

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

Depressione post-partum: dai limiti dei trattamenti tradizionali

all'introduzione dello zuranolone

Relatore

Prof. Terrazzino Salvatore

Candidato

Maffei Edoardo

Anno Accademico 2024/2025

SESSIONE STRAORDINARIA

Abbreviazioni

ACTH=ormone adrenocorticotropo

ALLO=Allopregnanolone

AUC=Area sotto la curva

BCT=terapia cognito-comportamentale

BDI =Beck Depression Inventory

BDP= psicoterapia dinamica breve

BDZ=benzodiazepine

BRX= Brexanolone

CGI= Clinical Global Impression

CGI-I=Clinical Global Impression Improvement

Cmax= Concentrazione plasmatica massima

COMT=Catecolo-O-metiltransferasi

CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials

CRH= ormone di rilascio della corticotropina

CTB= terapia cognitivo-comportamentale

CYP= citocromo P450

C-SSRS=Columbia- Suicide Severity Rating Scale

DPP= Depressione post-Partum

DSM-IV-TR =Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition, Text Revision

DSM-5= Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quinta edizione

ECG= Elettrocardiogramma

EPDS= Edinburgh Postnatal Depression Scale

FDA= Food and Drug Administration

GABA= acido γ -amminobutirrico

GABA-A= Recettore dell'acido -amminobutirrico di tipo A

GAD-7= Generalized Anxiety Disorder-7

HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale

HAMD= Hamilton Rating Scale for Depression

Hmg-CoA= 3-idrossi-3-metilglutaril CoA

HPA=asse ipotalamo-ipofisi-surrene

HRSD=Hamilton Rating Scale for Depression

ICD-11=International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 11th Revision

IMAO=inibitori delle monoamino ossidasi

IMM=inner mitochondrial membrane

IPSC=corrente postsinaptica inibitoria

IPT=Psicoterapia Interpersonale

ISI=Insomnia Severity Index

ISS=Istituto Superiore di Sanità

LAL=lipasi acida lisosomiale

LDL= Low-Density Lipoprotein

MAO-A=Monoamino ossidasi A

MD=differenza media

MDD= Disturbo depressivo maggiore

M.I.N.I.=Mini-International Neuropsychiatric Interview

NAM=modulatori allosterici negativi

NAS= steroide neuroattivo

NET= Noradrenaline Transporter

NMDA=N-metil-D-aspartato

NPC1=proteina transmembrana Niemann Pick tipo C 1

OMM=outer mitochondrial membrane

OMS =Organizzazione Mondiale della Sanità

PAM= modulatori allosterici positivi

PHQ-2=Patient Health Questionnaire- 2

PHQ-9= Patient Health Questionnaire-9

PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index

PWC-20= Physician Withdrawal checklist

RCT=studi clinici randomizzati controllati

RDC=Research Diagnostic Criteria

REMS= Residenze per l'Esecuzione delle Misure di Sicurezza

RID=dose giornaliera relativa

SAE= Evento avverso grave

SCID=intervista Clinica Strutturata per *il DSM-IV*

SERT= Serotonin Transporter

SIGH-SAD=Hamilton Depression Scale-Seasonal Affective Disorder Version

SMD= Differenza media standardizzata

SNRI= Inibitori della Ricaptazione di Serotonina e Noradrenalina

SSRI= Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina

StAR=Steroidogenic acute regulatory protein

TCA=antidepressivi triciclici

TEAE=Eventi avverso emergente nel trattamento

TPH2= Triptofano Idrossilasi 2

WLC=gruppo di controllo in lista d'attesa

3 β -HSD= 3 β idrossisteroide deidrogenasi

5 α -DHP=5 α -diidroprogesterone

5 β -DHP=5 β -diidroprogesterone

Indice	
1	Introduzione 7
2	La Depressione post- partum..... 8
2.1	Manifestazione clinica con sintomi 10
2.2	Fisiopatologia della DPP..... 12
2.3	Scale per lo screening della DPP 15
3	Approcci terapeutici tradizionali e relativi limiti 18
3.1	Psicoterapia 18
3.2	Terapia con Antidepressivi Serotoninergici (SSRI, SNRI)..... 25
3.3	Interazioni farmacologiche tra madre e bambino conseguenti l'uso di queste molecole 29
4	Steroidi neuroattivi..... 34
4.1	Brexanolone 38
4.1.1	Approvazione e modalità di somministrazione 38
4.1.2	Farmacocinetica 39
4.1.3	Meccanismo d'azione 41
4.2	Efficacia e sicurezza del brexanolone 41
4.3	Limiti della terapia con brexanolone e conclusioni 45
5	Zuranolone..... 46
5.1	Sviluppo e caratterizzazione 46
5.2	Farmacocinetica 48
5.2.1	Struttura chimica..... 48
5.2.2	Posologia e modalità di somministrazione 49
5.2.3	Assorbimento 49
5.2.4	Distribuzione..... 50
5.2.5	Metabolismo 50
5.2.6	Eliminazione 50
5.2.7	Interazioni Farmacologiche 50
5.2.8	Aggiustamenti posologici 51
5.3	Meccanismo d'azione 51
5.4	Efficacia e Sicurezza nei trial clinici 52
5.5	Effetti collaterali dello zuranolone..... 62

6	Conclusioni	63
7	Bibliografia	64
8	Sitografia.....	77

1 Introduzione

La Depressione Post- Partum (DPP), è un disturbo depressivo che viene maggiormente riscontrato nel periodo perinatale, ovvero il periodo che precede e segue immediatamente la nascita. Risulta essere una delle complicanze più frequenti, soprattutto tra le neomamme della società attuale e molto spesso non viene riconosciuta tempestivamente e non trattata come una vera e propria patologia. Infatti, colpisce circa il 10-15% delle donne nei Paesi in via di sviluppo, anche se alcuni dati attestano fino al 20%. Nonostante ciò, viene spesso sottodiagnosticata. Alla base c'è un problema di scarsa consapevolezza di segni e sintomi che colpiscono le neomamme, che vengono confusi, o ancora peggio non considerati, data la scarsa conoscenza di tale patologia da parte degli operatori sanitari. La complessità della diagnosi è ancora più aggravata da fattori di rischio, quali storie passate di disturbi dell'umore, predisposizioni genetiche, variazioni ormonali che non vengono prese in considerazione dalle stesse pazienti e che sfociano poi in suddetto disturbo.

La terapia classica si basa fundamentalmente su interventi di psicoterapia e sull'impiego degli antidepressivi serotoninergici, in particolare gli SSRI e gli SNRI che, tuttavia, presentano alcune limitazioni sia per la mamma, con un'efficacia piuttosto limitata e tempi di risposta prolungati, sia per il figlio, con il conseguente passaggio delle molecole nel latte ed il rischio di effetti avversi, come sottolineato dalla revisione di Kaufman Y et al. (2022). Da qui sorge la necessità di ricercare una terapia che abbia effetti più rapidi e mirati. In questo contesto si iscrive il ruolo dell'allopregnanolone (ALLO), metabolita del 3α - 5α progesterone, come evidenziato nella revisione Diviccaro S et al. (2022). Tale neurotrasmettitore agisce come un modulatore allosterico positivo dei recettori sinaptici ed extra sinaptici dell'acido γ -amminobutirrico di tipo A (GABA A). I ridotti livelli di ALLO sembrano ricondurre ad uno dei principali meccanismi fisiopatologici implicati nello sviluppo della Depressione Post-Partum.

In tale scenario s'inserisce lo zuranolone, una nuova molecola approvata per il trattamento della DPP negli adulti da FDA il 4 agosto 2023¹ e da EMA il 17 settembre 2025², classificato come modulatore neuroattivo del recettore GABA-A. Lo zuranolone è stato progettato per una somministrazione per via orale e per una durata di trattamento più breve rispetto ai classici antidepressivi. Infatti, grazie al suo meccanismo d'azione si può notare un rapido inizio dell'effetto, nonché un ciclo di trattamento di circa 14 giorni, risultando essere accettato da parte dei pazienti.

Sulla base di queste considerazioni con la presente tesi desidero analizzare il ruolo della depressione post-partum approfondendo la fisiopatologia e gli aspetti clinici. In un secondo momento si passerà ad esaminare il ruolo dello zuranolone, di cui saranno analizzati la farmacocinetica, il meccanismo d'azione l'efficacia e la sicurezza, attraverso studi clinici che

ne confermino tali evidenze. L'obiettivo è valutare, attraverso un'analisi della letteratura scientifica, l'efficacia e la sicurezza di tale molecola nella DPP, per definirne il potenziale ruolo terapeutico nella pratica clinica.

2 La Depressione post- partum

La depressione post-Partum, o anche definita come disturbo perinatale, è un malessere dell'umore diffuso e debilitante che colpisce le neomamme nelle settimane o nei mesi successivi al parto (Sharma R et al. 2024) Risulta essere una condizione piuttosto frequente, con una incidenza del 12% e prevalenza attorno al 17% (Shorey S et al. 2018). Come riportato dallo studio di Bobo WV et al. (2014) l'esordio della DPP avviene prevalentemente nei mesi successivi al parto. Il disturbo si manifesta frequentemente tra il secondo ed il sesto mese. Lo studio rivela, inoltre come una quota di donne manifestino sintomi anche oltre i 7 mesi post-parto e, in alcuni casi, questi persistano fino ad un anno dopo il concepimento.

Bobo WV et al. (2014) evidenziano ancora come la DPP sia un episodio depressivo maggiore a tutti gli effetti, distinguendosi solo per il suo esordio. Inoltre, i sintomi ed i segni sono identici a quelli della depressione maggiore "non puerperale", tra cui umore depresso, anedonia, stanchezza, cambiamenti dell'appetito. Il DSM-5 specifica, inoltre, differenziando dal vecchio concetto del DSM-IV TR, come l'esordio avvenga durante la gravidanza o entro le quattro settimane successive al parto, definendolo esordio peripartum.

Le due tabelle seguenti illustrano il processo diagnostico della DPP e la differenza tra i criteri descritti nel DSM-IV TR e DSM-5

Tab. 1: La soglia diagnostica per il disturbo depressivo maggiore (MDD). (Bobo WV, et al. 2014)

• Caratteristiche diagnostiche essenziali:	
a. Umore depresso persistente	Ti sei sentito depresso o giù di morale per gran parte della giornata, quasi ogni giorno? Quanto dura?
b. Anedonia persistente	<i>Hai perso interesse o piacere per le cose che di solito ti piacciono? Da quanto tempo è successo?</i>
• Ulteriori segni e sintomi diagnostici:	
c. Cambiamenti nell'appetito o nel peso corporeo (aumento o diminuzione)	Il tuo appetito è cambiato rispetto al solito durante il periodo in cui ti sei sentito depresso? Hai iniziato a mangiare (più/meno) del solito? Avevi intenzione di (ingrassare/perdere) peso?
d. Insonnia persistente o ipersonnia	Hai notato cambiamenti nella qualità del tuo sonno durante il periodo in cui ti sei sentito depresso? Quanti sonni dormi a notte rispetto al normale? Hai difficoltà ad addormentarti, a mantenere il sonno o a svegliarti troppo presto (o una combinazione di queste)?
e. Cambiamenti nell'attività psicomotoria (agitata o rallentata)	Ti è mai capitato di essere così irrequieto o irrequieto da non riuscire a stare seduto? Gli altri se ne sono accorti (cosa hanno detto)? Tu o altri avete notato che parlavi o ti muovevi più lentamente del solito?
f. Stanchezza persistente o perdita di energia	Ti sei sentito stanco o esausto tutto il tempo, o quasi ogni giorno, durante il periodo in cui ti sei sentito depresso?
g. Sentimenti di inutilità o di colpa eccessiva	Ti sei sentito inutile quotidianamente o quasi quotidianamente durante il periodo in cui ti sentivi depresso? Ti sei sentito più in colpa del solito per errori, cose che hai fatto o persino cose che non hai fatto?
h. Problemi persistenti di concentrazione o di presa di decisioni	È stato più difficile del solito mantenere la concentrazione o riflettere sulle cose durante il periodo in cui ti sei sentito depresso? È stato più difficile prendere decisioni quotidiane?
i. Pensieri ricorrenti di morte o suicidio	Hai pensato molto alla morte o al fatto che sarebbe stato meglio per te morire? Hai pensato di farti del male? Hai fatto qualcosa che ti ha fatto del male? Stai avendo questi pensieri ora?

Tab. 2: L'insorgenza della depressione nel peripartum secondo i criteri aggiornati (DSM-5) (Bobo WV, et al. 2014).

Criteri diagnostici precedentemente adottati (DSM-IV-TR)	Criteri diagnostici aggiornati (DSM-5)
• Depressione maggiore con esordio <u>post-partum</u> : insorgenza dei sintomi depressivi entro 4 settimane dal parto.	• Depressione maggiore con esordio <u>nel peripartum</u> : insorgenza di sintomi depressivi durante la gravidanza o entro 4 settimane dal parto.

A differenza del Baby Blues, che si rivela come una condizione para fisiologica, transitoria e reversibile determinata da cambiamenti ormonali tipici del post-partum³ e che compare entro tre-cinque giorni risolvendosi nell'arco di due settimane, la depressione post-partum come sottolineato da Stewart DE et al. (2019) costituisce un vero e proprio disturbo dell'umore con sintomi clinicamente rilevanti.

A differenza della DPP, la psicosi puerperale (psicosi post-partum) è una condizione definita come rara ma grave. Infatti, si stima colpire circa una madre su cinquecento (Raza SK et al. 2026). Il suo esordio potrebbe ingannare, dal momento che si verifica dalle due alle quattro settimane, come anche nella depressione post-partum.

I sintomi della psicosi post-partum risultano essere più gravi rispetto a quelli della DPP. Infatti, tra questi abbiamo confusione mentale, sbalzi d'umore, deliri, paranoia. Diversamente dalla DPP, questa condizione è considerata un'emergenza psichiatrica e spesso si ricorre al classico ricovero ospedaliero psichiatrico sedando la madre.

Un'attenzione particolare è il rischio di infanticidio, che si può intrecciare anche in un contesto di grave depressione post-partum.

La DPP è una condizione clinica associata alla compromissione della qualità di vita della madre, del figlio, nonché la relazione tra i due.

2.1 Manifestazione clinica con sintomi

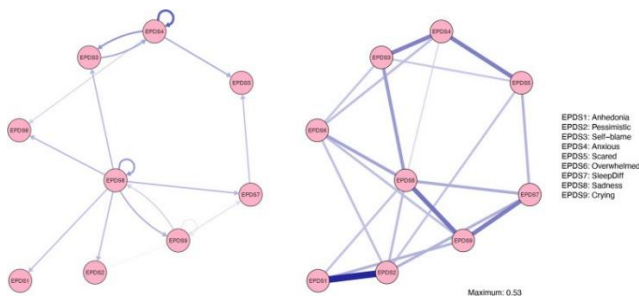
Come per ogni patologia anche nella DPP si riscontrano sintomi specifici che ne definiscono il quadro clinico. Alcuni tra questi risultano essere molto simili a quelli osservati nella depressione maggiore, con una netta distinzione legata al periodo in cui si verificano, il post-partum. Nella DPP la neomamma può manifestare diversi sintomi, tra cui ansia, umore triste e cupo, disturbi del sonno ed altri, analizzati in seguito, che ne delineano il quadro clinico.

Infatti sin dalle prime settimane, la mamma con DPP nota una difficoltà nel prendere sonno, che, se protratto, è associato alla comparsa d'insonnia (Suryawanshi O 4th et al. 2022). Dallo stesso studio emerge come un altro classico sintomo correlato all'insonnia sia la riduzione dell'appetito. Tenendo conto di entrambe le condizioni risulta chiaro come alla mamma con DPP vengano a mancare le energie, col rischio che ciò determini astenia marcata. In tale situazione si può facilmente dedurre come vi sia una difficoltà nell'allattamento al seno verso il neonato.

In questo contesto la mamma si sente inutile dal momento che non riesce ad instaurare un rapporto col figlio; tale deterioramento comportamentale può contribuire al ritiro sociale (Qi W et al. 2025).

La tristezza assume un ruolo centrale nella DPP. Lo studio di Skjerdingsstad N et al. (2024) evidenzia come tale sintomo sia fondamentale e correlato con la diffusione di altri sintomi, tra cui pianto, anedonia, autoaccusa e sopraffazione. Inoltre, gli autori sottolineano come la tristezza sia provata dalle mamme anche nei mesi successivi. Nella figura 1 sono rappresentate le relazioni tra i sintomi depressivi post-partum, misurate tramite l'EPDS in un campione di madri mediante una rete temporale ed una contemporanea. Nella rete temporale, la parte a sinistra, si mostra come i sintomi s'influenzano tra loro nel tempo; nella contemporanea, a destra, l'associazione tra i sintomi nello stesso istante

Fig. 1 Rete Temporale e Rete Contemporanea delle madri. (Skjerdingsstad N et al 2024).



Un altro sintomo è l'irritabilità, come sottolineato dalla revisione sistematica di Slomian J et al. (2019), in grado di influenzare il rapporto di coppia, contribuendo a creare tensioni tra i partner.

Tra i sintomi associati alla DPP, l'ansia riveste un ruolo di primo piano. Tale disturbo può manifestarsi anche in fase prenatale, oppure essere preesistente. A tal proposito, negli studi, viene utilizzata molto spesso la Scala Di Hamilton (HAM), sviluppata da Max Hamilton nel 1959. Questo strumento risulta essere largamente impiegato in ambito clinico. La HAM-A, ovvero La Hamilton Anxiety Rating Scale, viene utilizzata per misurare la gravità dei sintomi dell'ansia. Questo strumento, somministrato dal medico, monitora i sintomi ansiosi che si verificano in un arco di tempo determinato. Tale strumento ⁴ è composto da 14 item, in cui ciascuno definisce una serie di sintomi. Ad ogni elemento il medico attribuisce un punteggio su una scala che va da 0 a 4, in base alla gravità del sintomo. Al termine dell'intervista, il medico, conteggia il punteggio totale che potrà variare da 0 a 56: punteggi più elevati indicano una maggior intensità dei sintomi ansiosi.

L'interpretazione del risultato dipende dal punteggio totalizzato: un range compreso tra 0 e 17 indica un'ansia lieve, tra 18 e 24 da più lieve a più moderata, tra 25 e 30 da moderata a grave, tra 31 e 56, l'ansia è grave.

Lo studio di Pearlstein T et al. (2009) riporta, come sintomatologia della DPP, un senso di colpa e inutilità che la mamma manifesta. In questo caso, la donna non riesce a soddisfare le esigenze e le richieste del bambino, vergognandosi di chiedere assistenza al partner ed alla famiglia ed isolandosi in sé stessa.

Lo studio, inoltre, riporta una diminuzione iniziale, che, se protratta nel tempo, determina una difficoltà di concentrazione. La mamma si sente inadeguata di accudire il bambino e ciò sfocia nell'incapacità di prendere delle decisioni.

Infine, nei casi più gravi, la mamma con DPP può manifestare deliri o allucinazioni, che talvolta possono sfociare in ideazione suicidaria.

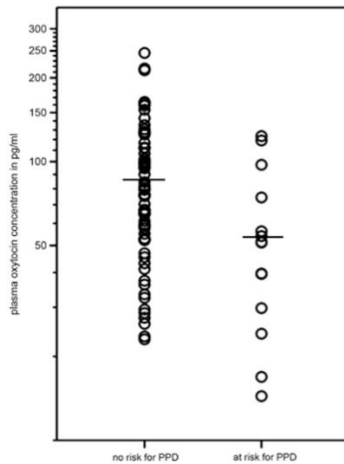
2.2 Fisiopatologia della DPP

La fisiopatologia della depressione post-partum è multifattoriale (Sharma V et al. (2013); infatti, risulta essere influenzata da fattori di rischio ambientali, psicologici, da una componente genetica e da meccanismi neuroendocrini.

Lo studio di Payne JL et al. (2019) evidenzia come nel periodo peripartum, che intercorre da fine gravidanza ed anche per mesi dopo, si riscontrino bruschi cambiamenti ormonali e tali variazioni sembrano essere una delle cause dello sviluppo dei disturbi dell'umore. Gli ormoni riproduttivi svolgono un ruolo importante nella DPP per la loro influenza sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), con possibili ripercussioni sulla secrezione di cortisolo, principale ormone dello stress. In maniera più specifica, durante la gravidanza i livelli di estrogeni e progesterone aumentano in maniera progressiva, per poi osservare un drastico calo nel post-parto. Questi influenzano l'attività dell'asse HPA: infatti le fluttuazioni di estrogeni e progesterone contribuiscono, in soggetti vulnerabili, allo sviluppo della DPP (Schiller CE et al. 2015). Liam Payne et al. (2019) sottolineano come la prolattina e l'ossitocina influenzino il comportamento materno e regolino le emozioni della mamma. Durante il periodo post-partum, in particolare, l'ossitocina favorisce la relazione madre-figlio, contribuendo all'allattamento e rafforzando l'attaccamento tra i due. Come riportato dallo studio prospettico osservazionale di Skrundz M et al. (2011), bassi livelli sierici di ossitocina in gravidanza sono associati ad un maggior rischio di sviluppare DPP, correlando con uno scarso attaccamento materno, La figura

2 mostra l'associazione tra alti e bassi livelli di ossitocina in due gruppi correlato al rischio di DPP.

Fig.2 concentrazioni individuali di ossitocina nei due gruppi e le medie dei gruppi (Skrundz M, et al 2011).



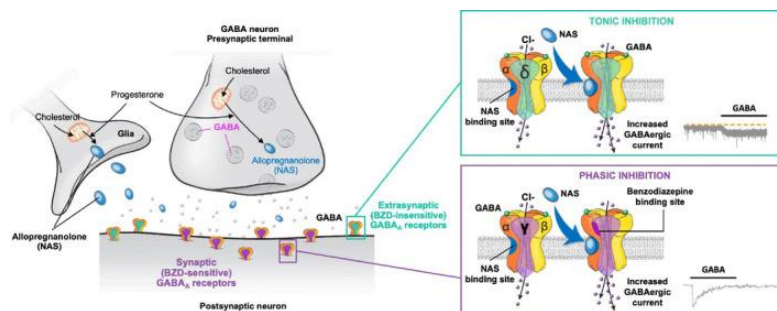
La prolattina è considerato l'ormone dell'allattamento. Tuttavia, la mamma, a cui è stata riscontrata DPP, risulta pressoché impossibilitata ad allattare, avendo livelli plasmatici molto bassi di tale ormone.

Come accennato in precedenza, l'asse HPA gioca un ruolo chiave nella regolazione della secrezione di cortisolo: una sua disfunzione contribuisce alla predisposizione di questo disturbo. Infatti, come rilevato dallo studio di Bloch M et al. (2003), in una donna con depressione post-partum si osservano livelli alterati di cortisolo, ACTH, CRH. Questi ormoni fisiologicamente agiscono in risposta allo stress; tuttavia, essendo quest'ultimo un fattore di rischio importante per la DPP, con la variazione di questi tre ormoni il soggetto risulta essere maggiormente a rischio.

I neurosteroidi svolgono un ruolo chiave in questo disturbo, come suggerito dagli studi più recenti che indicano come le nuove terapie si stiano concentrando sulla modulazione di tale sistema. I neurosteroidi sono metaboliti degli ormoni steroidei, che agiscono a livello del SNC (Schüle C et al. 2014). Tra questi è di particolare importanza l'allopregnanolone, un metabolita del progesterone con azione ansiolitica ed antidepressiva. L'allopregnanolone, come evidenziato da Deligiannidis KM et al. (2021) è un modulatore allosterico positivo del recettore GABA_A. Questo ormone neuroattivo si riscontra ad alte concentrazioni durante la gravidanza, per poi diminuire dopo il parto. Nel momento in cui si va incontro a DPP i suoi livelli calano radicalmente.

In condizioni fisiologiche, come osservato Gunduz-Bruce H et al. (2022), l'allopregnanolone determina una maggiore frequenza e durata dell'apertura del canale GABA_A, aumentando così la corrente GABAergica iperpolarizzante”, come mostrato in figura 3. Ma dal momento che nella depressione post partum i suoi livelli calano, si riduce l'attivazione della corrente GABAergica, con conseguente inibizione neuronale. Questo spiegherebbe una disregolazione emotiva che sfocia in depressione post-partum.

Fig.3 Meccanismo d'azione dell'allopregnanolone su recettori GABA_A sinaptici ed extrasinaptici (Gunduz-Bruce H, et al. 2022).



Tra i neurotrasmettitori, anche la serotonina contribuisce allo sviluppo di tale disturbo. Come riportato nella revisione sistematica di Couto TC et al. (2015), sono state trovate diverse alterazioni genetiche associate alla DPP. Tra le varianti più studiate, vi sono quelle a carico del gene THP2, che codifica per la triptofano idrossilasi 2. Tale enzima è specifico del cervello e dei neuroni serotoninergici (Fasching PA et al. 2012) e catalizza il primo passaggio della reazione di sintesi della serotonina. Inoltre, è stata identificata una variante funzionale specifica del polimorfismo 2755C>A del gene TPH2, che è correlata ad un aumentato rischio di DPP (Lin YM et al. 2009). Così come la serotonina, anche la dopamina è implicata in tale disturbo, sebbene sia meno evidente rispetto alla serotonina. Infatti, lo studio di Doornbos B et al. (2009) ha evidenziato il coinvolgimento di specifici polimorfismi genici di MAO-A, enzima coinvolto nella deaminazione ossidativa delle monoammine, tra cui la dopamina, e del COMT, deputato invece a degradare le catecolamine. Tali varianti possono ridurre i livelli di dopamina.

Anche fattori psicologici possono contribuire alla vulnerabilità materna. Infatti, relazioni interpersonali di scarsa qualità contribuiscono all'insorgenza di questo disturbo (Hammen C et al. 2003). Al fine di ridurre il rischio è essenziale un supporto sociale e coniugale in favore della mamma, come suggeriscono i risultati di una meta-analisi condotta da Beck CT (2001). Le relazioni interpersonali possono essere distinte in vari aspetti: stato di relazioni coniugali, aspetti derivanti dal supporto sociale, qualità della relazione, stile di attaccamento adulto e

relazioni familiari (Yim IS et al. 2015). La revisione sistematica di Yim IS et al. (2015) ha mostrato come una rete sociale più ampia e un maggior numero di relazioni risultino essere un fattore protettivo per la mamma. In tal modo donne che vivono in famiglie allargate e madri adolescenti, traggono benefici da tal condizione.

Un altro fattore psicologico rilevante è lo stato sociale, inteso come il matrimonio tra il padre e la madre, o anche solo la presenza quotidiana del soggetto maschile nella vita di tutti i giorni. Lo studio di Dennis CL et al. (2007) ha evidenziato come donne sposate o che convivono con il partner mostrino minor probabilità di sviluppare sintomi associati alla DPP rispetto a quelle prive di un supporto maschile. L'associazione tra l'assenza del padre e la comparsa dei vari sintomi può estendersi in tutto il periodo post-partum. Lo studio condotto da Yonkers KA et al. (2019) si focalizza sugli effetti nel primo mese dopo il parto, mentre quello condotto Urquia ML et al. (2013) ha preso in esame un arco di tempo tra i cinque ed i nove mesi dopo il parto. Entrambi giungono ad un risultato simile: l'assenza del partner risulta essere un fattore di rischio notevole per la donna.

Inoltre, il partner maschile deve fornire un supporto all'altra metà della coppia. Il supporto d'interesse è quello sociale, che si distingue in vari campi. In particolare, il più studiato è quello percepito, inteso come quel supporto che dev'essere offerto in caso di necessità. La revisione sistematica di Yim IS et al. (2015) mostra che su 50 studi analizzati, 23 riportavano come se vi fosse una riduzione dei sintomi all'aumento del supporto percepito. Dal tale studio emerge quindi chiaramente come la donna abbia un notevole bisogno di assistenza da parte del compagno, per evitare la caduta in depressione post-partum. Tale sostegno risulterà essere un fattore protettivo verso la possibilità di sviluppare sintomi associabili a tale disagio (Stapleton LR et al. 2012). Analizzando la relazione della coppia, è opportuno considerare anche la qualità di tale rapporto. Lo studio di Ramchandani PG et al. (2009) ha evidenziato che una maggior soddisfazione nella relazione di coppia è correlata ad una minor possibilità di sviluppare sintomi associati a DPP. Al contrario, la violenza e l'abuso da parte del partner o da membri della stessa famiglia risulti un fattore predittivo per un innalzamento dei rischi e dei sintomi della depressione post-partum (Yim IS et al. (2015).

2.3 Scale per lo screening della DPP

Riconosciuta la rilevanza clinica della DPP e le potenziali conseguenze negative sia per la madre che per il bambino, la comunità scientifica ha soffermato la propria attenzione per individuare e convalidare degli strumenti di screening che fossero rapidi, intuitivi e affidabili.

Tra questi, la EPDS, Edinburgh Postnatal Depression Scale, si è dimostrata efficace ed è la più utilizzata in ambito clinico.

L'EPDS venne sviluppata alla fine degli anni '80 da John Cox, Jennifer Holden e Ruth Sagovsky presso l'Università di Edimburgo, come strumento di screening per identificare la depressione postpartum nelle neomamme. Si tratta di un test che consiste in dieci domande, a cui si attribuisce un punteggio da 0 a 3, completabile in pochissimi minuti⁵. Il punteggio totale può quindi variare da 0 a un massimo di 30. Con un punteggio pari o superiore a dieci è indicata una valutazione specialistica.

Diversi studi hanno confermato l'efficacia dell'EPDS, come strumento di screening per identificare i rischi di DPP.

La revisione sistematica condotta da Gibson J et al. (2009) ha messo in evidenza la sensibilità e la specificità dell'EPDS, tra studi che differivano per lingua e cultura. Nella versione Italiana dell'EPDS, lo studio di Carpiello B et al. (1997) ha mostrato un'ottima sensibilità ed una notevole specificità, confermando come questo strumento rappresenti un test di screening estremamente utile, avendo caratteristiche psicometriche coerenti quando viene tradotto ed utilizzato nei vari contesti comunitari.

Altro strumento frequentemente impiegato per una prima diagnosi della DPP è il PHQ-9, ovvero il Patient Health Questionnaire-9. Questo strumento è stato pensato principalmente per lo screening ed il monitoraggio⁶; tuttavia, bisogna precisare che non va a sostituire una valutazione clinica diagnostica. È costituito da 9 item, ciascuno dei quali corrisponde ad uno dei criteri diagnostici per la depressione definiti dal DSM-IV. Tali criteri vengono tradotti in domande che vengono poste al paziente, che indagano la frequenza di alcuni sintomi, tra cui perdita di energia, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione nelle ultime due settimane. A ciascuna domanda viene attribuito un punteggio che varia da 0 a 3. A seconda del punteggio finale viene determinata la gravità dei sintomi: valori più elevati sono associati a sintomi depressivi relativamente più gravi.

Una ricerca condotta da Gjerdingen D et al. (2009) ha evidenziato che questo strumento risulta specifico nel rivelare la depressione post-partum, nonostante nello studio si precisò come prima di utilizzare il PHQ-9 fosse stato fatto un questionario preliminare, il PHQ-2. La tabella 3 mostra la procedura di screening: inizialmente viene somministrato al paziente il PHQ-2, successivamente si procede con il PHQ-9 per una valutazione più approfondita.

Tab.3 Test di screening per la depressione (Spitzer RL et al. 2005)

Screening a 2 domande (PHQ-2)

1. Nel corso dell'ultimo mese, ti sei spesso sentito giù, depresso o senza speranza?	(Sì/No)
2. Nel corso dell'ultimo mese, ti è capitato spesso di provare scarso interesse o piacere nel fare le cose?	(Sì/No)

PHQ-9

<i>Nelle ultime due settimane, con quale frequenza hai avuto uno dei seguenti problemi?</i>	
Sintomo	Affatto (0) Diversi giorni (1) Più della metà dei giorni (2) Quasi ogni giorno (3)
1. Poco interesse o piacere nel fare le cose	0 1 2 3
2. Sentirsi giù, depressi o senza speranza	0 1 2 3
3. Difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentati, oppure dormire troppo	0 1 2 3
4. Sentirsi stanchi o avere poca energia	0 1 2 3
5. Scarso appetito o eccesso di cibo	0 1 2 3
6. Sentirsi male con sé stessi, o sentirsi un fallimento o aver deluso se stessi o la propria famiglia	0 1 2 3
7. Difficoltà a concentrarsi su cose come leggere il giornale o guardare la televisione	0 1 2 3
8. Muoversi o parlare così lentamente che gli altri potrebbero notarlo oppure essere così irrequieti da muoversi molto più del solito	0 1 2 3
9. Pensieri che sarebbe meglio morire o farsi del male in qualche modo	0 1 2 3

In un'ulteriore analisi (Gjerdingen D et al. 2011), sono state incluse madri che avevano partorito fino ai nove mesi precedenti. In maniera analoga, sono state sottoposte ad un questionario che includeva caratteristiche demografiche, uno screening per la depressione a due domande, il questionario PHQ-9. I risultati hanno dimostrato come i criteri di PHQ-9 distinguessero in maniera eccellente tra madri depresse e non depresse, sostenendo l'uso dello strumento per lo screening del disturbo depressivo post-partum.

EPDS e PHQ-9 rappresentano pertanto strumenti molto utili per identificare in maniera precoce i sintomi più frequenti riguardanti la DPP e per tale motivo vengono ampiamente utilizzati in ambito clinico. Tuttavia, bisogna osservare come presentino delle lacune, quali la sensibilità e la specificità in alcuni contesti. Perciò, come riportato dagli stessi autori, tali strumenti di screening non devono sostituire la classica diagnosi formale e, dunque, l'approfondimento clinico rimane indispensabile se si vuole affermare di essere soggetti a tale disturbo.

3 Approcci terapeutici tradizionali e relativi limiti

3.1 Psicoterapia

L'Istituto superiore di Sanità ha pubblicato linee guida⁷ relative alla salute mentale perinatale, che comprende sia la gravidanza sia il periodo post-parto. In tale ambito rientra la DPP, che pur essendo il disturbo mentale più frequente dopo la nascita, non ha linee guida specifiche, ma viene considerata parte integrante della depressione perinatale. Nel documento vengono proposti interventi di prevenzione, tra cui l'uso di integratori alimentari, l'incremento dell'attività fisica, interventi psicologici e sociali e l'impiego di antidepressivi. Per quanto riguarda il trattamento, risultano efficaci l'intervento di psicologi con approcci di tipo psicoterapeutici, le terapie farmacologiche ed infine trattamenti non convenzionali. L'ISS precisa come queste linee guida siano destinate principalmente ai professionisti della salute mentale quali psichiatri e psicologi, ma anche figure sanitarie a contatto sia con la mamma che col neonato quali ostetriche, ginecologi, pediatri, infermieri, medici di medicina generale, assistenti sociali operatori che svolgono ruoli chiave nella modulazione degli interventi per la prevenzione ed il trattamento della DPP.

Il primo intervento in caso di depressione post-partum lieve o moderata è proprio la psicoterapia, mentre per sintomi più gravi è consigliato l'uso di terapie farmacologiche (Radoš SN et al. (2025).

L'OMS⁸ definisce psicoterapia tutti gli "interventi pianificati e strutturati volti ad influenzare i modelli di comportamento, umore e reazioni emotive a diversi stimoli attraverso mezzi psicologici verbali e non verbali. La psicoterapia non comporta l'uso di mezzi biochimici o biologici."

L'approccio psicoterapeutico è basato su una terapia cognito-comportamentale (CBT) e sulla Interpersonale (IPT). La CBT pone il focus sulle modificazioni dei pensieri disadattivi e delle distorsioni cognitive, nonché sul cambiamento dei modelli comportamentali che contribuiscono al disagio (Li X et al. 2022). In particolar modo, l'obiettivo della CBT è identificare, valutare e modificare sentimenti e pensieri negativi e distorti. Il suo approccio, infatti, intende aumentare le attività piacevoli al fine di mantenere o migliorare il benessere psicologico.

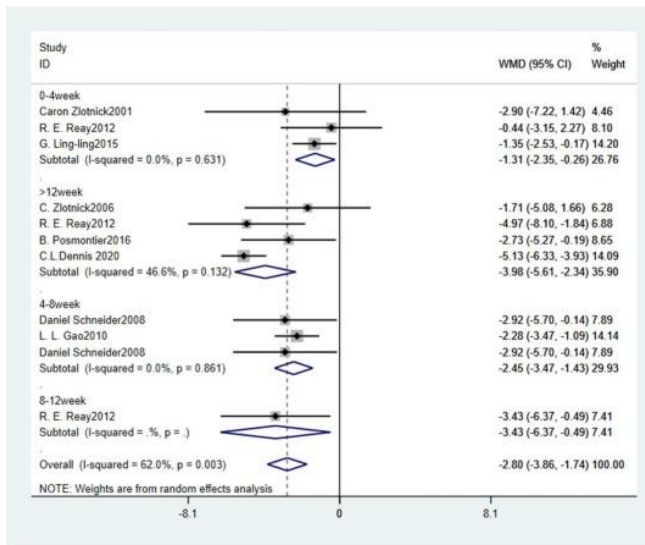
Per comprenderne l'efficacia, lo studio di Carta G et al. (2015) utilizzando lo screening EPDS, ha selezionato due gruppi di neo-madri: il primo comprendeva quelle con punteggio superiore o uguale a dieci, considerate quindi a rischio elevato di DPP, il secondo includeva quelle con un punteggio inferiore a dieci, esaminate con un rischio più basso. Alle partecipanti definite ad alto rischio è stato sottoposto l'intervento CBT.

Dai risultati emerge un notevole miglioramento del punteggio EPDS rispetto al gruppo con rischio minore. Il miglioramento, tuttavia non è solo a breve termine, ma si osserva anche nei mesi successivi. In conclusione, gli autori specificano come, l'introduzione precoce di tale trattamento possa ridurre in maniera notevole i sintomi di depressione post-partum.

Altro approccio è basato sulla terapia interpersonale (IPT). Nella revisione di Stuart S et al. (2024) viene descritta come un trattamento validato per i disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi alimentari e traumi. Il disagio emotivo di un individuo influenza le persone che lo circondano. Allo stesso tempo, la qualità della sua rete di supporto sociale svolge un ruolo protettivo, alleviandone i sintomi. Quindi intervenendo nei rapporti familiari di coppia e sociali della neomamma si può influenzarne l'umore. Con l'IPT l'obiettivo è migliorare la comunicazione della madre, risolvere i conflitti relazionali ed incrementare il supporto.

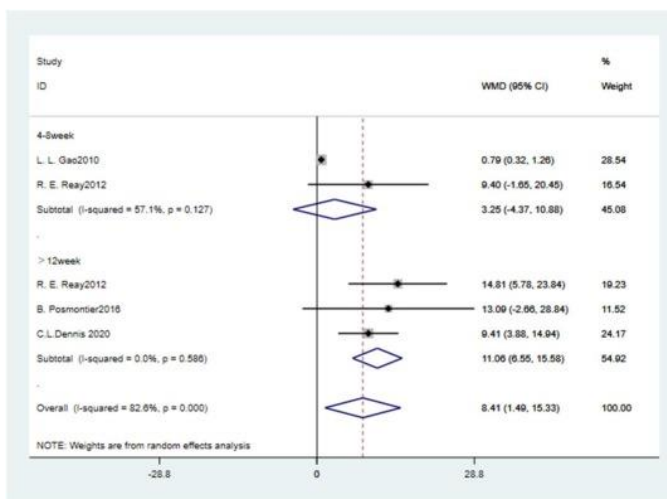
Al fine di esaminare in maniera più accurata e valutare l'efficacia dell'intervento basato su IPT, Wang X et al. (2023) hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi di studi caso-controllo. Sono stati individuati 528 studi, tra questi nove sono stati inclusi nella revisione sistematica, per un totale di 1012 partecipanti, ripartiti in due gruppi: 518 nello sperimentale e 494 nel controllo. Riguardo all'effetto dell'IPT sui punteggi DPP, dalla meta-analisi di 8 studi emerge come l'intervento produce effetti statisticamente significativi in tutto il periodo analizzato. In particolare, l'effetto più significativo è stato osservato tra le 4 e le 8 settimane con valori di MD (la differenza media nei punteggi tra il gruppo sperimentale ed il controllo) di -2,80 (ossia un miglioramento) con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra - 3,86 e - 1,74: tali risultati evidenziano quindi un effetto favorevole dell'IPT, statisticamente significativi. Il forest plot riassume i risultati appena descritti.

Fig 4: Punteggio di depressione nei pazienti con DPP dopo intervento di psicoterapia interpersonale (Wang X et al. 2023).



L'effetto della psicoterapia si rifletteva anche sulla soddisfazione familiare dei pazienti con DPP; in questa seconda meta-analisi sono stati inclusi 4 studi con 544 partecipanti. In tre studi la durata era di oltre 12 settimane ed era associata ad esiti migliori. I risultati della meta-analisi (MD = 8,41, 95%CI: 1,49–15,33, $P < 0,05$) sottolineavano come ci fosse un impatto positivo sulle dinamiche familiari, come evidenziato anche dalla figura 5.

Fig 5 Confronto dei punteggi di soddisfazione dei pazienti nei confronti delle loro famiglie dopo l'intervento (Wang X et al 2023).



Infine, l'influenza dell'intervento con IPT riguardava anche il supporto sociale, con relativi segnali di miglioramento [MD = 1,83, 95%CI (-2,10–5,76), $P < 0,05$], sebbene i risultati fossero più eterogenei tra i diversi studi. I risultati hanno inoltre evidenziato come l'efficacia risultasse

maggiore per un intervento di durata ideale dalle quattro alle otto settimane. L'intervento di IPT migliora, quindi i sintomi della DPP, aumentando la soddisfazione anche nell'ambiente familiare.

A supporto dell'efficacia dell'intervento con IPT nel trattamento della depressione postpartum, i risultati dello studio di O'Hara MW et al. (2000) hanno confermato l'efficacia dell'IPT rispetto ad un gruppo di controllo in lista d'attesa, che non ha ricevuto alcun trattamento durante le 12 settimane di studio. Sono state incluse centoventi donne, con almeno 18 anni e sposate o conviventi da almeno sei mesi. Le partecipanti sono state intervistate con il modulo per episodi depressivi maggiori delle scale SCID e attraverso la HRSD. Dal momento che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la DPP e che presentavano un punteggio HRSD di almeno dodici, sono state randomizzate o al gruppo di trattamento con IPT o al controllo in lista d'attesa (WLC). Il trattamento prevedeva dodici sedute individuali in dodici settimane. Delle 120 partecipanti iniziali, 99 hanno concluso lo studio.

I risultati dell'HRSD per le donne in trattamento hanno evidenziato una riduzione significativa, dal 19,4 all' 8,3 rispetto a pazienti del controllo, i cui punteggi si sono ridotti da 19,8 a 16,8. Il punteggio di BDI, invece, nel gruppo in trattamento con IPT è diminuito da 23,6 a 10,6 in 12 settimane, un decremento significativo rispetto al gruppo WLC, il cui calo era da 23,0 al 19,2 (Fig 6).

Fig 6: Risultati dei punteggi di depressione per i soggetti che hanno completato lo studio (O'Hara MW, et al 2000)

Outcome Variable	Mean \pm SD		Statistics	P
	IPT Group (N = 48)	WLC Group (N = 51)		
HRSD (Exact $F_{3,95} = 10.0, P < .001$)				
Initial	19.4 \pm 4.6	19.8 \pm 5.3
4 weeks	15.0 \pm 6.5	18.3 \pm 5.2	$t_{97} = 2.75$.007
8 weeks	12.6 \pm 7.0	16.4 \pm 6.5	$t_{97} = 2.81$.006
12 weeks	8.3 \pm 5.3	16.8 \pm 8.4	$t_{97} = 5.98$	<.001
BDI (Exact $F_{3,95} = 8.53, P < .001$)				
Initial	23.6 \pm 7.2	23.0 \pm 6.9
4 weeks	17.7 \pm 8.0	21.6 \pm 8.1	$t_{97} = 2.41$.02
8 weeks	13.6 \pm 7.5	19.1 \pm 8.9	$t_{97} = 3.29$.001
12 weeks	10.6 \pm 6.8	19.2 \pm 8.7	$t_{97} = 5.46$	<.001

* IPT indicates interpersonal psychotherapy; WLC, waiting list condition; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; BDI, Beck Depression Inventory; and ellipses, not applicable.

Da questi risultati si può comprendere come la psicoterapia interpersonale abbia prodotto miglioramenti significativi dei sintomi depressivi rispetto al gruppo di attesa WLC, con tassi più elevati di remissione della terapia.

I risultati evidenziano anche progressi nei rapporti con i partner. Ne consegue che l'IPT risulti efficace nei momenti chiave del post-partum: i cambiamenti nella relazione della coppia, la richiesta di supporto sociale e la transizione al ruolo materno.

In conclusione gli autori sottolineano come le donne che soffrono di tale disturbo devono essere trattate tempestivamente. Gli autori, inoltre, evidenziano come l'approccio con IPT, oltre ad essere efficace, risulti una valida alternativa non farmacologica per quelle mamme che allattano e preferiscono evitare l'assunzione di farmaci psicotici.

La psicoterapia, in alcune situazioni, può essere affiancata da terapie alternative e complementari. Infatti vi sono prove crescenti che favoriscono tali approcci, con modalità che includono la terapia della luce intensa, l'attività fisica e lo yoga (Giannopoulos A et al. 2025).

La fototerapia consiste nell'esposizione, per un determinato periodo di tempo a luce di una certa intensità, che viene emessa da un dispositivo (Pail G et al. 2011). Oggi, ad esempio, si utilizza una lampada LED, invitando il paziente a sedersi di fronte a questa. S'ipotizza che, con tale approccio, le cellule gangliari retiniche fotosensibili vengano stimolate, in tal modo si osserva una riduzione della depressione e dell'insonnia.

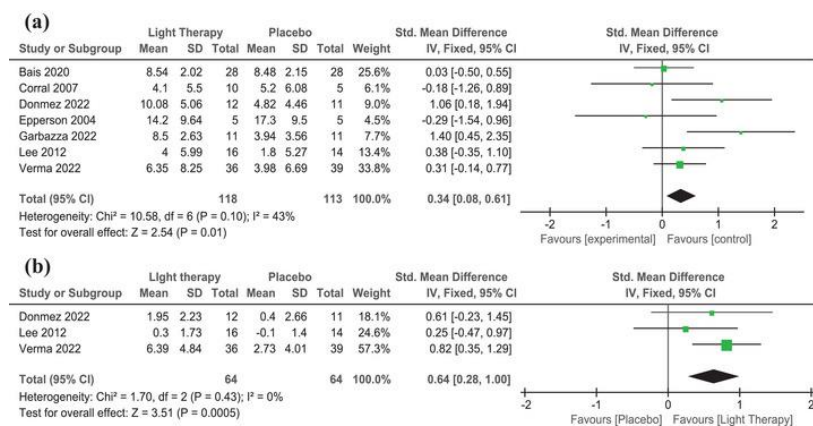
Questo approccio è stato inizialmente studiato nella depressione, ma dagli inizi degli anni 2000 l'attenzione si è focalizzata anche sulla DPP. Una meta-analisi condotta da Li X, et al. (2023) ha esaminato gli effetti della terapia della luce intensa sulla depressione e sui disturbi del sonno in donne in gravidanza e nel periodo postnatale. I ricercatori hanno identificato studi randomizzati da sei database (PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Chinese National Knowledge Infrastructure e Chinese Biomedical Database) che hanno confrontato l'efficacia di un trattamento con luce intensa rispetto a un trattamento di controllo, dato da placebo o luce di bassa intensità. Complessivamente, sono stati inclusi otto studi, per un totale di 258 pazienti, di età media compresa tra i 24 ed i 34, che hanno utilizzato come apparecchiatura luminosa occhiali, visiere e lampade a luce diffusa. Per tutti gli studi sono state previste sedute di trattamento mattutine, della durata di trenta/ sessanta minuti per un totale di trattamenti dalle tre alle sei settimane. I controlli invece utilizzavano luce fioca.

Per valutare la gravità della depressione, quattro studi hanno utilizzato l'EPDS, uno studio ha utilizzato il SIGH-SAD, uno ha utilizzato la Hamilton Depression Rating Scale e uno ha

utilizzato il PROMIS Depression. Le scale del sonno utilizzate comprendevano il PSQI e l'ISI, mentre la qualità del sonno è stata valutata mediante la scala General Sleep Disturbance.

Dai risultati emerge come il trattamento con luce intensa viene associato ad un miglioramento dei sintomi depressivi rispetto al controllo (SMD = 0,34, 95% CI = 0,08–0,61; p = 0,01). Anche relativamente al sonno i miglioramenti sono stati statisticamente significativi (SMD = 0,64, 95%CI = 0,28–1,00; p < 0,001). Il forest plot sottostante (Fig. 7) illustra i risultati appena descritti.

Fig. 7 Grafico forest plot della SMD nella terapia della luce (a=depressione, b=sonno) (Li X, et al 2023).

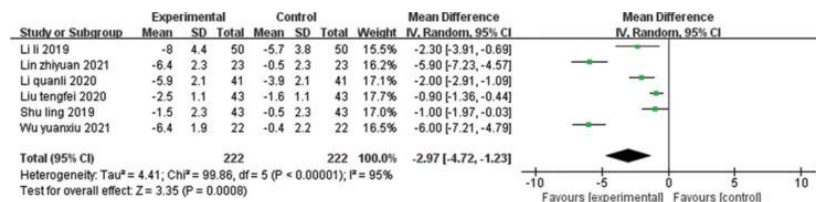


Tutti gli studi hanno riportato unicamente effetti avversi non gravi. Complessivamente, 18 partecipanti hanno riportato mal di testa, ma tale sintomo si risolveva spontaneamente entro pochi giorni. Oltre a ciò, quattro partecipanti hanno riportato insonnia o difficoltà nell'addormentamento, mentre 3 hanno riportato nausea e due vertigini. Gli autori dello studio hanno sottolineato come le dimensioni del campione fossero piuttosto ridotte, concludendo come la terapia si mostrasse efficace nel ridurre i sintomi di depressione ed insonnia ma che studi con campioni più ampi e di maggior qualità fossero necessari per confermare i risultati.

Lo yoga è una pratica mente-corpo che è stata proposta come intervento non farmacologico per alleviare i sintomi della DPP. La meta-analisi di Ruan W et al. (2025) ha confermato l'efficacia dello yoga nel ridurre i sintomi della DPP. Sono stati coinvolti sei studi RCT che complessivamente hanno arruolato un totale di 443 donne con DPP, divise in due gruppi, rispettivamente il gruppo yoga, con 222 pazienti, ed il controllo con 221. Nei quattro studi, Shu L. et al. (2019), Li Q. et al. (2020), Liu T. et al. (2022) e Li L et al. (2019) il gruppo di controllo ha ricevuto assistenza psicologica, mentre negli studi di Wu YX (2021) e Lin Z. (2021) non è stato previsto alcun trattamento. Come misura di esito è stato utilizzato l'EPDS.

I risultati mostrano come la yoga sia in grado di ridurre sensibilmente i punteggi EPDS rispetto al controllo, con una differenza media = -2,97, intervallo di confidenza al 95%: da -4,72 a -1,23, $P < 0,00001$, un risultato limitato da una estrema eterogeneità tra gli studi inclusi ($I^2 = 95\%$). Il forest plot sottostante (Fig. 8), mostra i risultati appena descritti.

Fig. 8 Forest plot dell'effetto dello yoga sulla depressione post-partum (Ruan W et al 2025)



A conclusione del loro studio, gli autori incoraggiano le donne sofferenti di tale disturbo a migliorare la propria condizione praticando attivamente lo yoga, che si è dimostrato disciplina efficace come terapia complementare. Tuttavia, l'elevata eterogeneità necessita di ulteriori RCT di alta qualità e su larga scala per confermare tali risultati.

L'ultimo approccio naturale per alleviare e prevenire i sintomi della depressione post-partum è rappresentato dall'attività fisica. Lo studio di Campos-Marin Á et al. (2025) si è focalizzato sull'esercizio aerobico, lo yoga e esercizi definiti multimodali che possano essere funzionali nel ridurre i sintomi. Gli autori hanno analizzato alcune revisioni sistematiche con meta-analisi, pubblicate fino al 19 febbraio 2025, che hanno valutato il ruolo di vari interventi in donne in periodo postpartum.

Dai risultati emersi si nota come la maggior parte degli interventi risulti essere favorevole a ridurre i sintomi. Lo studio si sofferma su diversi tipi di attività: il movimento in acqua, tra cui acquagym e nuoto, non riscontrando differenze significative tra il gruppo sperimentale ed il campione di controllo, non determinando, quindi, una riduzione dei sintomi.

La camminata, invece, sembra portare effetti positivi: più revisioni sistematiche hanno evidenziato come una camminata regolare e frequente migliori i sintomi. L'esercizio aerobico, altro punto su cui lo studio si è soffermato, con camminata veloce, esercizi di respiro, aiuta a ridurre i sintomi. Inoltre, Xu H et al. (2022) ha evidenziato come l'esercizio aerobico abbia un effetto protettivo sulla prevenzione del disturbo.

Gli autori, nel loro lavoro di sintesi, si sono poi soffermati sullo yoga: sono state identificate quattro revisioni sistematiche che includevano meta-analisi. I risultati hanno evidenziato come i gruppi sperimentali hanno beneficiato di tale trattamento migliorando sia i sintomi sia la prevenzione.

Infine, sono stati analizzati programmi definiti esercizi multimodali, che combinavano vari tipi di attività fisiche. I risultati sono positivi per il gruppo sperimentale rispetto al controllo, anche se in maniera meno apprezzabile rispetto a yoga o aerobica.

Campos-Marin Á et al. (2025) sottolineano alcune criticità del loro studio. In particolare, evidenziano che molte delle ricerche analizzate non distinguono in maniera chiara tra interventi volti alla prevenzione ed interventi mirati al trattamento della patologia. Gli autori suggeriscono che negli studi futuri vi sia una separazione netta tra prevenzione e trattamento per ottenere dati più accurati. Inoltre, le donne che sviluppano depressione durante la gravidanza hanno una maggior probabilità ad avere DPP e difficilmente riescono a praticare attività fisica per curarsi. Per questi motivi, pur essendo positivi, i risultati di tale studio devono essere considerati preliminari, che richiedono ulteriore conferma.

3.2 Terapia con Antidepressivi Serotoninergici (SSRI, SNRI)

La comunità scientifica si è esposta riguardo al tema della depressione post-partum, specificando come un primo intervento farmacologico fosse l'uso di antidepressivi. Anche in Italia le linee guida del Ministero della Salute indicano che a supporto, oppure anche in seguito al fallimento dell'approccio psicologico, sia necessario intervenire attraverso l'uso di farmaci.

La farmacoterapia più comune nel trattamento della DPP è basata sull'uso di antidepressivi serotoninergici, rispettivamente gli SSRI e gli SNRI.

Come riportato da Rang H.P. et al (2016), gli SSRI, o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, agiscono sui trasportatori SERT, inibendone così il riassorbimento stesso e aumentando i livelli plasmatici di serotonina. Tra questi i più utilizzati in terapia sono citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e fluvoxamina. Invece, gli SNRI, o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, interagiscono, oltre che su SERT anche su NET, il trasportatore della noradrenalina. L'inibizione di tale trasportatore determina un aumento dei livelli di noradrenalina nella fessura sinaptica, con conseguente aumento della trasmissione noradrenergica. Duloxetina e venlafaxina rappresentano i principali farmaci SNRI.

Nonostante l'ampio utilizzo di questi farmaci, non sempre risultano essere ampiamente efficaci. A tal proposito, la revisione sistemica di Sharma V et al. (2013) confronta il trattamento di alcuni antidepressivi con placebo. Su un totale di 124 articoli inizialmente identificati, nella revisione sistematica sono stati inclusi 6 studi clinici randomizzati, di cui 3 con placebo come controllo, per un totale di 589 partecipanti. Lo studio di Appleby L et al. (1997) ha confrontato

il trattamento con fluoxetina associato a terapia cognito-comportamentale (CBT) con placebo e la stessa CBT; il trial clinico di Misri S et al. (2004) ha rapportato paroxetina con l'associazione paroxetina e CTB; lo studio clinico di Wisner KL et al. (2006) ha confrontato sertralina e nortriptilina; il trial clinico di Yonkers KA et al. (2008) paroxetina e placebo; lo studio di Sharp DJ et al. (2010) ha messo a confronto l'uso di un antidepressivo con una consulenza non direttiva ed infine il trial clinico di Bloch M et al. (2012) rapportava l'uso di sertralina associata a psicoterapia dinamica breve (BDP) a placebo e BDP. In tutti i casi si è trattato di studi clinici randomizzati controllati, di cui Appleby L et al. (1997), Yonkers KA et al. (2008) e Bloch M et al. (2012) a doppio cieco.

Dai risultati è emerso come solo in uno studio l'antidepressivo risulti essere più efficace rispetto al solo placebo. Inoltre, l'associazione con la psicoterapia non ha evidenziato risultati significativamente diversi rispetto alla sola psicoterapia. Negli altri studi, invece, non vi era superiorità in termini d'efficacia tra il gruppo in trattamento con farmaci e quello di controllo.

In aggiunta, vengono poi sottolineati alcuni limiti degli studi inclusi nella revisione sistematica, tra cui le ridotte dimensioni del campione, l'alto tasso di abbandono, tale per cui i risultati non sono da considerarsi conclusivi.

Gli autori della revisione sistematica evidenziano, inoltre, come la mancanza di efficacia dell'uso degli antidepressivi possa essere dovuta a diversi fattori, tra cui il basso dosaggio, la mancata aderenza alla terapia da parte dei soggetti coinvolti, disturbi concomitanti alla depressione post-partum, come l'ansia, l'assenza di un effetto farmacologico forte e significativo. Di conseguenza sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati per dimostrare in maniera conclusiva l'efficacia degli antidepressivi nella terapia della DPP.

Un altro studio utile a comprendere l'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi è quello condotto da Brown JVE, et al. (2021). Tale revisione si è focalizzata sugli effetti di SSRI, considerati farmaci di elezione per tale disturbo, confrontati a interventi psicologici, psicosociali, e altre terapie farmacologiche, tra cui l'uso di altri antidepressivi, placebo e medicina complementare. Nella revisione sistematica sono stati inclusi 11 studi RCT per un totale di 1016 donne partecipanti. I criteri d'inclusione si basavano su una diagnosi positiva alla depressione post-partum, non vi erano distinzioni di età, le partecipanti prima dell'inizio non dovevano essere trattate con antidepressivi, inoltre il periodo di studio comprendeva donne fino ai dodici mesi dopo il parto.

Per soddisfare lo studio sono state utilizzate, come misure di screening, la scala EPDS, schemi diagnostici riconosciuti quali DSM-5 o ICD-11, oppure altri criteri standardizzati, tra cui RDC.

Il gruppo sperimentale ha ricevuto antidepressivi classici, classificato come SSRI, SNRI, IMAO, TCA, utilizzati da soli, in combinazione tra di loro o ancora in associazione con un altro trattamento. Al gruppo di controllo è stato somministrato placebo, oppure un altro antidepressivo o semplicemente si sono effettuati interventi psicologici o psicosociali. Sugli 11 studi, ben 10 comprendevano l'utilizzo di un antidepressivo. Tra questi, nove studi avevano utilizzato come gruppo di trattamento un SSRI, di cui 6 studi con sertralina, due con la fluoxetina ed uno con la paroxetina. La durata del trattamento variava dalle 4 alle 12 settimane.

I risultati di sei studi che hanno confrontato SSRI e placebo, benché tre di questi includessero anche interventi psicologici, non hanno portato risultati convincenti e conclusivi. Anche il confronto tra fluoxetina e zafferano, riconosciuto come medicina complementare, ha escluso un miglioramento. I due studi che hanno confrontato la sertralina e nortriptilina nel primo caso, ed estradiolo transdermico nel secondo, non hanno notato differenze significative nella remissione della patologia. Sui tre studi che hanno considerato come supporto l'intervento psicologico, solo uno aveva confrontato sertralina con IPT e placebo, non rilevando però differenze. Uno studio che ha confrontato l'intervento abituale, inteso come cure standard, tra cui il monitoraggio da parte del medico, un supporto psicologico e check-up regolari senza interventi specifici aggiuntivi, con l'intervento psicosociale, ha evidenziato come i tassi di remissione fossero più elevati nel gruppo psicosociale dopo quattro settimane. Tuttavia, su un periodo più lungo, di circa diciotto settimane le differenze tra i due gruppi sono risultate meno evidenti.

Gli effetti avversi riportati dalle donne in trattamento sono simili a quelli tipicamente associati agli antidepressivi, come mal di testa, nausea per gli SSRI, e secchezza delle fauci e stitichezza dei triciclici. Inoltre, nessuno studio ha riportato risultati relativi al bambino.

Gli autori hanno concluso come fossero carenti le evidenze di sicurezza ed efficacia degli antidepressivi classici, motivo per cui vi fosse una necessità di verificarle attraverso nuove ricerche.

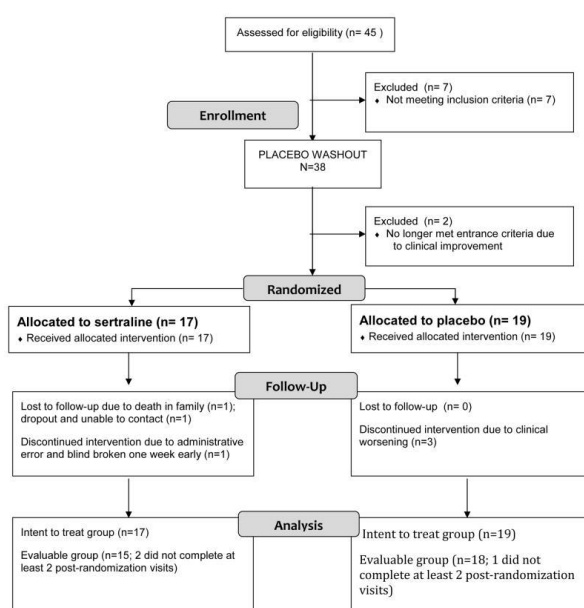
Lo studio di Hantsoo L et al. (2014) ha analizzato più nello specifico la risposta alla terapia e la remissione dei sintomi confrontando la sertralina col placebo. Si tratta di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco a cui hanno partecipato 38 donne, che avevano ricevuto la terapia farmacologica o trattamento con placebo per un periodo di sei settimane. La scelta di utilizzare la sertralina è stata dettata dal fatto che, tale antidepressivo ha un'emivita breve con limitato passaggio nel latte materno, se somministrato a basso dosaggio (DeVane CL et al. 2002).

Le 38 partecipanti, avevano un'età compresa tra i 18 ed i 45 anni, una diagnosi di DPP entro i tre mesi dal parto, confermata secondo i criteri DSM-IV, con un punteggio tra il 18 ed il 32 sulla scala HAM-D e sintomi di gravità almeno moderata sulla scala CGI. Inoltre, non dovevano assumere farmaci psicotropi da almeno cinque settimane, ed il parto, verificatosi negli ultimi dodici mesi, non doveva aver avuto problemi. Sono state escluse donne con complicazioni alla tiroide, dipendenti da droghe o alcol negli ultimi sei mesi, una storia attuale o precedente di un disturbo psicotico definito di asse 1, ideazione suicidaria in atto, un fallimento precedente allo studio di trattamento con sertralina. Ad inizio studio, solo in caso di necessità, alle partecipanti era consentito l'uso di benzodiazepine, non la concomitanza con altri psicotropi.

Nello studio inizialmente a singolo cieco, le pazienti sono state trattate inizialmente con placebo per una settimana. Dalle 38 pazienti iniziali, 2 sono state escluse durante la prima settimana di trattamento con placebo. Le 36 restanti sono state randomizzate in due gruppi: 17 con sertralina e 19 con placebo. Il dosaggio di antidepressivo da principio era di 50 mg/giorno; successivamente in base alla tollerabilità, ogni una o due settimane il dosaggio veniva aumentato di 50 mg fino al raggiungimento della remissione clinica, fino al raggiungimento di un massimo di 200 mg/giorno. In parallelo, settimanalmente, ogni partecipante s'incontrava con un infermiere esperto in psichiatria o uno psicologo per una valutazione clinica dei sintomi e degli effetti collaterali.

Per rispondere al trattamento i soggetti dovevano ridurre di almeno il 50% del punteggio HAM-D dal livello basale e un punteggio da molto a moltissimo migliorato sulla scala CGI. La figura 9, un diagramma CONSORT, illustra il flusso dei partecipanti durante lo studio.

Fig 9 Diagramma CONSORT per il flusso di partecipanti (Hantsoo L et al 2014)



I risultati hanno mostrato una percentuale maggiore di pazienti con risposta alla sertralina (59%) rispetto al placebo (26%). Anche sulla remissione dei sintomi i soggetti trattati col farmaco hanno evidenziato esiti positivi, col 53% rispetto al controllo, con il 21%.

Gli effetti avversi si sono verificati solo in tre soggetti per il gruppo del trattamento con l'antidepressivo, con nausea, cefalea, diarrea. Non risultavano essere presenti effetti avversi sui bambini allattati.

Nonostante il successo dello studio, gli autori hanno messo in luce come il campione analizzato fosse troppo piccolo, e ciò potesse non rispecchiare la popolazione generale delle pazienti con DPP; in aggiunta, l'aumento del dosaggio è stato fatto molto lentamente nell'arco delle sei settimane dello studio. Questo avrebbe reso più difficile notare i benefici del trattamento prima della fine dello studio.

Dall'analisi di questi studi risulta evidente come il ridotto numero di studi RCT e di pazienti reclutati non permetta di trarre evidenze conclusive sull'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi nella DPP.

3.3 Interazioni farmacologiche tra madre e bambino conseguenti l'uso di queste molecole

Un importante aspetto clinico riguarda le possibili interazioni fisiologiche e farmacologiche tra la madre ed il figlio dovute al trasferimento dei farmaci nel latte materno, con la conseguente esposizione alla prole. Infatti, come evidenziato dallo studio condotto da Berle JO et al. (2011), molte madri intendono proseguire una terapia con antidepressivi, iniziata in gravidanza, anche in allattamento.

Il passaggio degli antidepressivi SSRI avviene prevalentemente tramite diffusione passiva, attraverso le membrane delle ghiandole mammarie (Berle JO et al. (2004). Gli autori sottolineano come tale trasferimento sia influenzato da diversi fattori farmacocinetici, tra i quali la lipofilia del farmaco, il basso peso molecolare di tali molecole, il ridotto legame con le proteine plasmatiche ed infine il grado di ionizzazione. In particolar modo, gli Autori evidenziano come i livelli di trigliceridi nel latte possano influenzare le concentrazioni del farmaco. In tal modo, gli SSRI, abbastanza lipofili, tendono ad accumularsi nel latte.

Ad ulteriore conferma, lo studio Spigset O et al. (1997) sottolinea come per il citalopram, il rapporto di concentrazione latte/plasma sia compreso tra 1,2 e 3. Tale rapporto risulta essere un indicatore ampiamente utilizzato per stimare la quantità di farmaco nel latte (Gentile S et al. (2007). Tuttavia, nonostante i valori possano risultare elevati, gli autori evidenziano come non sia correlato ad una maggior esposizione del farmaco al bambino.

Come sostenuto nello studio di Begg EJ et al. (1992), la concentrazione di farmaco nel latte viene utilizzata per stimare la dose giornaliera relativa (RID) di farmaco ingerito dal neonato. Gli autori ipotizzano un'assunzione media di 150 ml di latte per Kg di peso al giorno. Quindi la RID viene definita come la quantità di farmaco che il bambino assume rispetto a quanto assunto dalla madre per unità di peso. Il risultato viene espresso come la percentuale della dose della mamma. La figura seguente riassume la formula appena descritta.

Fig. 10 Formula RID. (Verstegen RHJ et al 2022)

$$RID = \frac{\text{Infant daily dose per kg via milk}}{\text{Maternal daily dose per kg}} \times 100$$

Con una dose inferiore al 10% Begg EJ et al. (1992) sottolineano come il farmaco sia clinicamente sicuro.

Tra tutte le misure utilizzate per valutare l'esposizione dei farmaci assunti dalla madre al neonato, la concentrazione di farmaco nel plasma del bambino rappresenta la forma più diretta. In questo contesto, l'analisi aggregata di Weissman AM et al. (2004) si è focalizzata sui livelli di antidepressivi, concentrandosi soprattutto sugli SSRI.

I risultati evidenziano come paroxetina, sertralina e fluvoxamina siano presenti a concentrazioni plasmatiche molto basse, suggerendo quindi una limitata esposizione di tali molecole al neonato. La sertralina è considerata uno dei farmaci più sicuri in allattamento.

L'analisi, in seguito, ha esaminato i livelli di citalopram, che sono misurabili nei neonati, sebbene a bassa concentrazione. Al contrario, la fluoxetina e la venlafaxina sono i farmaci maggiormente presenti nel latte, con una possibilità aumentata di avere effetti misurabili nel lattante. La fluoxetina presenta un metabolita, la norfluoxetina, con un'emivita maggiore, che gli autori correlano ad un maggior passaggio nel latte.

Altri antidepressivi, tra cui duloxetina e bupropione, come evidenziato da Berle JO et al. (2011) non risultano misurabili nel latte materno, mentre escitalopram, mirtazapina e reboxetina sono presenti a concentrazioni molto basse. La tabella riassume le dosi e le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi citati dopo escrezione nel latte.

Tab. 4: Dosi infantili e concentrazioni plasmatiche dei nuovi antidepressivi dopo l'escrezione nel latte materno (Berle JO, et al 2011).

Farmaco	Numero approssimativo di coppie madre/neonato studiate	Dose assoluta per neonati (mg/giorno)	Dose relativa per neonato (%)	Concentrazioni plasmatiche assolute nei neonati (ng/ml)	Concentrazioni plasmatiche relative nei neonati (%)
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina					
Citalopram	80	0,14	3-10	Trascurabile	Fino a 10
Escitalopram	12	0,04	3-6	<5	<4
Fluoxetina	149	0,14	<12	Fino a 100	Fino a 80
Fluvoxamina	12	0,12	<2	Non rilevato	-
Paroxetina	119	0,03	0,5-3	Non rilevato	-
Sertralina	145	0,04	0,5-3	Non rilevato	-
Altri antidepressivi					
Venlafaxina	23	0,50	6-9	Fino a 40	Fino a 30
Duloxetina	6	<0,03	<1	Non rilevato	-
Reboxetina	4	0,03	1-3	<5	<2
Bupropione	20	0,20	2	Non rilevato	-
Mirtazapina	11	0,04	0,5-3	0,2	<1

Occorre fare una precisazione riguardo lo studio di Kearns GL et al. (2003): nei casi in cui sono state riscontrate concentrazioni maggiori, i neonati avevano un'età sotto i tre-quattro mesi. In questo periodo, la capacità dei lattanti di metabolizzare i farmaci non è ancora sviluppata, dal

momento che lo sviluppo avviene tra i tre ed i sei mesi dal parto. Di conseguenza l'incompleto sviluppo degli epatociti contribuisce all'aumento della RID.

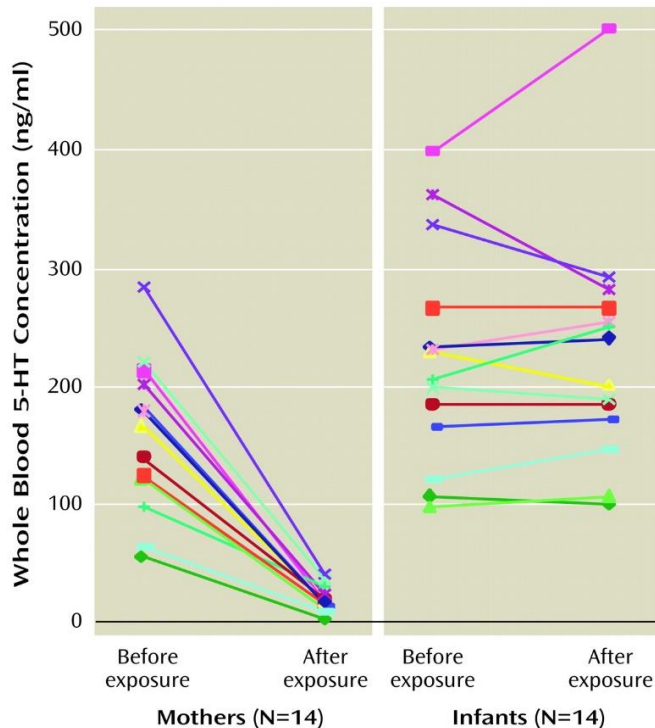
Una volta constatato i livelli di antidepressivi nel latte e nei bambini, è necessario valutare se tali molecole provocano effetti avversi. Come specificato in precedenza, il meccanismo d'azione degli SSRI consiste nel bloccare il trasportatore SERT.

Lo studio di Epperson N et al. (2001), soffermandosi sull'utilizzo della sertralina, ha cercato di chiarire se, essendo la serotonina un neurotrasmettitore coinvolto nello sviluppo cerebrale, gli effetti sui neonati potessero comportare disturbi neurologici. L'obiettivo di tale studio era verificare se i neonati allattati da madri che assumevano sertralina avevano un blocco di SERT.

Sono state selezionate 14 coppie madri-neonato; le donne, come criterio principale, dovevano essere affette da DPP e sono state trattate con sertralina, a un dosaggio compreso tra 25 e 200 mg/giorno. Dopo un periodo fra 6 e 16 settimane dall'inizio della terapia, alle madri è stato effettuato un prelievo di sangue per misurare i livelli di serotonina nelle piastrine, dato che queste utilizzano lo stesso trasportatore dei neuroni, ovvero SERT. In aggiunta, sia alle madri che ad i neonati, sono stati fatti prelievi successivi per misurare i livelli di sertralina e desmetilsertralina.

Dai risultati emerge come sulla madre vi fosse un blocco significativo ed efficace su SERT, indicando come il farmaco svolgesse il suo effetto terapeutico. Sui neonati, invece, non sono stati trovati cambiamenti significativi dei livelli di serotonina nelle piastrine e le concentrazioni di sertralina e desmetilsertralina risultavano rispettivamente inferiori a 2,5 ng/mL e 5ng/mL. La figura 11 mostra livelli di serotonina (5-HT) materna e infantile prima e dopo l'esposizione alla sertralina

Fig. 11.: Livelli di serotonina (5-HT) materna e infantile prima e dopo l'esposizione alla sertralina (Epperson N et al 2001)



In conclusione, gli autori sottolineano come non si osservi un effetto farmacologico significativo sul sistema serotoninergico dei bambini.

I principali effetti avversi sul neonato, dovuti all'esposizione degli SSRI, riguardano fluoxetina e citalopram (Lanza di Scalea T et al. 2009). Gli effetti avversi riportati risultano essere rari e, quando presenti, aspecifici. Tra questi, lo studio clinico di Kristensen JH et al. (1999) riporta, per la fluoxetina, pianto, irritabilità, feci acquose e riduzione dell'alimentazione. Sul citalopram, invece, lo studio di Schmidt K et al. (2000) evidenzia coliche, ipotonia, riduzione dell'alimentazione e difficoltà a dormire.

Su tutti gli altri SSRI le osservazioni non hanno evidenziato effetti avversi significativi. Altre molecole analizzate sono state la venlafaxina ed il bupropione. Lo studio di Hendrick V et al. (2001) sottolinea come, nonostante la venlafaxina avesse un'esposizione infantile più alta, non sono stati riscontrati effetti avversi significativi. Lo studio di Chaudron LH et al. (2004) si è focalizzato sul bupropione, evidenziando un caso di convulsioni in un neonato di sei mesi allattato al seno dopo quattro giorni di terapia. Lo studio conclude come, nonostante le convulsioni siano un effetto avverso noto del bupropione, la relazione rimane dubbia, dal momento che il bambino presentava anche un'infezione respiratoria.

Un altro aspetto su cui alcuni studi si sono soffermati è il potenziale rischio a lungo termine. In particolar modo, lo studio comparativo di Hendrick V et al. (2003) si è soffermato su una possibile correlazione tra esposizione agli SSRI o venlafaxina e l'aumento del peso corporeo nel corso del primo anno di vita. Sono state incluse 78 donne con relativi neonati in allattamento. Tali donne assumevano un antidepressivo, in particolare 75 un SSRI e 3 la venlafaxina. Il peso dei neonati non risultava significativamente diverso rispetto a quelli allattati al seno da donne non in terapia.

Lo studio di Merlob et al. (2004) ha esaminato l'aumento del peso di neonati allattati da madri che avevano assunto paroxetina. Sono state incluse 27 coppie madre-bambino trattate con paroxetina per almeno due settimane dall'inizio dell'allattamento e confrontate con 19 che non avevano assunto paroxetina e non avevano allattato al seno, e 27 che invece non avevano assunto paroxetina ma allattato al seno. Sono stati registrati i pesi dei neonati a 3,6,12 mesi. Dai risultati non sono state riscontrate particolari differenze tra il gruppo in trattamento ed i controlli.

Berle JO et al. (2011) sottolineano come i dati relativi all'esposizione di antidepressivi a lungo termine siano carenti, dal momento che gli studi risultano essere particolarmente impegnativi, per il lungo periodo di follow-up ed inoltre vi siano numerosi fattori, tra cui la salute della madre, che influenzano tale rischio.

In conclusione, i dati analizzati supportano la possibilità di continuare ad allattare durante la terapia, purché periodicamente venga effettuata una valutazione clinica e farmacologica.

4 Steroidi neuroattivi

Gli steroidi neuroattivi (NAS) rappresentano una classe di molecole steroidee che modulano l'attività neuronale con meccanismo non genomici (Reddy DS 2010).

Con il termine steroide neuroattivo (NAS) s'intendono sia i neurosteroidi, ovvero molecole derivanti dal colesterolo e sintetizzate nel cervello, sia gli steroidi prodotti dalle ghiandole endocrine periferiche, tra cui le surrenali, ovaie, placenta (Giannopoulos A et al. 2025). Collettivamente, i neurosteroidi e i NAS agiscono come modulatori allosterici positivi (PAM) o negativi (NAM) su numerosi recettori neuronali. I principali bersagli sono i recettori NMDA e i recettori GABAA, situati ampiamente nel cervello e nel midollo spinale (Dubrovsky BO (2005).

La regolazione di questi recettori da parte dei NAS riveste un ruolo importante nella fisiopatologia di diversi disturbi psichiatrici. Infatti, la modulazione di tali recettori tramite NAS

e neurosteroidi sembra essere associata ai meccanismi alla base dei disturbi dell'ansia e dell'umore (Longone P et al. 2008).

L'allopregnanolone (3α -idrossi- 5α -pregnano-20-one o $3\alpha,5\alpha$ -THP) è un neurosteroido che viene sintetizzato a partire dal progesterone sia nel SNC che nelle ghiandole endocrine periferiche (Stoffel-Wagner B et al. 2003). Tutti gli steroidi vengono sintetizzati da un precursore comune del colesterolo (Miller WL 2017).

Le cellule steroidogeniche lo ricavano o tramite assorbimento dalle LDL tramite endocitosi o sintesi de novo. Nella prima condizione, le cellule steroidogeniche, attivate per mezzo di ormoni trofici, aumentano la presenza di LDL receptor in superficie per richiamare LDL, ricco in esteri del colesterolo (Goldstein JL et al. 2009). Le LDL vengono scomposte in esteri del colesterolo, modificato tramite la lipasi acida lisosomiale (LAL) in colesterolo, necessario per la steroidogenesi.

Lo studio di Xu S et al. (2007) sostiene come il colesterolo venga inserito nella membrana lisosomiale, attraverso NPC1 per essere distribuito nel citoplasma. Nella sintesi de novo, invece le cellule sintetizzano colesterolo tramite l'HMG-CoA reduttasi da tre molecole di AcetilCoa (Goedeke L et al. (2012).

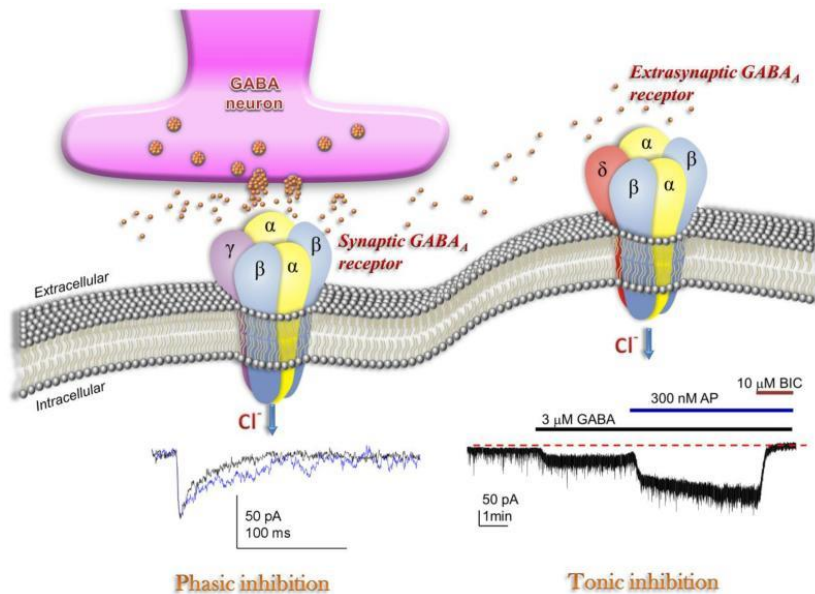
Il trasporto del colesterolo dalla membrana mitocondriale esterna (OMM) verso l'interna (IMM) è fondamentale per la steroidogenesi. Come sottolineato da Castillo AF et al. (2015) la proteina StAR trasporta il colesterolo verso IMM quando tale molecola si trova ancorata all'OMM. StAR, quindi, attraverso un passaggio unidirezionale, viene prima inserita nell'OMM, poi internalizzata nella matrice mitocondriale ed infine degradata da alcune proteasi. Una volta traslocato nell'IMM, rimanendo distinto da quello strutturale di membrane, il colesterolo costituisce il pool per la steroidogenesi, subendo il primo passaggio della reazione (Stevens VL et al. 1992).

La steroidogenesi comincia con la scissione della catena laterale del colesterolo da parte del CYP11A1 (Miller WL 2017). La molecola, attraverso tre reazioni distinte, viene trasformata in pregnenolone. Quest'ultimo viene convertito, grazie alla 3β -HSD, in progesterone (Simard J et al. 2005).

Tale enzima esiste in due isoforme diverse, rispettivamente 3β -HSD1 e 3β -HSD2. Thomas JL et al. (2015) hanno mostrato come l'isoforma 3β -HSD2 sia più rilevante per la biosintesi, dato che si trova prevalentemente nei tessuti periferici, invece l'isoforma 3β -HSD1 risulta svolgere un ruolo chiave nel SNC.

neuronale. Sia i recettori sinaptici che gli extrasinaptici sono sensibili ai neurosteroidi che contribuiscono alla modulazione dell'inibizione (Belelli D et al. (2009). La figura seguente mostra la modulazione neurosteroidica del GABA_A sinaptico ed extrasinaptico.

Fig.13 Modulazione neurosteroidica dei recettori GABA_A sinaptici ed extrasinaptici (Carver CM et al 2013).



Nello specifico, i recettori GABA_A extrasinaptici, al cui interno è presente la subunità δ , producono una risposta molto più elevata ai neurosteroidi (Brown N et al. (2002). Questi recettori si trovano principalmente nei dendriti, dove sono presenti bassi livelli di GABA ambientale. Pertanto, i recettori che risultano essere sensibili alle variazioni di concentrazioni extrasinaptica di GABA, possono essere modulati dai neurosteroidi che regolano e potenziano l'inibizione tonica (Stell BM et al. 2003).

Nella depressione post-partum si riscontrano variazioni marcate dei livelli di allopregnanolone. In particolare, durante la gravidanza i livelli di tale neurosteroidi aumentano progressivamente, per raggiungere un picco nel terzo trimestre (Lüscher B et al. 2019). Tuttavia, dopo il concepimento, si verifica un calo drastico. Questo calo riduce la modulazione allosterica positiva dei GABA_A.

Inoltre, uno studio condotto Maguire J et al. (2008) ha dimostrato, come su roditori in risposta ad alti livelli di allopregnanolone vi sia un'inibizione GABA_Aergica fasica e tonica parallela alla riduzione del recettore GABA_A, più nello specifico sulle subunità $\gamma 2$ e δ . Pochi giorni dopo il parto la trasmissione GABA_Aergica e il livello di espressione del recettore GABA_A tornano ai livelli di controllo; tuttavia, questo cambiamento crea un deficit nella modulazione GABA_Aergica.

Lüscher B et al. (2019) sottolineano come questo deficit sia un fattore critico nello sviluppo dei sintomi della DPP.

4.1 Brexanolone

Dopo la dimostrazione di bassi livelli sierici di ALLO nella DPP (Nappi RE et al. 2001), la comunità scientifica ha ricercato una nuova molecola in grado di replicare l'azione di tale neurosteroido (Reddy DS et al. (2001). Da queste ricerche è stato sviluppato il Brexanolone, primo farmaco approvato nella terapia della depressione post-partum.

4.1.1 Approvazione e modalità di somministrazione

Il brexanolone, commercializzato con il nome Zulresso, è stato approvato dalla FDA il 19/03/2019 per il trattamento della DPP. L'EMA, invece, non ha concesso l'autorizzazione al commercio in Unione Europea.

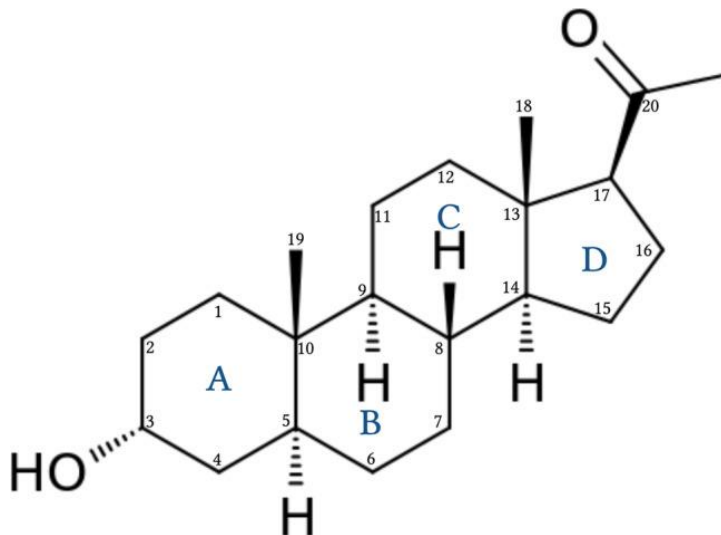
Come riportato da FDA⁹, Zulresso viene somministrato come infusione endovenosa continua nell'arco della 60 ore in un ambiente medico supervisionato. La dose iniziale è pari a 30 mcg/kg/ora per le prime quattro ore (0-4), successivamente viene aumentata a 60 mcg/kg/ora per le seguenti 20 ore (4-24), viene ulteriormente incrementata a 90 mcg/kg/ora per le 28 ore (24-52), oppure mantenuta a 60 mcg/kg/ora nel caso in cui la dose più elevata non sia tollerata, in seguito viene ridotta a 60 mcg/kg/ora per le seguenti quattro ore (52-56) ed infine a 30 mcg/kg/ora per le ultime quattro ore (56-60).

Il farmaco è disponibile in fiale da 100 mg/20 ml e prima della somministrazione dev'essere diluito in soluzione fisiologica. Prima dell'inizio della terapia, i pazienti devono informare il medico se in concomitanza assumono farmaci sedativi, a causa del rischio di eccessiva sedazione. In aggiunta, l'infusione viene avviata durante le ore di veglia diurne, poiché è richiesto un monitoraggio continuo con pulsossimetria e a visite mediche ogni due ore per verificare l'eventuale eccessiva sedazione o perdita di coscienza.

La terapia deve essere interrotta in caso di ipossia o sedazione significativa. La dose deve essere ridotta o sospesa in caso di peggioramento della depressione o comparsa d'ideazione suicidaria. Ai pazienti viene sconsigliato di guidare o di svolgere attività che richiedono attenzione fino alla completa risoluzione dei sintomi sedativi. Durante le infusioni, i pazienti devono evitare di consumare alcol.

FDA evidenzia ancora che l'uso è riservato a strutture specializzate ed il farmaco dev'essere somministrato esclusivamente da professionisti sanitari qualificati. I flaconcini devono essere conservati in frigo ed ha una validità di 36 mesi. Tuttavia, una volta diluita, la soluzione viene conservata per un massimo di 12 ore. La figura 14 riporta la struttura chimica del brexanolone.

Fig.14 Struttura chimica del brexanolone (Reddy DS et al 2023).



4.1.2 Farmacocinetica

Il brexanolone (BRX) presenta una scarsa biodisponibilità, attestata sotto al 5% (Gunduz-Bruce H et al. 2022); per questo motivo viene somministrato per infusione endovenosa continua. La molecola presenta una farmacocinetica dose-proporzionale tra 30 e 270 µg/kg/h, indicando, che un aumento della velocità d'infusione determini un incremento direttamente proporzionale della concentrazione plasmatica e dell'esposizione sistemica del farmaco (Levien TL et al. 2022).

Reddy DS et al. (2023) evidenziano come presenti un ampio volume di distribuzione di 3 L/kg. Il BRX si lega al 99% alle proteine indipendentemente dalla sua concentrazione plasmatica. Inoltre, presenta un'emivita di circa 9 ore.

Gli autori sottolineano come la molecola subisce un metabolismo da vie non CYP-dipendenti. In particolare, viene prima metabolizzata attraverso chetoriduzione, successivamente subisce una glucuronidazione ed infine una solfatazione. I metaboliti risultano farmacologicamente inattivi in circolo e sono coniugati con solfato o glucuronide delle forme di BRX ridotte in C20.

Reddy DS et al. (2023) sottolineano anche che essendo il farmaco metabolizzato da più enzimi, risultano poco probabili le interazioni metaboliche con un farmaco concomitante. Tuttavia, le interazioni farmacologiche con BRX non sono state ampiamente testate. È

necessario prestare attenzione alla combinazione BRX con benzodiazepine oppure oppioidi a causa di un'elevata sedazione e di un incremento degli effetti avversi. Una particolare interazione è descritta nello studio di Carver CM et al. (2016). In particolare, tali autori mostrano come lo zinco, rilasciato dalle terminazioni nervose dell'ippocampo durante l'attività neuronale, inibisce i recettori sinaptici GABA A e altera l'eccitabilità neuronale della rete ippocampale. Poiché il BRX è una forma farmacologica dell'allopregnanolone, elevati livelli di zinco nel cervello possono ridurre gli effetti protettivi del farmaco.

Levien TL et al. (2022) sottolineano come il farmaco venga eliminato per il 47% nelle feci, principalmente come metaboliti, per il 42% nelle urine e meno dell'1% venga recuperato come brexanolone in forma non modificata.

Levien TL et al. (2022), infine, evidenziano come la farmacocinetica del BRX non viene alterata nei soggetti con una grave compromissione renale oppure una compromissione epatica da lieve a grave. Tuttavia, la farmacocinetica non è stata valutata in pazienti con una malattia renale allo stadio terminale, con una velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 15 mL/min/1,73 m². Per questi soggetti l'uso di BRX è sconsigliato a causa del rischio di accumulo di betadex solfobutil etere sodico, un eccipiente solubilizzante presente nella formulazione, la cui eliminazione renale potrebbe essere compromessa. La tabella 5 riassume le caratteristiche del farmaco.

Tab.5: caratteristiche brexanolone per la DPP (Reddy DS et al 2023).

Indicazioni cliniche:
Per il trattamento della PPD nelle donne adulte (dai 18 ai 45 anni)
Prodotto e punti di forza:
Indicazioni approvate: depressione postpartum nelle donne adulte
Dosaggio del prodotto: soluzione da 5 mg/ml in flaconcini monodose (100 ml)
Formulazione: miscelato in soluzione di β -solfobutil-etere sodico al 25%
Periodo di scadenza: 36 mesi (conservato in frigorifero)
Conservazione: le soluzioni diluite possono essere conservate per un massimo di 12 ore
Dosaggio consigliato:
Infusione endovenosa continua per un totale di 60 ore (2,5 giorni). La velocità di infusione raccomandata è la seguente:
Da 0 a 4 ore: iniziare con una dose di 30 μ g/kg/ora
Da 4 a 24 ore: aumentare la dose a 60 μ g/kg/ora
Da 24 a 52 ore: aumentare la dose a 90 μ g/kg/ora
Da 52 a 56 ore: ridurre la dose a 60 μ g/kg/ora
Da 56 a 60 ore: ridurre la dose a 30 μ g/kg/ora
Farmacocinetica clinica:
Biodisponibilità orale: < 5%
Volume di distribuzione (V_d): 3 L/kg

Metabolismo: vie non-CYP; le sue principali vie metaboliche includono le vie della chetoriduzione, della glucuronidazione e della solfatazione.
Emivita ($t_{1/2}$): 40 minuti
Emivita effettiva: 9 ore
Clearance (CL): 0,8 L/h/kg
Legame proteico: 99%

4.1.3 Meccanismo d'azione

La somministrazione di BRX produce degli effetti terapeutici che alleviano i sintomi della DPP. La molecola è un modulatore allosterico positivo dei recettori GABA_A. La somministrazione, come sottolineato da Leader LD et al. (2019), potenzia gli effetti inibitori che il GABA produce quando si lega ai recettori GABA_A, favorendo una riduzione dei livelli dell'ansia e anche dei sintomi della depressione (Pehrson AL et al. (2015). Infatti, un'alterazione dei canali transmembrana che compongono i recettori GABA possono contribuire allo sviluppo di ansia (Zhu S et al. (2018). Il brexanolone ripristina la disfunzione di tali recettori, attenuando i sintomi della DPP.

In aggiunta, nel periodo post-partum i livelli di allopregnanolone diminuiscono bruscamente. Il brexanolone, come sottolineato da Scarff JR (2019) stabilizza le fluttuazioni di tale neurosteroido, contribuendo a ridurre i sintomi della DPP.

4.2 Efficacia e sicurezza del brexanolone

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del brexanolone nella DPP. Lo studio proof-of-concept in open label di Kaner SJ et al. (2017) ha valutato la sicurezza e la tollerabilità del BRX.

Sono state incluse donne di età compresa tra 18 e 45, ricoverate presso l'Unità di Degenza Psichiatrica Perinatale dell'Università della Carolina del Nord a Chapel Hill per un episodio depressivo maggiore insorto non prima del terzo trimestre di gravidanza e non oltre le 12 settimane dal concepimento. Il ricovero è avvenuto dai 14 giorni alle 20 settimane post-parto. Per essere incluse nello studio, inoltre, le donne dovevano presentare un punteggio ≥ 20 sulla HAMD. Le pazienti che assumevano un antidepressivo a dose stabile da almeno due settimane potevano proseguire la terapia durante lo studio. Tutte le partecipanti, prima dell'inizio hanno svolto alcune sedute di psicoterapia. In aggiunta, è stato richiesto lo svezzamento dall'allattamento al seno prima dell'inizio.

Prima della somministrazione del BRX, alle partecipanti sono stati valutati i parametri vitali e sono stati somministrati l'HAMD, l'EPDS, il GAD-7, il PHQ-9, la scala della sonnolenza di

Stanford e la scala di valutazione della gravità del suicidio Columbia. In seguito, è stato somministrato il farmaco secondo lo schema presente in tabella.

Tab.6 Regime di dosaggio del brexanolone (Kanes SJ, et al 2017).

Giornata di studio (D)	Ora	Tipo e durata dell'infusione di Brexanolone (h)	Descrizione
Titolazione dell'infusione			
D1	H1–H4	4	21,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (25% del tasso di mantenimento)
D1	H5–H8	4	43 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (50% del tasso di mantenimento)
D1	H9–H12	4	64,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (75% del tasso di mantenimento)
Infusione di mantenimento			
D1–D3	H13–H48	36	86 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$
Infusioni a scalare			
D3	H49–H52	4	64,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (75% del tasso di mantenimento)
D3	H53–H56	4	43 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (50% del tasso di mantenimento)
D3	H57–H60	4	21,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (25% del tasso di mantenimento)

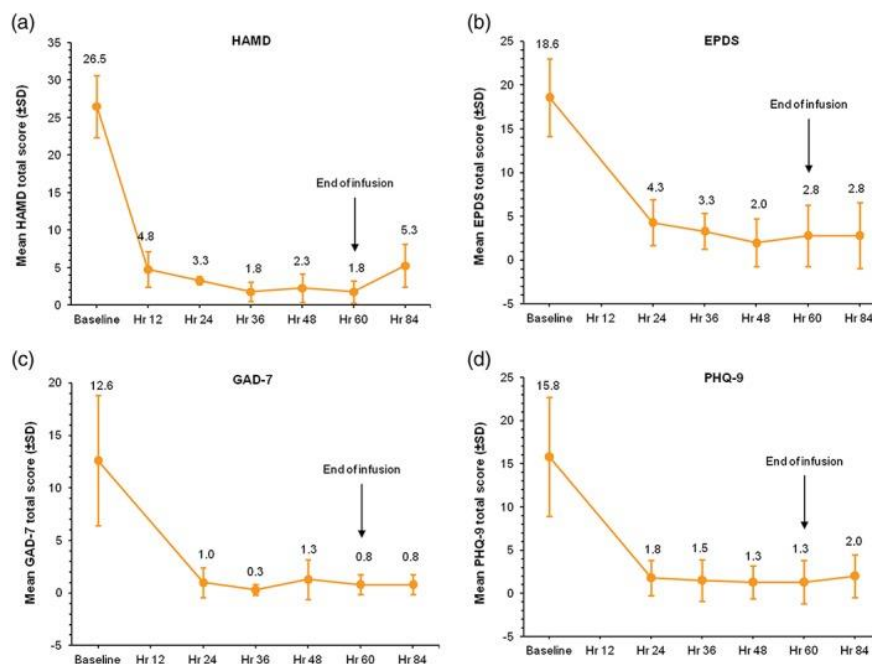
Il parametro CGI-I è stato valutato per la prima volta 12 ore dopo l'inizio dell'infusione. Tutte le valutazioni sono state ripetute alle ore 24, 36, 48, 60 e 84 dall'inizio della terapia. In aggiunta l'HAMD è stata rivalutata anche dopo 12 ore dall'inizio del trattamento. Sono stati monitorati durante il follow-up anche gli eventi avversi.

Quattro dei sei pazienti inizialmente valutati sono stati inclusi nello studio, completandolo. Tre pazienti avevano sofferto in precedenza di DPP ed inoltre tre partecipanti utilizzavano farmaci psicotropi in concomitanza. Il punteggio medio totale dello screening con HAMD prima dell'inizio della terapia era di $26,5 \pm 4,1$, con un intervallo attestato tra 22 e 32. Questi risultati indicavano una depressione grave. Inoltre, tre pazienti prima dell'inizio del trattamento, avevano avuto pensieri di ideazione suicidaria.

Tutte le partecipanti hanno riportato eventi avversi; il principale era la sedazione. Tutti questi sono stati definiti lievi e non hanno compromesso l'interruzione del trattamento. In aggiunta non si sono verificate variazioni significative sui parametri vitali, tra cui elettrocardiogramma, segni vitali, esami da laboratori. Infine, non è stato segnalato nessun caso di comportamenti o ideazione suicidaria

I risultati, riassunti nella figura 15, mostrano come i principali parametri valutati, tra cui HAMD, EPDS, GAD-7, PHQ-9 sono diminuiti rispetto all'inizio della terapia. In particolare, il punteggio totale medio HAMD all'ora 60 era di $1,8 \pm 1,5$ ($p = 0,001$ rispetto al basale), mentre all'ora 84 era di $5,3 \pm 2,9$. Tutti i pazienti, dall'ora 24 in poi, hanno avuto punteggi di $HAMD \leq 7$, indicando la remissione dei sintomi. Inoltre, all'ora 12, il punteggio medio CGI-I era $1,8 \pm 0,5$, rimanendo sotto il 2 dalla seguente valutazione

Fig.15 Punteggi totali medi per valutare l'efficacia (Kanes SJ, et al 2017).



Nel complesso, i risultati indicano che i pazienti hanno dimostrato di tollerare la terapia con brexanolone. Gli autori evidenziano come, nonostante il limitato numero di partecipanti ed il ristretto periodo di terapia, il BRX risulta essere un'efficace alternativa terapeutica per pazienti con DPP.

Per valutare l'efficacia del brexanolone, lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco di Kanes S et al. (2017 b) ha confrontato il trattamento con brexanolone con placebo in donne affette dalla depressione post-partum. Sono state incluse pazienti ricoverate entro i sei mesi dal parto, punteggi di $HAMD \geq 26$, che indicavano depressione grave. Le partecipanti sono

state randomizzate per ricevere una dose, in via endovenosa continua, di BRX oppure placebo per una durata complessiva di 60 ore.

L'endpoint primario consisteva nella valutazione dell'HAMD rispetto al basale dopo la fine della terapia. Complessivamente, delle 21 donne arruolate 10 hanno ricevuto il farmaco e 11 placebo.

I risultati hanno mostrato una riduzione significativa dei sintomi nelle pazienti in terapia con BRX, con una diminuzione media di HAMD di 21 punti, rispetto agli 8,8 del placebo, con una $p=0,0075$

Inoltre, la terapia è stata ben tollerata: non sono stati riscontrati effetti avversi gravi, decessi né interruzioni durante le 60 ore d'infusione. 4 pazienti sulle 10 del gruppo in trattamento con BRX hanno avuto effetti avversi, rispetto alle 8 su 11 del gruppo di controllo. Gli effetti indesiderati più frequenti nel gruppo BRX sono state vertigini e sonnolenza, mentre un effetto avverso moderato del trattamento è stato la tachicardia sinusale.

Nel complesso, gli autori evidenziano come l'infusione continua di BRX sia associata ad una rapida riduzione dei sintomi depressivi nella DPP.

Due ulteriori studi clinici, condotti da Meltzer-Brody S et al. (2018) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del brexanolone in DPP. Si tratta di studi multicentrici di fase III, in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo.

Sono state incluse donne di età compresa tra i 18 ed i 45 anni, il cui parto era avvenuto al massimo nei sei mesi precedenti e che presentavano sintomi depressivi valutata tramite la scala HAMD. In particolare, nello studio 1 le pazienti dovevano riportare un punteggio ≥ 26 , nello studio 2 compreso tra 20-25.

Per lo studio 1, le partecipanti sono state randomizzate a ricevere un'infusione endovenosa continua di BRX a 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, (gruppo BRX90), brexanolone a 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, (gruppo BRX60) oppure placebo. Per lo studio 2, invece, le pazienti sono state randomizzate a ricevere BRX a 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ oppure placebo.

L'endpoint primario di efficacia consisteva nella variazione del punteggio totale HAMD rispetto al basale a 60 ore dalla somministrazione.

Nello studio 1, sono state incluse complessivamente 138 donne, suddivise in 45 nel gruppo BRX90, 47 nel BRX60 e 46 nel placebo. Nello studio 2, invece, sono state arruolate 108 partecipanti, suddivise in 54 nel gruppo BRX90 e 54 nel placebo.

Dai risultati è emerso come, nello studio 1, a 60 ore dalla somministrazione la riduzione media dei minimi quadrati del punteggio HAMD è stata di 19,5 nel gruppo BRX60 e di 17,7 nel gruppo BRX90, entrambi significativamente superiori rispetto al placebo. In maniera analoga, nello studio 2, dopo il trattamento, i pazienti del gruppo BRX90 hanno mostrato una riduzione media dei punteggi HAMD di 14,6, anche in questo caso significativamente maggiore rispetto al placebo.

Riguardo la sicurezza, i pazienti in terapia con BRX hanno riportato effetti avversi, tra cui cefalea, vertigini e sonnolenza

In conclusione, gli autori evidenziano come il farmaco rappresenti un trattamento particolarmente efficace ed abbastanza tollerato per le donne con DPP.

4.3 Limiti della terapia con brexanolone e conclusioni

Il brexanolone ha dimostrato essere efficace nel trattamento della DPP. Tuttavia, sono presenti alcune criticità che ne limitano l'utilizzo in clinica.

In particolare, come sottolineato dallo studio di Eldar-Lissai A et al. (2020), il farmaco può essere prescritto da uno psichiatra certificato e da un ginecologo-ostetrico, che devono soddisfare i requisiti del programma REMS in una struttura sanitaria anch'essa certificata. Inoltre, gli autori evidenziano come l'unica modalità di somministrazione sia l'infusione endovenosa continua della durata di 60 ore, che richiede un ricovero ospedaliero. Tale procedura comporta ai pazienti costi elevati.

Un altro limite, come sottolineato da Cornett EM et al. (2021), riguarda la durata del trattamento, dato che gli studi attualmente disponibili osservano un periodo di follow-up di 30 giorni. Pertanto, a lungo termine non si conoscono gli effetti.

Ulteriori limitazioni, evidenziate dallo studio di Reddy DS et al. (2023), riportano la scarsa solubilità in acqua, una bassa biodisponibilità, una emivita plasmatica breve ed una rapida inattivazione epatica, per cui sono essenziali somministrazioni prolungate e frequenti.

Alla luce di tali considerazioni, come mostrato dallo studio di Zorumski CF et al. (2019), lo sviluppo di neurosteroidi ad azione orale offrano maggiori garanzie, con un'accessibilità superiore, una somministrazione più semplice, rendendo il trattamento più economico. Tali molecole rappresenteranno un'opzione terapeutica migliore nel trattamento della DPP.

5 Zuranolone

Alla luce delle difficoltà legate ai limiti del brexanolone, si è ricercata una nuova molecola che alleviasse i sintomi della DPP e che presentasse minori criticità

A tal proposito, la comunità scientifica ha individuato lo zuranolone, un analogo dell'ALLO e simile al BRX, che non presenta le stesse limitazioni. È infatti disponibile come farmaco somministrato per via orale, non richiede l'adesione ad un programma REMS ed è indicato per il trattamento della depressione post partum (St Onge E et al 2025).

L'interesse verso tale molecola deriva dalla necessità di disporre di una terapia che possa essere al tempo stesso efficace e rapidamente attiva (Raja A et al 2024).

5.1 Sviluppo e caratterizzazione

Per decenni, il trattamento farmacologico della depressione si è basato sull'ipotesi della carenza monoaminergica, secondo la quale la depressione sarebbe causata da una riduzione dei livelli di serotonina e noradrenalina (Hamon M et al 2013). Per questo motivo, gli autori evidenziano come i principali farmaci utilizzati siano gli SSRI e gli SNRI che, tuttavia, presentano limiti significativi, tra cui un ritardo di diverse settimane nell'insorgenza degli effetti terapeutici, la presenza di resistenza al trattamento e lo sviluppo di effetti avversi.

Storicamente il trattamento farmacologico standard per la DPP è stata la somministrazione di SSRI, tuttavia, questi non garantiscono una risposta rapida e, pertanto, il loro utilizzo è considerato off-label (McEvoy K et al 2018)

Alla luce di tali limiti è emersa la necessità di identificare nuove terapie specifiche per tale patologia, con un'azione più rapida. In questo contesto, l'attenzione si è focalizzata sul ruolo degli steroidi neuroattivi e la modulazione GABAergica. Infatti, come sottolineato dallo studio di Patterson R et al (2024), nella DPP il ripristino della modulazione dei neurosteroidi sui recettori GABA contribuisce al miglioramento dei sintomi.

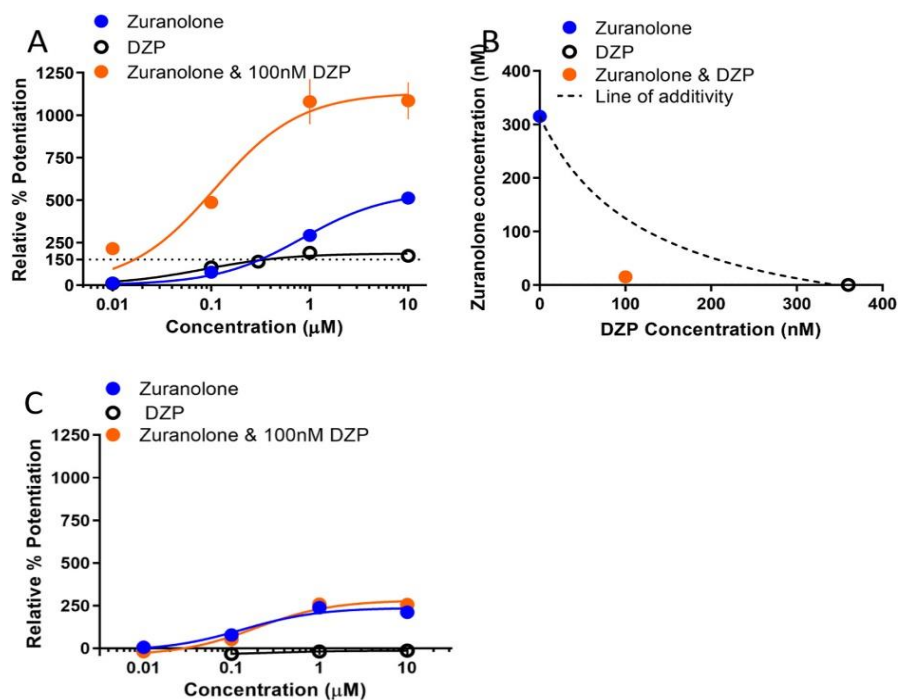
Zheng W et al 2019 evidenziano come tale ipotesi abbia trovato un riscontro clinico nel brexanolone, dimostratosi efficace nel miglioramento dei sintomi ma con diversi limiti, tra cui una somministrazione endovenosa continua ed una ridotta accessibilità clinica.

A causa di queste criticità sono state ricercate nuove molecole che agissero allo stesso modo del BRX, ma che presentassero limiti minori. È stato quindi progettato zuranolone (SAGE-217), un analogo dell'ALLO, con somministrazione orale (Marecki R et al 2023). La possibilità di poter somministrare zuranolone per via orale anziché endovenosa continua rappresenta un progresso fondamentale, facilitando ai pazienti l'aderenza a tale terapia.

Tra la conferma dell'attività del BRX e lo sviluppo dello zuranolone sono stati condotti studi preclinici per caratterizzare SAGE-217 come modulatore allosterico positivo dei recettori GABA_A (Althaus AL et al 2020). In vitro, gli autori hanno sottolineato come la molecola potenzi la corrente del recettore GABA A in 9 sottotipi di recettori umani ricombinanti, tra cui sia configurazioni sinaptiche, contenenti la subunità γ , sia le extrasinaptiche, con la subunità δ .

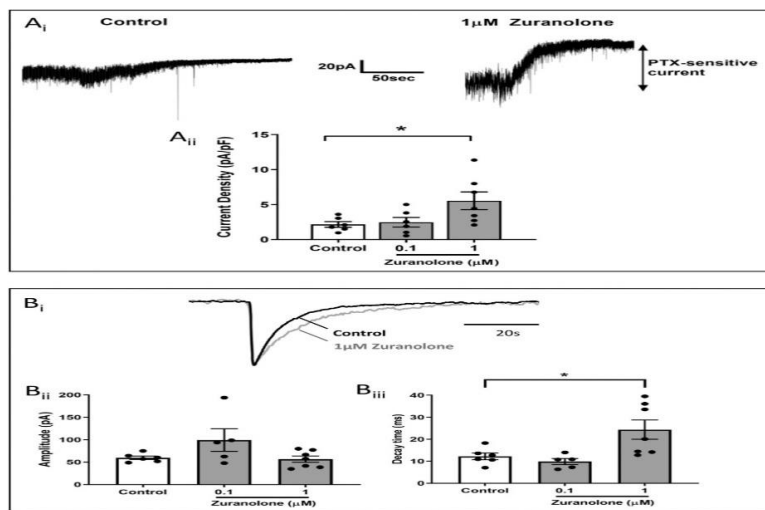
In una configurazione simile alla subunità sinaptica $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$ lo zuranolone ha potenziato le correnti GABAergiche, agendo in sinergia con il diazepam. La figura 16 mostra come la sinergia tra diazepam, un modulatore BDZ, e zuranolone agisca sul recettore $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$, con un aumento della potenza e dell'efficacia rispetto alla sola somministrazione.

Fig.16 Sinergia tra diazepam e zuranolone (Althaus AL et al 2020)



Inoltre, in preparazioni di fette cerebrali, zuranolone ha aumentato significativamente le correnti mediate dal GABA, come evidenziato dall'aumento della densità di corrente e dall'allungamento del tempo di decadimento presenti nella figura 17.

Fig.17. Aumento delle correnti del recettore GABA_A dopo il trattamento acuto con zuranolone (Althaus AL et al 2020)



I risultati risultano coerenti con una mobilizzazione dei recettori GABA-A verso la superficie cellulare. In aggiunta, in vivo il farmaco ha dimostrato una capacità di modulare i recettori del GABA dopo somministrazione orale, proteggendo dalle convulsioni indotte da chemioterapia in un modello murino e potenziando la banda beta dell'encefalogramma nei ratti.

Martinez Botella G et al. (2017) sottolineano come lo zuranolone sia stato progettato per conservare una farmacologia desiderabile degli steroidi neuroattivi, ma con un profilo farmacocinetico che includa una somministrazione giornaliera orale e garantisca un'esposizione al sistema nervoso centrale.

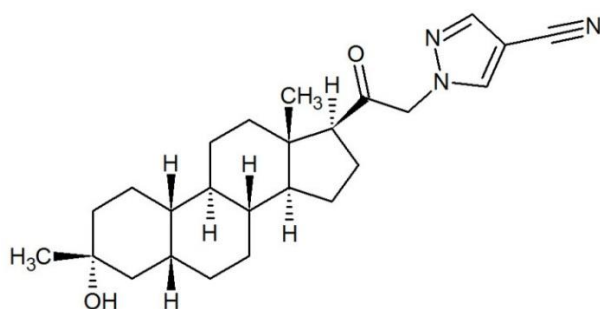
5.2 Farmacocinetica

5.2.1 Struttura chimica

Lo zuranolone, noto anche con il nome commerciale Zurzuva, è disponibile in capsule da 20,25,30 mg.

Zurzuva contiene zuranolone, il cui nome chimico è: 1-[(3α, 5β)-3-hydroxy-3-methyl-20-oxo-19-norpregnan-21-yl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile. In figura 18 è mostrata la struttura chimica.

Fig.18 Struttura chimica dello zuranolone (Zawilska JB et al 2025)



La formula molecolare è C₂₅H₃₅N₃O₂ e la massa molecolare relativa è 409,57. La molecola si presenta come un solido cristallino bianco, non igroscopico. È scarsamente solubile in acetato di etile, metanolo ed etanolo; leggermente solubile in metil terz-butil etere e isopropanolo, solubile in tetraidrofurano e acetone; e praticamente insolubile in acqua e n-eptano.

5.2.2 Posologia e modalità di somministrazione

La FDA¹⁰ raccomanda un dosaggio di 50 mg per via orale al giorno, preferibilmente la sera, per un totale di 14 giorni di terapia.

Per un assorbimento ottimale, il farmaco dev'essere assunto con un pasto contenente grassi, idealmente compreso tra 400 e 1000 calorie, con una quota lipidica tra il 25% e il 50%. Zurzuvae può essere utilizzato sia in monoterapia sia in associazione ad una terapia antidepressiva già in corso. In caso di dimenticanza, la somministrazione dev'essere ripresa il giorno seguente, sempre alla stessa ora, evitando di raddoppiare la dose. In aggiunta i pazienti non devono autonomamente modificare il dosaggio se si verificano effetti avversi, ma devono consultare il medico per una valutazione appropriata.

5.2.3 Assorbimento

La raccomandazione di assumere zuranolone in concomitanza con un pasto ricco di grassi deriva dall'osservazione che, in queste condizioni, la sua concentrazione plasmatica massima (C_{max}) aumenta di 1,8 volte e l'area sotto la curva (AUC) di 4,3 volte rispetto alla somministrazione a digiuno (St Onge E et al 2025). La somministrazione una volta al giorno determina un accumulo di circa 1,5 volte dell'esposizione sistemica e lo stato stazionario viene raggiunto in 3-5 giorni.

5.2.4 Distribuzione

Dopo somministrazione orale le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo le 5/6 ore. La biodisponibilità assoluta non è ancora stata determinata. Il volume di distribuzione dello zuranolone è superiore a 500 litri e il legame alle proteine plasmatiche supera il 99%.

5.2.5 Metabolismo

Nella popolazione adulta, l'emivita dello zuranolone è compresa tra 19,7e 24,6 ore, mentre la clearance apparente media è di 33 L/h. Il farmaco è ampiamente metabolizzato con il CYP3A4, identificato come il principale enzima coinvolto; non sono stati rilevati metaboliti circolanti superiori al 10%.

5.2.6 Eliminazione

L'eliminazione avviene principalmente nelle urine (45%) e nelle feci (41%) sotto forma di metaboliti. La tabella 7 riassume i dati appena citati.

Tab.7 Parametri farmacocinetici dello zuranolone (St Onge E et al,2025)

Categoria	Parametro	Valore/Descrizione
Assorbimento	T max	5-6 ore
	Biodisponibilità	Non studiato
Distribuzione	Volume di distribuzione	>500 L
	Legame con le proteine plasmatiche	>99,5%
Metabolismo	Emivita di eliminazione	19,7-24,6 ore
	Enzimi coinvolti	Ampiamente tramite CYP 3A4
Escrezione	Itinerario	Attraverso urina e feci come metaboliti

5.2.7 Interazioni Farmacologiche

Lo zuranolone presenta potenziali interazioni farmacologiche. La somministrazione concomitante con antidepressivi o alcol può potenziare gli effetti sedativi, compromettendo la funzione cognitiva, la coordinazione motoria ed i tempi di reazione; in questi casi può essere giustificata una riduzione della dose. Inoltre, l'attività del CYP3A4 può influenzare significativamente la farmacocinetica dello zuranolone: gli inibitori di tale enzima ne aumentano l'esposizione, incrementando notevolmente il rischio di effetti avversi, al contrario,

gli induttori del CYP3A4 ne accelerano il metabolismo, riducendone l'efficacia terapeutica. Per questo motivo, l'associazione dovrebbe essere evitata (St Onge E et al 2025).

5.2.8 Aggiustamenti posologici

Nei pazienti con funzionalità renale o epatica compromessa, è necessario un aggiustamento della dose. In particolare, nei pazienti con grave insufficienza epatica è raccomandata una dose ridotta di 30 mg al giorno per 14 giorni. Analogamente, nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (velocità di filtrazione glomerulare <60 mL/min/1,73 m²) il dosaggio raccomandato è di 30 mg al giorno per 14 giorni. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per soggetti con un'insufficienza epatica lieve o moderata oppure un'insufficienza renale lieve.

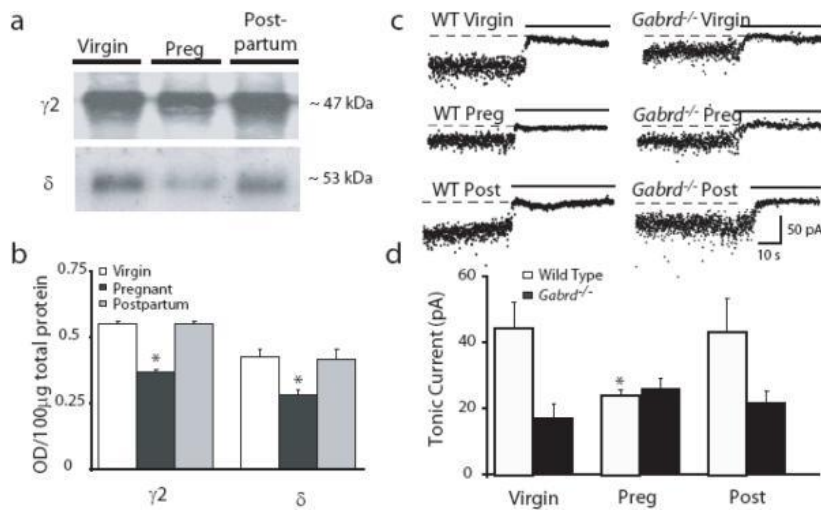
5.3 Meccanismo d'azione

Lo zuranolone esercita la propria attività modulando il sistema GABAergico (Li Z et al,2024). Infatti, gli autori evidenziano come la molecola agisca come un modulatore allosterico positivo dei recettori GABA A sia sinaptici che extrasinaptici. In particolare, questi ultimi sono sensibili ai neurosteroidi e regolano la segnalazione GABAergica inibitoria tonica, fondamentale per la modulazione dei circuiti cerebrali coinvolti nella risposta allo stress ed alla regolazione dell'umore (Maguire J. 2019).

A livello molecolare, l'interazione tra lo zuranolone e i recettori GABA A potenzia la trasmissione inibitoria, con un aumento del flusso di ioni cloro all'interno del neurone. Di conseguenza si verifica un'iperpolarizzazione della membrana e una riduzione dell'eccitabilità neuronale. In questo modo, somministrando il farmaco viene riequilibrata la trasmissione neuronale (Althaus AL et al 2020).

Un'ulteriore componente riguarda la plasticità dei recettori GABA A, che durante la gravidanza ed il periodo post-partum subisce variazioni significative (Tsetsenis T et al 2007). Maguire J et al (2008) sottolineano come una riduzione dell'espressione delle subunità δ (extrasinaptiche) e γ_2 (sinaptiche) accompagnata da un decremento della corrente tonica mediata da GABA contribuisca ad una maggiore vulnerabilità verso la DPP, come illustrato in figura 19.

Fig.19 Alterazioni dei recettori GABA_A durante la gravidanza. (Maguire J et al, 2008)



In questo contesto, lo zuranolone ripristina la modulazione fisiologica del recettore GABA_A, equilibrando i segnali eccitatori ed inibitori nei circuiti limbici coinvolti nella regolazione del disturbo (Patterson R et al 2024).

5.4 Efficacia e Sicurezza nei trial clinici

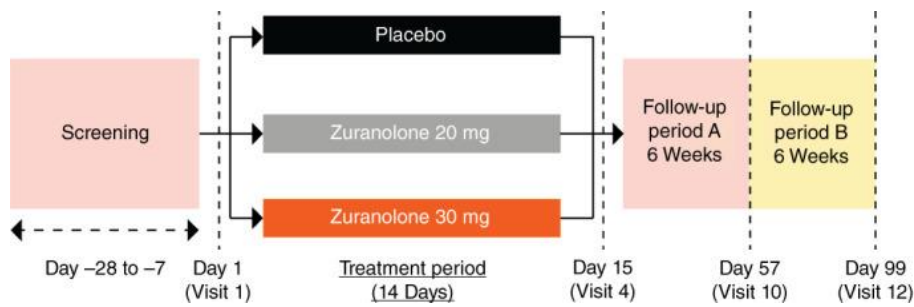
Alla luce del meccanismo d'azione, lo zuranolone ha mostrato effetti clinicamente rilevanti, come dimostrato dagli studi disponibili.

In particolare, lo studio clinico di fase 2 di Kato M et al (2023) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un ciclo di trattamento orale di 14 giorni con zuranolone, in pazienti giapponesi affetti da disturbo depressivo maggiore. Tale studio risulta essere multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

Sono stati inclusi pazienti con età tra i 18 ed i 75 anni con diagnosi di depressione post-partum valutata tramite il Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), a condizione che l'episodio fosse in atto da almeno 8 settimane e da meno di 12 mesi prima della firma del consenso informato.

I partecipanti sono stati randomizzati alla prima visita per ricevere zuranolone a dosaggio di 20 mg, 30 mg oppure placebo, con somministrazione giornaliera. Al termine della terapia sono stati seguiti in due periodi di follow-up di sei settimane. La figura 20 mostra la progettazione dello studio.

Fig 20 Progettazione dello studio (Kato M et al 2023).



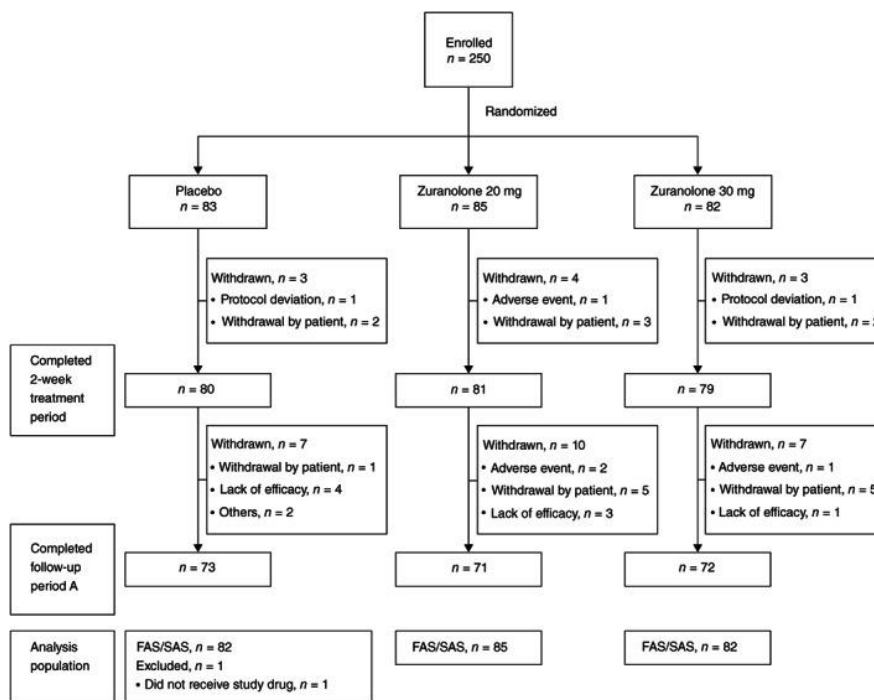
Durante la somministrazione i pazienti sono stati seguiti nei giorni 3 (visita 2), 8 (visita 3), 15 (visita 4). Nel periodo di follow-up A sono stati seguiti settimanalmente per sei settimane (dalla visita 5 (giorno 22) alla 10 (giorno 57)). Nel follow-up B le visite erano volontarie.

I pazienti in trattamento con zuranolone 30 mg hanno ricevuto 3 capsule da 10 mg una volta al giorno per tutto il periodo di terapia, quelli nel gruppo zuranolone 20 mg hanno ricevuto 2 capsule di farmaco ed una di placebo, il controllo tre capsule di placebo al giorno.

L'endpoint primario consisteva nella variazione rispetto al basale del punteggio totale HAMD-17 al giorno 15, gli endpoint secondari includevano la risposta al trattamento (riduzione > 50% rispetto al basale HAMD-17) e la remissione (HAMD-17 < 7).

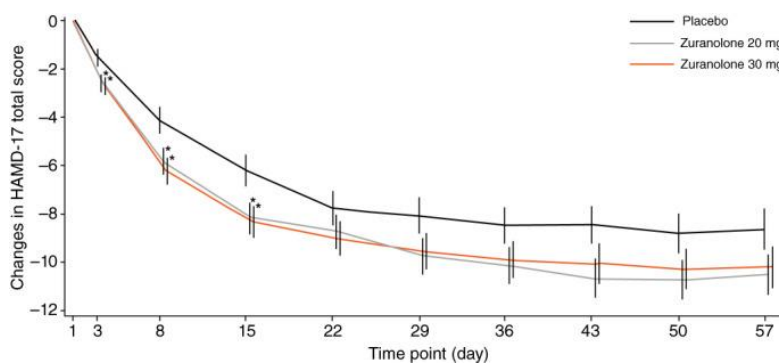
Su 250 pazienti arruolati, 240 hanno concluso il trattamento, rispettivamente divisi in 80 per il placebo, 81 per zuranolone 20 mg e 79 per zuranolone 30 mg. Al periodo di follow-up A, 215 pazienti lo hanno completato, con 73 nel gruppo placebo, 71 nello zuranolone 20 e 72 nello zuranolone 30. I pazienti che hanno interrotto lo studio hanno motivato con mancanza di efficacia o semplicemente interruzione. Al follow-up B 206 pazienti hanno proseguito, con 69 nel gruppo placebo, 69 nello zuranolone 20 mg e 68 nello zuranolone 30 mg. Di questi 200 hanno terminato il trattamento. La figura 21, un diagramma di flusso CONSORT, riassume quanto appena descritto.

Fig. 21 Diagramma di flusso CONSORT (Kato M et al 2023).



Riguardo all'efficacia, all'endpoint primario è risultata una variazione media rispetto al basale del punteggio HAMD-17 al giorno 15 di -6,22 nel placebo, -8,14 nel gruppo zuranolone 20 mg e -8,31 nel gruppo zuranolone 30 mg. La figura 22 riassume i risultati appena evidenziati.

Fig.22 Variazione media rispetto al basale del punteggio totale HAMD-17 (Kato M et al 2023)

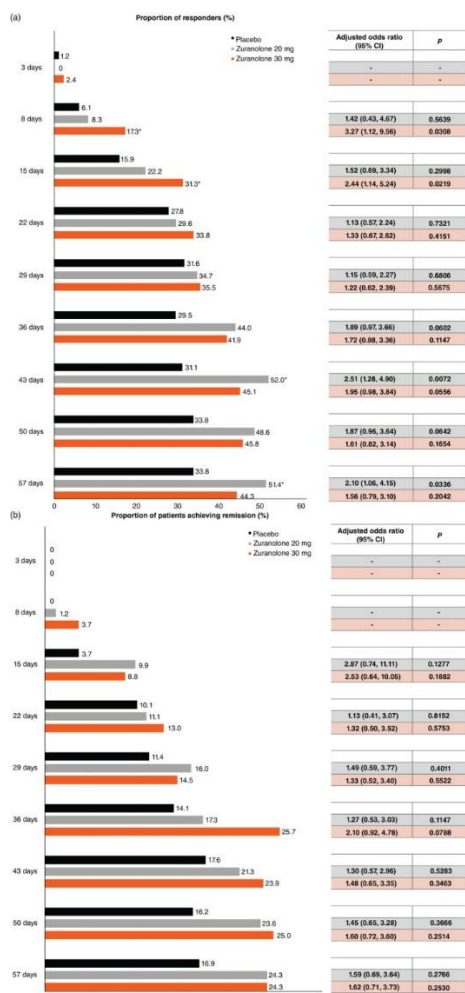


Nei gruppi trattati con il farmaco si è assistito ad un miglioramento significativo ($P < 0,05$) del punteggio HAMD-17 ai giorni 3 ed 8.

All'endpoint secondario, i tassi di risposta ai giorni 8 e 15 risultavano più elevati nel gruppo in trattamento. L'odds ratio (OR) al giorno 15 tra il gruppo trattato con zuranolone 30 mg e il gruppo placebo è stato di 2,44. In aggiunta, al periodo di follow-up A, il tasso di risposta era

maggiore per il gruppo in trattamento. La figura 23 mostra la risposta e la remissione fino al giorno 57.

Fig.23 risposta(a) e remissione(b) in base al punteggio HAMD-17 su 57 giorni (Kato M et al 2023)



Per quanto riguarda la sicurezza, nello studio non sono stati riscontrati decessi o effetti collaterali gravi. I principali effetti avversi erano correlati al trattamento, infatti in proporzione sono risultati simili tra gruppo placebo (52,4%), zuranolone 20 mg (54,1%) e 30 mg (54,9%). La tabella 8 riepiloga l'incidenza degli effetti avversi durante il trattamento.

Tab.8 incidenza degli eventi avversi dal trattamento durante il periodo di studio (Kato M et al 2023).

	Placebo N = 82 n (%)	Zuranolone 20 mg N = 85 n (%)	Zuranolone 30 mg N = 82 n (%)
TEAE			
N (%)	43 (52,4)	46 (54.1)	45 (54,9)
Numero di eventi	84	90	109

Eventi avversi correlati al trattamento $\geq 5\%$			
Infezioni e infestazioni	7 (8,5)	9 (10,6)	10 (14,6)
Rinofaringite	4 (4,9)	6 (7,1)	7 (8,5)
Disturbi del sistema nervoso	15 (18,3)	23 (27,1)	26 (31,7)
Sonnolenza	5 (6,1)	10 (11,8)	17 (20,7)
Vertigini	4 (4,9)	9 (10,6)	8 (9,8)
Mal di testa	3 (3,7)	6 (7,1)	5 (6,1)
Disturbi gastrointestinali	14 (17,1)	13 (15,3)	11 (13,4)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	6 (7,3)	4 (4,7)	2 (2,4)
Disturbi generali e condizioni del luogo di somministrazione	7 (8,5)	1 (1,2)	8 (9,8)
Indagini	12 (14,6)	9 (10,6)	11 (13,4)
Eventi avversi correlati al trattamento che portano al decesso			
<i>N (%)</i>	0	0	0
Eventi avversi gravi diversi dal decesso			
<i>N (%)</i>	0	0	0
Eventi avversi emergenti dal trattamento che hanno portato al ritiro del farmaco in studio			
<i>N (%)</i>	0	1 (1,2)	0
Numero di eventi	0	2	0
Eventi avversi di particolare interesse			
<i>N (%)</i>	9 (11,0)	18 (21,2)	22 (26,8)
Numero di eventi	10	21	25
Sedazione	0	1 (1,2)	0
Sonnolenza	5 (6,1)	10 (11,8)	17 (20,7)
Vertigini	4 (4,9)	9 (10,6)	8 (9,8)
Insufficienza respiratoria (SMQ)	0	0	0
Abuso e dipendenza da droghe (SMQ)	0	0	0

Gli effetti collaterali più comuni sul sistema nervoso centrale risultano essere sonnolenza di entità lieve, vertigini moderate e cefalea, che si risolvono nel tempo. Non sono state riscontrate insufficienza respiratoria, abuso e dipendenza ed inoltre non sono presenti variazioni dei parametri vitali e elettrocardiografici.

Nel complesso gli autori evidenziano come lo zuranolone risulti essere efficace e presenta un profilo di sicurezza favorevole.

Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza osservate negli studi clinici di fase 2, lo zuranolone è stato testato in un trial clinico di fase 3.

In particolare, lo studio randomizzato, in doppio cieco, condotto da Clayton AH et al (2023) ha confrontato zuranolone 50 mg con placebo per una durata di 14 giorni in pazienti adulti con disturbo depressivo maggiore.

Sono stati inclusi pazienti di età tra i 18 e i 64, con diagnosi secondo il DSM-5, sintomi presenti da almeno quattro settimane e un punteggio di HAM-D ≥ 24 allo screening. Sono stati esclusi pazienti con psicosi attiva, coloro che avevano tentato il suicidio o ne erano a rischio e persone con depressione resistente al trattamento.

Dopo lo screening, i partecipanti sono stati randomizzati al trattamento o con zuranolone a 50 mg/giorno o con placebo. Al termine della terapia hanno seguito un periodo di follow-up di 28 giorni. Era consentito in entrambi i gruppi l'uso di antidepressivi, purché venissero assunti da almeno 60 giorni prima dell'inizio dello studio a dosaggio stabile.

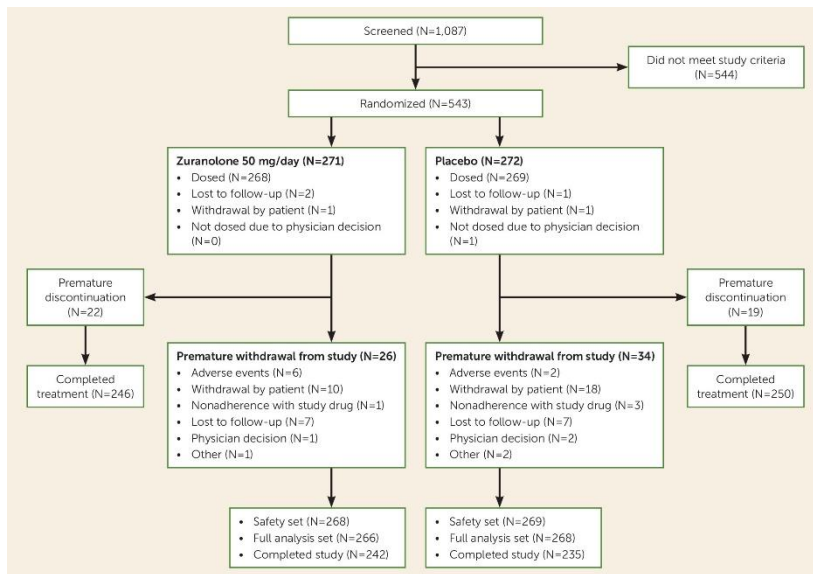
I pazienti si sono autosomministrati il farmaco oppure il placebo una volta al giorno, la sera, in concomitanza con un pasto ricco di grassi. Le visite di controllo sono state svolte nei giorni 1, 3, 8, 12, 15, 18, 21, 28, 35, 42.

L'endpoint primario consisteva nella variazione rispetto al basale del punteggio HAM-D al giorno 15. Gli endpoint secondari, invece, comprendevano le variazioni rispetto al basale del punteggio CGI-S al giorno 15, dell'HAM-D ai giorni 3,8,42, nonché i tassi di risposta ($\geq 50\%$) e remissione (HAM-D ≤ 7).

La sicurezza è stata misurata sulla base dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi e di quelli gravi. Ulteriori valutazioni si sono basate sulla variazione di parametri vitali, di parametri di laboratorio, dell'ECG, dell'ideazione e comportamento suicidario (secondo il C-SSRS) e dei sintomi d'astinenza (secondo il PWC-20).

Su 1087 pazienti sottoposti allo screening 543 sono stati randomizzati, rispettivamente 271 per lo zuranolone e 272 per il placebo, come mostrato nella figura 24.

Fig.24 diagramma di flusso CONSORT per uno studio controllato con placebo sullo zuranolone (Clayton AH et al 2023).



I pazienti di entrambi i gruppi presentavano una diagnosi di disturbo depressivo maggiore da una media di 11 anni, con durata dell'episodio in corso di circa un anno ed il 30% era in terapia con antidepressivi. La gravità dei sintomi al basale risultava simile (punteggi medi: gruppo zuranolone, 26,8; gruppo placebo, 26,9).

I risultati evidenziano una maggiore riduzione del punteggio HAM-D nel gruppo trattato con zuranolone rispetto al placebo al giorno 15 (-14,1 rispetto al -12,3). Anche agli altri timepoint è stata osservata una riduzione dei sintomi depressivi. Tuttavia, la variazione del CGI-S al giorno 15 rispetto al basale pur risultando numericamente favorevole per lo zuranolone, ma non ha raggiunto la significatività statistica. Le figure 25 e 26 mostrano in dettaglio i risultati appena descritti.

Fig.25 Efficacia di zuranolone 50 mg/giorno rispetto al placebo nell'endpoint primario e in diversi endpoint (Clayton AH et al 2023).

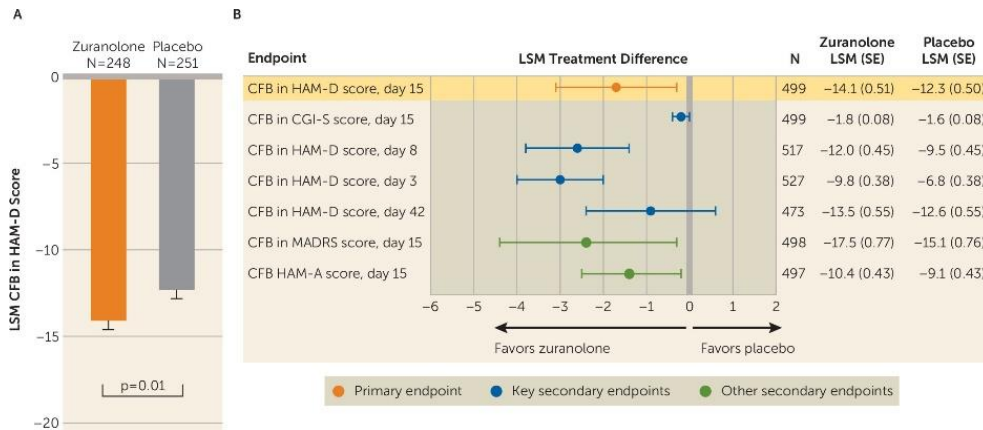
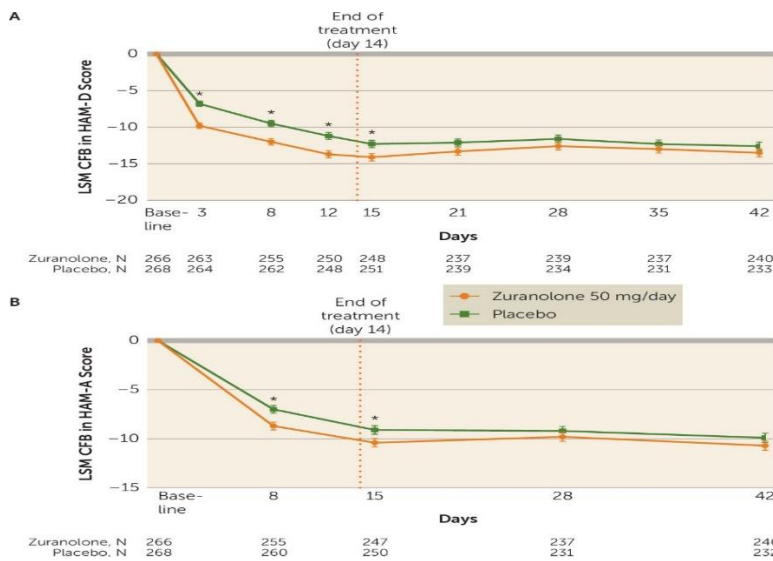


Fig.26 Variazione rispetto al basale dei punteggi HAM-D e HAM-A nel tempo con zuranolone 50 mg/giorno rispetto al placebo (Clayton AH et al 2023)



In aggiunta, nel gruppo trattato con zuranolone è stato osservato un miglioramento dei sintomi ansiosi al giorno 15, valutato mediante la variazione del punteggio HAM-A rispetto al basale (-10,4 vs. -9,1). Analogamente, la risposta CGI-I è risultata migliore nel gruppo di trattamento rispetto al placebo ai giorni 3 e 15 nonché durante le successive visite del follow-up. I tassi di remissione sono risultati numericamente superiori nel gruppo trattato con il farmaco (29,8% vs. 27,1%).

Per quanto riguarda la sicurezza, l'incidenza di effetti avversi è risultata maggiore nel gruppo dello zuranolone rispetto al placebo (60,1% vs 44,6%). La maggior parte dei pazienti con eventi avversi ha manifestato sintomi lievi oppure moderati. Tra i più comuni si evidenziano

sonnolenza, vertigini, cefalea, sedazione, diarrea. Non si sono verificati decessi, perdita di coscienza, aumento del peso, disfunzione sessuale, euforia. Inoltre, non sono emerse differenze rilevanti negli esami da laboratorio, nei parametri vitali o nell'ECG né segnali di aumento del rischio suicidario. Nella tabella 9 vengono riepilogati gli eventi avversi emersi durante il trattamento.

Tab.9 Eventi avversi durante il trattamento (Clayton AH et al 2023).

Parametro di sicurezza	Zuranolone 50 mg/giorno (N=268)		Placebo (N=269)	
	N	%	N	%
TEAE	161	60.1	120	44,6
Blando	86	32.1	76	28.3
Moderare	67	25.0	41	15.2
Acuto	8	3.0	3	1.1
SAE	2	0,7	2	0,7
Morte	0	0,0	0	0,0
Riduzione del dosaggio a causa di eventi avversi correlati al trattamento	23	8.6	1	0,4
Interruzione del trattamento a causa di TEAE	9	3.4	4	1.5
Interruzione dello studio a causa di eventi avversi correlati al trattamento	6	2.2	2	0,7
Eventi avversi correlati al trattamento più comuni (incidenza >5% in qualsiasi gruppo)				
Sonnolenza	41	15.3	8	3.0
Vertigini	37	13.8	6	2.2
Mal di testa	29	10.8	21	7.8
Sedazione	20	7.5	1	0,4

Parametro di sicurezza	Zuranolone 50 mg/giorno (N=268)		Placebo (N=269)	
	N	%	N	%
Diarrea	8	3.0	14	5.2

In conclusione, gli autori evidenziano come lo zuranolone abbia dimostrato un miglioramento significativo dei sintomi depressivi rispetto al placebo, con un profilo di sicurezza generalmente favorevole.

Sebbene lo studio sia stato condotto in pazienti con disturbo depressivo maggiore, i risultati ottenuti forniscono evidenze rilevanti anche per la depressione post-partum, considerata una forma specifica di disturbo depressivo.

Lo studio clinico di fase III condotto da Deligiannis et al. ha confermato l'efficacia e la sicurezza dello zuranolone in donne affette da DPP. In questo trial, pazienti trattate con zuranolone a dosaggio di 50 mg hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti dei sintomi depressivi al giorno 15 rispetto al placebo. Gli effetti del farmaco si sono manifestati rapidamente e sono stati mantenuti anche nel periodo di follow-up fino al giorno 45. Lo zuranolone è stato generalmente ben tollerato, con la maggior parte degli eventi avversi emergenti dal trattamento di gravità lieve o moderata. Durante lo studio non sono stati osservati decessi, sintomi da astinenza, aumento dell'ideazione suicidaria rispetto al basale o perdita di coscienza.

A completamento delle evidenze derivanti dai trial clinici di fase 2 e 3, una recente revisione sistematica con meta-analisi condotta da Winslow M et al (2024) ha valutato l'efficacia e la sicurezza dello zuranolone in pazienti con disturbo depressivo maggiore (MDD) e depressione post-partum.

Sono stati inclusi sei studi clinici randomizzati controllati con placebo per un totale di 1707 partecipanti, tutti caratterizzati da un basso rischio complessivo di bias.

Dai risultati è emersa una riduzione statisticamente significativa dei punteggi HAM-D per l'MDD a 15 giorni (MD - 2,40, IC 95% da - 3,07 a - 1,63; $p < 0,001$) nei soggetti trattati con zuranolone rispetto al placebo. In particolare, per la popolazione con DPP, il trattamento ha determinato una riduzione significativa dei sintomi depressivi rispetto al placebo a 15 giorni (MD -4,06; 95 % CI -4,25 a -3,87; $p < 0,001$). Inoltre, la meta-analisi ha evidenziato

percentuali più elevate di risposta e remissione nei soggetti trattati con zuranolone rispetto al controllo al termine dei 14 giorni.

Dal punto di vista della sicurezza, lo zuranolone è stato associato a un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole, con eventi avversi quali sonnolenza, vertigini e sedazione riportati più frequentemente ma generalmente di gravità lieve o moderata.

Gli autori sottolineano come tali risultati suggeriscano supportino l'efficacia dello zuranolone nel migliorare i sintomi della DPP, mentre l'effetto sul disturbo depressivo maggiore appare più contenuta, suggerendo la necessità di nuovi studi al fine di chiarirne la rilevanza clinica.

Nel complesso, le evidenze disponibili derivanti dagli studi clinici di fase 2,3 e supportate dalla meta-analisi evidenziano come lo zuranolone rappresenti un'opzione terapeutica efficace. Il farmaco denota una rapidità d'effetto, un miglioramento dei sintomi già nelle prime settimane ed una tollerabilità favorevole (Deligiannidis KM et al 2022)

Tuttavia, sono necessari nuovi studi, dati limiti di quelli presenti, per trarre conclusioni definitive sulla persistenza dell'effetto a lungo termine.

5.5 Effetti collaterali dello zuranolone

Dopo aver valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco in terapia, diversi studi hanno analizzato il profilo degli effetti avversi associati allo zuranolone. In particolare, lo studio di St Onge E et al (2025) ha sottolineato come gli eventi più comuni includano sonnolenza, sedazione, vertigini, affaticamento e mal di testa, prevalentemente di lieve entità o moderata.

Un'analisi real-world, basata su sistemi di segnalazione spontanea FAERS, ha riportato reazioni avverse non sempre identificate nei trial clinici, tra cui sensazione di ebbrezza, bradifrenia, pensieri intrusivi, tachifrenia e sintomi post-sbornia (Chen L et al 2025).

Infine, i dati dello SKYLARK study condotto da Meltzer-Brody S et al (2024) evidenziano come, nei pazienti trattati con il farmaco, siano presenti ulteriori eventi avversi, oltre a quelli già citati, tra cui diarrea, nausea, infezioni alle vie urinarie e infezioni respiratorie come COVID-19. Tali eventi sono stati classificati lievi o moderati, senza evidenze di rischi più gravi.

6 Conclusioni

Le considerazioni finali della presente tesi permettono di delineare un quadro complesso, ma in rapida evoluzione, della depressione post-partum, una condizione clinica di impatto rilevante sia sulla salute della madre sia sullo sviluppo del neonato.

Dall'analisi della letteratura emerge come la DPP sia una patologia multifattoriale, in cui concorrono fattori biologici, psicologici e sociali. In particolare, recenti evidenze hanno messo in luce il ruolo delle fluttuazioni degli steroidi neuroattivi, tra cui l'allopregnanolone, nel modulare l'attività dei recettori GABA-A, implicate nella genesi dello sviluppo dei sintomi depressivi.

Le strategie terapeutiche tradizionali, quali la psicoterapia e l'uso di antidepressivi serotoninergici (SSRI, SNRI) rappresentano tuttora il punto di partenza nel trattamento della DPP. Tuttavia, presentano limiti significativi, tra cui la latenza dell'effetto terapeutico e le possibili implicazioni legate all'esposizione del neonato ai farmaci. Tali criticità hanno reso necessario lo sviluppo di nuove terapie più mirate.

In questo contesto si inserisce il brexanolone, analogo dell'allopregnanolone, che ha rappresentato il primo esempio di una nuova categoria di farmaci, dimostrando elevata efficacia nel miglioramento dei sintomi depressivi. Tuttavia, le limitazioni legate alla somministrazione endovenosa continua e il monitoraggio in ospedale, ne riducono l'accessibilità e l'impiego su larga scala.

Lo zuranolone rappresenta un'evoluzione significativa. La sua somministrazione orale associata ad un rapido effetto dell'azione costituisce una svolta notevole nel trattamento della depressione post-partum. Infatti, gli studi clinici hanno rilevato risultati promettenti in termini di efficacia e sicurezza

Nonostante tali evidenze, permangono alcune criticità, tra cui gli effetti a lungo termine e il suo ruolo nel trattamento della DPP

Alla luce delle considerazioni effettuate, il futuro della terapia della DPP appare orientato verso strategie sempre più mirate, efficaci e rapide con l'obiettivo di migliorare non solo la sintomatologia della madre, ma anche il rapporto con il figlio e gli esiti a lungo termine per entrambi.

7 Bibliografia

Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, Gee SM, Dai J, Nguyen DP, Kazdoba TM, Modgil A, Davies PA, Moss SJ, Salituro FG, Hoffmann E, Hammond RS, Robichaud AJ, Quirk MC, Doherty JJ. Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABA_A receptor positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2020 Dec 15; 181:108333. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108333.

Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ*. 1997 Mar 29;314(7085):932-6. doi: 10.1136/bmj.314.7085.932.

Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res*. 2001 Sep-Oct;50(5):275-85. doi: 10.1097/00006199-200109000-00004.

Begg EJ, Atkinson HC, Duffull SB. Prospective evaluation of a model for the prediction of milk:plasma drug concentrations from physicochemical characteristics. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 May;33(5):501-5. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04077.x.

Belelli D, Harrison NL, Maguire J, Macdonald RL, Walker MC, Cope DW. Extrasynaptic GABA_A receptors: form, pharmacology, and function. *J Neurosci*. 2009 Oct 14;29(41):12757-63. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3340-09.2009.

Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011 Feb;7(1):28-34. doi: 10.2174/157340411794474784.

Berle JØ, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Sep;65(9):1228-34. doi: 10.4088/jcp.v65n0911

Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry*. 2003 May-Jun;44(3):234-46. doi: 10.1016/S0010-440X(03)00034-8.

Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M, Bluvstein I, Aharonov I, Schreiber S. The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012 Feb;73(2):235-41. doi: 10.4088/JCP.11m07117.

Bobo WV, Yawn BP. Concise review for physicians and other clinicians: postpartum depression. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jun;89(6):835-44. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.027

Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, Robertson L, South E, Molyneaux E, Trevillion K, Howard LM, Khalifeh H. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 13;2(2):CD013560. doi: 10.1002/14651858.CD013560.pub2

Brown N, Kerby J, Bonnert TP, Whiting PJ, Wafford KA. Pharmacological characterization of a novel cell line expressing human alpha (4) beta (3) delta GABA(A) receptors. *Br J Pharmacol*. 2002 Aug;136(7):965-74. doi: 10.1038/sj.bjp.0704795.

Campos-Marin Á, García-Muñoz C, Matias-Soto J, Martinez-Calderon J. What Interventions Focused on Physical Activity Could Improve Postpartum Depression Symptoms? An Overview of Systematic Reviews with Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2025 Jun 13;13(12):1419. doi: 10.3390/healthcare13121419.

Carpiniello B, Pariante CM, Serri F, Costa G, Carta MG. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Italy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1997 Dec;18(4):280-5. doi: 10.3109/01674829709080700.

Carta G, D'Alfonso A, Parisse V, Di Fonso A, Casacchia M, Patacchiola F. How does early cognitive behavioural therapy reduce postpartum depression? *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(1):49-52.

Carver CM, Chuang SH, Reddy DS. Zinc Selectively Blocks Neurosteroid-Sensitive Extrasynaptic δ GABAA Receptors in the Hippocampus. *J Neurosci*. 2016 Aug 3;36(31):8070-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3393-15.2016.

Carver CM, Reddy DS. Neurosteroid interactions with synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors: regulation of subunit plasticity, phasic and tonic inhibition, and neuronal network excitability. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Nov;230(2):151-88. doi: 10.1007/s00213-013-3276-5. Epub 2013 Sep 27. Erratum in: *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Nov;230(2):189.

Castillo AF, Orlando U, Helfenberger KE, Poderoso C, Podesta EJ. The role of mitochondrial fusion and StAR phosphorylation in the regulation of StAR activity and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Jun 15; 408:73-9. doi: 10.1016/j.mce.2014.12.011.

Chaudron LH, Schoenecker CJ. Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jun;65(6):881-2. doi: 10.4088/jcp.v65n0622f.

Chen L, Pan W, Chen Z, Yan S, Xu Y. Real-world safety profile of zuranolone for postpartum depression: A FAERS analysis. *J Affect Disord*. 2026 Jan 15;393(Pt A):120313. doi: 10.1016/j.jad.2025.120313

Clayton AH, Lasser R, Parikh SV, Iosifescu DV, Jung J, Kotecha M, Forrestal F, Jonas J, Kanes SJ, Doherty J. Zuranolone for the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Am J Psychiatry*. 2023 Sep 1;180(9):676-684. doi: 10.1176/appi.ajp.20220459. Epub 2023 May 3. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2024 Apr 1;181(4):346. doi: 10.1176/appi.ajp.20220459correction

Cornett EM, Rando L, Labbé AM, Perkins W, Kaye AM, Kaye AD, Viswanath O, Urits I. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacol Bull*. 2021 Mar 16;51(2):115-130. doi: 10.64719/pb.4397.

Couto TC, Brancaglioni MY, Alvim-Soares A, Moreira L, Garcia FD, Nicolato R, Aguiar RA, Leite HV, Corrêa H. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry*. 2015 Mar 22;5(1):103-11. doi: 10.5498/wjp. v5.i1.103.

Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, Sankoh AJ, Silber C, Campbell AD, Werneburg B, Kanes SJ, Lasser R. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021 Sep 1;78(9):951-959. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1559. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2022 Jul 1;79(7):740. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1274. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2023 Feb 1;80(2):191. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.4181

Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peeper EQ, Freeman M, Lasser R, Bullock A, Kotecha M, Li S, Forrestal F, Rana N, Garcia M, Leclair B, Doherty J. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *Am J Psychiatry*. 2023 Sep 1;180(9):668-675. doi: 10.1176/appi.ajp.20220785. Epub 2023 Jul 26. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2025 Mar 1;182(3):311. doi: 10.1176/appi.ajp.20220785correction

Dennis CL, Letourneau N. Global and relationship-specific perceptions of support and the development of postpartum depressive symptomatology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007 May;42(5):389-95. doi: 10.1007/s00127-007-0172-5.

DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(15):1247-66. doi: 10.2165/00003088-200241150-00002

Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, Giatti S, Melcangi RC. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol*. 2022 Feb;34(2): e12996. doi: 10.1111/jne.12996.

Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):169-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.001.

Eldar-Lissai A, Cohen JT, Meltzer-Brody S, Gerbasi ME, Chertavian E, Hodgkins P, Bond JC, Johnson SJ. Cost-Effectiveness of Brexanolone Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Postpartum Depression in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 May;26(5):627-638. doi: 10.18553/jmcp.2020.19306.

Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brien D, Weiss E, Gueorguieva R, Jatlow P, Anderson GM. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1631-7. doi: 10.1176/appi.ajp.158.10.1631.

Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Mar;6(3):215-29. doi: 10.1038/nrn1625.

Fasching PA, Faschingbauer F, Goecke TW, Engel A, Häberle L, Seifert A, Voigt F, Amann M, Rebhan D, Burger P, Kornhuber J, Ekici AB, Beckmann MW, Binder EB. Genetic variants in the tryptophan hydroxylase 2 gene (TPH2) and depression during and after pregnancy. *J Psychiatr Res*. 2012 Sep;46(9):1109-17. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.05.011.

Gentile S, Rossi A, Bellantuono C. SSRIs during breastfeeding: spotlight on milk-to-plasma ratio. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10(2):39-51. doi: 10.1007/s00737-007-0173-0.

Giannopoulos A, Singh J, Deligiannidis KM. Clinical Utility of Zuranolone for Postpartum Depression: A Narrative Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2025 Jan 25; 21:93-105. doi: 10.2147/NDT.S466260

Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J, Price J, Gray R. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 May;119(5):350-64. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01363.x.

Gjerdingen D, Crow S, McGovern P, Miner M, Center B. Changes in depressive symptoms over 0-9 months postpartum. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Mar;20(3):381-6. doi: 10.1089/jwh.2010.2355.

Gjerdingen D, Crow S, McGovern P, Miner M, Center B. Postpartum depression screening at well-child visits: validity of a 2-question screen and the PHQ-9. *Ann Fam Med*. 2009 Jan-Feb;7(1):63-70. doi: 10.1370/afm.933.

Glykys J, Mody I. Activation of GABAA receptors: views from outside the synaptic cleft. *Neuron*. 2007 Dec 6;56(5):763-70. doi: 10.1016/j.neuron.2007.11.002.

Goedeke L, Fernández-Hernando C. Regulation of cholesterol homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Mar;69(6):915-30. doi: 10.1007/s00018-011-0857-5.

Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Apr;29(4):431-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179564.

Gunduz-Bruce H, Takahashi K, Huang MY. Development of neuroactive steroids for the treatment of postpartum depression. *J Neuroendocrinol.* 2022 Feb;34(2):e13019. doi: 10.1111/jne.13019.

H.P.Rang, J.M.Ritter, R.J.Flower, G.Henderson, *Farmacologia.* 8^a ed. Milano: Edra; 2016

Hammen C. Interpersonal stress and depression in women. *J Affect Disord.* 2003 Mar;74(1):49-57. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00430-5.

Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Aug 1; 45:54-63. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009.

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 Mar;231(5):939-48. doi: 10.1007/s00213-013-3316-1.

Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A, Dunn WA. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry.* 2001 Dec;158(12):2089-90. doi: 10.1176/appi.ajp.158.12.2089-a

Hendrick V, Smith LM, Hwang S, Altshuler LL, Haynes D. Weight gain in breastfed infants of mothers taking antidepressant medications. *J Clin Psychiatry.* 2003 Apr;64(4):410-2. doi: 10.4088/jcp.v64n0409.

Hosie AM, Wilkins ME, Smart TG. Neurosteroid binding sites on GABA(A) receptors. *Pharmacol Ther.* 2007 Oct;116(1):7-19. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.011.

Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, Doherty J, Epperson CN, Deligiannidis KM, Riesenber 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.* 2017 Jul 29;390(10093):480-489. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.

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.* 2017 Mar;32(2):e2576. doi: 10.1002/hup.2576.

Kato M, Nakagome K, Baba T, Sonoyama T, Okutsu D, Yamanaka H, Shimizu R, Motomiya T, Inoue T. Efficacy and safety of zuranolone in Japanese adults with major depressive disorder:

A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Sep;77(9):497-509. doi: 10.1111/pcn.13569.

Kaufman Y, Carlini SV, Deligiannidis KM. Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: a structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jan 28; 12:20451253211065859. doi: 10.1177/20451253211065859

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157-67. doi: 10.1056/NEJMra035092.

Kokate TG, Yamaguchi S, Pannell LK, Rajamani U, Carroll DM, Grossman AB, Rogawski MA. Lack of anticonvulsant tolerance to the neuroactive steroid pregnanolone in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Nov;287(2):553-8.

Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Oct;48(4):521-7. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00040.x.

Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2009 Sep;52(3):483-97. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181b52bd6.

Leader LD, O'Connell M, Vandenberg A. Brexanolone for Postpartum Depression: Clinical Evidence and Practical Considerations. *Pharmacotherapy*. 2019 Nov;39(11):1105-1112. doi: 10.1002/phar.2331.

Levien TL, Baker DE. Formulary Drug Reviews: Brexanolone Injection. *Hosp Pharm*. 2022 Oct;57(5):615-621. doi: 10.1177/0018578719867685.

Li L, Gao L. Effects of yoga exercise combined with psychological counseling on the mental health, body shape and pelvic floor function recovery of primiparas with postpartum depression. *Chin J Health Psychol*. 2019; 27:118–23. [Google Scholar]

Li Q, Li M, Yang J. Analysis of the effect of psychological intervention on postpartum depression in pregnant women with second child. *Health Educ Health Promot*. 2020; 15:307–9. 339. [Google Scholar]

Li X, Fang L, Guan L, Zhang J, Zheng M, Zhu D. The effects of light therapy on depression and sleep in women during pregnancy or the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2023 Dec;13(12): e3339. doi: 10.1002/brb3.3339.

- Li X, Laplante DP, Paquin V, Lafortune S, Elgbeili G, King S. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for perinatal maternal depression, anxiety and stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev.* 2022 Mar; 92:102129. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102129.
- Li Z, Wu Q, Peng P, Wu M, Liu S, Liu T. Efficacy and safety of zuranolone for the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2024 Jan;331:115640. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115640.
- Liang JJ, Rasmusson AM. Overview of the Molecular Steps in Steroidogenesis of the GABAergic Neurosteroids Allopregnanolone and Pregnanolone. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2018 Dec 19; 2:2470547018818555. doi: 10.1177/2470547018818555.
- Lin YM, Ko HC, Chang FM, Yeh TL, Sun HS. Population-specific functional variant of the TPH2 gene 2755C>A polymorphism contributes risk association to major depression and anxiety in Chinese peripartum women. *Arch Womens Ment Health.* 2009 Dec;12(6):401-8. doi: 10.1007/s00737-009-0088-z.
- Lin Z. Shandong: Shandong Institute of Physical Education; 2021. Study on the Effect of Yoga on Depression in Postpartum Women [Google Scholar]
- Liu T, Zhang S. Preventive effect of mindfulness yoga training combined with psychological care on postpartum depression (PDD) in pregnant women with second child. *J Shanxi Health Vocat Coll.* 2022; 32:92–4 [Google Scholar]
- Longone P, Rupprecht R, Manieri GA, Bernardi G, Romeo E, Pasini A. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochem Int.* 2008 Mar-Apr;52(4-5):596-601. doi: 10.1016/j.neuint.2007.10.001.
- Lüscher B, Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Res.* 2019 May 29;8: F1000 Faculty Rev-751. doi: 10.12688/f1000research.18758.1
- Maguire J, Mody I. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. *Neuron.* 2008 Jul 31;59(2):207-13. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.019.
- Maguire J. Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression. *Front Cell Neurosci.* 2019 Mar 8;13:83. doi: 10.3389/fncel.2019.00083.

Marecki R, Kałuska J, Kolanek A, Hakało D, Waszkiewicz N. Zuranolone - synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. *Front Psychiatry*. 2023 Dec 5;14:1298359. doi: 10.3389/fpsy.2023.1298359.

Martinez Botella G, Salituro FG, Harrison BL, Beresis RT, Bai Z, Blanco MJ, Belfort GM, Dai J, Loya CM, Ackley MA, Althaus AL, Grossman SJ, Hoffmann E, Doherty JJ, Robichaud AJ. Neuroactive Steroids. 2. 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1'-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ -Aminobutyric Acid)_A Receptor. *J Med Chem*. 2017 Sep 28;60(18):7810-7819. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00846.

Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J, Kaner S. Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1058-1070. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4. Epub 2018 Aug 31. Erratum in: *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1116. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32288-8.

Meltzer-Brody S, Shirikjian L, Cooke J, et al. Zuranolone Safety and Tolerability in Adults with Postpartum Depression: Analyses from SKYLARK, a 50 mg Placebo-Controlled Study. *CNS Spectrums*. 2024;29(5):493-493. doi:10.1017/S1092852924001512

Merlob P, Stahl B, Sulkes J. Paroxetine during breast-feeding: infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr*. 2004 Mar;163(3):135-9. doi: 10.1007/s00431-003-1391-8.

Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Jan;165(Pt A):18-37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.009.

Misri S, Reebye P, Corral M, Milis L. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004 Sep;65(9):1236-41. doi: 10.4088/jcp.v65n0913

Nappi RE, Petraglia F, Luisi S, Polatti F, Farina C, Genazzani AR. Serum allopregnanolone in women with postpartum "blues". *Obstet Gynecol*. 2001 Jan;97(1):77-80. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01112-1.

O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, Wenzel A. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Nov;57(11):1039-45. doi: 10.1001/archpsyc.57.11.1039.

Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):152-62. doi: 10.1159/000328950.

Patterson R, Balan I, Morrow AL, Meltzer-Brody S. Novel neurosteroid therapeutics for postpartum depression: perspectives on clinical trials, program development, active research, and future directions. *Neuropsychopharmacology*. 2024 Jan;49(1):67-72. doi: 10.1038/s41386-023-01721-1.

Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol*. 2019 Jan; 52:165-180. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.12.001.

Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C. Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Apr;200(4):357-64. doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.033.

Pehrson AL, Sanchez C. Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jan 19;9:603-24. doi: 10.2147/DDDT.S62912.

Penning TM, Jin Y, Steckelbroeck S, Lanisnik Rizner T, Lewis M. Structure-function of human 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases: genes and proteins. *Mol Cell Endocrinol*. 2004 Feb 27;215(1-2):63-72. doi: 10.1016/j.mce.2003.11.006

Qi W, Wei Z, Lv H, Zhao J, Hu Y, Wang Y, Guo Q, Hu J. Postpartum depression and maternal-infant bonding: the mediating role of mentalizing and parenting self-efficacy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 Jun 7;25(1):667. doi: 10.1186/s12884-025-07762-2.

Radoš SN, Ganho-Ávila A, Rodriguez-Muñoz MF, Bina R, Kittel-Schneider S, Lambregtse-van den Berg MP, Lega I, Lupattelli A, Sheaf G, Skalkidou A, Uka A, Uusitalo S, Bosteels-Vanden Abeele L, Moura-Ramos M. Evidence-based clinical practice guidelines for prevention, screening and treatment of peripartum depression. *Br J Psychiatry*. 2025 Jun 26;227(5):1-12. doi: 10.1192/bjp.2025.43.

Raja A, Ahmed S, Basit Ali Siddiqui M, Lamiya Mir S, Kumar R, Ahmed M, Raja S, Bin Amin S, Alim Ur Rahman H, Deepak F, Asghar MS. Evaluating the safety and efficacy of zuranolone in the management of major depressive disorder and postpartum depression, with or without concurrent insomnia: a rigorous systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024 Jul 5; 15:1425295. doi: 10.3389/fpsy.2024.1425295

Ramchandani PG, Richter LM, Stein A, Norris SA. Predictors of postnatal depression in an urban South African cohort. *J Affect Disord.* 2009 Mar;113(3):279-84. doi: 10.1016/j.jad.2008.05.007.

Reddy DS, Mbilinyi RH, Estes E. Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl).* 2023 Sep;240(9):1841-1863. doi: 10.1007/s00213-023-06427-2.

Reddy DS. Catamenial Epilepsy: Discovery of an Extrasynaptic Molecular Mechanism for Targeted Therapy. *Front Cell Neurosci.* 2016 Apr 22; 10:101. doi: 10.3389/fncel.2016.00101.

Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010; 186:113-37. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.

Ruan W, Zhang B, Ma J, Ke H. The Effect of Yoga on Women with Postpartum Depression: A Meta-analysis. *Int J Yoga.* 2025 May-Aug;18(2):106-114. doi: 10.4103/ijoy.ijoy_283_24.

Scarff JR. Use of Brexanolone for Postpartum Depression. *Innov Clin Neurosci.* 2019 Nov 1;16(11-12):32-35.

Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr.* 2015 Feb;20(1):48-59. doi: 10.1017/S1092852914000480.

Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry.* 2000 Jan 15;47(2):164-5. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00155-9.

Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014 Feb; 113:79-87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003.

Sehar K. Raza, Syed Raza, Postpartum Psychosis, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.2023 Jun 26.

Sharma R, Bansal P, Saini L, Sharma N, Dhingra R. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABA_A receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2024 May; 238:173734. doi: 10.1016/j.pbb.2024.173734.

Sharma V, Sommerdyk C. Are antidepressants effective in the treatment of postpartum depression? A systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(6): PCC.13r01529. doi: 10.4088/PCC.13r01529.

Sharp DJ, Chew-Graham C, Tylee A, Lewis G, Howard L, Anderson I, Abel K, Turner KM, Hollinghurst SP, Tallon D, McCarthy A, Peters TJ. A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. *Health Technol Assess*. 2010 Sep;14(43):iii-iv, ix-xi, 1-153. doi: 10.3310/hta14430.

Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018 Sep; 104:235-248. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.08.001.

Shu L, Tan C, Wu C, Xi M, Tan H, Zhao W, et al. Study on the intervention effect of group mindfulness yoga on postpartum depression in pregnant women with second child. *Chin Gen Pract*. 2019; 22:2739–43 [Google Scholar]

Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. *Endocr Rev*. 2005 Jun;26(4):525-82. doi: 10.1210/er.2002-0050.

Skjerdingsstad N, Speyer LG, Isvoranu AM, Moe V, Fredriksen E. Dynamics of postnatal depressive symptoms in early parenthood. *BMC Psychiatry*. 2024 Jul 23;24(1):523. doi: 10.1186/s12888-024-05934-6.

Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Aug;36(9):1886-93. doi: 10.1038/npp.2011.74.

Slomian J, Honvo G, Emonts P, Reginster JY, Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond)*. 2019 Jan-Dec; 15:1745506519844044. doi: 10.1177/1745506519844044. Erratum in: *Womens Health (Lond)*. 2019 Jan-Dec; 15:1745506519854864. doi: 10.1177/1745506519854864.

Spigset O, Carieborg L, Ohman R, Norström A. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Sep;44(3):295-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00576.x.

St Onge E, Patel P, Whitner C. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *J Pharm Technol*. 2025 Feb;41(1):32-37. doi: 10.1177/87551225241287383.

Stapleton LR, Schetter CD, Westling E, Rini C, Glynn LM, Hobel CJ, Sandman CA. Perceived partner support in pregnancy predicts lower maternal and infant distress. *J Fam Psychol*. 2012 Jun;26(3):453-63. doi: 10.1037/a0028332

Stell BM, Brickley SG, Tang CY, Farrant M, Mody I. Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by delta subunit-containing GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25;100(24):14439-44. doi: 10.1073/pnas.2435457100.

Stevens VL, Xu T, Lambeth JD. Cholesterol pools in rat adrenal mitochondria: use of cholesterol oxidase to infer a complex pool structure. *Endocrinology*. 1992 Mar;130(3):1557-63. doi: 10.1210/endo.130.3.1537305.

Stewart DE, Vigod SN. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Med*. 2019 Jan 27; 70:183-196. doi: 10.1146/annurev-med-041217-011106

Stuart S, Schultz J, Molina AP, Siber-Sanderowitz S. Interpersonal Psychotherapy: A Review of Theory, History, and Evidence of Efficacy. *Psychodyn Psychiatry*. 2024 Sep;52(3):370-407. doi: 10.1521/pdps.2024.52.3.370

Suryawanshi O 4th, Pajai S. A Comprehensive Review on Postpartum Depression. *Cureus*. 2022 Dec 20;14(12):e32745. doi: 10.7759/cureus.32745

Thomas JL, Bose HS. Regulation of human 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-2 (3 β HSD2) by molecular chaperones and the mitochondrial environment affects steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jul; 151:74-84. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.018.

Tsetsenis T, Ma XH, Lo Iacono L, Beck SG, Gross C. Suppression of conditioning to ambiguous cues by pharmacogenetic inhibition of the dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 2007 Jul;10(7):896-902. doi: 10.1038/nn1919.

Urquia ML, O'Campo PJ, Ray JG. Marital status, duration of cohabitation, and psychosocial well-being among childbearing women: a canadian nationwide survey. *Am J Public Health*. 2013 Feb;103(2):e8-e15. doi: 10.2105/AJPH.2012.301116.

Verstegen RHJ, Anderson PO, Ito S. Infant drug exposure via breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Oct;88(10):4311-4327. doi: 10.1111/bcp.14538.

Wang X, Qiu Q, Shen Z, Yang S, Shen X. A systematic review of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:823-831. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.067.

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 Jun;161(6):1066-78. doi: 10.1176/appi.ajp.161.6.1066.

Winslow M, White E, Rose SJ, Salzer E, Nemec EC 2nd. The efficacy of zuranolone versus placebo in postpartum depression and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2024 Jun;46(3):590-601. doi: 10.1007/s11096-024-01714-0.

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 Aug;26(4):353-60. doi: 10.1097/01.jcp.0000227706.56870.dd.

Wu YX. Effects of aerobics combined with yoga on depression in postpartum women. *Zhejiang Normal Univ*. 2021 [doi: 10.27464/d.cnki.gzsfu.2021.000839] [Google Scholar]

Xu H, Liu R, Wang X, Yang J. Effectiveness of aerobic exercise in the prevention and treatment of postpartum depression: Meta-analysis and network meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Nov 29;18(11):e0287650. doi: 10.1371/journal.pone.0287650

Xu S, Benoff B, Liou HL, Lobel P, Stock AM. Structural basis of sterol binding by NPC2, a lysosomal protein deficient in Niemann-Pick type C2 disease. *J Biol Chem*. 2007 Aug 10;282(32):23525-31. doi: 10.1074/jbc.M703848200.

Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, Hahn-Holbrook J, Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015; 11:99-137. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426.

Yonkers KA, Lin H, Howell HB, Heath AC, Cohen LS. Pharmacologic treatment of postpartum women with new-onset major depressive disorder: a randomized controlled trial with paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):659-65. doi: 10.4088/jcp.v69n0420.

Yonkers KA, Ramin SM, Rush AJ, Navarrete CA, Carmody T, March D, Heartwell SF, Leveno KJ. Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1856-63. doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1856.

Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABA_A receptor. *Nature*. 2018 Jul;559(7712):67-72. doi: 10.1038/s41586-018-0255-3.

Zorumski CF, Paul SM, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. *Neurobiol Stress*. 2019 Sep 27; 11:100196. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100196.

8 Sitografia

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zurzuvae>
3. <https://www.hsr.it/news/2022/ottobre/baby-blues-cose-differenza-depressione-postpartum>
4. <https://www.medicoverhospitals.in/it/articles/hamilton-anxiety-rating-scale>
5. <https://www.edinburghdepressionscale.com/about/>
6. <https://phq-9.org/it>
7. <https://www.epicentro.iss.it/materno/linee-guida-depressione-peripartum>
8. <https://iris.who.int/items/f87eb331-b36f-40fa-b7a7-444a5152b8e2>
9. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211371Orig1s000Approv.pdf?

Ringraziamenti

Al termine del mio percorso desidero ringraziare tutti coloro che, con sacrificio e pazienza, mi hanno permesso di giungere a questo risultato.

Ringrazio in primis i miei genitori, i miei fratelli che mi sono sempre stati accanto, sostenendomi ed incoraggiandomi durante questo lungo viaggio.

Un ringraziamento particolare va al mio relatore, il professor Salvatore Terrazzino, che mi ha seguito con disponibilità e ha fornito utili suggerimenti e consigli ai fini della realizzazione dell'elaborato.

Ringrazio tutti i parenti, gli amici storici e tutte le persone conosciute durante il percorso, che in modi diversi hanno contribuito a renderlo speciale.

Infine, un ringraziamento a me stesso, per la determinazione e la forza mentale che mi hanno permesso di raggiungere questo obiettivo.

Edoardo