

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI FARMACOLOGICE ALE TOPIRAMATULUI

Carmen-Adela Sîrbu, D. Constantin

Spitalul Clinic de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila“ București

Rezumat

Deși în ultimii ani au apărut noi droguri antiepileptice (DAE), aproximativ o treime dintre pacienții cu epilepsie rămân refractari la tratament. Topiramatul, un antiepileptic de nouă generație, se dovedește a avea un efect superior, datorită multiplelor mecanisme de acțiune, a unor caracteristici farmacocinetice avantajoase, a unui bun profil de siguranță, fiind util atât la copii cât și la adulți. Este eficace atât ca monoterapie, cât și ca terapie asociată, pentru crize partiale și crize tonico-clonice generalizate. Numeroase studii clinice au dovedit efecte benefice ale topiramatului și în migrenă, afecțiuni bipolare, tremor esențial, durere neuropată și afecțiuni metabolice.

Cuvinte cheie: Topiramat, farmacocinetică, crize partiale, crize generalizate, monoterapie, terapie asociată.

Abstract

Although new antiepileptic drugs have been developed during recent years, still more than one third of patients with epilepsy resist treatment. Topiramate shows a potent antiepileptic effect through several mechanisms of action, good pharmacokinetics and safety profile, in different types of childhood and adult epilepsy. Topiramate is effective as monotherapy and add-on therapy in the treatment of partial onset seizures and generalized tonic-clonic seizures. It was proved that topiramate has good results in migraines, bipolar disorders, essential tremor, eating disorders and neuropathic pain, according to several studies.

Key words: Topiramate, pharmacokinetics, partial seizures, generalized seizures, monotherapy, add-on therapy

INTRODUCERE

Dacă în 1980 se desfășurau primele experiențe pe animale, iar în 1986 se administrau primele tratamente subiecților umani, astăzi, după 7 ani de la aprobatarea folosirii lui de către FDA (24 decembrie 1996), există peste 2.500.000 pacienți tratați cu Topamax în peste 73 țări. Această rapidă ascensiune în rândul celor mai folosite droguri antiepileptice se explică prin anumite caracteristici importante ale medicamentului, pe care le vom prezenta succint în continuare.

MECANISME DE ACȚIUNE

Se consideră că topiramatul (TPM) își exercită efectul antiepileptic prin câteva mecanisme de acțiune (1, 2, 3, 4):

- inhibă canalele de Na^+ voltaj dependente (blochează amorsarea repetitivă), efect întâlnit și la alte DAE;
- inhibă canalele de Ca^{2+} de tip L (previne depolarizarea);
- inhibă izoenzimele CA II și CA IV ale anhidrazei carbonice (fără a avea o activitate anticonvulsivantă în acest caz). Astfel s-ar explica tendința spre formarea calculilor renali și a paresteziilor.

- efect modulator pozitiv asupra receptorilor GABA-A (deschide canalul de Cl-hiperpolarizare);
- inhibă receptorul glutamatului de tip kainat/AMPA (previne depolarizarea).

Acste două ultime mecanisme de acțiune sunt specifice topiramatului, el acționând diferit față de fenitoïnă, carbamazepin și valproat, drogurile cel mai utilizate până acum în epilepsie (tabelul 1).

Combinarea mai multor mecanisme variate (în funcție de tipul de receptori ionotropi pe care acționează protein-kinaza A) face ca TPM să fie activ pe mai multe tipuri de

Tabelul 1
Mecanisme de acțiune ale DAE (5)

	Blocarea canal Na^+	Potentare GABA	Blocarea aminoacicilor excitatori	Altele
CBZ	+	-	-	-
ETS	-	-	-	+
PB, BZD	-	+	-	+
VPA	+	+	-	+
GBT	-	+	-	+
PHT	+	-	-	-
LTG	+	-	-	+
TGB, VGB	-	+	-	-
TPM	+	+	+	+

crize, să reprezinte o soluție pentru epilepsia refractoră la alte DAE, să nu dezvolte toleranță în timp și să prezinte efecte sinergice cu alte DAE.

FARMACOCINETICĂ

Profilul farmacocinetic al Topamax-ului are câteva caracteristici care îi conferă superioritate față de alte DAE:

- absorbtie bună, rapidă, independentă de tipul de alimentație, peak-ul plasmatic fiind atins în 2 ore după ingestia a 400 mg TPM p.o.;
- concentrație plasmatică convenabilă, fără variații importante;
- traversarea barierelor hemato-encefalice;
- slab inductor enzimatic;
- interacțiuni minime cu alte DAE;
- legarea minimă de proteinele plasmatiche (13-17%) și metabolizarea hepatică redusă conferă avantajele cele mai importante ale TPM față de alte DAE;
- eliminare predominant renală și în laptele matern;
- la pacienții hemodializați o mare parte a drogului se elimină, necesitând doze mai mari;
- un $T_{\frac{1}{2}}$ de 20-30 de ore în monoterapie și de 12-15 ore în asociere cu DAE inducțioare enzimatiche, ceea ce face ca administrarea a două doze pe zi să fie suficientă (6).

Tinând seamă de aceste particularități se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la adulți cu 25-50 mg/zi, iar la copii cu 0,5-1 mg/zi.

Titrarea se va face lent pentru a evita apariția efectelor adverse, astfel: pentru adulți 25-50 mg/zi la fiecare 1-2 săptămâni, iar pentru copii 0,5-1mg/kg corp/zi la fiecare 1-2 săptămâni. Dozele uzuale de întreținere sunt pentru adulți de 100 mg/zi în monoterapie și 200-400 mg/zi în asociere, iar pentru copii de 3 mg/kg corp/zi în monoterapie și 5-9 mg/kg corp/zi în asociere. Este important de reținut că unii pacienți răspund la doze foarte mici (adulți 25 mg/zi, copii 1 mg/kg corp/zi), în timp ce alții pacienți răspund la doze foarte mari (adulți 1600 mg/zi; copii 60 mg/kg corp/zi).

În administrarea TPM se ține seamă de unele situații speciale:

- la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă dozele recomandate vor fi mai mici;
- la cei cu insuficiență hepatică sau la subiecții vârstnici nu trebuie modificate dozele uzuale;
- în administrarea concomitantă a TPM cu alte DAE precum fenitoïn, carbamazepin, nivelul seric al TPM este diminuat cu 50%. Pentru acid valproic efectul asupra nivelului seric al TPM este neglijabil, iar pentru fenobarbital și primidona nu s-a studiat;
- eficiența contraceptivelor orale este micșorată de TPM doar când acesta este administrat în doze de peste 200 mg/zi.
- se recomandă ca TPM să nu fie folosit concomitant cu depresoare ale SNC, sau cu alcool, deși nu există studii clinice în acest sens;

- administrarea TPM concomitant cu alți inhibitori de anhidrază carbonică, precum acetazolamida, poate crește riscul apariției litiazei renale.
- nu pare să interfere cu concentrația plasmatică a barbituricelor, neurolepticelor clasice, antidepresivelor triciclice, cafeinei, teofilinei și cumarinei.

TOPAMAX ÎN STUDII CLINICE

S-au desfășurat mai multe studii clinice care au evaluat rolul Topamax-ului ca monoterapie sau ca medicație asociată, la adulți și copii, în crize parțiale cu/fără generalizare, în crize generalizate tonico-clonice, în sd. Lennox-Gastaut, în epilepsia mioclonică juvenilă, în sd West.

Monoterapie – adulți și copii cu epilepsie nou diagnosticată

Un studiu european și nord-american, randomizat, dublu orb, pe 252 pacienți din 76 centre a urmărit răspunsul pacienților diagnosticati recent cu epilepsie, la doze de Topamax de 25/50mg/zi, sau 200/500mg/zi, în funcție de greutatea corporală (7). Criteriile de eligibilitate au fost:

- vîrsta peste 3 ani;
- epilepsie diagnosticată cu cel mult 3 ani înaintea includerii;
- 1-6 crize parțiale sau primar generalizate în ultimele 3 luni;
- la includere pacienții erau deja pe un DAE de mai puțin de o lună, sau nu primeau nimic.

În fază deschisă, timp de o săptămână, fiecare pacient a primit TPM 25mg în fiecare seară. Faza dublu-orb a avut două etape:

- perioada de titrare (6 săpt.), în care DAE care au fost prezente la includere s-au redus treptat până la eliminare, iar TPM a fost crescut gradual.
- perioada de monoterapie – caracterizată prin menținerea TPM în platou. Pacienții au rămas în studiu încă 4 luni de la includerea ultimului pacient, sau până s-au întâlnit criterii de excludere (2 crize parțiale cu/fără generalizare, 1 criză generalizată tonico-clonică, 1 episod de status epilepticus).

Studiul a urmărit frecvența crizelor, durata până la prima criză, durata până la a 2-a criză, corelația între eficacitatea tratamentului și concentrația plasmatică a TPM (tabelul 2).

Procentul pacienților cu o primă criză a fost mai mic în grupul tratat cu doze mari de TPM. Timpul median până la a doua criză a fost de 293 zile pentru grupul tratat cu doze mici și 422 zile pentru grupul cu doze mari. Timpul până la prima criză și procentul fără crize la 6 și respectiv 12 luni a fost semnificativ statistic în favoarea dozelor mari de 400 mg/zi de TPM.

Date similare s-au obținut și în alte studii privind monoterapia pacienților nou diagnosticati. 100 mg/zi TPM prezintă o doză tîntă pentru pacienți ca primă intenție. Pentru cei care continuă să prezinte crize sub 100 mg, TPM se poate crește până la 400 mg/zi, sau mai mult. El s-a dovedit eficace atât în crizele parțiale, cât și în cele

Tabelul 2

Rezultate

	Frecvența crizelor	TPM 25/50mg/zi (N = 125)	TPM 200/500mg/zi (N = 127)	Valoarea P
Faza dublu orb	Fără crize 1 criză 2 crize	39% 18% 43%	54% 6% 40%	0, 008
Faza post titrare	Fără crize 1 criză 2 crize	39% 18% 43%	65% 17% 19%	0, 001

tonico-clonice generalizate. Totuși s-a constatat răspunsul mai bun la tratament al crizelor generalizate tonico-clonice, față de cele parțiale (8, 9, 10, 11).

Studii clinice similare au demonstrat eficacitatea și tolerabilitatea TPM în monoterapie la subiecții nou diagnosticati (12). Alt studiu comparativ între TPM, CBZ și VPA pentru tratamentul initial al pacienților nou diagnosticati cu epilepsie a fost de curând publicat (13). Concluzia a fost că TPM 100 mg/zi este cel puțin la fel de eficace și de bine tolerat ca 600 mg CBZ/zi sau 1250 mg/zi VPA.

Monoterapie – adulți cu crize parțiale refractare

Sachdeo FG et al. publică rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, pe 48 pacienți tratați cu 100mg-1000 mg TPM/zi, prezentând crize parțiale ± generalizare secundară, refractare la 1-2 DAE (14). Faza de preincludere a fost de 8 săptămâni (=1 criză/săptămână), faza deschisă (1-2 săptămâni) în care fiecare a primit TPM 10 mg și faza dublu-orb de 16 săptămâni cu 2 perioade:

- titrarea – 5 săpt. în care DAE au fost scăzute treptat, în paralel cu creșterea TPM;
- post titrare – 11 săptămâni.

Criteriile de excludere au fost:

- dublarea frecvenței crizelor (față de preincludere);
- o singură criză tonico-clonică generalizată;
- prelungirea duratei unei crize generalizate considerate serioasă de investigator;
- status epilepticus.

Concluzia principală a fost că TPM administrat ca monoterapie în doză de 1000 mg/zi, pacienților cu epilepsie refractară, scade frecvența crizelor cu = 50 % față de includere la 46 % pacienți, 13 % devenind „seizure-free”.

TOPAMAX CA TERAPIE ASOCIAȚĂ

Toate studiile clinice care au evaluat tratamentul cu TPM ca medicație asociată au avut structuri similare și au urmărit răspunsul la tratament (cei la care crizele s-au redus cu 50% față de preincludere), reducerea crizelor cu 25 %, sau 75% față de preincludere, absența crizelor, creșterea frecvenței crizelor, evaluarea globală.

Terapie asociată – adulți cu crize parțiale

Au fost efectuate șase studii clinice, placebo-controlate, dublu-orb, în 10 centre europene și 58 centre americane pe 743 pacienți cu crize parțiale. Două dintre ele au comparat mai multe doze de TPM și placebo, iar patru

au comparat o singură doză de TPM cu placebo (15, 16, 17, 18, 19).

S-a observat că 41% dintre pacienți tratați cu 200-400 mg TPM au prezentat o reducere a frecvenței crizelor cu 50%. Dozele mai mari au adus un beneficiu adițional mic. TPM ca medicație asociată determină la 67% dintre pacienți o reducere a crizelor cu 25%, la 21% cu 75% și la 5% absența crizelor. 57% dintre pacienți au prezentat o scădere a crizelor tonico-clonice secundar generalizate cu 50%. TPM nu a exacerbat crizele parțiale. 77% dintre pacienți tratați cu TPM au avut o îmbunătățire a bolii față de numai 34% la grupul placebo.

Guberman A și colab. comunică rezultatele unui studiu pe 263 pacienți cu crize parțiale refractare la tratament (19). Concluzia a fost că topiramatul în doză de 200 mg/zi este benefic ca terapie asociată acestor pacienți, chiar când ei primesc droguri inductoare enzimatic. Reducerea mediană a crizelor a fost de 44% în lotul tratat, față de 20% la placebo ($p < 0,001$) și doza de 100 mg/zi pare să fie benefică, efectul terapeutic fiind vizibil din a 2-a săptămână de tratament.

Un alt studiu pe 213 pacienți cu epilepsie refractară a urmărit rezultatele unei titrări lente a 300 mg TPM/zi. Reducerea frecvenței mediane a crizelor a fost de 44,4%, ponderea celor la care crizele s-au redus cu 50% a fost de 47,6%, iar a celor fără crize de 9 %. Numai 8% dintre pacienți au părăsit studiul din cauza reacțiilor adverse sau a lipsei de răspuns. Rezultatele sunt comparabile cu cele obținute în studii anterioare, dar cu doze de 600 mg/zi TPM (20).

O metaanaliză a 6 trialuri clinice similare ca structură a cuprins 481 pacienți tratați cu doze diferite de TPM (200, 400, 600, 800mg) ca medicație asociată și 265 pacienți care au primit placebo (21). S-a demonstrat că răspunsul la 200 mg. TPM este similar cu cel la doze mai mari, dar drop-out-urile cauzate de reacțiile adverse au fost mult mai frecvente la doze > 200 mg. Așadar, doza de 200 mg zilnic a demonstrat un excelent raport între eficiență și tolerabilitate.

Terapie asociată – copii cu crize parțiale

Au fost inclusi 86 copii (1-16 ani), cu crize refractare la DAE standard, într-un trial multicentric, dublu orb, placebo controlat. Ei au primit până la 600 mg TPM zilnic. Faza de preincludere a durat 8 săptămâni, cea de titrare 8 săptămâni, iar faza de menținere post-titrare tot 8 săptămâni (22, 23).

TPM s-a dovedit semnificativ mai eficace decât placebo în controlul crizelor parțiale refractare cu sau fără generalizare

secundară la copii (33% vs. 11% reducerea mediană, $p = 0,03$). Reducerea crizelor cu 50% s-a manifestat la 39 % dintre cei tratați față de 20% la placebo, iar cu 75% la 17 % vs. 2 %. În lotul tratat cu TPM, 5 % au rămas fără crize. Un număr de 83 copii a fost urmărit un timp mediu de 441 zile. 14% dintre ei au rămas fără crize cel puțin 6 luni.

Terapie asociată – copii și adulți cu crize primar generalizate

Un număr de 160 pacienți (4-60 ani), din 29 centre, au fost înrolați în 2 trialuri, dublu-orb, placebo controlate. S-a comparat eficiența asocierii TPM (până la 6 mg/kg/zi) față de placebo, la DAE pe care pacienții le primeau deja (nu mai mult de 2, majoritatea fiind pe VPA și LTG) (24, 25, 26).

Reducerea mediană a crizelor pentru lotul tratat cu TPM a fost de 57% vs. 27% pentru placebo ($p = 0,004$). În subgrupul cu epilepsie mioclonică, TPM a fost foarte eficient în reducerea crizelor generalizate care nu erau controlate de DAE clasice. 16% dintre pacienți au rămas fără crize pentru cel puțin 6 luni de urmărire. Eficiența TPM s-a dovedit similară la copii și adulți.

Terapie asociată – sindrom Lenox-Gastaut (LG)

Un studiu multicentric, randomizat, placebo-controlat efectuat pe 98 pacienți cu sd. LG a demonstrat o reducere mediană semnificativă a crizelor tonice sau atone la 15% vs. 5 %, în favoarea TPM față de placebo ($p = 0,04$) pe o perioadă de urmărire de 6 luni (22, 27). Alt studiu multicentric italian similar, pe 45 pacienți, găsește rezultate asemănătoare pentru o doză medie de TPM de 4,1mg /kg/zi. După o perioadă medie de urmărire de 15,8 luni, 40% dintre pacienți și-au redus crizele cu > 50%. Reacțiile adverse ușoare sau moderate au fost prezente la 53, 3% dintre pacienți, constând în amețeli, nervozitate, scădere apetitului cu sau fără scădere ponderală (28).

TOPAMAX – ÎN STATUS EPILEPTICUS REFRACTAR

Un număr de 6 cazuri cu status epilepticus refractor la alte DAE (29) a fost tratat cu TPM în suspensie prin tub nasogastric (300-1600mg/zi). S-a obținut ieșirea din status după câteva ore sau zile de tratament, inclusiv în cazul unui pacient de 39 ani cu encefalită și comă barbiturică. Nu s-au semnalat reacții adverse în afara letargiilor.

TOPAMAX – ÎN EPILEPSIA LA FEMEI

Tratamentul epilepsiei la femei trebuie să țină seama de unele particularități ce depind de sexualitate, concepție, sarcină, efectele teratogene ale drogurilor, contracepție, maternitate, menopauză.

La dozele întări de 200 mg/zi, TPM nu interferă cu nivelele serice de progesteron și etinil-estradiol, fiind un slab inductor enzimatic. La doze mai mari de 200 mg TPM/zi, pot apărea modificări în farmacocinetica acestora (scade ușor nivelul estrogenului) (30).

Nu s-au raportat malformații ale copiilor proveniți din mame tratate cu TPM în monoterapie, acestea fiind observate doar în cadrul politerapiei. Totuși, studiile pe animale au demonstrat efecte teratogene ale TPM. Malformațiile sunt similare celor produse de alți inhibitori de anhidrază carbonică. Studii epidemiologice limitate nu au identificat un risc crescut de malformații la copiii născuți din mame ce au consumat inhibitori de anhidrază carbonică în timpul sarcinii. Totuși, TPM trebuie folosit cu prudentă pe perioada sarcinii, numai dacă beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

TPM traversează placenta (31) și se elimină în laptele matern, copii alimentați la sân prezentând concentrații mici de TPM fără reacții adverse.

Efectul de scădere a greutății la femei îl face chiar de dorit, în obezitate, diabet și hipertensiune arterială (32).

STUDII POSTMARKETING – PROFILUL DE SIGURANȚĂ

Experiența foarte mare acumulată prin tratarea a peste 2. 500. 000 de pacienți, urmăriți pe o perioadă de peste 10 ani, a demonstrat că TPM are un foarte bun profil de siguranță atât la copii cât și la adulți, atât în monoterapie cât și ca medicație asociată.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost cele din partea SNC. Cele mai multe au constat în parestezii, céfalee, amețelă, fatigabilitate, somnolență, greață, scădere ponderală, diaree. Tulburările cognitive, afectarea vorbirii, bradikinezia, bradipsihia au fost mai frecvent întâlnite când TPM a fost utilizat ca medicație asociată, pe când parestezile au apărut mai frecvent în monoterapie și la doze mari de TPM (tabelul 3). Majoritatea reacțiilor adverse din partea SNC au fost prezente în primele 2 luni de tratament.

Scăderea ponderală s-a remarcat mai ales la începutul tratamentului, fiind dependentă de doză și fiind mai importantă la pacienții supraponderali și de sex feminin. Pentru

Tabelul 3

Reacții adverse – Pacienți %

RA	TPM 100 N = 210	TPM 200 N = 199	CBZ 600 N = 126	VPA 1250 N = 78
Parestezii	25	33	4	3
Céfalee	25	18	29	18
Fatigabilitate	20	23	29	18
Somnolență	12	13	14	15
Ameteli	13	12	16	10
Anorexie	11	14	5	4
Scădere ponderală	10	12	8	1
Insomnie	10	7	3	1

Tabelul 4

Eficacitatea și siguranța topiramat față de alte DAE

	GBP	LTG	VGB	TPM
Titrare lentă	Nu e necesară	Necesară	De dorit	De dorit
Spectru	Îngust	Larg	Îngust	Larg
Valoarea în crize parțiale refractare	Modestă	Modestă	Mare	Mare
Crize generalizate	–	Mare	–	Mare
Interacțiuni farmacocinetice	–	Numeroase	↑ PHT	Minime
Reacții adverse	Cresterea în greutate	SNC (politerapie)	Defect de CV 30%	SNC (politerapie)
Idiosincrazie	Foarte rar	Semnificativ	Rar	Foarte rar

Tabelul 5

Eficacitatea DAE noi

	TPM	VGB	LTG	GBP	TGB	FLB	OXZ
Parțiale	++	++	+	+	+	+	+++
Absențe	+	–	++	–	–	?	–
Mioclonice	++	–	+/-	?	?	?	–
Tonico-cl.	+++	+	+	+	+	+	+
Sd.	LG West	WEST	LG	?	?	LG	?

doze sub 200mg TPM/zi, greutatea medie pierdută este de 1,6 kg, iar pentru doze > 1000 mg/zi este de aproximativ 6,5 kg. Scăderea greutății începe în primele 3 luni de tratament, fiind de aproximativ 6 kg după 12-18 luni de tratament. La copii, scăderea ponderală este mai ușoară și tranzitorie, cu o medie de < 5 %.

Riscul de litiază renală este de 2-4 ori mai mare decât în populația generală. Calculii sunt în general din fosfat de calciu, specifici unei urine alcaline.

S-au raportat până acum aproximativ 70 cazuri de glaucom la pacienți tratați cu TPM, dar care a fost reversibil la întreruperea tratamentului.

În general, pacienții acuză reacții adverse în primele 2 luni de tratament, perioadă care coincide cu cea mai

mare pondere a drop-out-urilor. Reacțiile adverse sunt cu atât mai importante cu cât titrarea se face mai rapid. Pentru doze cuprinse între 200-400 mg/zi TPM, 11% dintre pacienți au întrerupt studiul din cauza reacțiilor adverse, față de 6 % pentru placebo (33, 34, 35).

CONCLUZII

Topiramatul este un drog nou antiepileptic, cu spectru larg, având o structură unică ce-i conferă numeroase mecanisme de acțiune. Este bine tolerat la dozele recomandate, sigur și eficace atât în monoterapie cât și ca medicație asociată, în crizele parțiale și cele tonico-clonice generalizate ale adulților și copiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Sussman NM, Heydorn WE – New and investigational antiepileptic drugs. *Exp Opin Invest Drugs*, 1994; 3: 355-68.
2. White HS, Brown SD, Woodhead JH et al – Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizures threshold. *Epilepsy Res*, 1997; 28: 167-79.
3. Brown SD, Wolf HH, Swinyard EA, Twyman RE, White HS – The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux. *Epilepsia*, 1993; 34 (suppl 2): 122-3.
4. Angehagen M, Ben-Menachem E, Ronnback L, Hansson E – Novel mechanisms of action of three antiepileptic drugs, vigabatrin, tiagabine, and topiramate. *Neurochem Res*, 2003 Feb; 28 (2): 333-40.
5. White HS – Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1999; 49 (suppl 5) S2-10.
6. Shank RP, Gardocki JF, Streete AJ, Maryanoff – An overview of the preclinical aspects of topiramate pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*, 2000; 41 (suppl 1): S3-9.
7. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Bitton V et al – A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*, 2003 Jan, 28; 60 (2): 196-202.
8. Bill PA et al – *Epilepsy Res*, 1997; 27: 195-204.
9. Brodie MJ et al – *Lancet*, 1995; 345: 476-9.
10. Christe W et al – *Epilepsy Res*, 1997; 26: 451-60.
11. Guerreiro MM et al – *Epilepsy Res*, 1997; 27: 205-13.
12. Salinas-Estabane R – Topiramate monotherapy in adults with newly diagnosed epilepsy. *Adv Ther*, 2002, May-Jun; 19 (3): 126-8.
13. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al – Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2003 Mar; 107(3): 165-75.
14. Sachedo FG et al – *Epilepsia*, 1997; 38: 294-300.
15. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E et al – Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*, 1996; 25: 217-24.
16. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P et al – Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg/daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 1996; 37: 763-8.
17. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M et al – Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 1996; 37: 539-43.
18. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE et al – Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily dosages. *Neurology*, 1996; 46: 1684-90.
19. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, EPAJ-119 Study Group – Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures.

20. Korian Topiramate Study Group – Low dose and slow titration of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsies: a multicentre open clinical trial. *Seizure*, 2002 Jun; 11(4): 255-60.
21. Peeters K, Adriaenssen I, Wapenaar R, Neto W, Pledger G – A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 108 (1): 9, July, 2003.
22. Glauser TA – Topiramate. *Sem Pediatr Neurol*, 1997; 4: 34-42.
23. Elterman R, Glauser TA, Wyllie E et al – A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology*, 1999; 52: 1338-44.
24. Biton V, Montouris GD, Ritter F et al – A randomized placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*, 1999; 52: 1330-7.
25. Ben-Menachem E – Topiramate YCT-E Study Group A double-blind trial of topiramate in patients with generalized tonic-clonic seizures of non-focal origin. *Epilepsia*, 1997; 38 (suppl 3): 60.
26. Biton V, Chadwick D, Montouris GD, Wu S-C – Topiramate as long-term therapy in patients with generalized tonic-clonic seizures without focal onset. *Neurology*, 1998; 50 (suppl 4): A 311-12.
27. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G – A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 1999; 52: 1330-7.
28. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P, Pascotto A – Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res*, 2002 Sept; 51 (1-2): 147-53.
29. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DE Lorenzo RJ – The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*, 2003 Jan, 28; 60 (2): 332-4.
30. Georgia D, Montouris et al – Topiramate 50-200 mg/day: no interaction with oral contraceptives. *AAN 55th Annual meeting*, March 29-April 5, 2003.
31. Ben-Menachem E – 25th International Epilepsy Congress, Lisabona, Oct. 2003.
32. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW – New antiepileptic drug: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BJM*, 1996; 313: 1169-74.
33. Mikaeloff Y, De Saint Martin A, Mancini J, Peudeniers et al – Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 2003 Mar; 53(3): 225-32.
34. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U – Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res*, 2003, April; 11(4): 556-62.
35. Dodson WE, Kamin M, Kraut L, Olson WH, Wu SC – Topiramate titration to response: analysis of individualized therapy study (TRAITS-study).