

افزودن توپیرامات به درمان اسکیزوفرنی: کار آزمایی بالینی دوسوکور

دکتر سید غفور موسوی*، دکتر شراره گلچین**، دکتر حمید افشار***،
دکتر حمیدرضا روح افزا****

* گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** دستیار گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** استادیار گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
**** روان‌پزشک، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان

تاریخ دریافت: ۸۶/۲/۳

تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۱۴

چکیده:

به کارگیری آنتاگونیست‌های گلوتامات، مانند توپیرامات، بر اساس تئوری گلوتامات در اسکیزوفرنی پیشنهاد شده است؛ خواص این دارو نیز خود مشوق مطالعه و تحقیق در زمینه‌ی استفاده از آن برای درمان اسکیزوفرنی می‌باشد.

مقدمه:

این کارآزمایی بالینی، دوسوکور و تصادفی با گروه کنترل دارونما، بر روی بیماران ۱۸ تا ۴۵ ساله اسکیزوفرن تحت درمان با کلوزاپین (حداقل ۱۰۰ میلی‌گرم) انجام شد. ابتدا، اطلاعات پایه شامل علائم حیاتی، قد، وزن، وضعیت مصرف سیگار، مشخصات دموگرافیک، سوابق روان‌پزشکی، سابقه‌ی درمان‌های طبی و عوارض جانبی دارویی ثبت گردید. سپس بیماران به شکل تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و توپیرامات (۲۵ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) و دارونما به درمان آن‌ها اضافه شد. اثر بخشی درمان با کمک مقیاس علائم مثبت و منفی (PANSS)، تحمل و عوارض داروها در روزهای صفر (آغاز)، ۲۸ و ۵۶ بررسی گردید.

روش‌ها:

امتیازهای کلی PANSS در گروه توپیرامات ۹۶/۸۷ (۸۵/۳۷-۱۰۸/۳۷)، ۸۵/۶۸ (۷۴/۶۷-۹۶/۷۰) و ۷۶/۸۷ (۶۶/۰۶-۸۷/۶۹) در مقایسه با گروه دارونما ۱۰۱/۸۷ (۹۰/۳۷-۱۱۳/۳۷)، ۱۰۰/۳۱ (۸۹/۲۹-۱۱۱/۳۲) و ۱۰۰/۵۶ (۸۹/۷۴-۱۱۱/۳۷) به ترتیب در روزهای صفر، ۲۸ و ۵۶ (با فاصله اطمینان ۹۵٪) بود. آنالیز مدل خطی کلی (GLM) نشان داد در بیماران گروه توپیرامات کاهش قابل توجه امتیاز در تمام اجزای علائم مثبت، علائم منفی و سایکوپاتولوژی کلی (PANSS) مشهود است.

یافته‌ها:

توپیرامات، به خصوص با توجه به تأثیر آن بر روی علائم منفی و کنترل افزایش وزن ناشی از مصرف داروهای آنتی سایکوتیک، می‌تواند به عنوان یک درمان مؤثر کمکی در کنترل علائم اسکیزوفرنی مطرح باشد.

نتیجه گیری:

توپیرامات، اسکیزوفرنی، علائم مثبت، علائم منفی و سایکوپاتولوژی کلی، کارآزمایی بالینی. واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۹

تعداد جدول‌ها: ۲

تعداد نمودارها: ۲

تعداد منابع: ۲۵

دکتر سید غفور موسوی، گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان.

آدرس نویسنده‌ی مسئول:

E-mail: mousavi@med.mui.ac.ir

مقدمه

تئوری‌های متنوعی درباره نوروترانسمیترهای درگیر در اختلال اسکیزوفرنی و بهترین رژیم‌های درمانی آن مطرح شده، ولی هنوز هیچ درمان ایده‌آل و کاملی برای کنترل تمام علائم اسکیزوفرنی معرفی نشده است. لذا مطالعه در این چهارچوب ضروری به نظر می‌رسد (۱).

عدم کفایت نسبی آنتاگونیست‌های دوپامین برای درمان بعضی از علائم اسکیزوفرنی بسیاری از پژوهشگران را بر آن داشته است تا سایر مسیرهای عصبی را در پاتوفیزیولوژی بیماری دخیل بدانند. به خصوص بسیاری از تئوری‌های جدید، طی سال‌های اخیر، مطرح کننده نقش آمینواسیدهای تحریکی به عنوان نوروترانسمیترهای دخیل در سایکوز بوده‌اند (۲-۳).

گلوتامات، به عنوان یک نوروترانسمیتر تحریکی اصلی در مغز، واسطه‌ی مهمی در مسیرهای عصبی کورتیکو-کورتیکال، کورتیکو-سابکورتیکال و تالاموکورتیکال می‌باشد (۴). در مطالعات مختلف، کاهش، عدم تغییر یا افزایش سطح گلوتامات آزاد در مقایسه با گروه کنترل در بیماران اسکیزوفرن گزارش شده است (۵)؛ افزایش غلظت گلوتامات در بافت مغز بیماران اسکیزوفرن هماهنگی واضح با نقص آزادسازی پیش‌سیناپسی این اسید آمینه دارد. کاهش سطح گلوتامات نشانه دژنراسیون پایانه‌های عصبی گلوتامینرژیک است (۵). تئوری افزایش فعالیت گلوتامات در اسکیزوفرنی بر اساس مطالعات انجام شده روی مغز بیماران پس از مرگ و همچنین فقدان اثر آگونیست‌های گلوتامات به عنوان داروهای ضد جنون مطرح شده است (۴).

خواص توپیرامات مشوق مطالعه و پژوهش برای درمان اسکیزوفرنی است (۶). این دارو با تقویت واسطه‌های عصبی گاباثرژیک و مهارکردن اثرات

تهییجی-تخریبی گلوتامات در سطح کانال‌های گلوتاماتی، آلفا ۳- هیدروکسی ۵- متیل ایزوکسازول ۴- پروپیونیک اسید (AMPA) و کینات (KA) تأثیر خود را نشان می‌دهد (۷).

مطالعات اندکی در زمینه ارزیابی کفایت توپیرامات روی بیماران اسکیزوفرن وجود دارد؛ همچنین تأثیر افزودن توپیرامات بر درمان معمول آنتی‌سایکوتیک اسکیزوفرنی در مقایسه با دارونما مورد بررسی و مطالعه قرار نگرفته است. برای تعیین کفایت و تحمل توپیرامات در بیماران دچار اسکیزوفرنی مزمن با افزودن دارو بر درمان کلوزاپین، ما این کارآزمایی بالینی دوسوکور با کنترل دارونما را طراحی نمودیم.

روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور با گروه کنترل دارونما در دو بیمارستان روان‌پزشکی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. درباره مداخلات لازم در مطالعه به بیماران یا فامیل آن‌ها توضیح داده شد و رضایت‌نامه کتبی از آنان اخذ گردید.

مصاحبه روان‌پزشکی بر اساس (DSM-TV-TR) انجام گردید (۸) و بیماران اسکیزوفرن ۱۸ تا ۴۵ سال که تحت درمان کلوزاپین حداقل از دو هفته قبل از شروع مطالعه با دوز حداقل ۱۰۰ میلی‌گرم در روز ($\geq 100\text{mg/day}$) بودند، وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که دچار سایر اختلالات محور ۱ یا ۲، تحت درمان با داروهای تثبیت کننده خلقی یا سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک بودند یا به سایر وضعیت‌های مزمن طبی مانند اختلال کلیه یا سنگ کلیه یا عوارض جدی دارویی مبتلا داشتند، از مطالعه حذف شدند. در

کمی PANSS در روزهای صفر (آغاز)، ۲۸ و ۵۶ صورت گرفت. بیمارانی که بر اساس مصاحبه روان‌پزشکی و علائم بالینی بهبودی داشتند، مرخص شدند و توسط مددکار اجتماعی پی‌گیری لازم برای ادامه حضور آنان در پژوهش انجام گرفت. علائم حیاتی و عوارض جانبی در طی مدت بستری روزانه کنترل و طی روزهای صفر، ۲۸ و ۵۶ ثبت گردید. اطلاعات آزمایشگاهی شامل شمارش WBC، هموگلوبین، قند، اوره، کراتینین و تست‌های فعالیت کبد تعیین و در روزهای صفر، ۲۸ و ۵۶ ثبت گردید. یک فرد آموزش‌دیده با ابزار استاندارد، در حالی که بیماران با لباس سبک و بدون کفش بودند، وزن و قد را اندازه‌گیری نمود. اندکس توده بدنی (BMI) با تقسیم وزن بر مربع قد (Kg/m^2) محاسبه گردید (۱۰). اطلاعات در نرم افزار SPSS-13 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و به منظور اثبات تصادفی بودن انتخاب نمونه‌ها، تست t-Student برای مقایسه سن، سن در زمان اولین بستری، تعداد بستری‌ها، مدت بیماری و BMI و همچنین تست Chi-Square برای مقایسه جنسیت و وضعیت مصرف سیگار بین گروه مورد و شاهد در زمان صفر (آغاز) انجام گردید. تست فیشر برای مقایسه عوارض جانبی بین دو گروه به کار برده شد. همچنین از آنالیز مدل خطی عمومی (GLM) برای سنجش تفاوت‌های بین گروهی و داخل گروهی در تمام مقاطع PANSS (امتیاز کلی و اجزای آن) استفاده شد. سی و دو بیمار به شکل تصادفی در دو گروه توپیرامات یا دارونما تقسیم شده بودند و درمان به عنوان یک عامل بین گروهی (Between-Subject) که بیماران را به دو گروه تقسیم می‌کرد، لحاظ شد. بیماران با PANSS سه مرتبه در روزهای صفر، ۲۸ و ۵۶

حین انجام پژوهش، از ۳۶ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه، چهار نفر حذف شدند که ناشی از عدم تمایل به شرکت در مطالعه یا مشکلات جسمی یا طبی بود (شکل ۱). اطلاعات پایه شامل علائم حیاتی، قد، وزن، وضعیت مصرف سیگار، ویژگی‌های دموگرافیک، سابقه روان‌پزشکی، سابقه درمان و عوارض جانبی دارویی ثبت شد. مقیاس علائم مثبت و منفی (PANSS) برای ارزیابی شدت علائم اسکیزوفرنی مورد استفاده قرار گرفت (۹). مقیاس دارای ۳۰ معیار برای سنجش علائم مثبت (۷ آیتم)، علائم منفی (۷ آیتم) و سایکوپاتولوژی کلی (۱۶ معیار) می‌باشد. بیماران به شکل تصادفی، با کمک نرم افزار اعداد تصادفی در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. یک گروه کلوزاپین و توپیرامات دریافت کردند و گروه دیگر کلوزاپین و دارونما. توپیرامات با مقدار ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز شروع شد و هر ۳-۴ روز ۲۵ میلی‌گرم افزایش یافت تا به حداکثر ۳۰۰ میلی‌گرم رسید. مقدار دارو بر اساس میزان تحمل و علائم و عوارض جانبی بیمار تنظیم گردید و هر زمان لازم بود، بنزودیازپین‌ها (لورازپام) به عنوان درمان همراه، با حداکثر دوز ۴ میلی‌گرم در روز استفاده شد. قرص‌های دارونما توسط شرکت دارویی آریا (تولید کننده قرص‌های توپیرامات) با همان ظاهر و مشخصات داروی اصلی تهیه شد. با در نظر گرفتن دوسوکوری مطالعه، پژوهشگر تقسیم کننده بیماران به دو گروه، نقشی در برنامه درمانی یا تکمیل پرسش‌نامه‌ها نداشت. روان‌پزشک مسئول درمان و پژوهشگر تکمیل‌کننده PANSS نیز از نوع درمان بیماران اطلاعی نداشتند. پی‌گیری بیماران با استفاده از شماره (کد) بیمار صورت می‌گرفت. بررسی کفایت و اثرات درمانی با

جدول ۱. مقایسه‌ی فراوانی (درصد) مشخصات پایه در دو گروه مطالعه

P value	Clozapin + Placebo N=16	Clozapine+Topiramate N=16	مشخصات
۰/۷۴۲*	۳۸/۱±۴/۶	۳۷/۵±۵/۷	سن (برحسب سال)
۰/۲۵۴**	۱۱(۶۸)	۹(۵۶)	جنس
۰/۷۵۷*	۲۰/۷۲±۷/۶۸	۲۱/۴۱±۴/۸۴	سن در اولین بستری
۰/۲۲۹*	۷/۱۴±۵/۳۱	۹/۷۲±۵/۸۱	تعداد دفعات بستری
۰/۸۵۵*	۱۸/۱±۵/۴	۱۷/۷±۷/۸	مدت بیماری
۰/۳۵۳**	۱۰(۶۲)	۱۲(۷۵)	وضعیت سیگار کشیدن
۰/۶۵۲*	۲۵/۲۱±۴/۴۲	۲۴/۱۲±۳/۳۵	اندکس توده بدنی (برحسب Kg/m ²)

تفاوت معنی داری بین دو گروه در ارزیابی پایه امتیاز علائم مثبت، علائم منفی، سایکوپاتولوژی عمومی و نمره‌ی کل PANSS مشاهده نشد (جدول ۲).

سنجش شدند. برای هر ارزیابی فوق، امتیازها در متغیرهای مجزا ثبت شد و یک عامل درون گروهی (Within-Subject) در سه سطح از سه ارزیابی مشخص گردید. آنالیز Pair wise با استفاده از آزمون t-Student و آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney برای سنجش و مقایسه هر مقطع زمانی انجام گرفت.

یافته‌ها

در مجموع، ۳۲ بیمار اسکیزوفرن (شامل ۲۰ مرد و ۱۲ زن)، با متوسط سن ۳۷/۹±۵/۱ سال و طول مدت بیماری ۱۷/۹±۶/۸ سال، به شکل تصادفی در دو گروه ۱۶ نفری (کلوزاپین+ توپیرامات و کلوزاپین + دارونما) قرار گرفتند. تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر سن، جنس، سن بیمار در زمان اولین بستری روان‌پزشکی، تعداد بستری روان‌پزشکی، مدت بیماری، وضعیت مصرف سیگار و BMI در شروع مشهود نبود (جدول ۱).

جدول ۲. تحلیل تغییرات PANSS در روزهای ۲۸ و ۵۶ در گروه‌های دارونما و توپیرامات

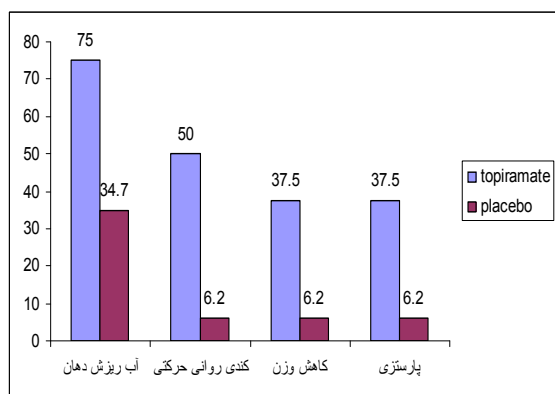
P value	t	Clozapine + Placebo	Clozapine + Topiramate	
				علائم مثبت
۰/۸۲	۰/۲۲	۲۳/۵۰±۷/۸۴	۲۴/۰۶±۶/۱۹	پایه
*۰/۰۸۷	-۱/۷۶	-۰/۷۵±۳/۸۲	-۳/۰۶±۳/۵۶	تغییرات بعد از ۲۸ روز
۰/۰۰۲	-۳/۳۰	-۰/۵۶±۴/۴۱	-۵/۶۸±۴/۳۶	تغییرات بعد از ۵۶ روز
				علائم منفی
۰/۳۸	-۰/۸۸	۲۷/۶۸±۱۰/۱۳	۲۴/۷۵±۸/۵۳	پایه
*۰/۰۱۸	-۲/۵۵	-۱/۰۰±۱/۶۳	-۳/۳۱±۳/۲۳	تغییرات بعد از ۲۸ روز
<۰/۰۰۱	-۳/۹۶	۰/۰۰±۴/۶۰	-۵/۸۷±۳/۷۳	تغییرات بعد از ۵۶ روز
				سایکوپاتولوژی کلی
۰/۵۲	-۰/۶۵	۵۰/۶۸±۱۰/۷۴	۴۸/۰۶±۱۲/۰۱	پایه
*۰/۰۲۹	-۲/۳۰	۰/۱۸±۵/۷۸	-۴/۸۱±۶/۴۹	تغییرات بعد از ۲۸ روز
*۰/۰۰۹	-۲/۸۰	-۰/۷۵±۷/۴۹	-۸/۴۳±۷/۹۹	تغییرات بعد از ۵۶ روز
				PANSS کل
۰/۵۳	-۰/۶۲	۱۰۱/۸۷±۲۳/۰۵	۹۶/۸۷±۲۱/۹۸	پایه
۰/۰۰۵	-۳/۰۳	-۱/۵۶±۹/۲۳	-۱۱/۱۸±۸/۷۲	تغییرات بعد از ۲۸ روز
<۰/۰۰۱	-۴/۵۷	-۱/۳۱±۱۱/۱۳	-۲۰/۰۰±۱۱/۹۶	تغییرات بعد از ۵۶ روز

*According to Shapiro-wilk test, normality assumptions were violated, but Mann-withney test had same results.

لازم به ذکر است که با توجه به هم‌پوشانی در شکل، در دو مورد علائم مثبت و منفی مقادیر میانگین علائم مثبت (۹۵٪ حدود اطمینان) در آغاز مطالعه (۲۷/۶۷-۲۰/۴۵) ۲۴/۰۶، روز ۲۸ مطالعه (۲۴/۵۶-۱۷/۴۷) ۲۱/۰۰ و روز ۵۶ مطالعه (۲۱/۴۱-۱۵/۳۳) ۱۸/۳۷ بود. میانگین علائم منفی (۹۵٪ حدود اطمینان) نیز در روز شروع مطالعه (۲۹/۵۳-۱۹/۹۶) ۲۴/۷۵، روز ۲۸ مطالعه (۲۶/۰۹-۱۶/۷۷) ۲۱/۴۳ و روز ۵۶ مطالعه (۲۳/۴۴-۱۴/۳۰) ۱۸/۸۷ به دست آمد.

در بیماران تحت درمان با توپیرامات، BMI به ترتیب در روزهای صفر، ۲۸ و ۵۶ مقادیر $۲۳/۲۱ \pm ۳/۵۴$ و $۲۳/۶۱ \pm ۳/۷۵$ ، $۲۴/۱۲ \pm ۳/۳۵$ بود که تغییر قابل توجه و معنی‌داری نداشت. در گروه دیگر، BMI به ترتیب در روزهای صفر، ۲۸ و ۵۶ به ترتیب $۲۵/۲۱ \pm ۴/۴۲$ ، $۲۵/۳۷ \pm ۴/۶۸$ و $۲۵/۴۲ \pm ۴/۷۵$ محاسبه شد. این مقادیر نیز تغییر معنی‌داری را نشان نمی‌داد.

برخی عوارض جانبی شامل کندی روانی-حرکتی، کاهش وزن، آب ریزش از دهان و پارستزی در بیماران تحت درمان با توپیرامات در روز ۵۶ بالاتر بود ($P \leq ۰/۰۵$). به جز آب ریزش دهان هیچ‌کدام از علائم در شروع مطالعه مشهود نبود (شکل ۲).



شکل ۲. تفاوت عوارض جانبی بین دو گروه

(فقط موارد دارای تفاوت قابل توجه بر اساس آزمون فیشر نمایش داده شده‌اند)

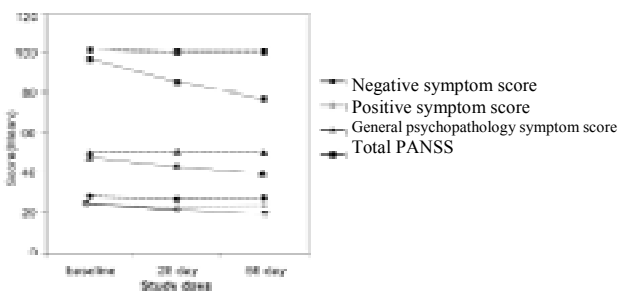
درمان کمکی (با بنزودیازپین) به ترتیب برای ۳ و ۴ نفر در گروه توپیرامات و دارونما استفاده شد.

در آنالیز بین گروهی (Between-Group)، بیماران تحت درمان با توپیرامات و کلوزاپین در مقایسه با گروه دارونما، نمره علائم منفی، سایکوپاتولوژی عمومی و کل بالاتر داشتند که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود. اما تفاوت نمره علائم مثبت بین دو گروه معنی‌دار نبود. البته این تفاوت‌ها در هر مقطع زمانی نیز مشهود بود (جدول ۲).

در آنالیز درون گروهی (Within-Group) نیز تفاوت معنی‌داری در تمام روزهای ارزشیابی مطالعه (آغاز، ۲۸ و ۵۶) در نمره کلی PANSS ($F=۱۸/۷۰$ و $df=۲$ ، $P<۰/۰۰۱$)، علائم منفی ($F=۱۱/۴۲$ و $df=۱/۵۸$ ، $P<۰/۰۰۱$)، علائم مثبت ($F=۱۲/۱۷$ و $df=۱/۴۹$ ، $P<۰/۰۰۱$) و سایکوپاتولوژی کلی ($F=۸/۰۶$ و $df=۱/۶۵$ ، $P=۰/۰۰۲$) مشاهده شد.

بررسی مقادیر کلی PANSS ($P<۰/۰۰۱$ ، $df=۲$) و سایکوپاتولوژی کلی ($F=۱۴/۲۰$ ، $P=۰/۰۰۱$ ، $df=۲/۵۸$ ، $F=۱۰/۸$) و سایکوپاتولوژی کلی ($F=۵/۸۲$ و $df=۱/۶۵$ ، $P=۰/۰۰۸$) بر اساس تداخل زمان‌های بررسی (آغاز مطالعه، روز ۲۸ و ۵۶) در گروه‌های مورد بررسی (دارونما و توپیرامات) از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

در آنالیز دو طرفه (Bivariate) در روز ۲۸، سایکوپاتولوژی کلی و در روز ۵۶، علائم مثبت و منفی و سایکوپاتولوژی عمومی و PANSS کلی در دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P \leq ۰/۰۵$) (شکل ۱).



شکل ۱. مقادیر PANSS از روز صفر (آغاز مطالعه) تا روز ۲۸ و

۵۶ ارزیابی گروه توپیرامات و دارونما

عوارض جانبی دیگر مانند ترمور، کاهش اشتها، بی‌خوابی، گیجی، بی‌اختیاری ادرار، خواب‌آلودگی و افزایش وزن در دو گروه گزارش شد، اما تغییر معنی‌داری در طول کارآزمایی بالینی مشاهده نشد. داده‌های آزمایشگاهی دو گروه تفاوت قابل توجهی در آغاز و پایان مطالعه نشان نداد و علائم حیاتی (نبض و فشار خون) نیز تغییر قابل توجهی در روزهای ۲۸ و ۵۶ نشان نداد. عوارض جانبی جدی که باعث قطع درمان دارویی در بیماران شود، در طی مطالعه مشاهده نشد.

بحث

در این پژوهش، در طی ۸ هفته پی‌گیری درمانی، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیماران تحت درمان با توپیرامات و دارونما در مورد علائم مثبت، علائم منفی و سایکوپاتولوژی کلی مشاهده شد. بهبودی در امتیاز قسمت سایکوپاتولوژی کلی مقیاس PANSS سریع‌تر از سایر اجزاء مشاهده شد. در این ارتباط Dursan و همکاران مطالعه‌ای در مورد تأثیر توپیرامات در بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان با شیوه افزودن (add-on) در مدت ۲۴ هفته انجام دادند. در این مطالعه، توپیرامات با دوز حداکثر ۳۰۰ میلی‌گرم در روز مورد استفاده قرار گرفت و بیماران بهبود قابل توجهی در علائم مثبت و منفی نشان دادند (۱۱). در یک مطالعه سری موارد (Case-Series)، پنج بیمار استفاده‌کننده از توپیرامات (از ۵۰ تا حداکثر ۲۰۰ الی ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) بهبودی چشمگیری از نظر علائم مثبت و منفی نشان دادند (۱۲). در مطالعه حاضر نیز در علائم مثبت و منفی بیماران تحت درمان با توپیرامات در هفته هشتم و در مقیاس سایکوپاتولوژی کلی در هفته چهارم بهبودی معنی‌داری به وجود آمد.

Tiihonen و همکاران در یک کارآزمایی بالینی با افزودن ۳۰۰ میلی‌گرم توپیرامات در روز به درمان عادی بیماران اسکیزوفرن بهبود قابل توجهی در امتیاز سایکوپاتولوژی کلی بیماران مشاهده کردند (۱۳). اگر چه مطالعه ما یافته‌های متفاوتی با این مطالعه داشت، اما بهبودی در سایکوپاتولوژی کلی در هر دو مطالعه در دوره پی‌گیری درمانی مشاهده شد. البته در مطالعه فوق‌توجهی قابل توجهی از نظر علائم مثبت و منفی گزارش نشده است که به نظر می‌رسد در صورت پی‌گیری طولانی‌تر نتایجی مشابه مطالعه‌ی حاضر به دست می‌آید. در یک مطالعه موردی توسط Drapalski و همکاران در سال ۲۰۰۱ در یک بیمار اسکیزوفرن، توپیرامات باعث کاهش و تخفیف علائم منفی بیمار شده بود (۵). در مطالعه ما علائم منفی نیز، مشابه علائم مثبت، بهبودی قابل توجهی داشت.

در یک مطالعه تجربی حیوانی، افزودن توپیرامات به رژیم درمانی موش‌های تحت درمان با راکلوپراید باعث افزایش دوپامین در کورتکس پره‌فرونتال میانی گردید. این یافته می‌تواند تأییدکننده تأثیر توپیرامات به عنوان یک درمان کمکی برای کاهش علائم منفی باشد (۱۴).

مطالعات پایه در مورد گیرنده‌های گلوتامات (AMPA, KA و NMDA) نشان داده است که علائم ایجاد شده توسط فن‌سیکلیدین (PCP) و کتامین مشابه علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی است و اختلال در انجام تکالیف مرتبط با قشر فرونتال را باعث می‌شود (۱۵-۱۶). به علاوه، نتایج مطالعه پس از مرگ روی مغز بیماران اسکیزوفرن افزایش اتصال D-[3H]-Aspartate و [3H] Kainate در قشر فرونتال، کاهش گیرنده‌های mRNA غیرگلوتاماتی در کورتکس و همچنین افزایش [3H] MK801 در پوتامن را مشخص کرده است (۱۷). همچنین، تغییرات غیرطبیعی در

Zhen و همکاران در پژوهش خود نشان دادند که تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده‌های AMPA با مهار وابسته به دوز خوردن و آشامیدن در موش‌ها همراه بود (۲۴).

سایر عوارض جانبی توپیرامات شامل پارستزی، کندی سایکوموتور و آبریزش دهان بود. در مطالعه KO پارستزی نسبت به گروه دارونما افزایش قابل توجهی داشت (۲۵).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه تأیید کننده نیاز به درمان‌های همراه برای به حداکثر رساندن اثرات رژیم‌های دارویی آنتی‌سایکوتیک در اختلال اسکیزوفرنی است. آنتاگونیست‌های گلوتامات مانند توپیرامات، به خصوص با توجه به تأثیر آن بر علائم منفی و کنترل افزایش وزن ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک، می‌توانند اثرات مفیدی در کنترل علائم اسکیزوفرنی داشته باشند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر عباس محمد، مدیر عامل محترم کارخانه داروسازی آریا اعلام نموده، از حسن همکاری و نگرش علمی ایشان تشکر نمایند. همچنین از آقای دکتر مهدی صنایعی برای راهنمایی‌های ارزنده ایشان و از روان‌پزشکان و روان‌پرستاران بیمارستان‌های نور و مدرس اصفهان تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

تراکم و عملکرد گیرنده‌های گلوتاماتی مغز بیماران اسکیزوفرن گزارش شده است (۱۸). تمام این شواهد تأیید کننده مدل گلوتامات در اسکیزوفرنی است و مهار گیرنده‌های گلوتاماتی در هسته آکومبوس و کورتکس پره‌فرونتال به ترتیب با افزایش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی همراه خواهد بود (۱۹-۲۰).

در خصوص عوارض جانبی درمان با توپیرامات در مطالعه حاضر پارستزی، کندی سایکوموتور و کاهش وزن در گروه بیماران تحت درمان با توپیرامات به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه دارونما بود. به علاوه عوارضی مانند آبریزش دهان (Drooling)، که با مصرف آنتی‌سایکوتیک‌هایی مانند کلوزاپین مشاهده می‌شود، با افزودن توپیرامات به رژیم درمانی بارزتر شد. در مطالعه KO و همکاران افزودن توپیرامات به درمان بیماران با کاهش وزن بیشتر نسبت به دارونما همراه بود. به علاوه دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی تفاوت چشم‌گیری با هم داشتند و با افزایش دوز دارو کاهش وزن بیشتری مشاهده شد.

در مطالعه‌ی حاضر، نمایه توده بدنی بیماران بعد از ۸ هفته کاهش نشان داد که اگرچه قابل توجه نبود، اما به هر حال درصد بیماران دچار کاهش وزن در گروه توپیرامات بارزتر از گروه دارونما بود (شکل ۲). مکانیسم دقیق این کاهش وزن هنوز مشخص نیست، اما ممکن است با افزایش فعالیت گیرنده‌های GABA و تعدیل گیرنده‌های گلوتامات و AMPA فعالیت لیپوپروتئین لیپاز تعدیل و تنظیم گردد (۲۱-۲۳).

منابع

1. Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem Int* 2007; 50(2):291-301.

Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41(1):1-24.

3. Atmminga CA, Cascella N, Fakouhi TD, Herting RL. Enhancement of NMDA-mediated transmission in schizophrenia. Effects of milacemide. In: Meltzer HY, editor. Novel Antipsychotic Drugs. New York: Raven Press Ltd; 1992. p. 177-81.
4. Deutsch SI, Mastropaolo J, Schwartz BL, Rosse RB, Morihisa JM. A "glutamatergic hypothesis" of schizophrenia. Rationale for pharmacotherapy with glycine. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12(1):1-13.
5. Drapalski AL, Rosse RB, Peebles RR, Schwartz BL, Marvel CL, Deutsch SI. Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(5):290-4.
6. Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4(1):5.
7. Deutsch SI, Rosse RB, Billingslea EN, Bellack AS, Mastropaolo J. Topiramate antagonizes MK-801 in an animal model of schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 2002; 449(1-2):121-5.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, IV text revision. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
9. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):261-76.
10. Quetelet LA. *Physique Social*. Brussels: C Muquardt; 2007. p.92.
11. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001; 15(4):297-301.
12. Millson RC, Owen JA, Lorberg GW, Tackaberry L. Topiramate for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(4):675.
13. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvarinen S, Eronen M et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(8):1012-5.
14. Eltayb A, Wadenberg ML, Schilstrom B, Svensson TH. Topiramate augments the antipsychotic-like effect and cortical dopamine output of raclopride. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 372(3):195-202.
15. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148(10):1301-8.
16. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(3):199-214.
17. Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW. Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Lancet* 1991; 337(8739):450-2.
18. Ulas J, Cotman CW. Excitatory amino acid receptors in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19(1):105-17.
19. O'Donnell P, Grace AA. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull* 1998; 24(2):267-83.
20. Csernansky JG, Bardgett ME. Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24(2):231-48.
21. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1:S17-S20.
22. Werneke U, Taylor D, Sanders TA. Options for pharmacological management of obesity in patients treated with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(4):145-60.
23. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11(6):722-33.
24. Zheng H, Patterson C, Berthoud HR. Behavioral analysis of anorexia produced by hindbrain injections of AMPA receptor antagonist NBQX in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282(1):R147-R155.
25. Ko YH, Joe SH, Jung IK, Kim SH. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(4):169-75.

Received: 23.4.2007
Accepted: 5.7.2007**Add-On Topiramate In Treatment of Schizophrenia**Mousavi SG MD^{*}, Golchin SH MD^{**}, Afshar H MD^{***},
Rooh Afza HR MD^{****}^{*}Associate Professor, Psychiatry Department, Isfahan Medical School, Isfahan University of Medical Sciences^{**}Assistant of Psychiatry, Psychiatry department, Isfahan Medical School, Isfahan University of Medical Sciences^{***}Assistant Professor, Psychiatry Department, Medical School, Isfahan University of medical sciences^{****}Psychiatrist, Isfahan Cardiovascular research center, Isfahan University of Medical Sciences**Background:****Abstract**

Using Glutamate antagonists such as topiramate has been suggested on the basis of glutamate hypothesis for schizophrenia; as its properties encourage its exploration and possible development as a medication for the treatment of schizophrenia.

Methods:

A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial was performed on 18-45 years old schizophrenic patients. Baseline information including vital signs, height, weight, smoking status, demographic characteristics, (past) psychiatric history, medication history and medication-related adverse effects was collected. Patients were randomly assigned to topiramate or placebo group. Efficacy was assessed by administering positive and negative syndrome scale (PANSS), and tolerability was recorded in both groups on days 0 (baseline), 28, and 56.

Findings:Total PANSS score in topiramate group was 96.87 (85.37-108.37), 85.68 (74.67-96.70) and 76.87 (66.06-87.69) compared with 101.87 (90.37-113.37), 100.31 (89.29-111.32) and 100.56 (89.74-111.37) in placebo group in baseline, 28th and 56th days, respectively (95% confidence interval). General linear Model for repeated measure analysis showed that topiramate has lowered PANSS score significantly ($p < 0.05$). Significant decline pattern was also found in all three PANSS components (negative, positive and psychopathology symptoms) ($p < 0.05$).**Conclusion:**

Topiramate can be an effective medication in controlling schizophrenic symptoms, because of its effect on decreasing negative symptoms and controlling antipsychotic-associated weight gain.

Key words:**Topiramate, schizophrenia, positive and negative syndrome scale, clinical trial****Page count:**

9

Tables:

2

Figures:

2

References:

25

Address of Correspondence:Seyed Ghafour Mousavi MD, Psychiatry Department, Isfahan University of Medical Sciences
E-mail: mousavi@med.mui.ac.ir