

# DEPRESIONI POST-PARTAL (DPP), ROLI I NEUROSTEROIDEVE SI DHE PËRDORIMI I BREXANOLON-IT (BREX) PËR TRAJTIMIN E DEPRESIONIT POST-PARTAL



**Adrian Zhubi**  
Specialist i Psikiatrisë

Psychiatric Institute,  
University of Illinois, Chicago  
Linden Oaks Hospital at  
Edward-Elmhurst Health  
Northwestern Medicine  
Central DuPage Hospital  
OSF HealthCare Saint Elizabeth Medical Center

Qysh nga koha e Hipokratit është vërejtur lidhshmëria në mes të periudhës post-partale dhe çrregullimeve të disponimit. Kjo gjë ka bërë që në DSM-IV për herë të parë të definohet depresioni post-partal (DPP) si entitet i veçantë klinik që fillon brenda 4 javëve prej përfundimit të shtatzënisë, edhe pse kjo periudhë e vulnerabilitetit është më e gjatë se 4 javë, dhe sipas definicionit të WHO, AAP, ACOG etj mund të zgjas prej 6 muaj deri në 1 vjet. DPP është një gjendje e rëndë mentale që i afekton 10-20 % të femrave në nivel botëror.

Disa nga mekanizmat më të shpeshtë që implikohen në masë të madhe në zhvillimin e DPP janë: mekanizmat neuroendokrin (që përfshijnë rënien rapide të nivelit të estrogenit dhe progjesteronit në periudhën postpartale), disfunkcioni i boshtin HPA, ndryshimet në nivelin e neurosteroideve (allopregnanolone), mekanizmat neuroinflamatorë (rritja e numrit të qelizave T rregullatore, rritja e nivelit të IL-6 dhe TNF etj.), çrregullimet në transmisionin sinaptik (ulja e GABA, ngritja e GLUT), faktorët gjenetik etj.

Disa prej simptomave karakteristike të DPP janë: disponimi depresiv, ndjenja e prindërimit joadekuat, anhedonia, humbja e interesimit, çrregullimet e gjumit, humbja e apetitit, zvogëlimi i përqendrimit, si dhe shumë simptome tjera. Një grup i pacienteve me simptome të rënda të DPP mund të zhvillojnë ide suicidale të cilat në disa raste mund të progredojnë me tutje, duke arritur në nivel të ideve të infanticidit.

Instrumenti skrinues që përdoret më së shpeshti për të ndihmuar në diagnostifikimin e DPP-së është Edingburgh Postnatal Depression Scale. [Fig.1]

Trajektorët e simptomatologjisë së DPP mund të jenë ndryshme, duke filluar nga rastet kur pacientet të cilat fillimisht nuk prezantojnë më simptome të depresionit gjatë periudhës së shtatzënisë, por në periudhën post-partale (qysh në javët e para) manifestojnë zhvillim dramatik të simptomave të DPP-së. Në anën tjetër, një grup i pacienteve manifestojnë simptome të dukshme të depresionit gjatë periudhës së shtatzënisë, të cilat nëse nuk trajtohen me kohë dhe në mënyrë adekuate, mund të përkeqësohen në vazhdimësi gjatë periudhës post-partale. Është me interes të ceket se ajo që e diferencon në masë të madhe simptomatologjinë e depresionit madhor (para periudhës së shtatzënisë), në krahasim me DPP, është prezenca e simptomave të ankthit, të cilat janë të një karakteri më të theksuar në krahasim me ankthin në kontekst të gjendjes ko-morbide me depresion madhor. Për më tepër, ky lloj i ankthit mund të fitojë karakter të mendimeve obsesive, duke afektuar deri në 57% të pacienteve në periudhën post-partale. Në disa raste, këto mendime obsesive bëhen edhe më të theksuara, deri në atë masë sa që mund të arrijnë pragun

diagnostik të mjaftueshëm për t'u kualifikuar si sëmundje obsesivo-kompulsive, e që mund të manifestohen edhe me gjendje alarmuese siç është prezenca e ideve infanticide.

Studimet kanë vërtetuar së mostrajtimi i DPP mund t'i sjellë dëme afatgjate jo vetëm sa i përket lidhjes psikologjike nënë-fëmijë, por edhe zhvillimit të problemeve të sjelljes dhe atyre kognitive. Studimi i gjerë klinik STAR\*D, i cili ka pas për qëllim të hulumtoj efektshmërinë e psikotropeve antidepressive, ka treguar se në subgroupun e nënave që kanë arritur remision të simptomave të depresionit, fëmijët e këtyre nënave që janë monitoruar në vazhdimësi, kanë treguar zvogëlim të simptomave psikiatrike si rezultate të efektit pozitiv që ka pas trajtimi i simptomave të depresionit tek nënat e tyre. Është interesant të ceket së është vërtetuar edhe paraqitja e një entiteti të ri klinik që karakterizohet me simptome të depresionit patenal post-partal (të partnerit) në 24-50 % të rasteve, e që e ka si shkaktarë deprivimin nga gjumi, si dhe vështirësitë për t'u adaptuar me tranzicionin e të qenit prind.

Faktorët kryesor të rrezikut që ndikojnë në paraqitjen e DPP janë: prezenca e DPP-së në shtatzënitë e kaluara, prezenca e depresionit madhor rekurent, prezenca e depresionit gjatë shtatzënisë, prezenca e sëmundjes bipolare si dhe psikoza post-partale.

Faktorët tjetër që poashtu mund të kontribuojnë në paraqitjen e DPP-së janë: shtatzënia e padëshiruar, qëndrimi negativ ndaj shtatzënisë, frika nga procesi i lindjes, shëndeti jo i mirë perinatal (obeziteti, diabeti gjestacional ose pre-gjestacional, hipertensioni antenatal ose postanatal, infeksionet etj), konfliktet martesore, emigrimim gjatë shtatzënisë ose pas lindjes, mungesa a përkrahjes sociale, emocionale dhe financiare gjatë puerperiumit, mosha e re, statusi martesor (e pamartuar), multipariteti, dhuna nga partneri, historia e dhunës fizike dhe seksuale, pakënaqësia me figurën trupore, tiparet e personalitetit siç është neuroticizmi (gjendjet që përcjellën me ankth, bezdisje, zemërim, mërzi dhe ndjenjën e fajit), historia e paraqitjes së sindromit premenstrual dhe sëmundjes premenstruale disforike, ankthi perinatal, çrregullimet e gjumit, efekti sezonal etj.

**Mekanizmat hipotetik të depresionit të bazuar në deficitin e sistemin GABA si dhe roli i neurosteroideve**

Studimet e shumta kanë vërtetuar se tek depresioni ekzistojnë defekte të ndryshme funksionale të neurotransmisionit në sistemin GABA, duke përfshirë këtu uljen e nivelit GABA në tru, reduktimi i ekspresionit të GAD (enzim që e mundëson sintezën e GABA-se), reduktimi i densitetit të interneuroneve GABA si dhe reduktimi i ekspresionit dhe funksionit të receptorëve GABA-A.

Stresi është njëri ndër faktorët më të fuqishëm kontribuues në paraqitjen e depresionit. Në kushte të ekspozimit ndaj stresit akut vjen deri tek prishja e bilancit në dëm të sistemit GABA, duke e favorizuar sistemin GLUT e që ka si pasojë rritjen e transmetimit GLUT dhe inhibimin e transmissioinit GABA, i cili pastaj në mënyrë të pavarur prej stresit akut e inicion degradimin e mëtejshëm të sistemit inhibitor (si rezultate i mos aktivizimit të mjaftueshëm të GABA) si dhe aktivizimin kronik të boshtit HPA. Ky disbalanc sjellë deri tek rritja e lëndueshmërisë dhe krijimi i parakushteve për zhvillim të depresionit nëse stresi akut nuk eliminohet. [Fig.2].

Si rezultate i ekspozimit ndaj stresit kronik, vjen deri te krijimi i një balanci të rinjë gjendje homeostatike e re në mes të sistemit GABA dhe GLUT, por në një nivel më të ulët ( krahasuar me gjendjen "baseline"përpara ekspozimit ndaj stresit ) e që ka për pasojë çrregullimet në nivel të sinapsave, e që manifestohen me reduktimi të konektivitetit të zonave të ndryshme në tru, ndryshime këto që janë identifikuar në rast të depresionit. [Fig.2].

Si rezultat i potencimit të transmissioinit GABA përmes neurosteroidit allogenanolone (ALLO), vjen deri të rikuperimi i sistemit të transmissioinit sinaptik të sistemeve GABA dhe GLUT, e që ka për pasojë përmirësimin e simptomave të depresionit.

ALLO sintetizohet nga neuronet piramidale si rezultat i veprimit sekuencial të 2 enzimeve : 5  $\alpha$  reduktazë I dhe 3- hidroksi-steroidoksidoreduktazë, në progjesteron [Fig.3 ] . ALLO është prezent në neuronet GLUT në korteks, hipokampus dhe amigdala basolaterale, poashtu në neuronet e gjata GABA që projektohen në nukleuset talamike, striatum, amigdala centrale dhe cerebellum, por që nuk është prezent në qelizat gliale. ALLO është një ndër modulatorët alosterik më të fuqishëm me veprim në receptorët GABA-A sinaptik dhe ekstrasinaptik. Koncentrimi i ALLO-së në plazmë rritet në mënyrë paralele me progjesteronin përgjatë shtatzënisë duke arritur vlerat maksimale në trimestrin e 3-të, dhe pastaj bie në mënyrë rapide me fillimin e fazës post-partale. Hipotezat tregojnë se rënia e nivelit të ALLO-së në trurin e pacienteve që kanë simptoma të DPP-së është më e shpejtë në krahasim me femrat që nuk tregojnë shenja të DPP, e që si pasojë ka pamundësinë e efektit adekuat të ALLO në receptorët GABA-A . ALLO lidhet për receptorët GABA-A që përmbajnë subnjësitë  $\delta$ ,  $\alpha$ -4 dhe  $\alpha$ - 6 , dhe një kompozim i tillë i mundëson ALLO-së të veprojë në receptorët

sinaptik dhe ekstrasinpatik, në kontrast me benzodiazepinet që lidhen për receptorët GABA-A që përmbajnë subnjësitë  $\gamma$ -2 ,  $\alpha$ -1,  $\alpha$ - 3 dhe  $\alpha$ - 5 e që janë të lokalizuara brenda sinapses. Ky specifikitet i lidhjes për subnjësi të caktuara të receptorëve GABA-A e përcakton efektin terapeutik në simptomat e DPP, por edhe mungesën e efektit terapeutik të benzodiazepineve në trajtimin e simptomave të DPP ose depresionit madhorë. Veprimi i ALLO në sistemin GABA është i dyfishtë. Në njërin anë ALLO ndikon në zgjatjen e kohës së hapjes së kanaleve të Cl të lidhur me receptorët GABA, e që si rezultat i kësaj vjen deri te efekti i zgjatur inhibitor në komponentët post-sinaptike, dhe veprimi i dytë paraqitet në nivel ekstrasinaptik dhe bazohet në promovimin e ekspresioinit të receptorëve GABA-A.

Në laboratorin tonë, pranë Institutit Psikiatrik të Universiteti të Illinois në Chicago, është punuar për një kohë të gjatë në hulumtimin e mekanizmave të funksionimit të sistemit GABA si rezultat i veprimit të neurosteroidëve. Studimet e stresit kronik në modelin animal, që bazohen në paradigmen e izolimit social të minjve eksperimental për 4 javë, sjell deri te paraqitja e ndryshimeve në sjelle ( jo-stabile emocional, sjellja agresive, potencimi i aktivitetit lokomotor), rritje të nivelit të ankthit, frikës, depresioni, PTSD etj) si dhe ndryshime në ekspresioinit e ARNi të enzimit 5- $\alpha$  Reduktazë ( që është përgjegjës për sintezën e ALLO) të kauntifikuara me metodat biokimike dhe histologjike. Më specifikisht, izolimi social për 4 javë sjell deri tek ulja e ekspresioinit të 5- $\alpha$  Reduktazës i në neuronet piramidale GLUT në korteks dhe hipokampus, neurone këto që konvergjojnë në amigdala dhe në mënyrë përfundimtare e ulin kapacitetin inhibitor të GABA në nukleuset centrale të amigdales.

Për më tepër, grupet tjera hulumtuese kanë arritur të demonstrojnë se administrimi i ALLO përmes mikro infuzioneve ( në regjionin e amigdales ), para ose pas periudhës së stresit kronik ka arritur t'i zbus në masë të dukshme paraqitjen e simptomave të depresionit, duke e trasuar rrugën në drejtim të përdorimit klinik të analogëve të ALLO në trajtimin e depresionit post partal.

**Brexanolone (BREX): mekanizmi i veprimit, administrimi, efektet anësore dhe efekshmëria**

Deri vonë, në mungesë të njohurive në lidhje me mekanizmat patofiziologjik, trajtimi i simptomave të DPP është bërë me preparate farmakologjike të aprovuar nga FDA për trajtimin e depresionit madhorë,

siç janë SSRI/SNRI ( inhibitorët e ri-marrjes së serotoninës dhe norepinefrines ) dhe TCA ( antidepressantet treciklik). Problematika e trajtimit me antidepressant të tillë është shkallë e remisioinit prej vetëm 50 % si dhe kohëzgjatja prej 8-10 javëve derisa preparatet e tilla të arrijnë efektin terapeutik. Njohuritë e reja në sferën e steroidëve endogjene-neurosteroidëve kanë hapur rrugë të reja për zbulimin e preparateve me mekanizma të ri te veprimit, që kanë veprim më të shpejtë terapeutik si dhe shkallë më të lartë të remisioinit.

Në vitin 2019, FDA e aprovoj Brexanolon (ZULRESSO) si preparati i parë me indikacion specifik për trajtimin e DPP, përmes procedurës së përsheptuar të quajtur "breakthrough therapy designation". BREX është preparat parenteral, ekuivalent me neurosteroidin ALLO.

Në studimet e randomizuara, placebo vs kontroll, pacienteve me dg to DPP iu është administruar BREX në dosë inkrementale deri në 60 mcg/kg /orë. Rezultatet kanë treguar rënie signifikante të simptomave të depresionit të kuantifikuara me HAM-D ( Hamilton depression rating scale ). Është vërtetuar se Brex 90 mcg/kg/orë është doza ku efekti arrin platonë. Efekti antidepressiv është arritur brenda 60 orëve dhe ka qenë prezentë për 30 ditë.

BREX administrohet në mënyrë parenterale dhe vetëm në institucionet shëndetësore nën monitorimin e afërt nga specialistët mjekësor, duke qenë në përputhje të plotë me mekanizmin monitories REMS ( risk evaluation and mitigation strategy ). Pacientët që trajtohen me BREX kanë rrezik të shtuar për paraqitjen sedacion si dhe humbje të vetëdijes.

Administrimi i BREX behet sipas këtij protokollit:

-0- 4 orë: 30 mcg/kg/orë

-4 -24 orë: 60 mcg/kg/orë

-24-52 orë: 90 mcg/kg/orë

-52-56 orë: 60 mcg/kg/orë

-56-60 orë: 30 mcg/kg/orë

BREX lidhet në masë të gjerë me plazmën ( ~ 99%) dhe ka vëllimin të distribuimit prej 3L/kg që do të thotë se shpërndahet masovikisht nëpër inde. Gjysmë koha e eliminimit është 9 orë. BREX metabolizohet në mënyrë ekstrahepatike, jashtë sistemit Cytochrome P450, dhe kryesisht përmes këto-reduktimit dhe glukuronidimit. Kjo do të thotë se modifikimi i dozës nuk është i nevojshëm të rastet e pamjaftueshmërisë

së mëlçisë. Ekskretimi bëhet përmes fecesit ( 47%) dhe urinës ( 42 %). BREX depërton minimalisht edhe në qumështin e gjirit të nënës ( 1-2%). Efekte anësore të BREX janë: pre-sinkopa ( 13 %), marramendja (13%), sedacionin (21%), përgjumësia(21%) , xerostomia (3-11 %), humbje e vetëdijes(3-5 % ) , diarea (2-3 %)etj.

Për shkak të mundësisë së shkaktimit të sedacionin si dhe humbjes së vetëdijes, kërkohet që të bëhet përcjellja e vazhdueshme e saturimit me puls-oksimer dhe nëse paraqitet hipoksia, sedation i theksuar apo humbja e vetëdije, duhet që trajtimit të ndërpritet menjëherë.

Tashmë, studimet janë duke vazhduar në drejtim të zhvillimit të preparate që janë derivate të BREX por me të përshtatshme për përdorim si dhe me efekt të njëjtë në trajtimit e DPP-së.

## Referencat:

*Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience.* Lüscher B, Möhler H. *F1000Res.* 2019 May 29;8:F1000

*Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment.*Meltzer-Brody S, Kanes SJ.*Neurobiol Stress.* 2020 Feb 3;12:100212. doi: 10.1016/j.yn-str.2020.100212. eCollection 2020 May.PMID: 32435663

*Allopregnanolone: From molecular pathophysiology to therapeutics. A historical perspective.* Paul SM, Pinna G, Guidotti A.*Neurobiol Stress.* 2020 Mar 14;12:100215. doi: 10.1016/j.yn-str.2020.100215. eCollection 2020 May.

*Doen-regulation of neurosteroid biosynthesis in corticolimbic circuits mediates social isolation-induced behavior in mice.* Agís-Balboa RC, Pinna G, Pibiri F, Kadriu B, Costa E, Guidotti A.*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Nov 20;104(47):18736-41. doi: 10.1073/pnas.0709419104. Epub 2007 Nov 14.

*Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis.*Agís-Balboa RC, Pinna G, Zhubi A, Maluku E, Veldic M, Costa E, Guidotti A.*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Sep 26;103(39):14602-7. doi: 10.1073/pnas.0606544103. Epub 2006 Sep 19

*Postpartum depression.* Miller LJ.*JAMA.* 2002 Feb 13;287(6):762-5. doi: 10.1001/jama.287.6.762.

