

تاپیرامیت (Tapiramate)

داروی مکمل برای درمان تشنج‌های موضعی

ترجمه: دکتر سیدمحمد صدر

داروهای ضد صرع تفاوت دارد. این دارو احتمالاً از طریق بستن کانالهای سدیم که باعث جلوگیری از گسترش فعالیت تشنجی می‌شود و هم چنین از طریق افزایش سیناپس‌های گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) که یک نوروترانسمیترمهاری است عمل می‌کند. تاپیرامیت هم چنین باعث قطع انتخابی انتقال عصبی مربوط به گیرنده‌های گلوتامات می‌شود، هرچند که اهمیت بالینی آن در جلوگیری از تشنج مشخص نیست. تاپیرامیت یک مهارکننده ضعیف کربنیک انیدراز است ولی بنظر نمی‌رسد که این اثر به اعمال ضد صرعی آن کمک کند. ۲-۴ ساعت پس از مصرف خوراکی تاپیرامیت، حدود ۸۰٪ آن جذب شده و سطح

تاپیرامیت داروی جدیدی است که برای درمان صرع در بزرگسالان مصرف می‌شود. این دارو بعنوان درمان کمکی در حملات تشنجی موضعی یا یابدون عمومی شدن ثانویه و آنهایی که توسط داروهای خط اول به خوبی کنترل نشده‌اند تأیید شده است. تاپیرامیت سومین داروی کمکی جهت درمان صرع است که در چهار سال گذشته وارد بازار شده است. آیا این دارو جایگاه ویژه‌ای در درمان صرع دارد؟

فارماکولوژی

تاپیرامیت یک مونوساکارید جایگزین شده با سولفامیت است که از نظر ساختمان با سایر

پلاسمایی آن به حداکثر می‌رسد. غذا ممکن است باعث تاخیر در جذب آن شود ولی میزان جذب را کاهش نمی‌دهد. در اغلب داوطلبان سالم، مقدار زیادی از تاپیرامیت تغییر نیافته و متابولیت‌های آن که غیر فعال هستند توسط کلیه دفع می‌شوند. نیمه عمر دفعی دارو ۲۳-۱۹ ساعت است. حدود ۱۵٪ تاپیرامیت به پروتئین پلازما متصل می‌شود. رابطه بین غلظت پلاسمایی تاپیرامیت و اثر بخشی آن ضعیف بوده و به همین دلیل ارزیابی سطح خونی تاپیرامیت جهت تعیین دوز مثمر ثمر نخواهد بود.

اثر بخشی

در سه آزمایش تصادفی دوسویه کور و تحت کنترل با دارونما (فقط خلاصه دو آزمایش منتشر شده است)، تمامی ۱۶۳ بیمار مبتلا به صرع موضعی مقاوم علاوه بر داروی ضد صرع معمولی خود، ۴۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم، دوبار در روز، تاپیرامیت با دارونما دریافت کردند. میزان تشنج در ۴۷-۲۵ درصد بیمارانی که تاپیرامیت مصرف کرده بودند و در ۱۰-۰ درصد بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند، به کمتر از نصف رسید.

تاپیرامیت یک مونوساکارید جایگزین شده با سولفامیت است که از نظر ساختمان با سایر داروهای ضد صرع تفاوت دارد.

نتیجه بررسی اطلاعات مربوط به این مطالعه و دو آزمایش دیگر تصادفی و تحت کنترل با دارونما (بر روی ۵۳۴ بیمار) که فقط خلاصه آنها

منتشر شده، این است که تاپیرامیت در مقایسه با دارونما موثرتر بوده است. در این راستا کاهش میزان تشنج عمومی ثانویه، (به ترتیب ۷۶٪ در مقابل ۲۶٪)، کاهش تشنج موضعی پیچیده (به ترتیب ۴۱٪ در مقابل ۲٪) و تشنج موضعی ساده (به ترتیب ۵۸٪ کاهش در مقابل ۱۵٪ افزایش) بوده است. تشنج در ۱۹٪ بیماران دریافت کننده تاپیرامیت تا ۷۵٪ کاهش یافت در حالیکه این میزان کاهش فقط در ۳٪ بیماران مصرف کننده دارونما مشاهده گردید و ۴٪ از بیماران دریافت کننده تاپیرامیت از تشنج خلاص شدند، در حالیکه این میزان نسبت به دارونما صفر بود. خلاصه‌ای از نتایج ۵ آزمایش که در بروشور مربوط به تاپیرامیت منتشر شده است، نشان می‌دهد که اثر تاپیرامیت با دوز بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم در روز احتمالاً افزایش نخواهد یافت. مطالعات منتشر شده‌ای مبنی بر مقایسه اثر تاپیرامیت با داروهای ضمیمه دیگر مثل لاموتریجین Lamotrigine و گاباپنتین Gabapentin وجود ندارد. مصرف تاپیرامیت در کودکان زیر ۱۲ سال مجاز نیست.

آثار ناخواسته

آخرین بروشور تبلیغاتی مربوط به تاپیرامیت، رایج‌ترین حوادث ناخواسته را که در آزمایشات بالینی بر روی ۳۶۰ بیمار بوقوع پیوسته ارائه می‌دهد. آثار اصلی شامل گیجی (۲۲٪ بیماران)، خستگی (۲۹٪)، خواب آلودگی (۲۴٪)، تفکر غیر عادی مثل کندذهنی و عدم توانایی فکر کردن (۲۳٪)، تمرکز ناقص (۱۴٪)، تیرگی شعور (۱۷٪)، آتاکسی (۱۹٪) و بی‌حسی قسمت تحتانی بدن (۱۵٪) بوده است. ارزیابی

آثار ناخواسته بر روی عمل آگاهی و شناخت بوسیله این اطلاعات مشکل است. در چهارماه اول درمان، به دلیل ایجاد آثار ناخواسته ۱۴٪ بیماران دریافت کننده تاپیرامیت و ۳/۵٪ بیماران دریافت کننده دارونما، درمان را قطع کردند. اطلاعات دارویی ارائه شده حاکی از آن است که تاپیرامیت ممکن است باعث تحریک پذیری، بی‌ثباتی احساسی و افسردگی شود. کمیته

۹۹ رابطه بین غلظت پلاسمایی تاپیرامیت و اثر بخشی آن ضعیف بوده و به همین دلیل ارزیابی سطح خونی تاپیرامیت جهت تعیین دوز مثرتر نخواهد بود. ۶۶

دارویی انگلستان گزارشاتی نیز در مورد علائم روانی شامل حالت تهاجمی (۳ مورد)، سرخوشی (۲ مورد)، رفتار غیر عادی (۲ مورد) و سایکوز (۱ مورد) دریافت کرده است.

مروری بر آثار ناخواسته تاپیرامیت که خلاصه آن منتشر شده، مشخص می‌سازد که ۸۰ - ۹۰ درصد آثار در زمان شروع درمان و در موقع تنظیم دوز دارو اتفاق افتاده است. نویسندگان این گزارش پیشنهاد می‌کنند که ممکن است سرعت زیاد در تنظیم دوز دارو باعث نوعی از سمیت‌ها شود. با این وجود بعضی از مشاورین پزشکی دریافتند که تعدادی از بیماران توان تحمل دارو راحتی با تغییرات کمتر نیز ندارند.

کاهش وزن تا ۷٪ در بعضی از بیماران دیده شد. دلیل این کاهش مشخص نیست. این کاهش وزن در سه ماهه اول درمان آغاز شد. تشکیل سنگ کلیه نیز بعضاً گزارش شده است.

احتیاطها

تاپیرامیت در حیوانات تراژونیک است. بطور کلی این دارو نباید توسط زنان حامله یا زنانی که استعداد حاملگی دارند و از داروهای ضدبارداری موثر استفاده نمی‌کنند، مصرف شود. ترشح تاپیرامیت در شیر مشخص نیست ولی زنان مصرف کننده تاپیرامیت جهت احتیاط نباید شیر بدهند. به بیمارانی که سابقه شخصی یا فامیلی ابتلا به سنگ کلیه و افزایش کلسیم ادرار دارند، باید توصیه شود که در موقع مصرف تاپیرامیت مایعات بیشتری بنوشند.

تداخلهای دارویی

فنی‌توئین و کاربامازپین غلظت پلاسمایی تاپیرامیت را کاهش می‌دهند. تاپیرامیت ممکن است غلظت پلاسمایی فنی‌توئین را افزایش دهد (احتمالاً از طریق مهار ایزوفورم CYP₂C 19 سیتوکرم P 450).

۹۹ مروری بر آثار ناخواسته تاپیرامیت که خلاصه آن منتشر شده، مشخص می‌سازد که ۸۰ - ۹۰ درصد آثار در زمان شروع درمان و در موقع تنظیم دوز دارو اتفاق افتاده است. ۶۶

تاپیرامیت هم چنین ممکن است غلظت پلاسمایی دیگوکسین را کاهش دهد. به نظر می‌رسد که تداخل بالینی مشخصی ما بین سدیم و پروت و تاپیرامیت وجود نداشته باشد. اثر بخشی قرصهای ترکیبی ضدحاملگی خوراکی ممکن است بوسیله تاپیرامیت کاهش یابد و بانوانی که قرص ضدحاملگی مصرف می‌کنند،

احتمالاً به قرصهایی نیاز دارند که حداقل دارای ۵۰ μg استروژن باشد.

مقدار مصرف

تاپیرامیت بصورت قرصهای ۲۵ میلی گرمی، ۵۰ میلی گرمی، ۱۰۰ میلی گرمی و ۲۰۰ میلی گرمی در دسترس است. بر مبنای آزمایش‌های گزارش شده، اغلب بیماران به دوزی از دارو که مابین ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم در روز می‌باشد و به صورت دو دوز منقسم در روز مصرف می‌شود، نیاز دارند. اطلاعات دارویی منتشر شده توصیه می‌کنند که مصرف دارو با ۵۰ میلی گرم دو بار در روز شروع شود و بعد از یک هفته به ۱۰۰

تاپیرامیت نباید توسط زنان حامله یا زنانی که استعداد حاملگی دارند و از داروهای ضدبارداری موثر استفاده نمی‌کنند، مصرف شود.

میلی گرم دو بار در روز افزایش یابد و سپس دوز تام روزانه در هفته به ۲۰۰ میلی گرم افزایش یابد تا حملات تشنجی کنترل شود و آثار ناخوسته از بین برود (حداکثر تا ۸۰۰ میلی گرم روزانه). در صورتیکه بیماران تاب تحمل این روش درمانی را نداشتند می‌بایست از افزایش دوز خودداری کرد و یا اینکه فواصل مصرف دارو را افزایش داد. بسیاری از مشاورین پزشکی برای تعیین دوز مناسب زمان بیشتری را توصیه می‌نمایند: شروع با ۵۰-۲۵ میلی گرم روزانه، افزایش هفتگی یا دو هفته یکبار دوز روزانه تا ۵۰-۲۵ میلی گرم (حداکثر تا ۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز)، سپس افزایش هفتگی یا دو هفته یکبار ۱۰۰

نام دارو	میزان مصرف روزانه	هزینه
تاپیرامیت	۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز	۶۰/۵ پوند
گاباپنتین	۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز	۵۱/۵ پوند
لاموتریجین	۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز	۵۸/۵ پوند
ویگابترین	۱ گرم دو بار در روز	۵۰ پوند

میلی گرم تا حداکثر مصرف دوز روزانه به ۸۰۰ میلی گرم برسد. بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی و کسانی که داروی القا کننده آنزیم کبد را مصرف نمی‌کنند، احتمالاً نیاز به روش تعیین دوز آرامتر (با افزایش دو هفته یکبار) و دوز ثابت پائین‌تری دارند. سن و نارسایی کبدی آثار کمی بر روی کینتیک تاپیرامیت دارند. بطور کلی در زمان قطع تاپیرامیت، دوز تام روزانه نباید به میزان بیش از ۱۰۰ میلی گرم در هفته کاهش یابد تا از امکان عود حملات تشنجی جلوگیری به عمل آید. با این وجود بعضی از بیماران، قطع دارو با سرعت بیشتر را تحمل می‌کنند.

نتیجه:

تاپیرامیت یک داروی کمکی موثر در درمان صرع موضعی مقاوم بزرگسالان می‌باشد. این دارو می‌تواند به عملکرد ادراک یا شناخت آسیب برساند و باعث کندی ذهن و یا تمرکز ناقص و بعضاً سنگ کلیه شود. تاپیرامیت، در مطالعات بالینی با دیگر داروهای مکمل ضد صرع مقایسه نشده است. تا انجام مطالعات مقایسه‌ای، جایگاه تاپیرامیت به عنوان درمان مکمل در بیماری صرع مشخص نیست.

منبع:

Topiramate - ADD - On Drug for Partial Seizures; DTB; 1996; 34: 62 - 64