajno poboljšanje u smanjenju suicidalnih misli prema rezultatima C-SSRS skale u obje grupe (Kanes i sur., 2017).



Slika 9. Usporedba pada HAM-D vrijednosti kod breksanolon i placebo grupe tijekom 60-satne primjene infuzije (preuzeto i prilagođeno prema Kanés i sur., 2017).

Druge dvije studije faze III kliničkog ispitivanja vodili su Meltzer-Brody i suradnici (2018.) s ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti breksanolona u pacijentica s umjerenom ili teškom PPD-om. Objе studije su bile dvostruko slijepe, randomizirane, placebo kontrolirane i multicentrične (odvijale su se u 30 kliničkih istraživačkih centara). U studiji 1 sudjelovale su žene s teškim oblikom PPD-e ( $\text{HAM-D} \geq 26$ ), a u studiji 2 one s umjerenom PPD-om ( $\text{HAM-D}$

između 20 i 25). Slično kao u fazi II, žene koje su sudjelovale bile su u dobi 18-45, dobrog fizičkog zdravlja i pristale su na adherenciju tijekom cijelog postupka. Tijekom tih 60 sati, ali i 4 dana nakon završetka infuzije nije bilo dozvoljeno dojenje. Prije početka terapije sve su pacijentice trebale biti negativane na trudnoću, a morale su i primjenjivati odobrene metode kontracepcije tijekom i unutar 30 dana nakon završetka primjene breksanolona. Razlika u odnosu na protokol istraživanja u fazi II je u tome što su pacijentice u studijama faze III mogle koristiti psihotropne lijekove ako im je doza bila stabilna minimalno 14 dana prije početka ispitivanja. U ispitivanje nisu uključene pacijentice sa zatajenjem bubrega, zatajenjem jetre, anemijom, aktivnom psihozom, bipolarnim poremećajem, shizofrenijom, ranijim pokušajima samoubojstva, poviješću ovisnosti o alkoholu ili drogama u razdoblju od 12 mjeseci prije početka ispitivanja (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

U prvoj studiji pacijentice su nasumično podijeljene u tri grupe. Prva grupa je primala breksanolon u najvećoj dozi od 90 µg/kg/h (BREX90), druga skupina je također primala breksanolon, ali u dozi od 60 µg/kg/h (BREX60) i treća skupina je primala placebo. Skupina BREX90 imala je isti raspored doziranja kao i ona iz faze II, dok se kod skupine BREX60 doza od 24.-52. sata nije povećavala, već je bila 60 µg/kg/h (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

U drugoj studiji pacijentice su bile nasumično podijeljene u dvije grupe: BREX90 (raspored doziranja prikazan u Tablici 5) i placebo grupu. Pacijentice su nadzirane u strogo kontroliranim medicinskim uvjetima tijekom 72 sata. Dodatno praćenje učinkovitosti i sigurnosti lijeka provedeno je 7. i 30. dana nakon primjene infuzije (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

Primarni cilj u obje studije bio je usporedba HAM-D vrijednosti na početku (nulta točka) i one nakon 60 sati kontinuirane infuzije breksanolona (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

Sekundarni ciljevi uključivali su praćenje promjena HAM-D vrijednosti u specifičnim točkama tijekom primjene breksanolona (0., 2., 4., 8., 12., 24., 36., 48. i 60. sat), zatim u 72. satu od početka infuzije, te 7. i 30. dan nakon otpuštanja iz bolnice.

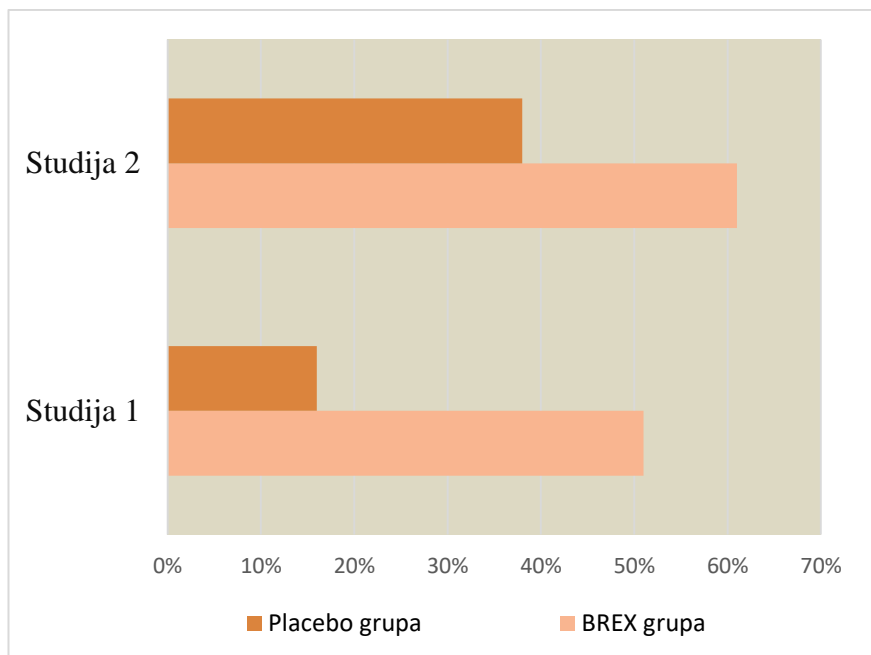
Sigurnost i podnošljivost praćena je procjenom neželjenih učinaka, vitalnih znakova, praćenjem elektrokardiograma, te C-SSRS skalom (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

### *Rezultati:*

U studiji 1 je sudjelovalo ukupno 138 žena koje su nasumično raspoređene u tri skupine BREX60 (n=47), BREX90 (n=45) i placebo (n=46) (Meltzer-Brody i sur., 2018a). Nakon 60 sati intravenske infuzije, pad HAM-D vrijednosti za BREX60 grupu je iznosio -19,5, za BREX90 -17,7, a za placebo -14,0. Značajni pad HAM-D vrijednosti kod BREX60 grupe u odnosu na placebo grupu je primijećen u 24. satu, a takav trend je nastavljen i u svim točkama poslije. Kod BREX90 grupe statistički značajno smanjenje HAM-D vrijednosti je primijećeno tek u 60. satu i bilo je prisutno i 30 dana nakon završetka intravenske infuzije. Remisija je postignuta kod 51% pacijentica iz BREX60 grupe, odnosno 16% pacijentica iz placebo grupe (Meltzer-Brody i sur., 2018a).

U studiji 2 sudjelovalo je 108 žena, nasumično raspoređenih u dvije grupe, BREX90 (n=54) i placebo (n=54). Smanjenje HAM-D vrijednosti u odnosu na onu s početka studije je bila -14,9, za BREX90 grupu i -12,1 za placebo grupu. Značajan pad HAM-D vrijednosti kod BREX90 grupe u odnosu na placebo je primijećen nakon 48 sati primjene infuzije, a trajao je sve do 7. dana od kraja intravenske primjene lijeka. Remisija je postignuta kod 61% pacijentica iz BREX90 grupe i 38% iz placebo grupe, ali do 30. dana veći je broj žena postigao remisiju u placebo grupi u odnosu na BREX90 grupu (Powell i sur., 2019).

U obje studije, smanjenje HAM-D vrijednosti u BREX grupama je bilo slično kod pacijentica koje su istodobno koristile antidepresive, kao i kod onih koje nisu bile na terapiji antidepresivima.



Slika 10. Postignuta remisija u 60. satu intravenske infuzije kod pacijentica iz BREX i placebo grupe (preuzeto i prilagođeno prema Powell i sur., 2019).

#### 4.4.5. Nuspojave breksanolona

Intravenska primjena breksanolona u kliničkim ispitivanjima je bila uglavnom dobro podnošljiva. Na temelju analize podataka od 140 pacijentica liječenih breksanolonom najčešći neželjeni učinci (učestalost  $\geq 5\%$ ) bili su sedacija/pospanost, suha usta, gubitak svijesti i iznenadni valovi vrućine (Scott, 2019). Ostale nuspojave, prijavljene za vrijeme ispitivanja, su uključivale: vrtoglavicu, mučninu, vrućicu, sinusnu tahikardiju, bol na mjestu primjene infuzije, osip, umor. Sveukupno, 3% žena koje su primale breksanolon doživjele su najmanje 1 ozbiljnu nuspojavu, dok je kod placebo skupine to bilo 2% žena. Za vrijeme ispitivanja kliničke faze III, gubitak svijesti se dogodio kod 4% pacijentica. Zbog toga, pacijenticama je prekinuta intravenska primjena breksanolona ili im je smanjena doza. Unutar 15 min sve su pacijentice došle k svijesti, a unutar 90 minuta smanjen je i sedativni učinak (Powell i sur., 2019; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)).

Breksanolon u uputi o lijeku ima crni okvir s upozorenjima (eng. *Black box warnings*) koji FDA koristi kako bi se pružatelje zdravstvenih usluga i javnost upozorilo na potencijalne ozbiljne nuspojave koje lijek može izazvati (Powell i sur., 2019). Kod breksanolona je navedena depresija središnjeg živčanog sustava, gubitak svijesti te nužnost primjene u specijaliziranim zdravstvenim ustanovama (Powell i sur., 2019).

#### **4.4.6. Primjena breksanolona u specifičnim populacijama i stanjima**

##### *Trudnoća*

U animalnim reprodukcijama studijama pri koncentracijama lijeka koje su 5-6 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude, nije došlo do malformacijskih promjena štakora i žečeva u fazi organogeneze. Ipak, kod tako velikih koncentracija lijeka u plazmi primjećen je toksičan učinak na razvoj fetusa kod obje vrste, poput manjeg broja živih mladunaca u leglu, manje stope preživljenja, smanjene tjelesne težine, neurobiheviornalnih deficita mladunčadi, a došlo je i do smanjenja tjelesne mase ženki nakon okota. Ovi učinci su bili ovisni o primijenjenim dozama breksanolona (doze do 2 puta veće od maksimalne doze za čovjeka nisu se pokazale toksičnima) ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/2113711bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2113711bl.pdf)).

Nema podataka o upotrebi Zulressa<sup>®</sup> na trudnicama, pa nisu utvrđeni ni rizici koje sa sobom nosi primjena lijeka, poput defekata pri rođenju, spontanijh pobačaja, štetnijh učinaka na majku i djetetov razvoj. S obzirom na rezultate animalnijh studija breksanolon se ne primjenjuje tijekom trudnoće ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/2113711bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2113711bl.pdf)).

##### *Laktacija*

Podatci dostupni iz studije na 12 žena u laktacijskoj fazi pokazali su da se breksanolon izlučuje u mlijeko. Količina lijeka koja je pritom izmjerena u mlijeku odgovara 1-2% majčine doze prilagođene po tjelesnoj masi. Kako je oralna bioraspoloživost breksanolona kod odraslih niska (< 5%), smatra se da je izloženost djeteta lijeku minimalna. Dostupni podatci o korištenju breksanolona tijekom dojenja nisu pokazali značajne rizike za razvoj neželjenijh reakcija kod djeteta koje mu je bilo izloženo preko majčinog mlijeka. Ipak, kod donošenja odluke treba uzeti u

obzir sve pozitivne učinke koje dojenje ima za dijete, ali i majčino kliničko stanje i potrebu za lijekom ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)).

#### *Oštećenje jetre*

Kod pacijenata s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze breksanolona. Kod umjereno do teško oštećene jetre (Child-Pugh  $\geq 7$ ) primijećeno je povećanje izloženosti nevezanom breksanolonu i smanjenje izloženosti ukupnom breksanolonu, ali to nije utjecalo na podnošljivost lijeka ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)).

#### *Oštećenje bubrega*

Kod pacijenata s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavati dozu breksanolona. No, kod završnog stadija bubrežne bolesti (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), trebalo bi izbjegavati primjenu Zulressa<sup>®</sup> zbog povećanog rizika od nakupljanja sulfobutileter-beta ciklodekstrina i mogućeg oštećenja epitelnih stanica bubrega ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf), Powell i sur., 2019).

#### **4.4.7. Interakcije s drugim lijekovima**

Breksanolon ne ulazi u farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima na razini metabolizma budući da njegova biotransformacija ne uključuje CYP enzimski sustav. Jedine poznate interakcije su one s depresorima središnjeg živčanog sustava i antidepresivima, a temeljene su na njihovim farmakodinamičkim karakteristikama (Powell i sur., 2019). Istodobna primjena breksanolona i ovih lijekova može povećati vjerojatnost ili ozbiljnost neželjenih učinaka, osobito sedacije ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf)).

#### **4.4.8. Pozitivne i negativne strane primjene breksanolona**

Razvoj novoga lijeka, pa tako i nove strategije za liječenje PPD-e osobito je važna za sve žene pogođene njome, kao i za njihove obitelji. Breksanolon je pokazao antidepresivne učinke

koji se vrlo brzo primjećuju nakon početka terapije. To mu daje prednost pred klasičnim antidepresivima kojima treba nekoliko tjedana za postizanje punog terapijskog učinka (Powell i sur., 2019; Walton i Maguire, 2019). S obzirom da majčina depresija negativno djeluje na njezino povezivanje s djetetom, brz početak djelovanja lijeka bi mogao poboljšati uspostavljanje osjećaja privrženosti (Leader i sur., 2019). Interakcije breksanolona s drugim lijekovima su minimalne, a kliničkim studijama je potvrđena i njegova dobra podnošljivost kod većine pacijentica (Powell i sur., 2019).

S druge strane, uključivanje breksanolona u terapiju je veliki izazov. Pacijentica se hospitalizira zbog intravenskog načina primjene lijeka i posebnog režima doziranja. Iako je breksanolon indiciran za PPD-u, što je psihijatrijska dijagnoza, psihijatrijske ustanove, kao niti klinike za porodništvo nisu primjerene za osiguravanje optimalnih uvjeta za primjenu breksanolona. Zdravstvene ustanove u kojima se provodi liječenje PPD-e breksanolonom trebale bi imati multidisciplinarnе timove koje čine liječnici (psihijatri, ginekolozi), psiholozi, medicinske sestre, farmaceuti, kako bi pacijentici osigurali kompletnu skrb te omogućili provođenje uspješne i sigurne terapije (Leader i sur., 2019). Primjerice, potrebno je osigurati praćenje pacijentice s obzirom na jako sedativno djelovanje breksanolona i mogući gubitak svijesti svaka 2 sata tijekom 60-satnog trajanja infuzije, što zahtjeva dobro educirano osoblje koje će znati prepoznati alarmantne simptome i prekinuti primjenu lijeka na vrijeme.

Kao i kod ostalih novih lijekova, prvih u skupini, terapija breksanolonom je očekivano skupa (oko 34000 \$, bez troškova boravka u bolnici) i stoga nedostupna mnogim ženama kojima je možda potrebna (Powell i sur., 2019).

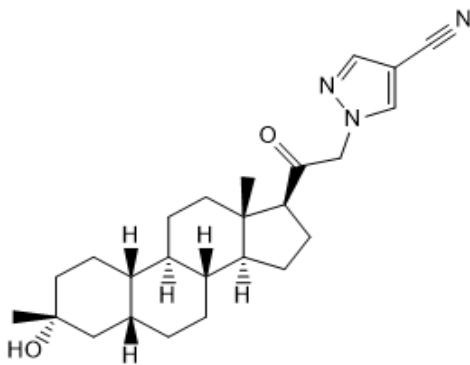
#### **4.4.9. Breksanolon za oralnu primjenu (SAGE-217)**

Zbog niske oralne bioraspoloživosti i ekstenzivnog metabolizma endogenog alopregnanolona u *in vivo* uvjetima, prvi sintetski alopregnanolon (breksanolon) je namijenjen za intravensku primjenu. U cilju povećanja dostupnosti terapije široj populaciji, Sage Therapeutics, biofarmaceutska kompanija za razvoj novih terapija, razvila je oralno raspoloživ, potentni pozitivni alosterički modulator GABA-A receptora, čija je kemijska struktura vidljiva na Slici 11 ([www.businesswire.com](http://www.businesswire.com); Frieder i sur., 2019). Analog alopregnanolna SAGE-217, tj. zuranolon



sa zadovoljavajućom oralnom bioraspoloživostu ispitivan je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji faze III za teški oblik PPD-e (Frieder i sur., 2019). Studija je završila neuspješno jer je smanjenje HAM-D vrijednosti nakon 2 tjedna primjene bilo statistički beznačajno kod pacijentica koje su primale zuranolon u odnosu na grupu koja je uzimala placebo (www.pmlive.com). Unatoč neuspjehu, Sage Therapeutics je već razvio strategiju za nove studije koje će se provoditi tijekom 2020. i 2021. godine, u svrhu utvrđivanja djelotvornosti zuranolona u čak tri indikacije:

- oralna terapija za žene s PPD-om
- akutni brzi odgovor kod pacijentica s velikim depresivnim poremećajem, zajedno sa standardnom terapijom antidepresivima
- kao epizodna terapija kod velikog depresivnog poremećaja (<https://www.sagerx.com/programs-research/depressive-disorders/>)



Slika 11. Kemijska struktura zuranolona (preuzeto s [www.prominencebio.com](http://www.prominencebio.com)).

## 4.5. OSTALE OPCIJE ZA LIJEČENJE POSTPORODAJNE DEPRESIJE

### 4.5.1. Hormonalna terapija

Iako se liječenje PPD-e antidepresivima i različitim vrstama psihoterapije pokazalo učinkovitima kod određenog broja žena, još uvijek postoji velik broj onih koje slabo reagiraju ili ne reagiraju na takve oblike liječenja pa je tada potrebno razmotriti ostale terapijske opcije za liječenje PPD-e (Moses- Kolko i sur., 2009). S obzirom da hormonalna fluktuacija ima određenu ulogu u etiologiji PPD-e, u nekoliko kliničkih studija procjenjivala se učinkovitost nadomjesne hormonalne terapije (Meltzer-Brody i sur., 2018b). Objavljeni su rezultati dva ispitivanja koja pokazuju da bi terapija estradiolom mogla biti učinkovita u oboljelih od PPD-e. U jednom randomiziranom ispitivanju, kojega su proveli Gregoire i suradnici (1996.) na 61 ženi koje nisu dojile i koje su rodile prije 18 mjeseci, a imale su teške depresivne simptome primijenene su visoke doze  $17\beta$ -estradiola transdermalnim putem tijekom 6 mjeseci.  $17\beta$  estradiol je jedan od bioidentičnih estrogena s velikim afinitetom za estrogenske receptore. Njegova transdermalna primjena približno oponaša fiziološku produkciju estradiola iz jajnika, a njegovim metabolizmom nastaju estradiol i estron u omjeru 1:1. Jedna od najvećih prednosti transdermalne primjene  $17\beta$  estradiola u odnosu na oralnu je zaobilazak enterohepatičke cirkulacije, tako da nema povećanog rizika od venske tromboembolije. Procjene stanja pacijentica su provedene jednom mjesečno, a temeljile su se na popravljaju simptoma, odnosno padu rezultata na edinburškoj skali za postporodajnu depresiju, i to značajnije kod skupine pacijentica liječenih  $17\beta$  estradiolom u odnosu na placebo (Moses-Kolko i sur., 2009).

Iako su rezultati pokazali moguću korist primjene estradiola u liječenju PPD-e, provedena istraživanja imala su određene nedostatke u dizajnu koji umanjuju vrijednost i primjenjivost rezultata. Naime, u studiju su bile uključene i žene koje su uzimale antidepresive, tako da se učinkovitost estradiola nije mogla utvrditi sa sigurnošću. Nadalje, učinkovitost se provjeravala edinburškom postnatalnom skalom za depresiju, koja nije dovoljno objektivna. Nalazi studije bi bili pouzdaniji da se učinkovitost procjenjivala kliničkim intervjuom kojeg bi provodio specijalist. Konačno, u studiji su bile žene koje su rodile prije 12-18 mjeseci, a najveća promjena u koncentraciji estradiola se događa netom nakon porođaja pa bi bilo prigodnije da su u studiji sudjelovale žene s PPD koje su nedavno rodile. Zbog svega navedenoga, za upotrebu estradiola u

terapiji PPD-e trebat će pričekati dodatna ispitivanja kojima bi se potvrdila njegova učinkovitost (Moses-Kolko i sur., 2009).

S druge strane, terapija progestinima samo nije se pokazala učinkovitom u prevenciji PPD-e (Meltzer-Brody i sur, 2018b). U jednom ispitivanju kojeg su 1998. godine proveli Lawrie i suradnici primjena sintetskog progestina značajano je negativno utjecala na stanje žena nakon poroda. U ispitivanju je korišten noretisteron enantat, koji se primjenjivao u obliku intramuskularne injekcije, u jednokratnoj dozi od 200 mg, 48 h nakon poroda. Žene koje su primile tu dozu, nakon 6 tjedana učestalije su prijavljivale depresivne simptome od onih koje su dobile placebo (1 ml fiziološke otopine, intramuskularnom injekcijom, 48 h nakon poroda). Rezultati ovoga ispitivanja sugerirali su da se noretisteron, a vjerojatno i ostali sintetski progestini, ne bi trebali koristiti u prevenciji PPD-e (Dennis i sur., 2008).

#### **4.5.2. Elektokonvulzivna terapija**

Elektrokonvulzivna terapija (ECT) je oblik nefarmakološkog liječenja koji se koristi kod pacijenata s teškim oblikom depresije ili bipolarnog poremećaja. ECT je opcija kada nema valjanog odgovora na farmakoterapiju ili psihoterapiju. Također, koristi se kod pacijenata koji zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju zbog rizika od samoubojstva. ECT podrazumijeva kratkotrajnu električnu stimulaciju mozga, za vrijeme kojega je pacijentica pod općom anestezijom. Ta stimulacija dovodi do brojnih neurofizioloških i neurokemijskih promjena u makro- i mikro-okolišu mozga, a neke od njih su promjene u ekspresiji gena, neuralnoj povezanosti, neurotransmitskim sustavima, propusnosti krvno-moždane barijere i dr. (Singh i Kumar Kar, 2017). Najčešće nuspojave koje su pacijenti prijavljivali su teškoće u orijentaciji, kratkotrajan gubitak pamćenja, teškoće u govoru i obraćanju pažnje (Getty i Faziola, 2017). Kod postporođajnih poremećaja, ECT se može koristiti kod postporođajne psihoze ili teške i rekurentne PPD-e. Dokazi za primjenu kod ovih indikacija temeljeni su na kliničkom iskustvu i malim opservacijskim studijama. Prema rezultatima nekoliko manjih studija, ECT je učinkovitija tijekom postporođajnog razdoblja, nego u bilo kojem drugom razdoblju. Unatoč tome, primjena ECT-e je kontroverzna, a u NICE smjernicama nije uvrštena kao jedna od opcija za liječenje PPD-e (Rundgren i sur., 2018).

## 4.5. MOGUĆNOSTI PREVENCIJE POSTPOROĐAJNE DEPRESIJE

Intervencije za prevenciju PPD-e ili postporođajne anksioznosti namijenjene su sprječavanju početka, skraćanju trajanja i sprječavanju ponovnog povratka ovih poremećaja kod žena koje su ih prethodno doživjele. Prevencija ovih poremećaja uvelike bi smanjila teret koji one sa sobom nose, ne samo za majku, nego i za cijelu obitelj te zdravstveni sustav (Meltzer-Brody i sur., 2018b). PPD se javlja u točno određenom vremenskom okviru i prati konkretni događaj kao što je rođenje djeteta, a to predstavlja jedinstvenu priliku za raniju detekciju žena koje imaju povećan rizik za njezin razvoj i pokušaj prevencije iste. Također, za vrijeme trudnoće i postporođajnog razdoblja, žene su u čestom kontaktu s pružateljima zdravstvene skrbi, što je još jedna olakotna okolnost (O'Hara i McCabe, 2013).

Preventivni programi se mogu podijeliti u tri velike kategorije: **univerzalni** (za sve trudnice), **selektivni** (kod trudnica koje spadaju u rizičnu skupinu) i **indicirani** (prisutni su depresivni simptomi, ali bez dijagnoze liječnika). Brojni pregledni radovi, nastali pretraživanjem literature o mogućnostima prevencije PPD-e, pokazali su različite zaključke (O'Hara i McCabe, 2013). Velik problem većine provedenih studija bio je mali uzorak, činjenica da su u studije uključene žene s već razvijenim umjerenim simptomima PPD-e, a procjena poboljšanja simptoma temeljila se na izvještaju sudionica, a ne na opsežnoj procjeni liječnika specijalista (O'Hara i McCabe, 2013). Zbog ovih problema, studije koje su pokazale pozitivnu korelaciju između neke intervencije i uspješne prevencije PPD-e, ne mogu se uzeti kao relevantne.

Posebnu studiju, koja zaslužuje pažnju, su proveli Brugha i suradnici (2011.), a ispitivana je učinkovitost univerzalne intervencije u prevenciji PPD-e. U studiji su sudjelovale žene bez simptoma PPD-e 6 mjeseci nakon porođaja, koje su kontinuirano praćene tijekom 18 mjeseci. Jedan dio žena je bio podvrgnut kognitivno-bihevioralnoj terapiji i drugim oblicima savjetovanja koju su provodili za to educirani zdravstveni djelatnici, a drugi dio je primao uobičajenu postporođajnu skrb. U kontrolnoj grupi je 83 od 767 žena (10,8%), a u intervencijskoj grupi 113 od 1474 žena (7,7%) imalo EPDS  $\geq 12$  nakon šest mjeseci (O'Hara i McCabe, 2013). Ako je zbroj  $\geq 10$  potrebna je daljna medicinska procjena stanja pacijentice (Stewart i Vigod, 2019). Time je pokazano da su žene u intervencijskoj grupi imale manju vjerojatnost razvoja PPD-e (O'Hara i McCabe, 2013).

Ovim rezultatima sugerirano je da bi uvođenje određenih promjena u pružanju primarne zaštite ženama, u razdoblju nakon poroda, bez obzira na prisutnost ili odsutnost depresivnih simptoma, moglo imati važne učinke na javno zdravlje, u smislu prevencije i smanjenja učestalosti depresije u postporođajnm razdoblju (O'Hara i McCabe, 2013).

## 5. ZAKLJUČCI

- ✓ Postporođajna depresija je destabilizirajući psihijatrijski poremećaj, karakterističan po vremenskom okviru unutar kojeg se javlja, a to je od 4 tjedna do 6 mjeseci nakon porođaja. Klinička manifestacija je vrlo slična velikom depresivnom poremećaju, a uključuje depresivno raspoloženje, anhedoniju, poremećaje prehrane i sna, anksioznost i dr.
- ✓ Iako su simptomi prisutni kod majke, ovaj poremećaj ima brojne negativne učinke na dijete i njegov fizički, emocionalni i kognitivni razvoj, a od PPD-e može oboliti i muški dio populacije.
- ✓ Prevalencija je u rasponu od 4 do 25%, a njeno točnije utvrđivanje bi bilo lakše kada bi postojao univerzalni dijagnostički kriterij i bolje dizajnirane kliničke studije.
- ✓ U rizičnu skupinu spadaju žene koje su ranije bolovale od depresije ili anksioznih poremećaja, one koje imaju manjak socijalne potpore, slabije podnose stresne situacije, lošijeg su socioekonomskog statusa, te koje imaju loše izgrađeni odnos s novorođenčecom.
- ✓ Dijagnostika se sastoji od dva probirna pitanja, a potom upitnika Edinburške skale za postporođajnu depresiju. Konačna dijagnoza se postavlja nakon uzete kompletne kliničke slike i razgovora sa specijalistom.
- ✓ Patofiziologija PPD-e je vrlo složena i uključuje međudnos različitih faktora, kao što su hormonalne fluktuacije, genetika i epigenetika, neuralna upala, promjene u neurotransmisiji.
- ✓ Na temelju različitih istraživanja čini se da u patofiziologiji PPD-e najznačajniju ulogu ima nagli pad u razini reproduktivnih hormona i neuroaktivnih steroida koji se događa neposredno nakon porođaja.
- ✓ Nove pretpostavke o patofiziologiji PPD-e otvorile su put ka razvoju novog lijeka, prvog odobrenog za liječenje ovog poremećaja. Breksanolon je sintetski alopregnanolon za intravensku primjenu. Iako mu mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da je za njegov terapijski učinak odgovorna pozitivna alosterička modulacija ekstrasinaptičkih GABA-A receptora, čija aktivacija rezultira stabilizacijom funkcije osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda, a time i smanjenim lučenjem kortizola.

- ✓ Breksanolon ima dobra farmakokinetička i farmakodinamička svojstva. Brzo djeluje, a njegov je učinak dugotrajan. Nedostatak je intravenska primjena tijekom 60 sati u klinici i stalni nadzor pacijentice zbog nuspojava, kao što su nagli gubitak svijesti i pretjerana sedacija.
- ✓ Nespecifičnu farmakoterapiju PPD-e čine različiti antidepresivi, od kojih se sertralin pokazao vrlo djelotvornim. Nedostatak je odgođeni početak djelovanja, a potrebno je procijeniti i stupanj izloženosti djeteta lijeku preko mlijeka, kod žena koje doje.
- ✓ Nefarmakološki oblici liječenja uključuju psihosocijalne intervencije te različite oblike psihoterapije, koje su pokazale učinke kod blagih oblika PPD-e.
- ✓ Od ostalih opcija, istraživana je transdermalna primjena estrogena, no nema dovoljno dokaza da bi njegoa primjena bila učinkovita. ECT se koristi samo u iznimnim situacijama, kod izraženih psihotičnih simptoma i rekurentne PPD-e.
- ✓ Potencijal prevencije PPD-e je velik, prvenstveno jer su žene u vremenu kad obično dolazi do pojave simptoma u čestom kontaktu s liječnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima. Stoga je nužno pronaći odgovarajući način prepoznavanja rizičnih pacijentica te razviti strategiju primjene učinkovitih intervencija koje će spriječiti razvoj simptoma ili ublažiti već postojeće simptome.

## 6. LITERATURA

1. Andrić DŽ. Postporođajna depresija. *Primaljski vjesnik*, 2015, 18, 33-35.
2. Black Box Warnings, <https://www.drugwatch.com/fda/black-box-warnings/>, pristupljeno 14.6.2020.
3. Boath E, Bradley E, Henshaw C. Women's views of antidepressants in the treatment of postnatal depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2004, 25(3-4), 221-233.
4. Brummelte S, Galea LAM. Depression during pregnancy and postpartum: Contribution of stress and ovarian hormones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34, 766–776.
5. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav*, 2016, 77, 153-166.
6. Chase-Brand J. Effects of Maternal Postpartum Depression on the Infant and Older Siblings. U: *Perinatal and Postpartum Mood Disorders: Perspectives and Treatment Guide for the Health Care Practitioner*. Stone SD, Menken AE, urednici, Springer Publishing Company, New York, 2008, str. 43 i 52.
7. Cognitive behavioural therapy, <https://thrivetreatment.com/blog/2018/10/15/cognitive-behavioral-therapy/>, pristupljeno 29.5.2020.
8. De Battista C. Antidepressant Agents. U: *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung BG, urednik, New York, Mc Graw-Hill, 2018, str. 532, 533, 536, 542, 543, 546, 547, 550.
9. Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008 (4), CD001690.
10. Dennis CL. Psychosocial interventions for the treatment of perinatal depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(1), 97-111.



11. Else-Quest NM, Hyde JS, Clark R. Breastfeeding, bonding, and the mother-infant relationship. *Merrill-Palmer Quarterly*, 2003, 49(4), 495-517.
12. Fitelson E, Kim S, Baker AS, Leight K. Treatment of postpartum depression: clinical, psychological and pharmacological options. *Int J Womens Health*, 2011, 3, 1.
13. Fonseca AP, Leala V. Use of Antidepressants to Treat Postpartum Depression, During Breast Feeding. *J Depress Anxiety*, 2014, 3(148), 2167-1044.
14. 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.
15. Getty SS, Faziola LR. Adverse effects of electroconvulsive therapy on cognitive performance. *Ment Illn*, 2017, 9(2), 7181.
16. Grigoriadis S, Ravitz P. An approach to interpersonal psychotherapy for postpartum depression: focusing on interpersonal changes. *Can Fam Physician*, 2007, 53(9), 1469-1475.
17. Guintivano J, Manuck T, Meltzer-Brody S. Predictors of Postpartum Depression: A comprehensive review of the last decade of evidence. *Clin Obstet Gynecol*, 2018, 61(3), 591–603.
18. Guyton AC, Hall JE. Pregnancy and Lactation. U: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010, str. 1870, 1877, 1879.
19. Haas JS, Kaplan CP, Barenboim D, Jacob PIII, Benowitz NL. Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. *Tobacco Control*, 2004, 13(1), 52-56.

20. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L, Widawski M, Wertheimer A, Brunhuber MV. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry*, 2001, 179(2), 163-166.
21. Highlights of prescribing information, 2019., [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371lbl.](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.)), pristupljeno 12.6.2020.
22. Horowitz JA, Goodman JH. Identifying and treating postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2005, 34(2), 264-273.
23. Kaness S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, Doherty J, Epperson CN, Deligiannidis KM, Riesenbergr R, Hoffmann E, Rubinow D, Jonas J, Paul S, Meltzer-Brody S. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2017, 390(10093), 480-489.
24. Khushboo SB. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 2017; 3(5), 437-448.
25. Kristensen JH, Ilett KF, Rampono J, Kohan R, Hackett LP. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(3), 322-327.
26. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant Medication Use during Breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*, 2009a, 52(3), 483-497.
27. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Pharmacotherapy of Postpartum Depression. *Expert Opin Pharmacother*, 2009b, 10(16), 2593-2607.
28. Leader LD, O'Connell M, VandenBerg A. Brexanolone for Postpartum Depression: Clinical Evidence and Practical Considerations. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(11), 1105-1112.

29. Letourneau NL, Dennis CL, Cosic N, Linder, J. The effect of perinatal depression treatment for mothers on parenting and child development: A systematic review. *Depress Anxiety*, 2017, 34(10), 928-966.
30. Maguire J. Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13, 83.
31. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Haihong L, 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. *The Lancet*, 2018a, 392(10152), 1058-1070.
32. 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*, 2018b, 4(1), 1-18.
33. Meltzer-Brody S, Kanes SJ. Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiol Stress*, 2020, 12, 100212.
34. Miniati M, Callari A, Calugi S, Rucci P, Savino M, Mauri M, Dell'Osso L. Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: a systematic review. *Arch Women's Ment Health*, 2014, 17(4), 257-268.
35. Misri S, Swift E, Abizadeh J, Shankar R. Overcoming functional impairment in postpartum depressed or anxious women: a pilot trial of desvenlafaxine with flexible dosing. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2016; 6(4):269-276.
36. Moses-Kolko EL, Berga SL, Kalro B, Sit DK, Wisner KL. Transdermal estradiol for postpartum depression: a promising treatment option. *Clin Obstet Gynecol*, 2009, 52(3), 516.

37. NICE (Natl. Inst. Health Care Excell.). *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>, pristupljeno 30.4.2020.
38. O' Hara MW, McCabe JE. Postpartum Depression: Current status and Future Directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 2013, 9, 379–407.
39. Payne JL. Genetic Basis for Postpartum Depression. U: Biomarkers of Postpartum Psychiatric Disorders. Payne JL, Osborne LM, urednici, Cambridge, Academic Press, 2020, 15-34.
40. Payne JL, Maguire J. Patophysiological Mechanisms Implicated in Postpartum Depression. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 52, 165-180.
41. Posmontier B, Neugebauer R, Stuart S, Chittams J, Shaughnessy R. Telephone-Administered Interpersonal Psychotherapy by Nurse-Midwives for Postpartum Depression. *J Midwifery Womens Health*, 2016, 61(4), 456-466.
42. Postpartum depression: Symptoms and causes, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/postpartum-depression/symptoms-causes/syc-20376617>, pristupljeno 2.4.2020.
43. 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.
44. Rampono J, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R, Page-Sharp M, Ilett KF. Transfer of escitalopram and its metabolite demethylescitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol.*, 2006, 62(3), 316-322.
45. Rundgren S, Brus O, Båve U, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, Nordenskjöld A. Improvement of postpartum depression and psychosis after electroconvulsive therapy: A population-based study with a matched comparison group. *J Affect Disord*, 2018, 235, 258-264.

46. Sage slides off a MOUNTAIN as depression drug flunks trial, [http://www.pmlive.com/pharma\\_news/sage\\_slides\\_off\\_a\\_mountain\\_as\\_depression\\_drug\\_flunks\\_trial\\_1319276](http://www.pmlive.com/pharma_news/sage_slides_off_a_mountain_as_depression_drug_flunks_trial_1319276), pristupljeno 15.6.2020.
47. Sage Therapeutics Announces Development Plan for Zuranolone (SAGE-217) Following Breakthrough Therapy Guidance Meeting with the U.S. Food & Drug Administration, <https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-announces-development-plan-zuranolone-sage-217>, pristupljeno 15.6.2020.
48. Sage Therapeutics Announces First Quarter 2020 Financial Results and Highlights Pipeline and Business Progress, <https://www.businesswire.com/news/home/20200507005952/en/Sage-Therapeutics-Announces-Quarter-2020-Financial-Results>, pristupljeno 15.6.2020.
49. Schiller CE, Johnson SL, Abate AC, Schmidt PJ, Rubinow DR. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. *Compr Physiol*, 2018, 6(3), 1135-1160.
50. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression. *CNS Spectr*, 2015, 20(1), 28-59.
51. Scott LJ. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs*, 2019, 79(7), 779-783.
52. Sentilhes L, Maillard F, Brun S, Madar H, Merlot B, Goffinet F, Deneux-Tharoux C. Risk factors for chronic posttraumatic stress disorder development one year after vaginal delivery: a prospective, observational study. *Sci Rep*, 2017, 7(1), 1-9.
53. Singh A, Kar SK. How electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2017, 15(3), 210-221.
54. Stephens S, Ford E, Paudyal P, Smith H. Effectiveness of psychological interventions for postnatal depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med*, 2016, 14(5), 463-472.
55. Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N Eng J Med*, 2016, 375(22), 2177-2186.

56. Stewart DE, Vigod SN. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Med*, 2019, 70, 183-196.
57. Sun M, Tang S, Chen J, Li Y, Bai W, Plummer V, Lam L, Chunxiang Q, Cross WM. A study protocol of mobile phone app-based cognitive behaviour training for the prevention of postpartum depression among high-risk mothers. *BMC Public Health*, 2019, 19(1), 710.
58. Van Lieshout RJ, Layton H, Feller A, Ferro MA, Biscaro A, Bieling PJ. Public health nurse delivered group cognitive behavioral therapy (CBT) for postpartum depression: A pilot study. *Public Health Nurs*, 2020, 37(1), 50-55.
59. Walton N, Maguire J. Allopregnanolone-based treatments for postpartum depression: Why/how do they work?. *Neurobiol Stress*, 2019, 11, 100198.
60. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant Discontinuation Syndrome. *Am Fam Physician*, 2006, 74(3), 449-456.
61. What is electroconvulsive therapy (ECT)?, <https://www.psychiatry.org/patients-families/ect>, pristupljeno 1.6.2020.
62. Zulresso (Brexanolone) First Drug Approved by the FDA Specifically for Postpartum Depression in Adults, <http://www.ahdbonline.com/issues/2019/2019-payers-guide-mid-year-addendum/2811-zulresso-brexanolone-first-drug-approved-by-the-fda-specifically-for-postpartum-depression-in-adults>, pristupljeno 3.6.2020.

## 7. SAŽETAK

Postporođajna depresija (PPD) je najčešća postporođajna komplikacija, često nedijagnosticirana i neliječena, koja se javlja tijekom trudnoće ili do 6 mjeseci nakon porođaja.

Čimbenici rizika su ranije depresivne epizode, raniji ugrožavajući stresni događaji, manjak socijalne podrške, problemi s djetetovim zdravljem, slabiji socioekonomski status, naslijeđe i dr. Za detekciju se najčešće koristi Edinburška skala za postporođajnu depresiju, a konačnu dijagnozu potvrđuje liječnik specijalist.

Patofiziologija PPD-e je velikim dijelom nerazjašnjena, no vremenska podudarnost početka simptoma i naglog pada hormona nakon porođaja dala je naslutiti da bi upravo povećana osjetljivost na hormonalni disbalans mogla biti okidač za razvoj PPD-e. Standardni terapijski pristup uključuje farmakološko i nefarmakološko liječenje, a pri odabiru pristupa treba uzeti u obzir intenzitet i prezentaciju simptoma, ali i ženine preferencije. Dok su za blage simptome psihosocijalne intervencije i psihoterapija prvi izbor, kod umjerenih do teških oblika PPD-e potrebna je primjena lijekova iz skupine antidepresiva. Međutim, odgođen terapijski učinak, ograničena učinkovitost te brojni neželjeni učinci na majku, ali i na dijete preko mlijeka, nedostaci su aktualnih farmakoterapijskih opcija.

Breksanolon je prvi lijek indiciran upravo za liječenje PPD. U kliničkim je ispitivanjima pokazao djelotvornost kod teških oblika PPD-e zbog brzog nastupa poboljšanja stanja pacijentica i njegovog održavanja. Breksanolon je vodena otopina alopregnanolona koji se primjenjuje kontinuirano 60-satnom intravenskom infuzijom. Kao neurosteroid, breksanolon svoje djelovanje ostvaruje pozitivnom alosteričkom modulacijom GABA-A receptora čime posljedično regulira ostale patofiziološke procese povezane s PPD. Način primjene, sigurnosni profil te cijena nedostaci su ovog lijeka. Daljnja istraživanja patofiziologije PPD su nužna kako bi se u budućnosti mogle detektirati nove terapijske “mete” i razviti specifičniji i učinkovitiji lijekovi. Svakako treba iskoristiti i veliki potencijal za prevenciju PPD-e, kako bi se smanjila njena incidencija i potreba za liječenjem.

## 7. SUMMARY

Postpartum depression is the most common postpartum complication, often underdiagnosed and undertreated, that occurs during the pregnancy or in the six months following delivery.

Risk factors for the development of PPD include history of depressive episodes, earlier adverse events, lack of social support, infant's health problems, low socioeconomic status, heritability and others. The main PPD detection tool is Edinburgh Scale for Postpartum Depression and diagnosis is confirmed by specialist doctor.

The pathophysiology of PPD is mostly unclear, but the time coincidence of the onset of symptoms and abruptly withdrawal of hormones that occurs after delivery, suggest that increased susceptibility for the hormone disbalance could be a trigger for development of PPD. Therapeutic approaches include pharmacological and nonpharmacological treatments. When choosing an approach, intensity and clinical presentation of the symptoms, as well as woman's preferences, should be considered. For the mild symptoms, psychosocial interventions and psychotherapy are used as the first choice. On the other hand, the treatment of moderate to severe PPD requires usage of antidepressive drugs. However, a delay of therapeutic effect, limited effectiveness and numerous adverse effects for mother, as well as for a child through milk, are disadvantages of current pharmacotherapeutic options.

Brexanolone is the first medicine indicated especially for the treatment of PPD. In clinical trials it has shown effectiveness for severe form of PPD, causing fast and maintained improvement in patient's condition. Brexanolone is an aqueous solution of allopregnanolone, administered as continuous 60 hours intravenous infusion. As a neurosteroid, brexanolone is a positive allosteric modulation of GABA-A receptors, thereby indirectly regulates other pathophysiological processes connected to PPD. The way of usage, safety profile and high price are disadvantages of the drug.. Further research of pathophysiology of PPD is needed to detect new therapeutic targets and develop more specific and effective drugs in the future. Large potential for prevention of PPD should be used to minimize its incidence and need for treatment.



## 8. PRILOZI

### Edinburška skala za postporodajnu depresiju (prevedena prema Stewart i Vigod, 2019)

Označite odgovor koji najbolje opisuje kako ste se osjećali u PROTEKLIH SEDAM DANA, a ne samo kako se danas osjećate.

1. Smijala sam se i mogla sam vidjeti pozitivnu stranu u svemu:

- kao i uvijek
- više ne toliko
- definitivno više ne toliko
- uopće ne

2. Veselila sam se s užitkom stvarima:

- Više nego ikada prije
- Manje nego što sam prije
- Značajno manje nego što sam prije
- Gotovo nikako

3. Nepotrebno sam se krivila kad su stvari krenile krivo

- Da, većinu vremena
- Da, ponekad
- Ne tako često
- Ne, nikad

4. Bila sam anksiozna i zabrinuta bez pravog razloga za to

- Uopće ne
- Gotovo nikad
- Da, ponekad
- Da, vrlo često

5. Bila sam uplašena i panična bez pravog razloga za to

- Da, dosta puta
- Da, ponekad
- Ne toliko
- Ne uopće

6. Stvari mi izmiču kontroli

- Da, većinu vremena nisam bila sposobna nositi se sa svime
- Da, ponekad se nisam mogla dobro nositi sa svime kao inače
- Ne, većinu vremena sam se dobro nosila sa svime
- Ne, nosim se bolje nego ikad sa svime

7. Bila sam toliko nesretna da sam imala poteškoća sa spavanjem

- Da, većinu vremena
- Da, ponekad
- Ne toliko često
- Ne uopće

8. Osjećala sam se tužno i jadno

- Da, većinu vremena
- Da, vrlo često
- Ne toliko često
- Ne uopće

9. Bila sam toliko nesretna da sam plakala

- Da, većinu vremena
- Da, dosta često
- Samo povremeno
- Ne, nikad

10. Javile su mi se misli o samoozljeđivanju

- Da, dosta često

- Ponekad
- Gotovo nikad
- Nikad

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### POSTPOROĐAJNA DEPRESIJA I BREKSANOLON KAO NOVA FARMAKOTERAPIJSKA OPCIJA

Martina Galić

#### SAŽETAK

Postporođajna depresija (PPD) je najčešća postporođajna komplikacija, često nedijagnosticirana i neliječena, koja se javlja tijekom trudnoće ili do 6 mjeseci nakon porođaja.

Čimbenici rizika su ranije depresivne epizode, raniji ugrožavajući stresni događaji, manjak socijalne podrške, problemi s djetetovim zdravljem, slabiji socioekonomski status, naslijeđe i dr. Za detekciju se najčešće koristi Edinburška skala za postporođajnu depresiju, a konačnu dijagnozu potvrđuje liječnik specijalist.

Patofiziologija PPD-e je velikim dijelom nerazjašnjena, no vremenska podudarnost početka simptoma i naglog pada hormona nakon porođaja dala je naslutiti da bi upravo povećana osjetljivost na hormonalni disbalans mogla biti okidač za razvoj PPD-e. Standardni terapijski pristup uključuje farmakološko i nefarmakološko liječenje, a pri odabiru pristupa treba uzeti u obzir intenzitet i prezentaciju simptoma, ali i ženine preferencije. Dok su za blage simptome psihosocijalne intervencije i psihoterapija prvi izbor, kod umjerenih do teških oblika PPD-e potrebna je primjena lijekova iz skupine antidepresiva. Međutim, odgođen terapijski učinak, ograničena učinkovitost te brojni neželjeni učinci na majku, ali i na dijete preko mlijeka, nedostaci su aktualnih farmakoterapijskih opcija.

Breksanolon je prvi lijek indiciran upravo za liječenje PPD. U kliničkim ispitivanjima pokazao djelotvornost kod teških oblika PPD-e zbog brzog nastupa poboljšanja stanja pacijentica i njegovog održavanja. Breksanolon je vodena otopina alopregnanolona koji se primjenjuje kontinuirano 60-satna intravenska infuzija. Kao neurosteroid, breksanolon svoje djelovanje ostvaruje pozitivnom alosteričkom modulacijom GABA-A receptora čime posljedično regulira ostale patofiziološke procese povezane s PPD. Način primjene, sigurnosni profil te cijena nedostaci su ovog lijeka. Daljnja istraživanja patofiziologije PPD su nužna kako bi se u budućnosti mogle detektirati nove terapijske "mete" i razviti specifičniji i učinkovitiji lijekovi. Svakako treba iskoristiti i veliki potencijal za prevenciju PPD-e, kako bi se smanjila njena incidencija i potreba za liječenjem.

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

Rad sadrži: 69 stranica, 11 grafičkih prikaza, 5 tablica i 62 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Postporođajna depresija, patofiziologija, alopregnanolon, breksanolon, prevencija

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Višnja Drinovac Vlah**, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2020.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### POSTPARTUM DEPRESSION AND BREXANOLONE AS A NEW PHARMACOTHERAPEUTIC OPTION

**Martina Galic**

#### SUMMARY

Postpartum depression is the most common postpartum complication, often underdiagnosed and undertreated, that occurs during the pregnancy or in the six months following delivery.

Risk factors for the development of PPD include history of depressive episodes, earlier adverse events, lack of social support, infant's health problems, low socioeconomic status, heritability and others. The main PPD detection tool is Edinburgh Scale for Postpartum Depression and diagnosis is confirmed by specialist doctor.

The pathophysiology of PPD is mostly unclear, but the time coincidence of the onset of symptoms and abruptly withdrawal of hormones that occurs after delivery, suggest that increased susceptibility for the hormone disbalance could be a trigger for development of PPD. Therapeutic approaches include pharmacological and nonpharmacological treatments. When choosing an approach, intensity and clinical presentation of the symptoms, as well as woman's preferences, should be considered. For the mild symptoms, psychosocial interventions and psychotherapy are used as the first choice. On the other hand, the treatment of moderate to severe PPD requires usage of antidepressive drugs. However, a delay of therapeutic effect, limited effectiveness and numerous adverse effects for mother, as well as for a child through milk, are disadvantages of current pharmacotherapeutic options.

Brexanolone is the first medicine indicated especially for the treatment of PPD. In clinical trials it has shown effectiveness for severe form of PPD, causing fast and maintained improvement in patient's condition. Brexanolone is an aqueous solution of allopregnanolone, administered as continuous 60 hours intravenous infusion. As a neurosteroid, brexanolone is a positive allosteric modulation of GABA-A receptors, thereby indirectly regulates other pathophysiological processes connected to PPD. The way of usage, safety profile and high price are disadvantages of the drug. Further research of pathophysiology of PPD is needed to detect new therapeutic targets and develop more specific and effective drugs in the future. Large potential for prevention of PPD should be used to minimize its incidence and need for treatment.

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

Thesis includes: 69 pages, 11 figures, 5 tables and 62 references. Original is in Croatian language.

Keywords: postpartum depression, pathophysiology, allopregnanolone, brexanolone, prevention

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Višnja Drinovac Vlah, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2020.

