

Praca poglądowa Review

ADRIANNA GRZESIAK, JADWIGA ZALEWSKA-KASZUBSKA

Topiramát, lek przeciwpadaczkowy II generacji – nowe możliwości zastosowania terapeutycznego

Topiramate, antiepileptic drug of second generation – new applications

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym II generacji, wykazującym szeroki zakres działania przeciwdrgawkowego zarówno w modelach eksperymentalnych jak i klinicznych. Wykazuje wielokierunkowy mechanizm działania przeciwdrgawkowego, co może tłumaczyć jego wysoką skuteczność. Przede wszystkim zwiększa aktywność receptora GABA-A, blokuje receptory dla pobudzających aminokwasów typu AMPA i kainowe, przy braku wpływu na receptory NMDA oraz napięciowo-zależne kanały sodowe. Ponadto hamuje kanały wapniowe typu L oraz ogranicza uwalnianie wtórnych przekźników zależnych od wapnia, pobudza kanały potasowe i słabo hamuje kilka izoenzymów anhidrazy węglanowej. Obecnie zatwierdzonym wskazaniem dla topiramátu oprócz padaczki jest profilaktyka migreny u dorosłych. Wielokierunkowy mechanizm działania topiramátu może tłumaczyć jego skuteczność także w innych jednostkach chorobowych. Liczne badania kliniczne potwierdzają możliwość jego wykorzystania w uzależnieniach, zaburzeniach odżywiania, bólu neuropatycznym, chorobach psychicznych, stresie pourazowym, drżeniu samoistnym czy zespole Gillesa de la Tourette'a.

SUMMARY

Topiramate is a second generation antiepileptic drug, with a wide range of anticonvulsive activity, both in experimental models and clinical trials. Topiramate has multiple mechanism of action including enhancement of GABA-A transmission and blocking the excitatory glutamate neurotransmission by AMPA and kainate receptors but not by NMDA receptors. Moreover, topiramate blocks sodium voltage channels as also calcium channels type L and decrease some of neurotransmitters release, enhances the potassium ion channels as well as inhibits carbonic anhydrase. Topiramate is present approved for the treatment of epilepsy and migraine prevention in adults. Multifaceted mechanism of action of topiramate may explain its therapeutic activity also in other diseases. Numerous clinical trials confirm its efficacy in drug and alcohol dependence, eating disorder, neuropathic pains, mental diseases, the posttraumatic stress disorders, essential tremor or Gilles de la Tourette syndrome.

Słowa kluczowe: topiramát, migrena, uzależnienia, zaburzenia odżywiania, ból neuropatyczny, drżenie samoistne

Key words: topiramate, migraine, addiction, food disorders, neuropathy, essential tremor

WSTĘP

Topiramát jest pochodną amidosulfonianową wstępującego naturalnie monocukru D-fruktozy. Jego pełna nazwa brzmi 2,3:4,5-bis-O-(1-metyletylidieno)-β-D-amidosulfonian fruktopiranozy. Topiramát pierwotnie został zsyntetyzowany jako lek przeciwcukrzycowy w ramach projektu badawczego, którego celem było otrzymanie analogu fruktozo-1,6-difosforanu, zdolnego do blokowania enzymu 1,6-difosfatazy

i w ten sposób blokującego glukoneogenezę. Niestety badania nie wykazały oczekiwanej aktywności hipoglikemizującej, natomiast strukturalne podobieństwo cząsteczki O-sulfaminianu w topiramacie do cząsteczki sulfonamidu w acetazolamidzie skłoniło do badań, mających na celu ocenę jego potencjalnej aktywności przeciwdrgawkowej.

Topiramát wykazał szeroki zakres działania przeciwdrgawkowego w modelach eksperymentalnych, jak i później w badaniach klinicznych. Jego wysoką

skuteczność można tłumaczyć wielokierunkowym mechanizmem działania, polegającym na zwiększeniu aktywności receptora GABA-A poprzez wpływ na częstotliwość otwarcia kanału i zwiększenie napływu jonów chlorkowych do komórki (White i wsp., 1997) oraz na blokowaniu receptorów dla pobudzających aminokwasów typu AMPA i kainowych, przy braku wpływu na receptory NMDA (Gibbs i wsp., 2000). Ponadto, topiramamat blokuje napięciowo-zależne kanały sodowe, co powoduje skrócenie czasu trwania potencjałów neuronalnych oraz zmniejszenie ich ilości w czasie wyładowań padaczkowych (Taverna i wsp., 1999). Do innych działań topiramamatu, o mniejszym znaczeniu klinicznym, należy hamowanie kanałów wapniowych typu L oraz ograniczenie uwalniania wtórnych przekaźników zależnych od wapnia (Zhang i wsp., 2000), jak również pobudzanie kanałów potasowych (Herrero i wsp., 2002). Topiramamat hamuje również kilka izoenzymów anhidrazy węglanowej (Dodgson i wsp., 2000). Ten mechanizm działania ma niewielki efekt przeciwdrgawkowy, natomiast zwiększa ryzyko powstawania złożeń nerkowych (Shank i wsp., 1994).

Topiramamat został wprowadzony do lecznictwa jako lek przeciwpadaczkowy, ale obecnie jest zarejestrowany również do prewencji migreny u dorosłych, po starannej ocenie innych możliwych opcji terapeutycznych (nie jest przeznaczony do leczenia napadu migreny).

Coraz więcej badań klinicznych wskazuje na skuteczność topiramamatu w innych jednostkach chorobowych takich jak: uzależnienia, zaburzenia odżywiania, stres pourazowy, choroby psychiczne, drżenie samoistne, bóle różnego pochodzenia czy zespół Gilles de la Tourette'a.

UZALEŻNIENIA

Leczenie uzależnień stanowi duże wyzwanie dla współczesnej farmakoterapii. Pomimo istnienia całego szeregu leków stosowanych w terapii zespołu odstawienia oraz wydłużenia okresu abstynencji problem uzależnień nadal pozostaje otwarty.

Topiramamat ze względu na swój złożony i wielokierunkowy mechanizm działania może okazać się bardzo przydatnym lekiem. Wiadomo, że przewlekłe podawanie substancji uzależniających może między innymi prowadzić do wzmożonej ekspresji pojednostek GluR1 receptora AMPA w neuronach dopaminergicznych, co nasila aktywność układu mezolimbicznego (Fitzgerald i wsp., 1996). Zwiększona ekspresja tych pojednostek jest szczególnie widoczna

w zespole zależności alkoholowej, gdzie hamujące działanie topiramamatu na receptory AMPA może okazać się szczególnie przydatne.

Wiele randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo potwierdza dużą skuteczność topiramamatu w leczeniu zależności alkoholowej (Johnson i wsp., 2003, 2004, 2007; Miranda i wsp., 2007). Topiramamat wyraźnie zmniejsza liczbę „drinków” wypijanych w ciągu dnia, wydłuża okres abstynencji oraz zmniejsza liczbę dni tzw. ciężkiego picia (Johnson i wsp., 2003), a ponadto poprawia ogólną jakość życia oraz psychiczne samopoczucie pacjentów (Johnson i wsp., 2004, 2007). Zaobserwowano również, że stosowanie topiramamatu skutecznie zabezpiecza pacjentów przed wystąpieniem toniczno-klonicznych napadów drgawkowych, związanych z odstawieniem alkoholu (Rustembegovic i wsp., 2002).

Porównując topiramamat z naltreksonem, jednym z najskuteczniejszych leków stosowanych obecnie w leczeniu zależności alkoholowej, stwierdzono jego większą skuteczność w zmniejszaniu spożycia alkoholu i wydłużaniu czasu trwania abstynencji (Baltieri i wsp., 2008).

Zullino i wsp. (2002) zaobserwowali, że topiramamat podawany wraz z innymi lekami skraca czas objawów odstawienia heroiny i zasugerowali przydatność topiramamatu w leczeniu tego uzależnienia. Ich obserwacje potwierdzono w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, w których uczestniczyło 149 pacjentów uzależnionych od heroiny. Zaobserwowano istotne zmniejszenie objawów zarówno obiektywnych jak i subiektywnych w grupie leczonej topiramamatem już po 3. dniu podawania leku (Mokhber i wsp., 2009).

Topiramamat wydaje się być również skuteczny w terapii uzależnienia od kokainy, co potwierdzają dwa badania kliniczne. W pierwszym, 13-tygodniowym badaniu pilotażowym z podwójnie ślepą próbą na 40 ochotnikach, wykazano, że 59% osób w grupie topiramamatu osiągnęło 3 lub więcej tygodni ciągłej abstynencji od kokainy w porównaniu do 26% ochotników otrzymujących placebo. Abstynencję badano między innymi kontrolując obecność w moczu metabolitu kokainy – benzyloekgoniny (Kampman i wsp., 2004). W następnym badaniu otwartym, bez grupy kontrolnej również zaobserwowano znaczną redukcję czasu trwania i intensywności głodu kokainowego, ale tylko u 25% badanych (Reis i wsp., 2008).

W 2006 roku opublikowano wyniki wstępnych badań klinicznych dotyczących uzależnienia od nikotyny, w których odnotowano ograniczenie wypalanych papierosów o ponad 50% u 8 z 13 ochotników przyjmujących topiramamat. Niektórzy pacjenci całkowicie rzucili palenie i utrzymywali abstynencję przez cały

okres obserwacji (Khazaal i wsp., 2006). Anthenelli i wsp. (2008) zauważyli znaczną różnicę w odpowiedzi na leczenie topiramatem w zależności od płci. Mężczyźni otrzymujący topiramat 16 razy częściej osiągnęli długotrwałą abstynencję w porównaniu do kobiet, oraz 4 razy częściej w porównaniu do mężczyzn otrzymujących placebo. Ponadto w grupie mężczyzn leczonych topiramatem zaobserwowano istotniejsze zmniejszenie objawów odstawienia w porównaniu do grupy otrzymującej placebo jak również do obu grup kobiet. Dodatkowo w grupie otrzymującej topiramat zaobserwowano spadek masy ciała w przeciwieństwie do grupy placebo, w której obserwowano jej wzrost.

Topiramat próbowano również stosować w uzależnieniach behawioralnych. Zaobserwowano jego skuteczność w pojedynczych przypadkach kleptomani (Dannon, 2003), niekontrolowanych zakupów (Guzman i wsp., 2007), uzależnieniu od hazardu (Dannon i wsp., 2005) czy kompulsywnych zachowaniach seksualnych (Khazaal i wsp., 2006).

ZABURZENIA ODŻYWIANIA

Otyłość

Zainteresowanie topiramatem jako potencjalnym lekiem w leczeniu otyłości wynikało z obserwacji jego wpływu na masę ciała i apetyt podczas stosowania go w różnych jednostkach chorobowych: padaczkę (Sachdeo i wsp., 1999), migrenie (Storey i wsp., 2001) oraz w chorobie dwubiegunowej (Chengappa i wsp., 2002). Znaczny spadek masy ciała jako efekt uboczny skłonił do dalszych badań mających na celu sprawdzenie przydatności topiramatu w leczeniu otyłości.

W badaniach laboratoryjnych Lalonde i wsp. (2004) zaobserwowali spadek masy ciała i zmniejszenie spożycia pokarmu u samic myszy linii C57BL/6J podczas podawania topiramatu. Podobne wyniki otrzymali Richard i wsp., (2000) w badaniach na szczurach linii Wistar i Zucker. Dodatkowo zwrócili oni uwagę na korzystny wpływ topiramatu na regulację bilansu energetycznego. Analizy wykazały zmniejszenie odkładania tłuszczu i zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej. Dalsze badania wykazały, że oprócz zależnego od dawki istotnego zmniejszenia masy ciała, spada poziom glukozy i trójglicerydów oraz zwiększa się wrażliwość na insulinę u szczurów linii Zucker, będącej powszechnie stosowanym modelem doświadczalnym cukrzycy typu 2. Zaobserwowano również, że topiramat reguluje ekspresję genów związanych z beta-oksydacją (spalaniem) kwasów tłuszczowych poprzez zmniejszenie ekspresji genów

dla ligazy a zwiększenie dla izomerazy i tioesterazy, co sugeruje, że działanie leku związane jest m.in. z metabolizmem lipidów (Liang i wsp., 2006).

Dokładny mechanizm, przez który topiramat wpływa na masę ciała i spożywanie pokarmu pozostaje nadal niezny. Jednak można przypuszczać, że dużą rolę odgrywa tutaj wpływ na receptory glutaminianergiczne, ponieważ w badaniu na zwierzętach wykazano, że stymulowanie podwzgórza bocznego przez glutaminian i agonistów receptora glutaminianergicznego, w tym receptora AMPA i kainowego powoduje intensywny, szybki i zależny od dawki wzrost spożycia pokarmu (Stanley i wsp., 1993).

Badania kliniczne

W 2003 roku Ben-Menachem i wsp. przeprowadzili prospektywne otwarte roczne badanie nad wpływem topiramatu na masę ciała u pacjentów z padaczką, którym topiramat dołączono do innych otrzymywanych już leków przeciwpadaczkowych. Zaobserwowano znaczny spadek masy ciała u ponad 80% leczonych, który średnio wynosił 3 kg po 3 miesiącach i 5,9 kg po roku. Przy czym większy efekt zauważono u osób bardziej otyłych (średnio 4,2 kg/3 miesiące i 10,9 kg/rok), u których dodatkowo zaobserwowano większą tolerancję glukozy. Odnotowano również duże zmniejszenie stężenia cholesterolu oraz leptyny. Podczas badania pacjenci zgłaszali zmniejszenie apetytu w pierwszych trzech miesiącach, jednak później spożycie kalorii wracało do normy przy jednoczesnym dalszym spadku masy ciała (Ben-Menachem i wsp., 2003). Oprócz zmniejszania masy ciała, topiramat dodatkowo obniżał ciśnienie tętnicze krwi (Tonstad i wsp., 2005; Stenlöf i wsp., 2007) oraz poziom hemoglobiny glikowanej HbA(1C), a także wpływał na regulację homeostazy glukozy u osób z nieleczoną cukrzycą typu drugiego (Stenlöf i wsp., 2007).

Inne zaburzenia odżywiania

Topiramat okazał się skutecznym lekiem także w leczeniu innych zaburzeń odżywiania: w bulimii, kompulsywnym objadaniu się oraz w zaburzeniach jedzenia związanych ze snem. Chociaż w tym przypadku dokładny mechanizm działania topiramatu nie jest znany, uważa się, że główną rolę może odgrywać modulacja aktywności układów GABA-ergicznego i glutaminianergicznego, które odpowiadają za kontrolę impulsów.

Efektywność topiramatu w leczeniu bulimii została potwierdzona w kilku randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą. Podczas 10-tygodniowego badania na grupie 69 osób wykazano zmniejszenie częstości epizodów objadania się

w ciągu tygodnia w porównaniu z placebo o 48,2% vs 17,7% i „oczyszczania się” o 43,4% vs 16,6% (Hoopes i wsp., 2003). W innych badaniach stwierdzono również zmniejszenie lęku, depresji i polepszenie ogólnego stanu zdrowia pacjentów (Hedges i wsp., 2003) oraz dodatkowo spadek masy ciała (Nickel i wsp., 2005).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych zaobserwowano skuteczność topiramatu w kompulsywnym objadaniu się. Podczas 14-tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonego na grupie 61 pacjentów zaobserwowano, że topiramat istotnie zmniejszał częstość napadów objadania w porównaniu z placebo (94% vs 46%) i powodował utratę masy ciała średnio o 5,9 kg (McElroy i wsp., 2003). Podobnie znaczny spadek masy ciała i częstości epizodów objadania się uzyskano kilka lat później podczas 16-tygodniowego badania, w którym uczestniczyło 407 osób (McElroy i wsp., 2007).

STRES POURAZOWY

Skuteczność topiramatu w stresie pourazowym (PTSD – *Post-traumatic Stress Disorder*) wykazano w kilku badaniach klinicznych. W badaniu otwartym na 35 ochotnikach z PTSD oceniano wpływ topiramatu, stosowanego zarówno w monoterapii (7 osób) jak i jako leku uzupełniającego (28 osób). Zaobserwowano istotne zmniejszenie koszmarów nocnych u 79% i retrospekcji u 86% badanych. Skuteczność zgłaszało 95% ochotników otrzymujących lek w dawce 75 mg/dobę i 91% otrzymujących 100 mg/dobę (Berlant i van Kammen, 2002).

Podobne wyniki uzyskano 2 lata później, gdzie odnotowano ponad 30-procentową redukcję objawów u połowy badanych po średnio 9 dniach leczenia (Berlant, 2004) i potwierdzono je w badaniu randomizowanym z podwójnie ślełą próbą (Tucker i wsp., 2007).

Przypuszczalnym mechanizmem odpowiedzialnym za podniesienie progu koszmarów i wspomnień, mogącym wyjaśniać skuteczność topiramatu w PTSD jest stabilizacja receptorów AMPA (Zullino i wsp., 2003). Ponadto wiadomo, że w stresie gwałtownie wzrasta stężenie endogennej beta-endorfiny, które następnie stopniowo obniża się aż do wystąpienia jej deficytu, co powoduje, że człowiek odczuwa niepokój, drażliwość i depresję. Hoffman i wsp. (1989) zasugerowali, że przewlekły niski poziom beta-endorfiny w osoczu osób cierpiących na stres pourazowy może odgrywać istotną rolę w patogenezie i utrwalaniu PTSD. Aczkolwiek nie ma jeszcze badań klinicznych,

ale z badań na zwierzętach wynika, że przewlekłe podawanie topiramatu zwiększa poziom endogennej beta-endorfiny, co może odgrywać istotną rolę w leczeniu stresu pourazowego (Zalewska-Kaszubska i wsp., 2007).

CHOROBY PSYCHICZNE

Leki przeciwpadaczkowe od wielu lat stosowane są w terapii choroby dwubiegunowej jako stabilizatory nastroju. Wstępne badania nad topiramatem dowodzą jego skuteczności w terapii epizodów maniакаlnych i mieszanych, szczególnie w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia kolejnych epizodów. Zaobserwowano ponad 50-procentową redukcję objawów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u 8 z 13 hospitalizowanych pacjentów, którym do terapii dołączono topiramat (Bozikas i wsp., 2002).

Również w innych badaniach klinicznych odnotowano znaczne zmniejszenie objawów manii (Calabrese i wsp., 2001; Vieta i wsp., 2003) oraz objawów depresji (Vieta i wsp., 2003). W czasie rocznej terapii topiramatem ok. 90% leczonych zgłaszało zmniejszenie częstości epizodów manii lub depresji (Lykouras i Hatzimanolis, 2004). Niestety nie wszystkie badania potwierdzają skuteczność topiramatu w leczeniu manii u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (Roy Chengappa i wsp., 2006). Dostępne wyniki najnowszych badań wydają się potwierdzać opinie zawarte w przewodnikach klinicznych, wskazujące na to, że nie wszystkie leki przeciwpadaczkowe mogą być skuteczne w terapii manii. Do leków niezalecanych należy obecnie topiramat.

Topiramat próbowano stosować również w schizofrenii, gdzie jego skuteczność została potwierdzona przez dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, w których obserwowano zmniejszenie pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii (Tiihonen i wsp., 2005; Afshar i wsp., 2009).

Główną przyczyną schizofrenii, wg jednej z hipotez, jest nadmierna aktywność układu dopaminergicznego. Zaobserwowano w badaniach laboratoryjnych, że deficyt podjednostki alfa-3 receptora GABA-A prowadzi do wzrostu stężenia dopaminy (Yee i wsp., 2005). Można więc przypuszczać, że jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za skuteczne działanie topiramatu w schizofrenii może być pobudzenie receptorów GABA-A. Zgodnie z inną hipotezą za rozwój schizofrenii odpowiedzialna jest hipofunkcja układu glutaminianergicznego, a szczególnie receptorów NMDA. Według Deutsch i wsp. (2001) zmniejszenie przekąźnictwa glutaminianergicznego

poprzez receptory NMDA prowadzi do zwiększenia tego przekazywania poprzez receptory AMPA i kainowe oraz zmniejszenia sygnału na receptorach GABA. Topiramate poprzez hamowanie aktywności receptorów AMPA i kainowych oraz zwiększanie aktywności receptorów GABA-A może okazać się skutecznym w schizofrenii.

BÓL NEUROPATYCZNY

Ból neuropatyczny może wynikać ze zwiększonej aktywności kanałów sodowych i wapniowych w obwodowych i centralnych szlakach bólowych. W bólach tych obserwuje się także zwiększoną aktywność glutaminianergiczną i osłabione hamujące działanie GABA. Topiramate wpływając na te 4 mechanizmy może być skutecznym lekiem w zmniejszaniu bólu neuropatycznego.

W wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, do których zakwalifikowano 323 pacjentów z bólem neuropatycznym związanym z cukrzycą zaobserwowano, po 12 tygodniach stosowania topiramatu w monoterapii, istotne zmniejszenie natężenia bólu oraz znaczny spadek masy ciała (Raskin i wsp., 2004). W dalszych badaniach potwierdzono długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania topiramatu (Donofrio i wsp., 2005). Mniej skuteczny okazał się topiramate w radikulopatii (ból pochodzenia korzeniowego), gdzie zmniejszenie bólu wykazano u 29 z 42 pacjentów, ale tylko o ok. 19% (Khoromi i wsp., 2005).

Obserwowano również skuteczność topiramatu w neuralgii nerwu trójdzielnego (Gilron i wsp., 2001; Domingues i wsp. 2007), także u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Zvartau–Hind i wsp., 2000).

DRŻENIE SAMOISTNE

Mechanizm działania topiramatu w drżeniu samoistnym nie jest do końca poznany. Można jedynie przypuszczać, że lek ten wzmacnia hamujące działanie GABA na generowanie oscylacyjnych wyładowań dolnego jądra oliwki w pniu mózgu, które odpowiadają za drżenie. Wyładowania te u zdrowych osób znajdują się pod kontrolą hamujących mechanizmów neuronalnych, które u osób z drżeniem samoistnym ulegają zaburzeniu (Deuschl i wsp., 2001). W badaniu 24 pacjentów z drżeniem rąk, którym podawano topiramate w monoterapii (12 osób) lub terapii skojarzonej z innym lekiem, zaobserwowano redukcję drżeń

od 25% do 80% w grupach leczonych topiramatem (Connor, 2002). Skuteczność topiramatu potwierdziło wielośrodkowe badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 208 pacjentów z drżeniem samoistnym o natężeniu od umiarkowanego do dużego. Zaobserwowano istotne zmniejszenie drżenia już po czwartym tygodniu przyjmowania leku (Ondo i wsp., 2006). Również następne badania wykazały dużą skuteczność topiramatu w monoterapii u 62 pacjentów z drżeniem samoistnym (Connor i wsp., 2008).

ZESPÓŁ GILLESA DE LA TOURETTE’A

Retrospektywne badanie dotyczące 453 pacjentów (u 367 zdiagnozowano zespół Gillesa de la Tourette’a), leczonych topiramatem, wykazało u 76,5% umiarkowaną lub znaczną redukcję tików (Kuo i Jimenez-Shahed, 2010). Bardziej dokładne, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą, w którym głównym punktem końcowym była ogólna ocena tików także dało pozytywne wyniki. U 20 spośród 29 pacjentów, którzy ukończyli leczenie topiramatem zaobserwowano znaczne zmniejszenie tików w porównaniu do placebo (Jankovic i wsp., 2010).

PODSUMOWANIE

Topiramate ze względu na wielokierunkowy mechanizm działania wykazuje szeroki zakres działania przeciwdrgawkowego. Obecnie oprócz padaczki został zatwierdzony w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramate jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i wykazującym mniej działań niepożądanych w porównaniu do leków przeciwpadaczkowych starej generacji, a ponadto w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwpadaczkowych powoduje zmniejszenie masy ciała. Zwrócono uwagę, że ze względu na swoje działanie, topiramate powinien być preferowany w profilaktyce migreny u osób z nadwagą czy współistniejącą padaczką, lub chorobą dwubiegunową oraz schizofrenią.

Badania kliniczne potwierdzają możliwość wykorzystania topiramatu również w bólach głowy różnego pochodzenia, uzależnieniach, zaburzeniach odżywiania, bólu neuropatycznym, chorobach psychicznych, stresie pourazowym, drżeniu samoistnym oraz zespole Gillesa de la Tourette’a. Nie należy również pomijać pojedynczych przypadków klinicznych, w których topiramate okazał się skutecznym, ponieważ stwarzają one nadzieję na jeszcze szersze wykorzy-

stanie tego leku w przyszłości. Są to jednak na razie wyniki za mało wiarygodne, żeby mówić o sukcesie, ale mimo tego warto rozpocząć dokładniejsze badania kliniczne.

PIŚMIENNICTWO

- Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, Golchin S, Toghianifar N, Sadeghi M, Talaei M. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 157-62.
- Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *NeuroReport* 2005; 16: 1383-1387.
- Anthenelli RM, Blom TJ, McElroy SL, Keck PE. Preliminary evidence for gender-specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation. *Addiction* 2008; 103: 687-694.
- Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro FL, Guerra de Andrade A. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addict* 2008; 103(12): 2035-2044.
- 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.
- Berlant J. Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 24.
- 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.
- 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.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond R, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D. Topiramate for Migraine Prevention A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 965-973.
- Brighina F, Palermo A, Cosentino G, Fierro B. Prophylaxis of hemicrania continua: two new cases effectively treated with topiramate. *Headache* 2007; 47: 441-3.
- Cacabelos P, Berdei Y, Rivas MT, Riveira C, Conde A, Pascual J. Low versus high doses of topiramate in the preventive treatment of migraine. *Neurologia* 2009; 24: 808-810.
- Calabrese JR, Keck PE, McElroy SL, Shelton MD. A pilot study of topiramate as monotherapy in the treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 340-342.
- Camarda C, Camarda R, Monastero R. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate: Two case reports. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 88-91
- Chengappa KR, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Pappally H, Levin H, Moffa N, Delaney J, Brar JS. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 2002; 1(1): 42-53.
- Cohen AS, Goadsby CJ. Paroxysmal hemicrania responding to topiramate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 96-97.
- Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002; 59(1): 132-4.
- Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in Essential Tremor: Findings from Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trias. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 97-103.
- Dannon PN. Topiramate for the treatment of kleptomania: a case series and review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 1-4.
- Dannon PN, Lowengrub K, Gonopolski Y, Musin E, Kotler M. Topiramate Versus Fluvoxamine in the Treatment of Pathological Gambling A Randomized, Blind-Rater Comparison Study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 6-10.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, et al. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. 2001; 24: 716-735.
- Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Mastropaolo J. A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: therapeutic implications. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 43-9
- Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an Inhibitor of Carbonic Anhydrase Isoenzymes. *Epilepsia* 2000; 41(Supl. I): 35-39.
- Domingues BR, Kuster WG, Aquino HCC. Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(3B): 792-794.
- Donofrio PD, Raskin P, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI. Safety and effectiveness of topiramate for the management of painful peripheral neuropathy in an open-label extension study. *Clin Ther* 2005; 27: 1420-1431
- Fitzgerald LW, Ortiz J, Hamedani AG, Nestler EJ. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. *J Neurosci* 1996; 16: 274-82.
- Flood DG, Choinski M, Marino MJ, Gasior M. Mood stabilizers increase prepulse inhibition in DBA/2Ncrl mice. *Psychopharmacol* 2009; 205: 369-377.
- Gibbs III JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. I): 10-16.
- Gilon 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.
- Guzman CS, Filomensky T, Tavares H. Compulsive buying treatment with topiramate, a case report. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 383-4.
- Hargreaves GA, McGregor IS. Topiramate moderately reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(11): 1900-1907.
- Hedges DW, Reimherr FW, Hoopes SP, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, Capece JA. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 2: improvement in psychiatric measures. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1449-54.
- Herrero AI, Del Olmo N, Gonzalez-Escalada JR, Solis JM. Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABA(A)-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacol* 2002; 42: 210-20.
- Hoffman L, Burges Watson P, Wilson G, Montgomery J. Low plasma beta-endorphin in post-traumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1989; 23: 269-73.
- Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, i wsp. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1335-41.
- Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 70-73.
- Johnson BA. Progress in the Development of Topiramate for Treating Alcohol Dependence: From a Hypothesis to a Proof-of-Concept Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1137-1144.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the

- quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 905–912.
38. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roche JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677-1685.
 39. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, i wsp. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-1651.
 40. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP. A pilot trial of topiramate for treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 233-240.
 41. Khazaal Y, Cornuz J, Bilancioni R, Zullino DF. Topiramate for smoking cessation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 384-388.
 42. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate in the treatment of compulsive sexual behavior: case Report. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 22
 43. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate in Chronic Lumbar Radicular Pain. *J Pain* 2005; 6: 829-836.
 44. Kuo SH, Jimenez-Shahed J. Topiramate in treatment of Tourette syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 32-34.
 45. Lalonde J, Samson P, Poulin S, Deshaies Y, Richard D. Additive effects of leptin and topiramate in reducing fat deposition in lean and obese ob/ob mice. *Physiol Behav* 2004; 80: 415-420.
 46. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Metaanalysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-546.
 47. Liang Y, She P, Wang X, Demarest K. The messenger RNA profiles in liver, hypothalamus, white adipose tissue, and skeletal muscle of female Zucker diabetic fatty rats after topiramate treatment. *Metabolism* 2006; 55: 1411-9.
 48. Lykouras L, Hatzimanolis J. Adjunctive topiramate in the maintenance treatment of bipolar disorders: an open-label study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 843.
 49. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim R, i wsp. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 255-261.
 50. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1039-1048.
 51. Miranda JF, González PAM, Pérez MM, González TD, Cienfuegos EG, Díaz MJA i wsp. Topiramate as add-on therapy in non-respondent alcohol dependant patients: a 12 month follow-up study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 236-42.
 52. Mokhber N, Soltanifar A, Talebi M. The effect of topiramate in the treatment of opioid (heroin) withdrawal. *Eur Psychiatry* 2009; 24(supl. 1): 443.
 53. Nickel C, Tritt K, Muehlbacher M, Pedrosa Gil F, Mitterlehner FO, Kaplan P i wsp. Topiramate treatment in bulimia nervosa patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord* 2005; 38: 295-300.
 54. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF. Topiramate in essential tremor: A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 672-67.
 55. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy. Analgesic and metabolic effects. *Neurology*. 2004; 63: 865-873.
 56. Reis A.D., Castro L.A., Faria R., Laranjeira R. Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 30: 132-135
 57. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000; 16: 961-966.
 58. Roy Chengappa K.N., Schwarzman L.K., Hulihan J.F., Xiang J., Rosenthal N.R. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psych.* 2006; 67: 1698-1706.
 59. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med Arh* 2002; 56: 211-2.
 60. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1882-1887.
 61. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, Davis CB, Schupsky JJ, Raffa RB, Dodgson SJ. Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994; 35: 450-460.
 62. Stanley BG, Ha LH, Spears LC, Dee MG. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Res* 1993; 613: 88-95.
 63. Stenlöf K, Rössner S, Verduyck F, Kumar A, Fitchet M, Sjöström L. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 360-8.
 64. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41: 968–975.
 65. Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 960-8.
 66. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvärinen S, Eronen M, i wsp. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012-5.
 67. Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, Ivleva A, Levy B, Kumar A, Fitchet M. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 243-251.
 68. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA, Rosenthal NR. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 201-6.
 69. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilabert A, Garcia-Pares G, Rodriguez A, Cadavall J, Garcia-Castrillon J, Lusilla P, Ar-rufat F. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 22: 431-435.
 70. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997; 28: 167-179.
 71. Yee BK, Keist R, von Boehmer L, Studer R, Benke D, Hagenbuch N, i wsp.. A schizophrenia-related sensorimotor deficit links alpha 3-containing GABAA receptors to a dopamine hyperfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17154-9.
 72. Zalewska-Kaszubska J, Górska D, Dyr W, Czarnicka E. Effect of repeated treatment with topiramate on the beta-endorphin plasmalevel in rats selectively bred for high and low alcohol preference. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 525–528.
 73. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41(Supl. 1): 52-60.
 74. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1221-1223.

-
75. Zullino DF, Krenz S, Besson J. AMPA blockade may be the mechanism underlying the efficacy of topiramate in PTSD. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 219-20
76. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, Lisak RP, Khan OA. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000; 55: 1587-1588.

Adres korespondencyjny:
Jadwiga Zalewska Kaszubska
Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź,
jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl
