

TOPAMAX - UN MEDICAMENT CU VALENȚE MULTIPLE

D.C. Popescu, V. Bohotin, Cătălina-Roxana Bohotin
Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

Rezumat

Topamax este un medicament antiepileptic de generație nouă care datorită unor mecanisme de acțiune multiple are și o altă serie de indicații terapeutice. Studii recente au demonstrat acțiunea eficientă a Topamax asupra mai multor entități clinice cu mare impact în populația generală cum ar fi: migrena, obezitatea, diabetul, polineuropatiile algice, sindroamele maniaco-depresive, sindroamele de dependență față de alcool, barbiturice și opiacee, tremorul esențial etc. Lucrarea de față își propune o trecere în revistă a acestor indicații cu scopul de a înlesni medicului neurolog utilizarea întregului potențial terapeutic al acestui medicament.

Abstract

Topamax, a new generation antiepileptic drug, through its complex mechanisms of action can be used also in different other diseases. Latest studies demonstrate that Topamax is useful in many diseases such as: migraine, obesity, diabetes mellitus, bipolar disorders, alcohol, barbiturate and opiate withdrawal syndrome, essential tremor. The article is focused on these „non antiepileptic“ indications, trying to help the neurologist to employ all therapeutic effects of topiramate.

Topamax a fost identificat ca medicament cu potențial antiepileptic din 1980. Începând cu anul 1985 se practicau primele testări pe voluntari sănătoși, iar din 1986 se desfășoară primele teste clinice pe pacienți cu epilepsie. Valoarea acestuia este confirmată de FDA în anul 1996 când a fost acceptat ca medicament antiepileptic pe piața americană.

Din punct de vedere farmacocinetic, topiramatul (TPM) se absoarbe rapid după administrarea orală, atingând concentrația plasmatică maximă la 2 ore. Timpul de înjumătățire este de 21 ore. Biodisponibilitatea este de aproximativ 80 % și nu este influențată de aportul alimentar. Este legat de proteinele plasmatică în proporție de 9-17%. Ceea ce arată că o bună parte a medicamentului se află sub formă liberă – activă. De asemenea, acțiunea acestuia nu este influențată de nivelul proteinelor plasmatică sau de administrarea altor medicamente care prezintă o legare plasmatică mai importantă. Se elimină în mare parte sub formă nemetabolizată (70%) prin urină (1, 2).

Din punct de vedere farmacodinamic, se remarcă mecanismul de acțiune complex al TPM; prin interesarea mai multor canale ionice (sodiu și calciu), a unor receptori (GABA, glutamat) și acțiune asupra anhidrazei carbonice (tabelul 1) (3).

TOPAMAXUL ȘI EPILEPSIA

Topamax este folosit ca monoterapie sau în asociere cu alte antiepileptice pentru tratarea epilepsiei parțiale sau generalizate a sindromului Lennox-Gastaut sau sindromului

Tabelul 1

Mecanismul de acțiune al topiramatului

Locul de acțiune	Mecanism de acțiune
Canalele de Na ⁺	Blocarea canalelor de Na și limitarea descărcărilor repetitive voltaj dependente
Receptorii GABA _A	Potențează inhibiția mediată GABA la nivelul receptorilor GABA _A nivel care nu este influențat de benzodiazepine sau barbiturice.
Receptorii glutamat	Blochează neuroexcitabilitatea indusă prin AMPA/kainate glutamat influențând activitatea receptorilor non-NMDA.
Canalele de Ca ⁺⁺	Ușoară reducere a curentului de calciu la nivelul canalelor de calciu voltaj dependente.
Anhidraza carbonică	Inhibă izoenzimele II și IV ale anhidrazei carbonice.

West. Doza minimă eficientă pare a fi 100 mg/zi, la această doză efectul său antiepileptic fiind comparabil cu cel obținut cu 600 mg/zi carbamazepin și 1250 mg/zi acid valproic (4). În măsura în care la această doză crizele nu sunt controlate complet se poate crește progresiv doza până la 400 mg/zi (5).

Deși inițial a fost rezervat pacienților cu vârstă de peste doi ani, studii recente susțin eficacitatea și buna toleranță a acestui medicament și sub această limită. Topiramate a fost folosit în doze de 24-29 mg/kg/zi pentru tratamentul sindromului West reușindu-se o reducere semnificativă a crizelor (6, 7). De asemenea, în asociere cu alte medica-

mente antiepileptice (acid valproic etc) în doze de 2-10 mg/kg/zi, a indus o scădere cu peste 50% a frecvenței crizelor în sindromul Lennox-Gastaut (8).

În afara folosirii în tratarea epilepsiei, TPM s-a dovedit eficient și în afecțiuni ca migrena, obezitatea, sindroamele maniaco-depresive, sindroamele de abținere după alcool, benzodiazepine sau opiacee, neuropatia diabetică, alte neuropatii algice, tremor, neuroprotecție etc.

TOPAMAXUL, MIGRENA ȘI ALTE FORME DE CEFALEE PRIMARĂ

Folosirea TPM în tratamentul profilactic al crizelor migrenoase pleacă de la datele epidemiologice care arată o comorbiditate între această boală și epilepsie. Prevalența epilepsiei printre pacienții migrenosi este de 5,9 % față de 0,5 % în populația generală.

Riscul de migrenă este de 2 ori mai mare la pacienții cu epilepsie, fiind amplificat la pacienții cu epilepsie secundară traumatismelor cranio-cerebrale. Asocierea este independentă față de tipul de criză, vârsta de debut, etiologia, sau antecedentele familiale de epilepsie (9).

Migrena face parte dintre cefaleele primare conform clasificării IHS (International Headache Society) 2003, reprezentând o afecțiune paroxistică manifestată prin simptome neurologice și vegetative (10). Fiziopatologic, au existat mai multe teorii care au încercat să explice apariția cefaleei. Cele mai importante sunt teoria vasculară și respectiv neuronală. Din punct de vedere electrofiziologic, pacienții cu migrenă prezintă modificări caracteristice ale potențialelor evocate (vizuale, auditive, cognitive) caracterizate printr-un deficit de acomodare („habituație” – scăderea fiziologică a amplitudinii răspunsului evocat în blocuri succesive – în cadrul unei stimulări repetitive îndelungate). Această reactivitate particulară prezentă în perioada intercritică (la un interval de cel puțin 2-3 zile de o eventuală criză) este martorul unei scăderi a nivelului de preactivare sau altfel spus o hipoeccitabilitate corticală. Nu se poate afirma cu certitudine dacă atacul migrenos este declanșat sau doar însoțit de o creștere a excitabilității cerebrale, dar cu certitudine aceste modificări au loc în preajma crizei (11). TPM poate interveni tocmai la acest nivel prin proprietățile sale de stabilizare a membranei neuronale împiedicând astfel variațiile importante ale excitabilității cerebrale. În doza de 100 sau 200 mg/zi determină: scăderea frecvenței crizelor migrenoase și scăderea folosirii medicației pentru terapia acută a migrenii. Efectele benefice apar din prima lună de tratament (12, 13).

Cluster headache (cefaleea în ciorchine), o altă formă de cefalee primară, pare și ea să fie influențată favorabil de tratamentul cu TPM în doze de 25 - 75 mg/zi (14).

TOPAMAXUL ȘI OBEZITATEA

Citată inițial ca efect secundar la pacienții cu epilepsie tratați cu TPM, scăderea în greutate pare a constitui un efect terapeutic important. Mecanismul de acțiune se

bazează pe creșterea activității lipoprotein lipazei și scăderea activității leptinelor.

TPM induce o scădere a apetitului, care în formele severe poate ajunge până la anorexie nervoasă (15). În general, induce o scădere a greutateii în medie cu 0,6-1,5 kg/lună, efectul menținându-se stabil pe o perioadă de 12-18 luni de tratament. Scăderea în greutate este cu atât mai importantă cu cât excesul ponderal este mai accentuat (direct proporțional cu indicele de masă corporală) și cu doza de TPM. Efectul este prezent și la copii, fiind de asemenea corelat cu greutatea de la începutul tratamentului. Important de semnalat faptul că în ciuda scăderii ponderale, TPM nu induce o scădere a ritmului de creștere în înălțime (16, 17).

TOPAMAXUL ȘI POLINEUROPATIA DIABETICĂ

Studiile experimentale pe culturi de celule tratate cu ser de la bolnavii diabetici au arătat că TPM are efect neuroprotectiv prin blocarea apoptozei și stimularea proliferării neuronale. De asemenea, induce creșterea lungimii dendritelor având rol în regenerarea nervoasă (18, 19).

Tratamentul cu Topamax timp de zece săptămâni a dus la ameliorarea vitezelor de conducere nervoasă. Nu în ultimul rând, controlul excesului ponderal trebuie avut în vedere în fața unui bolnav diabetic la care se recomandă tratament cu TPM.

TOPAMAXUL ȘI DUREREA

TPM pare de asemenea eficient și în alte forme de neuropatie dureroasă, în special în formele care prezintă și alodinie. TPM s-a dovedit eficient în sindroame algoneurodistrofice, nevralgia de trigemen, nevralgia intercostală (20, 21).

O formă particulară o reprezintă sindroamele algice paroxistice din scleroza multiplă. Acestea cuprind: nevralgia de trigemen, spasmul tonic dureros, disesteziile și paresteziile. Topiramate în doza medie de 340 mg/zi induce o reducere semnificativă a simptomelor algice, dar fără a reuși înlăturarea lor (22).

TOPAMAXUL, SINDROAMELE MANIACO-DEPRESIVE ȘI SCHIZOFRENIA

Substratul fiziopatologic al tulburărilor psihice de tipul sindroamelor maniaco-depresive sau schizofreniei este departe de a fi elucidat, dar pare a implica unele elemente cum ar fi:

- dezechilibrul între una sau mai multe căi de neurotransmisie în care rolul principal îl revine sistemului GABA.
- alterarea transducției semnalului la nivel celular, cu implicarea cascadei de mesageri secunzi și/ sau terțiari, precum și prin implicarea canalelor ionice membranare.
- disfuncționalități la nivelul fosfatidil-inozitolului și sistemelor diglicerol-proteinkinaze (23).

Acționând pe cel puțin două dintre aceste verigi (mediația GABA și canalele ionice), TPM își găsește astfel locul în tratamentul acestor afecțiuni constituind chiar o terapie de elecție în cazul sindroamelor bipolare asociate cu obezitate (24, 25).

TOPAMAXUL ȘI SINDROAMELE DE DEPENDENȚĂ FAȚĂ DE BARBITURICE, OPIACEE, ALCOOL

Topiramatul pare a fi eficient în tratarea sindromului de dependență la benzodiazepine. Ca mecanism de acțiune se presupune efectul de blocare a creșterii glutamatului, dar nu sunt excluse și modularea neuronilor noradrenergici de la nivelul locus coeruleus. Prin același mecanism, inhibarea receptorilor AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid), topiramatul acționează și în cazul dependenței la preparate opiacee (26).

Topiramatul pare a fi foarte eficient în tratarea crizelor tonico – clonice apărute în contextul sindromului de abinență la alcool.

Topiramatul (până la 300 mg/zi) este superior față de placebo ca terapie adjuvantă în tratamentul dependenței de alcool (27).

TOPAMAXUL ȘI TREMORUL

Deși sunt necesare studii suplimentare, TPM în doze de 200–400 mg/zi pare a fi eficient în tratamentul tremorului cerebelos și al tremorului esențial (28, 29).

TOPAMAXUL ȘI NEUROPROTECȚIA

Alături de alte medicamente antiepileptice noi (lamotrigin, tiagabin), TPM prezintă un potențial neuroprotector atât în cazul crizelor de epilepsie cât și în unele boli neurodegenerative. TPM traversează bariera hemato-encefalică și scade eliberarea de glutamat după traumatisme cranio-cerebrale prezentând un efect neuroprotector. Studii experimentale pe culturi de celule au arătat un efect protector asupra celulelor nervoase expuse la acțiunea toxică a dozelor crescute de glutamat (30, 31).

CONCLUZII

Prin spectrul său foarte larg, TOPAMAX reprezintă o soluție terapeutică eficientă în câteva dintre principalele maladii generatoare de probleme de sănătate publică: epilepsia, migrena, excesul ponderal, dependența de alcool, sindroamele bipolare, neuropatia diabetică etc.

BIBLIOGRAFIE

- Garnett WR** – Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 1: S61-5.
- Johannessen SI** – Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1997; 38 Suppl 1: S18-23.
- Bazil CW** – New antiepileptic drugs. *Neurolog*, 2002 Mar; 8(2): 71-81.
- Ben-Menachem E și colab** – Topiramate as first-line monotherapy: Tolerabilitz and safety in 1000 + patients. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003 Lisbon, Portugal.
- Arroyo S** – Topiramate (TPM): Effective as monotherapy in dose-response study in newly diagnosed epilepsy. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003 Lisbon, Portugal.
- Ormrod D, McClellan K** – Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs*, 2001; 3(4): 293-319.
- Thijs J, Verhelst H, Van Coster R** – Retrospective study of topiramate in a paediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. *Acta Neurol Belg*, 2001 Sep; 101(3): 171-6.
- Alva Moncayo E, Ruiz Ruiz A** – The value of topiramate used with conventional schemes as an adjunctive therapy in the treatment of Lennox Gastaut syndrome. *Rev Neurol*, 2003 Mar 1-15; 36(5): 453-7.
- Andermann E, Andermann F** – In: Andermann FA, Lugaresi E, eds. *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworths, 1987: 281-291; Ottman R, Lipton RB. *Neurology*, 1994; 44: 2105-2110.
- Olesen J, Goadsby P, Steiner T** – The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Lancet Neurol*, 2003 Dec; 2(12): 720.
- Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A** – Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiological significance. *Clin Neurophysiol*, 2003 Jun; 114(6): 955-72.
- Brandes et al** – Topiramate in the prevention of migraine headache: A double-blind, placebo-controlled parallel study. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003 Lisbon, Portugal.
- Lainez MJA et al** – Efficacy and safety of topiramate in migraine prevention: A double-blind, placebo-controlled dose-response trial. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003 Lisbon, Portugal.
- Lainez MJA et al** – Safety assessment of topiramate in migraine prevention Pooled results from over 1500 patients. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003 Lisbon, Portugal.
- Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagg A, Smith U** – Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res*, 2003 Apr; 11(4): 556-62.
- Reife R, Pledger G, Wu SC** – Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 1: S66-71.
- Neto W et al** – Topiramate, valproate and carbamazepine monotherapy: Weight change patterns in patients with newly diagnosed epilepsy. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003, Lisbon, Portugal.
- Vinik AI et al** – Neuroprotective effects of novel neurotherapeutic topiramate in diabetic patients. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003, Lisbon, Portugal.
- Thienel U et al** – Effect of topiramate on diabetic control and weight in diabetic patients. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003 Lisbon, Portugal.
- Gilron I, Booher SL, Rowan JS, Max MB** – Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol*, 2001 Mar-Apr; 24(2): 109-12.
- Bajwa ZH, Sami N, Warfield CA, Wootton J** – Topiramate relieves refractory intercostal neuralgia. *Neurology*, 1999 Jun 10; 52(9): 1917.

22. **D'Aleo G, Sessa E, Di Bella P, Rifici C, Restivo DA, Bramanti P** – Topiramate modulation of R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients suffering paroxysmal symptoms. *J Neurol*, 2001 Nov; 248(11): 996-9.
23. **Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE** – Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63 Suppl 3: 5-9.
24. **Hosak L, Libiger J** – Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry*, 2002 Nov; 17(7): 371-8.
25. **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 Oct; 26(6): 1035-9.
26. **Cheseaux M, Monnat M, Zullino DF** – Topiramate in benzodiazepine withdrawal. *Hum Psychopharmacol*, 2003 Jul; 18(5): 375-7.
27. **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(4): 211-2.
28. **Hulihan et al** – Topiramate in essential tremor: Pooled data from a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *25th International Epilepsy Congress*, Oct 2003, Lisbon, Portugal.
29. **Sechi G, Agnetti V, Sulas FM, Sau G, Corda D, Pitzolu MG, Rosati G** – Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003 Sep; 27(6): 1023-7.
30. **Alves OL, Doyle AJ, Clausen T, Gilman C, Bullock R** – Evaluation of topiramate neuroprotective effect in severe TBI using microdialysis. *Ann N Y Acad Sci*, 2003 May; 993: 25-34; discussion 48-53.
31. **Trojnar MK, Malek R, Chroscinska M, Nowak S, Blaszczyk B, Czuczwar SJ** – Neuroprotective effects of antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol*, 2002 Nov-Dec; 54(6): 557-66.