

## الدواء الأول من نوعه المرخص لعلاج الفصام "كوبنفي"

مايا بدور\*، لين ديوب\*\*، د. نتالي موسى\*\*\*

\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة البريد الإلكتروني: [mayabaddour68@gmail.com](mailto:mayabaddour68@gmail.com))

\*\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة البريد الإلكتروني: [leendayob7@gmail.com](mailto:leendayob7@gmail.com))

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

### الملخص

يعد مرض الفصام مرضاً نفسياً معقداً من حيث التشخيص والعلاج والمتابعة، تسعى العلاجات التقليدية لتخفيف أعراض المرض وذلك بحصر مستقبلات الدوبامين أو حصر مستقبلات السيروتونين والدوبامين معاً، على الرغم من فائدتها السريرية فإنها تترافق مع عدة آثار جانبية تعود لعدم انتقائيتها، دواء كوبنفي Cobenfy يمثل فئة جديدة للعلاجات الدوائية للفصام، يتألف الدواء من مركبين كيميائيين هما التروسيبيوم trospium وهو حاصر للمستقبلات الموسكارينية محيطياً والزانوميلين xanomeline وهو شاد للمستقبلات الموسكارينية انتقائي، نقدم في هذا المقال لمحة عن آلية عمل الدواء وآثاره الجانبية، ونضيء على ملف حرائكه وأمانه.

كلمات مفتاحية - الفصام، كوبنفي، تروسيبيوم كلورايد، الزانوميلين

### ABSTRACT

Schizophrenia is a complex psychiatric illness in terms of diagnosis, treatment, and follow-up. Traditional treatments seek to alleviate symptoms by blocking dopamine receptors or blocking both serotonin and dopamine receptors. Despite their clinical benefits, they are associated with several side effects due to their lack of selectivity. Cobenfy represents a new class of pharmacological treatments for schizophrenia. The drug consists of two chemical compounds: trospium, a peripheral muscarinic receptor blocker, and xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist. In this article, we provide an overview of the drug's mechanism of action and side effects, and highlight its pharmacokinetics and safety profile.

**KEY WORDS-** Schizophrenia, Cobenfy, trospium chloride, xanomeline

## I. مقدمة

الفصام هو اضطراب عصبي نفسي مزمن ومعقد يتميز بوجود مجموعة من الأعراض المعرفية، والسلوكية، والعاطفية التي تؤثر بشكل كبير على قدرة الفرد على التفكير بوضوح، والتفاعل الاجتماعي، والإدراك الواقعي. يتمثل الفصام بأعراض إيجابية كالهوس والضلالات، وأعراض سلبية مثل الانسحاب الاجتماعي وتبدل المشاعر، بالإضافة إلى اختلالات معرفية تشمل ضعف التركيز والذاكرة والانتباه. بدأت معالجة الفصام دوائياً في منتصف القرن العشرين باكتشاف مضادات الذهان التقليدية (النمطية) مثل الكلوربرومازين Chlorpromazine والتي ساهمت في تقليل الأعراض الإيجابية بشكل ملحوظ، لكنها ارتبطت بآثار جانبية حركية مزعجة. لاحقاً، طُوّرت مضادات الذهان غير النمطية، مثل الكلوزابين Clozapine والريسبيريدون Risperidone، التي أظهرت فعالية أكبر في التعامل مع الأعراض السلبية وتحسين التحمل العام. مع ذلك، فإن هذه الأدوية لا تعالج جميع جوانب الاضطراب، ولا يزال العديد من المرضى يعانون من أعراض مستمرة أو تأثيرات جانبية مؤثرة مثل زيادة الوزن والخلل الاستقلابي. علاوة على ذلك، فإن نسبة كبيرة من المرضى لا تستجيب بشكل كافٍ للعلاجات الحالية، مما يشير إلى الحاجة لتطوير استراتيجيات علاجية جديدة.

رغم التقدم في تطوير مضادات الذهان، لا تزال معظم العلاجات تركز على تعديل نشاط الدوبامين في الدماغ، وهو ما لا يكفي في تفسير الطيف الكامل لأعراض الفصام. تُظهر الأبحاث الحديثة أن الفصام يتضمن اختلالات في أنظمة ناقلات عصبية أخرى مثل الغلوتامات، والسيروتونين، وجهاز المناعة العصبي، بالإضافة إلى اضطرابات في الاتصال العصبي والبلاستيكية العصبية. يهدف هذا المقال لتسليط الضوء على دواء كوبنفي Cobenfy المرخص حديثاً والأول من نوعه في علاج الفصام. [1]

## II. التعريف بالدواء والشركة المطورة

كوبنفي (Cobenfy) هو اسم تجاري لتركيبه دوائية مزدوجة تم تطويرها خصيصاً لعلاج الفصام من خلال آلية غير تقليدية، تستهدف النظام الكوليني في الدماغ. يُعد هذا الدواء من ابتكارات شركة Karuna Therapeutics، وهي شركة أمريكية متخصصة في تطوير علاجات جديدة للأمراض العصبية والنفسية المعقدة. يشكل كوبنفي Cobenfy أول علاج من نوعه يعمل من خلال تنشيط مستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية، ويُعد تقدماً رائداً في مجال علاجات الفصام خارج إطار مضادات الذهان التقليدية التي تعتمد بشكل رئيسي على تعديل نظام الدوبامين. حصل الدواء على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 2024م لعلاج الفصام عند البالغين، بعد سلسلة من التجارب السريرية أظهرت فعالية كبيرة في تحسين الأعراض الإيجابية والسلبية مع تحمل جيد مقارنة بالعلاجات الحالية. [2]

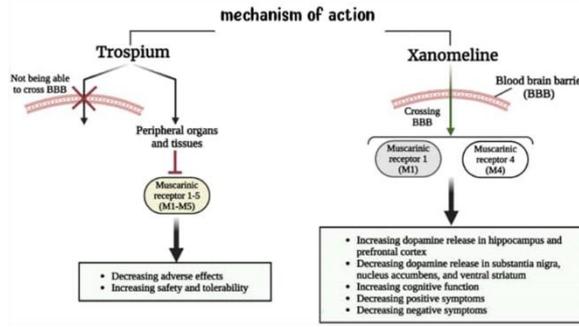
## III. آلية العمل: زانوميلين وتروسيبيوم كلوريد

يتكون كوبنفي Cobenfy من مادتين فعالتين تعملان بشكل تكاملي:

زانوميلين Xanomeline هو ناهض انتقائي لمستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية، خاصة من النوعين M1 و M4 يُعتقد أن تفعيل هذه المستقبلات له تأثيرات مضادة للذهان من خلال تعديل نشاط الدوبامين بطريقة غير مباشرة، إلى جانب تحسين بعض الوظائف المعرفية والسلوكية. تم تطوير الزانوميلين سابقاً لأغراض أخرى مثل علاج الزهايمر، إلا أن استخدامه كان محدوداً بسبب آثاره الجانبية الطرفية المرتبطة بتحفيز المستقبلات الكولينية خارج الجهاز العصبي المركزي (غثيان، إقياء، إسهال...)

تروسيبيوم كلوريد Trospium chloride هو مضاد كوليني لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي، يُستخدم هنا لكبح الآثار الجانبية الطرفية المرتبطة بالزانوميلين Xanomeline مثل فرط اللعاب، والإسهال، وتقلصات الجهاز الهضمي.

(يسبب إمساك، احتباس بول...) يعمل التروسيبيوم كلوريد trospium chloride على مستقبلات الكولين الطرفية فقط، مما يسمح بتركيز تأثير الزانوميلين Xanomeline داخل الدماغ. [3] ويوضح الشكل 1 آلية عمل الدواء بدقة.



الشكل 1: آلية عمل التروسبيوم، والزانوميلين وتأثيراتهما المختلفة

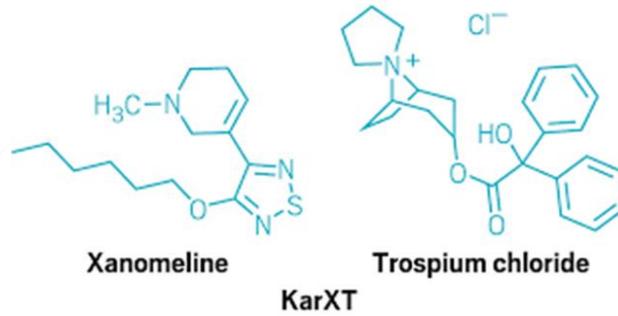
#### IV. المواصفات الفيزيائية والكيميائية للمكونين

##### A. زانوميلين XANOMELINE :

- الصيغة الجزيئية:  $C_{21}H_{27}NO_2$
- الوزن الجزيئي: حوالي 325.44 غ/مول
- الشكل الصيدلاني: مسحوق بلوري أبيض مائل إلى الصفرة
- قابل للذوبان في المذيبات العضوية، ويظهر استقرارًا جيدًا في الظروف الفيزيولوجية
- آلية الامتصاص: يُمتص جيدًا عن طريق الفم، ويبلغ التوافر الحيوي حوالي 40-60%

##### B. تروسبيوم كلوريد TROSPIMUM CHLORIDE :

- الصيغة الجزيئية:  $C_{25}H_{30}ClNO_3$
- الوزن الجزيئي: حوالي 428.96 غ/مول
- الشكل الصيدلاني: مسحوق بلوري أبيض
- غير قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي، مما يحد من تأثيره على الجهاز العصبي المركزي.
- يُستخدم سريريًا لعلاج فرط نشاط المثانة، ويتميز بامتصاص ضعيف نسبيًا عبر الجهاز الهضمي [4].



الشكل 2: البنية الكيميائية للتروسبيوم كلوريد و الزانوميلين

#### V. صيغة الدمج الدوائي وآليات الاستهداف المزدوج

يتمثل الابتكار الأساسي في كوبنفي Cobenfy في الدمج الموجه بين زانوميلين xanomeline وتروسبيوم كلوريد trospium chloride بنسب مدروسة تتيح تعزيز الفعالية المركزية وتقليل التأثيرات الجانبية الطرفية. يحقق هذا الدمج توازنًا دوائيًا مهمًا من خلال استهداف مستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية في الجهاز العصبي المركزي فقط، دون تفعيلها في الجهاز العصبي المحيطي. الاستهداف المركزي بواسطة الزانوميلين Xanomeline : يؤدي إلى تحفيز مستقبلات M1 و M4، مما ينظم النشاط الدوباميني والغلوتامات بطريقة غير مباشرة، وهو ما يُعتقد أنه يحسن الأعراض الإيجابية والسلبية على حد سواء. الحماية المحيطية بواسطة التروسبيوم trospium chloride: يقي من التنشيط الطرفي لمستقبلات الكولين، ويقلل من الآثار الجانبية

الشائعة المرتبطة بالزانوميلين Xanomeline، مما يعزز من تقبل المريض للعلاج وفعالته السريرية. تُظهر هذه الصيغة نموذجًا مبتكرًا في تصميم الأدوية النفسية، حيث تستفيد من آليات مزدوجة تستهدف النواقل العصبية بطريقة غير تقليدية، دون الاعتماد على تثبيط الدوبامين مباشرة، الأمر الذي يفتح آفاقًا جديدة في علاج الفصام وغيره من الاضطرابات النفسية. [5]

يعمل الزانوميلين xanomeline كمحاكي (ناهض) انتقائي نسبيًا لمستقبلات M1 و M4، حيث يقوم بتثبيطها بشكل مباشر داخل الجهاز العصبي المركزي. هذا التنشيط:

- يعزز النشاط المعرفي والسلوكي عبر تنظيم إشارات الغلوتامات والدوبامين.
  - يساهم في تخفيف الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام من خلال آلية غير دوبامينية.
  - يتيح تقليل الأعراض الذهانية مع تقليل خطر الآثار الجانبية الحركية (مثل خلل الحركة المتأخر) المرتبطة بمضادات الذهان التقليدية.
  - وقد لوحظ أن الزانوميلين xanomeline يسبب تأثيرات جانبية كولينية محيطية، مما حد سابقًا من استخدامه بشكل منفرد.
- التروسيبيوم trospium chloride هو مضاد كوليني محيطي لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي بسبب كونه مركبًا رباعي الأمونيوم. يعمل على حصر مستقبلات الكولين في الأنسجة الطرفية (مثل الجهاز الهضمي، الغدد اللعابية، والمثانة)، مما يؤدي إلى: تقليل فرط اللعاب، التعرق، الغثيان، وتقلصات الأمعاء الناتجة عن تنشيط الزانوميلين Xanomeline .

## VI. مقارنة آلية كوبنفي بأليات مضادات الذهان التقليدية

تتميز آلية عمل دواء كوبنفي Cobenfy باختلاف جوهري عن مضادات الذهان التقليدية التي تعتمد بشكل أساسي على تثبيط مستقبلات الدوبامين من النمط D2 ففي حين تستهدف هذه الأخيرة النظام الدوباميني مباشرة، ما يساهم في تقليل الأعراض الإيجابية للفصام، إلا أنها غالبًا ما تُسبب آثارًا جانبية حركية مثل خلل الحركة المتأخر والرجفان، فضلًا عن محدودية فعاليتها تجاه الأعراض السلبية والمعرفية. أما كوبنفي Cobenfy، فيعتمد على تنشيط انتقائي لمستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية من النمطين M1 و M4 عبر مكونه النشط زانوميلين Xanomeline، ما يسمح بتعديل غير مباشر لمسارات الغلوتامات والدوبامين دون التسبب في اختلال التوازن الدوباميني بشكل مباشر. هذا النهج يُتيح تحسين الأعراض الذهانية مع تقليل كبير في احتمال حدوث التأثيرات الجانبية الحركية. [4]

علاوة على ذلك، يشتمل الدواء على التروسيبيوم trospium chloride كمضاد محيطي للآثار الكولينية، مما يساهم في تحسين تحمله دون التأثير على الجهاز العصبي المركزي.

بالتالي، تُعد آلية كوبنفي ابتكارًا فارماكولوجيًا جديدًا يُبشّر بخيارات علاجية أكثر أمانًا وفعالية، خصوصًا في الحالات التي لا تستجيب للعلاجات التقليدية أو لا تتحملها بشكل جيد. [6]

## VII. الحرائك

- يُعطى كوبنفي عن طريق الفم، بجرعة يومية محددة بناءً على الدراسات السريرية التي قيّمت الفعالية مقابل التحمل. ويجري تعديل الجرعة تدريجيًا لتقليل التأثيرات الجانبية الكولينية الأولية.
- التوافر الحيوي للزانوميلين xanomeline يتأثر بالطعام بدرجة طفيفة، بينما يُنصح بتناول التروسيبيوم trospium chloride على معدة فارغة لتحسين الامتصاص.
- الامتصاص: يُمتص كل من الزانوميلين xanomeline والتروسيبيوم كلوريد trospium chloride عبر الجهاز الهضمي عند تناولهما عن طريق الفم. يبلغ التوافر الحيوي للزانوميلين xanomeline حوالي 40-60%، بينما يكون للتروسيبيوم توافر منخفض (>10%) بسبب الامتصاص الضعيف.
- التوزيع: الزانوميلين Xanomeline يعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة ويتركز في أنسجة الجهاز العصبي المركزي. التروسيبيوم لا يعبر هذا الحاجز، ويبقى في المحيط.
- الاستقلاب: يخضع الزانوميلين لاستقلاب كبدي جزئي، وتشارك فيه إنزيمات الكبد من نوع CYP450، بينما يُطرح التروسيبيوم trospium chloride دون استقلاب كبير.
- الإطراح: يتم إطراح الزانوميلين عن طريق الكلى والكبد، في حين يُطرح التروسيبيوم trospium chloride أساسًا عن طريق الكلى دون تغيير. [6]

## VIII. الفروق في الحرائك الدوائية بين الأفراد

تتأثر استجابة المرضى لعقار كوبنفي Cobenfy بعدة عوامل:  
العمر: قد يُبطئ التمثيل الغذائي لدى كبار السن، مما يستدعي تعديل الجرعة.  
وظيفة الكبد والكلية: القصور الكبدي أو الكلوي قد يؤدي إلى تراكم الدواء، خاصة الزانوميلين xanomeline .  
الجينات: الاختلافات الجينية في إنزيمات CYP قد تؤثر على استقلاب الزانوميلين xanomeline .  
الجنس والوزن: قد تؤثر هذه العوامل على حجم التوزيع والاستقلاب.  
التحليل الفردي ضروري لتخصيص الجرعة المثلى وضمان الأمان والفعالية. [6]

## IX. الآثار الجانبية المحتملة

أظهرت نتائج الدراسات السريرية المحورية أن دواء كوبنفي Cobenfy يتمتع بملف أمان جيد نسبيًا مقارنة بمضادات الذهان التقليدية. لم تُلاحظ آثار جانبية حركية نمطية مثل الرجفان أو خلل الحركة المتأخر، والتي تُعد من أكثر المظاهر الجانبية تحديًا للعلاجات المعتمدة على تثبيط مستقبلات D2 كما كانت نسب الانقطاع عن الدراسة بسبب التأثيرات الجانبية أقل نسبيًا، مما يعكس قابلية جيدة للتحمل عند معظم المرضى.

على الرغم من غياب التأثيرات الحركية، فقد سُجّلت بعض الأعراض الجانبية الشائعة المرتبطة بالتأثير الكولينري، مثل جفاف الفم، الإمساك، والصداع، بالإضافة إلى الغثيان والتعرق. يُعزى انخفاض شدة هذه الأعراض إلى إضافة التروسيبوم، الذي يعمل كمضاد كولينري محيطي دون اختراق الحاجز الدموي الدماغي. عمومًا، كانت الآثار خفيفة إلى متوسطة في شدتها، ولم تستدع في أغلب الحالات توقيف العلاج.

يُمنع استخدام كوبنفي Cobenfy لدى المرضى الذين يعانون من رُزق ضيق الزاوية غير المعالج، أو انسداد في الجهاز الهضمي أو البولي، نظرًا لتأثيرات التروسيبوم trospium chloride المحيطية. كما ينبغي الحذر عند استخدامه لدى كبار السن أو مرضى الخرف، إذ قد يتسبب تشييط المستقبلات المسكارينية المركزية في تفاقم الارتباك أو تدهور الحالة المعرفية. ويُوصى بإجراء تقييم سريري دقيق قبل بدء العلاج ومراقبة مستمرة خلال الأسابيع الأولى. [6]

## X. آفاق مستقبلية

يمثل كوبنفي حجر أساس لتطوير نظائر دوائية معدلة تعتمد على تحفيز المسكارين بشكل انتقائي ومحسّن. وقد بدأت بالفعل محاولات لتطوير مركبات أكثر انتقائية لمستقبلات M1 أو M4 بشكل مستقل، أو مزجها مع عناصر دوائية إضافية بهدف تحسين التحمل وتقليل التداخلات. كما أن تطوير تركيبات ممتدة المفعول أو ذات مسارات إعطاء بديلة (مثل عبر الجلد) قد يفتح آفاقًا جديدة للامتثال العلاجي. تشير المؤشرات الأولية إلى إمكانية توسيع استخدام كوبنفي ليشمل اضطرابات نفسية أخرى تتضمن خللاً في النقل العصبي الكولينري أو المسكاريني، مثل الاضطراب الوجداني ثنائي القطب، واضطرابات القلق، وربما بعض أشكال العته، خاصة في مراحل مبكرة من مرض الزهايمر.

وتُعد هذه التطبيقات المحتملة مجالًا واعدًا للبحوث، مع التركيز على تكييف الجرعات وآليات التقييم النفسي المناسبة. أخيرًا: يُتوقع أن يشكل كوبنفي Cobenfy جزءًا من منظومة العلاج النفسي الموجه (الطب الدقيق)، حيث يمكن تخصيصه للمرضى الذين يُظهرون استجابات ضعيفة للعلاجات الدوبامينية، أو أولئك الذين يعانون من تأثيراتها الجانبية الشديدة. ومع تقدم اختبارات التثبيط الجيني والعلامات الحيوية العصبية، قد يصبح بالإمكان تحديد الفئات الأكثر استفادة من العلاج بالزانوميلين xanomeline ، مما يعزز فعالية العلاج ويقلل من التجريب العشوائي. [7]

## XI. الخلاصة

يمثل دواء كوبنفي Cobenfy تطورًا نوعيًا في علاج الفصام، إذ يفتح آفاقًا جديدة خارج النمط التقليدي لعقاقير الذهان التي تعتمد على تثبيط مستقبلات الدوبامين. من خلال آلية استهداف مزدوجة لمستقبلات M1 و M4، نجح كوبنفي في تحقيق توازن دقيق بين الفعالية السريرية وتحسين ملف الأمان، مما يعزز جودة الحياة لدى المصابين. ويأتي هذا التطور استجابة مباشرة للحاجة المتزايدة إلى علاجات مبتكرة تقلل من الأعباء الصحية والاجتماعية للفصام المزمن.

مع ذلك، فإن الطريق لا يزال مفتوحاً أمام الأبحاث السريرية لاستكشاف استخدامات أوسع، وتعزيز الفهم العلمي لدور المستقبلات المسكارينية في الاضطرابات النفسية. إن تكامل هذا الدواء ضمن استراتيجيات الطب الشخصي قد يسرع من تحوله إلى معيار علاجي جديد.

وفي ضوء ذلك، تمثل هذه الأطروحة مساهمة علمية في تسليط الضوء على إمكانيات هذا العلاج الحديث، والدعوة إلى تبني منظور علاجي أكثر دقة وتخصصاً في التعامل مع الفصام والأمراض النفسية المشابهة. بخلاف العلاجات التقليدية التي تركز على تثبيط مستقبلات الدوبامين، يعتمد كوينفي على آلية مزدوجة تستهدف مستقبلات المسكارين M1 و M4 عبر مركب زانوميلين Xanomeline، مع استخدام تروسيبيوم trospium chloride كلوريد للحد من التأثيرات الجانبية الكolinية المحيطة. كوينفي يشكل خطوة مهمة نحو الطب الشخصي والعلاجات النفسية الدقيقة، مع وجود آفاق مستقبلية واعدة لتوسيع استخدامه وتطوير نظائر كيميائية محسنة.

## المراجع

- [1] Hasan, A. H., & Abid, M. A. (2024). Cobenfy (Xanomeline-Trospium Chloride): A New Frontier in Schizophrenia Management. *Cureus*, 16(10).
- [2] Mills, J. (2024). A New Antipsychotic for Schizophrenia: Xanomeline and Trospium (Cobenfy). *Issues in Mental Health Nursing*, 45(12), 1364-1367.
- [3] Goff, D. C. (2025). At Last, a Nondopaminergic Agent for the Treatment of Schizophrenia: The Combination of Xanomeline and Trospium (Cobenfy). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 45(2), 63-64.
- [4] Singh, H., Patel, A. M., Noory, A., Patel, K. C., & Gandhi, S. (2025). Cobenfy (Xanomeline/Trospium) vs. Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia.
- [5] Hussain, J. M., Arif, W., Humayun, S., Shoaib, N., & Khan, S. M. (2025). Xanomeline-Trospium Chloride (Cobenfy): A New Era in Managing Schizophrenia—Comparative Effectiveness and Economic Challenges. *Medicine Advances*.
- [6] Bukhari, S. M. R., Btool, S., Abbas, J., Hussain, A., Mehdi, H., & Raza, M. Cobenfy (xanomeline-trospium): a breakthrough FDA-approved therapy redefining schizophrenia treatment. *Annals of Medicine and Surgery*, 10-1097.
- [7] Post, R. C. FDA Approves New Schizophrenia Drug with New Mechanism of Action.