

Brexanolone and current methods of treating postpartum and perinatal depression

Breksanolon a dotychczasowe metody leczenia depresji okołoporodowej

Aleksandra Oracz, Stefan Modzelewski, Kamila Itendo, Aleksandra Sokół

Department of Psychiatry, Medical University of Białystok, Białystok, Poland;
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

ABSTRACT

Objective. Postpartum depression (PPD) is estimated to affect between 6.5 and 12.9% of women who have given birth. If untreated, the disorder can lead to serious consequences for the patient and her offspring – compromising the formation of the relationship between mother and child. Drugs used to treat postpartum depression should be selected individually to achieve the best possible therapeutic effect, taking into account the severity

of the depression, the risk of side effects and other factors determining the course of therapy. In our work, we compare selected treatments for PPD with an indication of the side effects associated with medication.

The paper aims to evaluate brexanolone, a drug that is a synthetic form of the hormone allopregnanolone, a progesterone derivative, comparing it with the main pharmacological treatments for PPD, detailing the mechanisms of action of the above-mentioned groups of drugs and the side effects they induce.

Literature review. The literature was reviewed in terms of the efficacy and safety of drugs used in PPD.

Conclusions. Pharmacological treatment should be avoided if the patient's condition allows it.

If necessary, SSRIs are the first choice drugs. If these are contraindicated, the use of TCAs may be considered, and in the most severe and resistant to treatment cases, the use of electroconvulsive therapy or a neurosteroid that acts on GABAergic conductivity of the CNS – allopregnanolone (as a drug, allopregnanolone is referred to as brexanolone).

Sertraline appears to be the safest drug for women who are pregnant or in the postpartum period. An alternative to sertraline in lactating mothers is paroxetine or nortriptyline therapy. In our opinion, brexanolone will not replace SSRIs, due to the long duration of inpatient infusions and the indication for use only after delivery and not during pregnancy. It is important to bear in mind that this is a relatively new drug, so its action profile and



Received: 22.03.2023
Accepted: 15.05.2023

KEYWORDS:

- postpartum depression treatment
- the role of GABA in the pathogenesis of PPD
- Brexanolone
- SSRI
- TCAs in PPD treatment

SŁOWA KLUCZOWE:

- leczenie depresji poporodowej
- rola GABA w patogenezie PPD
- breksanolon
- SSRI
- TCAs w leczeniu PPD

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Aleksandra Julia Oracz
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Wołodyjowskiego 2, 15-272, Białystok, Polska
email: aleksandra.julia.oracz@gmail.com

potential side effects will only become apparent in future studies, so according to the current state of knowledge it should only be used when necessary.

STRESZCZENIE

Cel. Szacuje się, że depresja poporodowa (PPD) dotyka od 6,5 do 12,9% kobiet, które urodziły dziecko. Nieleczona zaburzenie może prowadzić do poważnych konsekwencji dla pacjentki oraz jej potomstwa – upośledzać kształtowanie się relacji pomiędzy matką a dzieckiem. Leki wykorzystywane w leczeniu depresji poporodowej powinny być dobierane indywidualnie, tak by osiągnąć możliwie najlepszy efekt terapeutyczny przy uwzględnieniu: stopnia ciężkości depresji, ryzyka działań niepożądanych oraz innych czynników determinujących przebieg terapii. W naszej pracy porównujemy wybrane metody leczenia PPD ze wskazaniem na efekty uboczne związane z przyjmowaniem leków.

Celem pracy była ocena breksanolonu – leku będącego syntetyczną formą hormonu allopregnanolonu, pochodnej progesteronu, porównanie go z podstawowymi metodami leczenia farmakologicznego PPD z wyszczególnieniem mechanizmów działania wymienionych grup leków oraz wywoływanych przez nie działaniami niepożądanymi.

Przegląd piśmiennictwa. Dokonano przeglądu piśmiennictwa pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w PPD.

Wnioski. Jeżeli stan pacjentki na to pozwala, należy unikać leczenia farmakologicznego.

Jeśli jest konieczne, lekami pierwszego wyboru są SSRI. W razie przeciwwskazań do ich stosowania można rozważyć użycie leków TCA, a w przypadkach najcięższych i opornych na leczenie – zastosowanie elektrowstrząsów bądź neurosterydu oddziałującego na przewodnictwo GABA-ergiczne OUN – allopregnanolonu (jako lek allopregnanolon jest określany jako breksanolon).

Najbezpieczniejszym lekiem dla kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym wydaje się sertralina. Alternatywą dla sertraliny u matek karmiących jest terapia paroksetyną bądź nortryptyliną. Naszym zdaniem breksanolon nie wyprze SSRI, ze względu na długi czas podawania wlewów w warunkach szpitalnych i wskazanie do stosowania wyłącznie po porodzie, a nie w trakcie ciąży. Należy pamiętać, że jest to lek stosunkowo nowy, dlatego profil jego działania i potencjalne efekty uboczne ujawnią się dopiero w przyszłych badaniach, zatem zgodnie z obecnym stanem wiedzy powinien być stosowany wyłącznie w razie konieczności.

Introduction

Postpartum depression (PPD) is one of the three main (along with postpartum psychosis and “baby blues”) psychiatric disorders affecting women who have become mothers.

In the DSM V classification, we find that the disorder has an onset in the perinatal period, indicating that depression can develop not only in the postpartum period, but also during pregnancy. The ICD-11, on the other hand, describes a disorder associated with pregnancy, childbirth and the puerperium. It is therefore evident that considering PPD as a disorder that can develop before birth is justified. Detection and proper treatment of PPD are particularly important for a woman’s mental health and the need to form an unencumbered relationship between mother and child.

Recently, there have been high hopes for brexanolone, a drug that is a synthetic form of the hormone allopregnanolone, a progesterone derivative. We devote this paper to this particular positive allosteric modulator of the GABAA receptor: we compare it with the main pharmacological treatments for PPD, detailing the mechanisms of action of the listed groups of drugs and the side effects they induce.

Postpartum depression – statistics, risk factors, symptoms

Postpartum depression is estimated to affect between 6.5 and 12.9% of women who have given birth, and these statistics may be even higher in underdeveloped or moderately developed countries (Howard *et al.*, 2014). It is difficult to set a strict time frame as a prerequisite for the diagnosis of PPD – in the literature taking into account data from clinical practice, one can find time frames for the diagnosis of PPD when depression was present from 4 weeks to 12 months after delivery.

The risk factors overlap with those that characterise classic depression, except for those specific to the perinatal period, such as sensitivity to hormonal changes (O’Hara and McCabe, 2013). Untreated depression and anxiety disorders occurring during pregnancy are thought to play a huge role in the development of PPD (Stewart and Vigod, 2016), as well as genetic and social factors: relationship problems, lack of social support, previous experience of partner violence and past trauma (Howard *et al.*, 2014). Symptoms of postpartum depression typically include sleep disorders, irritability, anxiety, feeling overwhelmed, obsessive preoccupation with the health and feeding of the baby, fear of harming the baby and suicidal thoughts (Wisner *et al.*, 2013).

The treatment of postpartum depression depends on the severity of the symptoms – mild depression is treated with psychosocial strategies, moderate depression requires psychotherapy and severe depression should be treated with medication (Stewart and Vigod, 2016).

Pathogenesis of postpartum depression – the GABA theory

One theory of the pathogenesis of postpartum depression is that there is a deficiency of γ -aminobutyric acid (GABA), the main inhibitory neurotransmitter in the nervous system. This idea is supported by studies showing that depression itself caused changes in the composition of GABA receptor subunits, impeding neurotransmitter conductivity (Luscher *et al.*, 2011). Moreover, GABA-ergic transmission is important in controlling neurogenesis and neuronal maturation in the hippocampus, a particularly neuroplastic structure during the perinatal period, associated with the formation of the offspring-mother relationship.

Studies using positron emission tomography have shown that in patients struggling with depressive disorders, GABA levels are reduced in the occipital cortex (Sanacora *et al.*, 2004), anterior cingulate, dorsomedial prefrontal cortex, and dorsolateral prefrontal cortex (Hasler *et al.*, 2007; Bhagwagar *et al.*, 2008). In addition, there are scientific reports of the effects of allopregnanolone (a neuroactive GABA_A receptor modulator on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), specifically on the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN), which controls the HPA's response to stress (Brunton, 2016). Further confirmation of the importance of the role of GABA in the pathogenesis of PPD is that in the postpartum period in all healthy mothers, GABA levels are increased and allopregnanolone levels are decreased, hence it can be hypothesised that deregulation of allopregnanolone and its interaction with the GABA_A receptor contribute to postpartum depression (Zhao and Gammie, 2014).

Brexanolone

Allopregnanolone is a metabolite of progesterone, a hormone which drops rapidly after childbirth, further suggesting the validity of its use in the postpartum period. The compound is thought to bind to alpha-type GABA receptors, which translates into increased γ -aminobutyric acid activity.

At the time the paper was written, the efficacy, tolerability and safety of brexanolone had been reviewed by three major studies (Ali *et al.*, 2021). These were randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trials. Participants were women between 18 and

45 years of age with a diagnosis of major depression (cumulative score ≥ 26 on the Hamilton Rating Scale for Depression) who had given birth no more than six months before the start of testing.

Participants in the study group were administered brexanolone intravenously for 60 h.

The intensity and timing of infusion was based on pharmacokinetic modelling from an open-label study (Kanes *et al.*, 2017a). Brexanolone dosing was chosen to target allopregnanolone exposure in the third trimester of pregnancy (Kanes *et al.*, 2017b). In the vast majority of women, a response to the drug (reduction of $\geq 50\%$ of the HAM-D score) was noted compared to the placebo group. In the brexanolone group, the total HAM-D score reduced by 12 points within 60 h compared to baseline, a twofold effect compared to the results of the placebo group (Kanes *et al.*, 2017a).

In late 2016 and early 2017, a clinical trial was carried out using criteria similar to the trial already described, but women were divided into three study groups. In the first group, 138 women with very severe depression (≥ 26 HAM-D scores) were randomly divided into three subgroups: BRX90 (brexanolone given at 90 $\mu\text{g/kg}$ per h), BRX60 (brexanolone given at 60 $\mu\text{g/kg}$ per h) or placebo.

After 60 h of infusion, there was a reduction of 17.7 HAM-D points in the BRX90 group and a reduction of 19.5 HAM-D points in the BRX60 group. This is a significantly better result compared to the placebo group. In the BRX60 and BRX90 groups, a significantly higher percentage of participants achieved remission compared to the placebo group (51% of patients in the BRX60 group). The number of women who responded to the drug was similar in both groups taking brexanolone. In the second group, 108 women with severe or very severe depression (20–25 HAM-D scores) were randomly divided into two subgroups: BRX90 (brexanolone given at a dose of 90 $\mu\text{g/kg}$ per h) or placebo. Brexanolone was dosed as in the first group. After 60 h of infusion, a reduction of 14.6 HAM-D points was found in the BRX90 group. This is a significantly better result compared to the placebo group. In the BRX90 group, a significantly higher percentage of participants achieved remission compared to the placebo group (61% of patients in the BRX90 group). A greater number of women responded to the drug in the brexanolone group than in the placebo group (Meltzer-Brody *et al.*, 2018).

In March 2019, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved brexanolone for the treatment of PPD and it became the first drug specifically recommended for the treatment of PPD (Food and Drug Administration, 2019). According to clinical trials, brexanolone may prove to be a breakthrough drug (Ali *et al.*, 2021), as it helps to relieve very severe PPD symptoms in a short period of time. It is also unknown how brexanolone affects women with moderate to mild PPD symptoms. Patients

were observed for 30 days after the full dose of the drug was administered, making it impossible to assess the maintenance of remission after treatment and possible late adverse effects of the drug (Hutcherson *et al.*, 2020). The long duration of drug administration – a 60-hour infusion – is associated with the need for patients to be hospitalised, highlighting the need to analyse indications and contraindications before deciding to start an infusion. Due to the scarcity of information on the efficacy of brexanolone, further follow-up studies are needed (Ali *et al.*, 2021).

SSRIs

Drugs from the SSRI group are among the most commonly used in the treatment of postpartum depression (Latendresse *et al.*, 2017). Although the effects of agents in this group have classically been linked to the monoamine hypothesis of depression (Krishnan and Nestler, 2008; Latendresse *et al.*, 2017), it is now known that they exert their effect mainly through the serotonin transporter (SERT), which is not limited to the enhancement of serotonergic conductivity alone (Haase and Brown, 2015); SSRIs also increase the efficiency of conversion of DHP (5 α -Dihydroprogesterone) into allopregnanolone (Griffin and Mellon, 1999). Furthermore, it can be speculated that SSRIs show an effect on postnatal hippocampal cell neurogenesis by increasing BDNF (brain-derived neurotrophic factor) levels (Haase and Brown, 2015), which is a prerequisite for correct neurogenesis. On the other hand, they increase IL-1B concentrations, resulting in reduced tryptophan availability during serotonin synthesis (Qiu *et al.*, 2020), which would explain the not one-hundred per cent efficacy of drugs from this group in PPD (Wisner *et al.*, 2006).

SSRIs also reverse structural changes in the NAC (nucleus accumbens) and mPFC (medial prefrontal cortex) occurring as a result of depression induced in female rats during pregnancy (Haim *et al.*, 2016).

The validity of the use of SSRIs is underlined by the fact that elevated concentrations of serotonin metabolites are found in the cerebrospinal fluid of healthy pregnant women in the second and third trimesters compared to non-pregnant women (Spielman *et al.*, 1985). SSRIs also restore the normal function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which is sometimes impaired by the stress of pregnancy (Salari *et al.*, 2016). Studies over the years have shown significant health benefits in PPD mothers taking SSRIs. A particular benefit of therapy with this group of drugs is the relatively rapid effect from the very start of therapy (Hantsoo *et al.*, 2014).

Dosing of SSRIs during pregnancy and the postpartum period is complicated by the changes that occur in the mother's body – drug clearance is increased by up to 50% as a result of increased glomerular perfusion,

increased body weight and plasma volume. All of these factors cause the plasma concentration of the drug to decrease – therefore, it should be monitored regularly, especially in the second and third trimester, up to the 12th week after delivery (Betcher and Wisner, 2020).

Doses of the drug should be prescribed individually due to individual variability in hepatic metabolism of cytochrome P450 (plasma concentrations of SSRIs between different patients can vary up to 10-fold) (Anderson, 2005). The concentrations needed to normalise the clinical condition should be as low as possible (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014).

Table 1. Table comparing SSRIs (the drug groups most commonly recommended for PPD therapy) with brexanolone

	SSRIs	Brexanolone
Start of action	Approx. 3 weeks	Improvement noted after the end of the infusion (after 60 h)
Duration of the therapy	Approx. 6 months depending on the drug	60 h
Indications	Mild/Moderate depression	Severe postpartum depression
When it is used	3 rd and 4 th trimester, postpartum period	Postpartum period
Passage of the drug into breast milk – relative infant dose (RID)	0.5–3% (for sertraline)	1–2%
Most common adverse reactions	Dry mouth, somnolence, gastrointestinal disorders	Dizziness, somnolence and loss of consciousness

TCA's

Tricyclic antidepressants are commonly used to treat depression, however, their position in the treatment of PPD is not well established due to the relatively small number of studies on the subject (Molyneaux *et al.*, 2018).

Nortriptyline is considered the safest drug in the TCA group (Gentile, 2014). When taken during breastfeeding, it remains at virtually undetectable levels in the baby's plasma (Whitby and Smith, 2005). It may therefore be considered as one of the drugs, alongside SSRIs, suitable for use during breastfeeding (Davanzo *et al.*, 2011). Furthermore, it is a substance that does not appear to have a significantly detrimental effect on the development of the child during pregnancy compared to other drugs in this group (Suryawanshi and Pajai, 2022). Furthermore, in a study comparing the efficacy of sertraline and nortriptyline in breastfeeding mothers with PPD, nortriptyline was equal to sertraline (Wisner *et al.*, 2006).

Side effects of SSRIs, TCAs and brexanolone

Below are the side effects of the drugs in question.

Brexanolone

Side effects occurred in approximately 5% of patients, with the most commonly reported symptoms being dizziness, somnolence and loss of consciousness. For this reason, women undergoing therapy should be monitored during the infusion every 2 hours, preferably with a pulse oximeter. Other reported symptoms include headache, nausea, dry mouth, fatigue, rash (*ZULRESSO® Safety Information; Zheng et al., 2019*). Brexanolone passes into milk at a low rate – the relative infant dose (RID) is 1–2%. RID < 10% is associated with a low risk of harmful effects of the therapy on the newborn. However, due to the lack of detailed data on the adverse effects of the drug in children, it is recommended to stop breastfeeding during the infusion (Faden and Citrome, 2020).

SSRIs

The most common side effects of SSRIs are dry mouth, drowsiness, insomnia, gastrointestinal disturbances, headaches, sexual dysfunction – usually resolving within 2 weeks of starting therapy (Latendresse et al., 2017). The safest drug, recommended by the Polish Psychiatric Association, is sertraline. Sertraline passes through the placenta in approximately 25% (Heinonen et al., 2021) and is passed in milk in the smallest amount of all agents in this group (0.5% of the dose taken by the mother) (Weissman et al., 2004). SSRIs in PPD should be used in monotherapy to avoid drug interactions that exacerbate the drug's side effects (Spina et al., 2012). The concentration of sertraline in breast milk reaches its peak approximately 5–9 h after dosing. Alongside sertraline, paroxetine also passes into milk to a small extent.

For fluoxetine and citalopram, adverse effects in children are more frequently observed during breastfeeding than for other drugs in the group, causing irritability, reluctance to eat and sleep (Da-Silva, 2021).

No association between SSRI therapy and spontaneous abortions has been demonstrated (Johansen et al., 2015).

Studies have not confirmed the effect of SSRIs on the development of fetal defects in children whose mothers were taking SSRIs, relative to the general population (Betcher and Wisner, 2020), apart from an increased risk of fetal heart defects when the mother was taking paroxetine (Betcher and Wisner, 2020) (fetal echocardiography is worth considering when taking paroxetine [Sie et al., 2012]) and a small risk of developing persistent pulmonary hypertension of the newborn, especially when SSRIs were used during 3rd trimester (Andrade et al., 2009). There are controversial theories linking use of SSRIs by mothers with the development of autism

spectrum disorders in children in cohort studies (Morales et al., 2018). Ultimately, these theories are not grounded in sound scientific research (Bracken, 2019; Kim et al., 2019).

It has been proven that adverse effects occurred in 30% (Oberlander et al., 2004) of children of women who took SSRIs during pregnancy and resolved on average 48 h after delivery (Sie et al., 2012).

The most common were tremors, impaired muscle tone, excessive crying, sleep disorders, accelerated breathing, feeding problems, hypoglycaemia and unstable temperature. The combination of these discomforts is referred to as PNAS (poor neonatal adaptation syndrome) and is usually of low intensity – it can mimic withdrawal syndrome. Greater severity of PNAS is observed after treatment with fluoxetine and paroxetine, whose metabolites have the longest half-life (Sie et al., 2012). Other severe complications of SSRI use that can occur in a child include QT prolongation and necrotising enterocolitis (Stiskal, 2001; Dubnov-Raz et al., 2008).

Two studies concluded that there is an increased risk of postpartum haemorrhage with exposure to SSRIs in the last months of pregnancy (Grzeskowiak et al., 2016; Hanley et al., 2016). To avoid the triad of serious side effects, it is recommended to discontinue medication approximately 2–3 weeks before delivery (Samochowiec et al., 2019).

TCAs

The main adverse effects of TCAs include dry mouth, dizziness, orthostatic hypotonia, somnolence, increased appetite, and tremors (Ulrich et al., 2020). One case of a newborn with respiratory depression and one case of a newborn with hypotonia, appetite disturbance and vomiting were described. In both cases, the active substance taken by the mothers was doxepin (Ulrich et al., 2020).

There are no reports of the neonatal triad of serious adverse effects (persistent pulmonary hypertension, necrotising enterocolitis, QT prolongation) when the mother took TCAs later in pregnancy, which have occurred with SSRI drugs (Gentile, 2014). TCA drugs are considered safe in pregnancy, but clomipramine is discouraged due to an increased risk of developing heart defects (Källén and Otterblad Olausson, 2003; Lusskin et al., 2018).

Withdrawal syndrome in newborns whose mothers took TCAs during pregnancy occurs in an average of 20–50% of cases (Ter Horst et al., 2008). Regarding nortriptyline, adverse symptoms included respiratory failure, cyanosis, lethargy, weak sucking ability and hidrosis (Kessel and Simpson, 1995).

In contrast, virtually no adverse effects of nortriptyline are found in the child during breastfeeding, which is related to the theory that TCAs pass little into milk

and undergo a first pass effect (Ter Horst *et al.*, 2008). However, it is possible to come across reports that taking amitriptyline (nortriptyline is a metabolite of this drug) resulted in excessive somnolence and feeding difficulties at a dose of 175 mg/d (Uguz, 2017).

Conclusions

SSRIs (sertraline, paroxetine and others) remain first-line drugs for the treatment of postpartum depression in outpatient practice. If a mild depression is diagnosed, and the patient's condition allows it, efforts should be made to avoid pharmacotherapy and treat with CBT psychotherapy. Of the SSRIs, sertraline remains the most sensible choice, while fluoxetine is less advisable due to its long half-life. Pregnancy prophylaxis with SSRIs is discouraged in at-risk patients, but if the patient is taking SSRIs, they should be discontinued 2–3 weeks before the planned date of delivery to avoid side effects. Due to the potential for interactions, the drugs should be used in monotherapy. When taking sertraline and breastfeeding, milk should be expressed 8 to 9 hours after taking the drug.

Therapy with TCAs is not currently recommended. Their administration can be considered in patients with

contraindications to SSRIs (nortriptyline is considered the safest of the TCAs). This is dictated by the less favourable side-effect profile of TCAs compared to SSRIs, due to their effects on cholinergic and adrenergic conductivity (drugs potentially fatal in overdose due to cardiac arrhythmias). TCAs are therefore a second-line therapy.

Brexanolone is a new drug recommended for patients whose depression takes a severe form – its use should be considered as a component of treatment including psychotherapy, pharmacology and hospitalisation. It appears that brexanolone will not replace SSRIs – due to the long duration of inpatient infusions and the rationale for use only postpartum and not during pregnancy. The administration of brexanolone itself requires the availability of infrastructure typical of intensive care units. And what is more, the drug is justified in the most severe and emergency conditions – as the use of allopregnanolone requires a kind of “bridge” between the psychiatric and intensive care unit. It is important to bear in mind that this is a relatively new drug, so its action profile and potential side effects will only become apparent in future studies, so according to the current state of knowledge it should only be used when necessary. Further studies are needed to verify the results of brexanolone therapy to date. ■

Wprowadzenie

Depresja poporodowa (PPD) jest jednym z trzech głównych (obok psychozy poporodowej i *baby blues*) zaburzeń psychiatrycznych dotyczących kobiety, które zostały matkami.

W klasyfikacji DSM V odnajdujemy informację o tym, że zaburzenie ma początek w okresie okołoporodowym, co wskazuje, że depresja może rozwinąć się nie tylko w okresie pociążowym, ale także w trakcie trwania ciąży. Z kolei ICD-11 mówi o zaburzeniu związanym z ciążą, porodem i położeniem. Widać zatem zasadność patrzenia na PPD jako na zaburzenie, które może rozwinąć się przed porodem. Wykrywanie i właściwe leczenie PPD są szczególnie istotne ze względu na zdrowie psychiczne kobiety oraz potrzebę kształtowania nieobarczonej chorobą relacji pomiędzy matką i dzieckiem.

W ostatnim czasie duże nadzieje wiąże się z breksanolonem, czyli lekiem będącym syntetyczną formą hormonu allopregnanolonu, pochodnej progesteronu. To właśnie temu pozytywnemu modulatorowi allosterycznemu receptora GABA_A poświęcamy niniejszą pracę: porównujemy go z podstawowymi metodami leczenia farmakologicznego PPD z wyszczególnieniem mechanizmów działania wymienionych grup leków oraz wywoływanych przez nie działaniami niepożądanymi.

Depresja poporodowa – statystyki, czynniki ryzyka, objawy

Szacuje się, że depresja poporodowa dotyka od 6,5 do 12,9% kobiet, które urodziły dziecko, przy czym te statystyki mogą być nawet wyższe w krajach słabo lub średnio rozwiniętych (Howard *et al.*, 2014). Trudno wyznaczyć ścisłe ramy czasowe, które byłyby warunkiem diagnozy PPD: w literaturze uwzględniającej dane płynące z praktyki klinicznej można znaleźć przedziały czasowe pozwalające na rozpoznanie PPD, gdy depresja występowała od 4 tygodni do 12 miesięcy po porodzie.

Czynniki ryzyka pokrywają się z tymi, które charakteryzują klasyczną postać depresji, z wyjątkiem tych specyficznych dla okresu okołoporodowego, takich jak wrażliwość na zmiany hormonalne (O'Hara i McCabe, 2013). Uważa się, że ogromną rolę w rozwoju PPD odgrywa nieleczona depresja i zaburzenia lękowe występujące w czasie ciąży (Stewart i Vigod, 2016) oraz czynniki genetyczne i społeczne: problemy w relacji z partnerem, brak wsparcia społecznego, wcześniejsze doświadczenie przemocy ze strony partnera i przeżyta trauma (Howard *et al.*, 2014). Objawy depresji poporodowej obejmują zwykle: zaburzenia snu, drażliwość, niepokój, poczucie przytłoczenia, obsesyjne zaangażowanie zdrowiem i karmieniem dziecka, strach przed

wyrządzeniem dziecka krzywdy i myśli samobójcze (Wisner *et al.*, 2013).

Leczenie depresji poporodowej uzależnione jest od stopnia nasilenia objawów: łagodną depresję leczy się za pomocą strategii psychospołecznych, umiarkowana wymaga psychoterapii, a ciężka depresja powinna być leczona farmakologicznie (Stewart i Vigod, 2016).

Patogeneza depresji poporodowej – teoria GABA

Jedną z teorii patogenezy depresji poporodowej mówi o niedoborze kwasu γ -aminomasłowego (GABA), głównego neuroprzekaźnika hamującego w układzie nerwowym. Za tą koncepcją przemawiają badania wskazujące na to, że sama depresja powodowała zmiany w składzie podjednostek receptorów GABA, utrudniając przewodnictwo neuroprzekaźnika (Luscher *et al.*, 2011). Co więcej, transmisja GABA-ergiczna ma istotne znaczenie w kontrolowaniu neurogenezy oraz dojrzewania neuronów w hipokampie, strukturze szczególnie neuroplastycznej w okresie okołoporodowym, związanej z kształtowaniem się relacji między potomstwem a matką.

Badania wykorzystujące pozytonową tomografię emisyjną wykazały, że u pacjentów zmagających się z zaburzeniami depresyjnymi poziom GABA jest zmniejszony w: korze potylicznej (Sanacora *et al.*, 2004), przednim zakręcie obręczy i grzbietowo-przyśrodkowej oraz grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (Hasler *et al.*, 2007; Bhagwagar *et al.*, 2008). Ponadto istnieją doniesienia naukowe o wpływie allopregnanolonu (neuroaktywny modulator receptora GABA_A na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), a dokładnie na jądro przykomorowe podwzgórze (PVN), które kontroluje reakcję HPA na stres (Brunton, 2016). Kolejnym potwierdzeniem znaczenia roli GABA w patogenezie PPD jest to, że w okresie poporodowym u wszystkich zdrowych matek poziom GABA ulega podwyższeniu, a allopregnanolonu obniżeniu, stąd można przypuszczać, że deregulacja allopregnanolonu i jego interakcji z receptorem GABA_A przyczyniają się do depresji poporodowej (Zhao i Gammie, 2014).

Brexanolon

Allopregnanolon to metabolit progesteronu, hormonu, który gwałtownie spada po porodzie, co dodatkowo sugeruje zasadność jego stosowania w okresie poporodowym. Przypuszcza się, że związek ten łączy się z receptorami GABA typu alfa, co przekłada się na zwiększenie aktywności kwasu γ -aminomasłowego.

W czasie powstawania pracy skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania breksanolonu weryfikowały trzy główne badania (Ali *et al.*, 2021). Były to badania randomizowane, podwójnie ślepe, prowadzone w równoległych grupach, z kontrolowanym użyciem placebo.

Uczestniczkami były kobiety pomiędzy 18. i 45. r.ż. ze zdiagnozowaną ciężką depresją (łączy wynik ≥ 26 w skali Hamilton Rating Scale for Depression), które urodziły nie później niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem testów.

Uczestniczkom z grupy badanej breksanolon aplikowano dożylnie przez 60 h.

Natężenie oraz czas wlewu oparto na modelowaniu farmakokinetycznym z badania otwartego (Kanes *et al.*, 2017a). Dawkowanie breksanolonu wybrano tak, by było ono ukierunkowane na ekspozycję na allopregnanolon w III trymestrze ciąży (Kanes *et al.*, 2017b). U zdecydowanej większości kobiet zauważono reakcję na lek (redukcja $\geq 50\%$ wyniku HAM-D) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. W grupie z breksanolonem łączny wynik HAM-D zredukował się o 12 punktów w przeciągu 60 h w porównaniu z wartością wyjściową, co oznacza dwukrotnie większy efekt w stosunku do wyników grupy z placebo (Kanes *et al.*, 2017a).

Na przełomie lat 2016 i 2017 przeprowadzono badanie kliniczne, podczas którego zastosowano kryteria zbliżone do badania już opisanego, jednak kobiety podzielono na trzy grupy badawcze. W pierwszej grupie 138 kobiet z bardzo ciężkim nasileniem depresji (≥ 26 punktów HAM-D) zostało losowo przydzielonych do trzech podgrup: BRX90 (breksanolon podany w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na h), BRX60 (breksanolon podany w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na h) lub placebo.

Po 60 h wlewu stwierdzono redukcję o 17,7 punktu HAM-D w grupie BRX90 oraz redukcję o 19,5 punktu HAM-D w grupie BRX60. Jest to znacznie lepszy wynik w porównaniu z grupą placebo. W grupie BRX60 i BRX90 znacząco większy procent uczestniczek osiągnęło remisję w porównaniu z grupą placebo (51% pacjentek w grupie BRX60). Liczba kobiet, które zareagowały na lek, była zbliżona w obu grupach przyjmujących breksanolon. W drugiej grupie 108 kobiet z ciężkim lub bardzo ciężkim nasileniem depresji (20–25 punktów HAM-D) zostało losowo przydzielonych do dwóch podgrup: BRX90 (breksanolon podany w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na h) lub placebo. Breksanolon dawkowano tak jak w pierwszej grupie. Po 60 h wlewu stwierdzono redukcję o 14,6 punktu HAM-D w grupie BRX90. Jest to znacznie lepszy wynik w porównaniu z grupą placebo. W grupie BRX90 znacząco większy procent uczestniczek osiągnął remisję w porównaniu z grupą placebo (61% pacjentek w grupie BRX90). Większa liczba kobiet zareagowała na lek w grupie przyjmującej breksanolon niż w grupie placebo (Meltzer-Brody *et al.*, 2018).

W marcu 2019 roku The U.S. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła breksanolon w leczeniu PPD i stał się on pierwszym lekiem zalecanym właśnie w leczeniu PPD (Food and Drug Administration, 2019). Jak wynika z badań klinicznych, breksanolon może okazać się lekiem przełomowym (Ali *et al.*, 2021), gdyż w krótkim czasie pomaga złagodzić bardzo ciężkie objawy PPD. Nie wiadomo też, jak breksanolon wpływa na kobiety

z umiarkowanymi lub łagodnymi objawami PPD. Pacjenci obserwowano przez 30 dni od podania całkowitej dawki leku, co uniemożliwia ocenę utrzymywania remisji po leczeniu oraz ewentualnych odległych działań niepożądanych leku (Hutcherson *et al.*, 2020). Długi czas podawania leku – wlew 60-godzinny – wiąże się z koniecznością hospitalizacji pacjentek, co podkreśla potrzebę analizy wskazań i przeciwwskazań przed decyzją o rozpoczęciu wlewu. Ze względu na niewystarczającą ilość informacji na temat skuteczności breksanolonu potrzebne jest dalsze kontynuowanie badań (Ali *et al.*, 2021).

SSRI

Leki z grupy SSRI są jednymi z najczęściej stosowanych w terapii depresji poporodowej (Latendresse *et al.*, 2017). Chociaż działanie środków z tej grupy klasycznie wiązano z monoaminową hipotezą depresji (Krishnan i Nestler, 2008; Latendresse *et al.*, 2017), obecnie wiadomo, że wywierają efekt głównie poprzez transporter SERT, który nie jest ograniczony do samego wzmocnienia przewodnictwa serotonergicznego (Haase i Brown, 2015); SSRI zwiększają także efektywność konwersji DHP (5 α -dihydroprogesteronu) w allopregnanolon (Griffin i Mellon, 1999). Co więcej, można przypuszczać, że SSRI wykazują wpływ na neurogenezę komórek hipokampu w okresie poporodowym, podnosząc poziom BDNF (mózgowego czynnika neurotroficznego) (Haase i Brown, 2015), który jest warunkiem prawidłowej neurogenety. Z drugiej strony, podwyższają stężenie IL-1B, co skutkuje zmniejszeniem dostępności tryptofanu w trakcie syntezy serotoniny (Qiu *et al.*, 2020), co tłumaczyłoby niestuprocentową skuteczność działania leków z tej grupy w PPD (Wisner *et al.*, 2006).

SSRI odwracają także zmiany strukturalne w NAC (jądrze półkuli) oraz mPFC (przyśrodkowej korze przedczołowej) zachodzące w wyniku depresji wyindukowanej u szczurzych samic w czasie ciąży (Haim *et al.*, 2016).

Zasadność stosowania SSRI podkreśla fakt, że w płynie mózgowo-rdzeniowym zdrowych kobiet w ciąży odnajduje się podwyższone stężenie metabolitów serotoniny w drugim i trzecim trymestrze w porównaniu z kobietami nieciążnymi (Spielman *et al.*, 1985). SSRI przywracają również prawidłowe działanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, która bywa osłabiona przez stres towarzyszący ciąży (Salari *et al.*, 2016). Badania na przestrzeni lat wykazały znaczące korzyści zdrowotne u matek chorujących na PPD, które przyjmowały SSRI. Szczególną korzyścią terapii tą grupą leków jest relatywnie szybki efekt działania od momentu rozpoczęcia terapii (Hantsoo *et al.*, 2014).

Dawkowanie SSRI w czasie ciąży i w okresie poporodowym jest utrudnione ze względu na zmiany, jakie zachodzą w organizmie matki – klirens leków ulega

zwiększeniu nawet o 50%, co jest wynikiem wzrostu perfuzji kłębuszkowej, zwiększania się masy ciała oraz objętości osocza. Wszystkie te czynniki powodują, że stężenie leku w osoczu spada – dlatego powinno być regularnie kontrolowane, szczególnie w 2. i 3. trymestrze, aż do 12. tygodnia po porodzie (Betcher i Wisner, 2020).

Dawki leku należy przepisywać indywidualnie, ze względu na zmienność osobniczą metabolizmu wątrobowego cytochromu P450 (stężenie SSRI w osoczu pomiędzy różnymi pacjentami może różnić się nawet 10-krotnie) (Anderson, 2005). Stężenia potrzebne do normalizacji stanu klinicznego powinny być możliwie jak najmniejsze (National Collaborating Centre for Mental Health, 2014).

Tabela 1. Tabela porównująca SSRI (grupy leków najczęściej rekomendowanych w terapii PPD) z breksanolonem

	SSRI	Breksanolon
Początek działania	Ok. 3 tyg.	Poprawa odnotowana po zakończeniu wlewu (po 60 h)
Długość trwania terapii	Ok. 6 mies. w zależności od leku	60 h
Wskazania	Depresja łagodna/umiarkowana	Ciężka depresja poporodowa
Kiedy stosujemy	3. oraz 4. trymestr, okres poporodowy	Okres poporodowy
Przechodzenie leku do mleka matki – relative infant dose (RID)	0,5–3% (dla sertraliny)	1–2%
Najczęstsze działania niepożądane	Suchość w ustach, senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zawroty głowy, senność i utrata świadomości

TCA

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne są powszechnie stosowane w leczeniu depresji, jednak ich pozycja w terapii PPD nie jest dobrze ugruntowana ze względu na stosunkowo niewielką liczbę badań na ten temat (Molyneaux *et al.*, 2018).

Za najbezpieczniejszy lek z grupy TCA uważa się nortryptylinę (Gentile, 2014). Przyjmowana podczas karmienia piersią utrzymuje się na praktycznie niewykrywalnym poziomie w osoczu dziecka (Whitby i Smith, 2005). Może być zatem rozważana jako jeden z leków, obok SSRI, odpowiedni do stosowania w trakcie karmienia piersią (Davanzo *et al.*, 2011). Ponadto jest to substancja, która zdaje się nie wpływać znacząco szkodliwie na rozwój dziecka w czasie ciąży w porównaniu z pozostałymi lekami z tej grupy (Suryawanshi i Pajai, 2022). Co więcej, w badaniu porównującym skuteczność sertraliny i nortryptyliny u matek karmiących piersią i cierpiących na PPD nortryptylina dorównywała sertralinie (Wisner *et al.*, 2006).

Działania niepożądane SSRI, TCA i breksanolonu

Poniżej przedstawiamy działania niepożądane omawianych leków.

Breksanolon

Działania niepożądane występowały u około 5% pacjentek, a najczęściej zgłaszanymi objawami były zawroty głowy, senność i utrata świadomości. Z tego powodu kobiety poddawane terapii powinny być monitorowane podczas wlewu co 2 godziny, najlepiej z użyciem pulsoksymetru. Inne zgłaszane objawy to m.in. bóle głowy, nudności, suchność w ustach, zmęczenie, wysypka (ZULRESSO® *Safety Information*; Zheng *et al.*, 2019). Breksanolon przechodzi do mleka w małym stopniu – *relative infant dose* (RID) wynosi 1–2%. RID < 10% wiąże się z niskim ryzykiem szkodliwego wpływu terapii na noworodka. Jednak z powodu braku szczegółowych danych dotyczących działań niepożądanych leku u dzieci zaleca się zaprzestanie karmienia piersią w trakcie wlewu (Faden i Citrome, 2020).

SSRI

Najczęściej występujące działania uboczne SSRI to suchość w ustach, senność, bezsenność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, zaburzenia czynności seksualnych – zazwyczaj ustępujące w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia terapii (Latendresse *et al.*, 2017). Najbezpieczniejszym lekiem, rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, jest sertralina. Sertralina przechodzi przez łożysko w około 25% (Heinonen *et al.*, 2021) i jest przekazywana w mleku w najmniejszej ilości ze wszystkich środków z tej grupy (0,5% dawki matczynej) (Weissman *et al.*, 2004). SSRI w PPD należy stosować w monoterapii, by uniknąć interakcji lekowych nasilających działania niepożądane leku (Spina *et al.*, 2012). Stężenie sertraliny w mleku matki osiąga swój szczyt około 5–9 h od przyjęcia dawki. Obok sertraliny, paroksetyna również w niewielkim stopniu przechodzi do mleka.

W przypadku fluoksetyny i citalopramu podczas karmienia piersią częściej niż w wypadku innych leków z grupy obserwuje się działania niepożądane u dzieci, powodujące drażliwość, niechęć do jedzenia i snu (Da-Silva, 2021).

Nie wykazano związku między terapią z użyciem SSRI a samoistnymi poronieniami (Johansen *et al.*, 2015).

W badaniach nie potwierdzono wpływu SSRI na rozwój wad płodowych u dzieci, których matki przyjmowały SSRI, w stosunku do ogółu populacji (Betcher i Wisner, 2020), poza zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad serca u płodu w przypadku przyjmowania przez matkę paroksetyny (Betcher i Wisner, 2020) (przy przyjmowaniu paroksetyny warto rozważyć badanie echokardiografii płodu [Sie *et al.*, 2012]) i niewielkim ryzykiem rozwoju przetrwałego nadciśnienia płucnego u dzieci, zwłaszcza gdy SSRI stosowane były w 3. trymestrze ciąży (Andrade

et al., 2009). Istnieją kontrowersyjne teorie łączące, w badaniach kohortowych, używanie SSRI przez matkę z rozwojem zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci (Morales *et al.*, 2018). Ostatecznie teorie te nie mają uargumentowania w rzetelnych badaniach naukowych (Bracken, 2019; Kim *et al.*, 2019).

Dowiedziano, że objawy niepożądane występowały u 30% (Oberlander *et al.*, 2004) dzieci kobiet, które zażywały SSRI w czasie ciąży i ustępowały średnio po 48 h od porodu (Sie *et al.*, 2012). Do najczęściej spotykanych należały: drżenie, zaburzone napięcie mięśniowe, nadmierny płacz, zaburzenia snu, przyspieszony oddech, problemy z karmieniem, hipoglikemia i niestabilna temperatura. Zbiór tych dolegliwości określa się jako PNAS (*postnatal/neonatal adaptation syndrome*) i są one zazwyczaj słabo nasilone – mogą imitować zespół odstawienny. Większe nasilenie PNAS obserwuje się po leczeniu fluoksetyną i paroksetyną, których metabolity mają najdłuższy czas półtrwania (Sie *et al.*, 2012). Pozostałe ciężkie powikłania stosowania SSRI, które mogą wystąpić u dziecka, to: wydłużenie QT i martwicze zapalenie jelit (Stiskal, 2001; Dubnov-Raz *et al.*, 2008).

Z dwóch przeprowadzonych badań wynika, że istnieje zwiększone ryzyko krwotoku poporodowego przy ekspozycji na SSRI w ostatnich miesiącach ciąży (Grzeskowiak *et al.*, 2016; Hanley *et al.*, 2016). Aby uniknąć triady poważnych działań niepożądanych, zaleca się odstąpienie od przyjmowania leków ok. 2–3 tygodnie przed porodem (Samochowiec *et al.*, 2019).

TCA

Do głównych objawów niepożądanych TCA należą: suchość w ustach, zawroty głowy, hipotonia ortostatyczna, senność, zwiększenie apetytu, drżenia (Ulrich *et al.*, 2020). Opisano jeden przypadek noworodka z depresją oddechową i jeden przypadek noworodka z hipotonią, zaburzeniami apetytu i wymiotami. W obu przypadkach substancją czynną przyjmowaną przez matki była doksapina (Ulrich *et al.*, 2020).

Nie ma doniesień o występowaniu u noworodków triady poważnych działań niepożądanych (przetrwałe nadciśnienie płucne, martwicze zapalenie jelit, wydłużenie odcinka QT) przy przyjmowaniu przez matkę TCA w późniejszym okresie ciąży, które to działania zdarzały się przy stosowaniu leków z grupy SSRI (Gentile, 2014). Leki z grupy TCA uchodzą za bezpieczne w ciąży, jednak odradza się stosowanie klomipraminy ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju wad serca (Källén i Otterblad Olausson, 2003; Lusskin *et al.*, 2018).

Syndrom odstawienia u noworodków, których matki przyjmowały TCA w czasie ciąży, występuje średnio w 20–50% przypadków (Ter Horst *et al.*, 2008). Jeżeli chodzi o nortryptylinę, niekorzystne objawy obejmowały: niewydolność oddechową, sinicę, letarg, osłabiony odruch ssania i potliwość (Kessel i Simpson, 1995).

Z kolei praktycznie nie stwierdza się działań niepożądanych nortryptyliny u dziecka w trakcie karmienia piersią, co wiąże się z teorią, w myśl której TCA przechodzą w niewielkim stopniu do mleka i ulegają efektowi pierwszego przejścia (Ter Horst *et al.*, 2008). Jednakże można natrafić na doniesienia o tym, że w wyniku przyjmowania amitryptyliny (nortryptylina jest metabolitem tego leku) występowały: nadmierna senność oraz trudności z karmieniem przy dawce 175 mg/d (Uguz, 2017).

Wnioski

SSRI (sertralina, paroksetyna oraz inne) pozostają lekami pierwszego rzutu w terapii depresji poporodowej w praktyce ambulatoryjnej. Jeśli zdiagnozowano depresję lekkiego stopnia, a stan pacjentki na to pozwala, należy dążyć do unikania farmakoterapii i prowadzić leczenie z wykorzystaniem psychoterapii CBT. Spośród SSRI najrozsądniejszym wyborem pozostaje sertralina, natomiast mniej wskazana jest fluoksetyna, ze względu na długi okres półtrwania. Odradza się profilaktykę z użyciem SSRI w czasie ciąży u osób z grupy ryzyka, jeśli jednak pacjentka przyjmuje leki z tej grupy, powinny zostać odstawione na 2–3 tygodnie przed planowaną datą porodu, po to, by uniknąć działań niepożądanych. Ze względu na możliwość zaistnienia interakcji leki powinny być stosowane w monoterapii. W czasie zażywania sertraliny i karmienia piersią powinno się odciągać mleko na 8 do 9 godzin po przyjęciu leku.

Obecnie nie zaleca się terapii z wykorzystaniem TCA. Ich podawanie można rozważyć u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do przyjmowania SSRI (za najbezpieczniejszą z TCA uznaje się nortryptylinę). Jest to podyktowane mniej korzystnym profilem efektów ubocznych TCA w porównaniu z SSRI, wynikającym z ich wpływu na przewodnictwo cholinergiczne i adrenergiczne (leki potencjalnie śmiertelne przy przedawkowaniu ze względu na zaburzenia rytmu serca). Dlatego TCA są leczeniem drugiego rzutu.

Breksanolon jest nowym lekiem zalecanym pacjentkom, u których depresja przybiera ciężką formę – jego stosowanie powinno być rozważane jako składowa terapii obejmującej leczenie: psychoterapeutyczne, farmakologiczne i hospitalizację. Wydaje się, że breksanolon nie wyprze SSRI – ze względu na długi czas podawania wlewów w warunkach szpitalnych i uzasadnienie stosowania wyłącznie po porodzie, a nie w trakcie ciąży. Sama forma podania breksanolonu wymaga dostępności infrastruktury typowej dla oddziałów intensywnej opieki. A co więcej, lek znajduje uzasadnienie w stanach najcięższych i nagłych – gdyż stosowanie allopregnanolonu wymaga swoistego „pomostu” pomiędzy oddziałem psychiatrycznym i intensywną opieką. Należy pamiętać, że jest to lek stosunkowo nowy, dlatego profil jego działania i potencjalne efekty uboczne ujawnią się dopiero w przyszłych badaniach, zatem zgodnie z obecnym stanem wiedzy powinien być stosowany wyłącznie w razie konieczności. Niezbędne są dalsze badania, które pozwolą zweryfikować dotychczasowe wyniki terapii breksanolonem. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Ali M, Aamir A, Diwan MN, Awan HA, Ullah I, Irfan M, De Berardis D. Treating Postpartum Depression: What Do We Know about Brexanolone? *Diseases* 2021; 9 (3).
2. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 989-1008.
3. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, Boudreau DM, Smith DH, Davis RL, Willy ME, Platt R. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18 (3): 246-52.
4. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29 (3): 310-18.
5. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezard P, Evans J, Boorman EP, Matthews PM, Cowen PJ. Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (2): 255-60.
6. Bracken MB. SSRIs and autism: interpreting an umbrella review. *Lancet Psychiatry* 2019; 6 (11): 893.
7. Brunton PJ. Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 160-8.
8. Da-Silva TG, Vasconcelos PF, Moura IGS. Uma abordagem atual da utilização de antidepressivos no manejo da depressão pós-parto, *SMAD. Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas* 2021; 17: 101-8.
9. Davanzo R, Copertino M, De Cunto A, Minen F and Amaddeo A. Antidepressant drugs and breastfeeding: a review of the literature, *Breastfeed Med* 2011; 6 (2): 89-98.

10. Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, Merlob P, Ito S, Koren G and Finkelstein Y. Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. *Pediatrics* 2008; 122 (3): e710-5.
11. Faden J, Citrome L. Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used? *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320968658.
12. Food and Drug Administration, U. S. F. a. D. *FDA approves first treatment for post-partum depression*. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression> (Accessed: March 18 2023.)
13. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (2): 207-25.
14. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (23): 13512-7.
15. Grzeskowiak LE, McBain R, Dekker GA, Clifton VL. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *Bjog* 2016; 123 (12): 1929-36.
16. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression – a central role for the serotonin transporter? *Pharmacol Ther* 2015; 147: 1-11.
17. Haim A, Albin-Brooks C, Sherer M, Mills E, Leuner B. The effects of gestational stress and Selective Serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment on structural plasticity in the postpartum brain – a translational model for postpartum depression. *Horm Behav* 2016; 77: 124-31.
18. Hanley GE, Smolina K, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan SG. Postpartum Hemorrhage and Use of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 127 (3): 553-61.
19. Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski KA, Gueorguieva R, Price LH, Epperson CN. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231 (5): 939-48.
20. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (2): 193-200.
21. Heinonen E, Blennow M, Blomdahl-Wetterholm M, Hovstadius M, Nasiell J, Pohanka A, Gustafsson LL, Wide K. Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77 (9): 1323-31.
22. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014; 384 (9956): 1775-88.
23. Hutcherson TC, Cieri-Hutcherson NE, Gosciak MF. Brexanolone for postpartum depression. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77 (5): 336-45.
24. Johansen RL, Mortensen LH, Andersen AM, Hansen AV, Strandberg-Larsen K. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of miscarriage – assessing potential biases. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29 (1): 72-81.
25. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, Doherty J, Epperson CN, Deligiannidis KM, Riesenberger R, Hoffmann E, Rubinow D, Jonas J, Paul S, Meltzer-Brody S. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* 2017a; 390 (10093): 480-89.
26. Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J, Raines S, Hoffmann E, Rubinow DR, Meltzer-Brody S. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol* 2017b; 32 (2).
27. Kessel JB, Simpson GM. *Tricyclic and tetracyclic drugs. Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995: 2096-112.
28. Kim JY, Son MJ, Son CY, Radua J, Eisenhut M, Gressier F, Koyanagi A, Carvalho AF, Stubbs B, Solmi M, Rais TB., Lee KH, Kronbichler A, Dragioti E, Shin JI, and Fusar-Poli P. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019; 6 (7): 590-600.
29. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455 (7215): 894-902.
30. Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17 (3): 255-61.
31. Latendresse G, Elmore C, Deneris A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression. *J Midwifery Womens Health* (2017); 62 (3): 317-28.
32. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16 (4): 383-406.
33. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for Perinatal Depression. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61 (3): 544-61.
34. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J and Kanes S. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* (2018); 392 (10152): 1058-70.
35. Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C, Boath E, Bradley E, Howard LM. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4 (4): Cd004363.
36. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med* 2018; 16 (1): 6.
37. National Collaborating Centre for Mental Health. *Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance*. In: National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, Leicester (UK): British Psychological Society 2007, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
38. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9: 379-407.
39. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 230-7.
40. Qiu W, Duarte-Guterman P, Eid RS, Go KA, Lamers Y, Galea LAM. Postpartum fluoxetine increased maternal inflammatory signalling and decreased tryptophan metabolism: Clues for efficacy. *Neuropharmacology* 2020; 175: 108174.
41. Salari AA, Fatehi-Gharehlar L, Motayaghani N, Homberg JR. Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression- and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring. *Behav Brain Res* 2016; 311: 354-67.

42. Samochowicz J, Rybakowski J, Galecki P, Szulc A, Rymaszewska J, Cubała WJ, Dudek D. Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: Treatment of depression. *Psychiatr Pol* 2019; 53 (2): 245-62.
43. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61 (7): 705-13.
44. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, te Winkel AG, Boer K, Casteelen G, van Weissenbruch MM. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2012); 97 (6): F472-6.
45. Spielman FJ, Mueller RA, Corke BC. Cerebrospinal fluid concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid in pregnancy. *Anesthesiology* (1985); 62 (2): 193-5.
46. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26 (1): 39-67.
47. Stewart DE, Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med* 2016; 375 (22): 2177-86.
48. Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84 (2): F134-5.
49. Suryawanshi O. 4th, Pajai S. A Comprehensive Review on Postpartum Depression. *Cureus* 2022; 14 (12): e32745.
50. Ter Horst PG, Jansman FG, van Lingen RA., Smit JP, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63 (4): 267-79.
51. Uguz F. Poor Feeding and Severe Sedation in a Newborn Nursed by a Mother on a Low Dose of Amitriptyline. *Breastfeed Med* 2017; 12: 67-8.
52. Ulrich S, Ricken R, Buspavanich P, Schlattmann P, Adli M. Efficacy and Adverse Effects of Tranylcypromine and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Depression: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40 (1): 63-74.
53. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (6): 1066-78.
54. Whitby DH, Smith KM. The use of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in women who are breastfeeding. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (3): 411-25.
55. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DK, Findling RL, Moses-Kolko EL. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (4): 353-60.
56. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL, Eng HF, Luther JF, Wisniewski SR, Costantino ML, Confer AL, Moses-Kolko EL, Famy CS, Hanusa BH. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 2013; 70 (5): 490-8.
57. Zhao C, Gammie SC. Glutamate, GABA, and glutamine are synchronously upregulated in the mouse lateral septum during the postpartum period. *Brain Res* 2014; 1591: 53-62.
58. Zheng W, Cai DB, Sim K, Ungvari GS, Peng XJ, Ning YP, Wang G, Xiang YT. Brexanolone for postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res* 2019; 279: 83-9.
59. ZULRESSO® *Safety Information*. Available at: <https://www.zulresso.com/about-zulresso/safety> (Accessed: 3 February 2023.)