מתן תוך-אפי בודד של הפסיכדלי מבופוטנין לדיכאון עמיד לטיפול

שם המאמר: Single Intranasal Administration of the Psychedelic Mebufotenin for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial

כתב עת: JAMA | **פורסם:** אונליין 26 באוקטובר 2026 (doi:10.1001/jama.2026.18380) | **Impact Factor:** כ-55–65 (2024-2025, מקורות שונים נעים בטווח זה) | **מחברים:** David Feifel, Mathieu Seynaeve (מחברים ראשונים משותפים) ועוד 12 מחברים, כולל Robert Conley (מחבר אחרון)

מבוא

דיכאון מג'ורי פוגע בכ-290 מיליון אנשים בעולם, ושליש מהם מפתחים דיכאון עמיד לטיפול (אי-תגובה ל-2+ ניסויי תרופתיים). טיפולים קיימים לדיכאון עמיד (אסקטמין, גירוי מגנטי טרנס-גולגלתי) מחייבים מתן תכוף במסגרת מפוקחת. פסיכדלים כמו פסילוצבין ו-LSD מראים הבטחה אך דורשים 4-12 שעות השגחה קלינית בשל משך ההשפעה הפסיכדלית הארוך — מכשול לוגיסטי לשימוש נרחב. מבופוטנין תוך-אפי (MeO-DMT-5, בתכשיר BPL-003), אגוניסט HT1A/5-HT2A-5, מאופיין בחוויה פסיכדלית קצרה משמעותית (שיא עוצמה: 8-15 דקות; חזרה לבסיס: 45-60 דקות) — מה שעשוי לפתור את מכשול הניטור הממושך.

שיטות

ניסוי קליני אקראי, כפול-סמיות, פאזה 2b, עם משתתף-השוואה במנה נמוכה (low-dose comparator), שנערך בין ספטמבר 2023 לאפריל 2025 ב-38 מרכזים באוסטרליה, גרמניה, פולין, ספרד, בריטניה וארה"ב. אוכלוסיית המחקר: מבוגרים בגילי 18-75 עם דיכאון מג'ורי בדרגת חומרה בינונית-חמורה (MADRS≥19, CGI-S≥4), עמידים ל-2-5 ניסויי תרופות נגד דיכאון. לפני המתן בוצעה גמילה מתרופות נגד דיכאון (לפחות שבועיים לפניו), בליווי תמיכה פסיכולוגית ממלווים מוסמכים. הוקצו באקראי ליחס 1:1:1 בין מנות 8mg, 12mg, או 0.3mg (מנת-השוואה תת-פרספטואלית); יחס ההקצאה שונה ל-3:1:3 במהלך המחקר מטעמים אופרטיביים, והמוקד הופנה להשוואה בין 12mg ל-0.3mg. המודד הראשי: שינוי בציון MADRS הכולל מבסיס ליום 29 בהשוואת מנת 12mg ל-0.3mg. נותחו גם 18 מדדים משניים. הערכת מוכנות לשחרור נבדקה מ-90 דקות אחרי המתן. הערכות MADRS בוצעו מרחוק על ידי מעריכים מרכזיים, עצמאיים ומעוורים.

תוצאות

מתוך 443 נבדקים שסוננו, 193 הוקצו באקראי ונכללו בניתוח (8mg: n=46; 12mg: n=73; 0.3mg: n=74). שיעור נשירה נמוך (9.8%), ללא נשירה בשל תופעות לוואי. המודד הראשי הושג: שינוי ציון MADRS מבסיס ליום 29 היה גדול יותר במנת 12mg (-11.6±11.1) מאשר ב-(-9.9±5.5) 0.3mg; הפרש ממוצעים מתוקנן -5.3 (95% CI: -8.9 עד -1.8; P=.003). מנת 8mg הראתה אף שינוי גדול יותר (-12.7±12.5), הפרש -6.2 (95% CI: -10.2 עד -2.1; P=.003) מול 0.3mg. ההבדל היה משמעותי סטטיסטית בכל נקודות הזמן, מיום 2 עד יום 57. שיעורי תגובה ביום 29: 35% (8mg), 12% (0.3mg), 34% (12mg); שיעורי הפוגה: 26%, 18%, 8% בהתאמה. תופעות לוואי (TEAE) דווחו ב-76%, 85% ו-73% בהתאמה; רוב (99.7%) היו קלות-בינוניות, בעיקר ביום המתן עצמו וחלפו תוך 24 שעות. התופעות השכיחות ביותר: כאב ראש (29.5%), בחילה (23.8%), כאב באתר המתן (15.5%). שני מקרי פאניקה קשים דווחו במנת 12mg. לא דווחו אירועי אובדנות משמעותיים (מחשבות אובדניות דווחו, כולן ללא כוונה, בנבדקים עם היסטוריה קודמת). רוב הנבדקים (85% ב-8mg, 78% ב-12mg) הוערכו כמוכנים לשחרור תוך שעתיים מהמתן. לא נמצאה קורלציה בין עוצמת החוויה המיסטית (MEQ-30) לשינוי ב-MADRS.

דיון ומגבלות

המחברים מדגישים שתוצאות היעילות דומות/משופרות בהשוואה לפסילוצבין ואסקטמין, אך עם משך השגחה קצר בהרבה. מגבלות שהמחברים מציינים באופן מפורש: (1) **ערעור עיוורון פונקציונלי** — הנבדקים והצוות הצליחו ברובם לנחש את ההקצאה בשל ההשפעה הפסיכדלית הנתפסת, אף שהעיוורון נשמר בקרב המעריכים המרכזיים העצמאיים; (2) שינוי יחס האקראיות הביא לגודל מדגם מוקטן בקבוצת 8mg, מה שעלול להגביל כוח סטטיסטי לזיהוי הבדלים במדדים משניים בדיווח-עצמי בנקודות זמן מאוחרות; (3) חובת גמילה מתרופות נגד דיכאון קודם למתן (מכיוון שהתרופה פותחה כמונותרפיה) עלולה לגרום לתסמיני גמילה ואינה בהכרח משקפת פרקטיקה קלינית עתידית; (4) כמו בניסויים פסיכדליים עדכניים אחרים, הייתה חסרה ייצוגיות אתנית מגוונת, וייתכן

תת-ייצוג של חולים עמידים-לטיפול חמורים יותר; (5) חשיפה פסיכדלית קודמת (מדווחת בהיסטוריה רפואית) עלולה הייתה להיות מדווחת-בחסר; (6) ההשפעה של התמיכה הפסיכולוגית הנלווית על התוצאות לא הוערכה בנפרד.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

מתן תוך-אפי בודד של מבופוטנין בנזואט (8mg או 12mg) הניב שיפור מהיר, משמעותי ובר-קיימא בתסמיני דיכאון עמיד לטיפול, עם פרופיל בטיחות סביר ורוב הנבדקים כשירים לשחרור תוך שעתיים — יתרון לוגיסטי פוטנציאלי משמעותי לעומת פסילוצבין/LSD (הדורשים 4-12 שעות השגחה) ואסקטמין/גירוי מגנטי (הדורשים מתן חוזר ותכוף).

משמעויות קליניות / למחקר המשך: מנת 8mg נבחרה להמשך פיתוח (פאזה 3) בשל איזון עדיף בין יעילות לבטיחות לעומת מנת 12mg. יש להמתין לתוצאות פאזה 3 ולמעקב ארוך-טווח יותר לפני אימוץ קליני. חשוב להדגיש: זהו ניסוי ממומן-תעשייה עם מעורבות נרחבת של החברה המממנת (ראו דיסקליימר) — יש לפרש את התוצאות בהתאם.

אזהרת ניגוד עניינים מהותי: המחקר מומן במלואו על ידי Beckley Psytech Ltd (חברת AtaiBeckley), יצרנית/מפתחת התרכיב הנבדק (BPL-003). בניגוד למקרים קודמים שסוכמו, כאן **מעורבות החברה המממנת מקיפה ומוצהרת באופן מלא ושקוף**: עובדי החברה המממנת היו מעורבים בתכנון וביצוע המחקר, באיסוף, ניהול, ניתוח ופרשנות הנתונים, בהכנה/סקירה/אישור כתב היד, ובהחלטה להגיש לפרסום. רוב רשימת המחברים (כולל המחברים הראשונים המשותפים) הם עובדי AtaiBeckley/Beckley Psytech, בעלי מניות בה, או בעלי פטנטים ממתינים הקשורים ישירות לתרכיב הנבדק (עם ויתור על זכויות בעלות/מסחריות מוצהר). מחברים נוספים דיווחו על קשרים כספיים עם חברות תרופות פסיכדליות אחרות (GH Research, Compass Pathways, Cybin, MindMed, Janssen, Novartis, Otsuka ועוד), ומחבר אחד (Dr Conley) דיווח על החזקת מניות ב-Eli Lilly. תמיכת כתיבה רפואית (Medical writing support) למאמר מומנה אף היא על ידי AtaiBeckley. יש לקרוא את תוצאות המחקר תוך מודעות מלאה למבנה ניגוד העניינים הנרחב הזה, הטיפוסי לניסויים קליניים ממומני-תעשייה בשלב פיתוח תרופה.

סיכום זה נערך באמצעות תהליך אוטומציה מבוסס בינה מלאכותית (Claude, Anthropic), בפיקוח מנהל/ת תוכנית ההתמחות בפסיכיאטריה. יש לאמת את התוכן מול המאמר המקורי לפני הסתמכות עליו קלינית או אקדמית. ייתכנו שגיאות או השמטות בתהליך הסיכום האוטומטי. **ניגוד עניינים:** כמפורט מעלה — ניסוי ממומן-תעשייה עם מעורבות נרחבת ומוצהרת של החברה המממנת (Beckley Psytech/AtaiBeckley) בכל שלבי המחקר, ורוב המחברים בעלי קשרים כספיים ישירים אליה או לחברות פסיכדליות מתחרות. נתון ה-Impact Factor של JAMA מבוסס על חיפוש ברשת ועלול להיות לא מדויק; מקורות שונים הציגו ערכים נעים בין כ-55 ל-65 — מומלץ לאמת מול מקור רשמי (Clarivate JCR) בעת הצורך. מדובר בניסוי פאזה 2b (לא פאזה 3) — התוצאות טרם אושרו לשימוש קליני רגיל, ומבופוטנין (5-MeO-DMT) אינו מאושר כתרופה במסגרת רגולטורית כלשהי במועד כתיבת סיכום זה.