

## Neuroaktivní steroidy – nové možnosti v léčbě popôrodnej depresie

### Neuroactive steroids – new possibilities in the treatment of postpartum depression

Lucia Žigová • Petra Massarová • Katarína Vranecová • Orsolya Hrubá • Adriana Adamičková • Andrea Gažová

Došlo 6. júna 2022/ Prijato 1. augusta 2022

#### Souhrn

Tehotenstvo a popôrodné obdobie sa spája s náročnými fyzickými a psychickými zmenami, ktoré neraz vedú k rozvoju psychických porúch. Depresia je diagnostikovaná u viac ako jednej zo šiestich žien po pôrode. Prevalencia popôrodnej depresie však môže byť oveľa vyššia, pretože mnohé prípady ochorenia ostávajú nediagnostikované. V prípade ťažkých foriem depresie sa pacientka nastavuje na farmakologickú liečbu, pričom najčastejšie sa u tejto diagnózy využíva sertralín. Novým liečivom používaným v terapii popôrodnej depresie je brexanolón, ktorý bol registrovaný FDA v roku 2019. Jeho výhodou oproti konvenčnej liečbe je rýchly nástup účinku. Štruktúra brexanolónu predstavuje neuroaktívny steroid – allopregnanolón, ktorý pôsobí agonisticky na  $\delta$ -podjednotku GABA-A receptora a zlepšuje symptómy popôrodnej depresie. Okrem registrovaného brexanolónu sa v 3. fáze klinického skúšania nachádza aj ďalšie steroidné liečivo zuranolón v perorálnej liekovej forme. Iný syntetický analóg neuroaktívneho allopregnanolónu, známy ako ganaxolón, v druhej fáze klinického skúšania nepreukázal výrazné zlepšenie depresívnych symptómov oproti placebo. Napriek tomu má veľký terapeutický potenciál v liečbe rôznych typov epilepsie.

**Kľúčové slová:** popôrodná depresia • allopregnanolón • brexanolón • zuranolón • ganaxolón

#### Summary

Pregnancy and postpartum period are associated with demanding physical and psychological changes that often lead to the development of psychological disorders. Depression is diagnosed in more than one in six women after childbirth. However, the prevalence of postpartum depression can be much higher because many cases are undiagnosed. In the case of severe depression, the patient is switched to pharmacological treatment, with sertraline being the most commonly used for this diagnosis. A new drug used in the treatment of postpartum depression is brexanolone, which was registered by FDA in 2019. The advantage over conventional therapy is its rapid onset of action. The structure represents the neuroactive steroid – allopregnanolone, which acts as an agonist on the  $\delta$ -subunit of the GABA receptor and improves the symptoms of postpartum depression. In addition to the registered brexanolone, another steroidal drug, zuranolone, is available in the third phase of the clinical trial. The steroid structure was chemically altered to improve bioavailability and create an oral dosage form. Another synthetic analogue of neuroactive allopregnanolone, known as ganaxolone, did not show a significant reduction in depressive symptoms in the second phase of the clinical trial compared to placebo. Nevertheless, it has great therapeutic potential in the treatment of various types of epilepsy.

**Key words:** postpartum depression • allopregnanolone • brexanolone • zuranolone • ganaxolone

L. Žigová • P. Massarová • K. Vranecová • O. Hrubá • doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD. (✉)

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK  
Špitalská 24, 832 32 Bratislava, SR  
e-mail: aandreagazova@gmail.com

A. Adamičková

V. interná klinika LF UK, Bratislava, SR

#### Úvod

Popôrodné obdobie je veľmi náročné štádium v živote matky, ktoré je sprevádzané komplikovanými fyzickými a psychickými zmenami. Psychické problémy neraz vedú k rozvoju duševných porúch a nepriaznivo ovplyvňujú väzbu medzi matkou a dieťaťom a budúci kognitívny a emocionálny vývoj dieťaťa. Obdobie po

pôrode je charakteristické náhlym poklesom cirkulujúcich reprodukčných hormónov estradiolu a progesterónu. Reprodukčné hormóny zohrávajú úlohu v riadení emócií a motivácie. Taktiež ovplyvňujú biologické systémy, ktoré sa podieľajú na rozvoji veľkých depresívnych epizód. K symptómom únavy a depresie môže ďalej prispievať aj pokles hormónov štítnej žľazy<sup>1–3</sup>. K najčastejším psychickým poruchám zaraďujeme puerperálnu psychózu a popôrodnú depresiu. Rozdiely v manifestácií oboch ochorení (tab. 1) môžu prispievať k včasnej a správnej diagnostike. Puerperálna psychóza sa začína objavovať počas prvých dvoch týždňoch po pôrode. Prítomná anamnéza psychózy alebo rodinná anamnéza psychotického ochorenia je vážny rizikový faktor pre jej rozvoj v období šiestonedelia<sup>4,5</sup>.

Uvádza sa, že až 70 % žien po pôrode zažíva prechodné obdobie sprevádzané smútkom, plačom, úzkosťou alebo podráždením. Toto obdobie, ktoré sa nazýva aj baby blues, vo väčšine prípadov do 2 týždňov od nástupu spontánne vymizne a nie potrebná farmakologická intervencia. Ak však u pacientiek pretrváva prítomnosť depresívnych príznakov dlhšie ako 2 týždne sa môže jednať o popôrodnú depresiu<sup>6,7</sup>.

Diagnostika popôrodnej depresie je založená na prítomnosti minimálne piatich depresívnych symptómov, ktoré pretrvávajú najmenej 2 týždne. Podľa 10. revízie MKCH-10 sa príznaky začínajú spravidla objavovať na začiatku popôrodného obdobia alebo až do 6 týždňov po pôrode. Avšak toto ohraničené obdobie výskytu depresívnych porúch po pôrode sa javí ako nedostatočné, a preto sa v súčasnosti uvažuje o rozšírení tejto časovej periódy. Depresívna porucha sa objavuje až u 15 % žien po pôrode. Puerperálna psychóza je menej častá a vyskytuje sa približne u dvoch z tisíc pacientok v období šiestonedelia<sup>8,9</sup>.

Terapia popôrodnej depresie musí byť komplexná, preto sa v liečbe využívajú aj možnosti nefarmakologických intervencií a psychoterapia. Jedna z najrozšírenejších možností psychoterapie je kognitívno-behaviorálna terapia (KBT), ktorá pozitívne vplyva na pacientov s cieľom zmierniť akútnu fázu depresie a predchádzať depresívnym epizódam. KBT je súčasťou štandardného postupu pre manažment pacienta s depresívnou poruchou<sup>10</sup>. Neoddeliteľnou súčasťou terapie popôrodnej depresie je aj silná podpora zo strany rodiny a blízkych. V prípade stredne ťažkých a ťažkých foriem ochorenia sa pristupuje ku kombinácii psychoterapie a farmakologickej liečbe, ktorá najčastejšie predstavuje inhibítory vychytávania serotonínu, tzv. SSRI, najmä sertralín<sup>11</sup>. Ďalšie farmakologické možnosti liečby, ktoré predstavujú liečivá zo skupiny SSRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu) a SNRI (inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu) sú zhrnuté v tabuľke 2.

### Rola estradiolu a oxytocínu v popôrodnom období

Popôrodná depresia sa dáva do súvislosti s dysreguláciou hormonálneho systému, ktorá zahŕňa zmeny v hladinách estrogénu, oxytocínu a allopregnanolónu. Oxytocín je kľúčový hormón, ktorý sa vyznačuje antidepresívnymi a anxiolytickými účinkami, spôsobuje kontrakcie počas pôrodu, pôsobí preventívne na popôrodné krvácanie, zvyšuje ejekciu materského mlieka v čase laktácie a taktiež napomáha zlepšovať sociálne interakcie vrátane materskej starostlivosti. Estradiol ovplyvňuje transkripciu génu receptora oxytocínu (OXTR), čím sa podieľa na regulácii hladiny oxytocínu<sup>19–21</sup>.

Estradiol – hlavný ženský pohlavný hormón – je predovšetkým syntetizovaný v granulóznych bunkách vaječníkoch. Poruchy nálady, najmä u žien, súvisia

Tab. 1. Základné rozdiely medzi popôrodnou depresiou a puerperálnou psychózou<sup>5</sup>

	Popôrodná depresia	Puerperálna psychóza
<b>Prevalencia</b>	približne 15 %	približne 0,2 %
<b>Nástup</b>	2 – 6 týždňov po pôrode	2 týždne po pôrode
<b>Rizikové faktory</b>	osobná alebo rodinná anamnéza depresie hormonálne zmeny slabá sociálna podpora	osobná alebo rodinná anamnéza psychóz hormonálne zmeny genetika
<b>Príznaky</b>	<b>bez psychotických príznakov</b>	<b>typické sú psychotické príznaky</b>
	depresívna nálada	manické stavy
	strata záujmov	bludy
	insomnia alebo hypersomnia	halucinácie
	pocity viny a bezmocnosti	bizarné správanie
	samovražedné myšlienky	depresia
<b>Manažment pacientky a liečba</b>	antidepresíva	hospitalizácia
	hospitalizácia (v závažných prípadoch depresie)	stabilizátory nálady
	KBT	antipsychotiká
	psychoterapia	elektrokonvulzívna terapia
		antidepresíva

s dlhodobým deficitom estrogénu, nestálou hladinou a náhlým poklesom hladiny estrogénu, ktorý je prítomný po pôrode. Hladina estradiolu v krvi je pred pôrodom vyššia ako fyziologická norma, v dôsledku sekrécie estradiolu placentou. V priebehu pôrodu dôjde k výraznému zníženiu jeho sekrécie a v priebehu prvých týždňoch po pôrode sa môžu u matky objaviť behaviorálne zmeny, úzkosti a symptómy depresie<sup>22–24</sup>.

Pri transdermálnom podávaní estradiol napodobňuje fyziologickú produkciu vlastného endogénneho hormónu. V porovnaní s inými estrogénmi, ako sú estriol a estrón, má 17 $\beta$ -estradiol vyššiu afinitu k estrogénovým receptorom. Vďaka tomu, že estradiol pri transdermálnom podaní obchádza enterohepatálny obeh, je riziko tromboembólie pri podaní nízke. Štúdie, ktoré sa venovali aplikácii transdermálneho estradiolu na liečbu popôrodnej depresie, vykazovali priaznivé výsledky v dôsledku redukcie príznakov ochorenia. Pilotná placebo randomizovaná kontrolovaná štúdia Li et al. ukázala, že transdermálne podávaný estradiol nemá významný vplyv na zvýšenie deficitnej hladiny estradiolu po pôrode, ale pôsobí na ustálenie fluktuácie jeho hladiny v popôrodnom období, ktorá je pokladaná za jednu z príčin vzniku popôrodnej depresie<sup>25, 26</sup>.

Monoterapia estradiolom však neprekázala dostatočný efekt na remisiu ťažkej depresie, ale kombinovaná terapia antidepresívami a estradiolom môže urýchliť nástup antidepresívneho účinku. 17 $\beta$ -estradiol tak môže predstavovať sľubnú doplnkovú liečbu depresie, vrátane popôrodnej depresie<sup>27</sup>.

### Neuroaktívne steroidy

Tvorba steroidných hormónov prebieha najmä v po-hlavných žľazách a v nadobličkách. Okrem toho môže syntéza prebiehať v centrálnom nervovom systéme

z prekursoru cholesterolu, ktorý je transportovaný z vonkajšej do vnútornej mitochondriálnej membrány gliových buniek. Transport cholesterolu je závislý od prítomnosti translokačného proteínu TSPO<sup>28</sup>. Cholesterol sa následne metabolizuje na pregnenolón, ktorého tri hlavné metabolity sú progesterón, deoxykortikosterón a allopregnanolón (obr. 1). Takto vzniknuté zlúčeniny steroidnej štruktúry sa nazývajú neuroaktívne steroidy. Progesterón, deoxykortikosterón a allopregnanolón väzbou na GABA-receptory vykazujú hypnotický a sedatívny účinok. Rýchly – negenomický efekt sprostredkovaný steroidnými metabolitmi vzniká aj bez ovplyvnenia génovej expresie<sup>29–31</sup>.

Kyselina  $\gamma$ -aminomaslová je hlavný inhibičný neurotransmitter v centrálnom nervovom systéme. Jej inhibičný účinok je sprostredkovaný cez receptory kyseliny  $\gamma$ -aminomaslovej (GABA). GABA-A-receptory sú chloridové kanály riadené ligandom, ktoré sa skladajú z piatich podjednotiek (najrozšírenejšia je kombinácia podjednotiek 2 $\alpha$ , 2 $\beta$  a  $\gamma$ 2). Allopregnanolón pôsobí ako silný alosterický modulátor  $\delta$ -podjednotky receptoru GABA-A, čím zvyšuje inhibičný vplyv GABA depolarizáciou. Predpokladá sa, že  $\delta$ -podjednotka receptoru GABA-A je náhradou za  $\gamma$ 2 podjednotku. Pri koncentrácii allopregnanolónu, ktorá sa vyskytuje v mozgu na konci tehotenstva (10  $\mu$ m), však allopregnanolón pôsobí aj ako agonista GABA-A-receptora a potláča excitačnú neurotransmisiiu. Allopregnanolón vyvoláva sedatívne, anxiolytické, antidepresívne, antikonvulzívne a neuroprotektívne účinky. Jeho pozitívny efekt sa teda nemusí uplatňovať len v liečbe epileptických a depresívnych stavov, ale aj Alzheimerovej choroby<sup>32, 33</sup>.

Zvýšené hladiny allopregnanolónu počas tehotenstva a následný náhly pokles po pôrode môžu viesť k deficitu neuroinhibičných pregnánových steroidov a k dysregulácii receptora GABA-A. Úbytok hormónu po pôrode obmedzuje inhibíciu extrasynaptických

Tab. 2. Vybrané farmakologické možnosti liečby popôrodnej depresie

Liečivo	Farmakologická skupina	Prestup do materského mlieka	Eliminačný polčas	Nástup účinku
sertralín <sup>12–14</sup>	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prestup do materského mlieka v nízkych množstvách, zistené minimálne sérové hladiny u dojčených detí.</li> <li>• preferencia používania sertralínu počas laktácie v porovnaní s inými SSRI.</li> </ul>	približne 26 hodín	4 – 6 týždňov
paroxetín <sup>12, 15, 16</sup>	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nízke až nedetekovateľné hladiny v materskom mlieku, nízke riziko nežiaducich účinkov</li> </ul>	približne 21 hodín	2 – 6 týždňov
fluoxetín <sup>12, 17</sup>	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zistené vyššie sérové hladiny u dojčiat v porovnaní s inými SSRI, zväžiť liečbu najnižšou účinnou dávkou fluoxetínu, ak nie je možné podanie iného SSRI s bezpečnejším farmakologickým profilom</li> </ul>	4 – 6 dní fluoxetín 4 – 16 dní norfluoxetín (účinný metabolit fluoxetínu)	4 týždne
venlafaxín <sup>12, 18</sup>	SNRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zistené nízke hladiny metabolitu desvenlafaxínu v sére dojčiat, liečbu zväžiť, ak nie je možné podanie SSRI</li> </ul>	približne 5 hodín	1 – 6 týždňov

GABA-A-receptorov na glutaminergických neurónov umiestnených v prefrontálnej kôre a hipokampe a klinicky sa prejavuje poruchami nálady, úzkosťou a depresiou<sup>34–36</sup>.

Pôsobenie allopregnanolónu na  $\delta$ -podjednotku GABA-receptora zlepšuje symptómy popôrodnej depresie a pozitívne ovplyvňuje materskú starostlivosť o dieťa. Práve modulácia a účinok liečiv na GABA-A-receptory s  $\delta$ -podjednotkami sa ukázali ako najviac perspektívne v sprostredkovaní antidepresívnych a anxiolytických účinkov<sup>37</sup>.

V roku 2019 FDA registrovala liečivo brexanolón. Jeho štruktúra predstavuje neuroaktívny steroid – allopregnanolón, ktorý pôsobí ako pozitívny alosterický modulátor na GABA-A-receptoch. Brexanolón predstavuje novú stratégiu v účinnej liečbe popôrodnej depresie a ako exogénny donor allopregnanolónu je schopný zmierniť akútnu hormonálnu zmenu a namiesto prudkého hormonálneho poklesu zabezpečiť postupný hormonálny pokles. Brexanolón účinkuje už po 60 hodinách s vysokou mierou remisie depresívnych symptómov<sup>38</sup>.

### Brexanolón – prvé schválené neurosteroidné liečivo na indikáciu popôrodná depresia

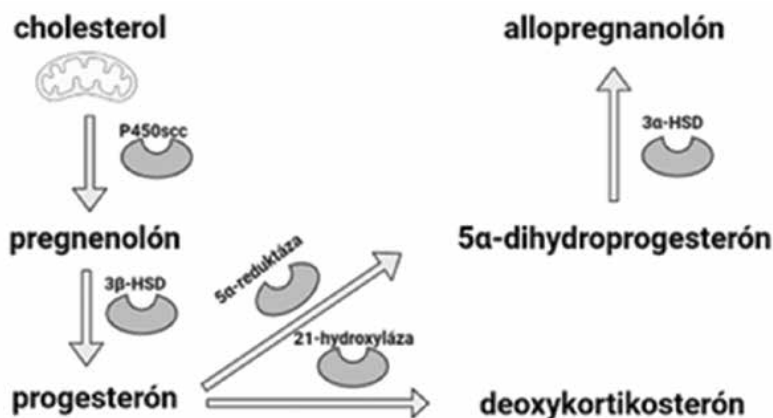
Klinické skúšania allopregnanolónu ako intravenózneho infúzie preukázali účinnosť pri liečbe popôrodnej depresie. V roku 2019 bol intravenóznym roztokom allopregnanolónu (brexanolón) akceptovaný FDA ako 1. liek schválený pod obchodným názvom Zulresso<sup>TM</sup>. Brexanolón (SAGE-547) pôsobí na  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 4\beta 3\delta$  a  $\alpha 6\beta 3\delta$  podjednotky GABA-A-receptora a má antidepresívne a anxiolytické účinky<sup>39</sup>.

Antidepresívny účinok brexanolónu bol hodnotený pomocou 17-položkovej Hamiltonovej hodnotiacej škály depresie (HAM-D17) po 60 hodinách. Podľa Zimmermana et al. sú odporúčané rozsahy pre štádium

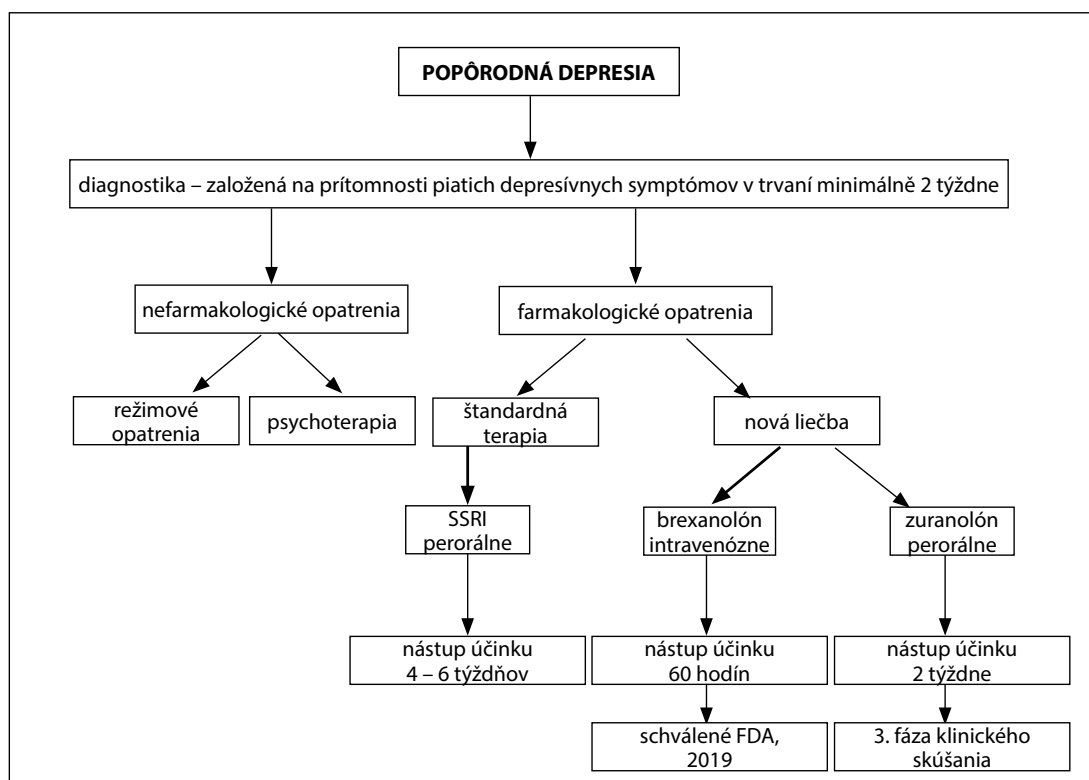
remisie na stupnici 0 – 7 bodov, mierna depresia 8 – 16 bodov, stredne ťažká depresia 17 – 23 bodov a ťažká depresia viac ako 24 bodov. Výsledky štúdií preukázali výrazné zlepšenie symptómov popôrodnej depresie podľa HAM-D17 u pacientiek s brexanolónom v porovnaní s placebom už po 60 hodinách liečby s vysokou mierou remisie oproti placebo<sup>40,41</sup>.

Brexanolón sa pacientke podáva ako kontinuálna 60-hodinová infúzia pod dohľadom poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Bezpečné použitie brexanolónu v zdravotníckom zariadení je viazané na registráciu v programe REMS (Program stratégie hodnotenia a zmiernenia rizík). Z celkového počtu 130 pacientov bolo počas 1. a 2. fázy klinických štúdií nevyhnutné prerušiť liečbu u piatich pacientov (4 %) kvôli nadmernej sedácii. Sedácia, jeden z najčastejších nežiaducich účinkov liečby, je monitorovaná v dvojhodinových intervaloch počas obdobia bez spánku. Iné časté nežiaduce účinky vyskytujúce sa pri liečbe boli závraty, sucho v ústach a somnolencia. Súbežné užívanie brexanolónu s benzodiazepínmi alebo antidepresívami bolo spojené s potenciáciou nežiaducich účinkov, hlavne sedácie<sup>35,42</sup>. Brexanolón prechádza v nízkych dávkach do materského mlieka (1 – 2 % podávanej dávky). Dostupné údaje nenaznačujú významné riziko vzniku nežiaducich účinkov u dojčených detí, k čomu prispieva aj nízka perorálna dostupnosť brexanolónu (menej ako 5 %)<sup>42</sup>.

Biologický polčas brexanolónu je približne 9 hodín. Liečivo sa eliminuje extrahepatálnymi cestami, preto sa môže užívať aj pri poruchách pečene. Brexanolón podlieha ketoredukácii, glukuronidácii a sulfatácii a nie je vhodný na perorálne použitie. Vylučovanie je primárne zabezpečené močom a stolicou. U pacientov s ťažkou poruchou obličiek (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa užívanie neodporúča kvôli riziku akumulácii solubilizujúceho činidla betadex sulfobutyléter sodného<sup>42</sup>.



Obr. 1. Enzým P450scc štiepi cholesterol vo vnútornej mitochondriálnej membráne na pregnánový steroid pregnenolón. Ďalším štiepením pregnenolónu vznikajú hlavné steroidné metabolity s hypnotickým a anxiolytickým účinkom, konkrétne progesterón (cez enzým 3 $\beta$ -HSD), deoxykortikosterón (štiepením progesterónu 21-hydroxylázou) a allopregnanolón (5 $\alpha$ -reduktáza štiepi progesterón na 5 $\alpha$ -dihydroprogesterón a ten sa následne štiepi pomocou enzýmu 3 $\alpha$ -HSD na allopregnanolón).



Obr. 2. Schéma konvenčnej a novej liečby popôrodnej depresie

Tab. 3. Analógy allopregnanolónu v indikácii popôrodnej depresie

Liečivo	Obchodný názov liečiva (alternatívny názov)	Schválené indikácie	Aktívne klinické štúdie/indikácie
brexanolón	Zulresso™ (SAGE-547)	popôrodná depresia schválené FDA, 03/2019	posttraumatická stresová porucha u žien <sup>52)</sup> (4. fáza)
			popôrodná psychóza <sup>53)</sup> (1. fáza)
			posttraumatická stresová porucha so súbežným abúzum alkoholu <sup>54)</sup> (1. fáza)
			gepresia u perimenopauzálnych žien <sup>55)</sup> (4. fáza)
			použitie brexanolónu pri popôrodnej depresii v domácom prostredí <sup>56)</sup> (4. fáza)
zuranolón	(SAGE-217)		popôrodná depresia (3. fáza)
			veľká depresívna epizóda (3. fáza)
ganaxolón	Ztalmy™ (CCD 1042)	liečba záchvatov spojených s poruchou CDKL5, schválené FDA, 03/202 <sup>257)</sup>	mutácia PCDH19 (2. fáza)
			tuberózna skleróza (2. fáza)
			status epilepticus (3. fáza)



## Zuranolón – perorálne liečivo v klinickom skúšaní

Okrem už spomínaného brexanolónu, sa v 3. fáze klinického skúšania nachádza aj iný neuroaktívny steroid – zuranolón s pozitívnymi výsledkami v indikáciách popôrodná depresia a veľká depresívna epizóda.

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia 3. fázy klinického skúšania preukázala výrazné zlepšenie príznakov depresie na Hamiltonovej hodnotiacej škále HAM-D17 oproti placebo. Zuranolón preukázal na tretí deň trvalé antidepresívne účinky a zlepšenie úzkostných stavov, ktoré pretrvávali až do 45. dňa. Najčastejšie popisované nežiaduce účinky pri liečbe boli sedácia, bolesť hlavy, závraty, infekcia horných dýchacích ciest a hnačka<sup>43</sup>.

Liečba popôrodnej depresie (obr. 2) zuranolónom alebo brexanolónom predstavuje veľkú výhodu v trvaní liečby, nakoľko doterajšia liečba prvej voľby predstavovala najmä SSRI, ktorých účinkov mohol nastať až po 4 – 6 týždňoch. Významné zmiernenie príznakov depresie pri liečbe brexanolónom nastáva už po 60 hodinách a zuranolónom po 14 dňoch. Chemická štruktúra zuranolónu nie je identická so štruktúrou allopregnanolónu. Hlavný reťazec steroidnej povahy bol chemicky pozmenený, čím sa umožnilo vylepšenie biologickej dostupnosti a vytvorenie perorálnej liekovej formy<sup>37, 38</sup>.

## Ganaxolón – schválené liečivo na liečbu záchvatov

Synteticky pripravený analóg neuroaktívneho allopregnanolónu (tab. 3), tiež známy ako ganaxolón, pôsobí ako alosterický modulátor na GABA-A-receptoch. V druhej fáze klinického skúšania (Magnólia) v indikácii popôrodná depresia sa ukázalo, že 6-hodinová intravenózna infúzia (20 mg/h) nasledovaná perorálnou liečbou ganaxolónom (900 mg 1-krát denne) po dobu 28 dní nevykazovala výrazné zníženie symptómov popôrodnej depresie (HAM-D17) oproti placebo<sup>44, 45</sup>. Napriek tomu, že sa ganaxolón neosvedčil v zmiernení príznakov popôrodnej depresie, má veľký terapeutický potenciál v liečbe rôznych typov epilepsie.

Nová trieda neuroaktívnych steroidov – epalóny, do ktorých sa zaraďuje aj ganaxolón, pôsobia ako modulátory GABA-receptorov s anxiolytickým, antiepileptickým a sedatívnym účinkom bez hormonálneho účinku<sup>46</sup>. Aktivácia GABA-A-receptorov je spojená s tonickou inhibíciou a znížením konvulzívnej aktivity klonických a tonických záchvatov<sup>47</sup>. Ganaxolón bol schválený FDA v marci 2022 na liečbu záchvatov spojených s poruchou deficitu cyklín-dependentnej kinázy 5 (CDKL5) u pacientov vo veku 2 rokov a starších pod obchodným názvom Ztalmý<sup>TM</sup> 48). Taktiež sa nachádza v klinickom skúšaní v indikáciách zriedkavého epileptického syndrómu spojeného s mutáciou génu PCDH19<sup>49</sup>, tuberóznej sklerózy<sup>50</sup> a refraktérneho status epilepticus<sup>51</sup>.

## Záver

Preskripcia antidepresív u tehotných žien a žien po pôrode neustále narastá, pričom antidepresíva patria medzi jedny z najčastejšie predpisované liečivá u tejto skupiny. Liečbu prvej voľby popôrodnej depresie stále predstavujú selektívne inhibitory vychytávania serotonínu, ktorých účinkov sa prejavuje až v určitom časovom odstupe niekoľkých týždňov. Liečba popôrodnej depresie by mala byť u žien ňou trpiacich nielen bezpečná ale aj dostatočne účinná s rýchlym nástupom účinku. Nová trieda antidepresív steroidnej štruktúry má veľký terapeutický potenciál v liečbe popôrodných depresí a veľkých depresívnych epizód, vzhľadom na rýchly ústup príznakov depresie. V roku 2019 FDA registrovala liečivo brexanolón pod obchodným názvom Zulresso<sup>TM</sup>, ktorého veľkou výhodou je rýchly nástup účinku, ktorý sa dostaví po 60 hodinách od podania liečiva a vysoká miera remisie príznakov. V Európskej únii liek Zulresso<sup>TM</sup> zatiaľ nie je registrovaný, ale Európska lieková agentúra ho zaradila medzi prioritné lieky (PRIME). Nevýhodou podania brexanolónu môže byť intravenózna aplikácia, ktorá je umožnená len v zdravotníckom zariadení. Situácia by sa ale mohla zmeniť v prvej polovici roku 2023, kedy spoločnosť, ktorá vyvíjala liečivo brexanolón, plánuje predložiť FDA žiadosť o schválenie nového liečiva zuranolónu na liečbu popôrodnej depresie. Výhodou zuranolónu oproti už registrovanému brexanolónu je lepšia biodostupnosť, ktorá umožnila vznik perorálnej liekovej formy.

**Stret záujmov:** žiaden.

## Literatúra

1. **Grace S. L., Evindar A., Stewart D. E.** The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Archives of Women's Mental Health* [online]. 2003; 6(4), 263–274. Dostupné na: doi:10.1007/s00737-003-0024-6
2. **Bloch M., Daly R. C., Rubinow D. R.** Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive Psychiatry* [online] 2003; 44(3) 234–246. Dostupné na: doi:10.1016/S0010-440X(03)00034-8
3. **Schiller C. E., Meltzer-Brody S., Rubinow D. R.** The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression. *CNS spectrums* [online] 2015; 20(1), 48–59. Dostupné na: doi:10.1017/S1092852914000480
4. **Pathak R. S. A., Sharma I.** Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management. *Indian Journal of Psychiatry* [online] 2015; 57(Suppl 2), S216–S221. Dostupné na: doi:10.4103/0019-5545.161481
5. **Doucet S., Dennis C.-L., Letourneau N., Blackmore E. R.** Differentiation and Clinical Implications of Postpartum Depression and Postpartum Psychosis. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* [online]

- 2009; 38(3), 269–279. Dostupné na: doi:10.1111/j.1552-6909.2009.01019.x
6. **Balaram K., Marwaha R.** Postpartum Blues [online]. B.m.: StatPearls Publishing [cit. 5.7.2022]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554546/>
  7. **Davidson M. R.** Postpartum Depression. In: Encyclopedia of Family Studies [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd.) 2016; 1–4 [cit. 5.7.2022]. Dostupné na: doi:10.1002/9781119085621.wbefs365
  8. MKCH 10 (10. Revízia) [online] [cit. 30.4.2022]. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/MKCH-10-Revizia.aspx>
  9. **Degner D.** Differentiating between “baby blues,” severe depression, and psychosis. *BMJ (Clinical research ed.)* [online] 2017; 359, j4692. Dostupné na: doi:10.1136/bmj.j4692
  10. Štandardy klinická psychológia pre dospelých: SPDTP [online] [cit. 7.7.2022]. Dostupné na: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-klinicka-psychologia-pre-dospelych/>
  11. **Mughal S., Azhar Y., Siddiqui W., May K.** Postpartum Depression (Nursing). In: StatPearls [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [cit. 9.1.2022] 2021. Dostupné na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568673/>
  12. **Guille C., Newman R., Fryml L. D., et al.** Management of Postpartum Depression. *Journal of Midwifery & Women's Health* [online] 2013; 58(6), 643–653. Dostupné na: doi:10.1111/jmwh.12104
  13. SPC ZOLOFT 100 mg. ADC.sk [online] [cit. 16.5.2022]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/zoloft-100-mg-350721.html>
  14. **Kašpárek T.** SSRI v graviditě a laktaci. *Psychiatrie pro praxi.* 2012; 14(1), 37–38.
  15. Paroxetine [online] [cit. 10.7.2022a]. Dostupné na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00715>
  16. SPC SEROXAT 30 mg. ADC.sk [online] [cit. 10.7.2022d]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/seroxat-30-mg-418765.html>
  17. Prozac. prozac-article-6-12-referral-annex-i-ii-iii\_sk.pdf [online]. [cit. 10.7.2022b]. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prozac-article-6-12-referral-annex-i-ii-iii\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prozac-article-6-12-referral-annex-i-ii-iii_sk.pdf)
  18. SPC Alventa 75 mg. ADC.sk [online] [cit. 10.7.2022c]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/alventa-75-mg-673196.html>
  19. **Kimmel M., Clive M., Gispen F.** Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* [online] 2016; 69, 150–160. Dostupné na: doi:10.1016/j.psyneuen.2016.04.008
  20. **Mamrut S., Harony H., Sood R., et al.** DNA methylation of specific CpG sites in the promoter region regulates the transcription of the mouse oxytocin receptor. *PLoS One* [online] 2013; 8(2), e56869. Dostupné na: doi:10.1371/journal.pone.0056869
  21. SPC Oxytocin Ferring-Léčiva 5 IU. ADC.sk [online] [cit. 13.7.2022]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/oxytocin-ferring-leciva-5-iu-558070.html>
  22. **Mccarthy M. M.** The Two Faces of Estradiol: Effects on the Developing Brain. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* [online] 2009; 15(6), 599–610. Dostupné na: doi:10.1177/1073858409340924
  23. **Douma L., Husband C., O'Donnell M. E., et al.** Estrogen-related Mood Disorders: Reproductive Life Cycle Factors. *Advances in Nursing Science* 2005; 28(4), 364–375.
  24. **Amodeo G., Laurenzi P. F., Santucci A., et al.** Advances in treatment for postpartum major depressive disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [online] 2020; 21(14), 1685–1698. Dostupné na: doi:10.1080/14656566.2020.1779702
  25. **Li H. J., Martinez P. E., Xiaobai L. I., et al.** Transdermal estradiol for postpartum depression: results from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Women's Mental Health* [online] 2020; 23(3), 401–412. Dostupné na: doi:10.1007/s00737-019-00991-3
  26. **Moses-Kolko E. L., Berga S. L., Kalro B., et al.** Transdermal estradiol for postpartum depression: A promising treatment option. *Clinical obstetrics and gynecology* [online] 2009; 52(3), 516–529. Dostupné na: doi:10.1097/GRF.0b013e3181b5a395
  27. **Parry B. L.** Optimal management of perimenopausal depression. *International Journal of Women's Health* 2010; 2, 143–151.
  28. **da Pozzo E., Costa B., Martini C.** Translocator Protein (TSPO) and Neurosteroids: Implications in Psychiatric Disorders. *Current Molecular Medicine* [online] 2012; 12(4), 426–442. Dostupné na: doi:10.2174/156652412800163451
  29. **Raux P.-L., Drutel G., Revest J.-M., Vallée M.** New perspectives on the role of the neurosteroid pregnenolone as an endogenous regulator of type-1 cannabinoid receptor (CB1R) activity and function. *Journal of Neuroendocrinology* [online] 2021; e13034. Dostupné na: doi:10.1111/jne.13034
  30. **Paul S. M., Purdy R. H.** Neuroactive steroids. *The FASEB Journal* [online] 1992; 6(6), 2311–2322. Dostupné na: doi:10.1096/fasebj.6.6.1347506
  31. **Pinna G.** Allopregnanolone, the Neuromodulator Turned Therapeutic Agent: Thank You, Next? *Frontiers in Endocrinology* [online] 2020; 11, 236. Dostupné na: doi:10.3389/fendo.2020.00236
  32. **Arslan A.** Extrasynaptic  $\delta$ -subunit containing GABAA receptors. *Journal of Integrative Neuroscience* [online] 2021; 20(1), 173–184. Dostupné na: doi:10.31083/j.jin.2021.01.284
  33. **Bortolato M., Coffey B. J., Gabbay V., Scheggi S.** Allopregnanolone: The missing link to explain the effects of stress on tic exacerbation? *Journal of Neuroendocrinology* [online]. 2022; 34(2), e13022. Dostupné na: doi:10.1111/jne.13022
  34. **Fasipe O. J., Agede O. A., Enikuomhin A. Ch.** Announcing the novel class of GABA-A receptor selective positive allosteric modulator antidepressants. *Future science OA* [online] 2020; 7(2), FSO654. Dostupné na: doi:10.2144/fsoa-2020-0108

35. **Meltzer-Brody S., Colquhoun H., Riesenber R., et al.** Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* (London, England) [online] 2018; 392(10152), 1058–1070. Dostupné na: doi:10.1016/S0140-6736(18)31551-4
36. **Paskova A., Jirak R., Mikesova M., et al.** The role of steroids in the development of post-partum mental disorders. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* [online] 2014; 158(3), 361–364. Dostupné na: doi:10.5507/bp.2012.098
37. **Walkery A., Leader L. D., Cooke E., Vandenberg A.** Review of Allopregnanolone Agonist Therapy for the Treatment of Depressive Disorders. *Drug Design, Development and Therapy* [online] 2021; 15, 3017–3026. Dostupné na: doi:10.2147/DDDT.S240856
38. **Faden J., Citrome L.** Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* [online]. 2020; 10, 2045125320968658. Dostupné na: doi:10.1177/2045125320968658
39. **Leader L. D., O'Connell M., Vandenberg A.** Brexanolone for Postpartum Depression: Clinical Evidence and Practical Considerations. *Pharmacotherapy* [online] 2019; 39(11), 1105–1112. Dostupné na: doi:10.1002/phar.2331
40. **Zimmerman M., Martinez J. H., Young D., et al.** Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of Affective Disorders* [online] 2013; 150(2), 384–388. Dostupné na: doi:10.1016/j.jad.2013.04.028
41. **Gerbas M. E., Meltzer-Brody S., Acaster S., et al.** Brexanolone in Postpartum Depression: Post Hoc Analyses to Help Inform Clinical Decision-Making. *Journal of Women's Health* (2002) [online] 2021; 30(3), 385–392. Dostupné na: doi:10.1089/jwh.2020.8483
42. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs* [online] [cit. 10.1.2022a]. Dostupné na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
43. **Kaufman Y., Carlini S. V., Deligiannidis K. M.** Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: a structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* [online]. 2022; 12, 20451253211065860. Dostupné na: doi:10.1177/20451253211065859
44. **Dichtel L. E., Nyer M., Dording Ch., et al.** Effects of Open-Label, Adjunctive Ganaxolone on Persistent Depression Despite Adequate Antidepressant Treatment in Postmenopausal Women: A Pilot Study. *The Journal of Clinical Psychiatry* [online] 2020; 81(4), 19m12887. Dostupné na: doi:10.4088/JCP.19m12887
45. MARINUS PHARMACEUTICALS, 2019. *Marinus Pharmaceuticals Announces Data from Magnolia and Amaryllis Phase 2 Studies in Women with Postpartum Depression*. *GlobeNewswire News Room* [online] [cit. 29.1.2022]. Dostupné na: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/07/23/1886335/32077/en/Marinus-Pharmaceuticals-Announces-Data-from-Magnolia-and-Amaryllis-Phase-2-Studies-in-Women-with-Postpartum-Depression.html>
46. **Silberstein S. D., Lipton R. B., Dalessio D. J.** *Wolff's Headache and Other Head Pain*. B.m.: Oxford University Press 2001.
47. **Miziak B., Chrościńska-Krawczyk M., Czuczwar S. J.** Neurosteroids and Seizure Activity. *Frontiers in Endocrinology* [online] 2020; 11 [cit. 21.2.2022]. Dostupné na: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.541802>
48. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, 2022. *Novel Drug Approvals for 2022*. FDA [online] 2022 [cit. 16.5.2022]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>
49. MARINUS PHARMACEUTICALS, 2021. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment in Female Children With Protocadherin 19 (PCDH19)-Related Epilepsy Followed by Long-term Open-label Treatment*. [online]. Clinical trial registration NCT03865732. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 7.3.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865732>
50. MARINUS PHARMACEUTICALS, 2021. *A Phase 2 Open-label 12-Week Trial of Adjunctive Ganaxolone Treatment (Part A) in Tuberous Sclerosis Complex-related Epilepsy Followed by Long-term Treatment (Part B)* [online]. Clinical trial registration NCT04285346. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 7.3.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04285346>
51. MARINUS PHARMACEUTICALS, 2021. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Ganaxolone in Status Epilepticus* [online]. Clinical trial registration NCT04391569. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 7.3.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391569>
52. **Newport D. J.** *An Open Label Pilot Study of IV Brexanolone for the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder* [online] 2022. Clinical trial registration NCT05254405. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 5.5.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05254405>
53. UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA, CHAPEL HILL, 2022. *Open Label Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Zulresso in the Treatment of Adult Women With Postpartum Psychosis* [online]. Clinical trial registration NCT05314153. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 5.5.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05314153>
54. **Peltier M.** *Utility of Brexanolone to Target Stress-induced Alcohol Use Among Men and Women With Posttraumatic Stress Disorder* [online] 2022. Clinical trial registration NCT05223829. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 5.5.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05223829>
55. **Hadine J.** *Using Allopregnanolone to Probe Behavioral and Neurobiological Mechanisms That Underlie De-*



- pression in Women During the Perimenopause [online] 2022. Clinical trial registration NCT05329779. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 5.5.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05329779>
56. SAGE THERAPEUTICS, 2022. Assessment of Safe-use Conditions for Administration of ZULRESSO in a Home Setting [online]. Clinical trial registration NCT05059600. B.m.: clinicaltrials.gov [cit. 5.5.2022]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05059600>
57. CENTER FOR DRUG EVALUATION and FDA approves drug for treatment of seizures associated with rare disease in patients two years of age and older. FDA [online]. 2022 [cit. 22.7.2022]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treatment-seizures-associated-rare-disease-patients-two-years-age-and-older>