

## الأدوية الحديثة في علاج الإكتئاب

سلیمان دوبا\*، لیلی، اویس الخطیب\*\*

\*رئيس قسم الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Suliman.doba@manara.edu.sy

كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: lailaalkhatib2002@gmail.com

## المُلْخَص

شهدت علاجات الاكتئاب تطويراً لافتاً خلال السنوات الأخيرة، مع بروز مجموعة من الأدوية الجديدة التي تستهدف آليات بيلوجية مختلفة عن مضادات الاكتئاب التقليدية. من أبرز هذه العلاجات الكيتامين ومشتقاته مثل (R,6R2)-هيدروكسينوركيتامين، والتي تؤثر على نظام الجلوتامات وتُظهر فعالية سريعة، خاصة في الحالات المقاومة للعلاج. كما تُستخدم مركبات مثل بريكسانولون وزورانولون، التي تعمل على تعديل نشاط مستقبلات GABA، بشكل خاص في الاكتئاب ما بعد الولادة. ويُظهر المزيج الدوائي ديكستروميثورفان-بوبروبين تأثيراً واعداً عبر تنظيم مستقبلات NMDA والنواقل العصبية الأخرى. أما بوبرينورفين، فيُعد ناهضاً جزئياً لمستقبلات  $\mu$ -الأفيونية ومضاداً لمستقبلات  $\kappa$ ، ما يمنه خصائص مضادة للاكتئاب من خلال تحفيز نظام المكافأة وكبح استجابات التوتر السلبية. وتبرز أهمية سيلوريكسانت كمضاد انتقائي لمستقبل الأوريكسين OX2R، إذ يثبط النشاط العصبي المرتبط بالبيضة المفرطة، مما يُحسن جودة النوم ويُخفف من أعراض الاكتئاب المرتبطة بفرط الإثارة العصبية. وتشمل العلاجات الناشئة أيضاً جيبرون، بالإضافة إلى أدوية تُجرى عليها دراسات سريرية مثل برامبيكسول، أوسيفامباتور، وأنفاسبروديل التي تستهدف أنظمة الجلوتامات والدوبيامين. ومن جهة أخرى، تُعاد دراسة مركبات مثل سيلوسبيبين، ذات التأثير المهدئ، كمضادات الاكتئاب محتملة ضمن إطار علاجي منضبط. كما بدأت تبرز أهمية الالتهاب كمساهم في اضطرابات المزاج، مما يفتح المجال أمام استخدام مضادات الالتهاب كخيار داعم. تعكس هذه التطورات نقلة نوعية في فهمنا لبيولوجيا الاكتئاب وتفتح آفاقاً لعلاجات أسرع وأكثر فعالية، خاصة للحالات التي لا تستجيب للعلاج التقليدي.

**تحمّل فلئنْجِب** - الإكتئاب المعندي، كيتابمين، بريكسانولون، زورانولون، جيبرون، الديكستروميثورفان - البوبروبين، بوبرينورفين، سيلوتوريكسانت، برامبيكسول، اوسافاميات، اونفاسيروديل، سيلوسبيبين.

## ١. مقدمة: تعريف الاكتئاب:

الاضطراب الاكتئابي (المعروف أيضاً باسم الاكتئاب) هو اضطراب عقلي شائع. وهو ينطوي على مزاج مكتئب أو فقدان المتعة أو الاهتمام بالأنشطة لفترات طويلة من الزمن.

يختلف الاكتئاب عن التغيرات المزاجية المنتظمة والمشاعر المتعلقة بالحياة اليومية. يمكن أن يؤثر على جميع جوانب الحياة، بما في ذلك العلاقات مع العائلة والأصدقاء والمجتمع. يمكن أن ينتج عن أو يؤدي إلى مشاكل في المدرسة والعمل. الاكتئاب يمكن أن يحدث لأي شخص. الأشخاص الذين عاشوا سوء المعاملة أو الخسائر الفادحة أو غيرها من الأحداث المجهدة هم أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب. النساء أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب من الرجال.

على الرغم من وجود علاجات معروفة وفعالة للاضطرابات النفسية، إلا أن أكثر من 75% من الأشخاص في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل لا يتلقون أي علاج. وتشمل العوائق التي تحول دون الرعاية الفعالة نقص الاستثمار في رعاية الصحة العقلية، ونقص مقدمي الرعاية الصحية المدربين، والوصم الاجتماعي المرتبط بالاضطرابات النفسية.

## II. الجديد في مضادات الاكتئاب:

يشهد تطوير الأدوية النفسية حاليًا تحولًا ملحوظًا، مع ترکيز اساسي على استهداف المستقبلات غير المونوامينية واستكشاف آليات عمل مبتكرة لعلاج اضطرابات النفسية المختلفة.

مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانقائية هي مضادات الاكتئاب الأكثر شيوعاً، لكن أحدث الأبحاث كشفت أن الاكتئاب قد لا يكون نتيجة لخلل في التوازن الكيميائي في الدماغ، كما كان يعتقد سابقاً. مع تطور فهم الخبراء للعواطف والمزاج والدماغ، يكتشف العلماء طرقًا جديدة لعلاج الاكتئاب.

إن تطوير أدوية جديدة مضادة للاكتئاب يوفر الأمل للأفراد الذين يعانون من اضطراب الاكتئاب الشديد (MDD) والاكتئاب المقاوم للعلاج.

أحدث مضادات الاكتئاب التي تم تقديمها في السنوات الأخيرة [2]:

### A. الإسكيتامين الأنفي [3]:

وهو الشكل الإنانيوميري S من الكيتامين، يُعد علاجاً مبتكرًا يتميز بسرعة التأثير وآلية عمل فريدة. وقد تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الاكتئاب المقاوم للعلاج (TRD) عند استخدامه مع مضاد اكتئاب آخر، وذلك في 5 آذار/مارس 2019. كما تمت الموافقة عليه في 3 آب/أغسطس 2020 لعلاج البالغين المصابين بالاكتئاب المعند (MDD) المصحوب بسلوك أو أفكار انتحارية حادة. ومؤخرًا، في مطلع عام 2025، تمت الموافقة عليه كعلاج أحادي لـ (TRD)، مما يجعله خياراً واعداً لتلبية الاحتياجات الطبية غير الملبأة، ويُشكّل أملاً جديداً للمرضى الذين لا يستجيبون للعلاجات التقليدية.

آلية العمل:

يعمل الإسكيتامين بشكل رئيسي عن طريق تثبيط مستقبلات الغلوتامات NMDAR الموجودة على الخلايا العصبية المثبطة، GABA، مما يسبب تثبيط هذه الخلايا. وبالتالي يقل تأثيرها المثبطة على الخلايا العصبية الهرمية (المنشطة)، مما يؤدي إلى تنشيط هذه الخلايا وزيادة نشاطها العصبي. هذا يساعده في تعزيز المرونة التشابكية عبر تنشيط مسار mTORC1، و يؤدي إلى زيادة إطلاق الجلوتامات وإنتاج العامل

العصبي المشتق من الدماغ (BDNF)، مما يُفعّل مستقبلات أخرى تساهم في تكوين تشابكات عصبية جديدة وتحسين الإشارات العصبية من خلال عوامل غذائية عصبية، وخصوصاً في المناطق الدماغية المرتبطة بتنظيم المزاج.

كما يعمل الإسكيتامين على استعادة النقل العصبي للدوبامين، مما يساعد في التخفيف من أعراض مثل فقدان المتعة (Anhedonia)، رغم أن فرط إطلاق الدوبامين قد يُسبب تأثيرات شبيهة بالذهان في بعض مناطق الدماغ. إضافةً إلى ذلك، يتفاعل الإسكيتامين مع مستقبلات الأفيون، السيروتونين، والمستقبلات الكولينية (بنوعيها المسكارينية والنوكوتينية)، مما قد يسهم في خصائصه المضادة للسلوك الانتحاري. يُعدّ هذا التنوّع في آليات عمله من أبرز نقاط قوته مقارنة بالعلاجات التقليدية.

أظهرت إحدى الدراسات تفوق الإسكيتامين مع مضاد اكتئاب على العلاج الوهمي [1]، بينما أظهرت دراسة أخرى بعض الفوائد الثانية. كعلاج أحادي TRD، أظهرت دراسة المرحلة الرابعة تفوق الإسكيتامين على العلاج الوهمي في تقليل أعراض الاكتئاب بسرعة خلال 24 ساعة، مع معدلات تعافي أعلى. كما أظهرت دراسة في المرحلة الثالثة فعالية الإسكيتامين مع العلاج القياسي في تقليل أعراض الاكتئاب لدى البالغين المصابةين بالاكتئاب الشديد والسلوك الانتحاري الحاد، مع بداية تأثير سريع خلال ساعات من الجرعة الأولى. تدعم هذه الدراسات فعالية وسلامة رذاذ الإسكيتامين كمضاد اكتئاب سريع المفعول للمرضى الذين يعانون من الاكتئاب المقاوم للعلاج.

يبدأ العلاج بالإسكيتامين الأنفي بجرعة 56 ملг مرتين أسبوعياً لمدة أربعة أسابيع، تليها سبع جلسات بجرعة 84 ملг. المرضى الذين يتحسنون بنسبة 50% أو أكثر يستمرون في العلاج بجرعة 84 ملغ مرة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع، ثم بجرعتين كل أسبوعين. بعدها يُحدد استمرار العلاج حسب استقرار المزاج. التوازن الحيوي للإسكيتامين يصل إلى 50%.

الآثار الجانبية الشائعة للإسكيتامين تشمل الانفصال، الدوار، الغثيان، الصداع، والغثاء، وتخفيق عادة خلال 1.5 ساعة بعد الجرعة. أظهر الإسكيتامين فعالية وسلامة عالية في علاج الاكتئاب المقاوم للعلاج والاضطراب الاكتئابي الحاد مع أفكار انتحارية. قد يسبب الإدمان، لذا يُدار عبر تقليل الجرعة تدريجياً ودمجه مع بوبروبيون. يجب مراقبة المرضى لمدة ساعتين بعد الجرعة، وينصح بعدم القيادة أو استخدام الآلات حتى اليوم التالي بعد نوم جيد.

#### ب. بريكسانولون (Zulresso) [4, 11]:

هو الوبروجنانولون صناعي، وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في 19 آذار 2019 كأول مضاد اكتئاب من فئة المستيروئيدات العصبية، مخصص لعلاج الاكتئاب بعد الولادة (PPD). يتميز ببدء تأثير سريع، آلية عمل فريدة، وعدم تطور تحمل مع الاستخدام المتكرر مقارنة بمضادات الاكتئاب التقليدية. يُعطى بريكسانولون عن طريق التسريب الوريدي على مدى 60 ساعة.

آلية العمل: يحدث الاكتئاب بعد الولادة بسبب انخفاض الالوبروجنانولون، مما يسبب خللاً في توازن إشارات GABA والتثبيط المنعم في الدماغ. بريكسانولون يعوض هذا النقص كديل اصطناعي، وينشط مستقبلات GABAA التشابكية وخارج التشابكية، مما يعزز التثبيط ويخفف القلق ويساعد المزاج بسرعة. يشابه بريكسانولون البنزوديازيبينات في تفعيل مستقبلات GABAA التشابكية، لكنه يعمل أيضاً على المستقبلات خارج التشابكية، مما يمنحه تأثيراً مزدوجاً [5].

أظهرت دراسات برنامج HUMMINGBIRD أن بريكسانولون يقلل درجات مقياس هاملتون للاكتئاب بسرعة [6]، حيث كانت الاستجابة أسرع خلال 24 ساعة مقارنة بـ 36 ساعة للعلاج الوهمي، ونسبة الاستجابة عند 60 ساعة بلغت 81.4% مقابل 67.3% للعلاج الوهمي.

تحسن أعراض القلق والأرق من 24 ساعة وحتى اليوم 30 مع استجابة أفضل من العلاج الوهمي. مع ذلك، لا يزال تأثيره طويلاً الأمد بعد 30 يوماً غير مؤكّد ويحتاج لدراسات إضافية.

يواجه علاج بريكسانولون قيوداً منها عدم ذوبانه في الماء، صعوبة الوصول إليه، الحاجة للإقامة في المستشفى، وغياب تركيبة فموية. كما توجد مخاطر آثار جانبية خطيرة عند الجرعات العالية مثل الدوخة، النعاس، جفاف الفم، فقدان الوعي، والتخدير، مما دفع 64% من المرضى لوقف العلاج حسب برنامج REMS، لذا يلزم مراقبة مستمرة أثناء التسريب.

كما قد يسبب بريكسانولون زيادة في الأذية الكلوية لدى مرضى الفشل الكلوي النهائي، ويتميز بتكلفة عالية تتراوح بين 1500 و34000 دولار للفial الواحد. رغم ذلك، تظل أهميته في علاج هذه الحالة الحرجة التي تُهمّل غالباً أكبر من هذه التحديات. مؤخراً، تم تطوير ستيروئيدات عصبية مائية جديدة بتحسينات في الملف الشخصي والتوصيل الدوائي.

زورانولون  $\frac{3}{4}$   $\text{Zoranolone}$  :

تم التغلب على عيوب بريكسانولون بموافقة مستحضر زورانولون، أول دواء فموي لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة [7]، من قبل FDA في 4 أغسطس 2023، وهو الدواء الثاني المعتمد لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة. طورته شركتا Biogen و Sage Therapeutics لعلاج اضطرابات المزاج، ويتميز بإمكانية تناوله فموياً في العيادات الخارجية وتأثير سريع مقارنة بالعلاجات التقليدية.

آلية العمل: الزورانولون هو ستيروئيد عصبي نشط اصطناعي معدل إيجابي لمستقبلات GABAA، ويعزز الاستجابات التثبيطية اللحظية والمنغمة من خلال تنشيط مستقبلات GABAA التشابكية وخارج التشابكية، على التوالي إذ يترجم تعديلاً الموجب لهذه المستقبلات إلى تحسين استقرار المزاج وتقليل الأعراض.

الجرعة الموصى بها هي 50 ملجم تؤخذ عن طريق الفم مرة واحدة يومياً لمدة 14 يوم في المساء مع وجبة دسمة. أظهرت النتائج تحسناً ملحوظاً في الأعراض لدى المريضات اللواتي تناولن Zurzuvae، واستمر تأثير العلاج حتى اليوم 42 بعد انتهاء الجرعات.

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً مع زورانولون هي النعاس، الدوخة، والتخدير، التعب، والتهاب البلعوم الأنفي، والمسالك البولية. لم يلاحظ فقدان الوعي، أو أعراض الانسحاب، أو زيادة في الأفكار أو السلوكيات الانتحارية.

قد يؤثر Zurzuvae على القدرة على القيادة، لذا يُنصح بتجنب القيادة أو تشغيل الآلات لمدة 12 ساعة بعد تناوله. كما يُنصح باستخدام وسيلة منع حمل فعالة أثناء العلاج ولمدة أسبوع بعده، نظراً لاحتمال تأثيره الضار على الجنين. وتبقى معلومات السلامة أثناء الإرضاع محدودة.

## ت. جببورون (Exxua) Gepirone [8]

هو أول مضاد اكتئاب فموي من عائلة الأزابيرونات (AZAPIRONES) يعمل بشكل انتقائي على مستقبلات السيروتونين. طورته شركة Fabre-Kramer Pharmaceuticals، ونمت المصادقة عليه في الولايات المتحدة لعلاج الاكتئاب الشديد (MDD) لدى البالغين في سبتمبر 2023. يتميز بفعاليته في علاج اضطرابات النفسية مع تقليل الآثار الجانبية الجنسية المرتبطة بمضادات الاكتئاب الأخرى.

يُظهر جيبيرون تأثيره المضاد للاكتئاب من خلال عمله الانتقائي على مستقبلات السيروتونين قبل التشابك العصبي وبعده، حيث يعمل كناهض جزئي لمستقبلات HT1A-5 Antagonist وكـ HT2A-5 لمستقبلات. كما أن نواتجه الرئيسية الناتجة عن الاستقلاب الأولى فعالة دوائياً.

استغرقت الموافقة على جيبيرون أكثر من 20 عاماً بسبب ارتفاع نسبة الدراسات السلبية (87%) مقارنة بمضادات الاكتئاب الأخرى. أثبتت تجارب المرحلة الثالثة فعالية جيبيرون بجرعات بين 20 و80 ملغ في علاج الاكتئاب الشديد لدى البالغين دون تسجيل أحداث جانبية خطيرة. شملت الآثار الجانبية الشائعة: الدوخة، الغثيان، الصداع، الإرهاق، والأرق، وكانت معدلات الآثار الجانبية الجنسية مماثلة للعلاج الوهمي وأقل من تلك المرتبطة بـ SSRIs، كما أنه لا يسبب زيادة في الوزن.

جيبيرون مضاد اكتئاب جديد بفعالية محدودة ومخاطر قلبية، مما يجعله غير مناسب كخيار أول. لكنه قد يكون بدليلاً مفيداً للمرضى غير المستجيبين للعلاجات الأخرى أو لمن يعانون من آثارها الجانبية.

### ث. الديكستروميثورفان - البوبروبيون AXS-05 [9, 10]

هو مزيج من الديكستروميثورفان والبوبروبيون، طورته شركة Axsome Therapeutics لعلاج الاكتئاب الشديد، اضطراب الزهايمر، والإقلاع عن التدخين. وافق عليه FDA في أغسطس 2022 لعلاج اضطراب الاكتئاب الشديد غير المقاوم (MDD) لدى البالغين، ويتميز ببداية تأثير أسرع من مضادات الاكتئاب التقليدية.

آلية التأثير:

الديكستروميثورفان مضاد غير تنافسي لمستقبلات NMDA ومنشط لمستقبلات سيفما-1 التي تزيد من مستويات السيروتونين، بينما يلعب البوبروبيون دوراً مزدوجاً، حيث يعمل كمضاد اكتئاب من خلال زيادة الدوبامين والنورإبينفرين، ما يجعله خياراً فعالاً سواء كعلاج أحادي أو مضافاً في حالات الاكتئاب المعند، خاصة عندما تكون الأعراض مرتبطة بانخفاض الطاقة أو ضعف الاستجابة للعلاجات التقليدية. كما أنه يعزز تأثير الديكستروميثورفان عبر تثبيط إنزيم CYP2D6، مما يزيد من توافره الحيوي.

الآثار الجانبية الشائعة: الدوار، الغثيان، الصداع، الإسهال، النعاس، وجفاف الفم. ولم يرتبط بـ زيادة الوزن، أعراض ذهانية، أو خلل جنسي.

### ج. بوبرينورفين Buprenorphine

هو علاج معتمد لاضطراب تعاطي المواد الأفيونية (OUD) والألم المزمن، وقد يكون علاجاً جديداً محتملاً للاكتئاب واضطراب ما بعد الصدمة، خاصةً لدى المرضى الذين يعانون من تشخيص مزدوج للاكتئاب الشديد وـ OUD [21]. إذ أظهرت الدراسات أن معدلات الإصابة بالاكتئاب تزداد وتكون أكثر حدة لدى الأفراد المصابين باضطراب تعاطي المواد الأفيونية. يعود ذلك إلى أن اضطراب تنظيم النظام الأفيوني الداخلي يلعب دوراً في ظهور الاكتئاب الشديد.

يعتبر نظام مستقبلات كابا (κ) مهماً في تنظيم المزاج والمكافأة، حيث تُظهر ناهضات مستقبلات κ تأثيرات مسببة للاكتئاب.

على الرغم من أن الدراسات الأولية لم تلاحظ انخفاضاً ملحوظاً في شدة أعراض الاكتئاب لدى الأفراد المصابين بالاكتئاب المقاوم للعلاج بعد التدخل المساعد بالبوبيرينورفين مقارنةً بالدواء الوهمي، إلا أن الأبحاث الحديثة تشير إلى أن البوبيرينورفين قد يكون علاجاً فعالاً محتملاً للاكتئاب الشديد واضطراب تعاطي المواد الأفيونية. ومن ثم، ينبغي استكشاف جرعات أكثر ملائمة من البوبيرينورفين واعتماد مدة علاج أطول.

البوبيرينورفين يعمل كناهض جزئي لمستقبلات الميو، مما يعني أنه ينشط المستقبلات ولكن ليس بنفس القوة التي يفعلها الهيروين أو المورفين. هذا النشاط الجزئي يحد من التأثيرات المرتبطة بالإدمان، مثل النشوة الشديدة. البوبيرينورفين يرتبط بقوة عالية بمستقبلات الميو، وينع من ارتباط المواد الأفيونية الأخرى، مما يقلل الرغبة في استخدام أفيونيات أخرى ويقلل فرص التعاطي المفرط.

ركزت الدراسات الأولية صغيرة النطاق على علاج الاكتئاب بالاعتماد على ناهضات أو ناهضات جزئية لمستقبلات مو (M) مثل المورفين، والميثادون، والكوديين، والبوبيرينورفين، وأبلغت عن تأثيرات مضادة للاكتئاب في اضطرابات الاكتئاب. على الرغم من ذلك، فإن إمكانية إساءة استخدام ناهضات مستقبلات M حدثت من تطويرها في علاج الاكتئاب الشديد (MDD). ومع ذلك، أكدت معظم الدراسات أن البوبيرينورفين كان جيد التحمل مع عدم وجود دليل على سلوك الإدمان أو الاعتماد. وبالتالي، من المتوقع أن يكون للبوبيرينورفين فائدة صغيرة في علاج أعراض الاكتئاب. ينبغي أن تركز الأبحاث المستقبلية على دور الأنظمة الأفيونية الداخلية، وبالاخص مستقبل الكابا، في التوسيط في التأثيرات المفيدة للبوبيرينورفين وقدرته على علاج هذه الحالات الطبية مع تقليل مخاطر الاستخدام السيئ والتحول.

## ج. سيلتوريكسانت Seltorexant

يتم دراسة مضادات مستقبلات الأوريكسين على نطاق واسع لعلاج اضطرابات نفسية مختلفة، بما في ذلك الاكتئاب، إذ تشير الأدلة ما قبل السريرية والسريرية إلى أن نظام الأوريكسين له دور رئيسي في تنظيم دورة النوم، اليقظة، والمكافأة، والإدراك، المترورة في الفسيولوجيا المرضية للاكتئاب، مما يوفر أساساً لافتراض بأن مضادات الأوريكسين كالسيلتوريكسانت (Seltorexant) الذي طورته شركة Janssen لها مستقبل واعد في علاج اضطرابات النفسية [22].

آلية التأثير:

هو مضاد انتقائي لمستقبل الأوريكسين (OX2R) الذي يؤثر على العديد من العمليات الفسيولوجية، كتحفيز اليقظة والإثارة العصبية. من خلال تثبيط هذه المستقبلات، يتم تنظيم الإثارة المفرطة في الدماغ وبالتالي تحسين النوم وتحفيز أعراض الاكتئاب المرتبطة بزيادة الإثارة (الاكتئاب المرتبط بالقلق وفرط الإثارة).

الفعالية السريرية: أُجريت العديد من التجارب السريرية لدراسة الفعالية المحتملة لـ Seltorexant في علاج الاكتئاب، وقد أظهرت تحسناً في النوم والمزاج، إضافة إلى القدرة الجيدة على التحمل والأمان. ومع ذلك، ما زال هناك حاجة لإجراء المزيد من الدراسات والتجارب السريرية الكبيرة في المرحلة الثالثة لتأكيد الفعالية والسلامة.

أثبتت سيلتوريكسانت فعالية وسلامة في تحسين النوم وتحفيز أعراض الاكتئاب [23]، خصوصاً بجرعة 20 ملغ، سواء كعلاج رئيسي أو مساعد، مع نتائج مشابهة للكويتيابين (مضاد للذهان) في الاكتئاب المقاوم، مما يجعله خياراً واعداً لعلاج الاكتئاب مع اضطرابات النوم.

تُعد الآليات الدوامينية هدفًا علاجيًا محتملاً للمرضى الذين يعانون من الاكتئاب السريري، لكنها لم تستكشف بشكل كافٍ في الأدوية المضادة للاكتئاب التقليدية. مؤخرًا أثار برامبيكسول اهتمام الباحثين كعلاج محتمل للاكتئاب المقاوم للعلاج، وهو دواء معتمد لعلاج مرض باركنسون ومتلازمة تململ الساقين. له ألفة عالية لمستقبلات D3، إلى جانب نشاطه الوقائي العصبي، المضاد للأكسدة، والمضاد للالتهاب. من المحتمل أن تُعبر الفائدة العلاجية للبرامبيكسول في الاكتئاب عن نفسها من خلال تعديل آليات المكافأة، التي تتأثر بقوة بمسارات الدوامين ومن المعروف أنها تعمل بشكل غير طبيعي لدى مرضى الاكتئاب [26].

#### آلية التأثير :

يرتبط الاكتئاب الشديد بنقص نشاط الدوامين في الدوائر العصبية المرتبطة. البرامبيكسول هو ناهض لمستقبلات الدوامين بألفة أعلى لمستقبلات D3 مقارنة بمستقبلات D1، D2، D4، ويلعب دوراً رئيسياً في تنظيم المزاج، الحركة، والمكافأة. كما تشير الأدلة الأولية إلى أن تفعيل مستقبلات D3 يقلل الالتهاب العصبي، مما يدعم فعاليته في الاكتئاب المقاوم للعلاج.

أظهرت الدراسات السريرية فعالية برامبيكسول كعلاج مساعد أو أحادي للاكتئاب المقاوم للعلاج (MDD) [24]. دراسات أخرى في الاكتئاب المقاوم أظهرت فعالية وأماناً مع تحسن ملحوظ في الأعراض، حيث حقق 74% استجابة بعد 24 أسبوعاً، ومعدلات استجابة بين 52-62% على المدى القصير والطويل، مع غشيان كأبرز أثر جانبي. ومع ذلك، تحتاج النتائج لتأكيد بدراسات أكبر وأدق [25].

#### د. اوسافامباتور (TAK-653)

المعروف أيضًا باسم (TAK-653 أو NBI-1065845) هو دواء تجريبي يُعد الأول من نوعه. بدأ تطويره بواسطة شركة Takeda Pharmaceuticals و Neurocrine Biosciences في عام 2020 لعلاج مرضي الاكتئاب الشديد الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ لعلاج واحد على الأقل. في نيسان 2024، أعلنت شركة Neurocrine Biosciences عن بيانات إيجابية في المرحلة الثانية على مرضي الاكتئاب، وتنطلع بعد النجاح الأخير في اجتماع نهاية المرحلة الثانية مع إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) إلى بدء برنامج دراسة المرحلة الثالثة في النصف الأول من هذا العام.

آلية العمل: يعمل Osavampator كمعزز إيجابي لمستقبلات حمض ألفا-أمينو-3-هيدروكسي-5-ميثيل-4-إيزوكسانازول بروبيونيك (AMPA)، إذ يعزز استجابة هذه المستقبلات للغلوتامات الطبيعي دون التسبب في تنشيط مفرط، مما يقلل من مخاطر التوبيات والتسمم العصبي، ويجعل الدواء أكثر أماناً وفعالية [26].

حالياً، لا توجد مؤشرات حيوية تقييم الاستجابات الفسيولوجية لتفعيل دوائر الدماغ الغلوتاماتية. كما أن الدواء لا يزال قيد التطوير في المرحلة الثانية، مما يعني أن بيانات الفعالية والسلامة على المدى الطويل ما زالت غير معروفة [27].

يعد TAK-653 دواءً واعداً لعلاج الاضطرابات الاكتئابية الشديدة، بما في ذلك الاكتئاب المقاوم للعلاج، مع إمكانية تحسين ملف السلامة مقارنة بالفيتامين. من خلال التركيز على مستقبلات غير مستقبلات أحاديات الأمين وتقديم آليات مبتكرة، تفتح هذه الأدوية آفاقاً واعدة لتحسين النتائج للأفراد الذين يعانون من الفصام والاضطراب الاكتئابي الشديد [28, 29].

وبالتالي، فإن الاهتمام المستمر والتقانى في تطوير مثل هذه الأدوية ضروريان لتعزيز الخيارات العلاجية المتاحة للمرضى النفسيين.

## ذ. اونفاسپریديل (MIJ821)

تم تطويره كدواء جديد بواسطة شركة نوفارتس للأبحاث الطبية (Novartis Institutes for Biomedical Research – NIBR) بهدف استكشاف تأثيراته كمضاد اكتئاب سريع المفعول، خصوصاً للاكتئاب المقاوم للعلاج.

آلية العمل: يعمل هذاالجزيء على تعديل انتقائي لمجموعة فرعية من مستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA)، وهي مستقبلات ترتبط بشكل مباشر ببيولوجيا الاكتئاب وتلعب دوراً رئيسياً في تنظيم الوظائف العصبية مثل التعلم والذاكرة والإثارة العصبية. تعديل هذه المستقبلات يمكن أن يسرع من تحسن الأعراض الاكتئابية عبر تقليل الإفراط في تشسيطها، مما يقلل من السمية العصبية ويرفع فعالية العلاج.

تمت دراسة MIJ821 في تجربة سريرية أولية على متطوعين أصحاء لتقدير سلامته وتحمله.

الجزء الأول شمل 43 شخصاً بجرعة واحدة وريدية، وأبلغ 44.2% عن آثار جانبية، بينما شمل الجزء الثاني 12 شخصاً بجرعتين متكررتين، وظهر أثر جانبي لدى 66.7% [30].

أظهرت نتائج الحرائق الدوائية أن التعرض للدواء (AUC) والتركيز الأقصى (Cmax) زادا مع الجرعة، وكان للدواء تأثير واضح

نظام الدمام حسب لـ.

السيلوسيبين (4-فوسفوريلوكسي-*N,N*-ثنائي ميثيل تريبتامين) هو مركب مهلوس طبيعي يوجد في بعض أنواع الفطر [12]، وكان ر. سيلوسبيين **Psilocybin**

خلال السنوات الخمس الأخيرة، أظهرت دراسات سريرية معتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) فعالية السيلوسبيبين في علاج الاكتئاب، القلق، وبعض أنواع الادمان [13].

وفي عام 2019، منحت FDA السيلوسبيين صفة "العلاج الاختراقي" لعلاج الاكتئاب المقاوم. تعمل شركة Compass Pathways حالياً على تطويره في المملكة المتحدة، ويبدو أنه على وشك إحداث نقلة نوعية في العلاجات النفسية المتفوقة.

الآليات الدناميكية الدوائية للسيلاسين: ليست مفهومة بالكاملا، لكن، الأدلة تشير اليه:

تشييط غير انتقائي لمستقبلات السيروتونين، خاصة  $HT_2A-5$ : وهذا يعزز المرونة العصبية، ويُخفض مستويات مستقبلات  $HT_2A-5$ ، ويزيد BDNF في القشرة الحزامية والجبهية مما يساهم في التأثير المضاد للأكتئاب.

التأثيرات على أنظمة الغلوتامات والدوبامين: تسهم في إعادة تنظيم الدوائر العصبية المرتبطة بالاكتئاب من خلال تعديل نشاط .NMDA و AMPA

تغيير مستويات تدفق الدم والاتصال الوظيفي في الدماغ: انخفاض تدفق الدم في اللوزة ضمن DMN وزيادة الاتصال بين IPC و اللوزة، ما يرتبط بتحسين الحالة المزاجية.

أظهرت الدراسات السريرية أن دواء السيلوسيبين يحقق تأثيرات مضادة للاكتئاب على المدى القصير والطويل [15]، مع آثار جانبية خفيفة ونادرة الخطورة، ويتوقع طرحه في أواخر 2025. أظهرت تجارب المرحلة الثانية والثالثة فعاليته في تقليل أعراض الاكتئاب، حتى في الحالات المقاومة للعلاج، وتحسين جودة الحياة لدى مرضى السرطان [16]، كما تفوق في نتائجه على الدواء الوهمي من حيث سرعة التأثير والاستدامة.

على الرغم من النتائج الأولية الوعادة لسيلوسيبين في علاج الاكتئاب والقلق والوسوس والسلوكيات الإدمانية، تظل فجوات كبيرة في الأدلة قائمة، مثل مقارنة فعاليته بالمضادات الاكتئابية التقليدية وتحديد الفئات المرضية المستقيدة. كما لا تزال قضايا السلامة، الفعالية طويلة المدى، والجرعة المثلثي غير محددة بسبب محدودية التجارب السابقة.

## ز. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية :NSAIDs

٧. (□٠٠)-هيدروكسينوركتامين (Au):  
محدودة وتحتاج إلى دراسات أطول لتحديد السلامة والفعالية والفتات المستقيدة [36, 33]. دراسة سريرية في جامعة أنتويرب لتقدير فعالية المينوسيكلين والسيليكوبكسيب بناءً على مستويات CRP. رغم النتائج المشجعة، ما زالت الأدلة الأعراض الاكتئابية بفعالية عند استخدامه بجرعات تصل إلى 400 ملخ/يوم، مع أمان نسبي على المدى القصير [32, 35]. وتُجرى حالياً دراسة في الاتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)، وخصوصاً مثبطات COX2 مثل السيليكوبكسيب، من العلاجات المساعدة الوعادة في الاتهاب، خاصة لدى المرضى الذين يعانون من التهاب مزمن أو اكتئاب مقاوم للعلاج. أظهرت دراسات أن السيليكوبكسيب يقلل

يُعد (R,6R2)-هيدروكسيوركينامين (RR-HNK) أحد مستقبلات الكيتامين الوعادة لعلاج الاكتئاب، إذ يُظهر تأثيرات مضادة للأكتئاب سريعة في الدراسات قبل السريرية دون التسبب في الآثار الجانبية المرتبطة بالكينامين مثل الانفصال عن الواقع أو الإدمان [17]. وتشير الأدلة إلى أن آلية تأثيره ترتبط بتشييط مسار cAMP/PKA [19]، مما يعزز إطلاق الغلوتامات ويزيد من الدونة العصبية الهيكيلية، وهي آلية أساسية للتأثيرات العلاجية طويلة الأمد.

دور HNK-RR في علاج الاكتئاب التالي للنوبات: (أدلة من الدراسات قبل السريرية)

يُعد الاكتئاب التالي للنوبات من المضاعفات الشائعة لدى مرضى الصرع، في ظل محدودية العلاجات المتوفرة. في نموذج حيواني لفئران مصابة بحالة صرعية مستحثة بالبيليوكاربين، لوحظ تطور سلوك شبيه بالاكتئاب خلال أسبوع واستمراره لأكثر من أسبوعين [18]، متزامناً مع انخفاض في تعبير بروتين LRP4 في الحُصين، وهو بروتين يساهم في تنظيم الدلونة العصبية.

تأثير RR-HNK

أدى العلاج بـ RR-HNK إلى تحسن في السلوكيات الشبيهة بالاكتئاب لمدة تصل إلى 7 أيام.

صاحب ذلك ارتفاع في مستويات LRP4 في الحُصين، مما يشير إلى أن التأثير المضاد للاكتئاب يرتبط بتنظيم تعبير هذا البروتين في الخلايا النجمية.

دراسات إضافية:

في دراسة أخرى باستخدام اختبار تعليق الذيل، أظهر RR-HNK تأثيرات مضادة للاكتئاب في:

فَرَّان طبيعية: تأثيرات حادة وطويلة الأمد.

فَرَّان معدلة وراثياً (تفقر لمستقبل GluN2D): ظهرت التأثيرات الحادة فقط، مما يشير إلى أن مستقبل GluN2D ضروري لاستمرار التأثير المضاد للاكتئاب [20].

## المراجع:

- [1]. Popova V. et al.. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study Am J Psychiatry. 2019; 176(6): 428-438. Doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172
- [2]. Vekhova K. et al . Ketamine and Esketamine in Clinical Trials: FDA-Approved and Emerging Indications, Trial Trends With Putative Mechanistic Explanations Clin Pharmacol Ther . 2025; 117(2):374-386. Doi: 10.1002/cpt.3478. Epub 2024 Oct 20.
- [3].
- [4]. Zhdanova M . et al. Esketamine nasal spray for major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior: description of treatment access, utilization, and claims-based outcomes in the United States Abstract J Med Econ. 2023; 26(1): 691-700. Doi: 10.1080/13696998.2023.2208993
- [5]. Reddy D , Mbilinyi R , 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; 240(9): 1841-1863. Doi: 10.1007/s00213-023-06427-2. Epub 2023 Aug
- [6]. Singhal M . et al The Emerging Role of Neurosteroids: Novel Drugs Brexanolone, Sepranolone, Zuranolone, and Ganaxolone in Mood and Neurological DisordersCureus. 2024; 16(7): e65866. Doi: 10.7759/cureus.65866. eCollection 2024 Jul.
- [7]. Epperson C . et al Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program J Affect Disord . 2023; 320: 353-359. Doi: 10.1016/j.jad.2022.09.143. Epub 2022 Sep 30
- [8]. Heo Y . Zuranolone: First Approval Drugs . 2023; 83(16): 1559-1567. Doi: 10.1007/s40265-023-01953-x. 7
- [9]. Keam S . Gepirone Extended-Release: First Approval Drugs . 2023; 83(18): 1723-1728. Doi: 10.1007/s40265-023-01975-5. 8
- [10]. McCarthy B . et al . Dextromethorphan-bupropion (Auvelity) for the Treatment of Major Depressive Disorder Clin Psychopharmacol Neurosci. 2023; 21(4): 609–616. Doi: 10.9758/cpn.23.1081

[11]. Keam S . Dextromethorphan/Bupropion: First Approval CNS Drugs . 2022; 36(11): 1229-1238. Doi: 10.1007/s40263-022-00968-4

[12]. Vecera C, et al. Pharmacotherapies Targeting GABA-Glutamate Neurotransmission for Treatment-Resistant Depression Pharmaceuticals (Basel). 2023 ; 16(11): 1572. Doi: 10.3390/ph16111572

[13]. Nichols D Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. J Antibiot (Tokyo). 2020; 73(10): 679-686. Doi: 10.1038/s41429-020-0311-8. Epub 2020 May 12

[14]. Shah F et al. Unveiling the Psychedelic Journey: An Appraisal of Psilocybin as a Profound Antidepressant. *Therapy Mol Biotechnol.* 2025; 67(1): 36-53. Doi: 10.1007/s12033-023-00994-7. Epub 2023 Dec 20.

[15]. Carhart-Harris R . et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(7): 619-27. Doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7. Epub 2016 May 17

[16]. Raison C. et al . Single-dose psilocybin for major depressive disorder: A randomized clinical trial *JAMA.* 2023; 330(9): 843-853. Doi: 10.1001/jama.2023.14530

[17]. Griffiths R. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(12): 1181-1197. Doi: 10.1177/0269881116675513

[18]. Zanos P. et al . NMDA Receptor Activation-Dependent Antidepressant-Relevant Behavioral and Synaptic Actions of Ketamine. *J Neurosci.* 2023; 43(6): 1038-1050. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1316-22.2022. Epub 2023 Jan 3

[19]. Zhang M, et al. (2R, 6R)-hydroxynorketamine alleviates postictal depression induced by pilocarpine through modulating LRP4 expression in hippocampal astrocytes *Epilepsy Behav.* 2025: 164: 110294. Doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110294. Epub 2025 Feb 8

[20]. Hess E, et al. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol.* 2022: 197: 114892. Doi: 10.1016/j.bcp.2021.114892. Epub 2021 Dec 27

[21]. Zhen C. et al ,Mechanism of Antidepressant Action of (2R,6R)-6-Hydroxynorketamine (HNK) and Its Compounds: Insights from Proteomic Analysis. *Mol Neurobiol.* 2024; 61(1): 465-475. Doi: 10.1007/s12035-023-03555-w. Epub 2023 Aug 26

[22]. Namchuk A, Irwin Lucki I, Browne C. Buprenorphine as a Treatment for Major Depression and Opioid Use Disorder. *Adv Drug Alcohol Res.* 2022; 2: 10254. Doi: 10.3389/adar.2022.10254. Epub 2022 Feb 21

[23]. Jha M. Selective Orexin Receptor Antagonists as Novel Augmentation Treatments for Major Depressive Disorder: Evidence for Safety and Efficacy From a Phase 2B Study of Seltorexant. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022; 25(1): 85-88. Doi: 10.1093/ijnp/pyab078

[24]. Brooks S. et al . The selective orexin-2 receptor antagonist seltorexant improves sleep: An exploratory double-blind, placebo controlled, crossover study in antidepressant-treated major depressive disorder patients with persistent insomnia. *J Psychopharmacol.* 2019; 33(2): 202-209. Doi: 10.1177/0269881118822258. Epub 2019 Jan 15

[25]. Tundo A. et al. Efficacy and safety of 24-week pramipexole augmentation in patients with treatment resistant depression. A retrospective cohort study *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022; 112: 110425. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110425. Epub 2021 Aug 8

[26]. Hara H. et al. TAK-653, an AMPA receptor potentiator with minimal agonistic activity, produces an antidepressant-like effect with a favorable safety profile in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* Doi: 10.1016/j.pbb.2021.173289. Epub 2021 Oct 14.

[27]. Tundo A. et al . Pramipexole Augmentation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Life (Basel).* 2023; 13(4): 1043. Doi: 10.3390/life13041043

[28].

[29]. Escalona R, Fawcett J Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(1): 363. Doi: 10.1038/npp.2016.217

[30]. Osaka H, Kanazawa T. Emerging trends in antipsychotic and antidepressant drug development: Targeting nonmonoamine receptors and innovative mechanisms *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports.* 2023 ; 2(4): e157. Doi: 10.1002/pcn5.157. eCollection 2023 Dec

[31]. Gomez-Mancilla B. MIJ821 (onfasprodil) in healthy volunteers: First-in-human, randomized, placebo-controlled study (single ascending dose and repeated intravenous dose). *Clinical and Translational Science.* 2023; 16(11): 2236–2252. Doi:10.1111/cts.13623.

- [32]. O'Donnell P Transcranial magnetic stimulation as a translational biomarker for AMPA receptor modulation *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1): 325. Doi: 10.1038/s41398-021-01451-2
- [33]. Dijkstra F. et al . Central nervous system effects of TAK-653, an investigational alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole receptor (AMPAR) positive allosteric modulator in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. 2022 ; 12(1): 408. Doi: 10.1038/s41398-022-02148-w
- [34]. Novartis builds on commitment to addressing need in neuropsychiatric disorders with Cadent Therapeutics acquisition available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541054/>
- [35]. Gao K, Oruc EB, Koparal B. Pharmacological Monotherapy for Depressive Disorders: Current and Future—A Narrative Review. *Medicina*. 2025; 61(4): 558. Doi.org/10.3390/medicina61040558
- [36]. Felger J. Increased Inflammation and Treatment of Depression: From Resistance to Reuse, Repurposing, and Redesign *Adv Neurobiol*. 2023: 30: 387-416. Doi: 10.1007/978-3-031-21054-9\_16
- [37]. Forsberg O. et al . Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials *Acta Psychiatr Scand*. 2019; 139(5): 404-419. Doi: 10.1111/acps.13016. Epub 2019 Mar 28