



# ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของโทพิราเมท ในการรักษาผู้ป่วยโรค Bipolar

เดชา ลลิตอนันต์พงศ์ พบ.\*, ดวงใจ กสานติกุล พบ.\*

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของโทพิราเมทในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวน

**วิธีการศึกษา** กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยโรค bipolar ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มารับการรักษาในช่วงสิงหาคม 2543 - ธันวาคม 2545 ด้วยยาโทพิราเมท 25 - 500 มก. ต่อวัน และการศึกษานี้ใช้ Clinical Global Impression (CGI) ประเมินประสิทธิผลในการรักษาและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นด้วย

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วยโรค bipolar จำนวน 40 ราย อายุเฉลี่ย 38.5 ปี เป็น เพศหญิง 31 คน ชาย 9 คน โดยมีระยะเวลาป่วยมานาน เฉลี่ย 10.6 ปี ได้รับโทพิราเมทเฉลี่ย 142.9 มก. ต่อวัน ติดต่อกันนานเฉลี่ย 5 เดือน พบว่า โทพิราเมท มีประสิทธิผลในการรักษา โดย CGI เปลี่ยนแปลงในทางดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบคือ ปวดศีรษะระดับปานกลาง ซึมเศร้า คลื่นไส้ อาเจียน ชาตามปลายมือ-เท้า และการคิดอ่านช้าลง น้ำหนักลดเฉลี่ย 2.7 กิโลกรัม ยาที่ใช้ร่วมด้วยได้แก่ ลิเทียม ยาแก้อันชัก ยาด้านอาการทางจิต ขนาดต่ำ และ ยาด้านซึมเศร้า

**สรุป** โทพิราเมท มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรค bipolar โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะ ซึ่งผู้ป่วยมักจะทนได้ ผลข้างเคียงที่เป็นที่ต้องการ คือ ทำให้น้ำหนักตัวลดลง

**คำสำคัญ** โทพิราเมท โรคอารมณ์แปรปรวน ประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2549; 51(4): 298-303.

\* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# Efficacy and side effect of topiramate in treatment of bipolar disorder patients

Lalitanantpong D., M.D.\*, Kasarntikul D., M.D. \*

## Abstract

**Objective :** To study the efficacy and side effect of Topiramate in treatment of Bipolar disorder patients.

**Method :** The study was conducted in Bipolar patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital during August 2000 to December 2002. The dose of Topiramate was 25- 500 mg. per day. The Clinical Global Impression (CGI) was used to determine the efficacy of treatment. The adverse effects were present in detail.

**Result :** There were forty cases of Bipolar disorder patients. The mean age was 38.5 year. There were thirty-one female and nine male. The average duration of symptoms were 10.6 years. The patients received 142.9 mg per day average of Topiramate for 5 months. The study demonstrated the efficacy of Topiramate which statistically improved the CGI scores. Most of the commonly reported adverse effects of Topiramate were mild to moderate such as headache, depressed mood, nausea/ vomiting, numbness and cognitive dullness. The patients had average 2.7 kg weight loss. The concomitant medications were Lithium, anticonvulsant, low dose neuroleptic and antidepressants.

**Conclusion :** Topiramate had the efficacy to treatment Bipolar disorder. The most common adverse effects was headache which was tolerable. The favorable side effect was the body weight loss.

**Keywords:** Topiramate, Bipolar disorder, Efficacy, Side effects

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 51(4): 298-303.

\* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

## บทนำ

ยากันชัก (Antiepileptic drugs) เป็นกลุ่มยาที่มีประสิทธิผลในการรักษา อาการฟุ้งพล่าน (mania) และสามารถป้องกันการเกิดอาการด้านอารมณ์ในผู้ป่วยโรค Bipolar<sup>1</sup> ยากันชักอื่น ๆ เช่น Carbamazepine และ Valproate ก็สามารถใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ การศึกษาใหม่ๆ สนับสนุนบทบาท ของยากันชักรุ่นใหม่ เช่น Lamotrigine<sup>2</sup> Gabapentin<sup>3</sup> and Topiramate ในการรักษาผู้ป่วยโรค Bipolar<sup>4</sup>

Topiramate เป็นยากันชัก ที่มีประสิทธิผลในการควบคุม อาการฟุ้งพล่าน (mania) กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ ยังไม่ทราบชัดเจน Topiramate จะควบคุมการทำงานของไซเตียม เพิ่มการทำงานของ  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) ยับยั้ง glutamate receptors และอาจจะมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase<sup>5</sup>

Topiramate มีเภสัชพลศาสตร์ ที่ค่อนข้างยืดหยุ่น ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้ป่วยจะทนผลข้างเคียงได้ดี<sup>6</sup> ผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ่อย เช่น การคิดอ่านช้าลง (cognitive impairment) ซึ่งสามารถป้องกันได้ โดยการเพิ่มปริมาณยาอย่างช้าๆ ผลข้างเคียงที่น่าสนใจ อย่างหนึ่งคือ ทำให้น้ำหนักตัวลดลง (weight loss)

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาทางคลินิก ในผู้ป่วยโรค Bipolar ในภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2543 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2544 การศึกษานี้ใช้แบบวัด Clinical Global Impression (CGI; Guy, 1976) เพื่อประเมินประสิทธิผล ของอาการผู้ป่วย ซึ่งถูกประเมินโดยจิตแพทย์ท่านเดิม มีการเฝ้าระวังและบันทึกการเกิดผลข้างเคียง อย่างละเอียด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีจำนวน 40 คน

## เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยโรค Bipolar (ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ DSM-IV)
2. อายุมากกว่า 14 ปี ขึ้นไป

## เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. มีวินิจฉัยโรคทางสุขภาพจิตอื่น (another Axis I Diagnosis) ตามเกณฑ์วินิจฉัย DSM-IV
2. ผู้ป่วยที่มีความคิดฆ่าตัวตายอย่างรุนแรง (Severe suicidal idea)
3. มีประวัติโรคทางกายที่รุนแรง

ผู้ป่วยโรค Bipolar จะได้รับการรักษาด้วย Topiramate ปริมาณ 250 -500 มก. ต่อวัน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความรู้ของลักษณะอาการเจ็บป่วยของโรค แผนการรักษา และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ยาอื่นๆ ที่ใช้นอกจาก Topiramate ได้แก่ ผู้ป่วย

ที่มีอาการจิตเภทชนิดไม่รุนแรง (mild psychotic symptoms) จะใช้ neuroleptic ในปริมาณน้อยๆ ผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้า จะให้ยาต้านเศร้าด้วย และผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลจะใช้ ยากลุ่ม benzodiazepine ผู้ป่วย จะได้รับการประเมิน ด้วย CGI scores โดยจิตแพทย์ท่านเดิม การติดตามผลเป็นเวลา 5 เดือน

การวิเคราะห์สถิติ จะใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (SPSS software for windows) โดยได้วิเคราะห์ผลโดยแยกเป็นผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยเพศหญิงหรือเพศชาย การทดสอบ Paired t-tests ( two-tailed ) เพื่อเปรียบเทียบคะแนน CGI ในครั้งแรก และครั้งสุดท้าย

## ผลการศึกษา

### ลักษณะทางประชากร (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยจำนวน 40 คนได้เข้ามาในการศึกษานี้ โดยมีอายุระหว่าง 14-67 ปี (เฉลี่ย 38.5 ปี) ผู้ป่วยเพศหญิง

จำนวน 31 คน และผู้ป่วยเพศชาย จำนวน 9 คน ระยะเวลาเจ็บป่วยด้วยโรค bipolar อยู่ระหว่าง 0.5 - 30 ปี (เฉลี่ย 10.6 ปี) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการรักษาคือ 5 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ลักษณะของประชากรมีความแตกต่างระหว่างเพศหญิง และเพศชาย ทั้งในปัจจุบันเรื่องอายุ ระยะเวลาการเจ็บป่วย และ ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา

**ตารางที่ 1** ลักษณะประชากร และระยะเวลาการเจ็บป่วย

เพศ	เพศหญิง 31 ราย	เพศชาย 9 ราย	รวม 40 ราย
อายุ (ปี) Mean (SD)	38.2 (12.5)	39.3 (17.1)	38.5 (13.5)
ระยะเวลา ที่ป่วย (ปี) Mean (SD)	10.63 (6.1)	10.5 (8.6)	10.6 (6.6)

ผู้ป่วยได้รับปริมาณ topiramate โดยเฉลี่ยขนาด 142.9 มก. ต่อวัน (25 -500 มก.ต่อวัน) ผู้ป่วยที่มีคะแนน CGI ดีขึ้น จำนวน 27 ราย คะแนน CGI ก่อนและหลัง พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) จำนวนผู้ป่วยที่ dropped out จำนวน 4 ราย (เพศหญิง 3 ราย, เพศชาย 1 ราย) โดยมีปัญหาค่าใช้จ่าย 1 ราย และติดต่อกไม่ได้ 3 ราย (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ขนาดของ Topiramate และคะแนน CGI ที่ดีขึ้น แยกตามเพศ

เพศ	เพศหญิง (N= 28) Mean (s.d.)	เพศชาย (N=8) Mean (s.d.)	รวม (N=36) Mean (s.d.)
ขนาด topiramate ที่ใช้เฉลี่ย (มก.ต่อวัน)	116.9 (98.8)	187.5 (87.6)	132.6 (99.8)
คะแนน CGI ที่ดีขึ้น	2.1 (1.31) *	2.73 (1.38)*	2.25 (1.33)*

\*  $p < 0.01$

ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ อาการปวดศีรษะ (moderate headache) 6 ราย หงุดหงิดง่าย (dysphoric mood) 2 ราย คลื่นไส้ อาเจียน (nausia and vomiting) 2 ราย อาการชาปลายมือปลายเท้า (peripheral anesthesia) 1 ราย การคิดอ่านช้าลง (cognitive dullness) 1 ราย. น้ำหนักตัวเฉลี่ยลดลง 3.1 กิโลกรัม (-10 to +6 กก.) ผู้ป่วยที่ไม่มีผลข้างเคียงเลย มีจำนวน 21 ราย (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** ผลข้างเคียง แยกตามเพศ

ผลข้างเคียง และเพศ	เพศหญิง (N=28)	เพศชาย (N=8)	รวม (N=36)
ไม่มีผลข้างเคียง (ยกเว้นน้ำหนักตัวลดลง)	15 (53.6 %)	6 (75.0 %)	21 (58.3%)
มีผลข้างเคียง	13 (46.4 %)	2(25.0%)	15 (41.6%)
ปวดศีรษะ	6	1	7
หงุดหงิดง่าย	2	0	2
คลื่นไส้ อาเจียน	3	1	4
ชา ตามปลายมือและเท้า	1	0	1
การรับรู้ช้าลง	1	0	1
น้ำหนักลด	25	8	
น้ำหนักที่ลดลง เฉลี่ย (กิโลกรัม)	-2.5 (3.2)	-4.38 (3.8)	-2.7 (3.4)
Mean (SD)			

ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย (75.0 %) ได้รับการรักษา โดยใช้อย่างมากว่า 1 ชนิด ยาที่ใช้ร่วมด้วยได้แก่ Lithium จำนวน 8 ราย, Carbamazepine 7 ราย, Fluoxetine 4 ราย, Perphenazine 2 ราย และอื่นๆ 12 ราย

### อภิปรายผล

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า Topiramate อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรค Bipolar โดยแสดงให้เห็นถึง CGI score ที่ดีขึ้น สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่แสดงให้เห็น ว่ายากันชัก สามารถใช้

รักษาโรคทางอายุรกรรมประสาทอื่นๆ ที่ไม่ใช่โรคลมชัก และ โรคจิตเวช หลายๆ โรค<sup>7</sup>

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยซึ่งผู้ป่วยพอนทนได้ ได้แก่ น้ำหนักตัวลด (weight loss) ปวดศีรษะ (headache). ผลลัพธ์ที่ดี เกิดจากผู้ป่วยให้ความร่วมมืออย่างดีในการรักษา ไม่เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรง ในระหว่าง 5 เดือนที่ติดตามผลการรักษา อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษา การให้ยาต้านลมชัก ในผู้ป่วยโรคลมชัก ระยะยาวพบว่า ผลข้างเคียงของยา เป็นเหตุผลหลักที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาเอง<sup>8</sup>

ในผู้ป่วยโรค Bipolar มีการใช้ Lithium เพื่อป้องกันอาการในระยะยาว (maintenance) สามารถควบคุมอาการทั้ง อาการเศร้า (depressive) และอาการ พุ่งพล่าน (manic) ในผู้ป่วยโรค Bipolar ทุก subtype โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยโรค Bipolar type II ที่ได้รับการรักษาตั้งแต่เริ่มป่วยใหม่<sup>9</sup> การใช้ Lithium เพื่อป้องกันอาการในระยะยาวยังสัมพันธ์กับการป้องกันภาวะฆ่าตัวตายชนิดรุนแรง<sup>10</sup> อย่างไรก็ตาม การใช้ Lithium เพื่อป้องกันอาการในผู้ป่วยโรค Bipolar อาจประสบปัญหาการขาดการรักษาต่อเนื่อง (high drop out rate) และผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ Lithium จะเกิดอาการวิกลจริตร่วมด้วยมากกว่ากลุ่มที่ใช้ Lithium อย่างต่อเนื่อง<sup>11</sup>

จากข้อสังเกตผลข้างเคียง ของ Topiramate ในเรื่องการลดน้ำหนัก อาจจะใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการกิน เช่น Binge eating disorder มักจะสัมพันธ์กับความอ้วน ซึ่ง Topiramate เป็นยากันชัก ซึ่งสัมพันธ์กับน้ำหนักลด และมีรายงานถึง ประสิทธิภาพ และมีผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยทนได้ ในการรักษาผู้ป่วย Binge eating disorder ที่มีปัญหาความอ้วน (Obesity)<sup>12</sup>

ผู้ป่วยโรค Bipolar มักจะเกิดความเครียด ในชีวิตประจำวัน อาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยจะใช้น้ำหวาน ที่มีพลังงานสูง ในการบรรเทาอาการดังกล่าว ซึ่งทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ผลการศึกษา รูปแบบ small open-label controlled trial ในผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรน

พบว่า ยากันชัก รวมทั้ง Topiramate สามารถป้องกันอาการปวดศีรษะ ไมเกรนได้ โดยที่ Topiramate มีประสิทธิภาพดีในการป้องกันไมเกรน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในเดือนแรกของการรักษา ส่วนประสิทธิภาพในระยะยาว กำลังรอผลการศึกษายู่<sup>13</sup>

ความแตกต่างระหว่างเพศ ชายและหญิง อาจจะเป็นปัจจัยพยากรณ์ (predictive factor) ของผลลัพธ์การรักษา ผู้ป่วยโรค Bipolar มักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงผลการรักษาผู้ป่วยชาย ที่ตอบสนองการรักษาได้ดีกว่า พบผลข้างเคียงในเพศชาย น้อยกว่าเพศหญิง และแม้ว่าจะใช้ปริมาณของยาที่สูงกว่า และมีคะแนน CGI เปลี่ยนแปลงดีกว่า และพบว่าเพศชายมีผลข้างเคียง เรื่องน้ำหนักลดมากกว่าเพศหญิง

การทดลองในมนุษย์ และสัตว์ทดลอง ในปัจจุบัน น้ำหนักตัวที่ลดลง จากการใช้ Topiramate พบว่า เกิดจากการลดของไขมัน มากกว่าน้ำหนักตัวส่วนอื่น<sup>14</sup> การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า Topiramate ยับยั้งการสะสมของไขมัน รวมทั้งลดการกินอาหาร และ กระตุ้นการใช้พลังงาน<sup>15</sup> ส่วนกลไก ของ Topiramate ที่มีผลต่อการรับประทานอาหาร และผลต่อการใช้พลังงานของร่างกายมนุษย์ ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านนี้

Topiramate อาจเป็นทางเลือก ในการรักษาผู้ป่วยโรค Bipolar ในกรณีผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งไม่สามารถทนผลข้างเคียง ในเรื่อง น้ำหนักตัวที่เพิ่มจากการใช้ยาชนิดอื่น กลุ่มผู้ป่วยที่อาจจะแพ้ยากันชัก ตัวอื่น อย่างรุนแรง และสามารถลดการใช้ยา neuroleptic ที่ไม่จำเป็น การศึกษาวิจัยเชิงควบคุมจะช่วยสนับสนุนผลตรงนี้

## ข้อจำกัดของการศึกษานี้

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาเชิงสังเกต ที่ไม่มีมีการใช้กลุ่มควบคุม เป็นการศึกษาที่ไม่ได้ควบคุมปัจจัยเรื่องการใช้ Topiramate เพียงชนิดเดียว เพราะยังขาดข้อมูลสนับสนุนการใช้ Topiramate เพียงอย่างเดียว

(mono-therapy) ในผู้ป่วยโรค bipolar ข้อจำกัดอื่นคือ เครื่องมือวัด เนื่องจากการใช้ CGI rating เพียงอย่างเดียว อาจเป็นเครื่องมือที่ไม่พอเพียง ในการศึกษาผลลัพธ์

## Reference

1. Joffe R, Calabrese J: Anticonvulsants in Mood Disorders. New York, Marcel Dekker, 1994
2. Calabrese J, Rapport D, Shelten M, Kimmel S: Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38:185-191
3. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J: Efficacy of the new antiepileptic drug gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatry Res* 1998; 32:261-4
4. Marcotte D: Use of topiramate, a new anti-epileptic, as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998; 50:245-251
5. Shank R, Gardocki J, Vaught J, Davis C, Schupsky J, Raffa R, Dogson S, Nortey S, Maryanoff B: Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1997; 38:450-460
6. Ben-Menachem E, Henriksen O, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R: Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37:539-543
7. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004 Jun;6: 57-75.
8. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, Arends J, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Krom M. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 2004 Jun;5:380-7.
9. Tondo L, Baldessarini R, Hennen J, Floris G. Lithium Maintenance Treatment of Depression and Mania in Bipolar I and Bipolar II Disorders; *Am J Psychiatry* 1998 May;155:638-45,
10. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 1998 Aug;59:405-14.
11. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-Term Outcome of Lithium Prophylaxis in Bipolar Disorder: A 5-Year Prospective Study of 402 Patients at a Lithium Clinic; *Am J Psychiatry* 1998 Jan 155:30-5,
12. Susan L. McElroy, Lesley M. Arnold, Nathan A. Shapira, Paul E. Keck, Jr., Norman R. Rosenthal, M. Rezaul Karim, Marc Kamin, and James I. Hudson, Topiramate in the Treatment of Binge Eating Disorder Associated With Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled Trial, *Am. J. Psychiatry*, 2003 Feb;160:255-61.
13. Jan Lewis Brandes, Joel R. Saper, Merle Diamond, James R. Couch, Donald W. Lewis, Jennifer Schmitt, Walter Neto, Stefan Schwabe, and David Jacobs, Topiramate for Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial *JAMA*, 2004 Feb; 291: 965-73.
14. Smith U, Axelsen M, Helleb?-Johanson E, Lundgren B, Ben-Menachem E: Topiramate, a novel antiepileptic drug, reduces body weight and food intake in obesity (abstract). *Obesity Res* 2000; 8:105
15. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y: Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000; 16:961-6.