

اثر توپیرامات بر کنترل وزن مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع یک تحت درمان با لیتیوم و داروهای ضد روان‌پریشی در دوره شیدایی

دکتر زهرا میرسپاسی⁽¹⁾، دکتر ربابه مزینانی⁽²⁾، دکتر فرید فدایی⁽²⁾، دکتر ندا علی بیگی⁽³⁾، دکتر علی ناظری آستانه⁽⁴⁾

چکیده

هدف: هدف پژوهش حاضر تعیین اثر توپیرامات بر کنترل وزن بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I تحت درمان با لیتیوم و داروهای ضد روان‌پریشی در دوره شیدایی بود. **روش:** در کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی و دوسوکور حاضر، 46 آزمودنی مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I در دوره شیدایی، به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله و گواه تقسیم شدند. هر دو گروه تحت درمان با لیتیوم و داروهای ضد روان‌پریشی قرار گرفتند. علاوه بر این، بیماران گروه مداخله توپیرامات و بیماران گروه گواه دارونما دریافت کردند. بیشینه دوز توپیرامات 200 میلی‌گرم در روز بود. وزن آزمودنی‌ها در شروع بررسی و سپس به‌طور هفتگی، به‌مدت هشت هفته، اندازه‌گیری شد. برای گردآوری داده‌ها مقیاس ارزیابی شیدایی بانگ (YMRS) به‌کار رفت و داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مجذور خی و آنالیز واریانس اندازه‌های مکرر تحلیل شدند. **یافته‌ها:** میانگین وزن دو گروه در ابتدا و انتهای بررسی تفاوت آماری معناداری نداشت (به ترتیب، $p=0/254$ و $p=0/948$) و در هر دو گروه وزن آزمودنی‌ها در مدت هشت هفته، در مقایسه با ابتدای بررسی، تغییر نکرد. **نتیجه‌گیری:** درمان کمکی با توپیرامات، با دوز 200 میلی‌گرم در روز، بر کنترل وزن بیماران مبتلا به شیدایی تحت درمان با لیتیوم و داروهای ضد روان‌پریشی بی‌اثر بود.

کلیدواژه: توپیرامات؛ کنترل وزن؛ شیدایی

[دریافت مقاله: 1391/11/7؛ پذیرش مقاله: 1392/2/11]

مقدمه

مصرف این داروها ممکن است باعث افزایش وزن بیماران و در نتیجه، کاهش پذیرش درمان شود (1، 2). توپیرامات² یک داروی ضد تشنج است که از راه تقویت اثر گیرنده گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA³)، سد کردن اثر گلو تامات بر گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA⁴)، مهار کربنیک انهیدراز⁵ (ایزوانزیم‌های 2 و 4) و سد کردن کانال سدیم وابسته به ولتاژ در نورون‌ها اثر می‌کند. سازمان غذا و داروی⁶ (FDA) ایالات متحده استفاده از این دارو را برای درمان اختلالات تشنجی و پیشگیری از میگرن در بزرگسالان پذیرفته است. عوارض این دارو عموماً در ماه اول درمان دیده می‌شود، اغلب خفیف تا متوسط است و با قطع

اختلال دوقطبی یک اختلال شایع روانپزشکی است که سبب ناتوانی قابل توجهی در بیماران می‌شود. داروهای مختلفی بر فروکش دوره حاد شیدایی (مانیا) مؤثرند. با وجود این، بسیاری از بیماران به درمان‌های مرسوم پاسخ مناسبی نمی‌دهند و نشانه‌های اختلال همچنان باقی می‌مانند. لیتیوم، سدیم والپروات و کاربامازپین داروهای پذیرفته شده در درمان دوره شیدایی اختلال دوقطبی هستند. استفاده همزمان از داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم¹ می‌تواند پاسخ به درمان را افزایش دهد، ولی با توجه به تأثیر داروهای تثبیت‌کننده خلق و داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم بر اشتها و وزن،

(1) دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، شهری، بیمارستان روانپزشکی رازی، دورنگار: 021-33401604 (نویسنده مسئول)
(2) E-mail: zahesbanoo@yahoo.com متخصص روانپزشکی، دانشیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی؛ (3) دکترای روانشناسی بالینی، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی؛ (4) متخصص روانپزشکی، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی.

1- second generation antipsychotics
2- Topiramate
3- γ -amino-butyrac acid
4- N-methyl-D-aspartate
5- carbonic anhydrase inhibitor
6- Food and Drug Administration

خروج از مطالعه عبارت بودند از بارداری، شیردهی، ابتلا به بیماری‌های جسمی ناتوان‌کننده، بیماری‌های عصب‌شناختی، اختلالات مرتبط با مواد، سابقه سنگ کلیه یا بیماری کلیه و سابقه افزایش حساسیت به توپیرامات. حجم نمونه بر اساس جدول کوهن³ و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ ، توان آزمون $0/8$ و اندازه اثر $0/50$ برای هر گروه (مداخله و گواه) 17 نفر به دست آمد که با در نظر گرفتن ریزش بر پایه پژوهش‌های پیشین، در هر گروه 23 نفر تعیین شد. 46 آزمودنی مورد نظر به‌طور تصادفی در دو گروه مداخله و گواه قرار گرفتند.

در گروه مداخله، بیماران برای درمان دوره حاد شیدایی روزانه 900 میلی‌گرم لیتیوم و برحسب نیاز، داروی ضد روان‌پریشی نسل دوم دریافت کردند. مقدار داروی ضد روان‌پریشی دست کم دو میلی‌گرم ریسپریدون (قابل افزایش بر حسب نیاز بیماران تا هشت میلی‌گرم) در روز یا مقدار متناسبی از دیگر داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم بود که برای کنترل نشانه‌های رفتاری و هیجانی تجویز شد.

تجویز توپیرامات با دوز 50 میلی‌گرم در روز آغاز شد. دوز دارو هر سه روز، بر پایه تحمل بیمار و عوارض جانبی، 50 میلی‌گرم افزایش یافت تا حداکثر به 200 میلی‌گرم در روز برسد. دوز 200 میلی‌گرم در روز، بر اساس متوسط مقداری از دارو که در پژوهش‌های پیشین توسط بیماران به‌خوبی تحمل شده بود، انتخاب شد. در گروه گواه نیز مانند گروه مداخله، لیتیوم روزانه 900 میلی‌گرم و بر حسب نیاز، داروی ضد روان‌پریشی، با همان دوز گروه مداخله، تجویز شد. این گروه به‌جای توپیرامات، دارونما⁴ دریافت کرد. بیماران به‌صورت هفتگی، به‌وسیله دستیار سال سوم روانپزشکی که به این منظور آموزش دیده و از گروه‌بندی بیماران بی‌خبر بود، معاینه شدند.

در بدو مراجعه و سپس هفتگی، پاسخ به درمان با مقیاس ارزیابی شیدایی یانگ⁵ (YMRS) (17) سنجیده شد. در هر ویزیت، بیماران از نظر تحمل دارویی، اشتها، افکار خودکشی، عوارض داروی توپیرامات و میزان پذیرش درمان به‌صورت مستقیم ارزیابی شدند و از گزارش همکاران پرستاری نیز استفاده شد. اشتهای بیماران به سه گروه اشتهای بالا، معمولی و اشتهای کم تقسیم شد. همچنین بیماران از نظر نشانه‌های مسمومیت با لیتیوم بررسی شدند و در صورت بروز نشانه‌های

دارو رفع می‌شود. این دارو عوارض جانبی تهدیدکننده زندگی ندارد و بیشتر بیماران آن را به‌خوبی تحمل می‌کنند (1، 2). از سوی دیگر، کاهش اشتها و وزن ناشی از مصرف توپیرامات ممکن است در مبتلایان به اختلال دوقطبی که به‌دلیل مصرف داروهای تثبیت‌کننده خلق و داروهای ضدروان‌پریشی در خطر افزایش وزن هستند، کمک‌کننده باشد و پذیرش بیماران را در مصرف دارو افزایش دهد. اثر توپیرامات بر کاهش اشتها و وزن بیماران به دوز دارو وابسته است. اگرچه اثر این دارو بر کاهش وزن توسط FDA پذیرفته نشده است (1، 2)، بر پایه پژوهش‌های انجام‌شده (3-7) افزودن توپیرامات در درمان اختلال دوقطبی سبب کاهش وزن می‌شود.

یافته‌های پژوهش‌های انجام‌شده درباره تأثیر توپیرامات بر دوره حاد شیدایی یکسان نیست. در حالی که برخی پژوهش‌ها (3، 5، 6، 8-12) احتمال تأثیر این دارو را نشان داده‌اند، دیگر پژوهش‌ها (4، 7، 13) آن را بی‌تأثیر دانسته‌اند. بیشتر این پژوهش‌ها باز¹، غیرتصادفی، بدون گروه شاهد و با حجم نمونه کم انجام شده‌اند (3، 5، 6، 8، 9، 12، 13).

تا حد بررسی، در ایران تا کنون تنها دو پژوهش در این زمینه انجام شده است که هدف اصلی آنها بررسی اثربخشی توپیرامات در کنترل دوره حاد شیدایی بوده و هر دو در گروه سنی کودک و نوجوان انجام شده‌اند (14، 15). بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثربخشی توپیرامات در کنترل وزن بیماران مبتلا به شیدایی تحت درمان با لیتیوم و داروهای ضد روان‌پریشی انجام شد.

روش

کارآزمایی بالینی تصادفی حاضر که با کد IRCT201110317960N1 در پایگاه کارآزمایی بالینی ایران ثبت شده است، در دو بخش زنان و دو بخش مردان بیمارستان روانپزشکی رازی تهران انجام شد. بیمارانی که از مرداد ماه 1390 تا آذر ماه 1391 با تشخیص اختلال دوقطبی نوع I در بیمارستان روانپزشکی رازی بستری شده بودند، جامعه پژوهش حاضر را تشکیل دادند. دامنه سنی این بیماران 18 تا 65 سال بود. تشخیص دوره شیدایی در اختلال دوقطبی نوع I بر پایه مصاحبه بالینی نیمه‌ساختاریافته مبتنی بر معیارهای متن تجدید نظر شده چهارمین ویراست راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی² (DSM-IV-TR) (16) مطرح شده بود. ملاک‌های

1- open label
2- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Text Revision
3- Cohen
4- placebo
5- Young Mania Rating Scale

جدول 1- خصوصیات زمینه‌ای بیماران مورد بررسی در دو گروه مداخله و گواه

| گروه مداخله (23 نفر) | گروه گواه (23 نفر) | وضعیت تأهل |
|-------------------------|-----------------------|----------------|
| 11 | 5 | مجرد |
| 10 | 4 | متأهل |
| 2 | 4 | طلاق گرفته |
| تحصیلات | | |
| 10 | 2 | زیردیپلم |
| 10 | 11 | دیپلم |
| 3 | 9 | بالتر از دیپلم |
| شغل | | |
| 11 | 7 | بی کار |
| 9 | 9 | خانه‌دار |
| 3 | 5 | شغل آزاد |
| 0 | 1 | کارمند |

در طول بررسی، سه بیمار (یک نفر از گروه مداخله و دو نفر از گروه گواه) پس از شش هفته درمان به دلیل کنترل نشدن نشانه‌ها از طرح خارج شدند و شش جلسه تشنج درمانی⁵ (ECT) دریافت کردند. پنج بیمار از گروه گواه نیز در هفته اول درمان با رضایت شخصی مرخص شدند. یک بیمار از گروه گواه پس از سه هفته از درمان و یک بیمار از گروه مداخله پس از چهار هفته از درمان، برای پی‌گیری مراجعه نکردند. یک بیمار از گروه گواه پس از سه هفته درمان، به دلیل ابتلا به نشانگان بدخیم نورولپتیک⁶ (NMS) از بررسی خارج شد و درمان مناسب دریافت کرد. یک بیمار دیگر از گروه گواه پس از سه هفته درمان به دلیل افزایش کراتینین از بررسی خارج شد و با سدیم والپروات درمان شد. در مجموع، 34 بیمار بررسی را به پایان بردند (21 نفر در گروه مداخله و 13 نفر در گروه گواه). از داده‌های مربوط به بیمارانی که دوره بررسی را کامل نکردند، تا زمان حضور در پژوهش استفاده شد.

مسمومیت، اقدامات لازم در مورد آنها انجام شد. در ابتدای بررسی، قد و وزن بیماران اندازه‌گیری و شاخص توده بدن (BMI¹) تعیین و در پرونده بیماران ثبت شد. وزن بیماران تا پایان مطالعه، به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد. مدت زمان پژوهش حاضر شش هفته (پس از رساندن دوز توپیرامات به 200 میلی‌گرم در روز) بود. در این مدت، هر زمان که به تشخیص پزشک معالج آزمودنی، نشانه‌های بیماران کنترل می‌شد، بیمار از بیمارستان ترخیص و ادامه ارزیابی‌های هفتگی به صورت سرپایی انجام می‌شد. مدت زمان بستری بیماران به طور متوسط 4-6 هفته بود.

پیش از شروع بررسی، خطرها و فواید درمان با توپیرامات برای بیماران و بستگان آنها توضیح داده شد و از خود بیمار و بستگان، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شد. روش این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی تأیید شد. برای گردآوری داده‌ها از **مقیاس ارزیابی شیدایی یانگ (YMRS)** استفاده شد (17). این ابزار 11 گویه دارد که بر پایه گزارش بیمار در مورد وضعیت 48 ساعت گذشته نمره‌دهی می‌شود و اطلاعات تکمیلی بر پایه مشاهده هنگام مصاحبه به دست می‌آید. این 11 گویه عبارتند از نشانه‌های اصلی شیدایی که چهار مورد (تحریک‌پذیری، سرعت و مقدار کلام، محتوای فکر و رفتار مزاحم و پرخاشگرانه) به صورت هشت، شش، چهار، دو و صفر و بقیه موارد (خلق بالا، افزایش فعالیت حرکتی/انرژی، تمایل جنسی، خواب، اختلال فرم فکر، ظاهر و بینش) از چهار تا صفر نمره می‌گیرند. بنابراین، دامنه نمره‌ها بین صفر تا 60 و زمان تقریبی برای این ارزیابی حدود 30-15 دقیقه است. روایی و پایایی این ابزار در جمعیت ایرانی تأیید شده است (17).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS-16² و با کمک آزمون مجذور خی³ و آنالیز واریانس اندازه‌های مکرر⁴ انجام شد.

یافته‌ها

در هر گروه 11 نفر زن و 12 نفر مرد ارزیابی شدند. میانگین (و انحراف معیار) سن بیماران در گروه مداخله و گواه، به ترتیب، 35/6 (6/8) و 40/4 (9/4) سال بود. سایر خصوصیات زمینه‌ای بیماران در **جدول 1** نشان داده شده است. در مورد وضعیت تأهل و شغل تفاوتی میان دو گروه نبود، ولی دو گروه از نظر تحصیلات با هم تفاوت داشتند ($\chi^2=8/363$, $p<0/05$).

1- Body Mass Index
2- Statistical Package for the Social Science-Version 16
3- chi-square
4- repeated measures analysis of variance
5- electroconvulsive therapy
6- neuroleptic malignant syndrome

جدول 2- وضعیت اشتهای بیماران طی هفته‌های مورد بررسی

| گروه | اشتها | هفته 1 | هفته 2 | هفته 3 | هفته 4 | هفته 5 | هفته 6 | هفته 7 | هفته 8 | p |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| مداخله | کم | 21/7 | 21/7 | 21/7 | 21/7 | 22/7 | 23/8 | 23/8 | 23/8 | 0/429 |
| | معمولی | 34/8 | 39/1 | 39/1 | 39/1 | 45/5 | 42/9 | 42/9 | 42/9 | |
| | بالا | 43/5 | 39/1 | 39/1 | 39/1 | 31/8 | 33/3 | 33/3 | 33/3 | |
| گواه | کم | 11/1 | 11/1 | 11/1 | 14/3 | 14/3 | 14/3 | 15/4 | 15/4 | 0/713 |
| | معمولی | 83/3 | 83/3 | 77/8 | 80 | 78/6 | 71/4 | 69/2 | 69/2 | |
| | بالا | 5/6 | 5/6 | 11/1 | 6/7 | 7/1 | 14/3 | 15/4 | 15/4 | |
| | | 0/006 | 0/013 | 0/043 | 0/035 | 0/118 | 0/243 | 0/315 | 0/315 | p |

جدول 3- میانگین وزن بیماران (کیلوگرم) در مدت بررسی

| گروه | پیش از بررسی | هفته 1 | هفته 2 | هفته 3 | هفته 4 | هفته 5 | هفته 6 | هفته 7 | هفته 8 | p |
|--------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| مداخله | 75/5 | 75/2 | 75/6 | 75/3 | 75/7 | 76/6 | 77 | 77/5 | 77/5 | 0/203 |
| گواه | 75/8 | 73/8 | 73/6 | 73/6 | 74/4 | 75/2 | 75/2 | 75/8 | 75/7 | 0/784 |

این گروه، میانگین دوز مصرفی ریسپریدون، الانزاپین و کوئتیاپین، به ترتیب، 5/2، 15 و 175 میلی‌گرم در روز بود.

بحث

با توجه به شیوع اختلال دوقطبی، ناتوانی‌های ناشی از عود بیماری، نبود پاسخ مناسب درمانی در برخی از بیماران نسبت به درمان‌های مرسوم، همچنین افزایش وزن آزمودنی‌ها تحت درمان و بنابراین اثرگذاری روی پذیرش درمانی آنان، تلاش برای یافتن داروهایی که افزون بر افزایش پاسخ درمانی، بتوانند پذیرش درمان را بهبود بخشند، ضروری به نظر می‌رسد. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثربخشی توپیرامات بر کنترل وزن مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع I در دوره شیدایی، حین درمان با لیتیم و داروهای ضد روان‌پریشی انجام شد.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد توپیرامات روی اشتها، وزن و BMI بیماران تأثیری نداشت و بر خلاف پژوهش‌های پیشین (3، 7-5) نتوانست سبب کاهش وزن یا حتی ثابت ماندن وزن شود. این امر ممکن است به دلیل مصرف همزمان انواع داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم با دوزهای مختلف، در هر دو گروه مداخله و گواه باشد. داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم از نظر تأثیر بر اشتها و وزن متفاوتند و مصرف داروهای ضد روان‌پریشی گوناگون، با دوز متفاوت، ممکن است سبب سوگیری یافته‌ها شود. در پژوهش حاضر، شایع‌ترین داروی

یافته‌ها نشان داد اشتهای بیماران در هر دو گروه مداخله (p=0/429) و گواه (p=0/713) در مدت هشت هفته تفاوتی نداشت (جدول 2). میانگین وزن بیماران دو گروه در ابتدا (p=0/948) و انتهای بررسی (p=0/254) با یکدیگر تفاوتی نداشت و طی بررسی نیز چه در گروه مداخله (p=0/203) و چه در گروه گواه (p=0/784) تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد (جدول 3).

در زمان پایه، نمره YMRS میان دو گروه تفاوتی نداشت (p=0/709). طی هشت هفته بررسی، نمره YMRS هر دو گروه مداخله و گواه کاهش داشت (p<0/001). تغییر درون‌گروهی در نمره YMRS از همان هفته اول نسبت به زمان پیش از شروع بررسی، کاهش داشت و این کاهش در هفته هشتم از همه بیشتر بود. تغییر بین‌گروهی طی هشت هفته معنی‌دار نبود (p=0/419).

از 23 بیمار گروه مداخله، 16 نفر ریسپریدون، 4 نفر الانزاپین، 2 نفر کوئتیاپین و 1 نفر آریپیرازول دریافت کردند. هیچ بیماری در گروه مداخله نیازمند دریافت کلوزاپین نبود. میانگین دوز مصرفی روزانه ریسپریدون، الانزاپین، کوئتیاپین و آریپیرازول، به ترتیب، 6/1، 15، 175 و 30 میلی‌گرم بود. از 23 بیمار در گروه گواه نیز 16 نفر ریسپریدون، شش نفر الانزاپین و یک نفر کوئتیاپین دریافت کردند. هیچ بیماری در گروه گواه نیازمند دریافت کلوزاپین و آریپیرازول نبود. در

سوی دیگر در گروه گواه در ابتدای بررسی 5/6 درصد افراد اشتباهی بالا داشتند که این میزان در انتهای بررسی به 15/4 درصد افزایش یافت. یعنی در گروه گواه، در پایان بررسی درصد افرادی که اشتباهی بالا داشتند، افزایش داشت. در گروه گواه، در ابتدای بررسی 83/3 درصد افراد اشتباهی معمولی داشتند که این میزان در انتهای بررسی به 69/2 درصد رسید. به بیان دیگر، بیشتر بیمارانی که در ابتدای بررسی اشتباهی معمولی داشتند، در انتهای بررسی به گروه اشتباهی بالا رفتند، یعنی در گروه گواه، در پایان بررسی، آزمودنی‌ها از گروه اشتباهی معمولی به اشتباهی بالا تغییر کردند. این روند نشان می‌دهد توپیرامات هر چند سبب کاهش معنی‌دار اشتها نشده، جلوی افزایش اشتها را گرفته است و البته روی وزن بی‌تأثیر بوده است. این یافته ممکن است به دلیل کوتاه بودن طول بررسی و کم بودن دوز توپیرامات باشد که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی به آن پرداخته شود.

پژوهش حاضر نشان داد تمام بیماران، چه آنهایی که توپیرامات دریافت کردند و چه آنها که دارونما مصرف کردند، تا زمان در دسترس بودن، دارو را به‌خوبی تحمل کردند و هیچ‌یک از بیماران مصرف دارو را به دلیل عوارض جانبی توپیرامات قطع نکردند. باید توجه کرد که دوز توپیرامات در این مطالعه، در مقایسه با دیگر پژوهش‌ها (4، 5، 9، 18) کمتر بود. نکته دیگر، بالاتر بودن میزان ریزش در گروه گواه بود. یک دلیل فرضی تأثیر توپیرامات بر پذیرش درمان است که می‌توان آن را در پژوهش‌های بعدی بررسی کرد. همچنین در پژوهش حاضر، موردی از مسمومیت با لیتیوم و یا افکار خودکشی در هیچ‌یک از بیماران گزارش نشد.

حجم کم نمونه و مدت زمان کوتاه پی‌گیری (هشت هفته) از محدودیت‌های پژوهش حاضر بود. به‌علاوه، برای رعایت اصول اخلاقی و حرفه‌ای، در هر دو گروه، بر حسب نیاز، برای کنترل نشانه‌های رفتاری، بنزودیازپین و داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم تجویز شد که با توجه به اثرهای ضد شیدایی این داروها محدودیت‌هایی ایجاد می‌شود. نوع و دوز داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم نیز در بیماران متفاوت بود. با توجه به اثر متفاوت داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم بر اشتها و وزن، این مورد از محدودیت‌های پژوهش حاضر است. صرف نظر از لیتیوم که خود سبب تغییراتی در اشتها و وزن می‌شود، رسپریدون و هر داروی ضد روان‌پریشی دیگر، که در گروه مداخله و گواه استفاده شد، ممکن است سبب افزایش اشتها و وزنی شود که در مقایسه با اثر توپیرامات بر کنترل اشتها

ضد روان‌پریشی مورد استفاده در هر دو گروه مداخله و گواه، رسپریدون بود، اما میانگین دوز روزانه رسپریدون در گروه مداخله، در مقایسه با گروه گواه، کمی بالاتر بود (6/1 میلی‌گرم، در مقابل 5/2 میلی‌گرم)، که این امر ممکن است توجیه‌کننده کاهش نیافتن اشتها و وزن در گروه مداخله باشد. از سوی دیگر، پژوهش‌هایی که کاهش وزن بر اثر افزودن توپیرامات به درمان را گزارش کرده‌اند، به‌طور معمول باز، بدون گروه شاهد و غیرتصادفی بوده‌اند (3، 5، 6) که بر تفسیر یافته‌ها اثر می‌گذارد. از سوی دیگر، دوز توپیرامات در پژوهش حاضر در مقایسه با دیگر پژوهش‌ها (4، 5، 7) پایین‌تر بود و از آنجا که اثر توپیرامات بر کاهش اشتها و وزن وابسته به دوز است، این امر ممکن است بر یافته‌ها مؤثر باشد.

بررسی دقیق‌تر یافته‌ها نشان می‌دهد تعداد افراد تحصیل کرده در گروه گواه بیشتر بود. همچنین درصد افراد شاغل نیز در گروه گواه بیشتر بود، هر چند که از نظر آماری معنادار نبود. به بیان دیگر می‌توان گفت گروه گواه به طبقه اجتماعی - اقتصادی بالاتری تعلق داشت. همچنین در گروه گواه کاهش وزن بیشتری دیده شد، هر چند این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود. از سوی دیگر، درصد افراد متأهل نیز در گروه گواه بیشتر بود، هر چند که از نظر آماری معنادار نبود. وضعیت تأهل ممکن است به دلیل شیوه زندگی متفاوت، بر کنترل وزن افراد نقش داشته باشد. بیماران به‌طور متوسط، پس از 4-6 هفته با نظر پزشک معالج از بیمارستان ترخیص شدند و ادامه بررسی به‌صورت سرپایی انجام شد. به بیان دیگر، بیماران در بیش از نیمی از مدت مطالعه، در بیمارستان بستری بودند و شرایط یکسانی از نظر تغذیه داشتند؛ بنابراین نقش عوامل مرتبط با سطح اجتماعی - اقتصادی کم‌رنگ می‌شود.

در بررسی تغییر اشتها نیز، اگرچه دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند، در گروه مداخله در ابتدای بررسی 43/5 درصد افراد اشتباهی بالا داشتند که این میزان در انتهای بررسی به 33/3 درصد رسید. در این گروه، در ابتدای بررسی 34/8 درصد بیماران و در پایان بررسی 42/9 درصد آنها اشتباهی معمولی داشتند، یعنی تعداد افرادی که در انتهای بررسی اشتباهی معمولی داشتند، بیشتر شده بود و بیشتر آنها از گروه افراد با اشتها بالا به این گروه تغییر پیدا کرده بودند. در گروه مداخله، 21/7 درصد بیماران در ابتدای بررسی اشتهای خود را کم گزارش کردند، که این میزان در انتهای بررسی به 23/8 درصد رسید. یعنی در پایان بررسی در گروه مداخله، درصد افراد با اشتهای کم دو درصد افزایش پیدا کرده بود (هر چند که این اختلاف از نظر آماری معنادار نیست). از

disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(11):1698-706.

8. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998; 50(2-3):245-51.
9. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(12):1025-33.
10. Grunze HC, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A, et al. Antimanic efficacy of Topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(6):464-5.
11. Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001; 3(5):215-32.
12. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilabert A, Garcia-Parés G, Rodriguez A, et al. Use of Topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22(4):431-5.
13. Goodnick PJ. Bipolar disorder; Anticonvulsants in the treatment of mania. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(4):401-10.
14. Mahmoudi-Gharaei J, Alaghband-Rad J, Faridhoseini F, Mohammadi MR, Tehranidoost M, Shahrivar Z. Topiramate and sodium valproate as Adjunctive therapy to lithium carbonate in treatment of bipolar disorder in adolescents: A randomized clinical trial. *Iran J Psychiatry*. 2008; 14(2):122-30. [Prsian]
15. Hebrani H, Behdani F, Akhoondpoor Manteghi A. Double-blind, randomized, clinical trial of topiramate versus sodium valproate for the treatment of bipolar disorder in adolescents. *Pak J Med Sci*. 2009; 25(2): 247-51. [Prsian]
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition-Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
17. Berekatani M. Validity and reliability of Young Mania Rating Scale in Iran. *J Psychology*. 2007; 11(2):150-65. [Prsian]
18. Lykouras L, Hatzimaolis J. Adjunctive topiramate in maintenance treatment of bipolar disorders: An open-label study. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(6):843-7.

و وزن هم‌سنگی نداشته باشد. با توجه به محدودیت‌های برشمرده، تفسیر یافته‌ها باید با احتیاط صورت گیرد. انجام بررسی‌هایی با حجم نمونه بیشتر، مدت زمان پی‌گیری طولانی‌تر و دوز بالاتر توپیرامات، همچنین محدود کردن مصرف همزمان داروهای بنزودیازپینی و ضدروان‌پریشی آتیبیک یا استفاده از یک نوع داروی ضدروان‌پریشی آتیبیک با دوز ثابت یا استفاده از ضدروان‌پریشی‌های آتیبیکی که سبب افزایش اشتها و وزن نمی‌شوند، برای پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود.

[این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دستیاری نویسنده نخست در سال 1391 است].

[بنا به اظهار نویسنده مسئول مقاله، حمایت مالی از پژوهش و تعارض منافع وجود نداشته است].

منابع

1. Sadock BJ, Sadock AV. *Kaplan & Sadock's Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*. New York: Wolters Kluwer; 2007.
2. Ketter TA, Wang PW. Anticonvulsants: Gabapentine, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabine, Topiramate, Zonisamide. In: Sadock BJ, Sadock AV, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. New York: Wolters Kluwer; 2009. P.3028-30.
3. Ghaemi SN, Manwani SG, Katzow JJ, Ko JY, Goodwin FK. Topiramate treatment of bipolar spectrum disorders: A retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry*. 2001; 13(4):185-9.
4. 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(6):1203-6.
5. Guille C, Sachs G. Clinical outcome of adjunctive Topiramate in a sample of refractory bipolar patients with comorbid conditions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(6):1035-9.
6. McIntyre RS, Riccardelli R, Binder C, Kusumakar V. Open-label adjunctive Topiramate in the treatment of unstable bipolar disorders. *Can J Psychiatry*. 2005; 50(7): 415-22.
7. Roy Chengappa KN, Schwarzman LK, Hulihan JF, Xiang J, Rosenthal NR. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I

Original Article

Effect of Topiramate on Weight Control in Bipolar Type I Patients Receiving Lithium and Antipsychotics during Manic Episode

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the role of topiramate in weight gain control in bipolar patients receiving lithium carbonate and antipsychotics during their manic episode. **Method:** In current randomized controlled double-blind clinical trial, 46 patients with bipolar disorder in their manic episode were divided into two intervention and control groups. Both groups were treated with lithium and antipsychotics. Besides, the intervention group received topiramate and the control group received placebo. The maximum topiramate dose was 200 mg/day. The patients' weights were assessed initially and afterwards weekly for eight weeks. Patients were evaluated using Young Mania Rating Scale (YMRS) and analysis was done by chi-square and repeated measures analysis of variance. **Results:** There was no statistically difference between the mean of weights in two groups at the beginning and end of the investigation ($p=0.948$ and $p=0.254$, respectively) and comparing to the beginning, there was no difference between the two groups' weights during eight weeks of observation. **Conclusion:** Adjunctive treatment using topiramate (200 mg/day) was ineffective in weight gain control in manic patients receiving lithium and antipsychotics.

Key words: topiramate; weight control; mania

[Received: 26 January 2013; Accepted: 1 May 2013]

Zahra Mirsepassi *, Robabeh Mazinani ^a,
Farbod Fadai ^a, Neda Ali Beigi ^a, Ali
Nazeri Astaneh ^a

* Corresponding author: Razi Psychiatric
Hospital, University of Social Welfare and
Rehabilitation Sciences, Shahr-e-ray, Iran, IR.

Fax: +9821-33401604

E-mail: zahesbanoo@yahoo.com

^a University of Social Welfare and Rehabilitation
Sciences, Tehran, Iran .