

THE EFFICACY OF TOPIRAMATE IN ALCOHOL DEPENDENCE THERAPY – CURRENT RESEARCH AND PROSPECTS OF USE

SKUTECZNOŚĆ TOPIRAMATU W TERAPII UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU – DOTYCHCZASOWE BADANIA I PERSPEKTYWY WYKORZYSTANIA

Agnieszka Wiesner, Ewa Zwierzyńska, Bogusława Pietrzak

Department of Pharmacodynamics, Chair of Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University in Łódź, Poland

Zakład Farmakodynamiki, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Alcohol Drug Addict 2017; 30 (3): 205-222

DOI: <https://doi.org/10.5114/ain.2017.72314>

Abstract

Alcohol dependence (AD) is a chronic and recurrent disease that is a major social and clinical problem. The Food and Drug Administration (FDA) has approved a few drugs for AD treatment like disulfiram, naltrexone and acamprosate. Their efficacy is limited and depends on many additional factors. Also therefore, new methods of therapy are still being sought. Currently, research is focused on a new generation of anti-epileptic drugs that could improve the efficiency of AD treatment thanks to their multidirectional mechanism of action associated with neurotransmission systems involved in the pathogenesis of addiction. Topiramate is the most widely studied drug in this area. The results of preclinical studies showed that the drug reduces the intake of ethanol and alleviates symptoms of withdrawal syndrome in animals. The results of clinical observations in patients with AD confirmed the ef-

Streszczenie

Uzależnienie od alkoholu (UA) to przewlekła, nawracająca choroba, stanowiąca poważny problem społeczny i kliniczny. Lekami zatwierdzonymi przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do leczenia UA są disulfiram, naltrekson oraz akamprozat. Ich skuteczność jest ograniczona i zależy od wielu dodatkowych czynników, dlatego wciąż poszukuje się nowych metod leczenia. Aktualnie badania koncentrują się na lekach przeciwpadaczkowych nowej generacji, które ze względu na wielokierunkowe działanie, związane z układami neurotransmisyjnymi zaangażowanymi w patogenezę uzależnień, mogą poprawić skuteczność farmakoterapii UA. Najszerzej przebadanym w tym kierunku lekiem jest topiramate. W badaniach przedklinicznych wykazano, że zmniejsza spożycie etanolu u zwierząt i łagodzi objawy zespołu abstynencyjnego. Wyniki obserwacji klinicznych u pacjentów ze zdiagnozowanym UA potwierdziły skuteczność topira-

Correspondence to/Adres do korespondencji: Ewa Zwierzyńska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, phone: +48 42 677 91 80, e-mail: ewa.zwierzynska@umed.lodz.pl

Authors' contribution/Wkład pracy autorów: Study design/Koncepcja badania: B. Pietrzak / Data collection/Zebrań danych: A. Wiesner / Data interpretation/Interpretacja danych: A. Wiesner, E. Zwierzyńska, B. Pietrzak / Acceptance of final manuscript version/Akceptacja ostatecznej wersji: E. Zwierzyńska, B. Pietrzak / Literature search/Przygotowanie literatury: A. Wiesner

No ghostwriting and guest authorship declared./Nie występują zjawiska *ghostwriting* i *guest authorship*.

Submitted/Otrzymano: 08.09.2017 • **Accepted/Przyjęto do druku:** 20.11.2017

ficacy of topiramate in reducing alcohol consumption and number of heavy drinking days and prolonging the abstinence period. In comparative studies with naltrexone, topiramate to a greater extent reduced craving. Despite these promising results, there is still a need for further research on the influence of the drug on the development and course of alcohol dependence.

Keywords: Addiction, Pharmacotherapy, Ethanol, Topiramate

matu w ograniczaniu spożycia alkoholu, redukcji liczby dni „ciężkiego picia” oraz wydłużeniu okresu abstynencji. W badaniach porównawczych z naltreksonem topiramate w większym stopniu zmniejszał głód alkoholowy. Pomimo tych obiecujących wyników istnieje potrzeba dalszych poszerzonych badań dotyczących wpływu leku na rozwój i przebieg zespołu uzależnienia od alkoholu.

Słowa kluczowe: uzależnienie, farmakoterapia, etanol, topiramate

■ INTRODUCTION

Alcohol dependence (AD) is a chronic and recurrent disease of complex character that develops slowly in the course of long-term alcohol use. It is directly associated with the disruption of reward system functioning, and indirectly also with a dysfunction of the arousal system, especially emotional, and the cognitive system. It is also a serious social problem. According to the WHO report, every year almost 6% of all deaths throughout the world are caused by alcohol abuse, and this rises to 25% among 20 to 39-year-olds. A characteristic AD symptom is a loss of control over consumption and cravings for alcohol, one of the symptoms of developing alcohol withdrawal syndrome that most often contributes to drinking relapses [1]. The complex psychosomatic character of this syndrome dictates that its treatment ought to have a multi-layered character and include socio- and psychotherapy and pharmacotherapy [2].

The aim of the pharmacotherapy of dependency is primarily the prolongation of the abstinence period and the alleviation of the unpleasant symptoms of alcohol withdrawal syndrome and an important role in this may be played by substances affecting neurotransmission systems involved with the pathogenesis of AD [1].

In this article, apart from a short presentation of the currently registered AD treatment drugs, we shall be presenting the characteristics of topiramate, an antiepileptic drug offering a perspective for progress in the pharmacotherapy of this syndrome. A review of research results was conducted, including both preclinical and clinical results concerning the effect of the drug on the course and development of dependency, though no criteria associated with its dose, time of application

■ WPROWADZENIE

Uzależnienie od alkoholu (UA) to przewlekła, nawracająca choroba o złożonym charakterze, rozwijająca się stopniowo podczas długotrwałego używania alkoholu. Związana jest bezpośrednio z zaburzeniem funkcjonowania układu nagrody, a pośrednio także z dysfunkcją układu pobudzenia, zwłaszcza emocjonalnego, oraz układu poznawczego. Stanowi też poważny problem społeczny. Według raportu WHO każdego roku na całym świecie niemal 6% wszystkich zgonów spowodowanych jest nadużywaniem alkoholu, a odsetek ten wzrasta aż do 25% w grupie wiekowej 20–39 lat. Charakterystycznym objawem UA jest utrata kontroli nad spożyciem oraz głód alkoholowy, jeden z objawów rozwijającego się alkoholowego zespołu abstynencyjnego, który najczęściej przyczynia się do nawrotów picia [1]. Złożony psychosomatyczny charakter tego zespołu sprawia, że jego terapia powinna mieć charakter wielopłaszczyznowy i obejmować zarówno socjo-, psycho-, jak i farmakoterapię [2].

W farmakoterapii uzależnienia, której celem jest przede wszystkim wydłużenie okresu abstynencji i złagodzenie przykrych objawów zespołu abstynencyjnego, ważną rolę mogą odgrywać substancje działające na układy neurotransmisyjne zaangażowane w patogenezę UA [1].

W niniejszym artykule, obok krótkiej prezentacji leków zarejestrowanych w leczeniu UA, zostanie przedstawiona charakterystyka topiramatu, leku przeciwpadaczkowego stanowiącego perspektywę postępu w farmakoterapii tego zespołu. Dokonano przeglądu wyników badań zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych dotyczących wpływu leku na przebieg i rozwój uzależnienia, jednakże nie przyjmowano żadnego kryterium związanego z jego dawką, czasem stosowania czy doborem

or patient selection were set. Therefore, in this review there were also studies on the activity of topiramate in dependent persons with associated comorbidities, which seems equally significant in the perspective of its clinical application. The subject of the application of topiramate in AD pharmacotherapy, despite it being mentioned already in the literature, is still an unresolved problem, and the newest publications of research results allow for further study and comparison with currently recommended drugs.

The drugs registered with the American Food and Drug Administration (FDA) for AD treatment are disulfiram, naltrexone and acamprosat, though each is prone to limited efficacy that is dependent on many additional factors [2, 3].

■ THE PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOL DEPENDENCE – DISULFIRAM, NALTREXONE AND ACAMPROSAT

Disulfiram – a controversial aversive drug

Disulfiram was the first drug recommended in alcohol dependence therapy since the 50s. In a case of co-administration of ethanol and the drug, the patient suffers from aversion symptoms like nausea, vomiting or headaches that may accompany significantly more serious, life threatening symptoms like coma, circulatory collapse and even cardiac arrest. This is why the administration of this drug aroused and still arouses controversy and reservations of an ethical nature. The drug should not be used by persons who cannot refrain from drinking or who suffer from serious liver function disorders [3]. Apart from that, studies on the efficacy of disulfiram are limited and their results are often ambiguous and clearly more favourable in open studies [4]. Currently therefore, due to the serious risk associated with the application of disulfiram, as well as its ambivalent efficacy, its clinical application is limited to patients for whom the aversion factor plays a motivational function [3].

Naltrexone – one drug, two aspects

Another medicine recommended by the FDA since 1994 for AD therapy is orally administered naltrexone. As an opioid receptor antagonist, it inhibits the euphoric effects of ethanol, which reduces the pleasant sensations following alcohol

pacjentów. Dlatego w przeglądzie tym znalazły się również badania dotyczące działania topiramatu u osób uzależnionych ze współtowarzyszącymi schorzeniami, co wydaje się równie istotne w perspektywie jego klinicznego zastosowania. Temat wykorzystania topiramatu w farmakoterapii UA, mimo że poruszany już w literaturze, stanowi wciąż aktualny problem, a najnowsze publikacje wyników badań pozwalają na dalsze jego poznanie oraz porównanie z aktualnie rekomendowanymi lekami.

Leki zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do leczenia UA to disulfiram, naltrekson oraz akamprozat, jednakże każdy z nich cechuje się ograniczoną skutecznością, zależną od wielu dodatkowych czynników [2, 3].

■ FARMAKOTERAPIA UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU – DISULFIRAM, NALTREKSON I AKAMPROZAT

Disulfiram – kontrowersyjny lek awersyjny

Disulfiram był pierwszym lekiem rekomendowanym już w latach 50. do terapii uzależnienia od alkoholu. W przypadku spożycia etanolu przez osobę zażywającą lek dochodzi do awersyjnych objawów, takich jak nudności, wymioty czy bóle głowy, którym mogą towarzyszyć znacznie poważniejsze, stwarzające stan zagrożenia życia objawy typu śpiączka, zapaść krążeniowa, z zatrzymaniem akcji serca włącznie. Dlatego też stosowanie tego leku budziło i nadal budzi wiele kontrowersji i zastrzeżeń natury moralnej. Lek nie powinien być stosowany u osób, które nie są w stanie powstrzymać się od picia lub cierpią na poważne zaburzenia funkcji wątroby [3]. Ponadto badania dotyczące skuteczności disulfiramu są ograniczone, a ich wyniki często niejednoznaczne i wyraźnie korzystniejsze w badaniach otwartych [4]. Obecnie zatem, ze względu na poważne ryzyko związane ze stosowaniem disulfiramu oraz niejednoznaczną skuteczność, jego zastosowanie kliniczne ogranicza się do pacjentów, u których czynnik awersyjny odgrywa rolę motywującą [3].

Naltrekson – dwa oblicza jednego leku

Kolejnym lekiem rekomendowanym od 1994 r. przez FDA do terapii UA jest doustny naltrekson. Jako antagonist receptorów opioidowych hamuje euforyzujące działanie etanolu, co zmniejsza

consumption, as well as alcohol craving [5, 6]. It has been demonstrated that naltrexone reduces relapse frequency, the number of heavy drinking days and the amount of occasionally consumed alcohol as well as additionally may lengthen the period of abstinence [7-9].

The newer version of the drug is its intramuscular form with a prolonged action that allows the maintenance of a stable level of naltrexone in the blood for around 30 days, which makes patient compliance much easier, thus improving the efficacy of treatment. In a half year randomised, double-blind, placebo controlled trial, naltrexone in this form was well tolerated and, depending on the administered dose, significantly reduced (by 17-25%) the frequency of heavy drinking days [10]. The new therapeutic form was registered by the FDA in 2006 and subsequent results of clinical observation confirmed its safety and greater efficacy at similar costs of therapy compared to the orally administered form of the drug [11].

Nalmefene, the newer opioid receptor antagonist, has a structure and activity similar to naltrexone, though is characterised by a more advantageous pharmacokinetics like a longer half-life, a greater bioavailability and lower hepatotoxicity [5]. The latest research results indicate its efficacy in the reduction of the amount of alcohol consumed, as well as the number of heavy drinking days in the course of long-term therapy [12].

Conducted studies indicate that opioid receptor antagonists offer the best effects among patients motivated to drinking by positive reinforcement as they block the euphoric effect of alcohol [13].

Acamprosate – the drug inhibiting alcohol craving

Acamprosate was registered for AD therapy in 2004. The drug normalises GABAergic and glutamatergic transmission, reduces dopaminergic neurons hypersensitivity in the reward system and alleviates the symptoms of alcohol withdrawal syndrome associated with neuronal hyperactivity [14]. In previous clinical trials, it was observed the advantageous activity of acamprosate in mainly inhibiting craving for alcohol, prolonging the period of abstinence [15] and alleviating sleep disorders among dependent persons [16]. The latest two large clinical trials, COMBINE and PREDICT, did not confirm the superiority of acamprosate over

szą uczucie przyjemności po spożyciu alkoholu i głód alkoholowy [5, 6]. Wykazano, że naltrekson redukuje częstość nawrotów, liczbę dni „ciężkiego picia” oraz ilość spożywanego „okazjonalnie” alkoholu, a dodatkowo może wydłużać okres abstynencji [7-9].

Nowszą postacią leku jest jego domięśniowa forma o przedłużonym działaniu, która pozwala utrzymać stałe stężenie naltreksonu we krwi przez ok. 30 dni, co znacznie ułatwia pacjentom przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance*) i tym samym poprawia skuteczność terapii. W półrocznym randomizowanym badaniu kontrolowanym z podwójnie ślepą próbą naltrekson w tej formie był dobrze tolerowany i w zależności od podawanej dawki znacząco zmniejszał (o 17-25%) częstość występowania dni „ciężkiego picia” [10]. Nowa postać terapeutyczna została zatwierdzona przez FDA w 2006 r., a kolejne wyniki obserwacji klinicznych potwierdzały jej bezpieczeństwo oraz większą skuteczność przy podobnych kosztach terapii w porównaniu ze stosowaną doustną formą leku [11].

Nowszy antagonist receptorów opioidowych – nalmefen – ma strukturę i działanie zbliżone do naltreksonu, natomiast charakteryzuje się korzystniejszą farmakokinetyką: dłuższym okresem półtrwania i większą biodostępnością oraz mniejszą hepatotoksycznością [5]. Najnowsze wyniki badań wskazują na jego skuteczność w zmniejszaniu ilości spożywanego alkoholu oraz liczby dni „ciężkiego picia” podczas długotrwałej terapii [12].

Z przeprowadzonych badań wynika, że antagoniści receptorów opioidowych dają najlepsze efekty u pacjentów zmotywowanych do picia wzmocnieniem pozytywnym, ponieważ znoszą euforyzujące działanie alkoholu [13].

Akamprozat – lek hamujący głód alkoholowy

Zarejestrowany do terapii UA w 2004 r. akamprozat, normalizując transmisję GABA-ergiczną i glutaminergiczną, zmniejsza nadwrażliwość neuronów dopaminergicznych w układzie nagrody oraz łagodzi objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego związane z nadreaktywnością neuronalną [14]. We wcześniejszych badaniach klinicznych obserwowano korzystne działanie akamprozatu, polegające głównie na hamowaniu głodu alkoholowego, wydłużaniu okresu abstynencji [15] i łagodzeniu zaburzeń snu u osób uzależnionych [16]. Ostatnie dwa duże badania kliniczne (COMBINE i PREDICT) nie potwierdziły

placebo in the group of alcoholics with a varied disease typology [17, 18]. Its efficacy is greater among dependent persons in who the cause of drinking is the need to alleviate unpleasant abstinence symptoms, that is negative reinforcement and not positive reinforcement as in the case of naltrexone [19]. Apart from that, a significant limitation is the fact that acamprosate must be administered three times a day, which means the patient may have difficulty in adhering to therapeutic recommendations [20].

As indicated by the presented literature review, the currently applied drugs allow to gain only a low efficiency of AD therapy. Its main aim is not the achievement of long term abstinence but the prolonging of the abstinence period by the prevention of relapse, which reduces the negative effects of drinking. There is a great need for a more effective treatment method, which constitutes still unresolved research and clinical problem [3].

■ A NEW PERSPECTIVE ON THE PROGRESS OF ALCOHOL DEPENDENCE PHARMACOTHERAPY – TOPIRAMATE

Nowadays, attention is drawn to a new generation of antiepileptic drugs, which due to their multidirectional mechanism of action associated with neurotransmission systems involved with the pathogenesis of AD, neuroprotective activity, favourable pharmacokinetics and few side effects may improve the effectiveness of AD pharmacotherapy. The most widely studied drug in this area is topiramate. It is a sulfamate-derivative monosaccharide fructose that has a different chemical structure than the other antiepileptic drugs. It only demonstrates a similarity in structure to acetazolamide from the group of carbonic anhydrase inhibitors [21].

Favourable pharmacokinetics

Topiramate is characterised by linear pharmacokinetics and almost complete (90%) absorption from the gastrointestinal tract, the speed of which is not affected by food. The bioavailability of topiramate is high (over 80%) and the drug crosses blood-brain barrier well. Its protein binding is only about 15%, which means most of the drug is present in the bloodstream in the free form. As a result, topiramate acts rapidly with maximum

wyższości akamprozatu nad placebo w grupie alkoholików z różną typologią choroby [17, 18]. Jego skuteczność jest większa u osób uzależnionych, u których powodem picia jest potrzeba złagodzenia przykrych objawów abstynencyjnych, czyli wzmocnienie negatywne, nie jak w przypadku natreksonu – pozytywne [19]. Ponadto znacznym ograniczeniem jest to, że akamprozat musi być stosowany trzy razy na dobę, co sprawia, że pacjent może mieć trudności z utrzymaniem zaleceń terapeutycznych [20].

Jak wynika z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa, obecnie stosowane leki pozwalają uzyskać niewielki poziom skuteczności terapii UA. Głównym jej celem nie jest zachowanie całkowitej i trwałej abstynencji, lecz wydłużenie okresów jej trwania poprzez zapobieganie nawrotom picia, co zmniejsza jego szkodliwe skutki. Istnieje duże zapotrzebowanie na bardziej skuteczne metody leczenia, co pozostaje wciąż aktualnym problemem badawczym i klinicznym [3].

■ NOWA PERSPEKTYWA POSTĘPU FARMAKOTERAPII UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU – TOPIRAMAT

Obecnie zwraca się uwagę na leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, które ze względu na wielokierunkowe działanie związane z układami neurotransmisyjnymi zaangażowanymi w patogenezę UA, aktywność neuroprotekcijną, korzystną farmakokinetykę oraz nieliczne działania niepożądane mogą poprawić skuteczność farmakoterapii UA. Lekiem najszerzej przebadanym w tym kierunku jest topiramate. Jest to sulfaminianowa pochodna monosacharydu – fruktozy, która ma odmienną budowę niż pozostałe leki przeciwpadaczkowe. Wykazuje jedynie strukturalne podobieństwo do acetazolamidu z grupy inhibitorów anhidrazy węglanowej [21].

Korzystna farmakokinetyka

Topiramate cechuje liniowa farmakokinetyka, prawie całkowicie (90%) wchłanianie się z przewodu pokarmowego, a pokarm nie wywiera wpływu na szybkość tego procesu. Wykazuje dużą biodostępność (ponad 80%), dobrze przenika przez barierę krew-mózg. Z białkami wiąże się w ok. 15%, co sprawia, że większość substancji znajduje się we krwi w postaci wolnej. Dzięki temu lek działa

concentration about 2 hours following oral administration [21].

Multidirectional mechanism of action

Topiramate affects neuronal activity through ion channels, neurotransmission systems and carbonic anhydrase inhibition.

Same as classic antiepileptic drugs like carbamazepine or phenytoin, topiramate inhibits voltage-gated sodium channels. Thus, the drug blocks synaptic transmission and limits the propagation of epileptic discharges [21, 22].

Topiramate blocks also L-type voltage-sensitive calcium channels by reducing the frequency and opening time of the channel that inhibits the movement of calcium ions into the cell and reduces the generation of epileptic discharges [23].

Topiramate enhances GABA_A-modulated influx of Cl⁻ ions into nerve cells by influencing the frequency of chloride channel opening. As a result, an increase in the potential difference on both sides of the membrane is generated, which leads to its hyperpolarisation. This in turn impedes the generation of action potentials, the cell becomes less excitable and the seizure threshold is increased [24].

Glutamate receptors such as NMDA, AMPA and kainate receptors play an important role in neuronal activation and epileptogenesis. The activation of postsynaptic ionotropic receptors results in the opening of the ion channel and the inflow of calcium into the cell. This leads to the generation of action potential [25]. Topiramate inhibits the activation of AMPA and kainate receptors, resulting in decrease of neuronal excitability but does not affect NMDA receptors [26].

Additionally, the drug is the inhibitor of II and IV type carbonic anhydrase isoenzyme. However, due to the weak inhibitory effect, it is considered that this mechanism does not play a significant role in the antiepileptic action of topiramate [27].

Neuroprotective effect

A number of factors such as free radicals, oxygen and glucose deficiencies or excessive stimulation of glutamate neurons (in the course of alcohol withdrawal syndrome) may lead to neurodegenerative processes. This causes the decrease of mitochondrial membrane potential and opening of mitochondrial mega-channel. Hereby, the homeostasis

szybko, a maksymalne stężenie uzyskuje się już po 2 godzinach od podania [21].

Wielokierunkowy mechanizm działania

Topiramate wpływa na aktywność neuronalną przez działanie na kanały jonowe, systemy przekąźnikowe oraz hamowanie enzymu – anhidrazy węglanowej.

Podobnie jak klasyczne leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina czy fenytoina, hamuje napięciowo-wrażliwe kanały Na⁺. Tym samym blokuje transmisję synaptyczną i ogranicza rozprzestrzenianie się wyładowań padaczkowych [21, 22].

Blokuje też kanały wapniowe typu L, przez zmniejszenie częstotliwości i czasu otwarcia kanału, co hamuje napływ jonów wapniowych do komórki i zmniejsza generowanie wyładowań padaczkowych [23].

Topiramate zwiększa modulowany przez receptor GABA_A napływ jonów Cl⁻ do komórek nerwowych przez wpływ na częstotliwość otwarcia kanału chlorkowego. W wyniku napływu jonów Cl⁻ do komórki dochodzi do wzrostu różnicy potencjałów po obu stronach błony i w efekcie do jej hiperpolaryzacji. To z kolei utrudnia powstawanie potencjałów czynnościowych, komórka staje się mniej pobudliwa, a próg drgawkowy ulega podwyższeniu [24].

Glutaminanergiczne receptory NMDA, AMPA oraz kainowe odgrywają istotną rolę w pobudzeniu neuronów oraz procesach epileptogenezy. Pobudzenie postsynaptycznych receptorów jonotropowych skutkuje otwarciem kanału jonowego i napływem wapnia do wnętrza komórki, prowadząc do wyzwolenia jej potencjału czynnościowego [25]. Topiramate, hamując aktywność receptorów AMPA oraz kainowych, powoduje zmniejszenie pobudliwości neuronalnej, natomiast nie wpływa na receptory NMDA [26].

Dodatkowo lek jest inhibitorem izoenzymów typu II i IV anhidrazy węglanowej. Jednakże ze względu na słabą siłę hamowania enzymu uznaje się, że mechanizm ten nie odgrywa znaczącej roli w przeciwpadaczkowym działaniu topiramatu [27].

Działanie neuroprotekcyjne

Szereg czynników, takich jak wolne rodniki, niedobór tlenu i glukozy czy nadmierne pobudzenie neuronów glutaminianergicznych (w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego), może prowadzić do procesów neurodegeneracyjnych. Dochodzi do spadku potencjału błony mitochondrialnej i otwarcia megakanału mitochondrialnego. W ten

of calcium ions is disturbed which directs the cell to the apoptosis pathway [25].

An important element of topiramate's mechanism of action is its neuroprotective activity, which has been confirmed in various experimental models mainly in rats with perinatal brain hypoxia-ischemia or epilepsy [28, 29].

The results of studies explaining the mechanism of this activity suggest that the drug inhibits uptake of Ca^{2+} ions by the mitochondria when their concentration is elevated. This is a result of the blocking of mitochondrial mega-channel activation that prevents its opening [30]. However, the neuroprotective effect of the drug seems to be more complex.

Lee *et al.* demonstrated that topiramate administered at the doses of 100-200 mg/kg body weight increases the number of undamaged neurons in hippocampal CA1 region after global cerebral ischemia in gerbils. This damage is associated with neurodegenerative mechanism where glutamate and sodium channels activating calcium channels play a major role, as both calcium and glutamate are involved in the mutual stimulation of the neurodegenerative processes. Topiramate decreases the area of neuronal damages through sodium channels and NMDA receptors blocking and GABA_A receptors stimulation [31].

Indications and new directions of application

Hitherto, topiramate has been registered in several indications. It is primarily a representative of the new generation of antiepileptic drugs and has been approved for the treatment of partial-onset seizures, secondary generalised tonic-clonic seizures and Lennox-Gastaut syndrome. Moreover, it has been proven to be effective in migraine prevention [32] and in combination with phentermine in the treatment of obesity [33].

Further studies about other possibilities of indication have been conducted from many years and include many various diseases. It seems that topiramate may be effective in the treatment of neuropathic pain [34], binge-eating disorder [35] and West syndrome [36]. Its efficacy has been also demonstrated in the treatment of treatment-resistant schizophrenia [37], borderline personality disorder [38] and posttraumatic stress disorder [39]. This article presents attempts to apply topiramate in the treatment of alcohol

spół sposób zaburzona zostaje homeostaza jonów wapnia, co kieruje komórkę na szlak apoptozy [25].

Ważnym elementem mechanizmu działania topiramatu jest jego aktywność neuroprotektoryjna. Została ona potwierdzona w różnych modelach eksperymentalnych, głównie u szczurów z ogniskowym niedokrwieniem lub stanem padaczkowym [28, 29].

Badania wykonane w celu wyjaśnienia mechanizmu tego działania sugerują, że lek hamuje pobieranie przez mitochondria jonów Ca^{2+} w momencie, gdy ich stężenie jest podwyższone. Dzieje się to przez blokowanie aktywacji megakanalu mitochondrialnego, co zapobiega jego otwieraniu [30]. Mechanizm neuroprotektoryjnego działania leku wydaje się jednak bardziej złożony.

Lee i wsp. wykazali, że topiramate podany w dawce 100–200 mg/kg m.c. zwiększał liczbę nieuszkodzonych neuronów w regionie CA1 hipokampa u myszokoczków podczas niedokrwienia mózgu. Uszkodzenie to jest związane z mechanizmem neurodegeneracyjnym, gdzie istotną rolę pełni glutaminian i kanały sodowe aktywujące kanały wapniowe, ponieważ zarówno wapń, jak i glutaminian biorą udział we wzajemnym napędzaniu pętli procesu neurodegeneracyjnego. Topiramate przez blokowanie kanałów sodowych i receptorów NMDA oraz pobudzanie receptorów GABA_A zmniejsza obszar uszkodzenia neuronów [31].

Wskazania i nowe kierunki zastosowań

Dotychczas topiramate został zarejestrowany w kilku wskazaniach. Przede wszystkim jest przedstawicielem nowej generacji leków przeciwpadaczkowych i zyskał ugruntowaną pozycję w farmakoterapii napadów częściowych, wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, a także drgawek związanych z zespołem Lennox i Gastauta. Ponadto udowodniono jego skuteczność w profilaktyce migreny u osób dorosłych [32] oraz w leczeniu otyłości, w połączeniu z fenterminą [33].

Badania nad kolejnymi zastosowaniami topiramatu trwają od wielu lat i obejmują różne jednostki chorobowe. Wydaje się, że może być przydatnym lekiem w leczeniu bólu neuropatycznego [34], zespołu napadowego objadania się [35] czy zespołu Westa [36]. Postuluje się jego skuteczność w terapii adiuwantowej odpornej na leczenie schizofrenii [37], zaburzeniach osobowości [38] i zespole stresu pourazowego [39]. Przedmiotem badań prezentowanych w tym artykule są próby zastosowania topira-

dependence and alleviation of the withdrawal syndrome.

Particularly noteworthy is the fact that topiramate and ethanol affect few common pathways of activity. Both substances act on GABAergic and glutamatergic transmissions through AMPA receptors and also affect calcium channels. It has been suggested that topiramate inhibits the excitatory effects of glutamate neurons on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area (VTA) and nucleus accumbens (NAcc), leading to suppression of dopamine (DA) release in the NAcc and reduction in the reward effect of single doses of ethanol. During chronic drinking, topiramate modulates the activity of GABA neurons in VTA through the influence on GABAergic and glutamatergic transmissions, which in consequence decreases DA concentration in NAcc. Johnson also emphasised that topiramate's main mechanisms of action in chronic alcoholic are the inhibition of glutamatergic transmission and activity of L-type calcium channels. It is also noted that beneficial effect of topiramate associated with prolonged abstinence and decrease of relapse is a result of inhibition of excessive DA release (rebound effect) in alcohol withdrawal and also due to a decrease in the reinforcing effects of alcohol [40].

Review of pre-clinical trials

In studies carried out on mice [41], the animals received for 8 days topiramate in doses of 0, 10, 30 and 90 mg/kg body weight. The drug was administered by subcutaneous injection one hour prior to free access to 12% alcohol solution. A systematic reduction in alcohol consumption was observed over the first two hours following the topiramate injections. Earlier analogous studies [42] conducted with the use of tiagabine and naltrexone revealed a development of tolerance to these drugs in the mice. However, in the case of topiramate, the beneficial effect was maintained during the whole experimental period. Moreover, the trial showed that topiramate administered at a dose that does not change motor activity reduces alcohol consumption in mice. At the same time, the fact that the animals following topiramate administration started to drink less alcohol, despite free access to it, has lead researchers to the hypothesis that the drug acts by reducing the rewarding effect of alcohol [41].

matu w leczeniu zespołu uzależnienia od alkoholu oraz łagodzeniu objawów zespołu abstynencyjnego.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że topiramate i etanol wykazują kilka wspólnych szlaków działania. Obie substancje wpływają na przewodnictwo GABA-ergiczne oraz glutaminergiczne przez receptory AMPA, a także oddziałują na kanały wapniowe. Sugeruje się, że topiramate przez hamowanie pobudzającego wpływu neuronów glutaminianergicznych na neurony dopaminergiczne w polu brzusznej nakrywki (łac. *area tegmentalis ventralis* – VTA) i jądrze półleżącym przegrody (łac. *nucleus accumbens* – NAcc) powoduje znaczące zahamowanie uwalniania dopaminy (DA) w NAcc i zmniejsza efekt nagradzający jednorazowych dawek etanolu. Podczas przewlekłego picia topiramate moduluje aktywność neuronów GABA w VTA przez wpływ zarówno na transmisję GABA-, jak i glutaminergiczną, co w konsekwencji zmniejsza stężenie DA w NAcc. Johnson podkreśla, że decydującym mechanizmem działania topiramatu u osób przewlekle pijących jest hamujący wpływ na transmisję glutaminergiczną oraz aktywność kanałów wapniowych typu L. Ponadto zwraca uwagę, że korzystny wpływ topiramatu związany z wydłużeniem czasu abstynencji i zmniejszeniem liczby nawrotów wynika z zahamowania nasilonego uwalniania DA (w efekcie odbicia) po odstawieniu alkoholu oraz ze zmniejszenia wzmocniającego działania alkoholu [40].

Przegląd badań przedklinicznych

Przeprowadzono badanie [41] na myszach, w którym przez 8 dni podawano topiramate w różnych dawkach: 0, 10, 30 i 90 mg/kg m.c. Lek wstrzykiwano podskórnie godzinę przed swobodnym dostępem do 12% roztworu alkoholu do picia. Zaobserwowano systematyczne zmniejszanie spożycia alkoholu podczas 2 pierwszych godzin po iniekcji topiramatu. Wcześniejsze analogiczne badania [42] przeprowadzone u myszy z użyciem tiagabiny oraz naltreksonu wykazały narastający rozwój tolerancji na te leki – w przypadku topiramatu efekt utrzymywał się przez cały czas trwania eksperymentu. Ponadto w badaniu wykazano, że topiramate podany w dawce niezminiającej aktywności motorycznej zmniejsza u myszy spożycie alkoholu. Jednocześnie to, że zwierzęta po podaniu topiramatu zaczęły pić mniej alkoholu, mimo wolnego do niego dostępu, doprowadził badaczy do hipotezy, że lek działa przez zmniejszenie nagradzającego efektu alkoholu [41].

Breslin *et al.* assessed the effect of a single dose of topiramate administered by intraperitoneal injection (5 and 10 mg/kg bw) on the consumption of 10% ethanol in two models of free choice drinking: a two-bottle choice for Wistar type rats and alcohol preferring rats (P) and a three-bottle choice for Wistar rats. A higher dose of topiramate reduced ethanol consumption but only in preferring animals [43]. A similar beneficial effect of the drug was observed in another line of rats preferring alcohol WHP (Warsaw High Preferring) that received topiramate by intra-gastric injection at 40 and 80 mg/kg bw doses. Furthermore, in these animals, like the control group receiving only ethanol, the concentration of β -endorphin in plasma was seen to increase, which may be partially due to the beneficial activity of topiramate [44]. In other pre-clinical trial, the effect of combined administration of topiramate and ondasetron, the serotonin receptor antagonist 5-HT₃, was also assessed. The influence of these drugs was studied on the reward effect of ethanol in alcohol preferring male rats in doses only slightly modifying post-alcohol behaviour (10 mg/kg bw, i.p. and 0.001 mg/kg bw, i.p. respectively). The study was carried out in the progressive-ratio (PR) scheme in which the self-administration of alcohol takes place when the animal presses the appropriate lever and the number of impulses required to deliver alcohol increases with each administration. Both following the single doses and during the initial phase of the trail (days 1 to 5) a similar reduction of consumed alcohol and PR answers in the animal group receiving the two drugs and also topiramate only was observed. However, following multiple application (days 6-10), the PR answers and thus also the reward properties of alcohol significantly decrease only in animals receiving topiramate together with ondasetron [45]. In the study where topiramate (25 mg/kg bw) was administered orally with the opioid receptor antagonist naltrexone (0.7 mg/kg bw) also was observed a significant reduction in ethanol consumption in alcohol preferring mice (C57BL/6) compared to animals receiving topiramate only. In the VTA of these mice a significant reduction in the expression Tyrosine hydroxylase gene, the enzyme participating in DA synthesis, was observed [46]. A similar effect of these drugs on ethanol consumption was observed in a three-bottle free choice model in alcohol pre-

Breslin i wsp. oceniali wpływ jednorazowej dawki topiramatu podanej dootrzewnowo (*i.p.*) (5 i 10 mg/kg m.c.) na spożycie 10% etanolu w dwóch modelach wolnego wyboru roztworu do picia: *two-bottle choice* u szczurów typu Wistar i preferujących alkohol (P) oraz *three-bottle choice* u szczurów Wistar. Topiramat w wyższej dawce zmniejszał spożycie etanolu, ale tylko u zwierząt preferujących [43]. Podobny korzystny efekt działania leku obserwowano w innej linii szczurów preferujących alkohol WHP (*Warsaw High Preferring*), otrzymujących topiramat dożołądkowo (*i.g.*) w dawkach 40 i 80 mg/kg m.c. Ponadto u tych zwierząt, podobnie jak w grupie kontrolnej otrzymującej jedynie etanol, stwierdzono zwiększenie stężenia β -endorfin w osoczu, które może być częściowo odpowiedzialne za korzystne działanie topiramatu [44]. W innym badaniu przedklinicznym oceniano również efekt skojarzenia topiramatu z ondasetronem, antagonistą receptora serotoninowego 5-HT₃. U samców szczurów preferujących alkohol zbadano wpływ tych leków na efekt nagradzający etanolu w dawkach nieznacznie modulujących poalkoholowe zachowania (odpowiednio 10 mg/kg m.c. *i.p.* i 0,001 mg/kg m.c. *i.p.*). Badanie przeprowadzono w schemacie *progressive-ratio* (PR), w którym samopodawanie alkoholu następuje przez naciśnięcie przez zwierzę odpowiedniej dźwigni, a liczba naciśnień potrzebnych do dostarczenia alkoholu wzrasta po każdym podaniu. Zarówno po podaniu jednorazowych dawek, jak i podczas wstępnej fazy badania (1.–5. dzień) obserwowano podobne zmniejszenie spożycia alkoholu i odpowiedzi PR w grupie zwierząt otrzymujących dwa leki oraz sam topiramat. Natomiast po wielokrotnych podaniach (6.–10. dzień) wyraźne zmniejszenie odpowiedzi PR, a tym samym właściwości nagradzających alkoholu utrzymywało się jedynie u zwierząt otrzymujących topiramat łącznie z ondasetronem [45]. Również stosując topiramat (25 mg/kg m.c.) doustnie (*p.o.*) z antagonistą receptorów opioidowych naltreksonem (0,7 mg/kg m.c. *p.o.*), obserwowano znaczące zmniejszenie spożycia etanolu u myszy preferujących alkohol (C57BL/6) w porównaniu ze zwierzętami otrzymującymi sam topiramat. W VTA u tych myszy istotnie zmniejszyła się ekspresja genu hydroksylazy tyrozynowej, enzymu uczestniczącego w syntezie DA [46]. Podobny wpływ tych leków na ilość spożywanego etanolu obserwowano w modelu wolnego wyboru *three-bottle*

ferring rats. However, in the progressive ration model, an inhibition of the reward properties of alcohol was observed in animals receiving both drugs or naltrexone only. In rats receiving both drugs there was no reduction in water consumption, which was observed in animals receiving only naltrexone [47]. Farook *et al.* also showed the beneficial influence of topiramate on withdrawal syndrome symptoms. In Swiss-Webster type mice, a drug with a single dose (10 mg/kg and 20 mg/kg bw, i.p.) inhibited convulsions in the handling-induced convulsion model, and following administration of the larger dose, an anxiolytic influence was also noted in an elevated plus maze test (EPM) [48].

In one of the most recent studies, topiramate was administered intra-gastrically in a dose of 0 or 40 mg/kg bw to ethanol-dependent rats and to those from a control group. The trails were conducted after 72 hours and 21 days following alcohol withdrawal. Topiramate reduced the anxiety and hyperactivity that developed in the course of alcohol withdrawal syndrome both in the earlier and later abstinence periods. Furthermore, there was no observed development of tolerance to the anxiolytic activity of topiramate [49].

Review of clinical trials

The results of observations and clinical trials concerning topiramate are also positive. Particular attention should be drawn to the double-blind controlled studies to which patients with diagnosed alcohol dependence syndrome according to DSM-IV diagnostic criteria were qualified by random selection.

The efficacy of topiramate. The efficacy of topiramate was assessed in randomised double-blind study on 371 patients between 18 and 65 years of age with diagnosed AD. Inclusion criteria were drinking of a minimum of 35 standard drinks by men and 28 standard drinks by women per week over a period of 28 consecutive days before the start of the study and during the week between qualification to the study and assignment to an appropriate group. In patients who received topiramate for 14 weeks at a dose of 300 mg per day showed a reduction of alcohol consumption and the number of heavy drinking days and a lengthening of the abstinence period.

choice u szczurów preferujących alkohol. Natomiast w modelu *progressive ratio* stwierdzono hamowanie właściwości nagradzających alkoholu u zwierząt otrzymujących zarówno oba leki, jak i sam naltrekson. U szczurów, u których zastosowano oba leki, nie zanotowano jednak zmniejszenia spożycia wody, obserwowanego u zwierząt po podaniu samego naltreksonu [47]. Farook i wsp. stwierdzili również korzystny wpływ topiramatu na objawy zespołu abstynencyjnego. U myszy typu Swiss-Webster lek w pojedynczej dawce 10 i 20 mg/kg m.c. *i.p.* działał przeciwdrgawkowo w modelu *handling-induced convulsion*, a po podaniu wyższej dawki obserwowano również jego wpływ anksjolityczny, oceniany w teście uniesionego labiryntu krzyżowego [48].

W jednym z najnowszych badań topiramate podawano sondą dożołądkowo w dawkach 0 lub 40 mg/kg m.c. grupie szczurów uzależnionych od etanolu oraz z grupy kontrolnej. Samo badanie przeprowadzono po 72 godzinach oraz 21 dniach po odstawieniu alkoholu. Wykazano skuteczność topiramatu w zmniejszaniu niepokoju i nadpobudliwości w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego – zarówno we wczesnym, jak i późniejszym okresie abstynencji. Co istotne, nie zaobserwowano rozwoju tolerancji na anksjolityczne działanie topiramatu [49].

Przegląd badań klinicznych

Wyniki obserwacji i badań klinicznych dotyczących topiramatu są również pozytywne. Na szczególną uwagę zasługują badania kontrolowane z podwójnie ślełą próbą, do których drogą doboru losowego zakwalifikowano osoby ze zdiagnozowanym zespołem uzależnienia od alkoholu według kryteriów diagnostycznych DSM-IV.

Skuteczność topiramatu. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą zbadano skuteczność topiramatu w terapii 371 osób w wieku 18–65 lat ze zdiagnozowanym UA. Kryterium włączenia było wypijanie przez mężczyznę minimum 35, a przez kobietę 28 standardowych drinków tygodniowo przez 28 dni poprzedzających włączenie do badania oraz w ciągu tygodnia pomiędzy kwalifikacją do badania a przydzieleniem do odpowiedniej grupy. U pacjentów, którzy przez 14 tygodni otrzymywali topiramate w dawce 300 mg/dobę, obserwowano zmniejszenie spożycia alkoholu i liczby dni „ciężkiego picia” oraz wydłużenie okresu abstynencji.

On the other hand, the frequency of side effects was higher in this group, which included paresthesia, taste perversion, food aversion and difficulties with concentration [50].

In another clinical trial, the efficacy of psychotherapy combined with topiramate administration was compared in relation to the effect of psychotherapy alone in 90 patients between 18 and 65 years of age with diagnosed AD. The first topiramate dose was 25 mg per day, and over three weeks the daily dose was gradually increased to 75 mg. Over the 4 to 6 weeks of the study, a reduction in the symptoms of depression, anxiety disorders and obsessive compulsive drinking were observed in both groups, though the subjects receiving additional topiramate showed a more pronounced effect. Furthermore, during the four-month observation period the number of drinking relapses was significantly lower in the patients who received the drug (66.7%) compared to those treated only by psychotherapy (85.5%). The average abstinence time in the group receiving topiramate was also over twice as long and lengthened to 10 weeks. The drug was well tolerated by patients, though adverse side effects like dizziness, nausea and psychomotor slowing were also observed. However, the only side effect that occurred statistically more often in the topiramate group compared to the control group was excessive drowsiness [51].

Comparison of the efficacy of topiramate and registered drugs in AD therapy. Flórez *et al.* compared the efficacy of topiramate with naltrexone. The study was conducted on 182 patients between 18 and 65 years of age who, in the half-year prior to the study, had been consuming at least 210 g (males) and 140 g (females) of ethanol weekly. Naltrexone and topiramate were administered at a dose of 50 mg per day with the dose of topiramate being increased by a further 50 mg every week up to the level of 200 mg per day. After 6 months of study, a reduction of alcohol craving and ethanol consumption was observed and also an improvement in the quality of life, more strongly expressed in patients receiving topiramate compared to those being treated with naltrexone. A larger percentage of patients receiving topiramate reported side-effects compared to those receiving naltrexone (19.78 vs. 5.49%). However, these were of a temporary character as

Z drugiej strony, częściej pojawiały się u nich działania niepożądane, takie jak parestezje, zaburzenia smaku, jadłowstręt czy trudności z koncentracją [50].

W innym badaniu klinicznym porównywano skuteczność psychoterapii skojarzonej z przyjmowaniem topiramatu w stosunku do efektu samej psychoterapii u 90 pacjentów pomiędzy 18. a 65. rokiem życia ze zdiagnozowanym UA. Dawka topiramatu początkowo wynosiła 25 mg/dobę, a w ciągu 3 tygodni stopniowo zwiększano ją do 75 mg/dobę. W obu grupach pacjentów w ciągu 4–6 tygodni badania zaobserwowano zmniejszenie objawów depresji, zaburzeń lękowych oraz picia obsesyjno-kompulsywnego, jednakże u osób przyjmujących dodatkowo topiramat efekt ten był silniej wyrażony. Ponadto podczas 4-miesięcznego okresu obserwacji liczba nawrotów picia była istotnie niższa u pacjentów przyjmujących lek (66,7%) w porównaniu z osobami poddanymi tylko psychoterapii (85,5%). Również średni czas abstynencji u osób otrzymujących topiramat był ponad dwukrotnie dłuższy i wynosił 10 tygodni. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów, odnotowano pojawianie się takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy, nudności czy spowolnienie psychomotoryczne. Jednakże skutkiem ubocznym, który występował statystycznie częściej w grupie przyjmującej topiramat w porównaniu z grupą kontrolną, była nadmierna senność [51].

Porównanie skuteczności topiramatu i leków zarejestrowanych w terapii UA. Flórez i wsp. porównali skuteczność topiramatu z naltreksonem. Do badania zakwalifikowano 182 pacjentów pomiędzy 18. a 65. rokiem życia, którzy w półrocznym okresie przed badaniem spożywali przynajmniej 210 g (mężczyźni) i 140 g (kobiety) etanolu tygodniowo. Naltrekson i topiramat podawano w dawce 50 mg/dobę, przy czym dawkę topiramatu zwiększano co tydzień o kolejne 50 mg, aż do wartości 200 mg/dobę. Po 6 miesiącach badania obserwowano zmniejszenie głodu alkoholowego i spożycia etanolu oraz poprawę jakości życia, silniej wyrażone u pacjentów przyjmujących topiramat w porównaniu z leczonymi naltreksonem. W grupie otrzymującej przez 3 miesiące topiramat większy odsetek pacjentów zgłaszało działania niepożądane w porównaniu z grupą otrzymującą naltrekson (19,78 vs 5,49%). Miały one charakter przejściowy, ponieważ po

after six months of treatment, this difference was no longer noted [52].

In open study, the authors compared the efficacy of low doses of topiramate (100 mg per day) and naltrexone (50 mg per day) on a group of 78 alcohol-dependent patients in the abstinence period. In the first 12 months of the study, topiramate was found to be equally effective as naltrexone in supporting abstinence and reducing daily alcohol intake. With more lengthy administration, topiramate showed greater efficacy in reducing alcohol craving compared to naltrexone [53].

In the newest clinical trial, the efficacy of the three antiepileptic drugs zonisamide, topiramate and levetiracetam was compared in therapy of AD. The doses were 400 mg, 300 mg and 2000 mg per day respectively. The length of the study was 14 weeks and it included 85 patients between 21 and 65 years of age, who, over 90 days prior to the start of the experiment, consumed at least 35 (males) and 28 (females) standard drinks per week for a minimum of four consecutive weeks. Topiramate and zonisamide significantly reduced the daily consumption of drinks and the percentage share of drinking days, while in all three groups a reduction in the number of heavy drinking days was observed. However, in patients receiving topiramate and zonisamide, modest reductions in verbal fluency and working memory were observed and, among patients treated with topiramate, a reduction in intellectual performance in the 11th and 12th weeks of the trial [54].

The efficacy of topiramate in AD with comorbidities. The efficacy of topiramate in patients with AD and **posttraumatic stress disorder** was studied. The study included 30 war veterans and the inclusion criteria was consumption of a minimum of 15 (males) or 8 (females) standard drinks per week over a 28-day period prior to the study. The drug was administered for 12 weeks at a progressively increasing dosage up to 300 mg per day. A reduction in alcohol craving, frequency of drinking and total alcohol consumption as well as a reduction in the symptoms of posttraumatic stress disorder and excessive arousal was observed among patients receiving topiramate. None of the study participants dropped out of the study due to the occurrence of intensified side effects. No statistically significant differences in the frequency of side

6 miesiącach stosowania leków różnica ta nie występowała [52].

W badaniu otwartym porównywano skuteczność niskich dawek topiramatu (100 mg/dobę) i naltreksonu (50 mg/dobę) w grupie 78 pacjentów uzależnionych od alkoholu, w okresie abstynencji. W pierwszych 12 tygodniach badania topiramat okazał się równie skuteczny jak naltrekson w podtrzymywaniu abstynencji oraz redukcji dziennego spożycia alkoholu. Przy dłuższym stosowaniu wykazywał większą skuteczność w zmniejszaniu głodu alkoholowego w porównaniu z naltreksonem [53].

W najnowszym badaniu klinicznym porównywano skuteczność trzech leków przeciwpadaczkowych: zonisamidu, topiramatu i lewetiracetamu, w terapii UA. Dawki leków wynosiły odpowiednio: 400 mg, 300 mg i 2000 mg/dobę. Badanie trwało 14 tygodni i objęto nim 85 osób między 21. a 65. rokiem życia, które w okresie 90 dni przed rozpoczęciem eksperymentu wypijały przez minimum 4 kolejne tygodnie nie mniej niż 35 (mężczyźni) lub 28 (kobiety) standardowych drinków tygodniowo. Topiramat i zonisamid znacząco zmniejszały dzienne spożycie drinków oraz procentowy udział dni picia, natomiast we wszystkich trzech grupach obserwowano zmniejszenie liczby dni „ciężkiego picia”. U pacjentów otrzymujących topiramat i zonisamid obserwowano też jednak niewielkie zaburzenia płynności werbalnej i pamięci roboczej, a u leczonych topiramatem obniżenie sprawności intelektualnej w 11. i 12. tygodniu badania [54].

Skuteczność topiramatu w UA ze schorzeniami towarzyszącymi. Zbadano skuteczność topiramatu u pacjentów cierpiących na UA oraz **zespół stresu pourazowego**. W badaniu wzięło udział 30 weteranów wojennych, a kryterium włączenia było spożywanie minimum 15 (mężczyźni) lub 8 (kobiety) standardowych drinków tygodniowo przez okres 28 dni przed badaniem. Lek podawany był przez 12 tygodni w dawce stopniowo zwiększanej do 300 mg/dobę. U osób przyjmujących topiramat obserwowano zmniejszenie głodu alkoholowego, częstości picia i całkowitego spożycia alkoholu oraz zmniejszenie objawów zespołu stresu pourazowego i nadmiernej pobudzenia. Żadna z badanych osób nie zrezygnowała z udziału w badaniu z powodu występowania nasilonych działań niepożądanych leku. Nie zaobserwowano statystycznie znamienych róż-

effects occurrence across groups either receiving topiramate or the placebo (85.7% and 81.3%) were noted, and the most frequently occurring included excessive drowsiness, loss of appetite, changes in sense of taste, itching, diarrhoea and blurred vision [55].

Kampman *et al.* studied the possibility of use topiramate in the treatment of patients with co-dependency on alcohol and **cocaine**. A 13-week double-blind study on a group of 170 patients between the 18 and 70 years of age dependent on both substances was conducted. After three successive days of abstinence, patients received topiramate (progressively increasing dosage to 300 mg per day) or a placebo. Additionally, patients received individual psychotherapy. Topiramate did not reduce the amount of cocaine and alcohol consumed or cocaine craving to a greater degree than the placebo. At the same time, it was observed that the patients who received topiramate were more eager to continue treatment and stayed in abstinence from cocaine in the final three weeks of the study. Additionally, it was noticed that patients qualified to the study with more severe cocaine withdrawal symptoms reacted better to the topiramate than to the placebo. The most frequent side effects were drowsiness, paraesthesia, headaches and dryness of the mouth. The only side effect observed more often in patients treated with topiramate than in the control group was paraesthesia (20% vs. 3%) [56].

Patients with AD also develop **nicotine** dependency and it has been noted that alcoholic smokers experience the acute phase of the disease harder. In 2005, Johnson *et al.* conducted a randomised 12-week study in 94 ethanol- and nicotine-dependent patients, who either received topiramate at a daily increasing dosage up to 300 mg or placebo. Persons receiving topiramate were more likely to refrain from smoking as confirmed by tests of cotinine levels (the nicotine metabolite) in blood plasma. Indicators of the efficacy quitting smoking in the group receiving topiramate were 19.4% in the 9th week of the study and 16.7% in the 12th week. The indicator for patients receiving the placebo was 6.9%. Adverse effects were either mild or moderate and subsided without medical intervention. Patients receiving topiramate more often suffered from dizziness, paraesthesia, psychomo-

nic w częstoci występowania skutków ubocznych pomiędzy grupami otrzymującymi topiramat lub placebo (odpowiednio: 85,7% i 81,3%), a do najczęściej występujących zaliczono nadmierną senność, utratę apetytu, zmianę odczuwania smaków, świąd, biegunkę i zaburzenia widzenia [55].

Kampman i wsp. badali możliwość wykorzystania topiramatu w leczeniu pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i **kokainy**. Przeprowadzono 13-tygodniowe badanie z podwójnie ślepą próbą na grupie 170 pacjentów w wieku 18–70 lat, uzależnionych od obu substancji. Po 3 kolejnych dniach abstynencji pacjentom podawano topiramat (w stopniowo wzrastającej dawce do 300 mg/dobę) lub placebo. Dodatkowo pacjenci byli poddani indywidualnej psychoterapii. Topiramat nie zmniejszał przyjmowania kokainy i alkoholu oraz głodu kokainowego w większym stopniu niż placebo. Zaobserwowano jednak, że pacjenci, którym podawano topiramat, byli bardziej skłonni do kontynuowania leczenia i dłużej utrzymywali abstynencję od kokainy w ostatnich 3 tygodniach badania. Dodatkowo zauważono, że pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania z cięższymi kokainowymi objawami abstynencyjnymi, lepiej reagowali na topiramat niż na placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały senność, parestezje, bóle głowy i suchość w jamie ustnej. Jedynym niekorzystnym efektem obserwowanym częściej u osób leczonych topiramatem niż otrzymujących placebo były parestezje (20% vs 3%) [56].

U osób z UA często występuje także uzależnienie od **nikotyny**, a zauważono, że palący alkoholicy ciężiej przechodzą zaostrzenia choroby. W 2005 r. Johnson i wsp. przeprowadzili 12-tygodniowe randomizowane badanie na 94 uzależnionych od etanolu i nikotyny pacjentach, którym podawano topiramat w dawce dobowej stopniowo wzrastającej do 300 mg lub placebo. Osoby przyjmujące topiramat były bardziej skłonne do powstrzymania się od palenia, co potwierdzono badaniami poziomu kotyniny (metabolitu nikotyny) w surowicy krwi. Wskaźniki skuteczności rzucania palenia w grupie otrzymującej topiramat wyniosły w 9. tygodniu badania 19,4%, w 12. tygodniu – 16,7%, a u pacjentów przyjmujących placebo – 6,9%. Działania niepożądane występujące u osób badanych miały charakter łagodny lub umiarkowany i ustępowały bez interwencji medycznej. W grupie otrzymującej topiramat częściej obserwowano zawroty głowy,

tor slowing, memory impairment and loss of body weight [57].

Other authors demonstrated that topiramate facilitates short-term quitting of smoking and reduces the symptoms of nicotine craving [58, 59].

Another double-blind study with a control group compared the effect of naltrexone and topiramate on the number of cigarettes smoked by alcohol dependent males. The study was conducted over 12 weeks and involved 155 males with AD between the ages of 18 and 60 (52 non-smokers and 103 smokers). After a week's detoxification, the patients either received a placebo, naltrexone (50 mg per day) or topiramate (in rising doses up to 300 mg per day). It was demonstrated that the patients' status as a smoker increased the risk of drinking relapse by 65%. Furthermore, a higher efficacy of topiramate in the reduction of the number of cigarettes smoked per day was observed in comparison to the placebo, while a similar relation was not noted in the case of naltrexone. The adverse effects were of a mild or moderate kind and for patients receiving topiramate, naltrexone and placebo drowsiness (13.5% vs. 57.1% vs. 13% respectively), sleeplessness (9.6% vs. 10.2% vs. 5.6%), paraesthesia (11.5% vs. 2% vs. 3.7%), loss of appetite (7.7% vs. 0% vs. 3.7%) and fatigue (3.9% vs. 4.1% vs. 3.7%) were most frequently noted [60].

On the other hand, the latest randomised double-blind sample studies from 2017 did not confirm the beneficial influence of topiramate on the process of quitting cigarette smoking in ethanol dependent males. A group of 129 smoking abstinent (alcohol abstinence period of around half a year) classified to a 12-week study in which they received topiramate (increasing dosage up to 200 mg per day) or a placebo. Only a small group of patients receiving topiramate quit smoking (7.9%), which was a result comparable to the placebo (10.6%). About 30% of males reported drinking relapse during the study (31.8% in the group receiving topiramate and 27.3% in the placebo group). Topiramate most frequently caused headaches (19%), paraesthesia (19%), loss of appetite (14%) and impaired concentration (13%) in the study subjects [61].

The discrepancies in the results of tests suggest the need for further study that might confirm or exclude the positive effect of topiramate on patients with nicotine and alcohol co-dependency.

parestezie, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia pamięci i utratę masy ciała [57].

Inni autorzy wykazali, że topiramate ułatwia krótkoterminowe rzucenie palenia i zmniejsza objawy głodu nikotynowego [58, 59].

W kolejnym badaniu, z grupą kontrolną i podwójnie ślepą próbą, porównywano wpływ naltreksonu i topiramatu na liczbę wypalanych papierosów przez mężczyzn uzależnionych od alkoholu. Badanie trwało 12 tygodni i zakwalifikowano do niego 155 mężczyzn z UA w wieku 18–60 lat (52 niepalących oraz 103 palących). Po trwającej tydzień detoksykacji pacjentom podawano placebo, naltrekson (50 mg/dobę) lub topiramate (we wzrastających dawkach, do 300 mg/dobę). Wykazano, że status osoby palącej zwiększał ryzyko nawrotów picia o 65%. Ponadto zaobserwowano wyższą, w porównaniu z placebo, skuteczność topiramatu w redukcji liczby wypalanych dziennie papierosów, podobnej zależności nie stwierdzono w przypadku naltreksonu. Działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany i do najczęściej obserwowanych u pacjentów otrzymujących topiramate, naltrekson lub placebo należały senność (odpowiednio: 13,5% vs 57,1% vs 13%), bezsenność (9,6% vs 10,2% vs 5,6%), parestezie (11,5% vs 2% vs 3,7%), utrata apetytu (7,7% vs 0% vs 3,7%) oraz zmęczenie (3,9% vs 4,1% vs 3,7%) [60].

Z drugiej strony, najnowsze randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą z 2017 r. nie potwierdziło korzystnego wpływu topiramatu na proces rzucania palenia u mężczyzn uzależnionych od etanolu. W 12-tygodniowym badaniu uczestniczyła grupa 129 palących abstynentów (okres abstynencji alkoholowej około pół roku), którym podawano topiramate (we wzrastającej dawce do 200 mg/dobę) lub placebo. Tylko niewielka grupa pacjentów otrzymujących topiramate rzuciła palenie (7,9%) i był to wynik porównywalny z placebo (10,6%). Średnio u 30% mężczyzn udokumentowano nawroty picia w trakcie trwania badania (31,8% – w grupie przyjmującej topiramate, 27,3% – w grupie otrzymującej placebo). U osób badanych topiramate najczęściej powodował również bóle głowy (19%), parestezie (19%), utratę apetytu (14%) i zaburzenia koncentracji (13%) [61].

Rozbieżności w wynikach dotychczasowych prób sugerują konieczność kolejnych badań, które mogłyby potwierdzić lub wykluczyć pozytywny wpływ topiramatu u pacjentów współzależnych od nikotyny i etanolu.

■ CONCLUSIONS

Summarising, the review of the literature, especially the clinical studies involving a greater number of patients, indicates the perspective of possible use of topiramate in the pharmacotherapy of alcohol dependence. The studies assessing the efficacy of topiramate in comparison with other drugs registered in AD therapy and also in patients with comorbid dependencies and diseases are a valuable extension of the knowledge on this subject. However, the literature review does not allow us to unequivocally state that topiramate will be the drug that improves the effectiveness of alcohol dependence pharmacotherapy. The unsatisfactory cooperation with patients in the scope of administration of further doses of the drug and the occurrence of adverse effects may limit its application. Therefore, there is also a need to broaden studies in this area, which would allow the optimisation of an eventual scheme of therapy taking into account additional factors that might improve its effectiveness.

■ WNIOSKI

Przytaczane przez nas badania, w szczególności kliniczne, obejmujące większą liczbę pacjentów, wskazują na perspektywę możliwości wykorzystania topiramatu w farmakoterapii uzależnienia od alkoholu. Cennym poszerzeniem wiedzy na ten temat są również badania oceniające skuteczność tego leku w porównaniu z innymi lekami zarejestrowanymi w terapii UA oraz u pacjentów ze współistniejącymi innymi uzależnieniami i schorzeniami. Przeprowadzony przegląd piśmiennictwa nie pozwala jednak jednoznacznie stwierdzić, czy topiramate będzie lekiem, który poprawi skuteczność farmakoterapii UA. Niezadowolająca współpraca z pacjentem w zakresie przyjmowania kolejnych dawek leku oraz występowanie działań niepożądanych może ograniczyć jego zastosowanie, dlatego istnieje potrzeba poszerzenia badań w tym zakresie, co pozwoliłoby na zoptymalizowanie ewentualnego schematu terapii uwzględniającego dodatkowe czynniki mogące poprawić jej przebieg.

Conflict of interest/Konflikt interesów

None declared./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

None declared./Nie występuje.

Ethics/Etyka

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, EU Directive (210/63/EU) on protection of animals used for scientific purposes, Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals and the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997.

Treści przedstawione w pracy są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej odnoszącymi się do badań z udziałem ludzi, dyrektywami UE dotyczącymi ochrony zwierząt używanych do celów naukowych, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz z zasadami etycznymi określonymi w Porozumieniu z Farmington w 1997 r.

References/Piśmiennictwo

1. Mason BJ. Emerging pharmacotherapies for alcohol use disorder. *Neuropharmacology* 2017; 122: 244-53.
2. Leggio L, Lee MR. Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Am J Med* 2017; 130 (2): 124-34.
3. Franck J, Jayaram-Lindström N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 692-9.

4. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e87366.
5. Drobles DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28 (9): 1362-70.
6. Helstrom AW, Blow FC, Slaymaker V, Kranzler HR, Leong S, Oslin D. Reductions in Alcohol Craving Following Naltrexone Treatment for Heavy Drinking. *Alcohol Alcohol* 2016; 51 (5): 562-6.
7. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26 (9): 1381-7.
8. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Drug Abuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28 (7): 1051-9.
9. Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (9): 1335-41.
10. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293 (13): 1617-25.
11. Hartung DM, McCarty D, Fu R, Wiest K, Chalk M. Extended-release naltrexone for alcohol and opioid dependence: a meta-analysis of healthcare utilization studies. *J Subst Abuse Treat* 2014; 47 (2): 113-21.
12. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A, SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* 2014; 28 (8): 733-44.
13. Bieńkowski P. Zastosowanie naltreksonu w terapii uzależnienia od alkoholu – aspekty farmakologiczne. *Psychiatr Pol* 2013; 47 (1): 117-26.
14. Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77 (2): 315-23.
15. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Lehert P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40 (5): 383-93.
16. Staner L, Boeijinga P, Danel T, Gendre I, Muzet M, Landron F, et al. Effects of acamprosate on sleep during alcohol withdrawal: A double-blind placebo-controlled polysomnographic study in alcohol-dependent subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30 (9): 1492-9.
17. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence – the COMBINE study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2006, 295: 2003-17.
18. Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I, Hermann D, Batra A, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addict Biol* 2013; 18 (6): 937-46.
19. Ooteman W, Naassila M, Koeter MW, Verheul R, Schippers GM, Houchi H, et al. Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. *Addict Biol* 2009; 14 (3): 328-37.
20. Kieffer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2098-102.
21. Guglielmo R, Martinotti G, Quatralo M, Ioime L, Kadilli I, Di Nicola M, et al. Topiramate in Alcohol Use Disorders: Review and Update. *CNS Drugs* 2015; 29 (5): 383-95.
22. Kawasaki H, Tancredi V, D'Arcangelo G, Avoli M. Multiple actions of the novel anticonvulsant drug topiramate in the rat subiculum in vitro. *Brain Res* 1998; 807: 125-34.
23. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41: 52-60.
24. 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: 17-20.

25. Łukasik K, Piątkowska K, Pietrzak B. Rola układu glutaminianergicznego w patogenezie oraz terapii zespołu zależności alkoholowej. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 534-43.
26. Angehagen M, Ronnback L, Hansson E, Ben-Menachem E. Topiramate reduces AMPA-induced Ca(2+) transients and inhibits GluR1 subunit phosphorylation in astrocytes from primary cultures. *J Neurochem* 2005; 94 (4): 1124-30.
27. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000; 41: 35-9.
28. Noh MR, Kim SK, Sun W, Park SK, Choi HC, Lim JH, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol* 2006; 201 (2): 470-8.
29. Rigoulot MA, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. Neuroprotective properties of topiramate in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308 (2): 787-95.
30. Kudin AP, Debska-Vielhaber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (12): 1478-87.
31. Lee SR, Kim SP, Kim JE. Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils. *Neurosci Lett* 2000; 281: 183-6.
32. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-80.
33. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 340-9.
34. Bendaly EA, Jordan CA, Staehler SS, Rushing DA. Topiramate in the treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Support Cancer Therapy* 2007; 4: 241-6.
35. Claudino AM, de Oliveira IR, Appolinario JC, Cordás TA, Duchesne M, Sichieri R. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1324-32.
36. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 (1): 91-4.
37. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiuhonen E, Hyvärinen S, Eronen M. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1012-15.
38. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1515-9.
39. Yeh MS, Mari JJ, Costa MC. A double-blind randomized controlled trial to study the efficacy of topiramate in a civilian sample of PTSD. *CNW Neurosci Ther* 2011; 17: 305-10.
40. Johnson BA. Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1137-44.
41. Nguyen SA, Malcolm R, Middaugh LD. Topiramate Reduces Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice. *Synapse* 2007; 61: 150-6.
42. Nguyen SA, Deleon CP, Malcolm RJ, Middaugh LD. Tiagabine reduces ethanol reward in C57BL/6 mice under acute and chronic administration regimens. *Synapse* 2005; 56 (3): 135-46.
43. Breslin FJ, Johnson BA, Lynch WJ. Effect of topiramate treatment on ethanol consumption in rats. *Psychopharmacology* 2010; 207: 529-34.
44. Zalewska-Kasubaska J, Bajer B, Gorska D, Andrzejczak D, Dyr W, Bieńkowski P. Effect of repeated treatment with topiramate on voluntary alcohol intake and beta-endorphin plasma level in Warsaw alcohol high-preferring rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225 (2): 275-81.
45. Moore CF, Lycas MD, Bond CW, Johnson BA, Lynch WJ. Acute and chronic administration of a low-dose combination of topiramate and ondansetron reduces ethanol's reinforcing effects in male alcohol preferring (P) rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 2014; 22 (1): 35-42.

46. Navarrete F, Rubio G, Manzanares J. Effects of naltrexone plus topiramate on ethanol self-administration and tyrosine hydroxylase gene expression changes. *Addict Biol* 2014; 19 (5): 862-73.
47. Moore CF, Protzuk OA, Johnson BA, Lynch WJ. The efficacy of a low dose combination of topiramate and naltrexone on ethanol reinforcement and consumption in rat models. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 116: 107-15.
48. Farook JM, Morrell DJ, Lewis B, Littleton JM, Barron S. Topiramate (Topamax) reduces conditioned abstinence behaviours and handling-induced convulsions (HIC) after chronic administration of alcohol in Swiss-Webster mice. *Alcohol Alcohol* 2007; 42 (4): 296-300.
49. Junqueira-Ayres DD, Asth L, Ayres AS, Lobão-Soares B, Soares-Rachetti VP, Gavioli EC. Topiramate reduces basal anxiety and relieves ethanol withdrawal-induced anxious behaviors in male rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 2017; 25 (2): 105-13.
50. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298 (14): 1641-51.
51. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 41.
52. Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. *Eur Addict Res* 2011; 17 (1): 29-36.
53. Marahatta K, Ma J, Pradhan PMS, Chapagain M, Tulachan P, Sharma VD. An open label comparison of efficacy of low dose topiramate with naltrexone in preventing alcohol relapse. *J Psychiatrists' Association of Nepal* 2015; 4 (1): 20-6.
54. Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Richardson MA, Devine E, Streeter CC, et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35 (1): 34-42.
55. Batki SL, Pennington DL, Lasher B, Neylan TC, Metzler T, Waldrop A, et al. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled pilot trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38 (8): 2169-77.
56. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Spratt K, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133 (1): 94-9.
57. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165 (14): 1600-5.
58. Anthenelli RM, Blom TJ, McElroy SL, Keck PE Jr. Preliminary evidence for gender-specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation. *Addiction* 2008; 103 (4): 687-94.
59. Oncken C, Arias AJ, Feinn R, Litt M, Covault J, Sofuoglu M, et al. Topiramate for smoking cessation: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Nicotine Tob Res* 2014; 16 (3): 288-96.
60. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, Andrade AG. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend* 2009; 105: 33-41.
61. Anthenelli RM, Heffner JL, Wong E, Tibbs J, Russell K, Isgro M, et al. A randomized trial evaluating whether topiramate aids smoking cessation and prevents alcohol relapse in recovering alcohol-dependent men. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41 (1): 197-206.