

الدواء الفموي الأول المرخص لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة First Oral Treatment for Postpartum Depression Zurzuvae® (Zuranolone)

د. نتالي موسى*، ريتا احمد**

* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Nathali.moussa@manara.edu.sy)

** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Ritta.ahmadd@gmail.com)

الملخص

يظهر اكتئاب ما بعد الولادة على شكل نوبة اكتئاب كبرى تحدث أثناء الحمل أو خلال الأسابيع الأولى بعد الولادة. تؤثر أعراض هذا الاكتئاب بشكل كبير على الترابط بين الأم والطفل، والرضاعة الطبيعية، وكذلك قدرة الأم على التعامل مع طفلها. وتشمل الفيزيولوجيا المرضية اختلال تنظيم مستويات السيروتونيدات العصبية النشطة، وخاصة ألوبريغانولون، وتعطل إشارات حمض غاما أمينوبوتيريك (الغابا) بعد الولادة. تفقر العلاجات الدوائية الحالية لاكتئاب ما بعد الولادة، وخاصة مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية، إلى الاستجابة السريعة والنوعية لأعراض هذا الاكتئاب. يحاكي بريكسانولون، أول علاج لاكتئاب ما بعد الولادة معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، ألوبريغانولون وأظهر فعالية في تقليل أعراض الاكتئاب، ولكن مع محدودية في طريقة الإعطاء (وريدي) وخطورة الآثار الجانبية المحتملة. وقد تحولت الأنظار مؤخراً إلى دواء زورانولون، وهو دواء ستيروئيدي صناعي يتميز بأنه يمكن تناوله عن طريق الفم، ولمرة واحدة يومياً. وقد أثبتت الدراسات ما قبل السريرية فاعليته في تعديل مستقبلات الغابا من النمط A، مما يجعل منه علاجاً جديداً واعداً لاكتئاب ما بعد الولادة. وقد أظهرت التجارب السريرية على زورانولون أمانه وتحمله الجيد من قبل المرضى وفعاليتها في تحسين أعراض الاكتئاب والقلق والأرق وتعزيز الصحة بين النساء المصابات باكتئاب ما بعد الولادة. ومن الجدير بالذكر أن الفوائد الشاملة للزورانولون والتي تتجاوز استهداف الاكتئاب فقط، تعد بتقدم كبير في مجال علاج اكتئاب ما بعد الولادة. ويعد البحث والتطوير المستمر أمراً بالغ الأهمية لتوسيع خيارات العلاج وتعزيز صحة الأمهات اللاتي يعانين من هذا الاكتئاب.

كلمة مفتاحية: - اكتئاب ما بعد الولادة، زورانولون، ألوبريغانولون، بريكسانولون، مستقبلات الغابا من النمط A.

Abstract

Postpartum depression (PPD) presents as a major episode of depression occurring during pregnancy or within the initial weeks following childbirth. Despite varying opinions on the specific onset defining PPD, its symptoms significantly impair maternal-infant bonding, breastfeeding, and maternal function. The pathophysiology involves dysregulation in neuroactive steroid levels, particularly allopregnanolone (ALLO), and disrupted GABA signalling post-delivery. Current pharmacologic treatments for PPD, primarily selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), lack rapid response and specificity for PPD symptoms. Brexanolone, the first FDA-approved PPD treatment, mimics ALLO and has shown efficacy in reducing depressive symptoms, but with limitations in administration and potential side effects. Recent focus has turned to zuranolone, a synthetic neuroactive steroid GABAA receptor modulator that is distinct in that it can be taken once daily and is bioavailable orally. Preclinical studies demonstrated its potency in modulating GABAA receptors, highlighting its promise as a novel PPD treatment. Clinical trials on zuranolone showcased its safety, tolerability, and efficacy in improving depressive symptoms, anxiety, insomnia, and functional health among women with PPD. Notably, zuranolone's holistic benefits beyond

targeting depression offer a promising breakthrough in the PPD treatment landscape. Continued research and development are crucial to expand treatment options and promote the well-being of mothers experiencing PPD.

Keywords – Postpartum depression, Zuranolone, Allopregnanolone, Brexanolone, GABAA receptor

I. مقدمة:

تعزى إلى اضطراب الشهية الشبيه بالاكئاب، وقلة النوم، وانخفاض مستويات الطاقة اللازمة للعمل [1, 2].

العوامل المذكورة أعلاه تجعل من الصعب تمييز الأعراض الشائعة التي تحدث بعد الولادة ورعاية الرضع الجدد بشكل منفصل عن أعراض حالة الاكتئاب. في بعض الأحيان، يمكن أن تستمر مرحلة اكتئاب ما بعد الولادة لدى حوالي 30% من النساء لمدة عامين بعد الولادة، في حين أن 50% من النساء يعانين من اكتئاب شديد طوال فترة قد يختلف فيها مسار الاكتئاب فيعانين من اكتئاب معتدل ثابت، أو اكتئاب شديد ثابت، أو فترات متكررة من الاكتئاب الشديد [1,2].

II. عوامل الخطر النفسية لاكتئاب ما بعد الولادة:

يمكن تجميع عوامل الخطورة بناءً على قوة الارتباط مع اكتئاب ما بعد الولادة. إن الاكتئاب والقلق أثناء الحمل، وفي فترة النفاس، وتاريخ الاكتئاب، والنرفزة، والتوتر المفرط الناتج عن أحداث الحياة، والعلاقات الزوجية السيئة، والافتقار إلى الدعم الاجتماعي، وانخفاض احترام الذات، كلها مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالاكتئاب بعد الولادة. من ناحية أخرى، تم الإبلاغ عن أن الوضع الاجتماعي والاقتصادي المتدني، والعزوبية، والحمل غير المرغوب فيه مسبقاً، وعوامل الشدة المرتبطة بالولادة، ومزاج الرضيع الحزين، لها ارتباط أضعف نسبياً [1].

لقد ثبت أن موقف الأم وتجربتها مع المضاعفات المختلفة مثل الولادة المبكرة، والاستشفاء قبل الولادة، والولادة القيصرية الطارئة، والتسمم الحلمي، وصحة الرضيع غير المستقرة، كلها عوامل تزيد من خطر الإصابة باكتئاب ما بعد الولادة. وترتبط عوامل الخطر المذكورة أعلاه ارتباطاً أقوى بالجوانب الاجتماعية والنفسية مقارنة بالجوانب البيولوجية [1].

يعد اكتئاب ما بعد الولادة (PPD) Postpartum depression عائقاً كبيراً للصحة النفسية لدى الإناث، ويؤثر على حوالي 13 - 19% من الإناث حديثات الأمومة. يتم اكتشاف اكتئاب ما بعد الولادة من خلال الشعور المستمر بتدني الحالة الذهنية لدى الأمهات الجدد، تليها مشاعر الحزن، وقلة الكفاءة، واليأس. وهو يختلف عن الكآبة النفاسية (Postpartum blues) (اكتئاب الفترة المحيطة بالولادة)، وهي فترة قصيرة الأمد من الاضطراب العاطفي الذي يشمل البكاء والتهييج ومشاكل النوم والقلق [1, 2].

يتم التعرف على PPD والشعور به من قبل أربعة من كل خمسة نساء خلال بضعة أيام بعد ولادة الطفل، ويختفي في الغالب بعد عشرة أيام. حالياً، يصنف الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية - الطبعة الخامسة، الاكتئاب المرتبط ببداية الولادة على أنه يبدأ في الحمل أو بحلول الشهر الأول بعد الولادة [1].

يتم تصنيف اكتئاب ما بعد الولادة، وفقاً للتصنيف الدولي للأمراض (ICD) على أنه يبدأ في الأسابيع الستة الأولى من مرحلة ما بعد الولادة [1].

في معظم الحالات، يتميز اكتئاب ما بعد الولادة بالعديد من السمات المحتملة للاكتئاب الذي يحدث في أوقات أخرى من حياة الأم؛ هناك إمكانية لظهور اختلافات قليلة حيث تحدث العديد من التغييرات المهمة أثناء الحمل ومرحلة ما بعد الولادة. بشكل تقريبي، حوالي 80% من النساء بعد الولادة يشعرن ببوار من الاضطرابات العاطفية في الأيام القليلة الأولى بعد الولادة. والأكثر من ذلك، أن نسبة كبيرة من النساء بعد الولادة يعانين بعد الحمل من أعراض

III. الفيزيولوجيا المرضية لاكتئاب ما بعد الولادة:

لا تزال الآلية الدقيقة لتطور اكتئاب ما بعد الولادة غير معروفة. هناك العديد من النماذج والنظريات المختلفة التي تفسر سبب الحالة بمرور الوقت. يفسر النموذج البيولوجي تطور الحالة بسبب الانخفاض الشديد والمفاجئ في العديد من هرمونات الحمل مثل البروجسترون والإسترايول والكورتيزول. في نموذج الانسحاب الهرموني، تزداد مستويات هرمونات الشدة والتنازل أثناء الحمل وتخفض بشكل كبير أثناء الولادة وفي مرحلة ما بعد الولادة، مما يؤدي إلى خلل في النظام ويسبب اكتئاب ما بعد الولادة. ومع ذلك، هناك فشل في تفسير آلية انسحاب الهرمونات بالنسبة للاكتئاب والأعراض الاكتئابية التي تبدأ أثناء الحمل. يشير نموذج "الاكتئاب" إلى ارتباط الاكتئاب بعد الولادة باضطراب هرمونات الشدة، وخاصة الكورتيزول. وهناك اقتراح من بعض المراجعات الحديثة لدور الخلل في تنظيم محور الوطاء - الغدة النخامية في التسبب في الاكتئاب بعد الولادة [1].

قد يكون لانخفاض الدوبامين أيضاً دوراً في اكتئاب ما بعد الولادة. يمكن للعديد من التغيرات العصبية الصمّوية أثناء الحمل أن تؤثر أيضاً على تطور اكتئاب ما بعد الولادة، بما في ذلك إشارات حمض غاما أمينوبوتيريك (γ -aminobutyric acid (GABA) المثبّطة وانخفاض مستويات ألوبريغنانولون Allopregnanolone (ALLO) [1, 3].

تركز النماذج النفسية بشكل أساسي على تأثير الحمل والولادة والأمومة الجديدة باعتبارها عوامل الشدة الرئيسية التي تسبب أعراض الاكتئاب بعد الولادة لدى النساء. وقد حظيت هذه الظاهرة بدعم كبير في الأدبيات النفسية. وتعمل النماذج المتكاملة على ربط ما سبق وتوضح دور العوامل البيولوجية، مثل الإجهاد الذي يسبب أعراض الاكتئاب بعد الولادة لدى النساء اللاتي لديهن استعداد وراثي وهرموني [1].

تؤدي الاضطرابات في مستويات الستيروئيدات العصبية النشطة (NAS) Neuroactive steroid والخلل في إشارات GABA، إلى اختلال التوازن بين الوظائف المنبهة والمثبّطة داخل شبكات الدماغ الحيوية، وهذا قد يرتبط باكتئاب ما بعد الولادة [1, 3].

تؤثر الستيروئيدات العصبية، المشتقة من الكوليسترول في الدماغ، على استثارة الخلايا العصبية من خلال التفاعل مع مستقبلات الغشاء، بغض النظر عن التأثيرات المباشرة على التعبير الجيني. تلعب الستيروئيدات العصبية ونظيراتها، والتي تسمى الستيروئيدات العصبية النشطة NAS، دوراً حيوياً في تعديل الاستثارة من خلال التداخلات مع مستقبلات الغشاء والقنوات الشاردية. إن مستقبلات GABA، المكونة في المقام الأول من وحدات ألفا وبيتا (اثنان من كل منهما)، في المستقبلات المشبكية، أو وحدة غاما واحدة في المستقبلات المشبكية، أو وحدة دلتا واحدة في المستقبلات خارج المشبكية، تعمل كقنوات شاردية مبنية بالربيطة [1, 3].

تنظم الهرمونات التناسلية الأنثوية بشكل كبير العديد من الناقلات العصبية مثل السيروتونين والنورأدرينالين والدوبامين وحمض غاما أمينوبوتيريك والغلوتامات. كما تلعب دوراً حيوياً في تعديل محور (الوطاء - الغدة النخامية - الغدة الكظرية) HPA (hypothalamic, pituitary, and adrenal) واستجابات الشدة. يعد (ALLO) Allopregnanolone، وهو عبارة عن NAS داخلي المنشأ مشتق من البروجسترون، هرمون حمل مهم ومنظم رئيسي لمحور HPA في الاستجابة للشدة، والتفاعل مع مستقبلات GABA A. أثناء الحمل، ترتفع مستويات ALLO، وتصل إلى ذروتها في الثلث الثالث من الحمل، ثم تنخفض بشكل حاد بعد الولادة. وقد أظهرت الأبحاث على الفئران أن إعطاء ALLO يمارس تأثيرات مضادة للقلق ومضادة للاكتئاب من خلال تعزيز تثبيط الإشارة المتواسط بمستقبلات GABA A. وهو يعمل كمنظم تغايري (تأزري) إيجابي كما يظهر في الشكل 1.، مما يزيد من تواتر ومدة فتح القناة، وبالتالي زيادة التيار مفرط الاستقطاب المتواسط بالغابا [3].

وقد ارتبط الاضطراب في تكوين الستيروئيدات العصبية باضطرابات الدورة الشهرية. وتشير الأبحاث إلى أن مستويات ALLO في السائل الدماغي الشوكي لدى المرضى المصابين بالاكتئاب أقل من تلك الموجودة لدى الأفراد الأصحاء في البداية، ولكنها تزداد وتعود إلى طبيعتها بعد العلاج بمثبّطات إعادة قبض السيروتونين الانتقائية selective serotonin reuptake

Venlafaxine باستخدام Open-label trials
و Desvenlafaxine لتخفيف الأعراض [1, 4].

C. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic antidepressants (TCAs) ومثبطات المونوامين أكسيداز (MAOIs):

حتى اليوم، يعد Nortriptyline أحد TCAs المستخدمة لعلاج الاكتئاب بعد الولادة. لا توجد الكثير من البيانات على مستوى التجارب السريرية العشوائية لـ MAOIs [1, 4].

V. دور مستقبلات GABA A في تعديل اكتئاب ما بعد الولادة:

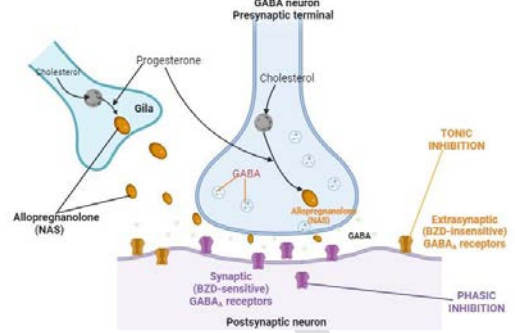
يعمل GABA كناقل عصبي مشط متكامل في الجهاز العصبي المركزي (CNS) ويلعب دوراً رئيسياً في تنظيم نشاط الدماغ. يؤدي مسار الإشارة المتواسط بمستقبلات GABA A إلى تثبيط CNS وأي خلل في هذا المسار التثبيطي قد يؤدي إلى أمراض عصبية أو نفسية. يرتبط النقص في إشارات GABA باضطرابات الاكتئاب ويدعمه انخفاض مستويات GABA في البلازما والسائل الدماغي الشوكي وأنسجة قشر الكظر لدى مرضى الاكتئاب [4].

Allopregnanolone، وهو ستيروئيد عصبي، منظم تفاعلي (تأزري) إيجابي داخلي المنشأ يطيل زمن تفعيل القنوات الشاردية الميوية بالـ GABA، وبالتالي يزيد من القدرة المثبطة للخلايا العصبية. من خلال تعديل مستقبلات GABA بشكل إيجابي، يوفر ALLO مساراً علاجياً محتملاً لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة [4].

VI. دواء BREXANOLONE كخط دوائي أول في علاج اكتئاب ما بعد الولادة:

Brexanolone، وهو مضاهئ (مشابه) لـ Allopregnanolone، هو أول دواء معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) في علاج اكتئاب ما بعد الولادة. يحاكي Brexanolone أحد نواتج

inhibitors (SSRIs) مثل Fluoxetine أو Fluvoxamine. وهذا يشير إلى أن SSRIs قد تمارس تأثيرات مضادة للاكتئاب/مضادة للقلق، على الأقل جزئياً، من خلال تعزيز تخليق الستيروئيدات العصبية [3].



الشكل 1. آلية تأثير المعدل التفاعلي (التأزري) الإيجابي Allopregnanolone على مستقبلات GABA من النمط A المشبكية وخارج المشبكية [3].

IV. خيارات العلاج الدوائي الحالية لاكتئاب ما بعد الولادة:

A. مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs):

هو العلاج الأولي لاكتئاب ما بعد الولادة المتوسط إلى الشديد. من بين جميع الأدوية التي تم اختبارها سريرياً، يعد دواء Sertraline الأكثر فعالية بين SSRIs لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة. وقد أجرى الباحث De Crescenzo وزملاؤه مراجعة منهجية وجدوا فيها أن العلاج النفسي و SSRIs و Nortriptyline كافية لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة الحاد. ومع ذلك، فإن الدراسات غير المثبتة بشكل كافٍ تميز بوضوح بين علاج وآخر [1, 4].

B. مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورأدرينالين والنورأدرينالين Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs):

لم تتوفر الكثير من البيانات عن التجارب السريرية العشوائية لـ SNRIs. توصي التجارب السريرية ذات التسمية المفتوحة

(Zuranolone) لعلاج PPD في الرابع من شهر آب أغسطس من عام 2023، وهو أول دواء فموي يستخدم لعلاج PPD لدى البالغين [5].

دواء Zuranolone، ستيروئيد عصبي منشط (NAS)، هو منظم إيجابي لمستقبلات GABA A ولديه القدرة على تحسين أعراض الاكتئاب أكثر من الأدوية التقليدية. إن فعالية Zuranolone مدعومة أيضاً من خلال ملف السلامة الخاص به حيث أن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي النعاس والدوار والتركين. لم يتم ملاحظة أي أحداث مهددة مثل فقدان الوعي أو الأفكار الانتحارية. تكمن أهمية علاج Zuranolone في طريقة إعطائه المريحة حيث يدعم ملف الحرائك الدوائية الممتاز خاصته، الجرعة الفموية اليومية. وهذا تحسن كبير مقارنةً بالتسريب الوريدي المستمر لمدة 60 ساعة من Brexanolone. نظراً لأن Zuranolone يؤخذ عن طريق الفم مرة واحدة يومياً، فإنه لا يتطلب دخول المستشفى مثل Brexanolone، مما يجعله الدواء الأكثر فعالية ومطواعة للمريضة لعلاج PPD لديها [5].

تم إثبات فعالية Zurzuvae® لعلاج PPD لدى البالغين في دراستين عشوائيتين، مزدوجتي التعمية، مضبوطتين بالدواء الوهمي، ومتعددي المراكز. كانت المشاركات في التجربة من النساء المصابات بـ PPD واللواتي استوفين معايير الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية لنوبة اكتئاب أساسية وبدأت أعراضهن في الثلث الثالث من الحمل أو في غضون أربعة أسابيع من الولادة. في الدراسة الأولى، تلقت المريضات 50 ملغ من Zurzuvae® أو دواء وهمي مرة واحدة يومياً في المساء لمدة 14 يوماً. في الدراسة الثانية، تلقت المريضات منتجاً آخر من منتجات Zuranolone كان مساوياً تقريباً لـ 40 ملغ من Zurzuvae® أو دواء وهمي، أيضاً لمدة 14 يوماً. تمت مراقبة المريضات في كلتا الدراستين لمدة أربعة أسابيع على الأقل بعد العلاج لمدة 14 يوماً. كانت النقطة النهائية الأساسية لكلتا الدراستين هي التغيير في أعراض الاكتئاب باستخدام النتيجة الإجمالية من مقياس هاملتون لتصنيف الاكتئاب المكون من 17 عنصراً The Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17)، والذي تم قياسه في اليوم الخامس عشر. أظهرت

استقلاب البروجسترون (Allopregnanolone) والذي يتم إنتاجه بشكل طبيعي وتقلب مستوياته أثناء الحمل وبعد الولادة ويعزز التأثيرات المثبطة لمستقبل GABA A مع استعادة وظيفة قنوات GABA A العابرة للغشاء [4].

يسبب Brexanolone تحفيزاً قوياً معتمداً على الجرعة للتغيرات المتوسطة بالـ GABA في دراسات الفيزيولوجيا الكهربائية لكامل الخلية. كان Brexanolone في PPD موضوعاً لأحدث سلسلة من التجارب السريرية مفتوحة التسمية وعدد قليل من التجارب السريرية العشوائية، والتي تم ضبطها بالعلاج الوهمي (Placebo) والتي أظهرت انخفاضاً سريعاً في أعراض PPD [4].

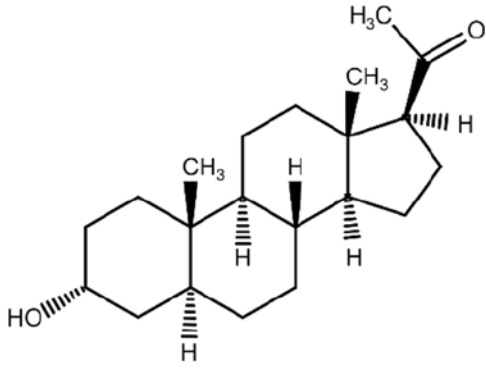
على الرغم من كون Brexanolone يعتبر خياراً ثورياً في علاج PPD، فإنه محدود بطريقة إعطائه (إعطاء وريدي) والتي تتطلب إعطاء جرعات لمدة إجمالية تبلغ 60 ساعة. وبالتالي، تحتاج المريضة إلى دخول المستشفى ومراقبتها بعناية أثناء ضخ Brexanolone. كما يعوق استخدام Brexanolone آثاره العكسية، وهي التركين والحالة الذهنية المشوشة وفقدان الوعي. كما يُمنع استخدام الدواء لدى المريضات اللواتي يعانين من داء كلوي في المرحلة النهائية، حيث يمكن أن يتسبب في مزيد من الأذى للكلى. علاوةً على ذلك، تتراوح تكلفة علاج Brexanolone في الولايات المتحدة بشكل ملحوظ، من 15000 دولار إلى 34000 دولار لكل فيال Vial، مما يمثل عائقاً محتملاً أمام الوصول إلى علاج PPD [4].

أدى ملف السلامة الخاص بدواء Brexanolone (العديد من الآثار الجانبية)، وطريقة إعطائه غير المطواعة (وريدياً) وحاجته للمراقبة المستمرة إلى مزيد من البحث في خيارات العلاج البديلة لـ PPD. وهذا يقودنا إلى الحديث عن موضوع مقالتنا الأساسي، أول دواء فموي مرخص لاكتئاب ما بعد الولادة وهو دواء Zuranolone المسوق بالاسم التجاري Zurzuvae®.

VII. دواء زورانولون (ZURZUVAE®) العلاج

الفموي الأول لاكتئاب ما بعد الولادة:

تم التغلب بنجاح على العيوب التي يفرضها علاج Brexanolone، بموافقة FDA على مستحضر Zurzuvae®



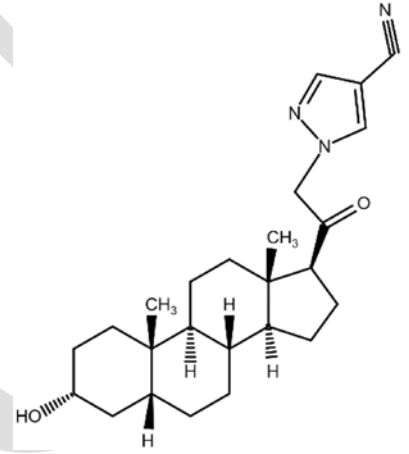
الشكل 3. الصيغة الكيميائية لدواء Brexanolone (Allopregnanolone analogue) [6].

في حين تمت دراسة Brexanolone وتوثيق معلوماته بشكل أكبر، فإن Zuranolone لديه الإمكانية أن يصبح دواءً يستخدم على نطاق واسع بسبب توافره الحيوي عن طريق الفم، في حين يتطلب Brexanolone الإعطاء الوريدي والإشراف المستمر من قبل المتخصصين في الرعاية الصحية. حتى وقت قريب، كان من الصعب توفير الفوائد الدوائية لمنظمات GABA الستيريويديية العصبية لمجموعة واسعة من المرضى بسبب صعوبة تحقيق الفعالية الأمثل على كل من مستقبلات GABA A المشبكية وخارج المشبكية مع الحفاظ على شكل دوائي متاح بسهولة ومستقلب بشكل معتدل. كان هذا الأمر يشكل مشكلة بشكل خاص بسبب الامتصاص المحدود الذي يحدث بعد تناوله عن طريق الفم، فضلاً عن التحول الحيوي (الاستقلاب) السريع والإطراح الذي يليه. وكإجابة على ذلك، تم تصميم Zuranolone من خلال برنامج شامل للعلاقة بين البنية والتأثير لتحسين خصائص التأثير الدوائي والحركية الدوائية والديناميكية الدوائية لهذه الفئة من منظمات GABA الستيريويديية العصبية [6].

يمكن التحقق من الفرق بين Brexanolone و Zuranolone من خلال الأرقام. في دراسة أجريت عام 2020، حقق كل من إعطاء 10 ملغ/كغ من Zuranolone عن طريق الحقن داخل الوريد (الصفاق) وعن طريق الفم أقصى تركيز بلازمي (C_{max}) بعد 30 دقيقة من تناول الجرعة. أدى التناول عن طريق الفم إلى انخفاض C_{max} في البلازما (1335 مقابل 3197 نانو غرام/مل، على التوالي) مقارنةً بالإعطاء داخل الصفاق. كان التوافر الحيوي

المريضات في مجموعات Zuruva[®] تحسناً أكبر بكثير في أعراضهم مقارنةً بأولئك في مجموعات الدواء الوهمي. تم الحفاظ على تأثير العلاج في اليوم الثاني والأربعين - بعد أربعة أسابيع من آخر جرعة من Zuruva[®] [5].

الجرعة اليومية الموصى بها من Zuruva[®] هي 50 ملغ. يجب تناوله مرة واحدة كل يوم، لمدة 14 يوماً، في المساء مع وجبة دسمة [5].



الشكل 2. الصيغة الكيميائية لدواء Zuranolone [6].

VIII. مقارنة ZURANOLONE مع BREXANOLONE:

يعتبر كل من Zuranolone و Brexanolone من الستيرويدات العصبية النشطة التي تعدل بشكل انتقائي فعالية مستقبلات GABA. وقد أظهر Brexanolone فعالية سريرية لدى المرضى الذين يعانون من PPD والرعاش الأساسي. كما أظهر فعالية مضادة للاختلاج ومضادة للقلق ومضادة للاكتئاب في النماذج السريرية [6]. تظهر الأشكال 2. و3. الصيغ الكيميائية لكل من Zuranolone و Brexanolone.

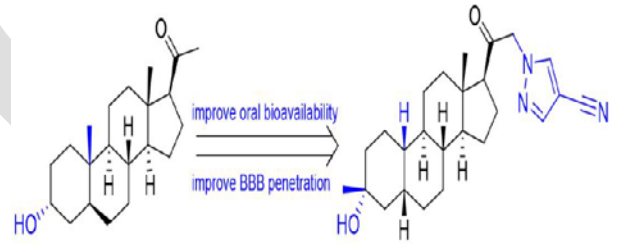
D. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً:

وفقاً لـ Deligiannidis وزملائه، كان Zuranolone جيد التحمل بشكل عام، وكانت معظم الآثار الجانبية الناشئة عن العلاج خفيفة أو معتدلة. تم فحص إجمالي 275 امرأة وتسجيلهن في الدراسة. من بين هؤلاء، تم اختيار 153 للتوزيع العشوائي، مع تعيين 76 في مجموعة الدواء الوهمي و77 في مجموعة Zuranolone. ومع ذلك، لم تتلق مريضتان تم توزيعهما عشوائياً جرعاتهما بسبب الانسحاب (1 من مجموعة Zuranolone) وعدم الامتثال (1 من مجموعة الدواء الوهمي). تتألف مجموعة السلامة من 78 مريضة عولجن بـ Zuranolone و73 عولجن بالدواء الوهمي. ومن المثير للاهتمام أن مريضتين تم توزيعهما عشوائياً لتلقي الدواء الوهمي انتهى بهما الأمر إلى تلقي جرعة واحدة على الأقل من Zuranolone. في مجموعة Zuranolone، أكمل 76 من أصل 78 مريضاً (97%) العلاج. كانت أسباب إيقاف العلاج في هذه المجموعة هي الآثار العكسية (مريض واحد) وعدم الالتزام (مريض واحد). كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً في مجموعة Zuranolone ($\leq 5\%$) هي النعاس والصداع والدوار وعدوى الجهاز التنفسي العلوي والإسهال والتركين. كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً في مجموعة الدواء الوهمي ($\leq 5\%$) هي الصداع والنعاس والغثيان والدوار والقيء والأحلام غير الطبيعية والتعرق المفرط. لم يتم ملاحظة أي دليل على زيادة الأفكار الانتحارية أو السلوك الانتحاري [3, 6].

E. الآثار الضائرة الشديدة:

خلال البحث المذكور أعلاه الذي أجراه Deligiannidis وزملائه، عانى ثلاثة مرضى في كل مجموعة من آثار عكسية شديدة، وعانى مريض واحد في كل مجموعة من آثار ضائرة خطيرة: حالة ارتباك وتشوش في مجموعة Zuranolone والتهاب البنكرياس في مجموعة الدواء الوهمي. توقف مريض واحد في مجموعة Zuranolone عن العلاج بسبب تأثير جانبي (التركين المتقطع). لم يتم الإبلاغ عن أي تغييرات ملحوظة أو ذات أهمية سريرية في العلامات الحيوية أو تخطيط القلب أو معايير المختبر السريري [3].

الفموي لا Zuranolone في الفئران مرتفعاً بشكل معتدل بنسبة 62 و89% بعد الإعطاء داخل الصفاق. هناك المزيد من المعلومات حول الحركية الدوائية لـ Brexanolone أثناء التسريب الوريدي المعياري لمدة 60 ساعة. أظهرت إحدى الدراسات أن أقصى تركيز بلازمي لـ Brexanolone تم تحقيقه عند المتوسط الهندسي 47.8 ساعة، وكان C_{max} يساوي إلى 89.7 نانو غرام/مل. ومن المهم أن نلاحظ أن تراكيز ALLO في البلازما كانت تقترب من الحد الأدنى المطلوب لجرعة الدواء لجميع المشاركين بعد مرور 72 ساعة، وهو ما يشير إلى مشاكل خطيرة في الاستخدام السريري للدواء في المستقبل [6].



الشكل 4. فكرة التصميم الجزيئي لدواء Zuranolone [7].

IX. فكرة التصميم الجزيئي لدواء ZURANOLONE:

تم تطوير Zuranolone كتحسين للستيروئيد العصبي الوريدي Brexanolone (المعروف أيضاً باسم Allopregnanolone، وهو ستيروئيد عصبي داخلي المنشأ) عن طريق إزالة C-19، وإدخال البيرازول، ومجموعة السيانيد الساحبة للإلكترونات، مما أدى إلى زيادة التوافر الحيوي عن طريق الفم وزيادة العبور للدماغ وتحسين الحركية الدوائية بشكل كبير. يتمتع Zuranolone بنصف عمر حيوي مناسب للإعطاء مرة واحدة يومياً (حوالي 16-23 ساعة)، بينما يبلغ العمر النصفى لـ Brexanolone حوالي 9 ساعات [7]. يظهر الشكل 4. فكرة التصميم الجزيئي لدواء زورانولون.

X. سلامة استخدام دواء ZURANOLONE:

ثلاثية الاتجاهات، تم إعطاء Zuranolone للمرضى الذين يعانون من الأرق بجرعة واحدة من 30 أو 45 ملغ، أو دواء وهمي مطابق. أظهرت النتيجة زيادة كبيرة في جودة النوم الذاتية ومقاييس النوم الموضوعية. حسنت جرعة Zuranolone بشكل واضح متوسط كفاءة النوم والاستيقاظ بعد بداية النوم ومدة الاستيقاظ وإجمالي وقت النوم، مع وجود تأثيرات أفضل للجرعات الأعلى. كما فحصت الدراسة التأثير المحتمل لـ Zuranolone على بنين النوم Sleep architecture. زاد الوقت المستغرق في مرحلتي النوم N2 و N3 بشكل ملحوظ، ولكن لم يُلاحظ أي فرق كبير في الوقت المستغرق في مرحلتي N1 أو R. كان Zuranolone جيد التحمل بشكل عام، وكانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الصداع والتعب [6].

G. رعاش باركنسون:

داء باركنسون (PD) هو اضطراب عصبي تنكسي مزمن متقدم يصيب ملايين الأشخاص في جميع أنحاء العالم. حالياً، العلاج الأساسي للأعراض الحركية للمرض هو العلاجات الدوبامينية مثل Levodopa و Carbidopa و MAOIs من النمط B ومثبطات أنزيم COMT، والتي تزيد من مستويات الدوبامين لتقليد فعالية الدوبامين في الدماغ. ومع ذلك، فإن الرعشة أثناء الراحة لها استجابة متغيرة وغير متوقعة لهذه العلاجات ويُفترض أنها تحدث بوساطة مسار مختلف عن بطء الحركة والتصلب. يعد التعديل الإيجابي لمستقبلات GABA A هدفاً علاجياً محتملاً لعلاج الرعشة لدى مرضى باركنسون. يتم تقييم Zuranolone بخصائصه كعلاج مساعد لأعراض الرعشة [6].

في دراسة استكشافية مفتوحة التسمية، تلقى 14 مريضاً مصاباً بداء باركنسون، والذين كانوا يتلقون بالفعل جرعات ثابتة من أدوية أخرى، دواء Zuranolone لمدة 7 أيام وتمت متابعتهم لمدة 7 أيام إضافية بعد تناول الجرعة الأخيرة. وتم تقييمهم بعد 12 و 23 ساعة من كل جرعة و 7 أيام بعد التوقف عن تناول الدواء. وأظهرت النتائج أن العلاج الإضافي بالـ Zuranolone أدى إلى تحسن أعراض الرعشة في وقت مبكر يصل إلى 12 ساعة بعد الجرعة الأولى واستمر طوال فترة العلاج. ولوحظت تحسينات مماثلة في

أفاد البحث الذي أجراه Clayton وزملاؤه أنه خلال مسار العلاج، واجه مريضان تناولوا 30 ملغ من Zuranolone أحداثاً عكسية خطيرة. وفي الدراسة، تم تسجيل 581 مريضاً، تلقى 570 منهم (98.1%) جرعة واحدة على الأقل من دواء الدراسة. وكانت الأدوية التي تم إعطاؤها هي Zuranolone 20 ملغ (لـ 188 مريضاً)، و Zuranolone 30 ملغ (لـ 192 مريضاً)، والدواء الوهمي (لـ 190 مريضاً). وخلال فترة العلاج التي استمرت 14 يوماً، توقف أقل من 10% من المرضى عن العلاج، مع 4.8% من مجموعة Zuranolone 20 ملغ، و 7.8% من مجموعة Zuranolone 30 ملغ، و 7.9% من مجموعة الدواء الوهمي. في المجموع، غادر 157 مريضاً (27.5%) الدراسة، وكان السبب الرئيسي هو سحب الموافقة (15.4% أو 88 من أصل 570)، يليه الفشل في المتابعة (6.8%)، والآثار العكسية (2.1%). المريض الأول، الذي كان لديه تاريخ طويل من اضطراب الاكتئاب الأساسي ومحاولة انتحار سابقة، حاول الانتحار مرة أخرى في اليوم الخامس، وقد يكون ذلك مرتبطاً بالدواء [3, 6].

وكانت الآثار الجانبية الناجمة عن العلاج والتي أدت إلى وقف العلاج متشابهة في جميع المجموعات (2.1% في مجموعة Zuranolone بجرعة 30 ملغ، و 1.6% في مجموعة Zuranolone بجرعة 20 ملغ، و 3.2% في مجموعة الدواء الوهمي). كانت الأسباب الأكثر شيوعاً للتوقف عن العلاج هي الاضطرابات النفسية واضطرابات الجهاز العصبي. ولم ترد تقارير عن فقدان الوعي كحدث ضائر. ولم تُلاحظ أي تغييرات كبيرة في العلامات الحيوية أو المعايير المخبرية السريرية أو تخطيط كهربائية القلب [3, 6].

XI. الاستجابات الأخرى التي تم استقصاؤها لدواء

ZURANOLONE:

F. الأرق:

اضطراب شائع في النوم يؤثر على ملايين الأشخاص في جميع أنحاء العالم. يعد GABA الوسيط الأساسي لانتقال الإشارات العصبية المثبطة في الجهاز العصبي المركزي ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بتنظيم دورات النوم والاستيقاظ. في دراسة مزدوجة التعمية

الأعراض الحركية لمرض باركنسون، مثل خلل الحركة، وخلل التقلص العضلي، وتقلبات الحركة (ظاهرة ON-OFF) المرتبطة بالعلاج الدوباميني طويل الأمد. من المهم إجراء المزيد من الدراسات على أعداد أكبر من المرضى ولمدة أطول. ومع ذلك، فإن نتائج هذه الدراسة واعدة للغاية وتمنح الأمل لتطبيقات Zuranolone المستقبلية [6].

H. الاضطراب ثنائي القطب:

مرض نفسي مزمن يتميز بنوبات متكررة من الهوس والاكتئاب. ونظراً لخطورته، ومساهمته في العجز والمرض وانتشاره بنسبة تزيد عن 2%، فإن العلاج الفعال والوقاية من الاضطراب يمثلان مجالاً من الاحتياجات الطبية غير الملباة بشكل كبير. يتم أيضاً استقصاء Zuranolone لدى المرضى المصابين بالاضطراب ثنائي القطب الذين يعانون من أعراض اكتئابية [6]. في دراسة مفتوحة التسمية، من المرحلة الثانية، تم إعطاء 30

ملغ من Zuranolone ذاتياً مرة واحدة يومياً لمدة أسبوعين، مع متابعة حتى اليوم 42. كان الهدف الأساسي من الدراسة هو فحص سلامة Zuranolone وتحمله، ولكن تم تقييم أعراض المرضى أيضاً باستخدام درجات HAMD-17 وMARDS. لوحظ انخفاض في كلا المقياسين من اليوم 3، واستمر التغيير من البداية في اليوم 15 حتى اليوم 42. بطبيعة الحال، هناك حاجة إلى دراسات مزدوجة التعمية ومضبوطة بالعلاج الوهمي لتقييم الفائدة المحتملة لـ Zuranolone في هذه الحالة. ومع ذلك، ونظراً للتحمل الجيد العام، مع عدم ملاحظة أي آثار عكسية حادة أو خطيرة ناجمة عن العلاج في هذه الدراسة، يبدو أن Zuranolone قد يكون بديلاً واعداً أو علاجاً مساعداً لمرضى الاضطراب ثنائي القطب الذين يعانون من أعراض اكتئابية [6].

إن علاج النساء أثناء الحمل وفترة ما بعد الولادة يطرح تحديات متعددة. فمن ناحية، يساهم الطيف الواسع من التغيرات الكيميائية الحيوية في الجسم التي تخص الحمل، ومن ناحية أخرى، النطاق المحدود للعلاجات الآمنة للطفل في هذه التحديات. ويعطي التطور السريع للطرق والمواد الجديدة الأمل في خيارات علاجية أسهل وأكثر أماناً في المستقبل.

بفضل خصائصه، يعد Zuranolone واعداً ليس فقط في علاج اضطرابات الاكتئاب بعد الولادة ولكن أيضاً في علاج الاكتئاب الأساسي والأرق والاضطراب ثنائي القطب ورعشة باركنسون. ويبدو أن Zuranolone لديه إمكانية أن يُعطى مع البنزوديازيبينات مثل Diazepam من أجل خفض جرعة البنزوديازيبين والحد من مخاطر آثاره الضارة. ويبدو أن Zuranolone مادة آمنة حتى أثناء الرضاعة الطبيعية، ولكن هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات قبل أن يمكن استخدامه على نطاق واسع.

XIII. المراجع

XII. الخلاصة:

إن الاكتئاب ما بعد الولادة هو اضطراب يمكن أن يكون شائعاً ومعتلاً للحياة. هناك العديد من العلاجات الدوائية الفعالة والعلاجات النفسية والعلاج النفسي الاجتماعي والعلاج بالتعديل العصبي، ولكن الغالبية العظمى منها لم تتم دراستها بشكل كافٍ،

[5]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression>.

[6]. Marecki R, Kałuska J, Kolanek A, Hakało D and Waszkiewicz N (2023) Zuranolone – synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. *Front. Psychiatry* 14:1298359. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1298359

[7]. <https://www.bocsci.com/blog/design-ideas-for-fda-approved-small-molecule-drugs-in-the-third-quarter-of-2023/>

[1]. Suryawanshi O, Pajai S (December 20, 2022) A Comprehensive Review on Postpartum Depression. *Cureus* 14(12): e32745. DOI 10.7759/cureus.32745

[2]. Teri Pearlstein, MD; Margaret Howard, PhD; Amy Salisbury, PhD; Caron Zlotnick, PhD (2008) Postpartum depression. doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.033

[3]. Milan Prabhakar, Aarti Sati, Sengar Yashwardhan Pratap Singh, Pawan Verma, Bandana, Deeksha vishwakarna, A Comprehensive Review of Zuranolone's Clinical Efficacy and Safety as a Fast-Acting Oral Postpartum Depression (PPD) Treatment, *JCHR* (2024) 14(2), 560-567 | ISSN:2251-6727.

[4]. Nashwan, Abdulqadir & Rehan, Syeda Tayyaba & Imran, Laiba & Abbas, Samina & Khan, Sara. (2024). Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: A new therapeutic horizon. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 132. 1-4. 10.1016/j.pnpbp.2024.110983.