

Psikiyatrik Bozukluklarda Topiramate Kullanımı

Oğuz Karamustafalıoğlu¹, Simden Demirkıran²

ÖZET:

Psikiyatrik bozukluklarda topiramate kullanımı

Topiramate, geniş spektrumlu etki mekanizmasına sahip yeni kuşak bir antikonvülzandır. Değişik reseptörler üzerindeki etkileri nedeniyle farklı psikiyatrik bozukluklarda olası etkileri açısından araştırılmaktadır. Bu yazının amacı, topiramatin bipolar bozukluk, alkol/madde yoksunluğu ve bağımlılığı, ağrılı sendromlar, dürtü kontrol bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve yeme bozuklukları gibi farklı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanımıyla ilgili varolan yayınların, topiramatin farmakolojik özellikleriyle bağlantılı olarak gözden geçirilmesidir. Bu çalışmalarda genel olarak topiramate ek tedavi veya monoterapi olarak etkinlik açısından olumlu sonuçlar vermiş, hafif-orta düzeydeki yan etkileri iyi tolere edilmiş ve dozun yavaş artırılmasıyla azalmıştır. Topiramatin çeşitli psikiyatrik bozukluklardaki tedavi edici etkileri ümit verici görünmektedir.

Anahtar sözcükler: topiramate, bipolar bozukluk, alkol/madde kullanımı, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, ağrı

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:26-37

ABSTRACT:

Use of topiramate in psychiatric disorders

Topiramate is a novel anticonvulsant drug which has a broad spectrum of mechanism of action. Due to its activity at different receptors, the possible effects of topiramate in the treatment of a range of psychiatric disorders have been the subject of many studies. The aim of this paper is to review the existing literature about the use of topiramate in various psychiatric disorders including bipolar disorder, alcohol/drug withdrawal syndromes and dependency, pain syndromes, impulse control disorders, anxiety disorders and eating disorders. In these studies, topiramate are generally reported to have positive treatment effects as an adjunctive or as monotherapy, and well tolerated with mild to moderate side effects which has shown to be decreased with slow titration. Therapeutic effects of topiramate in psychiatric disorders seem promising.

Key words: topiramate, bipolar disorder, alcohol/substance use, anxiety disorders, eating disorders, pain

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:26-37

GİRİŞ

Antikonvülzan ilaçlar, farklı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde giderek daha fazla kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Karbamazepin ve valproik asidin bipolar bozuklukta etkinliğiyle ilgili ilk yayınlar 1960 ve 1970'li yıllara kadar uzanmaktadır. Bindokuzyüzseksen ve 1990'lı yıllarda kontrollü çalışmalarla bu ilaçların bipolar bozukluk tedavisindeki yeri doğrulanmıştır. Son dönemlerde, antikonvülzan ilaçların bipolar bozukluğun yanı sıra başka psikiyatrik bozukluklarda da kullanılabilmesine dair yayınlar giderek çoğalmaktadır. Karbamazepin ve valproik asidin yanı sıra lamotrijin, gabapentin ve topiramate gibi "yeni" antikonvülzan ilaçlar da farklı

psikiyatrik bozuklukların tedavisinde hem klinik hem de araştırma düzeyinde olası etkileri açısından denenmektedir. Antiepileptik ilaçların migren, ağrılı sendromlar, huzursuz bacak sendromu, alkol yoksunluğu, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu gibi pek çok farklı alanda etkinliklerinin olabileceğini düşündüren klinik araştırmalar bulunmaktadır.

1979 yılında sentezlenen ve 1995 yılında ilk kez İngiltere'de kullanıma sunulan topiramate, 1996 yılında erişkinler ve 2-16 yaş arası çocuk hastalarda kısmi başlangıçlı veya birincil jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından da ruhsatlandırılmıştır. Topira-

¹Doç. Dr., ²Uzman Dr.; Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Simden Demirkıran, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Turkey

Telefon / Phone: +90-212-583-8253
Faks / Fax: +90-212-660-0313

Elektronik posta adresi / E-mail address: simden@anet.com.tr

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 29 Ocak 2004 / January 29, 2004

matın farmakodinamikleri ile ilgili yayınlar, diğer anti-konvülzan ilaçlara göre daha geniş spektrumlu bir reseptör afinitesi olduğunu göstermektedir. Bu geniş spektrumun epilepsi tedavisinde daha yüksek etkinlikle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Psikiyatrideki kullanımı açısından bakıldığında ise, bu yaygın reseptör afinitesi topiramatin bipolar bozukluğun ötesinde, değişik psikiyatrik bozuklukların tedavisinde ilginç açılımları olabileceğini düşündürmektedir.

Bu yazıda, topiramatin farklı psikiyatrik bozuklulardaki kullanımıyla ilgili varolan yayınlar, etki mekanizması bağlamında da değerlendirilerek gözden geçirilmektedir.

turmaktadır. Bunun yanı sıra, GABAerjik iletinin güçlendirilmesi ile glutamat alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA) reseptör antagonizmasının kombinasyonun topiramata özgü olduğu öne sürülmektedir (1). Bu kombinasyon topiramatin çeşitli anksiyete bozukluklarında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Tablo 1'de diğer antiepileptik ilaçlar ve topiramatin reseptör profillerinin bir karşılaştırması ile bu profiller temel alındığında, epilepsinin yanı sıra etkili olmalarının beklenebileceği çeşitli psikiyatrik bozukluklar sıralanmıştır.

Tablo 1. Antiepileptik ilaçların farmakodinamik özellikleri bağlamında epilepsinin yanı sıra etkili olmasının beklenebileceği çeşitli psikiyatrik bozukluklar (2,5)

Etki mekanizması	Etkili olması beklenen Bozukluk	Etki mekanizmasına göre reseptör profilleri						
		TPM	BDZ	KBZ	VLP	GBP	LMT	
Na kanal blokajı	Epilepsi Bipolar bozukluk ?	+	-	+	+	+	(?)	+
GABA aktivitesinin güçlendirilmesi	Epilepsi Bipolar bozukluk Alkol/madde yoksunluk sendromları Anksiyete bozuklukları	+	+	-	+	+		-
AMPA/kainate glutamat reseptörlerinin seçici antagonizması	Epilepsi Anksiyete bozuklukları Nikotin/kannabis bağımlılığı/yoksunluk sendromları Anksiyete bozuklukları Yeme bozuklukları Dürtü kontrol bozuklukları Bipolar bozukluk?	+	-	-	-	-		-
Ca kanallarında düzenleyici etki	Bipolar bozukluk	+	-	+	+	?		+
'Anti-kindling' aktivite	Epilepsi Bipolar bozukluk? Travma sonrası stres bozukluğu?	+	+	+	+	+		+

+: etkili, -:etkisiz, ?:şüpheli etkili, TPM:topiramet, BDZ:benzodiazepinler, KBZ:karbamazepin, VLP:valproat, GBP:gabapentin, LMT:lamotrijin, GABA:gama amino butirik asit, Na:Sodyum, CA:Kalsiyum.

Etki Mekanizması

Antiepileptik ilaçların etkilerini aşağıdaki mekanizmalardan biri veya daha fazlası aracılığıyla sağladığı düşünülmektedir: sodyum kanallarının blokajı, GABAerjik sinir iletisinin arttırılması, eksitatör amino asit reseptörlerinin (Glutamat) antagonizması veya kalsiyum kanallarının blokajı. Topiramet, karbamazepin ve valproatın farmakolojik profillerini bir araya getirmektedir. Bu niteliği, antiepileptik aktivitenin daha kapsamlı olmasını sağlayabileceği gibi, bipolar bozukluğun tedavisinde de faydalı olabileceğine dair biyolojik temel oluş-

Topiramet: Farmakodinamikler ve Etki Mekanizması

Doğal monosakkarid D-früktozun sülfamat içeren bir türevi olan topiramet, hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeniyle diğer antiepileptik ilaçlardan farklı bir yapıya sahiptir. Topiramatin in vivo antiepileptik etkinlik gösterdiği konsantrasyonlarda, birden fazla etki mekanizmasının olduğu bildirilmektedir. Topiramatin antikonvulsan etkisine katkı da bulunabilecek farmakodinamik etkileri aşağıdaki gibi özetlenebilir (2,3):

Topiramate:

1. Diğer antikonvülzanlara benzer şekilde, voltaj-duyarlı Na⁺ kanallarını bloke ederek epileptiform deşarjların süresini ve her deşarjda ortaya çıkan aksiyon potansiyellerini azaltmaktadır.
2. Valproat, gabapentin ve benzodiazepinler gibi beyindeki birincil inhibitör nörotransmitter olan GABA aktivitesini, doza-bağılı olarak arttırmaktadır. Ancak topiramatin etkilerinin bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil tarafından inhibe edilmemesi, ilginç olarak topiramatin GABA reseptör kompleksinde, benzodiazepin-bağlanma yerinden başka bir yere etki ettiğini göstermektedir.
3. Sadece topiramata özgü gibi görünen bir özellik olarak, glutamat reseptör alt-tiplerinden kainat ve AMPA reseptörlerini seçici olarak antagonize eder (yani; diğer bir glutamat reseptör alt-tipi olan NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörleri üzerinde anlamlı etkisi yoktur).
4. Karbonik anhidraz enzimini zayıf olarak inhibe etmektedir. Ancak bu etkinin antiepileptik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.
5. Valproat ve lamotrijin gibi, nöronal uyarılabilirliğin kontrolünde rol oynadığı bilinen kalsiyum kanalları üzerinde düzenleyici etkisi vardır.

Topiramate: Farmakokinetik Özellikleri

Topiramate gıdalardan bağımsız olarak hızla ve neredeyse tümüyle emilir. Tek dozdan yaklaşık 2 saat sonra zirve plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilimi dozla doğrusal olarak orantılıdır, dolayısıyla doz arttıkça plazma konsantrasyonları da artar. Plazma proteinlerine düşük (%9-17) oranda bağlanması nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşme olasılığının az olduğu bildirilmektedir. Topiramatin hepatik metabolizması sınırlıdır. Böbrekler değişikliğe uğramamış (dozun %80'den çoğu) topiramate ve metabolitlerinin atıldığı ana yoldur. Topiramatin aktif metaboliti bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde plazma ortalama yarılanma ömrü, günde iki kez kullanımını gerektirecek şekilde, 19-23 saattir. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde yaklaşık 4 günde kararlı duruma erişilir. İrk ve cinsiyetin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi yoktur (1,4-6). Böbrek yetmezliği olan hastalarda klirensleri azalırken, plazma konsantrasyonları anlamlı ölçü-

de artar. Bu nedenle doz ayarlaması önerilmektedir. Karaciğer yetmezliğinin ise topiramate farmakokinetiği üzerinde çok az etkisi olduğu düşünülmektedir. Yine de azalmış metabolizasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Yaşa bağılı farmakokinetik değişim gözlenmemiştir, dolayısıyla böbrek hastalığı yoksa yaşlı hastalarda doz azaltımının gerekmediği bildirilmektedir. Çocuk hastalarda da farmakokinetikler benzer ve lineer olmakla birlikte, kararlı durum konsantrasyonun yaklaşık %33 daha az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (4-6).

Topiramatin klinik dozlarıyla ilgili bilgiler epilepsi hastalarıyla yapılmış doz çalışmalarından gelmektedir (7). Epilepside monoterapi için önerilen hedef doz 100-200 mg/gün, maksimum 500 mg/gündür. Bazı dirençli epilepsi olgularında 1000 mg/güne kadar dozların kullanıldığı bildirilmektedir. Kombinasyon tedavisinde 200 mg/gün en düşük etkili doz olarak saptanmış olup, genel olarak doz aralığı 200-400 mg/gündür. Bazı hastalarda ek tedavi olarak 1600 mg/güne kadar çıktığı belirtilmektedir. Yan etkilerin tolere edilmesi açısından tedaviye düşük dozla başlanması gereklidir. Tedaviye 1 hafta süreyle akşamları 25 mg/gün dozuyla başlanması önerilmektedir. Daha sonra 1-2 haftalık aralarla 25 veya 50 mg/gün dozlarında artırılır (4-6).

Fenitoin ve karbamazepin ile birlikte kullanıldığında topiramatin plazma konsantrasyonları %50 oranında azalırken, valproik asidin topiramate plazma konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Yeterince araştırılmamış olmakla beraber, fenobarbital ile birlikte kullanıldığında topiramatin plazma konsantrasyonunun dozla orantılı olarak artabileceği belirtilmektedir. Diğer antiepileptik ilaçlarla tedaviye topiramate eklenmesi ise, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında klinik açıdan anlamlı bir değişime neden olmamaktadır (4-6). Topiramate lityum düzeylerini minimum azaltmaktadır (8). Araştırmalar, topiramatin karaciğer enzimlerinden sadece CYP2C19'u inhibe ettiğini göstermektedir (9).

Topiramate ile birlikte kullanıldığında digoksinin plazma konsantrasyonu azalabilir. Topiramate özellikle yüksek dozlarda oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Barbitüratlar, klasik antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, kafein, teofilin ve kumarin üzerinde topiramatin, metabolizma inhibisyonuna yönelik anlamlı bir etkisinin saptanmadığı bildirilmektedir. Alkol veya di-

ğer MSS depresanı ilaçlarla etkileşimi araştırılmamıştır. Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörü olan topiramatin asetozolamid ve diklorfenamid gibi diğer karbonik anhidraz inhibitörleriyle veya ketojenik bir diyetle birlikte kullanımından, böbrek taşı oluşumu riskini artırabileceği için kaçınılması önerilmektedir (4-6). Topiramatin gebelikte kullanım açısından C kategorisindedir (1).

Epilepsi hastalarından edinilen deneyimler topiramatin n hepatik, kardiyak, pankreatik ve hematolojik toksisiteyle bağlantılı olmadığını ve tedavi sırasında kan düzeyi izlemi gerektirmediğini göstermektedir.

Topiramatin: Etkinlik

Bipolar Bozuklukta Topiramatin

Diğer antikonvülzan ilaçlar gibi, topiramatin da bipolar bozukluğun tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği açısından değerlendiren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Açık etiketli bir çalışmada, önceki tedavilere yanıt vermeyen 58 psikiyatri hastasında topiramatin tedavisi değerlendirilmiştir (10). Bu çalışmadaki hastaların büyük bir alt-grubu hızlı döngülü bipolar bozukluk hastasıdır (bipolar I, n=14; bipolar II, n=6; karma epizod, n=7; BTA bipolar, n=7; siklotimi, n=10; toplam, n=48). Hastaların 18'inin daha önce geleneksel duygudurum dengeleyicilerinin yanı sıra lamotrijin ve/veya gabapentin tedavisine de yanıt vermediği belirtilmektedir. Ortalama 200 mg/gün topiramatin kullanıldığı 16 haftalık çalışma sonucunda, hastaların 23'ünde (%52) belirgin veya orta düzeyde iyileşme olduğu bildirilirken; 16 hastada değişim olmamış, 6 hastada ise belirtilerde kötüleşme meydana gelmiştir. En belirgin düzelmelerin bipolar bozukluk tip I hastalarında olduğu belirtilmiştir (%64). Bu çalışmada topiramatin yanıt veren hastaların çoğunluğunda tedaviye yanıt, optimum doza (200 mg/gün) ulaşıldıktan sonraki 72 saat içinde, yani görece erken dönemde gözlenmiştir. Yazarlar tedaviye dirençli bipolar bozukluk hastalarında, topiramatin uygun bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna vardıklarını belirtmektedirler. Bununla birlikte, hastaların standart bipolar bozukluk ölçüm araçları yerine, likert tipi bir ölçekte değerlendirilmesi; bu çalışmanın sonuçlarının yorumlanmasında sınırlılık yaratmaktadır. Bir başka açık çalışmada önceki tedavilere yanıtız veya kısmi yanıt-

lı, manik/karma epizod geçiren 30, depresif epizod geçiren 11 ve görece ötimik durumdaki 13 bipolar hastanın tedavisine topiramatin eklenmiştir (11). Hastaların ilk 3 ay süreyle iki haftada bir ve sonrasında aylık olarak Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Klinik Global İzlenimler Ölçeği (CGI) ile değerlendirildikleri çalışmada; ortalama tedavi süresi 123 gün, ortalama topiramatin dozu 256 mg/gün olarak gerçekleşmiştir. Başlangıçta manik belirtileri olan hastalarda 4. haftanın sonunda anlamlı düzelmeler saptanırken, başlangıçta depresif belirtileri olan ya da ötimik durumdaki hastalarda ise bir değişim gözlenmemiştir. Bu çalışmada depresif belirtiler üzerinde bir etki saptanmamış olmakla birlikte, bipolar I/II depresif epizod geçirmekte olan (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-HAMD puanı ≥ 16) 36 hastanın topiramatin (ortalama 176 mg/gün) veya bupropion SR (ortalama 250 mg/gün) tedavisine randomize edildiği 8 haftalık tek kör çalışmada, iki gruptaki tedaviye yanıt oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (12). Tedaviye dirençli bipolar I bozukluğu olan 18 (mani, n=12; hipomani, n=1; karma epizod, n=5; hızlı döngülü, n=6) ve şizofanetik bozukluğu olan 2 hastada tedaviye topiramatin eklediği bir başka açık çalışmada ise ikinci haftadan itibaren düzelmelerin başladığı, beşinci haftanın sonunda hastaların %60'ının tedaviye yanıt verdiği bildirilmiştir (8). En az bir psikiyatrik komorbiditesi bulunan dirençli bipolar bozukluk hastalarının geriye dönük değerlendirilmesinde, tedavilerine topiramatin eklenen 14 hastanın 9 (%64)'unda belirtilerin şiddetinde azalmayla birlikte işlevsellikte iyileşme olduğu, hastaların 8 (%73)'ünde ise eşlik eden komorbid durum açısından da anlamlı düzelmeye meydana geldiği bildirilmektedir (13).

Tedaviye dirençli hastalardaki bu sonuçların yanı sıra, direnç kriterinin aranmadığı çalışmalarla ilgili yayınlar da bulunmaktadır. Geriye dönük bir çalışmada (14), bipolar bozukluk kliniğinde izlenen ve tedavisinde topiramatin kullanılan bütün hastalar (n=76) gözden geçirilerek, klinik yanıt CGI ile değerlendirilmiştir. Hastaların %47'sinde hafif, %13'ünde orta-ileri düzeyde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar tedaviye yanıt veren gruptaki hastalarda, yanıt vermeyenlere göre kullanılan ortalama dozun anlamlı olarak daha yüksek (180 mg/gün) olduğunu bildirmektedir. Grunze ve arkadaşlarının ileriye dönük çalışmasında (15), topiramatin potansiyel antimanik etkinliğinin değerlendirilmesi için farklı

bir çalışma tasarımı uygulanmıştır. DSM-IV ölçütlerine göre akut mani tanısı konan 11 bipolar I bozukluk hastası, önce yeterli ve sabit dozlardaki bir duygudurum dengeleyicisi ve/veya antipsikotikle tedavi edilmiş ve duygudurum dengeleyicisi sabit plazma düzeylerine ulaştıktan sonra; tedaviye topiramate eklenerek 1 hafta içinde, klinik etkinlik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak doz 25-200 mg/güne arttırılmıştır. Bundan 10 gün sonra, diğer ilaçlar sabit kalırken topiramate tedavisi kesilmiştir. Beş günlük bir aranın ardından topiramate tekrar başlanarak, 1 hafta içinde benzer veya daha yüksek dozlarda uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, başlangıçtaki tedaviye 11 hastanın 7'sinin YMRS ölçüğünde %50 azalma sağlanması ile belirli olarak iyi yanıt verdiği görülmektedir. Bir hasta, topiramate dozunun hızlı arttırılmasının ardından psikotik belirtiler yaşaması nedeniyle çalışmadan 10. günde ayrılmıştır. Topiramate kesilmesini takiben, kalan 10 hastanın 7'sinde kötüleşme gözlemlendiği, 2'sinin aynı kaldığı ve 1 hastanın iyi düzeyde iyileşme göstermiş durumda iken izleme gelmeyecek çalışmayı bıraktığı belirtilmektedir. Topiramate yeniden başlandıktan sonra, tüm hastalar bir hafta içinde yeniden düzelmeye göstermişler ve 9 hastadan 8'inde tedaviye yanıt, topiramate kesilmeden önceki düzeye yeniden erişmiştir. Bu çalışma tasarımı, kesilme ile yaşanan kötüleşme ve yeniden başlanma ile gözlenen iyileşmenin gösterilmesi temelinde, bu hastalarda gözlenen antimanik yanıtın tedaviye topiramate eklenmesiyle bağlantılı olduğunu düşündürecek niteliktedir.

Topiramate akut manide monoterapi olarak etkinliği konusunda, Bozikas ve arkadaşlarının çalışması (16) sınırlı da olsa bir fikir verebilir. Bozikas ve arkadaşları, akut manik epizod nedeniyle hastaneye yatırılan 14 hastada topiramate etkisini değerlendirmişlerdir. Bu 14 hastanın 9'unda topiramate monoterapi olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Dört hastaya bir süre için (6 güne kadar) "zuklapentiksol aküfaz" 100 mg/48 saat i.m. uygulanıp kesilmiştir. Tedaviye dirençli 3 hastada topiramate ek tedavi olarak kullanılmış, 2 hastada ise tedavinin başından itibaren bir antipsikotikle birlikte verilmiştir. Ayrıca, hastaların tümünde tedavilere benzodiazepin eklendiği de belirtilmektedir. Bech ve Rafaelsen Mani Ölçeği (Bech and Rafaelsen Mania Scale-BRMS) kullanılarak değerlendirilen hastalarda, tedavinin birinci haftasından başlayarak iyileşme oranının istatistiksel anlamlılık kazandığı bildirilmektedir. Çalış-

manın sonundaki tedaviye yanıt oranı (BRMS'de %50 veya üstü azalma) %61.5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların çoğunluğunun monoterapi ile tedavi edildiği göz önüne alınırsa, topiramate oldukça olumlu bir antimanik etki gösterdiği söylenebilir. Topiramate bipolar bozuklukta güvenlilik ve etkinliğini araştıran bir pilot çalışma da Calabrese ve arkadaşları (17) tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastanede yatan 10 akut manik hastaya 28 gün süreyle açık-etiketli topiramate tedavisinin uygulandığı çalışmada, ortalama YMRS puanlarının 32'den 22'ye indiği belirtilmektedir. Beş hasta orta-ileri düzeyde iyileşme gösterirken, 3 hastada mani puanlarında en az %50 azalma olmuş, kalan 2 hastada da %25 ile %49 düzelmeye izlenmiştir.

Topiramate bipolar bozuklukta uzun dönem kullanımıyla ilgili olarak yayınlanmış iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde, Vieta ve arkadaşları (18) tarafından tedaviye dirençli bipolar bozuklukta topiramate ek tedavi olarak 6 ay süreyle etkinlik ve güvenliliği izlenmiştir. Çalışmada, bipolar bozukluk spektrumunda yer alan ve lityum, karbamazepin ve valproate dirençli olduğu belirtilen 34 hastaya (17 manik, 11 depresif, 3 hipomanik ve 3 karma epizod) ek tedavi olarak artan dozlarda topiramate verilmiştir. YMRS, HAM-D ve CGI ile değerlendirilerek 6 ay süreyle izlenen hastaların %74'ünün çalışma dönemini tamamladığı bildirilmektedir. Dokuz hastanın (%26); izlemde kayıp (n=4), belirtilerde kötüleşme (n=2), yan etkiler (n=1), başka hastalık nedeniyle hastaneye yatırılma (n=1) ve tedaviye uyumsuzluk (n=1) gibi nedenlerle çalışmadan erken ayrıldığı belirtilmektedir. Yazarlar, tedavi-amaçlı analizlerde, topiramate eklendikten sonra YMRS, HAM-D ve CGI puanlarında çalışma sonunda anlamlı iyileşmeler saptandığını ve terapötik faydanın en çok 2 ve 6. haftalarda belirgin olduğunu belirtmektedir. Manik hastaların %59'unun, depresif hastaların %55'inin tedaviye yanıt vermiş kabul edildiği bu çalışmada, ortalama topiramate dozu 202±65 mg/gün olarak bildirilmiştir. Topiramate yapılan ikinci uzun dönemli çalışma da yine aynı grup tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu 12 aylık açık çalışmada, manik dönemdeki 54 hastaya çalışma başında eş zamanlı olarak topiramate ve risperidon başlandığı belirtilmektedir. Risperidon çalışma süresince herhangi bir zamanda kesilebilirken, topiramate tedavisinin en az 12 ay boyunca sürdürülmesi öngörülmüştür. Etkinlik, YMRS ve CGI ile değerlendirilirken; depres-

yonaya kaymayı belirleyebilmek amacıyla HAM-D kullanılmıştır. Çalışma sonunda, topiramate tedavisiyle hastaların %70.7'sinin 12 aylık çalışma süresini tamamladığı, manik belirtilerde 2. haftadan itibaren başlayan anlamlı düzelmelerin çalışma sonuna kadar korunduğu, hastalığın tekrarlama oranlarının çalışmanın 12 ayı boyunca bir önceki yıldan anlamlı olarak daha az olduğu ve depresif belirtilerde artış olmadığı bildirilmektedir. Açık tasarımı olmasına rağmen bu çalışma topiramatin, akut dönemde sağlanan tedaviye yanıtın uzun dönemde de korunmasında faydalı olabileceğini düşündürmektedir (19).

Topiramatin bipolar bozuklukta monoterapi veya ek tedavi olarak kullanımıyla ilgili yayınlanmış çift-kör, kontrollü bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte Chengappa ve arkadaşları (20) 2001 yılında yayınladıkları bir gözden geçirme yazısında, Daniel Van Kammen'in grubunun yürütmekte olduğu randomize, plasebo kontrollü, faz II topiramate çalışmasının ilk verilerinden söz etmektedirler. Akut bipolar I mani hastalarında topiramatin iki sabit dozunun kullanıldığı, paralel gruplu ve 3 haftalık bu çalışmanın ilk verilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, antidepressan kullanımıyla bağlantılı maniler dışarıda bırakılarak yapılan post-hoc analizlerde, yüksek doz (512 mg/gün) topiramate tedavi grubunda, YMRS puanlarındaki azalmanın plasebodan anlamlı olarak daha fazla olduğunun gösterildiği de eklenmektedir.

Bu sonuçlar topiramatin bipolar bozukluğun tedavisinde bir seçenek oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bipolar bozukluğun akut ve idame dönemde, tek başına veya ek tedavi olarak kullanımıyla ilgili kör ve plasebo/aktif kontrollü çalışmaların sonuçlarının yayınlanması, topiramatin etkinliğinin daha net değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Alkol/Madde Kullanım Bozukluklarında Topiramate

Son dönemde alkol/madde yoksunluk belirtilerinin tedavisinde antikonvülzanların etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (21). Henüz kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, olgu sunumları ve açık çalışmalarda, bazı antikonvülzan ilaçların (karba-

mazepin, valproat, gabapentin, vigabatrin) alkol yoksunluğunun tedavisinde benzodiazepinlere benzer düzeyde etkili olduğu öne sürülmektedir (21). Antikonvülzan ilaçlar bağımlılık riski taşımamaları ve alkolle etkiyle şimlerinin minimum olması nedeniyle, alkol yoksunluğu tedavisinde benzodiazepinlere göre daha avantajlı olabilirler. Antikonvülzanlar ayrıca, yoksunluk sendromu sırasındaki psikiyatrik belirtilerin tedavisinde de daha etkili olabilir.

Topiramatin alkol yoksunluk sendromu kaynaklı epileptik nöbetler üzerindeki etkinliği, açık etiketli bir pilot çalışmada değerlendirilmiştir (3). Çalışmaya alkol bağımlılığı tanısı konan ve hem alkol kullanırken, hem de yoksunluk sırasında tonik-klonik nöbet öyküsü olan 12 hasta alınmış ve hastalara 30 gün süreyle günde iki kez 50 mg topiramate uygulanmıştır. EEG çekimleriyle izlenen hastaların hiç birinde çalışma süresince nöbet gözlenmemiş ve 2 hastadaki kilo kaybı (4 haftada 3-3.5 kg) dışında istenmeyen etki ortaya çıkmamıştır. Yazarlar 100 mg/gün dozunda topiramatin, alkol yoksunluk sendromuna bağlı tonik-klonik nöbetleri önlemede etkili ve güvenli olduğu sonucuna vardıklarını belirtmektedirler (3). Çalışmanın küçük ölçekli, açık ve kontrolsüz olmasını akılda tutmakla birlikte, kullanılan topiramate dozunun görece düşük olması ve iyi tolere edilmesi, topiramatin alkol yoksunluk sendromundaki tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülebileceğini göstermektedir. Karaciğer metabolizasyonunun düşük olması (%20) da topiramatin, karaciğer hastalıkları açısından riskli olan bu grupta avantajlı olmasını sağlayabilir.

Topiramatin opiat yoksunluk sendromunun tedavisinde etkili olabileceğini öne süren araştırmacılar, bu ilacın reseptör düzeyindeki etkilerinden yola çıkmaktadırlar. Biyokimyasal, davranışsal ve elektrofizyolojik çalışmalar opiat yoksunluğu belirtilerinde lokus seruleus (LC) bölgesindeki noradrenerjik hücrelerin aktivasyonunun önemli bir rol oynadığını göstermektedir. LC noradrenerjik hücrelerinin yoksunluk nedeniyle indüklenen aktivasyonunda, nükleus paragigantosellüleristen uzanan glutamaterjik projeksiyonun önem taşıdığı düşünülmektedir (22,23). Bu aktivasyon glutamaterjik NMDA reseptörleriyle değil, daha çok AMPA reseptörleri üzerinden iletiliyor gibi görünmektedir. Dolayısıyla opiat yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkışında AMPA reseptörlerinin aktivasyonunun rol oynadığı öne sürülebilir. He-

nüz araştırma aşamasında olan seçici AMPA reseptör antagonisti LY293558 ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, bu bileşiğin LC nöronlarında morfinle indüklenen aktivasyonu baskıladığını göstermiştir (23). Aynı bileşikle yapılan hayvan çalışmaları AMPA antagonistlerinin opiat yoksunluğunun davranışsal belirtilerini de önleyebildiğini göstermektedir (23,24). Topiramatin farmakodinamik etkileri arasında kainatla aktive edilen AMPA reseptörlerinin inhibisyonu da yer almaktadır. Bu anlamda topiramate klinikte kullanılabilen tek AMPA antagonistidir (25).

Topiramate kullanarak opiat yoksunluk sendromunu başarıyla tedavi ettikleri 3 olgunun ardından (26), Zullino ve arkadaşları opiat bağımlısı 30 hastada, opiat yoksunluk belirtilerinin tedavisinde klonidin, topiramate ve karbamazepin/mianserin kombinasyonunun etkinlik ve güvenliliğini araştırmıştır (25). Kontrol ilacı olarak karbamazepin/mianserin kombinasyonunun seçilme nedeni ise daha önceki bir çift-kör, randomize çalışmada (n=32), opiat yoksunluk sendromunda karbamazepin/mianserin kombinasyonunun klonidinle karşılaştırılmış olması ve yoksunluk sendromuyla psikiyatrik belirtilerin iyileşmesi açısından, her iki tedavinin eşdeğer düzeyde etkili bulunmuş olması olarak belirtilmektedir (27). Çalışma ilaçları hastalara giderek azaltılan dozlarda ve gerekli olduğunda uygulanan standart tedavi protokolleri eşliğinde verilmiştir (Tablo 2). Çalışma sonucunda topiramate grubunda, karbamazepin/mianserin ve klonidin gruplarına göre daha yüksek etkinliğin göstergesi olarak, ek tedavi gereksinimi anlamlı oranda daha az gerçekleşmiştir. Ayrıca klonidin dozlarını hipotansiyon, karbamazepin dozlarını ise bulantı ve kusma nedeniyle

le azaltılmak veya atlamak gerekirken; topiramate grubunda doz azaltımı gereksinimi daha az olmuştur. Yazarlar bu sonucu, topiramate tedavisinin daha iyi tolere edildiği şeklinde yorumlamışlardır (25).

Bir olgu sunumunda, kannabis bağımlılığı olan bir şizozofektif bozukluk hastasında, duygudurum dengeleyici özelliklerinden yararlanılmak amacıyla antipsikotik tedaviye topiramate eklenmiştir. Topiramate dozu aşamalı olarak artırılmış ve 3'ncü ayda hasta 150 mg/gün topiramate kullanmaya başladığında, kannabis kullanımının dramatik olarak azaldığı gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, tedavinin 7'nci ayında topiramate dozu 100 mg/güne azaltılmış ve bu doz azaltımının ardından hastanın kannabis kullanımı tekrar eski düzeyine dönmüştür. Topiramate dozu tekrar 150 mg/güne artırıldığında hastanın madde arama istek ve davranışı hızla azalmış ve kullanımı kesilmiştir (28). Topiramatin alkol/madde yoksunluğu tedavisinin yanı sıra, bağımlılık ve madde arama istek ve davranışı (craving) üzerindeki olası etkileri üzerinde daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir. İlginç bir bulgu, bu etkilerin doza bağımlı olarak gelişip gelişmediğinin gösterilmesi olabilir.

Topiramatin nikotinin beyindeki etkileri üzerindeki aktivitesi in vivo bir çalışmada araştırılmıştır (29). Nikotinin ödüllendirici ve bağımlılık yaratıcı özelliklerinin mezokortikolimbik dopamin (DA) sisteminin aktivasyonuna dayandığı düşünülmekle birlikte, tek başına DA reseptörleri üzerinden etkiyen farmakolojik sistemler nikotin bağımlılığı belirtilerini azaltmada yeterli olmamaktadır. Yakın zamanlı çalışmalar glutamat reseptör antagonistlerinin, nikotininle indüklenen nörokimyasal ve lokomotor aktivite artışını azalttığını göstermekte-

Tablo 2. Opiat yoksunluğunda topiramate, klonidin ve karbamazepin/mianserin kombinasyonunun karşılaştırılması: günlere göre tedavi şeması [Zullino ve ark. (25)].

Günler	KBZ (n=10)	KLN (n= 10)	TPM (n= 10)	Yan etkiler	Gerektiğinde verilen ilaçlar
1.	600 mg	600 mg	500 mg	Uykusuzluk	Zolpidem, zopiklon, imipramin
2.	600 mg	600 mg	500 mg	Anksiyete	Olanzapin, levomepromazin
3.	600 mg	600 mg	500 mg	Ajitasyon	
4.	600 mg	300 mg	400 mg	Kas ağrısı	İbuprofen
5.	600 mg	225 mg	300 mg	Kas spazmı	Tizanidin, tolperizon
6.	600 mg	150 mg	250 mg	Diyare	Lopermid
7.	600 mg	75 mg	150 mg		
8.	400 mg		100 mg		
9.	400 mg		50 mg		
10.	200 mg				

KBZ: karbamazepin, KLN: Klonidin, TPM: topiramate.

dir (30). Norepinefrin aktivitesindeki nikotinle indüklenen artışların, glutamerjik ileti aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmektedir (31,32). Bir başka teori ise nikotinin yarattığı dopaminerjik aktivite artışının, GABA sistemindeki inhibisyona bağlı olduğunu öne sürmektedir (33). Bu iki teoriyi bir araya getirirsek, hem glutamaterjik aktiviteyi antagonize eden hem de GABAerjik inhibisyonu güçlendiren bir bileşiğin, nikotinle ortaya çıkan nörotransmitter aktivitesini baskılayabileceği düşünülebilir. Schiffer ve arkadaşları (29) topiramatin AMPA/kainate glutamat reseptör antagonizması ve beyindeki GABA düzeylerini arttırma özelliğini göz önüne alarak gerçekleştirdikleri in vivo mikrodializ çalışmasında, önceden topiramat eklenen örneklerde, nikotinle indüklenen DA ve norepinefrin (NE) artışlarının baskılandığını gözlemlemişlerdir. Yazarlar topiramatin nikotinle indüklenen monoamin salınımını düzenlediği görüşünü öne sürmektedir. Bu çalışmadaki ilginç bir bulgu, topiramatin nikotinle indüklenen serotonin düzeylerindeki artışı baskılamadığının gösterilmesidir. Klinik çalışma verilerinden serotonerjik aktiviteyi arttıran ilaçların sigara bağımlılığında etkili olabileceği bilinmektedir. DA ve NE üzerindeki baskılayıcı etkisinin yanında, serotoninin inhibe etmemesi de göz önüne alındığında, topiramatin nikotin bağımlılığının tedavisinde potansiyel bir farmakoterapi seçeneği olabileceği düşünülebilir.

Ağrılı Sendromların Tedavisinde Topiramat

Topiramatin trigeminal nevraljide analjezik özelliklerinin olduğunu gösteren çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma bulunmaktadır (34). Yüz yetmiş sekiz hastayı kapsayan geriye dönük bir analizde, ek tedavi veya monoterapi olarak topiramatin migren ve küme tipi kronik baş ağrıların profilaktik tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (35). Bu ön verilerden yola çıkılarak gerçekleştirilen Garcia-Campayo ve arkadaşlarının (36) çalışmasında, ağrılı belirtilerin ön planda olduğu somatoform bozukluk hastalarında topiramat tedavisinin etkinlik ve güvenliliği araştırılmıştır. Çalışmada ana yakınması ağrı olan somatoform bozukluk hastaları (n=35), 6 ay süreyle 300-400 mg/gün arasında değişen dozlarda topiramat ile tedavi edilmişlerdir. Üç hasta

yan etkiler nedeniyle (somnolans, yorgunluk, parestezi), 5 hasta etki yokluğu nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Ağrı Görsel Analog Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği, Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği ve Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADS) kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucunda; hastalar 1'nci ayın sonunda, HADS dışındaki tüm ölçeklerde anlamlı düzelme kaydetmişlerdir. HADS'nde değişim olmaması, yazarlara hastalardaki iyileşmenin depresyon ve anksiyetedeği değişimlerden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Yazarlar ağrılı belirtilerin ön planda olduğu somatoform bozukluk hastalarının bir alt grubunda, topiramat tedavisinin bir seçenek oluşturabileceğini belirtmektedirler (36).

Yeme Bozukluğu ve Topiramat

Epilepsiyle ilgili yürütülen klinik çalışmalarda topiramat tedavisiyle kilo kaybının sık rastlanan bir yan etki olması, topiramatin obesiteyle ilişkili yeme bozukluklarında kullanımını gündeme getirmiştir. Dirençli depresyon, obesite ve tıknırcasına -yeme bozukluğu olan bir olguda tedaviye topiramat 300 mg/gün eklenmesinin ardından; 10 aylık bir süre içinde tıknırcasına yeme ataklarının remisyona girdiği ve belirgin kilo kaybı sağlandığı bildirilmiştir (37). Obesiteyle bağlantılı tıknırcasına-yeme bozukluğunda topiramatin değerlendirildiği çift-kör, randomize, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada ise 14 hafta süreyle, esnek doz (25-600 mg/gün) topiramat (n=30), plasebo (n=31) ile karşılaştırılmıştır (38). Çalışmada topiramat dozu tedaviye yanıtı (tıknırcasına-yeme sıklığında %50 azalma olması) ya da yan etkilere bağlı olarak aşamalı şekilde artırılmış ve çalışma sonunda ortalama topiramat dozu 212 mg/gün olarak gerçekleşmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında topiramat verilen hastalarda, tıknırcasına-yeme sıklığında ve gün içindeki tıknırcasına-yeme atağı sayısında anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu bildirilmiştir (sırasıyla, %46'ya karşı %94; ve %46'ya karşı %93). Topiramat kullanan hastalarda 14 haftalık çalışma sonunda ortalama 5.9 kilo kaybı gözlenirken, plasebo grubundaki hastalarda ortalama 1.2 kilo kaybı olmuştur ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Tıknırcasına-yeme sıklığındaki azalmanın kilodaki azalmayla bağlantılı olduğuna dikkat çekilmektedir. Ayrıca topiramat grubundaki hastaların,

Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeğiyle değerlendirildiği üzere, tıknircasına-yeme belirtilerinin obsesif kompulsif özellikleri açısından da daha büyük düzelme yaşadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada topiramata grubunda plaseboya oranla daha fazla yan etki yaşanmakla birlikte, yan etkilerin genellikle hafif-orta düzeyde olduğu ve doz azaltımıyla kontrol edildiği de belirtilmektedir. Çalışmada bildirilen en sık tedaviyi bırakma nedenleri baş ağrısı ve parestezidir.

İştah ve yeme davranışı üzerine etkili olduğu bilinen SSRI grubu ilaçlar ya da fenfluraminin, serotoninergik iletiyi artırarak etki gösterdiği öne sürülmektedir. Topiramata ise serotoninergik ileti üzerinde etkisi gösterilememiştir (29). Hayvan çalışmalarında lateral hipotalamusun glutamat agonistleriyle uyarılmasının, gıda alımında doza bağlı ani ve yoğun bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Topiramata glutamat antagonizması yoluyla tıknircasına-yeme davranışını azaltıyor olabilir.

Kleptomani ve Topiramata

Dannon, diğer tedavilere yanıt vermeyen üç kleptomani olgusunda topiramata'nın 100-200 mg dozlarında, tek başına veya ek tedavi olarak remisyon sağladığını bildirmiştir (39). Obsesif kompulsif spektrum içinde yer alan bir dürtü kontrol bozukluğu olarak kabul edilen kleptomani tedavisinde SSRI grubu ilaçlar ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmekle birlikte, tedaviye yanıt alınamayan durumlarda lityum veya valproat eklenmesinin etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca opioid antagonistlerinin dürtünün acil doyurulması arzusuyla ilgili belirtileri azaltmada etkili olabildiği öne sürülmüştür. Topiramata'nın kleptomani olgularındaki tedavi edici etkisinin biyolojik temeli bilinmemektedir. Bununla birlikte, opioid antagonistlerine benzer şekilde, nükleus akübensteği GABA aktivitesinin artırılmasının muhtemel etki mekanizması olabileceği öne sürülmektedir (39). Bu öncül bilgilerin kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Topiramata

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) etyolojisiyle ilgili hipotezler, travmatik olayın ardından limbik çekir-

deklerin ateşlendiğini (kindling) veya duyarlı hale geldiğini öne sürmektedir. Bu hipotezlerden yola çıkılarak, "anti-kindling" özelliği olduğu düşünülen antikonvülzan ilaçların TSSB tedavisindeki etkinliğiyle ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Berlant ve arkadaşları (40), 35 kronik TSSB hastasında topiramata'nın etkinlik ve emniyetinin değerlendirildiği, açık bir çalışmanın öncül verilerini yayınlamışlardır. Etkinlikle ilgili veriler umut verici görünmekle birlikte, bu çalışmanın açık etiketli olmasının yanı sıra bazı metodolojik sorunları bulunmaktadır. Öncelikle hasta grubu oldukça heterojendir. Çalışmaya alınan hastaların hemen hepsinde komorbid duygudurum bozukluğu bulunmaktadır (10 hastada bipolar bozukluk, 20 hastada major depresyon ve 2 hastada distimik bozukluk). Hastaların %40'ında aynı zamanda madde kötüye kullanımı da mevcuttur. İkinci olarak, hastaların çoğunluğunda topiramata ek tedavi olarak (n=28) uygulanmıştır. Sadece 7 hastada monoterapi kullanılmıştır. Kullanılan değerlendirme ölçeği (PCL-C: PTSD Checklist-Civilian Version) yapılandırılmış bir klinik görüşme yöntemi olmayıp hastaların öz-bildirimlerinden oluşmaktadır. Bu ölçeğe göre yapılan değerlendirmelerde, ortalama 33 haftalık tedavi sonrasında ek tedavi ve monoterapi olarak topiramata tedavisinin hastaların %79'unda kabusları, %86'sında olayı yeniden yaşama (flashback) belirtilerini azalttığı, ek tedavi ve monoterapi hastalarının sırasıyla %50 ve %54'ünde bu belirtilerin tümüyle kaybolduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu hastalarda topiramata'nın olumlu etkisinin erken başladığını bildirmektedirler. Kabus ve sıkıntı veren yineleyici anıların sıklığındaki azalma ortalama 4'ncü günde başlamış ve ortalama tedavinin 8'ncü gününde tümüyle yok olmuştur. Topiramata dozu, kısmi yanıtı hastaların %95'inde 75 mg/gün veya altında; tedaviye tam yanıt verenlerin %91'inde ise 100 mg/gün veya altında olarak bildirilmiştir. Bu dozlar epilepside kullanılan topiramata dozlarına oranla daha düşüktür. İki yılın üstündeki çalışma süresi boyunca topiramata, hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edilmiştir. Akut ikincil dar açılı glokom gelişen bir hasta dışında, ciddi bir istenmeyen olay gözlenmemiştir. Yazarlar belirtilen metodolojik sorunların varlığına rağmen, çalışmada elde edilen sonuçların boyutu ve sürekliliğinin; topiramata'nın TSSB'nun çekirdek belirtileri olarak düşünülen B grubu kriterleri üzerinde, görece düşük dozlarda hızlı başlayan bir etkinliğinin olabileceğini düşündüğü ve etkinliğin

çift-kör kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (40).

Topiramatta İlgili Güvenlilik Konuları

Erişkinlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, ek tedavi olarak 200-400 mg/gün dozlarında topiramatta alan hastaların %11'inin istenmeyen etkiler nedeniyle çalışmadan ayrıldığı bildirilmektedir. Bu oran, 400 mg/günün üstündeki dozlarda artma eğilimindedir. Bildirilen en sık çalışmayı bırakma nedenleri ise somnolans, baş dönmesi, anksiyete, konsantrasyon ve dikkat güçlükleri, yorgunluk ve parestezidir. Genel olarak, istenmeyen etkilerin tedavinin ilk 8 haftası içinde gözlemlendiği ve giderek kaybolduğu belirtilmektedir (1,4-6).

Klinik çalışmalarda topiramatta kullanımıyla bağlantılı olarak ve dozdan bağımsız en sık gözlenen yan etkiler somnolans, baş dönmesi, ataksi, konuşma problemleri, motor yavaşlama, bellek güçlüğü, paresteziler ve görme bozukluklarıdır. Dozla bağlantılı olarak ve 1000 mg/güne kadar olan dozlarda bildirilen en sık yan etkiler ise; yorgunluk, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, konfüzyon, depresif/anksiyöz belirtiler, anoreksi ve kilo kaybıdır (1,4-6).

Somnolans (%26-29) ve *yorgunluk* (%11-30), klinik çalışmalarda topiramatta en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler genellikle hafif olup, tedavinin başlarında ortaya çıkmaktadır. *Somnolans* görülme sıklığı dozla bağlantılı gibi görünmemektedir. Ancak yorgunluk 400 mg/günün üstündeki dozlarda daha fazla gözlenmektedir (1,4-6).

Kognitif/nöropsikiyatrik yan etkiler, topiramatta kullanımıyla ilgili olarak sık bildirilen istenmeyen etkilerdendir. Bu etkiler konsantrasyon güçlüğü ve konuşma problemleri (özellikle sözcük bulmada güçlük) şeklinde ortaya çıkmaktadır. Konuşma problemleri dozla ilişkisiz gibi görünürken, konsantrasyon güçlüğü dozla bağlantılı gibidir ve doz artırımının yavaş gerçekleştirilmesiyle görülme sıklığının azaldığı bildirilmektedir (12,8). Geriye dönük hasta kayıtlarının incelendiği bir çalışmada hastaların %31'inde sözcük-bulmada güçlük ve belirli mental yavaşlama gözlemlendiği bildirilmiştir (41). Bu istenmeyen etkinin görülme sıklığı, haftada 100 mg doz artışı yapılan hastalara oranla, iki haftada bir 25 mg doz artırımını yapılan hastalarda anlamlı şekilde daha az olmuştur. Sağlıklı genç erişkinlerde topiramatta,

gabapentin ve lamotrijinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, topiramatta kullanan hastalarda dikkat ve konuşma akıcılığında anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu bildirilmiştir (42). Ancak bu çalışmada topiramatta titrasyonu, önerilen (ilk dört hafta için haftada bir 25 mg artırım) titrasyon şemasından daha hızlıdır.

Kilo kaybı: Kilo alımına yol açtığı bilinen diğer pek çok antiepileptik ve psikoaktif ilacın aksine, topiramatta tedavisi kilo kaybıyla bağlantılıdır. Kilo kaybı topiramatta tedavisiyle en sık bildirilen yan etkilerdendir. Bir çalışmada hastaların %12'sinin tedavi sırasında ortalama 2.5 kg (2.5-6 kg arası) verdiği saptanmıştır (35). Kilo kaybının dozla bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda 200-400 mg/gün arasındaki dozlarda %9, 600-1000 mg/gün arasındaki dozlarda %13 oranında kilo kaybı gözlemlendiği bildirilmektedir (1). Kilo kaybı başlangıçta daha obez olan hastalarda daha fazla oranda gerçekleşmekte ve ilacın kilo üzerindeki etkileri 1.5 yıl içinde stabil hale gelmektedir (43). Topiramatta gözlenen kilo kaybının hangi mekanizmayla gerçekleştiği bilinmemekle birlikte, glutamaterjik sistem üzerindeki antagonistik etkilerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (44).

Böbrek taşı oluşumu: Diğer karbonik anhidraz inhibitörlerine benzer şekilde, klinik çalışmalarda topiramatta kullanan erişkinlerin yaklaşık %1.5'inde böbrek taşı oluşumu saptanmıştır. Genel nüfusta olduğu gibi, topiramatta kullanan hastalarda da böbrek taşı oluşumu riski, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek gibi görünmektedir (1).

Parestezi: Yine diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinde olduğu gibi topiramatta tedavisinde de sık (%11-19) görülen bir yan etkidir (1).

İkincil dar açılı glokom: Topiramatta kullanan bazı hastalarda ikincil dar-açılı glokom ile bağlantılı akut miyopi olguları bildirilmiştir. Ağustos 2001 itibarıyla, piyasaya sunulduktan sonra topiramatta kullanmış olan 825,000 hasta arasından 23 glokom olgusu rapor edilmiştir (40). Ender görülen ancak ciddi bir yan etkidir. Sendrom tipik olarak topiramatta tedavisinin ilk bir ayı içinde, görme keskinliğinde ani bir azalma ve/veya oküler ağrı belirtileriyle gelişmekte ve topiramatta tedavisinin acil olarak kesilmesini gerektirmektedir (1).

Oligohidroz (terlemede azalma) ve *hipertermi*: Topiramatta klinik kullanıma sunulduktan sonra özellikle pediatrik hasta popülasyonunda gözlenen istenmeyen bir olaydır. Şubat 2002 itibarıyla, milyonda 1.6 sıklığında

gözenmiştir. Topiramate kullanan özellikle çocuk hastalar, bilhassa sıcak havalarda terleme azalma ve beden ısısında artış açısından izlenmelidir. Topiramate beden ısısı regülasyonunu etkileyen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır (1)

Sonuç

Yeni kuşak antikonvülzan ilaçlar arasında yer alan topiramate, yaygın reseptör aktivitesi nedeniyle diğer ilaçlardan farklı özelliklere sahip gibi görünmektedir. Topiramate karbamazepin ve valproatin farmakolojik profillerini bir araya getirmektedir. Bu niteliği, antiepileptik aktivitenin daha kapsamlı olmasını sağlayabileceği gibi, bipolar bozukluğun tedavisinde de faydalı olabileceğine dair biyolojik temel oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, GABAerjik iletinin güçlendirilmesi ile glutamat

AMPA reseptör antagonizmasının kombinasyonunun topiramate özgü olduğu öne sürülmektedir. Bu yaygın ve farklı reseptör afinitesi, topiramatin bipolar bozukluğun ötesinde, değişik psikiyatrik bozuklukların tedavisinde ilginç açılımları olabileceğini düşündürmektedir. Bipolar bozukluğun yanı sıra, topiramatin etkili olabileceği düşünülen psikiyatrik bozukluklar arasında alkol/madde yoksunluğu ve bağımlılığı, ağırlı sendromlar, dürtü kontrol bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve yeme bozuklukları yer almaktadır. Bu alanlardaki yayınlanmış çalışmalar, daha çok olgu sunumları ve açık çalışmalardan oluşmakla birlikte, elde edilen öncül veriler genel olarak olumludur ve yan etkilerin de iyi tolere edildiğini göstermektedir. Topiramatin özellikle de glutamat AMPA reseptör antagonizması etkilerinin, farklı endikasyonlarda çift-kör ve kontrollü çalışmalarla gösterilmesi daha aydınlatıcı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Topamax® (topiramate) tablets. Prescribing information. Ortho-McNeil Pharmaceutical, INC. Raritan, NJ 08869. 1999. Revision Date June 2003
2. Van Kammen D, Shank RP. New anticonvulsants in affective disorder. In: Michael Trimble & Bettina Schmitz, editors. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. 1st ed. Guilford, UK, Clarius Press, 2002:143-165
3. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of topiramate in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal Syndromes. Medarh 2002;56: 211-212
4. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. Pharmacol Res 1997;35:241-256
5. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. Drugs 1997;54:752-773
6. Privitera M. Topiramate: a new antiepileptic drug. Ann Pharmacother 1997;31:1164-1173
7. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. Neurology 1996;46:1678-1683
8. Chengappa KNR, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, Levin H, Moffa N, Delaney J, Brar JS. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. Bipolar Disord 1999;1:42-53
9. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. Ann Pharmacother 1998;32:554-563
10. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. J Affect Disord 1998;50:245-251
11. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Jr, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler LL, Brown ES, Nolen WA, Kupka RW, Rochussen J, Leverich GS, Post RM. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. Biol Psychiatry 2000;47:1025-1033
12. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. Bipolar Disord 2002;4:207-213
13. Guille C, Sachs G. Clinical outcome of adjunctive topiramate treatment in a sample of refractory bipolar patients with comorbid conditions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:1035-1039
14. Ghaemi SN, Manwani SG, Katzow JJ, Ko JY, Goodwin FK. Topiramate treatment of bipolar spectrum disorders: a retrospective chart review. Ann Clin Psychiatry 2001;13:185-189
15. Grunze HC, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A, Schloesser S, Kleindienst N, Walden J. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. J Clin Psychiatry 2001;62:464-468
16. Bozikas VP, Petrikis P, Kourtis A, Youlis P, Karavatos A. Treatment of acute mania with topiramate in hospitalized patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:1203-1206
17. Calabrese JR, Keck PE Jr, McElroy SL, Shelton MD. A pilot study of topiramate as monotherapy in the treatment of acute mania. J Clin Psychopharmacology 2001;21:340-342
18. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilbert A, Garcia-Pares G, Rodriguez A, Cadevall J, Garcia-Castrillon J, Lusilla P, Arrufat F. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. J Clin Psychopharmacology 2002;22:431-435

19. Vieta E, Goikolea JM, Olivares JM, Gonzalez-Pinto A, Rodriguez A, Colom F, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J. 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. *J Clin Psychiatry* 2003;64:834-839
20. Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:215-232
21. Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2001;10(Suppl):16-23
22. Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:295-300
23. Rasmussen K, Kendrick WT, Kogan JH, Aghajanian GK. A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:497-505
24. Jackson A, Mead AN, Stephens DN. Behavioural effects of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate-receptor antagonists and their relevance to substance abuse. *Pharmacol Ther* 2000;88:59-76
25. Zullino DF, Krenz S, Kolly S, Favrat B, Zimmermann G, Simon O, Benson J. Topiramate vs. clonidine vs. carbamazepine/mianserin in opiate withdrawal. Poster presented at 11th Congress of the European Psychiatrists. Stockholm, Sweden, 4-8 May, 2002.
26. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2002;26:1221-1223
27. Bertschy G, Bryois C, Bondolfi G, Velardi A, Budry P, Dascal D, Martinet C, Baettig D, Baumann P. The association carbamazepine-mianserin in opiate withdrawal: a double blind pilot study versus clonidine. *Pharmacol Res* 1997;35:451-456
28. Schmidt do Prado-Lima PA. Topiramate in the treatment of cannabis dependence in a schizoaffective patient. Poster presented at Xlth World Congress of Psychiatry. Hamburg, Germany, 6-11 August, 1999
29. Schiffer WK, Gerasimov MR, Marsteller DA, Geiger J, Barnett C, Alexoff DL, Dewey SL. Topiramate selectively attenuates nicotine-induced increases in monoamine release. *Synapse* 2001;42:196-198
30. Schilstrom B, Nomikos GG, Nisell M, Hertel P, Svensson TH. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience* 1998;82:781-789
31. Chen Z, Engberg G. The rat nucleus paragigantocellularis as a relay station to mediate peripherally induced central effects of nicotine. *Neurosci Lett* 1989;101:67-71
32. Erhardt S, Hajos M, Lindberg A, Engberg G. Nicotine-induced excitation of locus coeruleus neurons is blocked by elevated levels of endogenous kynurenic acid. *Synapse* 2000;37:104-108
33. Corrigan WA, Coen KM, Adamson KL, Chow BL, Zhang J. Response of nicotine self-administration in the rat to manipulations of mu-opioid and gamma-aminobutyric acid receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149:107-114
34. Gilron I, Booher SL, Rowan JS, Max MB. Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:109-112
35. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002;42:796-803
36. Garcia-Campayo J, Sanz-Carillo C. Topiramate as a treatment for pain in multisomatoform disorder patients: an open trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:417-421
37. Schmidt do Prado-Lima PA, Bacalhtuck J. Topiramate in treatment resistant depression and binge eating disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:271-273
38. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:255-261
39. Dannon PN. Topiramate for the treatment of kleptomania: a case series and review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:1-4
40. Berlant J, van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2002;63:15-20
41. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998;7:207-211
42. Martin R, Kuzniecky R, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, Gilliam F, Puaght E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321-327
43. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 2003;11:556-562
44. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16:961-966