

Pogimdyminės depresijos gydymas neurosteroidais

Reda Stankevičiūtė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lithuania

Robertas Strumila

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika, Vilnius, Lithuania

Department of Urgent and Post Urgent Psychiatry, CHU Montpellier, Montpellier, France

Institute of Functional Genomics, University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

Santrauka. Neurosteroidai, tokie kaip alopregnanolonas, tai daugiausia centrinėje nervų sistemoje sintetina-
mos medžiagos, kurios daro įtaką smegenyse vykstantiems procesams. Neurosteroidų kiekio svyravimai gali
nulemti padidėjusį nerimą, taip pat jautrumą. Reikšmingas neurosteroidų sintezės sumažėjimas dažniausiai
pasireiškia perimenstruaciniu laikotarpiu ir pogimdyminiu laikotarpiu, kai būna labai maži progesterono
kiekiai. Manoma, kad neurosteroidų trūkumas organizme yra viena iš pagrindinių pogimdyminės depresijos
išsivystymo priežasčių. Pogimdyminė depresija (PGD) – tai depresijos forma, išsivystanti moterims postnata-
liniu laikotarpiu. Buvo atlikti klinikiniai tyrimai, kurių rezultatai parodė, kad breksanolonas (vandeninė alo-
pregnanolono formulė) yra efektyvus gydant pogimdyminę depresiją. Remiantis HAMD-17 depresijos skalės
vertinimu, moterys, sirgusios PGD ir gydytos neurosteroidais injekcijomis, efektyviau ir greičiau pasiekė
pogimdyminės depresijos remisiją nei tos, kurios buvo placebo grupėje. Vėliau buvo atlikti tyrimai ir skyrus
neurosteroidų tablečių forma (zaranolono), šių tyrimų rezultatai taip pat parodė palankias pogimdyminės
depresijos išėtis. Gydymo metu pacientėms, skyrus neurosteroidų tiek injekcijų, tiek tablečių forma,
pasireiškė sąlyginai nedaug ir nepavojingų šalutinių poveikių, o tai leidžia daryti prielaidą, kad neurosteroidų
nauda gydant PGD yra didesnė nei žala ir galbūt turėtų būti apsvarstyta ir neurosteroidai įtraukti į Europos
psichiatrijos praktiką.

Raktažodžiai: neurosteroidai, neuroaktyvūs steroidai, pogimdyminė depresija, alopregnanolonas, breksa-
nolonas.

Treatment of Postpartum Depression with Neurosteroids

Summary. Neurosteroids, such as allopregnanolone, are primarily synthesized substances in the central nerv-
ous system which influence processes occurring in the brain. Fluctuations in the levels of neurosteroids can re-
sult in an increased anxiety and heightened sensitivity. Significant reduction in neurosteroid synthesis usually
occurs during the perimenstrual and postpartum periods when very low levels of progesterone are observed.
It is believed that a lack of neurosteroids in the body is one of the main causes of postpartum depression.
Postpartum depression (PPD) is a form of depression which develops in women during the postnatal period.
Clinical studies have been conducted, and the results indicate that *Brexanolone* (a water-soluble formulation
of *allopregnanolone*) is effective in treating postpartum depression. Based on the evaluation of the HAMD-
17 depression scale, women with PGD who received injectable neurosteroid doses achieved remission from

Received: 15/11/2023. Accepted: 07/01/2024

Copyright © Reda Stankevičiūtė, Robertas Strumila, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

postpartum depression more effectively and quickly than those in the placebo group. Subsequent studies were also conducted with the tablet form of neurosteroids (*Zuranolone*), and the results similarly showed favorable outcomes for postpartum depression. Additionally, during treatment with both injectable and tablet forms of neurosteroids, there were relatively few and non-threatening side effects for patients. This suggests that the benefits of neurosteroids in treating PPD may outweigh the potential harm and should possibly be considered and incorporated into the European psychiatric practice.

Keywords: neurosteroids, neuroactive steroids, postpartum depression, allopregnanolone, brexanolone.

1. Įžanga

Pogimdyminė depresija yra nuotaikos sutrikimas postnataliniu laikotarpiu, kuris pasireiškia pastoviu, nepakeliamu liūdesio jausmu, beviltiškumo jausmu ir sumažėjusiu pasitenkinimo pojūčiu atliekant kasdieninę veiklą. Pogimdyminė depresija paveikia įvairias moters gyvenimo sritis. Sustiprėja neigiamos emocijos, gali atsirasti apetito ir miego pokyčių. Kai kurios moterys gali patirti galvos ir pilvo skausmus. Pogimdyminė depresija taip pat gali turėti įtakos kognityvinėms funkcijoms, tokioms kaip sprendimų priėmimas, gali paveikti ir atmintį. Pogimdyminės depresijos metu dažnas reiškinys yra panika, baimė, kad nepakankamai gerai atlieki motinos funkciją, perdėtas rūpinimasis kūdikiu. Neretai pasitaiko ir suicidinių minčių bei ketinimų. Pogimdyminė depresija dažniausiai pasireiškia per pirmas šešias savaites po gimdymo ir paveikia nuo 6,5 % iki 20 % moterų. Dažniau pasireiškia paauglėms motinoms, gimdžiusioms prieš laiką ir gyvenančioms miestuose [1], [2]. Remiantis Sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, depresija po gimdymo suserga apie 10–15 % pagimdžiusių moterų. Dar apie

1 lentelė. Pogimdyminės depresijos paplitimas [5]

Subgrupė	Tyrimai	Paplitimas	PPD	Dalyviai	P reikšmė	I2
JAV	66	18,56 (16,91–20,34)	34 380	242 105		96,70 %
Kanada	25	13,89 (11,43–16,79)	13 421	118 968		98,60 %
Prancūzija	8	14,63 (10,01–20,89)	493	3203		93,80 %
Lenkija	5	17,91 (9,19–31,97)	365	2013		97,60 %
Ispanija	5	9,09 (6,97–11,78)	360	3704		84,10 %
Jungtinė Karalystė	13	21,50 (17,63–25,94)	25 786	219 769		98,40 %
Švedija	14	12,18 (9,41–15,63)	2057	18 189		97,20 %
Norvegija	12	11,24 (8,31–15,03)	1711	12 557		97,00 %
Iranas	18	24,41 (17,18–33,43)	5834	15 753		99,20 %
Portugalija	4	18,28 (12,57–25,81)	115	663		77,90 %
Italija	14	16,79 (11,63–23,64)	1283	10 800		97,70 %
Nyderlandai	7	10,69 (5,76–18,98)	1222	13 069		99,10 %
Airija	3	11,14 (10,13–12,25)	1275	11 694		19,10 %
Graikija	4	12,26 (8,02–18,30)	155	1259		83,40 %
Suomija	3	14,62 (9,83–21,20)	320	2513		92,20 %
Danija	2	6,48 (5,70–7,36)	219	3381		0,00 %
Čekija	2	15,82 (7,08–31,66)	59	408		90,30 %
Belgija	1	23,94 (15,44–35,19)	17	71		
Vokietija	3	9,76 (5,26–17,40)	161	1760		92,90 %
Rusija	2	13,54 (1,71–58,45)	205	820		97,80 %
Šveicarija	1	21,93 (17,39–27,27)	59	269		
Kroatija	1	45,03 (37,74–52,54)	77	171		
Slovėnija	1	31,82 (19,84–46,81)	14	44		

20–30 % visų gimdžiusių moterų niekada nesikreipia pagalbos ir joms niekada nenustatoma depresijos po gimdymo diagnozė [3]. Pogimdyminė depresija daro didelę įtaką motinos ir naujagimio gyvenimui – turi ilgalaikių pasekmių, paveikiančių motinos ir vaiko santykį, vaiko mitybą ir bendrą šeimos gyvenimo dinamiką bei funkcionavimą. Pogimdyminė depresija gali sutrikdyti maitinimą krūtimi, taip sumažindama emocinį ryšį ir atsaką tarp motinos ir kūdikio. Sergant pogimdymine depresija, motinoms gali kilti minčių žaloti savo vaiką ar neigti jo egzistavimą [4].

Tiksli pogimdyminės depresijos patogenezė iki šiol nėra aiški. Manoma, kad tai genetinių, hormoninių ir socialinių veiksnių kombinacija. Staigus reprodukcinų hormonų sumažėjimas, taip pat kompleksiniai neurohormonų pokyčiai, signalų perdavimo tarp neuronų sutrikimas, steroidinių hormonų pokyčiai nulemia didesnę pogimdyminės depresijos išsivystymo riziką [6]. Reprodukcinų hormonų pokyčių vaidmuo nurodo neuroendokrininę pogimdyminės depresijos kilmę. Patofiziologija taip pat įtraukia įvairias biologines ir endokrinines sistemas, tokias kaip imuninė sistema, pagumburio-hipofizės-antinksčių ašis ir laktogeniniai hormonai. Kai pagumburio-hipofizės-antinksčių ašis nefunkcionuoja pakankamai gerai, tai gali nulemti neadekvatų streso atsaką dėl sumažėjusio katecholaminų išsiskyrimo. Oksitoksinas ir prolaktinas taip pat atlieka svarbų vaidmenį išsivystant pogimdyminei depresijai. Staigūs reprodukcinų hormonų, tokių kaip estradiolis ir progesteronas, pokyčiai perinataliniu laikotarpiu gali būti potencialus streso dirgiklių išteklius [2], [7], [8], [9]. Remiantis sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, didžiausią įtaką pogimdyminės depresijos išsivystymui turi: biocheminiai veiksniai (neurotransmiterių disbalansas smegenyse, kurį gali sąlygoti aminorūgščių ar vitaminų, mineralų trūkumas ar kitos priežastys); anksčiau persirgta depresija; nėštumo ar gimdymo metu (vaiko arba motinos) patirtos medicininės komplikacijos; prieššlaikinis gimdymas; anksčiau įvykę persileidimai; nuolatinis miego trūkumas ir jį lydintis nuovargis; polinkis į savikritiškumą; artimųjų palaikymo trūkumas ar konfliktai šeimoje; izoliacija ir vienišumas [3]. Negydoma pogimdyminė depresija gali virsti chroniška būseną ir komplikuoti santykius šeimoje. Pogimdyminės depresijos negydomas taip pat padidina riziką naujai tapusiam tėvu vyrui susirgti depresija. Tai gali sąlygoti vaiko elgesio ar emocinių sunkumų patyrimą (nerimastingumą, jautrumą, vaikas gali prasčiau miegoti, būti lėtesnė jo pažintinė raida); sutrikdyti prieraišaus ryšio su kūdikiu, kuris yra būtinas palankiai emocinei vaiko raidai, kūrimą ir netgi kelti savižudybės ar vaiko sužeidimo grėsmę [3].

2. Pogimdyminės depresijos gydymas

Pirminis pogimdyminės depresijos gydymas, taikomas iki šiol, yra psichoterapijos ir antidepresantų kombinacija. Lengva ir vidutine pogimdymine depresija sergančių bei maitinančių motinų pirmo pasirinkimo gydymo būdas yra psichoterapija. Vidutinės ir sunkios pogimdyminės depresijos atveju rekomenduojama psichoterapijos ir antidepresantų kombinacija, dažniausio pasirinkimo vaistai – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) [10]. Jei SSRI nepakankamai veiksmingi, jie gali būti keičiami serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba mirtazapinu. Kai pasiekama efektyvi dozė, gydymą tęsti rekomenduojama 6–12 mėn. Tačiau krūtimi maitinančioms motinoms labai svarbu apsvarstyti maitinimo pranašumus ir šalutinį antidepresantų poveikį laktacijos laikotarpiu. Todėl kaip alternatyvus gydymo variantas gali būti pasiūlyta transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS). TMS yra pakankamai saugi ir gerai toleruojama, tačiau galimi šalutiniai poveikiai, tokie kaip galvos skausmai, mioklonijos, nemalonumai galvos srityje. Taip pat gali atsirasti labai retai, bet pasitaikantys tokie šalutiniai reiškiniai kaip traukuliai ir manijos epizodai motinoms, sergančioms bipoliniu sutrikimu [11].

Retais atvejais pogimdyminės depresijos metu gali išsivystyti pogimdyminės psichozės reiškiniai. Pogimdyminė psichozė yra reta būseną, paveikianti 1–2 moteris iš 1000. Tačiau pogimdyminės psichozės simptomai, apimantys kliesdus, haliucinacijas, stiprius nuotaikos sutrikimus ir pa-

žintinių funkcijų sutrikimus, išsivysto greitai ir kelia didelę grėsmę motinos ir kūdikio gyvybei. Ši psichozinė būseną šiek tiek skiriasi nuo paprastos psichozės, nes pasireiškia greičiau ir dažniausiai būna orientuota į kūdikį. Disforinė manija ir pažintinių funkcijų sutrikimai primena delyro sukeltą būseną. Šių simptomų dažniausiai atsiranda staigiai, per pirmas kelias savaites po gimdymo ir dažniausiai būna būtina skubi psichiatrinė pagalba. Moterims, sergančioms bipoliniu sutrikimu, yra didesnė rizika, kad pasireikš pogimdyminės psichozės reiškiniai. Šioms moterims 50–80 % padidėja rizika išsivystyti antrajam psichozės epizodui ateityje [12]. Sergant labai stipria pogimdyminės depresijos forma, taip pat depresijos forma, rezistentiška antidepressantų poveikiui, turint suicidalinių minčių ar išsivysčius psichotinei depresijai yra rekomenduojama taikyti elektrokonvulsinę terapiją [12], [13].

Vis dažniau literatūroje galima pamatyti pasiūlymų pogimdyminę depresiją gydyti specifiskai – skirti neurosteroidų. Breksanolonas 2019 metais buvo patvirtintas JAV maisto ir vaistų federacijos kaip pirmasis vaistas, pritaikytas būtent pogimdyminės depresijos gydymui [14]. Neurosteroidai turi didelę reikšmę moters sveikatai, ypač alopregnanolonas, kuris šiuo metu yra vienas pagrindinių susidomėjimo objektų atliekant neurologinius ir psichiatrinius tyrimus, susijusius su hormonų pokyčiais [15]. Manoma, jog viena iš pogimdyminės depresijos priežasčių yra sumažėjęs progesterono ir neurosteroidų kiekis po gimdymo. Trečiajame nėštumo trimestre progesterono lygis yra aukščiausias, o tai nulemia padidėjusius alopregnanolono kiekius smegenyse. Po šio antplūdžio alopregnanolono sumažėja. Šis alopregnanolono kritimas lemia sumažėjusią toninę inhibiciją iš ekstraceliulinių GABA-A receptorių (nes alopregnanolonas yra jų pozityvus alosterinis modulatorius) [15], [16].

Po gimdymo neurosteroidų lygis staigiai sugrįžta į buvusį prieš nėštumą lygį, bet GABA-A receptorių atsikūrimas užtrunka ilgiau. Gali būti, kad šis išsibalansavimas tarp neurosteroidų lygio smegenyse ir GABA-A receptorių daro didelę įtaką pogimdyminės depresijos išsivystymui [8], [17], [18]. Kadangi breksanolono terapija staigiai atkuria alopregnanolono kiekį smegenyse iki panašaus lygio, kuris būna trečiame nėštumo trimestre, būtent neurosteroidų terapija gali tapti vertinga pogimdyminės depresijos gydymo priemone [19].

3. Neurosteroidų biosintezė

Alopregnanolonas yra sintetinamas centrinėje nervų sistemoje [20]. Panašiai kaip kiti neurosteroidai, jis taip pat sintetinamas ir įvairiose kitose ląstelėse, tokiose kaip oligodendrocitai, astrocitai, Švano ląstelės, Purkinės ląstelės, hipokampo neuronai, tinklainės ląstelės ir ganglijo ląstelėse [21], [22], [23]. Nėštumo metu neurosteroidai papildomai sintetunami ir placentoje bei geltonkūnyje (lot. *corpus luteum*). Neurosteroidai, kartais dar vadinami neuroaktyviais steroidais, taip pat gali būti sintetunami periferijoje ir smegenyse. Nuo pat jų atradimo 1941 metais buvo pastebėta, kad neurosteroidai potencialiai gali daryti įtaką smegenyse vykstantiems procesams. Neurosteroidų kiekio svyravimai gali nulemti padidėjusį nerimą ir padidėjusį jautrumą. Didelis neurosteroidų sintezės sumažėjimas dažniausiai pasireiškia perimenstruaciniu laikotarpiu ir pogimdyminiu laikotarpiu, kai būna labai maži progesterono kiekiai. Neurosteroidų trūkumas yra susijęs su padidėjusiu neuronų jautrumu, pakilusiu nerimo lygiu, taip pat su padidėjusia galimybe atsirasti traukuliams ir lemia sumažėjusį atsaką į benzodiazepinus ir kitus prieštraukulinius preparatus [24], [25].

Kadangi sumažėjusi neurosteroidų sintezė yra priskiriama prie pogimdyminės depresijos išsivystymo mechanizmų, supratimas apie neurosteroidų veikimo mechanizmą ir poveikį suteikė naujų įžvalgų apie natūralių ir sintetinių neurosteroidų panaudojimą, bandant pagerinti pogimdyminės depresijos išsivystymo išėitis ir patobulinti gydymą. Natūralūs ir sintetiniai neurosteroidai ilgą laiką iki tol buvo tiriami įvairiuose klinikiniuose tyrimuose, susijusiuose su nerimu, epilepsija ir kitais susijusiais neurologiniais sutrikimais [15], [62], [27].

4. Breksanolonas

Breksanolonas (angl. Brexanolone (prekiaujama kaip Zulresso® pagal „Sage Therapeutics“, Inc., Cambridge, MA)) yra į veną leidžiamas alopregnanolono, kuris yra neuroaktyvus steroidas, veikiantis kaip teigiamas gama aminosviesto rūgšties A tipo (GABA-A) receptorių alosterinis modulatorius (PAM), versija [28], [29]. Breksanolonas gali tiesiogiai jungtis su GABA-A receptoriais ir taip normalizuoti nervinių signalų perdavimą tarp neuronų tinklų išlaikant neuronų jaudinimo ir slopinimo balansą [30], o tai yra svarbu neuronų tinklų funkcionavimui. Neuronų tinklų jaudinimo ir slopinimo funkcijos išsiregulavimas yra laikomas pagrindine depresijos išsivystymo priežastimi [31]. Atsižvelgiant į atlikto preklinikinio tyrimo rezultatus yra manoma, jog potenciali pogimdyminės depresijos išsivystymo priežastis yra GABA-A receptorių signalo perdavimo išsibalansavimas, dėl to pagrindinių neuronų tinklų, atsakingų už streso perdavimo impulsą, atsakas būna sutrikdomas [4], [6]. Priešingai negu benzodiazepinų grupės vaistai, kurie yra nutaikyti tik į sinapsinius GABA-A receptorius, neurosteroidai, tokie kaip breksanolonas, veikia ir sinapsinius, ir ekstrasinapsinius GABA-A receptorius, tai nulemia padidėjusį fazinį ir toninį GABAerginių receptorių aktyvumą. Būtent šis poveikis padeda atkurti pagrindinių neuronų funkciją. Nors benzodiazepinai yra tinkami gydyti panikos priepuolius, nemigą, tačiau jie netinka ilgalaikiams sutrikimams, tokiems kaip depresija, gydyti dėl žinomų šalutinių poveikių, kaip antai tolerancija ir priklausomybė, ir nutraukimo sindromo. Breksanolonas yra vandeninė alopregnanolono formulė. Lipofilinė breksanolono molekulė pereina per kraujo ir smegenų barjerą ir taip daro poveikį smegenims. Jau maždaug prieš dvidešimt metų atliktuose klinikiniuose tyrimuose su laboratoriniais gyvūnais buvo įrodyta, kad tiesioginė alopregnanolono sąveika su GABA-A receptoriais gali sukelti anestezinį, prieštraukulinį ir antidepresinį poveikį. Taigi alopregnanolonas buvo pasiūlytas ir pogimdyminės depresijos gydymui. Šiuo metu rekomenduojama leisti breksanoloną (BX) į veną (IV), nes jį vartojant per burną biologinis prieinamumas yra labai mažas, mažesnis nei 5 % [32]. Kai BX yra vartojamas IV būdu, FDA patvirtino, kad jis greitai iš organizmo pašalinamas, plazmos klirensas yra 0,8 l/h/kg, ir pusinės eliminacijos laikas trunka 40 minučių [33]. Norint palaikyti reikiamą BX koncentraciją kraujyje ir pasiekti terapinį efektą, reikia nuolatinės 60 valandų trukmės infuzijos [33], [34]. Optimalus BX vartojimo būdas, siekiant išlaikyti veiksmingą lygį ir sukelti pogimdyminės depresijos (PGD) remisiją, yra 30 µg/kg/h per pirmąsias 4 valandas, paskui per kitas 20 valandų padidinama iki 60 µg/kg/h ir dar kartą padidinama iki 90 µg/kg/h iki 52 valandos. Šiuo metu galima naudoti sumažintą 60 µg/kg/h dozę, jei 90 µg/kg/h gerai netoleruojamas. Valandos nuo 52 iki 60 laikomos mažėjančiomis valandomis, kai 52–56 valandomis sumažinama 60 µg/kg/h dozė ir papildomai sumažinta iki 30 µg/kg/val. [34], [4].

5. Klinikinis breksanolono profilis ir klinikinių tyrimų apžvalga

Pirmą kartą dideli AP kiekio pokyčiai pogimdyminiu laikotarpiu buvo paminėti 2001 metais atliktame Nappi ir kitų tyrime, kurio metu buvo matuotas hormonų, tokių kaip alopregnanolonas, progesteronas, kortizolis, prolaktinas ir estradiolis, kiekis. Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad alopregnanolono kiekis buvo kur kas mažesnis moterims, patiriančioms depresijos epizodus, nei toms, kurios neatitiko pogimdyminės depresijos kriterijų [35]. Tokie rezultatai parodė, jog moterims po gimdymo svarbu palaikyti normalų alopregnanolono kiekį.

Buvo atlikti trys pagrindiniai tyrimai, kurie parodė, kad pacientėms, kurios vartojo dideles dozes breksanolono (90 µg/kg/h), simptomai sumažėjo greitai ir kur kas akivaizdžiau nei toms, kurios vartojo placebą [36].

Išamiai šių tyrimų kriterijai, metodai buvo paskelbti Kanės ir kitų [29]. Tyrimai įtraukė 18–45 metų moteris po < 6 mėn. po gimdymo, sergančias pogimdymine depresija, kurioms didysis „depresinis epizodas“ pasireiškė trečiame nėštumo trimestre arba < 4 savaitės po gimdymo, ir tas moteris,

kurių HAM-D-17 bendras rezultatas buvo ≥ 26 tyrimuose A ir B ir nuo 20–25 tyrimuose C. Tyrimai A ir C sulyginami 1:1 BRX 90 ir placebo poveikį, o tyrimas B lyginamas 1:1:1 BRX 60, BRX 90 ir placebo. Pacientams buvo skirta 60 val. trunkanti breksanolono arba placebo infuzija. Pacientams buvo taikoma 60 val. nepertraukiama breksanolono arba placebo infuzija stebimoje aplinkoje, po infuzijos 12 val. buvo atliekamas klinikinis vertinimas. Pacientai buvo prižiūrimi iki 30 dienos laikantis klinikinio ir saugumo įvertinimo 7 ir 30 dienomis.

Pirmoji tyrimų fazė apėmė atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, kurį SAGE įmonės užsakyti atliko grupė gydytojų – vertino breksanolono saugumą ir efektyvumą naudojant HAM-D skalę (HAM-D skalė yra viena plačiausiai gydytojų naudojamų depresijos vertinimo skalių. Pradinėje versijoje (HAM-D17) yra 17 faktorių, susijusių su depresijos simptomais, patirtais paskutinę savaitę) [32]. Moterys, iš kurių gyvenimo anamnezės buvo žinoma, kad jos buvo patyrusios traukulių priepuolius, aktyvios psichozės priepuolius arba turėjusios tyrimui reikšmingų organų sutrikimų, į imtį nebuvo įtraukiamos. Tyrimui atlikti buvo atrinktos tik tos moterys, kurios per 4 savaites nuo gimdymo patyrė „didįjį depresijos epizodą“ ir jų amžius buvo nuo 18 iki 45 metų. BX vartojimas prasidėjo nuo 36 valandų trukmės nuolatinės IV infuzijos, o paskui kitų 12 valandų laikotarpio, per kurį dozė buvo palaipsniui mažinama. Paskutiniame įvertinime nustatyta, kad HAM-D balai buvo panašūs į tuos, kurie būna PGD remisijos metu. Buvo užregistruota keturiolika lengvų nepageidaujamų reiškinių, iš kurių nebuvo jokių mirtinų atvejų. Šis tyrimo modelis padėjo tvirtą pagrindą tolesniems tyrimams.

Po dvejų metų buvo pradėta antra tyrimų fazė. Jis buvo atliekamas dvigubai aklu tyrimo metodu [29]. Šio tyrimo metu buvo atrinkta 21 moteris, kurių amžius buvo 18–45 metai, atsižvelgiant į tuos pačius kriterijus kaip ir pirmoje tyrimo fazėje. Šio tyrimo dalyvės turėjo stipriai išreikštą pogimdyminės depresijos formą, jų HAM-D balas siekė 26 ir daugiau. Tyrimo dalyvėms buvo leidžiama 60 h BX arba placebo injekcija. Po 60 valandų BX grupėje vidutinis HAM-D balų sumažėjimas nuo pradinio rezultato buvo 21 taškas, palyginti su sumažėjimu 8,8 taško placebo grupėje. Taigi BX infuzija sukėlė statistiškai reikšmingą ir klinikinį požiūriu reikšmingą HAM-D balų sumažėjimą. Nepageidaujami reiškiniai, dažniausiai svaigulys ir mieguistumas, buvo užfiksuoti 4 iš 10 BX grupės pacientų, palyginti su 8 iš 11 placebo grupės pacientų. Iš sunkesnių nepageidaujamų poveikių vienai pacientei iš BX grupės pasireiškė tachikardija ir vienai mieguistumas. Iš placebo grupės vienai pacientei pasireiškė nemiga, vienai skausmas injekcijos vietoje ir dar vienai pasireiškė įtampos galvos skausmas. Taip pat viena iš BX grupės pacienčių vartojo klonazepamą ir tyrimo metu jai pasireiškė padidėjęs mieguistumas, dėl to reikėjo nutraukti tiriamojo vaisto skyrimą ir sustabdyti pacientės dalyvavimą tyrimo. Šis tyrimas aiškiai parodė BX veiksmingumą pasiekiant PGD remisiją. Tai paskatino tęsti tyrimą. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad ekstrasinapsiniai GABA-A receptoriai turi įtakos nuotaikai ir emociinei pogimdyminę depresiją patyrusių moterų būsenai. Šio tyrimo rezultatai taip pat parodė didesnę BX efektyvumą [1], [2], palyginti su praeityje darytais tyrimais pogimdyminės depresijos gydymui pasirinkus antidepressantus, pavyzdžiui, SSRIs, SNRIs ir triciklius antidepressantus [37], [38]. O štai placebo kontrolės tyrimo pasirinkus fluoksetiną, jo efektyvumas buvo 0,3, palyginti su placebo – 0,21 [39].

III fazės tyrimai [40]. Buvo atlikti du dvigubai akli, atsitiktiniai, placebo kontroliuojami III fazės tyrimai 30 klinikinų specializuotos psichiatrijos centrų. Iš viso tiriamųjų buvo 375. Iš jų 138 buvo paskirtos pirmosios studijos tyrimams, o 108 – antrosios. Tinkamos moterys buvo 18–45 metų, 6 mėn. po gimdymo, kurioms buvo pogimdyminė depresija (HAM-D balas ≥ 26 pirmajam tyrimui ir 20–25 antrajam tyrimui). Moterys, sergančios inkstų nepakankamumu, kurioms reikėjo dializės, moterys turinčios alergiją alopregnanolonui arba progesteronui, sergančios anemija, praeityje sirgusios šizofrenija, šizotipiniu arba bipoliniu sutrikimu, iš tyrimų buvo pašalintos. Pirmojo tyrimo metu pacientėms buvo atsitiktinai paskirta (1:1:1) BX 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ dozė; 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ arba tokia pati placebo dozė, leidžiama 60 h. Antrojo tyrimo metu pacientėms (1:1) buvo skiriama 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ BX arba tokia pati placebo dozė taip pat 60 h laikotarpiui. Pacientės buvo stebimos 30 dienų. Skirtumai

tarp gydomųjų grupių BX60 ir BX90 ir placebo turėjo 95 % pasikliautinusius intervalus ir p reikšmes. BRX60 grupėje HAM-D balo sumažėjimo skirtumas, palyginti su placebo grupe, buvo $-5,5$ (95 % PI: nuo $-8,8$ iki $-2,2$), kai p reikšmė buvo 0,0013. BRX90 grupėje HAM-D balo sumažėjimo skirtumas, palyginti su placebo grupe, buvo $-3,7$ (95 % PI: nuo $-6,9$ iki $-0,5$), kai p reikšmė buvo 0,0252.

Antrame tyrime po 60 valandų gydymo BRX90 grupės HAM-D bendro balo sumažėjimas buvo didesnis, palyginti su placebo grupe. Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, o p reikšmė buvo 0,0160. Tai rodo, kad gydymas turėjo teigiamą poveikį būklei, išmatuotai pagal bendrą HAM-D balą [41].

Dažniausiai pasireiškęs šalutinis poveikis breksanolono grupėse buvo galvos skausmas (n7 BRX60 grupėje, n6 BRX90 grupėje ir n7 placebo grupėje pirmojo tyrimo metu; n9 BRX90 grupėje ir n6 placebo grupėje antrajame tyrime). Galvos svaigimas (n6 BRX60 grupėje, n6 BRX90 grupėje ir n1 placebo grupėje pirmajame tyrime; n5 BRX90 grupėje ir n4 placebo grupėje antro tyrimo metu) ir mieguistumas (n7 BRX60 grupėje, n2 BRX90 grupėje ir n3 placebo grupėje pirmojo tyrimo metu; n4 BRX90 grupėje ir n2 placebo grupėje antro tyrimo metu). Pirmojo tyrimo metu viena BRX60 pacientė patyrė du rimtus šalutinius reiškinius (suicidinį ketinimą ir tyčinį perdozavimo epizodą). Antrojo tyrimo metu viena BRX90 grupės pacientė taip pat patyrė porą rimtų reiškinių (pakitusią sąmonės būseną ir sąmonės netekimo epizodą), kurie buvo pripažinti kaip su gydymu susiję.

2021 metais vėl buvo atliktas panašus tyrimas, kurio rezultatai taip pat parodė, kad 9 iš 16 moterų (t. y. 56 % pacienčių) pasiekė pogimdyminės depresijos remisiją (infuzijos pabaigoje HAM-D balai sumažėjo iki 7 ar net mažiau) [42].

Šiuo metu taip pat yra studijuojama tabletinė neurosteroidų forma – zuranolonas, kuris 2023 m. rugpjūčio 4 d. taip pat buvo oficialiai patvirtintas JAV maisto ir vaistų federacijos [43]. Zuranolono (zurzuvae) efektyvumas buvo tirtas atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklius placebo kontroliuojamus tyrimus. Tyrimo dalyvės buvo moterys, kurios atitiko pogimdyminės depresijos kriterijus. Pirmo tyrimo metu 14 dienų iš eilės pacientės gavo zurzuvae 50 mg/d. arba placebo. Antro tyrimo metu, taip pat 14 dienų, pacientės gavo kitą zuranolono gaminį, kuris atitiko 40 mg zurzuvae, arba placebo. Abiejų tyrimų metu pacientės buvo stebimos ir monitoruojamos dar 4 sav. po paskirto gydymo. Rezultatai buvo vertinami lyginant pagal HAMD-17 klausimyno skalę. Abiejų tiriamųjų grupių rezultatai parodė statistiškai reikšmingai geresnes pogimdyminės depresijos išėitis zuranolono grupėje, palyginti su placebo. Pagrindiniai pasireiškę šalutiniai poveikiai: mieguistumas, svaigulys, viduriavimas, nuovargis, nazofaringitas ir šlapimo takų infekcijos [43], [44].

6. Išvados ir rezultatų aptarimas

Visi atlikti tyrimai ir literatūros apžvalgos rodo teigiamą neurosteroidų (pvz., breksanolono) įtaką pogimdyminės depresijos išėitimui (gydant BRX sumažėja depresijos požymiai, taip pat nerimas ir nemiga). Atsižvelgiant į literatūrą ir atliktus tyrimus, galima teigti, kad breksanolonas tinkamas kaip greitai veikiantis ir turintis ilgalaikį poveikį antidepressantas pogimdyminė depresija sergančioms moterims gydyti. Kadangi PD pacientės dažnai susiduria su sudėtingesniais simptomais, kurie įtraukia ir padidėjusio nerimo lygį bei nemigą, tam dažnai būna reikalinga terapija keliais vaistais. Todėl breksanolonas gali būti pasiūlytas kaip išėitis gydant ne tik depresijos simptomus, bet ir nerimo bei nemigos sutrikimus. Didelis pogimdyminės depresijos pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, buvo aptiktas ir atliekant tyrimus su tabletinė neurosteroidų forma – zuranolonu (zurzuvae). Atsižvelgiant į tai, kad pacientės, vartojusios neurosteroidus tiek injekcijų, tiek tablečių forma, nepatyrė daug grėsmingų nepageidaujamų poveikių, ir į tai, jog šie vaistai buvo oficialiai patvirtinti JAV maisto ir vaistų federacijos, galima daryti prielaidą, kad neurosteroidai yra gana saugūs vartoti preparatai. Taigi pogimdyminės depresijos gydymas neurosteroidais galbūt turėtų būti apsvarstytas ir įtrauktas ir į Europos psichiatrijos praktiką.

Literatūra

1. Mughal S, Azhar Y, Siddiqui W. Postpartum depression. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023-11-13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519070/>
2. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: Current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9: 379–407.
3. Informacinis vadovas, kaip atpažinti depresiją po gimdymo. [cituota 2023-11-14]. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/asmens-sveikatos-prieziura/motinos-ir-vaiko-sveikata/informacinis-vadovas-kaip-atpažinti-depresija-po-gimdymo>
4. Reddy DS, Mbilinyi RH, Estes E. Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: A landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl).* 2023 Sep; 240(9): 1841–63.
5. Wang Z, Liu J, Shuai H, Cai Z, Fu X, Liu Y, et al. Mapping global prevalence of depression among postpartum women. *Transl Psychiatry.* 2021 Oct 20; 11: 543.
6. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Misri S. Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2007 Jan; 32(1): 23–9.
7. Couto TC e, Brancaglion MYM, Alvim-Soares A, Moreira L, Garcia FD, Nicolato R, et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry.* 2015 Mar 22; 5(1): 103–11.
8. Meltzer-Brody S. New insights into perinatal depression: Pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011; 13(1): 89–100.
9. Cardaillac C, Rua C, Simon EG, El-Hage W. [Oxytocin and postpartum depression]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016 Oct; 45(8): 786–95.
10. Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, Robertson L, South E, Molyneaux E, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 13; 2(2): CD013560.
11. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J, Burrows G, Buist A, Reece J. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Mar; 49(3): 236–45.
12. Friedman SH, Reed E, Ross NE. Postpartum psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2023 Feb; 25(2): 65–72.
13. De S, Sn V. Postpartum depression: Pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. *Annu Rev Med* [Internet]. 2019 Jan 27; 70 [cited 2023-11-13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691372/>
14. Commissioner O of the FDA. FDA; 2020 [cited 2023-11-13]. FDA approves first treatment for post-partum depression. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression>
15. Reddy DS. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women. *J Neuroendocrinol.* 2022 Feb; 34(2): e13028.
16. Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 115.
17. Licheri V, Talani G, Gorule AA, Mostallino MC, Biggio G, Sanna E. Plasticity of GABAA receptors during pregnancy and postpartum period: From gene to function. *Neural Plast.* 2015; 2015: 170435.
18. Meltzer-Brody S, Kanesh S. Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiol Stress.* 2020 May; 12: 100212.
19. Neuroendocrine insights into neurosteroid therapy for postpartum depression. PubMed [Internet]. [cited 2023-11-13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541828/>
20. Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, Giatti S, Melcangi RC. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol.* 2022 Feb; 34(2): e12996.
21. Pluchino N, Russo M, Genazzani AR. The fetal brain: Role of progesterone and allopregnanolone. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Jul 1; 27(1): 29–34X.
22. Pluchino N, Ansaldi Y, Genazzani AR. Brain intracrinology of allopregnanolone during pregnancy and hormonal contraception. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019 Feb 11; 37(1).
23. Melcangi RC, Giatti S, Calabrese D, Pesaresi M, Cermenati G, Mitro N, et al. Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol.* 2014 Feb; 113: 56–69.
24. Reddy DS. Catamenial epilepsy: Discovery of an extrasynaptic molecular mechanism for targeted therapy. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 101.
25. Gangisetty O, Reddy DS. Neurosteroid withdrawal regulates GABA-A receptor $\alpha 4$ -subunit expression and seizure susceptibility by activation of progesterone receptor-independent early growth response factor-3 pathway. *Neuroscience.* 2010 Oct 27; 170(3): 865–80.

26. Chuang SH, Reddy DS. Isobolographic Analysis of antiseizure activity of the GABA type a receptor-modulating synthetic neurosteroids brexanolone and ganaxolone with tiagabine and midazolam. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020 Mar; 372(3): 285–98.
27. Reddy DS, Carver CM, Clossen B, Wu X. Extrasynaptic γ -aminobutyric acid type A receptor-mediated sex differences in the antiseizure activity of neurosteroids in status epilepticus and complex partial seizures. *Epilepsia*. 2019 Apr; 60(4): 730–43.
28. Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program – PubMed [Internet]. [cited 2023-11-13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191643/>
29. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: A randomised controlled trial – PubMed [Internet]. [cited 2023-11-13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619476/>
30. Frontiers | Brexanolone, a GABAA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review [Internet]. [cited 2023-11-13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.699740/full>
31. Gunduz-Bruce H, Takahashi K, Huang MY. Development of neuroactive steroids for the treatment of postpartum depression. *J Neuroendocrinol*. 2022 Feb; 34(2): e13019.
32. Kanesh S, Colquhoun H, Doherty J, Raines S, Hoffmann E, Rubinow DR, et al. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol*. 2017 Mar; 32(2): e2576.
33. Frieder A, Ferst M, Hainline R, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of postpartum depression: Current approaches and novel drug development. *CNS Drugs*. 2019 Mar; 33(3): 265–82.
34. Azhar Y, Din AU. Brexanolone. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541054/>
35. Nappi RE, Petraglia F, Luisi S, Polatti F, Farina C, Genazzani AR. Serum allopregnanolone in women with postpartum “blues.” *Obstet Gynecol*. 2001 Jan; 97(1): 77–80.
36. Gerbasi ME, Meltzer-Brody S, Acaster S, Fridman M, Bonthapally V, Hodgkins P, et al. Brexanolone in postpartum depression: Post hoc analyses to help inform clinical decision-making. *J Womens Health* 2002. 2021 Mar; 30(3): 385–92.
37. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2010 Jan 6; 303(1): 47–53.
38. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression – PubMed [Internet]. [cited 2023-11-14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912216/>
39. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct; 170(10): 1134–42.
40. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: Two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*. 2018 Sep 22; 392(10152): 1058–70.
41. Tufts JA. Brexanolone injection for post-partum depression treatment. *Lancet Lond Engl*. 2019 Aug 3; 394(10196): 379.
42. Patterson R, Krohn H, Richardson E, Kimmel M, Meltzer-Brody S. A brexanolone treatment program at an academic medical center: Patient selection, 90-day posttreatment outcomes, and lessons learned. *J Acad Consult-Liaison Psychiatry*. 2022; 63(1): 14–22.
43. Commissioner O of the FDA. FDA; 2023 [cited 2023-11-13]. FDA Approves First Oral Treatment for Postpartum Depression. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression>
44. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, et al. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2021 Sep 1; 78(9): 951–9.