

Przemysław Rupiński^{1–3}, Tadeusz Pietras³

Nowe leki przeciw depresji poporodowej: breksanolon i zuranolon

New drugs for postpartum depression: brexanolone and zuranolone

¹Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa, Polska

²Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, Polska

³II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Przemysław Rupiński, Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, ul. Świeradowska 43, 02-622 Warszawa, e-mail: rupinski@przemyslaw@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/PIPK.2025.0042>

ORCID iDs

1. Przemysław Rupiński  <https://orcid.org/0009-0002-3858-3216>

2. Tadeusz Pietras  <https://orcid.org/0000-0003-1771-3819>

Streszczenie

W artykule przedstawiono nowe leki na depresję poporodową – breksanolon i zuranolon, a następnie oceniono ich skuteczność oraz bezpieczeństwo na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Depresja poporodowa jest powszechnym zaburzeniem psychicznym dotyczącym kobiety po porodzie. Badania pokazują, że może dotyczyć nawet do 25% z nich. Breksanolon i zuranolon to nowe leki modulujące receptory GABA-A, oferujące potencjalnie szybsze i skuteczniejsze leczenie depresji poporodowej. Randomizowane badania kliniczne oraz późniejsze metaanalizy wykazały, że dożylnie podawany breksanolon powoduje istotne zmniejszenie objawów w ciągu 24 godzin, a efekty utrzymują się przez co najmniej 30 dni. Z kolei doustnie podawany zuranolon spowodował remisję objawów u 45% pacjentek po 15 dniach terapii, a efekty utrzymywały się przez co najmniej 45 dni. Breksanolon i zuranolon są obiecującymi opcjami terapeutycznymi dla kobiet cierpiących na depresję poporodową, oferując szybką i trwałą ulgę w objawach. Stosowanie tych leków stanowi znaczący postęp w farmakologicznym leczeniu depresji poporodowej, odpowiadając na krytyczną potrzebę szybkiego działania w porównaniu z tradycyjnymi lekami przeciwdepresyjnymi, które często wykazują efekt po wielu tygodniach przyjmowania. Oba leki są na ogół dobrze tolerowane, choć mogą powodować skutki uboczne, takie jak senność oraz bóle i zawroty głowy. Konieczne są dalsze badania, aby w pełni ocenić ich długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność.

Słowa kluczowe: depresja poporodowa, breksanolon, zuranolon

Abstract

This article presents two novel treatments for postpartum depression – brexanolone and zuranolone – and evaluates their efficacy and safety based on randomised clinical trials. Postpartum depression is a common mental health disorder affecting women after childbirth. Studies indicate that it may affect up to 25% of mothers in the postnatal period. Brexanolone and zuranolone are novel medications that act as modulators of GABA-A receptors, offering the potential for faster and more effective treatment. Randomised clinical trials and subsequent meta-analyses have demonstrated that intravenously administered brexanolone produces a significant reduction in symptoms within 24 hours, with effects lasting for at least 30 days. By contrast, orally administered zuranolone achieved symptom remission in 45% of patients after 15 days of therapy, with benefits persisting for at least 45 days. Brexanolone and zuranolone represent promising therapeutic options for women experiencing postpartum depression, offering both rapid and sustained relief of symptoms. These agents mark a significant advance in the pharmacological management of postpartum depression, addressing the critical need for faster onset of action compared with traditional antidepressants, which often require several weeks to exert an effect. Both drugs are generally well tolerated, although side effects such as drowsiness, headache, and dizziness may occur. Further studies are warranted to fully evaluate the long-term safety and efficacy of these novel treatments.

Keywords: postpartum depression, brexanolone, zuranolone

WPROWADZENIE

Depresja poporodowa (*postpartum depression*, PPD) jest powszechnym i poważnym zaburzeniem psychicznym, które powoduje znaczny dyskomfort u kobiet w okresie okołoporodowym. Już Hipokrates zauważył zmiany w nastroju u kobiet w połogu, ale dopiero w 1994 roku PPD została oficjalnie uwzględniona w klasyfikacji DSM-IV (Miller, 2002). W DSM-5-TR PPD jest wyszczególniona jako zaburzenie depresyjne z przebiegiem okołoporodowym.

Szacuje się, że zaburzenie to dotyka 5–25% kobiet po porodzie, przy czym wyższa częstotliwość występowania jest obserwowana w krajach rozwijających się. Podczas pandemii COVID-19 stwierdzono wzrost odsetka kobiet cierpiących na PPD do 34% (Chen *et al.*, 2022).

W toku badań zidentyfikowano szereg czynników ryzyka PPD, obejmujących zarówno aspekty biologiczne, jak i psychospołeczne. Do istotnych należą wcześniejsze epizody depresji (zarówno w ciąży, jak i poza nią), PPD w wywiadzie rodzinnym, zaburzenia lękowe w ciąży, młody wiek matki, niski status socjoekonomiczny, a także historia depresji w ciąży oraz stosowanie leków przeciwdepresyjnych przed ciążą. Ryzyko zwiększają także powikłania położnicze, takie jak cukrzyca ciążowa, stan przedrzucawkowy, konieczność hospitalizacji w czasie ciąży, cięcie cesarskie w trybie pilnym czy znieczulenie zewnątrzoponowe podczas porodu. Ponadto czynnikiem predysponującym może być płęć dziecka – część badań wskazuje na większe ryzyko PPD u matek chłopców. Ważnym czynnikiem ryzyka są stresujące wydarzenia życiowe, traumatyczne doświadczenia przed ciążą, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, a także problemy związane z laktacją i trudności ze snem w okresie poporodowym. Brak wsparcia społecznego, w tym niewystarczające wsparcie ze strony partnera, również zwiększa ryzyko PPD. Z kolei czynniki ochronne, takie jak silne wsparcie społeczne, stabilność emocjonalna, aktywność fizyczna oraz dobra jakość snu, mogą zmniejszać ryzyko rozwoju tego zaburzenia (Klein *et al.*, 2024).

Coraz więcej dowodów wskazuje na związek PPD ze spektrum zaburzeń dwubiegunowych. Badania przeprowadzone na populacji polskich pacjentek wykazały, że kobiety z dodatnim wynikiem w Edynburskiej Skali Depresji Poporodowej (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) znacznie częściej uzyskują również dodatni wynik w Kwestionariuszu Zaburzeń Nastroju (Mood Disorder Questionnaire, MDQ), co sugeruje, że u części pacjentek PPD może być pierwszym ujawnionym epizodem zaburzenia dwubiegunowego (Dudek *et al.*, 2014).

Ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego zaburzenia zostały powiązane niewystarczające wsparcie ze strony partnera, samotne macierzyństwo, palenie tytoniu w ciąży oraz wcześniejsze leczenie z powodu niepłodności.

PPD, oprócz obciążeń związanych z samą chorobą, może mieć również negatywne konsekwencje dla dziecka. Zaburzenia nastroju u matki osłabiają zdolność do budowania

prawidłowej więzi emocjonalnej, co może wpływać na rozwój dziecka w zakresie regulacji emocji oraz zdolności adaptacyjnych. Badania wskazują, że dzieci matek cierpiących na PPD mogą wykazywać trudności w nawiązywaniu i utrzymywaniu interakcji społecznych, a także być bardziej podatne na problemy emocjonalne, w tym zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych w późniejszym okresie życia (Jaeschke *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2022). Przegląd systematyczny 14 badań obejmujących 6 406 245 kobiet w ciąży oraz po porodzie wykazał, że średnia globalna częstota prób samobójczych wynosiła 680 na 100 000 (95-procentowy przedział ufności 0,10–4,69%) w okresie ciąży oraz 210 na 100 000 (95-procentowy przedział ufności 0,01–3,21%) w pierwszym roku po porodzie. Mimo że próby samobójcze i samobójstwa są relatywnie rzadkie w okresie okołoporodowym, eksperci podkreślają konieczność wdrażania skutecznych strategii prewencyjnych (Rao *et al.*, 2021). Warto również zauważyć, że samobójstwo stanowi aż 20% przypadków śmierci w okresie poporodowym, co podkreśla wagę wczesnej diagnozy i skutecznego leczenia PPD (Lindahl *et al.*, 2005).

W terapii farmakologicznej PPD jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej stosuje się leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), takie jak sertralina, paroksetyna, citalopram, escitalopram i fluoksetyna. Większość z nich, zwłaszcza sertralina i paroksetyna, charakteryzuje się niskim poziomem przenikania do mleka matki, co czyni je preferowanymi w terapii kobiet karmiących. Sertralina (L2 w klasyfikacji Hale'a) jest jednym z najczęściej stosowanych leków w czasie laktacji, ponieważ jej poziom w mleku matki jest niski, a ryzyko działań niepożądanych u niemowląt minimalne (Den Besten-Bertholee *et al.*, 2024; Drugs and Lactation Database: Sertraline, 2025).

Paroksetyna (L2) również ma niski poziom przenikania do mleka, chociaż w rzadkich przypadkach u niemowląt mogą wystąpić łagodne działania niepożądane, takie jak drażliwość lub trudności z karmieniem (Drugs and Lactation Database: Paroxetine, 2025).

Citalopram i escitalopram (L2) przenikają do mleka matki, ale ich stężenie jest stosunkowo niskie, a ryzyko działań niepożądanych u niemowląt niewielkie. Niemowlęta karmione piersią przez matki przyjmujące te leki rzadko wykazują zauważalne efekty, takie jak nadmierna senność czy drażliwość, a poważne działania niepożądane związane z rozwojem nie występują (Drugs and Lactation Database: Citalopram, 2025; Escitalopram, 2025).

Również fluoksetyna (L2) uznawana jest za bezpieczny wybór w laktacji, jednak jej długi okres półtrwania oraz obecność aktywnego metabolitu – norfluoksetyny – mogą prowadzić do wyższych stężeń we krwi niemowląt. W związku z tym niektórzy eksperci zalecają ostrożność, zwłaszcza u niemowląt w pierwszych miesiącach życia. Choć fluoksetyna ma klasyfikację L2, może być mniej preferowana niż inne SSRI z powodu ryzyka kumulacji leku w organizmach niemowląt (Drugs and Lactation Database: Fluoxetine, 2025).

Nortryptylina (L2), trójkładnikowy lek przeciwdepresyjny, należy do preferowanych leków w laktacji. Charakteryzuje się niskim poziomem przenikania do mleka matki, a ryzyko działań niepożądanych jest minimalne. To jeden z najbezpieczniejszych leków w tej grupie i stosunkowo często wybierany w terapii PPD u kobiet karmiących (Drugs and Lactation Database: Nortriptyline, 2025).

Leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), takie jak wenlafaksyna (L2) i duloksetyna (L3), również są stosowane w terapii PPD, ale należy zachować ostrożność w ich przypadku, szczególnie u wcześniaków lub niemowląt z objawami nadmiernej senności. Wenlafaksyna i duloksetyna przechodzą do mleka matki, a ich metabolity są obecne w organizmach niemowląt, co wymaga monitorowania (Drugs and Lactation Database: Venlafaxine, 2025). Mirtazapina (L3) jest stosunkowo bezpieczna w laktacji, chociaż dane dotyczące jej stosowania są ograniczone. W przypadku mirtazapiny, podobnie jak innych leków, ważne jest monitorowanie niemowląt pod kątem ewentualnych działań niepożądanych (Hale i Krutsch, 2022; Ostfeld *et al.*, 2025).

Patofizjologia PPD jest złożona i nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Istnieją jednak dowody sugerujące, że czynniki biologiczne, takie jak hormony, genetyka oraz funkcjonowanie układu odpornościowego, mogą odgrywać znaczącą rolę w jej rozwoju. Szczególną uwagę poświęca się hormonom reprodukcyjnym, które są uważane za ważne w etiologii PPD ze względu na ich wpływ na procesy emocjonalne, poziom pobudzenia, funkcje poznawcze oraz motywację (Schiller *et al.*, 2015).

Wiele badań wykazało, że zmiany poziomu allopregnanolonu, głównego metabolitu progesteronu, mogą mieć istotny wpływ na rozwój PPD. Allopregnanolon działa jako modulator receptorów γ -aminomasłowych (GABA), które są związane zarówno z lękiem, jak i z depresją. Ostatnie badania sugerują, że gwałtowny spadek poziomu allopregnanolonu po porodzie może być czynnikiem wyzwalającym PPD (mechanizmy związane z receptorami GABA) (Epperson *et al.*, 2006). W 2019 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków zatwierdziła dożylny allopregnanolon jako terapię PPD (Sage Therapeutics, 2019; U.S. Food and Drug Administration, 2019), a w 2023 roku zaakceptowała również stosowany doustnie zuranolon (U.S. Food and Drug Administration, 2023). W dalszej części pracy omówione zostaną oba leki oraz dotyczące ich badania.

METODOLOGIA

Przegląd obejmował wyszukiwanie literatury w bazach danych medycznych, takich jak PubMed, z użyciem terminów „breksanolon” i „zuranolon”. Wybrano wyłącznie randomizowane badania kliniczne (*randomised controlled trials*, RCT) dotyczące zastosowań psychiatrycznych, odrzucając prace o zastosowaniach niepsychiatrycznych. Po usunięciu duplikatów i ujednoliceniu badań odnoszących się

do tych samych prób klinicznych przeanalizowano metodologię, populację badanych, interwencje, wyniki oraz zgłaszane działania niepożądane. Wyniki opisano narracyjnie, podkreślając kluczowe ustalenia, różnice między badaniami oraz potencjalne implikacje kliniczne.

Breksanolon

Breksanolon (dawniej SAGE-547) jest wodnym preparatem allopregnanolonu na bazie β -cyklodekstryny, który można podawać dożylnie, co pozwala na uzyskanie stabilnego poziomu w surowicy. Jest chemicznie identyczny z naturalnie wytwarzanym allopregnanolonem, neurosteroidem, który odgrywa ważną rolę w regulacji nastroju, zwłaszcza w okresie poporodowym. Allopregnanolon ma słabą biodostępność po podaniu doustnym i jest szybko metabolizowany, co sprawia, że stosowanie go w postaci dożylnej pozwala na uzyskanie terapeutycznego efektu w krótkim czasie, skutecznie kompensując spadek poziomu neurosteroidów po porodzie.

Mechanizm działania breksanolonu w leczeniu PPD nie jest jeszcze do końca poznany, ale uważa się, że jego działanie wiąże się z aktywnością receptora GABA-A. Breksanolon, w przeciwieństwie do benzodiazepin, działa na obydwa podtypy receptorów GABA-A – synaptyczne oraz ekstrasympaptyczne – co wpływa na różne aspekty aktywności GABA-ergicznej, zarówno fazową (synaptyczną), jak i toniczną (ekstrasynaptyczną). Taka różnica w mechanizmie działania może tłumaczyć szybszy i długotrwały efekt przeciwdepresyjny breksanolonu w leczeniu PPD w porównaniu z lekami działającymi głównie na receptory synaptyczne, takimi jak benzodiazepiny, które są stosowane głównie w leczeniu stanów lękowych, ale mają ograniczony wpływ na toniczną aktywność GABA-ergiczną (Chuang i Reddy, 2018).

Breksanolon w leczeniu PPD mógłby potencjalnie zrekomensować gwałtowny spadek poziomu allopregnanolonu po porodzie, zapewniając dawki porównywalne z endogennymi stężeniami tego neurosteroidu w trzecim trymestrze ciąży (Kanes *et al.*, 2017a).

Opublikowano trzy RCT dotyczące breksanolonu, z czego dwa koncentrowały się na ciężkiej PPD, a jedno obejmowało grupę z umiarkowaną PPD (tab. 1).

We wszystkich trzech badaniach zastosowano schemat stopniowego zwiększania i zmniejszania dawki leku: 30 $\mu\text{g/kg/h}$ – 60 $\mu\text{g/kg/h}$ – 30 $\mu\text{g/kg/h}$ lub 30 $\mu\text{g/kg/h}$ – 60 $\mu\text{g/kg/h}$ – 90 $\mu\text{g/kg/h}$ – 60 $\mu\text{g/kg/h}$ – 30 $\mu\text{g/kg/h}$.

Remisję definiowano jako obniżenie wyniku na Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) o 50%.

Wyniki badań RCT

1. Kanes i wsp. (2017b):

- W badaniu tym osiągnięto statystycznie istotne obniżenie nasilenia objawów ciężkiej PPD dzięki breksanolonowi w dawce maksymalnej 90 $\mu\text{g/kg/h}$ w porównaniu z placebo po 24 godzinach. Efekt ten utrzymał się w trzydziestodniowej obserwacji *follow-up*.

Publikacja	Próba badawcza (breksanolon vs placebo)	Wskazanie	Dawka	Czas trwania badania	Badanie
Kanes <i>et al.</i> (2017b)	10/11	Ciężka depresja poporodowa	30–90 µg/kg/h	Do 30 dni	NCT02614547
Meltzer-Brody-1 (2018)	54/54	Umiarkowana depresja poporodowa	30–90 µg/kg/h	Do 30 dni	NCT02942017
Meltzer-Brody-2 (2018)	46/92	Ciężka depresja poporodowa	30–60, 30–90 µg/kg/h	Do 30 dni	NCT02942004

Tab. 1. RCT na temat breksanolonu

2. Meltzer-Brody i wsp. (2018):

- Badanie obejmowało pacjentki z ciężką PPD, które otrzymały wlew o dawce maksymalnej 60 µg/kg/h oraz 90 µg/kg/h, oraz pacjentki z umiarkowaną PPD, którym podawano wlew z dawką maksymalną 90 µg/kg/h;
- Tylko pacjentki z ciężką PPD, przyjmujące breksanolon w dawce maksymalnej 60 µg/kg/h, uzyskały podobny efekt jak w badaniu Kanesa i wsp. (2017b);
- W obu grupach przyjmujących breksanolon w dawce maksymalnej 90 µg/kg/h zaobserwowano statystycznie istotną różnicę względem placebo po zakończeniu sześćdziesięciogodzinnej wlewu. Efekt ten utrzymał się w trzydziestodniowej obserwacji *follow-up* jedynie w grupie z ciężką PPD;
- W grupie z umiarkowaną PPD poziom nasilenia depresji, mierzony kwestionariuszem HAM-D, nie wykazał statystycznie istotnej różnicy względem grupy kontrolnej, chociaż efekt ten był zaobserwowany między drugim a siódmym dniem od rozpoczęcia leczenia breksanolonem.

Metaanalizy

1. Zheng i wsp. (2019):

- Wykazano, że statystycznie istotna przewaga breksanolonu rozpoczęła się już w ciągu 24 godzin, osiągnęła szczyt w ciągu 36 godzin i utrzymywała się przez 7 dni. Krótkotrwała remisja rozpoczęła się po 24 godzinach, osiągnęła szczyt po 60 godzinach i trwała do 72 godzin. Efekt ten porównano do działania antydepresyjnego pojedynczego wlewu ketaminy (Kishimoto *et al.*, 2016).

2. Gerbasi i wsp. (2021):

- Badacze biorący udział w trzech wcześniej wspomnianych RCT przeprowadzili metaanalizę, w której wykazali, że antydepresyjny efekt breksanolonu utrzymuje się przez co najmniej 30 dni. Stwierdzili również, że efekt breksanolonu utrzymuje się dłużej niż efekt pojedynczego wlewu ketaminy.

Działania niepożądane breksanolonu

W przypadku breksanolonu odnotowano działania niepożądane oraz poważne zdarzenia niepożądane. W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były senność, bóle głowy, suchość w ustach i sedacja. Inne działania niepożądane obejmowały myśli samobójcze, zawroty głowy, omdlenia, tachykardię i uderzenia gorąca. U jednej pacjentki wystąpiła ciężka senność, która spowodowała mniej niż minutę bezdechu podczas podawania leku (Reddy *et al.*, 2023).

Zuranolon

Zuranolon (wcześniej SAGE-217) jest syntetycznym pozytywnym allosterycznym modulatorem receptora GABA-A, selektywnym dla tego receptora. W przeciwieństwie do benzodiazepin, które działają głównie na synaptyczne receptory GABA-A, zuranolon wpływa zarówno na synaptyczne, jak i na ekstrasynaptyczne receptory GABA-A, co umożliwia szerszy wpływ na aktywność GABA-ergiczną. Zuranolon zwiększa pobudzenie zarówno receptorów synaptycznych zawierających podjednostkę γ , jak i receptorów pozasynaptycznych zawierających podjednostkę σ , co zapewnia pełniejszą modulację aktywności GABA-ergicznej (zarówno fazowej, jak i tonicznej).

Dodatkowo zuranolon działa synergistycznie z diazepamem w sposób niekonkurencyjny. Dzięki ulepszonym właściwościom farmakokinetycznym zuranolon może być stosowany doustnie, co poprawia jego dostępność terapeutyczną w porównaniu z innymi neurosteroidami, takimi jak allopregnanolon, który ma słabą biodostępność po podaniu doustnym i jest szybko metabolizowany (Althaus *et al.*, 2020; Marecki *et al.*, 2023).

Opublikowano osiem RCT dotyczących zuranolonu. Dwa badania koncentrowały się na PPD, pięć na leczeniu ogólnych epizodów depresji, a jedno na bezsenności (tab. 2). Dodatkowo przeprowadzono jedno otwarte badanie podłużne. W badaniach zuranolon podawano doustnie w dawkach 20–50 mg na dobę.

Badania ROBIN i SKYLARK, dotyczące PPD, wykazały skuteczność zuranolonu w porównaniu z placebo. W badaniu ROBIN remisję osiągnięto u 45% pacjentów po 15 dniach przyjmowania zuranolonu w dawce 30 mg dziennie, w porównaniu z 23% w grupie kontrolnej. Po 45 dniach remisję zaobserwowano u 52% pacjentów w grupie leczonej i 30% w grupie kontrolnej. W badaniu SKYLARK, w którym pacjenci otrzymywali 50 mg zuranolonu dziennie, 27% osiągnęło remisję po 15 dniach, a 44% po 45 dniach, w porównaniu z odpowiednio 17% i 29% w grupie placebo. Remisję definiowano jako obniżenie wyniku na skali HAM-D o 50%.

Metaanaliza przeprowadzona przez Li i wsp. (2024) potwierdziła skuteczność zuranolonu w leczeniu PPD, co wykazano w badaniach ROBIN i SKYLARK.

Zuranolon był również badany pod kątem ogólnych epizodów depresyjnych. Badania wykazały, że jego działanie przeciwdepresyjne obserwowano już trzeciego dnia leczenia, a efekty te utrzymywały się przez co najmniej dwa tygodnie. Nie zaobserwowano jednak istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z placebo w dniach 42./43.

Publikacja	Próba badawcza (zuranolon vs placebo)	Czas trwania terapii	Wskazanie	Dawka	Lokalizacja	Badanie kliniczne
Gunduz-Bruce <i>et al.</i> (2019); Suthoff <i>et al.</i> (2022)	45/45	Do 42. dnia	Depresja	30 mg/dzień	USA	201B (NCT03000530)
Werneburg <i>et al.</i> (2020)	380/190	Do 182. dnia	Depresja	20, 30 mg/dzień	USA	MOUNTAIN (NCT03672175)
Cutler <i>et al.</i> (2023)*	924	Po roku	Depresja	30, 50 mg/dzień	USA	SHORELINE (NCT03864614)
Deligiannidis <i>et al.</i> (2021)	77/76	Do 45. dnia	Depresja poporodowa	30 mg/dzień	USA	ROBIN (NCT02978326)
Bullock <i>et al.</i> (2022)	86/41	Po 7 dniach	Bezsenna	30–45 mg/dzień	USA	NCT03284931
Deligiannidis <i>et al.</i> (2023a); Deligiannidis <i>et al.</i> (2023b)	98/98	Do 45. dnia	Depresja poporodowa	50 mg/dzień	USA, UK, Spain	SKYLARK (NCT04442503)
Clayton <i>et al.</i> (2023)	266/268	Do 42. dnia	Depresja	50 mg/dzień	USA	WATERFALL (NCT04442490)
Kato <i>et al.</i> (2023)	167/83	Do 99. dnia	Depresja	20, 30 mg/dzień	Japan	JapicCTI-205276
Parikh <i>et al.</i> (2024)	212/218	Do 42. dnia	Depresja	50 mg/dzień + leki przeciwdepresyjne	USA	CORAL (NCT04476030)

* Badanie open-label.

Tab. 2. RCT na temat zuranolonu

W 2024 roku opublikowano badanie Parikha i wsp., w którym porównywano zuranolon podawany wraz z tradycyjnymi lekami przeciwdepresyjnymi (*antidepressant therapies*, ADT) z placebo podawanym wraz z ADT. Badanie wykazało, że połączenie zuranolonu z ADT było bardziej skuteczne niż placebo z ADT w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia (Parikh *et al.*, 2024).

Badanie Bullock i wsp. (2022) koncentrowało się na aspekcie bezsenności. Wykazano, że zuranolon w dawkach 30 mg i 45 mg znacząco poprawił jakość snu w porównaniu z placebo. Mediana skuteczności snu wyniosła 84,6% i 87,6% dla zuranolonu, w porównaniu z 72,9% dla placebo. Czas budzenia zmniejszył się do 55,0 min (30 mg) i 42,5 min (45 mg) w porównaniu z 113,0 min dla placebo. Całkowity czas snu wzrósł do 406,3 min (30 mg) i 420,3 min (45 mg) w porównaniu z 350,0 min dla placebo.

Porównanie kosztów i efektywności leczenia PPD zuranolonem i SSRI

W kontekście leczenia PPD badanie O'Callaghana i wsp. (2024) porównuje zuranolon z tradycyjnymi SSRI pod kątem efektywności kosztowej w Stanach Zjednoczonych. Zuranolon, mimo wyższych kosztów bezpośrednich leczenia (15 902 USD za czternastodniową kurację), okazał się bardziej efektywny kosztowo w długoterminowym leczeniu PPD. Badanie wykazało, że zuranolon, dzięki szybszemu uzyskaniu efektu terapeutycznego, prowadził do niższych całkowitych kosztów zdrowotnych, w tym zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz redukcji strat związanych z nieobecnościami w pracy i niższą efektywnością pracy. Zuranolon wykazał również korzystniejsze wyniki pod względem jakości życia (*quality-adjusted life year*, QALY), co sugeruje, że szybka poprawa stanu zdrowia pacjentek może zmniejszyć długoterminowe koszty społeczne i zdrowotne związane z PPD. Zuranolon zapewnia bardziej

zrównoważony stosunek kosztów do jakości życia w porównaniu z SSRI, co czyni go lepszym rozwiązaniem, szczególnie w kontekście szybszego powrotu do zdrowia i mniejszych wydatków związanych z leczeniem.

Działania niepożądane zuranolonu

We wszystkich uwzględnionych badaniach zgłaszano zdarzenia niepożądane podczas podawania zuranolonu lub placebo. W szczególności senność, zawroty głowy i sedacja występowały częściej w grupie zuranolonu niż w grupie placebo. Nie było jednak znaczącej różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych między obiema grupami. Dodatkowo częstość występowania infekcji, bólu głowy, nudności, biegunki i zmęczenia nie różniła się istotnie pomiędzy osobami przyjmującymi zuranolon i placebo (Li *et al.*, 2024).

PODSUMOWANIE

Breksanolon i zuranolon to innowacyjne leki na PPD, które działają poprzez modulację receptorów GABA-A. Badania kliniczne potwierdziły ich skuteczność w szybkim redukowaniu objawów depresyjnych, z breksanolem podawanym dożylnie i zuranolonem doustnie. Oba leki są na ogół dobrze tolerowane, choć mogą występować skutki uboczne. Ich wprowadzenie daje nowe możliwości terapeutyczne dla kobiet z PPD, jednak konieczne są dalsze badania, aby w pełni ocenić ich długoterminowe korzyści i ryzyko.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu: PR. Krytyczne zrecenzowanie artykułu zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: TP.

Piśmiennictwo

- Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM et al.: Preclinical characterization of zuranone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABA-A receptor positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 2020; 181: 108333.
- Bullock A, Gunduz-Bruce H, Zammit GK et al.: A phase 1 double-blind, placebo-controlled study of zuranone (SAGE-217) in a phase advance model of insomnia in healthy adults. *Hum Psychopharmacol* 2022; 37: e2806.
- Chen Q, Li W, Xiong J et al.: Prevalence and risk factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic: a literature review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 2219.
- Chuang SH, Reddy DS: Genetic and molecular regulation of extrasynaptic GABA-A receptors in the brain: therapeutic insights for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 364: 180–197.
- Clayton AH, Lasser R, Parikh SV et al.: Zuranone for the treatment of adults with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Am J Psychiatry* 2023; 180: 676–684.
- Cutler AJ, Mattingly GW, Kornstein SG et al.: Long-term safety and efficacy of initial and repeat treatment courses with zuranone in adult patients with major depressive disorder: interim results from the open-label, phase 3 SHORELINE study. *J Clin Psychiatry* 2023; 85: 23m14845.
- Deligiannidis KM, Citrome L, Huang MY et al.: Effect of zuranone on concurrent anxiety and insomnia symptoms in women with postpartum depression. *J Clin Psychiatry* 2023a; 84: 22m14475.
- Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H et al.: Effect of zuranone vs placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 951–959.
- Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B et al.: Zuranone for the treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2023b; 180: 668–675.
- Den Besten-Bertholee D, Touw DJ, Damer EA et al.: Sertraline, citalopram and paroxetine in lactation: passage into breastmilk and infant exposure. *Front Pharmacol* 2024; 15: 1414677.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Citalopram [Updated 2025 Jan 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Escitalopram [Updated 2025 Jan 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Fluoxetine [Updated 2025 Jan 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Nortriptyline [Updated 2024 Aug 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Paroxetine [Updated 2025 Jan 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Sertraline [Updated 2025 Jan 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Venlafaxine [Updated 2024 Dec 15]. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD 2006–.
- Dudek D, Jaeschke R, Siwek M et al.: Postpartum depression: identifying associations with bipolarity and personality traits. Preliminary results from a cross-sectional study in Poland. *Psychiatry Res* 2014; 215: 69–74.
- Epperson CN, Gueorguieva R, Czarkowski KA et al.: Preliminary evidence of reduced occipital GABA concentrations in puerperal women: a 1H-MRS study. *Psychopharmacology* 2006; 186: 425–433.
- Gerbas ME, Meltzer-Brody S, Acaster S et al.: Brexanolone in postpartum depression: *post hoc* analyses to help inform clinical decision-making. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30: 385–392.
- Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I et al.: Trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder. *N Engl J Med* 2019; 381: 903–911.
- Hale TW, Krusch K: Hale's Medications & Mothers' Milk. Eurospan, 2022.
- Jaeschke R, Siwek M, Dudek D: Review article: Postpartum mood disorders – update 2012. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2012; 7: 113–121.
- Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H et al.: Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* 2017a; 390: 480–489.
- Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J et al.: Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol* 2017b; 32: e2576.
- Kato M, Nakagome K, Baba T et al.: Efficacy and safety of zuranone in Japanese adults with major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023; 77: 497–509.
- Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K et al.: Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med* 2016; 46: 1459–1472.
- Klein S, Błażek M, Świetlik D: Risk and protective factors for postpartum depression among Polish women – a prospective study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2024; 45: 2291634.
- Li Z, Wu Q, Peng P et al.: Efficacy and safety of zuranone for the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2024; 331: 115640.
- Lindahl V, Pearson JL, Colpe LJ: Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2005; 8: 77–87.
- Liu X, Wang S, Wang G: Prevalence and risk factors of postpartum depression in women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2022; 31: 2665–2677.
- Marecki R, Kałuska J, Kolanek A et al.: Zuranone – synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1298359.
- Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R et al.: Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392: 1058–1070.
- Miller LJ: Postpartum depression. *JAMA* 2002; 287: 762–765.
- O'Callaghan L, Chertavian E, Johnson SJ et al.: The cost-effectiveness of zuranone versus selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of postpartum depression in the United States. *J Med Econ* 2024; 27: 492–505.
- Ostenfeld A, Lyngholm S, Christensen SE et al.: Mirtazapine in pregnancy and lactation: a systematic review of adverse outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 2025; 151: 6–32.
- Parikh SV, Aaronson ST, Mathew SJ et al.: Efficacy and safety of zuranone co-initiated with an antidepressant in adults with major depressive disorder: results from the phase 3 CORAL study. *Neuropsychopharmacology* 2024; 49: 467–475.
- Rao W, Yang Y, Tian J et al.: Worldwide prevalence of suicide attempt in pregnant and postpartum women: a meta-analysis of observational studies. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2021; 56: 711–720.
- Reddy DS, Mbilinyi RH, Estes E: Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology* 2023; 40: 1841–1863.
- Sage Therapeutics: Sage Therapeutics announces FDA approval of ZULRESSO™ (brexanolone) injection, the first and only treatment specifically indicated for postpartum depression [Press release]. 2019. Available from: <https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-announces-fda-approval-zulressotm-brexanolone>.

- Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinov DR: The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectrums* 2015; 20: 48–59.
- Suthoff E, Kosinski M, Arnaud A et al.: Patient-reported health-related quality of life from a randomized, placebo-controlled phase 2 trial of zuranolone in adults with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2022; 308: 19–26.
- U.S. Food and Drug Administration: FDA approves first oral treatment for postpartum depression. 2023. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression>.
- Werneburg B, Clayton AH, Lasser R et al.: The GABAA receptor positive allosteric modulator zuranolone in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 40 (Suppl 1): S176–S177.
- Zheng W, Cai DB, Zheng W et al.: Brexanolone for postpartum depression: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res* 2019; 279: 83–89.