



پیشرفت‌های اخیر در سایکوفارماکولوژی:

روندهای جدید، از میز کار تا

بالین در اسکیزوفرنی

دکتر احمد هادی پور^۱، دکتر محمد ناجی^۱، دکتر نیایش محبی^۲

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

(SCZ) یک بیماری روانپزشکی مزمن با عوارض و مرگ‌ومیر قابل توجه است. SCZ نه تنها با علایم روان پریشی از جمله توهم و هذیان ظاهر می‌شود، بلکه با علایم منفی و ادراکی نیز همراه است. علایم منفی شامل کاهش توانایی ابراز احساسات، از دست دادن لذت و انگیزه با حداقل تعاملات اجتماعی

تحقیقات در زمینه داروشناسی روان برای توسعه ترکیبات جدید ادامه دارد که می‌تواند درمان اختلالات روانپزشکی را متحول کند. مفهوم (Bench-to-bedside) از میز کار تا بالین، فرآیند خسته کننده تبدیل تحقیقات اولیه انجام شده در آزمایشگاه‌ها به گزینه‌های درمانی جدید است. اسکیزوفرنی

متخصص بیهوشی نیروی دریایی فرانسه، Henry Laborit کشف شد. کلرپرومازین ابتدا در سال ۱۹۵۲ به‌عنوان یک داروی آنتی‌سایکوتیک توسط Rhone-Poulenc با نام Largactil، «اثر بزرگ بر CNS» به بازار عرضه شد. به دنبال آن بازاریابی در ایالات متحده در سال ۱۹۵۴ توسط SmithKline و French (Philadelphia, PA, USA) به‌عنوان Thorazine انجام شد.

ظهور کلرپرومازین دوران جدید داروشناسی روان را با تغییر الگوی پوشاندن علائم، به درمان روند بیماری آغاز کرد. دوره کلرپرومازین در ایالات متحده شکوفا شد و تا سال ۱۹۵۶، چهار میلیون بیمار از قبل کلرپرومازین را استفاده کرده بودند که سود آن به ۷۵ میلیون دلار می‌رسید. دوران کلرپرومازین با کشف داروهای سایکوتروپیک دیگر، از جمله مپروبامات، کلردیازپوکساید، مهارکننده منوآمین اکسیداز (MAOI) ایپرونیزید و ضدافسردگی سه حلقه‌ای ایمی پرامین دنبال شد. به این داروها نام‌های مختلفی داده شد، از جمله آرام بخش‌های اصلی، آتاراکتیک‌ها یا نورولپتیک‌ها و پس از آن اصطلاح آنتی‌سایکوتیک در اواخر دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰. تا دهه ۱۹۹۰ چهل داروی آنتی‌سایکوتیک در سراسر جهان معرفی شد که از این تعداد، ۱۵ دارو در ایالات متحده بودند، از جمله تیوریدازین، تری‌فلوپرازین، تیوتیکسن، هالوپریدول و غیره. فرضیه دوپامین از اواخر دهه ۱۹۷۰ به‌طور گسترده

می‌شود. داروهای آنتی‌سایکوتیک رایج در درجه اول علائم مثبت را با حداقل مزایای درمانی برای علائم منفی و ادراکی، همراه با عوارض متابولیک هدف قرار می‌دهند. محققان اهداف نوینی را برای توسعه ترکیبات جدید با هدف غلبه بر محدودیت‌های فوق بررسی کرده‌اند. سیستم گلوتاماترژیک امید جدیدی را در درمان اسکیزوفرنی با هدف قرار دادن علائم منفی و ادراکی فراهم کرده است. دیگر تعدیل‌کننده‌های گیرنده، از جمله گیرنده‌های سروتونرژیک، فسفودی‌استراز، گیرنده‌های مرتبط با آمین‌های کمیاب (TAAR)^۱ و غیره اهداف نوینی برای توسعه ترکیبات جدید هستند. یافتن ترکیبات جدید و اثبات کاربرد و ایمنی آن‌ها در درمان اسکیزوفرنی نیازمند تحقیقات بیشتر می‌باشد. در نهایت، فارماکوژنومیکس به‌طور مؤثری از اطلاعات ژنتیکی برای توسعه ترکیبات جدید با به حداقل رساندن خطر شکست آزمایش‌های بالینی و افزایش کارایی و ایمنی استفاده کرده است.

مقدمه

تاریخچه داروشناسی روان به چند مرحله تقسیم می‌شود، از اواسط قرن نوزدهم تا دهه ۱۹۵۰، از جمله استفاده منطقی از داروهای ماند برومیدها، هیوسین و پارالیدید، عمدتاً برای آرامبخشی و درمان رفتارهای پرخاشگرانه. کلرپرومازین اولین داروی آنتی‌سایکوتیک بود که توسط

پذیرفته شده است و در ابتدا به عنوان عامل اصلی اتیولوژیک برای اسکیزوفرنی پیشنهاد گردید.

ادامه استفاده از داروهای سایکوتروپیک پس از ورود به بازار، محدودیت‌های بیشتری را در اثربخشی آن‌ها مشخص کرد، زیرا داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک و آتیپیک در درجه اول علائم مثبت اسکیزوفرنی را هدف قرار می‌دهند و علائم منفی و ادراکی را درمان نمی‌کنند. این آنتی‌سایکوتیک‌های رایج با عوارض جانبی قابل توجهی از جمله عوارض جانبی متابولیک نیز همراه هستند. محدودیت در کارایی این ترکیبات سؤالاتی را در ذهن محققان ایجاد کرد که از جمله آن‌ها می‌توان به این موارد اشاره کرد: قدم بعدی چیست؟ آیا می‌توان گیرنده‌های دیگر مغزی را برای ارایه یک درمان مؤثر هدف قرار داد؟ چگونه می‌توان علائم منفی و ادراکی اسکیزوفرنی را که عوارض قابل توجهی ایجاد می‌کنند، درمان کرد؟ محققان سعی کردند با بررسی اهداف جدیدی از گیرنده‌های غیر دوپامینرژیک، از جمله آگونیست گیرنده TAAR1 و آنتاگونیست گیرنده سروتونین $5HT_{1A}$ ، به این سؤالات پاسخ دهند. تحقیقات نقش گیرنده‌های استیل کولین را در پاتوژنز اسکیزوفرنی که هدف مطالعات آینده می‌باشند، کشف کرده است. تعدیل کننده‌های گیرنده NMDA برای مقابله با علائم منفی و ادراکی اسکیزوفرنی آزمایش شده‌اند. این‌ها شامل مهارکننده انتقال

گلیاسین (GLYT-1) بیوپترین، لووآداکسیستات^۲ و مهارکننده انتقال گلیاسین BI425809 می‌باشند. هرچه انتقال عصبی شیمیایی و عملکرد سیناپسی را بیشتر درک کنیم، فرصت‌های بیشتری برای توسعه ترکیبات جدید جهت درمان ایجاد می‌کنند. مشارکت شتاب دهنده داروها برای اسکیزوفرنی^۳ (AMP-Schizophrenia)، بنیاد ملی مؤسسه بهداشت^۴ (FNIH) و کنسرسیون بیومارکر اوتیسم برای آزمایش‌های بالینی^۵ (ABC-CT)، در حال کار برای شناسایی نشانگرهای زیستی هستند که می‌توانند روند تحقیق و توسعه ترکیبات درمانی جدید را افزایش دهند. در این مقاله، ترکیبات جدید مورد استفاده برای درمان اسکیزوفرنی با اهداف گیرنده مختلف خلاصه و همچنین به نقش فارماکوژنومیک در تحقیق و توسعه ترکیبات جدید پرداخته شده است.

گزینه‌های جدید درمانی برای اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی (SCZ) ۲۱ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد که در مقایسه با جمعیت عمومی، امید به زندگی در این افراد ۱۵ سال کاهش می‌یابد. فرضیه دوپامین عمدتاً برای علائم SCZ پذیرفته شده است، که افزایش ترشح دوپامین در جسم مخطط منجر به بروز علائم مثبت و در مقابل، کاهش سطح دوپامین در قشر مغز منجر به علائم منفی و ادراکی می‌شود. سایر سیستم‌های انتقال دهنده عصبی که در پاتوژنز SCZ نقش دارند

دارویی جدید برای دریافت تأییدیه FDA به‌عنوان درمان کمکی در اختلال افسردگی اساسی (MDD) ثبت شده است.

برکسپیپرازول یک آگونیست نسبی دوپامین با اثر بر گیرنده‌های D_2 و D_3 با میل ترکیبی بیشتر برای گیرنده‌های D_2 است. همچنین تمایل بیشتری به گیرنده‌های D_1 و D_4 نسبت به آرپیپرازول دارد. فعالیت آگونیستی نسبی بر $5-HT_{1A}$ و آنتاگونیستی بر گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ و α_1 دارد. این دارو در سال ۲۰۱۵ توسط FDA با نام تجاری Rexulti برای درمان SCZ و درمان کمکی MDD تأیید شده است.

ترکیب دیگری با تمایل بالاتر به گیرنده‌های D_3 با نام F-17464 تحت بررسی است که یک آنتاگونیست گیرنده D_3 و یک آگونیست جزئی $5-HT_{1A}$ می‌باشد. یک مطالعه فاز ۲، بهبود در امتیاز مقیاس سندروم مثبت و منفی⁷ (PANSS) همراه با بهبود علایم ادراکی را با استفاده از F-17464 در مقایسه با دارونما نشان داده است. از عوارض جانبی قابل توجه این ترکیب می‌توان به بی‌خوابی، بی‌قراری، آکاتیزیا و هیپرپرولاکتینمی اشاره کرد.

بریلاروکسازین (RP5063) آگونیست نسبی گیرنده‌های D_2 ، D_3 و D_4 همراه با گیرنده‌های سروتونینی $5-HT_{1A}$ و $5-HT_{2A}$ و آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی $5-HT_{2B}$ ، $5-HT_6$ ، $5-HT_{2C}$ و $5-HT_7$ می‌باشد. نیمه عمر این ترکیب ۴۰ ساعت است و هشت روز پس از شروع به غلظت خونی پایدار می‌رسد. بهبود علایم مثبت و ادراکی SCZ را نشان

شامل سیستم‌های سروتونرژیک، کولینرژیک و گلوتامینرژیک هستند. فقدان درمان مؤثر برای علایم منفی و ادراکی منجر به ایجاد ترکیبات جدیدی می‌شود که می‌توانند این علایم را با کارایی و تحمل بهتر مورد هدف قرار دهند. ترکیبات جدید مختلفی در بازار معرفی شده‌اند یا در حال توسعه هستند. گیرنده‌های دوپامینرژیک بیشتر مورد بررسی قرار می‌گیرند تا ترکیبات جدیدی با کارایی و ایمنی بهبود یافته ایجاد کنند. ترکیبات جدیدی که عمدتاً بر گیرنده‌های دوپامینرژیک عمل می‌کنند و نیز آثاری بر گیرنده‌های سروتونرژیک دارند، عبارتند از: Cariprazine، Brilaroxazine (RP5063)، F17464، Lumateperone (ITI-007)، Brexpiprazole و Lu AF35700.

کارپیرازین آگونیست نسبی برای گیرنده‌های دوپامین D_2 و D_3 با تمایل هفت برابر بیشتر به گیرنده‌های D_3 است. تمایل بیشتر آن به گیرنده‌های D_3 باعث می‌شود در درمان علایم منفی و ادراکی SCZ مؤثرتر باشد. همچنین یک آگونیست نسبی گیرنده‌های $5-HT_{1A}$ و یک آنتاگونیست $5-HT_{2B}$ است. تمایل آن به $5-HT_{1A}$ یک پنجم گیرنده‌های D_2 است، در حالی که تمایل آن به $5-HT_{2B}$ برابر با گیرنده D_2 می‌باشد. مطالعات مختلف ایمنی و کارایی کارپیرازین را نشان داده‌اند که منجر به دریافت تأییدیه FDA در سال ۲۰۱۵ با نام تجاری Vraylar برای درمان SCZ و اختلالات دوقطبی شد. یک درخواست مکمل

داده است. این ترکیب ایمنی و کارایی خود را در فاز ۲ دوسوکور، RCT چند مرکزی، نشان داد و بهبود در امتیاز کل PANSS در مقایسه با دارونما مشاهده شد. بریلاروکسازین در دوزهای مختلف از جمله ۱۵ میلی گرم، ۳۰ میلی گرم و ۵۰ میلی گرم در موازات با آریپیپرازول ۱۵ میلی گرم به عنوان دارونما در بیماران مبتلا به علائم حاد SCZ مقایسه شد. این مطالعه بهبود قابل توجهی را در امتیاز PANSS با تمام دوزهای ذکر شده نشان داد. بهبود علائم با ۱۵ میلی گرم RP5063 در ۳۴ درصد بیماران نشان داده شد، در حالی که ۳۰ میلی گرم و ۵۰ میلی گرم به ترتیب در ۳۴ درصد و ۴۶ درصد بهبود علائم را نشان دادند. تفاوت در امتیاز PANSS با دوزهای ۱۵ میلی گرم و ۵۰ میلی گرم از نظر آماری معنی دار بود. این ترکیب همچنین بهبود عملکرد را در تست‌های ادراکی دنباله‌سازی^{A8} و B نشان داد که نشان‌دهنده اثر مثبت در رفع علائم ادراکی در SCZ است. عوارض جانبی شایع ذکر شده شامل بی‌خوابی و بی‌قراری می‌باشند. در این مطالعه، هیچ افزایش وزن یا تغییرات الکتروکاردیوگرام EKG مشاهده نگردید. آزمایش‌های بالینی فاز ۳ با این ترکیب برای ارزیابی بیشتر کارایی و ایمنی آن در مرحله حاد و نگهدارنده SCZ مورد نیاز است.

Lu AF35700 یک ترکیب تحقیقاتی دیگر با فعالیت آنتاگونیستی علیه گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ ، $5-HT_2$ می‌باشد. ایمنی و اثربخشی آن در دو کارآزمایی بالینی

مورد بررسی قرار گرفت. یک کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) ۱۶ هفته‌ای فاز ۳، اثربخشی ۱۰ میلی گرم و ۲۰ میلی گرم LU AF35700 را با ریسپریدون ۶-۴ میلی گرم و اولانزاپین ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم مقایسه کرد. LU AF35700 از نظر آماری پاسخ بهتری نسبت به ریسپریدون و اولانزاپین نشان نداد، اما یک پاسخ آنتی‌سایکوتیک مؤثر برابر آن‌ها نشان داد و به خوبی تحمل گردید. عوارض جانبی شایع گزارش شده سردرد و افزایش وزن در دوز بالاتر از ۲۰ میلی گرم بودند.

ترکیبات جدیدی که عمدتاً سیستم سروتونرژیک را برای درمان SCZ تحت تأثیر قرار می‌دهند، شامل: Roluperidone (MIN-101)، Bifepunox، AVN-211 (CD-008-0173)، SB-773812، Idalopirdine (Lu-AE58054)، Lumateperone (ITI-007) و Pimavanserin می‌شوند. رولوپریدون (MIN-101) یک آنتاگونیست گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ و سیگما ۲ است که تا حدودی به عنوان یک آنتاگونیست α_1 سیستم آدرنرژیک، با تمایل کم یا صفر به گیرنده‌های موسکارینی، کولینرژیک و هیستامینرژیک عمل می‌کند. یک کارآزمایی فاز ۲ اثرات مفیدی از رولوپریدون در مقایسه با دارونما نشان نداد. با این حال، کارآزمایی فاز ۲ دیگری بهبود در امتیاز کل PANSS و علائم منفی را با دوز ۳۲ و ۶۴ میلی گرم در ۱۲ هفته نشان داد. در بیمارانی

کاهش در امتیاز PANSS ناشی از لوماتپرون ۴۲ میلی‌گرم و ریسپریدون ۴ میلی‌گرم در مقایسه با دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود (به ترتیب $p=0.017$ ، اندازه اثر = 0.42 و $p=0.013$ ، اندازه اثر = 0.44). لوماتپرون، ۸۴ میلی‌گرم، هیچ تغییر معنی‌داری نشان نداد. هیچ یک از گروه‌های درمانی تفاوت معنی‌داری در کاهش امتیاز PANSS زیر مجموعه‌ها نشان ندادند. شایع‌ترین عوارض جانبی که $TEAE^9$ ذکر کرده شامل خواب‌آلودگی ۱۷ درصد و $32/5$ درصد، به ترتیب در ۴۲ میلی‌گرم و ۸۴ میلی‌گرم لوماتپرون بود. فراوانی عوارض جانبی خارج هرمی (EPS) با لوماتپرون $6/7$ درصد بود که تفاوت معنی‌داری با دارونما در $6/3$ درصد نداشت. کارایی و ایمنی لوماتپرون همچنین در یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ مورد مطالعه قرار گرفت که در آن ۲۴ میلی‌گرم و ۴۲ میلی‌گرم لوماتپرون با دارونما در علایم حاد SCZ مقایسه شد. اثرات آماری معنی‌داری از نظر تغییر در امتیاز کل PANSS در روز ۲۸ از سطح پایه با لوماتپرون ۴۲ میلی‌گرم در مقایسه با دارونما توسط این مطالعه نشان داده شد ($p=0.02$ ، اندازه اثر = 0.30). پروفایل عوارض جانبی مشابه کارآزمایی فاز ۲ بود. سطح کلسترول تام، LDL و پرولاکتین زمانی که بیماران از درمان استاندارد آنتی‌سایکوتیک به لوماتپرون تغییر داده شدند، کاهش یافت. **پیمائوسرین** برای درمان سایکوز مربوط به بیماری پارکینسونیسم تأیید شده و همچنین از نظر اثربخشی آن در درمان SCZ

که ۶۴ میلی‌گرم مصرف می‌کردند، امتیازات ادراکی به ویژه در حافظه کلامی نیز بهبود یافت. یک کارآزمایی فاز ۳ انجام شده و در انتظار نتایج برای اثبات ایمنی و کارایی این ترکیب است.

لوماتپرون (ITI-007) نیز برای سنجش خواص آنتی‌سایکوتیک مورد آزمایش قرار گرفته است. به‌عنوان یک آنتاگونیست، تمایل آن به گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ در مقایسه با گیرنده‌های D_2 ، ۶۰ برابر بیشتر است که منجر به انسداد کامل گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ در دوز آنتی‌سایکوتیک می‌شود. همچنین یک آگونیست گیرنده پیش‌سیناپسی D_2 و در عین حال آنتاگونیست گیرنده D_2 پس‌سیناپسی می‌باشد. فسفریلاسیون گیرنده‌های گلوتامینرژیک $GLUN2B$ در سیستم لیمبیک را افزایش و در نتیجه، فعالیت گیرنده $NMDA$ را افزایش می‌دهد. انتقال عصبی سروتونین و تا حدی دوپامین و گلوآمات را تعدیل می‌کند و مکانیسم اثر منحصر به فردی دارد. این امر نه تنها یک عامل درمانی جدید برای SCZ است، بلکه برای درمان علایم رفتاری در بیماری آلزایمر و اختلال دوقطبی نیز آزمایش شده است. با نام تجاری CAPLYTA برای درمان SCZ در دسامبر ۲۰۱۹ توسط FDA تأیید شده است. ایمنی و اثربخشی آن در دو RTC فاز ۲ کنترل شده با دارونما مشخص گردید. در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲، اثربخشی لوماتپرون، ۴۲ و ۸۴ میلی‌گرم، با ریسپریدون ۴ میلی‌گرم و دارونما مقایسه شد.

مهارکننده فسفودی استراز (PDE9A) 9A است که سطوح cGMP را در مغز افزایش می‌دهد و در نتیجه حافظه اپیزودیک و کاری را در جوندگان تقویت می‌کند و برای بهبود اختلالات ادراکی در بیماری SCZ و آلزایمر آزمایش شده است. در یک آزمایش فاز ۲، BI 409306 بهبود قابل توجهی در علائم ادراکی در SCZ نشان نداد. کارآزمایی‌های آینده برای اثبات اثربخشی و ایمنی این ترکیب مورد نیاز می‌باشد.

اسید آمینه گلیسین، D-سرین، D-سیکلوسرین و D-آسپارات نقش اساسی در تعدیل فعالیت NMDAR با عمل به‌عنوان یک کمک فعال^{۱۰} ایفا می‌کند. به‌طور فرضی، استفاده از این ترکیبات به تسهیل عملکرد NMDAR کمک می‌کند و در نتیجه، باعث بهبود علائم منفی و ادراکی در SCZ می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی نتایج متفاوتی را با این ترکیبات به‌ویژه با D-سرین به دست آورده‌اند. نتایج منفی از مطالعاتی به دست آمدند که در آن‌ها D-سرین با دوز پایین‌تر استفاده شد، این در حالی است که وقتی از D-سرین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۴ گرم در روز) استفاده گردید، بهبود علائم منفی و ادراکی را نشان داد. مهارکننده‌های بازجذب گلیسین، میزان گلیسین را در سیناپس‌ها افزایش می‌دهند و عملکرد NMDAR را تقویت می‌کنند. **Biopterin**، یک مهارکننده قوی GlyT-1، بهبود علائم منفی را در یک مطالعه proof-of-concept نشان داده است، اما نتوانست اثر مفیدی بر

مورد ارزیابی قرار گرفته است. این دارو یک آگونیست معکوس نسبی برای گیرنده سروتونین 5-HT_{2A} می‌باشد. در ابتدا، در سال ۲۰۱۶ برای مدیریت روان‌پریشی مربوط به بیماری پارکینسون تأیید شد و سپس این تصمیم در سال ۲۰۱۸ مورد بررسی و تأیید قرار گرفت. این دارو باعث افزایش اثر ریسپریدون و کلوزاپین می‌گردد. یک کارآزمایی بالینی بزرگ فاز ۲ تأثیری بر امتیاز کل PANSS نشان نداد، اما منجر به بهبود علائم منفی در بیماران پایدار SCZ شد. این دارو عوارض جانبی اکستراپیرامیدال ایجاد نمی‌کند، اما منجر به طولانی شدن QTC در افراد مسن می‌گردد.

مهارکننده‌های فسفودی استراز، از جمله BI 409306، مهارکننده‌های فسفودی استراز Roflumilast، MK-8189 (PDE10A) 10A و TAK-063، به‌عنوان ترکیبات جدیدی برای درمان SCZ در حال ارزیابی هستند. **TAK-063** برای درمان SCZ مورد مطالعه قرار گرفته است. در یک کارآزمایی فاز ۲، TAK-063 نتوانست به نتایج پایانی اولیه دست یابد. از طرف دیگر، یک مطالعه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی نشان داده که TAK-063 تغییرات ناشی از کتامین در بخش‌های مختلف مغز را شبیه‌سازی کرده است. **MK8191** یک مهارکننده فسفودی استراز 10A است که انتقال دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک را تعدیل می‌کند. کارآزمایی فاز ۲ اثربخشی این ترکیب را نشان نداد. **BI 409306** یک

که همگی فاز ۳ کارآزمایی‌های تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما به صورت موازی هستند. حامی طرح برنامه‌ریزی کرده تا یک مطالعه توسعه‌ای را برای ایجاد ایمنی طولانی مدت این دارو انجام دهد. مهارکننده GlyT-1 با کاهش هموگلوبین و در نتیجه کم خونی همراه می‌باشد.

دی-آمینو اسید اکسیداز (DAAO) در پاتوژنز SCZ نقش ایفا می‌کند و به متابولیسم D-سیرین، کمک آگونیست NMDAR یاری می‌رساند. کم کاری NMDAR در SCZ، با کاهش سطح D-سیرین در خون محیطی و CSF مشاهده شده است. SCZ همچنین با افزایش سطح DAAO در مغز مرتبط می‌باشد. بنابراین، مهار فعالیت DAAO منجر به افزایش سطح D-سیرین و افزایش عملکرد NMDAR می‌شود. آنتاگونیست‌های DAAO، از جمله بنزوات سدیم و لوواداکسیستات (TAK-831)، ترکیبات جدید امیدوار کننده‌ای برای درمان SCZ هستند. BIIB-104 یک تعدیل کننده مثبت آلوستریک (PAM) گیرنده AMPA¹² می‌باشد که بر انعطاف پذیری سیناپسی تأثیر می‌گذارد. یک کارآزمایی فاز ۲ دوسوکور چند دوزی کنترل شده با دارونما انجام شد تا ایمنی و اثربخشی این ترکیب را مشخص کند و هنوز در انتظار نتایج است. تعدیل کننده آلوستریک مثبت گیرنده‌های NMDA، از جمله CAD-9303، به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و یک هدف بالقوه برای تحقیق و توسعه در آینده می‌باشد.

ادراک نشان دهد. (Iclepertin (BI 425809 یک مهارکننده GlyT-1 است که فعالیت گلوتاماترژیک را افزایش می‌دهد. آزمایش‌های فاز ۱ در داوطلبان مرد سالم افزایش سطح گلیاسین در مایع مغزی نخاعی (CSF) را نشان داده است. این افزایش در سطح CSF وابسته به دوز بین ۲۵-۵ میلی‌گرم بود و در ۶ تا ۱۰ ساعت به اوج خود رسید. افزایش سطح گلیاسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم قابل مقایسه با ۲۵ میلی‌گرم بود، اما دوز ۲۵ میلی‌گرم الگوی زیگزاگ افزایش سطح گلیاسین در CSF را نشان داد. اثربخشی آن نیز با آموزش ادراکی کامپیوتری در بیماران مبتلا به SCZ مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این آزمایش فاز ۲ هنوز در دسترس نیست. پیامد آماری معنادار در علائم ادراکی در یک مطالعه فاز ۲ دیگر با استفاده از BI 425809 ۱۰ میلی‌گرم و ۲۵ میلی‌گرم در مقایسه با دارونما، با اندازه اثر کوچک مشاهده شد. FDA در ماه مه ۲۰۲۱، BI 425809 را به‌عنوان یک پیشرفت درمانی^{۱۱} در نظر گرفت. این دارو وارد مرحله آزمایشی فاز ۳ شده است و ایمنی و کارایی آن برای بهبود علائم ادراکی در SCZ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. برنامه CONNEX از سه مرحله و سه آزمایش شامل CONNEX-1، CONNEX-2 و CONNEX-3 تشکیل شده است. این برنامه برای اثبات ایمنی و کارایی BI 425809 در بهبود ادراک در بزرگسالان مبتلا به SCZ طراحی گردیده است. شامل سه کارآزمایی بالینی می‌باشد

و mGluRs. TAK-653 همچنین اهداف بالقوه ترکیبات جدید هستند. LY2140023 که یک SCZ GluR-2 PAM است، بهبودی در علائم نشان نداد. سایر GluR-2 PAMs از جمله JNJ40411813/ADX71149 و AZD8529 تحت بررسی هستند.

Evenamide (NW-3509) یک مسدودکننده کانال سدیم وابسته به ولتاژ انتخابی می‌باشد که از آزادسازی گلوتامات در سیناپس‌ها جلوگیری می‌کند و باعث کاهش بیش‌تحریک‌پذیری عصبی در قشر پیشانی مغز و هیپوکمپ می‌شود. این دارو بر مسیرهای منوآمین که عمدتاً تحت تأثیر داروهای آنتی‌سایکوتیک رایج قرار می‌گیرند، تأثیر نمی‌گذارد. یک RCT فاز ۲ اثربخشی بهتری را با افزودن Evenamide به درمان آنتی‌سایکوتیک رایج نشان داده است.

گیرنده‌های مرتبط با آمین کامیاب (TAAR) نیز اهداف جدیدی هستند که نتایج امیدوارکننده‌ای را در درمان SCZ نشان داده‌اند. ترکیباتی که گیرنده‌های TAAR1 را هدف قرار می‌دهند، عبارتند از: Ralmitaront و Ulotaront (SEP-363856) (RO6889450). اولوتارونت (SEP-363856) یک ترکیب آنتی‌سایکوتیک جدید است که به‌طور مشخص به‌عنوان آگونیست در TAAR1 عمل می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که میل ترکیبی کمتری به گیرنده‌های $5-HT_{2A}$ ، $5-HT_{1A}$ و D_2 دارد. مطالعات حیوانی نشان داده که اثرات درمانی اولوتارونت

نقش گلوتامیون در تعدیل گیرنده‌های NMDAR به خوبی شناخته شده است. کاهش سطح گلوتامیون در SCZ مشاهده می‌گردد. N-استیل سیستئین (NAC) یک پیش‌ساز گلوتامیون می‌باشد و یک اثر محافظت‌کننده عصبی دارد. تحقیقات برای اثبات تأثیر NAC در درمان علائم ادراکی SCZ ادامه دارد. آنتاگونیست‌های NMDAR نیز برای درمان علائم منفی و ادراکی SCZ مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مهمانین، یک آنتاگونیست گیرنده NMDA که توسط FDA برای درمان آلزایمر متوسط تا شدید تأیید شده است، هنگامی که به‌عنوان درمان اضافه شونده در SCZ استفاده می‌گردد، نتایج متفاوتی را به همراه داشته است. در عین حال، دو متا‌آنالیز تأثیر مثبت مهمانین را به‌عنوان درمان اضافه شونده در علائم منفی و ادراکی در SCZ نشان داده است.

آنتاگونیست غیررقابتی (d6) -NMDAR- دکسترومتورفان هیدروبرومید دوتره شده و کینیدین سولفات با دوز فوق‌العاده کم (AVP786) در حال حاضر برای درمان علائم منفی SCZ در حال بررسی هستند. کینیدین با مهار سیتوکروم 2D6 P450 سطح دکسترومتورفان را افزایش می‌دهد. AVP 786 مورد تأیید FDA برای درمان بی‌قراری در بیماری آلزایمر می‌باشد. تعدیل‌کننده گیرنده AMPA نیز یک هدف بالقوه برای درمان SCZ است و در دست بررسی قرار دارد، از جمله CX516، CX614، CX691، LY451395، TAK137

گیرنده TAAR1 می‌باشد. دو کارآزمایی تصادفی، دوسوکور، کنترل‌شده با دارونما برای اثبات ایمنی و اثربخشی این ترکیب انجام شده است. در یک کارآزمایی بالینی، رالمیتاروننت به‌عنوان منوتراپی با دارونما و همچنین به‌عنوان یک درمان اضافه شونده به داروهای آنتی‌سایکوز مقایسه گردید. کارآزمایی دیگر پیش از موعد خاتمه یافت، زیرا در تحلیل اولیه، به نقطه پایانی اولیه نرسید.

داروهای تزریقی طولانی اثر¹⁴ (LAI) برای بهبود پایبندی به درمان عبارتند از: Aripiprazole Lauroxil NanoCrystal® و اولین فرمولاسیون LAI زیر جلدی ریسپریدون Perseris (RBP-7000) که اخیراً توسط FDA تأیید شده است. به‌طور مشابه، نتایج مثبت برای Risperidone ISM®، یک فرمول LAI از Risperdal که ماهانه تجویز می‌شود، به دست آمد. Paliperidone palmitate با تزریق عضلانی هر ۶ ماه و ریسپریدون تزریقی زیر جلدی TV46000 در حال حاضر تحت بررسی هستند.

عوارض جانبی متابولیک یک نگرانی عمده در مورد داروهای آنتی‌سایکوتیک رایج، به ویژه کوتیپاین، ریسپریدون، اولانزاپین و غیره می‌باشند. ترکیب سامیدورفان-اولانزاپین^{۱۵} ضمن حفظ اثربخشی اولانزاپین، عوارض جانبی افزایش وزن را خنثی می‌کند و اخیراً در سال ۲۰۲۱ توسط FDA با نام تجاری Lybalmi تأیید شد و نتایج مفیدی را در

مستقل از اثرات آن بر گیرنده‌های D₂ است. اولوتاروننت در فاز ۳ کارآزمایی بالینی قرار دارد و برای SCZ، عنوان پیشرفت درمان FDA را دریافت کرده است. این دارو کارآیی و ایمنی خود را در کارآزمایی‌های بزرگ تصادفی، دوسوکور، کنترل‌شده با دارونما و مطالعه ادامه شش ماهه برچسب‌باز^{۱۳} نشان داده است. این مطالعه، بیمارانی که وضعیت SCZ شان به صورت حاد تشدید یافته را که چه اولوتاروننت یا دارونما دریافت کرده بودند، به‌طور تصادفی گروه‌بندی کرد. بهبود قابل توجهی در امتیاز PANSS در گروه اولوتاروننت طی چهار هفته نشان داده شد. پس از گذشت چهار هفته، بیماران وارد کارآزمایی ۲۶ هفته‌ای با برچسب باز شدند. یک تغییر اضافی در امتیاز PANSS در بیمارانی مشاهده گردید که در ابتدا به صورت تصادفی در گروه اولوتاروننت قرار گرفتند و سپس ۲۶ هفته کارآزمایی را ادامه دادند. به‌طور مشابه، تغییری در امتیاز PANSS 27/9- نیز در گروه‌هایی که اولوتاروننت را در کارآزمایی با برچسب باز شروع کردند مشاهده گردید که در ابتدا دارونما دریافت کرده بودند. همچنین مطالعه با برچسب باز طولانی مدت بهبود علایم ادراکی را نشان داد. عوارض جانبی اصلی گزارش شده ناشی از اولوتاروننت شامل خواب آلودگی و بی‌قراری با تمایل کمتر برای ایجاد عوارض جانبی خارج هرمی می‌باشند.

رالمیتاروننت یک آگونیست نسبی برای

آزمایش‌های بالینی فاز ۲ و ۳ نشان داد. گیرنده‌های مختلف دیگری در اکتشاف ترکیبات جدید به کار گرفته شده‌اند. **Xanomeline** یک آگونیست موسکاربینی است که روی انواع M_1 و M_4 اثر می‌گذارد. کمترین تمایل را به گیرنده‌های دوپامین D_2 و D_3 دارد. اثربخشی آن در یک کارآزمایی بالینی کوچک روی ۲۰ بیمار مبتلا به SCZ و اختلال اسکیزوافکتیو^{۱۶} به صورت تصادفی مشخص گردید. مشخص شد که در کاهش علائم مثبت، منفی و ادراکی SCZ در مقایسه با دارونما مؤثر است، اگرچه آزمون‌های آماری برای علائم ادراکی برای آزمایش‌های چندگانه تنظیم نشده بودند. در مقایسه با سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک، با اثرات اکسترپیرامیدال و متابولیک همراه نبود. عوارض جانبی کولینرژیک از جمله تهوع (۷۰ درصد)، استفراغ (۶۰ درصد)، ناراحتی گوارشی (۷۰ درصد)، ترشح بزاق (۲۰ درصد)، اسهال (۲۰ درصد) و یبوست (۲۰ درصد) ایجاد می‌کنند. برای افزایش تحمل آن، همراه با **Trospium**، یک آنتاگونیست گیرنده موسکاربینی محیطی مورد آزمایش قرار گرفت. این کارآزمایی شامل ۱۸۲ بیمار مبتلا به SCZ تشدید حاد بود. این مطالعه بهبود قابل توجهی را در امتیازات PANSS، از جمله مقیاس‌های مثبت و منفی در گروه زانومیلین - تروسیپیوم در مقابل دارونما نشان داد.

TAK-041 یک آگونیست یتیم گیرنده جفت شده با پروتئین 139 G (GPCR139) است. 139 GPC (GPCR139) به شدت در هابنولا^{۱۷}

بیان می‌شود که با افسردگی، SCZ و اختلال مصرف مواد مرتبط می‌باشد. این ترکیب برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی در درمان علائم منفی SCZ آزمایش شده است. RCT فاز ۲ از الحاق TAK-041 به درمان آنتی‌سایکوتیک موجود، در ۲۳ نفر مورد مطالعه قرار گرفت. نقطه پایانی اساسی، بهبود در ارزیابی مختصر علائم ادراکی در اسکیزوفرنی¹⁸ (BACS) و ارزیابی سیگنال‌های وابسته به سطح اکسیژن خون¹⁹ (BOLD) در جسم مخطط بطنی بود. با توجه به خلاصه نتایج، این مطالعه بهبود قابل توجهی را در عملکرد ادراکی با TAK-041 از نظر آماری گزارش نکرد. نقش کانابیدیول (CBD) نیز به‌عنوان یک ترکیب جدید در درمان SCZ مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات نتایج متفاوتی را برای استفاده از CBD در درمان SCZ ارائه کرده‌اند. **Dexmedetomidine** توسط FDA برای بی‌قراری حاد مربوط به SCZ و اختلال دو قطبی تأیید شده است. ایمنی و اثربخشی آن در کارآزمایی‌های موازی تصادفی و کنترل‌شده با دارونما با دوز ثابت به نسبت ۱:۱:۱ در مقایسه دکسمدتومیدین با دوز ۱۸۰-۱۲۰ میکروگرم و دارونما مشخص شد. دو مطالعه **SERENITY-1**، شامل ۳۸۰ بیمار مبتلا به SCZ با بی‌قراری حاد و **SERENITY-2** شامل ۳۷۸ بیمار بی‌قراری با اختلالات دو قطبی ۱ و ۱۱ انجام شد. هدف اولیه، تغییر نسبت به سطح پایه در مقیاس جزء هیجانی سندروم مثبت و منفی (PEC)²⁰ دو ساعت پس

شده‌اند. هزینه تولید داروی جدید قابل توجه است، به طوری که هزینه‌های تحقیق و توسعه از سال ۱۹۹۰ سه برابر شده و به ۲۶/۴ میلیارد دلار رسیده است. قیمت به ازای هر بیمار برای فاز ۳ کارآزمایی بالینی برای محصول مؤثر بر CNS بین ۸۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ دلار تخمین زده می‌شود. در چند دهه اخیر، تعداد بسیار کمی از داروهای مؤثر بر روان وارد بازار شده‌اند. برای به حداقل رساندن ائتلاف وقت، تلاش و بار مالی در توسعه ترکیبات جدید، شرکت‌های داروسازی از رویکرد فارماکوژنومیک استفاده می‌کنند.

فارماکوژنومیک و فارماکوژنتیک به جای یکدیگر استفاده می‌شوند. فارماکوژنومیک شامل پلی‌مورفیسم ژنتیکی است که می‌تواند بر توانایی فرد در پاسخ به دارو تأثیر بگذارد، به ویژه تفاوت در متابولیسم ناشی از پلی‌مورفیسم سیتوکروم P450 که منجر به عوارض جانبی می‌شود. نقش فارماکوژنومیک استفاده از منابع ژنتیکی برای تقویت درمان دارویی با حداکثر اثربخشی و حداقل عوارض جانبی است. شبکه تحقیقاتی فارماکوژنومیک²² (PGRN) شامل پروژه‌هایی است که بر جداسازی انواع ژنومی تمرکز می‌کنند که درمان را بهبود می‌بخشد و واکنش‌های نامطلوب دارویی را محدود می‌کند و منجر به ایجاد درمان پزشکی شخصی‌سازی شده می‌گردد. براساس ائتلاف داروی شخصی‌سازی شده²³ (PMC) در سال ۲۰۱۶، ۲۰ درصد از ترکیبات جدید تأیید شده توسط

از دوز اولیه بود. به گیرنده‌های α_2 در لوکوس سرولتوس متصل می‌شود تا از آزاد شدن نوراپی نفرین که در حالت بیش‌انگیزگی آزاد می‌شود، جلوگیری کند. دکسمتومیدین زیر زبانی در مدیریت بی‌قراری مؤثر است. عوارض جانبی مشاهده شده در مطالعات شامل خواب آلودگی، پارستزی دهان، سرگیجه، افت فشار خون، کاهش فشار خون ارتواستاتیک و خشکی دهان می‌باشند.

تحقیقات برای توسعه ترکیبات جدید هنوز ادامه دارد و ترکیبات جدیدتر در دست بررسی هستند. ما امیدواریم که درمان SCZ در آینده نه تنها بر درمان علائم مثبت متمرکز شود، بلکه درمان‌هایی برای علائم منفی و ادراکی با حداقل عوارض جانبی و بهبود عوارض بیماری ارایه دهد.

نقش فارماکوژنومیک در توسعه ترکیبات جدید

شرکت‌های داروسازی چالش‌های مهمی را در توسعه ترکیبات جدید تجربه می‌کنند. آن‌ها باید ایمنی و کارایی ترکیبات جدید را در سطوح مختلف به وسیله آزمایش‌ها بالینی ثابت کنند. انتظار می‌رود آن‌ها سالانه سه تا چهار ماده شیمیایی جدید²¹ (NCE) تولید کنند. همچنین باید با شکست تحقیقات بالینی به دلیل عدم کارایی یا ایمنی مواجه گردند. تخمین زده می‌شود که تنها ۱۰ درصد از ترکیبات جدیدی که وارد مرحله توسعه بالینی می‌گردند، برای بازاریابی تأیید

عوارض جانبی جدی دارد، به‌عنوان مثال، Durant و Propulsid، Rezulin، Seldane به‌طور مشابه، صفات ژنتیکی که بر اثر بخشی براساس حساسیت گیرنده تمرکز می‌کنند نیز هدف توسعه ترکیبات جدید خواهند بود. توالی یابی ژنتیکی می‌تواند به محققان کمک کند تا اهداف جدید و مؤثر را شناسایی کرده و به سرعت ترکیبات جدیدی را برای درمان مؤثر به بازار معرفی کنند. همچنین به محقق کمک می‌کند تا فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ترکیبات جدید را به دقت تفسیر نماید. دانش عمیق ژنوم انسان و کاربرد فارماکوژنومیک آن در توسعه دارو می‌تواند با انتخاب پاسخگوترین بیماران و افزایش میزان اطمینان به فرآیند تولید دارو، مدت و هزینه آزمایش‌های بالینی را به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد.

FDA داروهای شخصی سازی شده در نظر گرفته می‌شوند. شرکت‌های داروسازی مایل هستند منابع بیشتری را در تحقیقات روی بیومارکرهای ژنتیکی سرمایه‌گذاری کنند که می‌تواند عوارض جانبی کشنده را با ترکیبات جدید محدود کند و از عواقب قانونی و مالی جلوگیری کند. به همین دلیل، آن‌ها در حال انجام مطالعات اولیه، از جمله زیرگروه‌های فنوتیپ خاص هستند، تا اطمینان حاصل کنند که مسایل مربوط به اثربخشی و ایمنی در مرحله اولیه کارآزمایی بالینی شناسایی می‌شوند. مطالعات فارماکوژنومیک همچنین به طبقه‌بندی ممکن بودن توسعه مداوم ترکیبات کمک می‌کند که ایمنی و کارایی آن را فقط در زیر مجموعه‌ای از بیماران با یک فنوتیپ خاص نشان داده است. این اثربخشی و ایمنی محدود یک دارو در یک زیرجمعیت، خطر خروج از بازار را پس از تأیید به دلیل

زیر نویس‌ها

1. Trace-amine-associated receptors (TAAR)
2. Iuvadaxistat
3. Accelerating Medicines Partnership for Schizophrenia
4. Foundation for the National Institutes of Health
5. Autism Biomarker Consortium for Clinical Trials
6. striatum
7. Positive and Negative Syndrome Scale
8. Trail-making A and B cognitive tests
9. Treatment-emergent adverse effects
10. Co-activist
11. Breakthrough Therapy
12. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
13. Open-label
14. Long-acting injectables

15. Samidorphan–Olanzapine
16. Schizoaffective disorder
17. Habenula
18. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
19. Blood oxygen level-dependent
20. Positive and negative syndrome scale excited component (PEC)
21. New chemical entities
22. Pharmacogenomics Research Network
23. Personalized Medicine Coalition

منابع

1. Shah AA. Iqbal SZ. Recent advances in psychopharmacology: from bench to bedside novel trends in schizophrenia. *J Personalized Med* 2023;13(3):411.
2. National Academies of Science, Engineering and Medicine . Novel Molecular Targets for Mood Disorders and Psychosis: Proceedings of a Workshop. National Academies Press (US); Washington, DC, USA: 2021.
3. Sonnenschein SF. Grace A. Emerging therapeutic targets for schizophrenia: A framework for novel treatment strategies for psychosis. *Expert Opin Ther Targets* 2021;25:15–26. doi: 10.1080/14728222.2021.1849144.
4. Lobo MC. Whitehurst TS. Kaar SJ. Howes OD. New and emerging treatments for schizophrenia: A narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:324–361. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.032.
5. Kane JM. Zukin S. Wang Y. Lu K. Ruth A. Nagy K. Laszlovszky I. Durgam S. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results from an International, Phase III Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:367–373. doi: 10.1097/JCP.0000000000000346.
6. Greenwood J. Acharya RB. Marcellus V. Rey JA. Lumateperone: A Novel Antipsychotic for Schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2021;55:98–104. doi: 10.1177/1060028020936597.
7. Veselinović T. Neuner I. Progress and Pitfalls in Developing Agents to Treat Neurocognitive Deficits Associated with Schizophrenia. *CNS Drugs* 2022;36:819–858. doi: 10.1007/s40263-022-00935-z.
8. Kuo C. Lin C. Lane H. Targeting D-Amino Acid Oxidase (DAAO) for the Treatment of Schizophrenia: Rationale and Current Status of Research. *CNS Drugs* 2022;36:1143–1153. doi: 10.1007/s40263-022-00959-5.
9. Fleischhacker WW. Podhorna J. Gröschl M. Hake S. Zhao Y. Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Psychiatry* 2021; 8:191–201. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30513-7.
10. Oates JT. Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. *Int J Biomed Investig* 2018;1:111.