

آشنایی با داروی توپیرامات

دکتر ویدا بهراد

مرکز اطلاعات دارویی و ثبت عوارض جانبی داروها - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

ساختمان شیمیایی

یک مونوساکارید با استخلاف سولفامات که خواص ضد تشنجی دارد. این دارو یک مشتق د - فروکتوز است که ساختمان شیمیایی متفاوت از سایر داروهای ضد تشنج دارد.

مکانیسم اثر دارو

مکانیسم اثر دارو نامشخص است. اگرچه دارو یک مهار کننده ضعیف آنزیم کربونیک انهدراز است ولی به نظر نمی رسد که در ارتباط زیادی با عملکرد ضد تشنجی دارو باشد. فایرینگ سریع نورونی (Rapis neuronal firing) در هیپوکامپوس موش توسط دارو کاهش

می یابد. این اثر احتمالا در ارتباط با مهار کانال های سدیم یا کلسیم است. توپیرامات تداخلی با گیرنده های گابا (GABA)، بنزودیازپین، سروتونین، آدرنرژیک، موسکارین و یا دوپامین ندارد، اگرچه جریان کلر وابسته گیرنده های گابا را تقویت می کند. به علاوه توپیرامات سبب مهار آزاد شدن اسیدهای آمینه تحریکی در موش های مبتلا به تشنج می شود. دارو کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ را مسدود می کند و فعالیت آدنوزین مونوفسفات (AMP) و کاینات (Kainate) را در محل گیرنده آنتاگونیزه می کند. دارو به شکل بارزی سبب افزایش غلظت گابا در مغز در طی

۳ ساعت می‌شود و این غلظت برای حداقل ۶ ساعت باقی می‌ماند. افزایش گابا در مغز و مایع مغزی - نخاعی در ارتباط با جلوگیری از تشنج در بیماران با تشنج‌های پارشیال پیچیده است. توپیرامات به علاوه سبب افزایش غلظت هموکارنوزین و پیرولیدین در مغز می‌شود. هر دو این مواد در ارتباط با حفظ مغز از فعالیت تشنجی می‌باشد.

فارماکوکینتیک

فراهمی زیستی دارو ۸۰ درصد است. حداکثر غلظت سرمی در طی ۴-۱/۵ ساعت رخ می‌دهد. غذا در محتوای جذب دارو اثری ندارد. پیوند دارو به پروتئین‌های پلاسما کم است (۱۷-۹ درصد). اتصال دارو به اریتروسیت‌های خون بارز است. حجم توزیع دارو $0.6-0.81/kg$ بوده و در تمام بافت‌های بدن توزیع می‌شود همچنین از سد خونی - مغزی و جفت عبور می‌کند. غلظت دارو در مایع مغزی - نخاعی ۸۵ درصد غلظت سرمی است. متابولیسم کبدی دارو حدود ۵۰-۲۰ درصد است. دارو شش متابولیت دارد که فعال نیستند. بیشتر دوز تجویز شده به طور دست نخورده از راه ادرار دفع می‌شود. ترشح دارو در شیر نامشخص است. نیمه عمر دارو ۲۴-۱۸ ساعت بوده و دارو قابل دیالیز می‌باشد.

کاربرد درمانی

این دارو به صورت توام درمانی (Adjunctive therapy) با سایر داروهای ضد تشنج برای بیماران با حملات تشنجی پارشیال، تونیک - کلونیک ژنرالیزه و یا سندرم

Lennox-Gastaut از طرف سازمان نظارت بر دارو و غذای آمریکا (FDA) مورد تایید است.

نحوه مصرف دارو

۱- دوز دارو در بالغین

برای افراد بالای ۱۷ سال، با دوز ۵۰ میلی‌گرم در شب شروع می‌شود و سپس بر طبق پاسخ بیمار هر یک تا دو هفته ۵۰ میلی‌گرم دوز دارو افزایش می‌یابد. دوز مصرفی روزانه به صورت منقسم در دو وعده داده می‌شود. دوز معمول دارو ۴۰۰ میلی‌گرم در روز است. حداکثر دوز دارو ۱۶۰۰ میلی‌گرم در روز است. در طی درمان نیازی به کنترل غلظت سرمی دارو نیست.

۲- دوز دارو در اطفال

در سنین ۱۶-۲ سال دارو با دوز ۲۵ میلی‌گرم یا $3-1 mg/kg$ در شب شروع می‌شود سپس هر یک تا دو هفته به میزان $2-1 mg/kg$ افزایش می‌یابد. دوز مصرفی روزانه به صورت منقسم در دو وعده داده می‌شود. دوز نگهدارنده معمولاً $9-5 mg/kg/day$ است. کارایی دارو در اطفال زیر دو سال اثبات نشده است.

ملاحظات فارماکوکینتیک

دوز دارو در بیماران با نارسایی کلیه در حد متوسط تا شدید کلیرانس کراتینین کمتر از $(70 ml/min/1.73 m^2)$ نصف دوز معمول در بالغین است. کلیرانس دارو ممکن است در نارسایی کبد کاهش یابد اما هیچ نیازی به کاهش دوز مصرفی نیست. کلیرانس دارو در اطفال ۵۰ درصد بیشتر از بالغین است. به طوری که غلظت سرمی دارو در اطفال کمتر از همان

به علت عوارض جانبی، مصرف دارو را قطع می‌کنند. درصد فوق با دوزهای بالای ۴۰۰ میلی‌گرم در روز بیشتر می‌شود.

از دیگر عوارض ذکر شده می‌توان به کاهش وزن اشاره کرد. در ۹۰ درصد موارد، کاهش وزن در حد ۷ درصد وزن بدن در بیماران تحت درمان با توپیرامات گزارش شده است. یک اثر دیورتیکی جهت توجیه کاهش وزن پیشنهاد شده است. از عوارض گوارشی می‌توان به تهوع، اسهال، استفراغ، نفخ و یبوست اشاره کرد.

تقریباً در ۲ درصد بیماران تحت درمان با توپیرامات، سنگ‌های کلیوی گزارش شده است. این عارضه به علت اثر مهارى دارو بر آنزیم کربونیک انهیدراز است. سنگ‌ها در اکثر بیماران خودبخود دفع می‌شوند بدون آن‌که نیازی به جراحی باشد. این عارضه بیشتر در مردان اتفاق می‌افتد.

گلوکوم حاد، درد چشم، سردرد، تاری دید، اختلال بینایی، میوپیا (Myopia) و دوبینی از اثرات دارو بر چشم است. بیمارانی که کاهش حدت بینایی یا درد در اطراف چشم دارند باید فوراً به پزشک مراجعه کنند. گلوکوم با زاویه بسته که با درد چشم، میوپیا حاد و افزایش فشار داخل چشم مشخص می‌شود معمولاً در طی ماه اول درمان رخ می‌دهد و در صورت عدم درمان سبب کاهش دید بینایی می‌شود. در صورت بروز علائم هشدار دهنده لازم است دارو قطع شود.

از عوارض قلبی - عروقی می‌توان به کاهش یا افزایش فشار خون، گشادی عروق، آریتمی،

میلی‌گرم دوز مصرفی بر حسب وزن بدن در بالغین است. بنابراین نیمه عمر دارو در اطفال کوتاه‌تر و غلظت پلاسمایی تقریباً ۳۰ درصد کمتر از بالغین در شرایط مساوی است. تجویز دارو با داروهای القا کننده آنزیم‌های کبدی، کلیرانس دارو را افزایش می‌دهد.

توجهات

کنتراندیکاسیون

حساسیت نسبت به دارو

احتیاطات

■ اختلالات رفتاری یا نقص در حافظه

■ سنگ‌های ادراری

■ پاراستزی

■ نارسایی کلیوی یا کبدی

■ دارو نظیر سایر داروهای ضد تشنج باید به آهستگی قطع شود.

■ دارو ممکن است سبب Myopia حاد ثانویه به گلوکوم با زاویه بسته شود.

عوارض جانبی

از شایع‌ترین عوارض دارو، اثر بر سیستم اعصاب مرکزی است. عوارضی چون خواب‌آلودگی، گیجی، آتاکسی، اختلالات گفتاری، نیستاگموس، پاراستزی، خستگی، بیقراری، اشکال در تمرکز یا توجه، افسردگی، اضطراب، اختلالات در روحیه و لرزش با این دارو گزارش شده است. در کل ۱۱ درصد بیمارانی که ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز از این دارو را به صورت توام درمانی دریافت می‌کنند

تپش قلب، بلوک قلب و برادی کاردی اشاره کرد. آکنه و آلوپسی از عوارض پوستی این دارو است. توپیرامات در حاملگی جزء گروه C است.

تداخلات دارویی

■ استازولامید، درزولامید: خطر تشکیل سنگ‌های ادراری افزایش می‌یابد.

■ کاربامازپین: کلیرانس توپیرامات افزایش می‌یابد.

■ دیگوکسین: غلظت سرمی دیگوکسین کاهش می‌یابد.

■ اتینیل استرادیول، مزترانول: کارآیی اثر ضدبارداری کاهش می‌یابد.

■ فنی‌تویین: ۲۵ درصد افزایش غلظت سرمی فنی‌تویین و ۴۸ درصد کاهش سرمی توپیرامات.

■ فنوباربیتال، پریمیدون: کمتر از ۱۰ درصد تغییر در غلظت سرمی فنوباربیتال یا پریمیدون. ■ والپروئیک اسید: ۱۱ درصد کاهش غلظت سرمی والپروئیک اسید، ۱۴ درصد کاهش غلظت سرمی توپیرامات.

تذکر: علاقمندان به پیگیری سایر منابع این مقاله می‌توانند با دفتر مجله رازی تماس بگیرند.

منابع

1. Christensen J, Hojskov CS, Dam M. Plasma concentration of topiramate correlates with cerebrospinal fluid concentration. *Ther Drug Monit* 2001; 23(5): 529-535.
2. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmology* 2001; 132(1): 112-114.



شیوع مصرف سیگار در نوجوانان شهر اصفهان به روش اندازه‌گیری کوتینین سرم

مرتضی رفیعی، مریم بهشتام، فاطمه تفضلی شایان، دکتر نضال صراف زادگان، دکتر غلامعلی نادری
مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان

خلاصه

امروزه، در بیشتر جوامع، مصرف سیگار به‌عنوان یکی از عوامل خطر عمده بیماری‌های قلبی-عروقی، مطرح می‌باشد. در سابق سیگار کشیدن بین نوجوانان ایرانی بسیار نادر بود ولی متأسفانه در سال‌های اخیر شیوع آن سریعاً رو به افزایش است. از آنجایی که این عادت در فرهنگ ایرانی مذموم است، هنوز نوجوانان سیگاری از در اختیار گذاردن اطلاعات صحیح و واقعی خودداری می‌کنند و

بسه همین علت نمی‌توان به اطلاعات پرسش‌نامه‌های کتبی اعتماد کرد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین شیوع مصرف سیگار در بین نوجوانان شهر اصفهان با اندازه‌گیری میزان کوتینین سرم انجام گرفت. این بررسی توصیفی - مقطعی بر روی ۸۲۶ نوجوانان ۱۸ - ۱۵ ساله که به‌طور تصادفی انتخاب گردیدند، صورت پذیرفت. سپس برای هر فرد پرسش‌نامه‌ای که جهت جمع‌آوری اطلاعات لازم در مورد سیگار کشیدن، در