

НОВИ ДАННИ ЗА АНТИЕПИЛЕПТИЧНОТО ЛЕКАРСТВО ТОПИРАМАТ

Т. Ханджиева-Дърленска, Р. Клисуров и Н. Бояджиева

Катедра по фармакология и токсикология,

Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. Настоящият обзор разглежда желаните и нежеланите ефекти на препарата топирамат, както и новостите в приложението му. топирамат спада към голямото семейство на антиепилептичните средства. Основното му приложение е за лечение на епилепсия в детска и млада възраст поради добрия му профил на безопасност. Освен това топирамат повлиява много добре симптомите на мигрена, използва се в лечението на алкохолна зависимост, както и при някои психични нарушения. През 2015 г. Федералната агенция по безопасност на храните и лекарствата одобри комбинацията топирамат и фентермин за лечение на затлъстяване. Това е и най-новото приложение на този препарат.

Ключови думи: топирамат, антиепилептично средство, нови ефекти, намаление на телесната маса

NEW DATA FOR THE ANTIEPILEPTIC DRUG TOPIRAMATE

T. Handjieva-Darlenska, R. Klisurov and N. Boyadjieva

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty,

Medical University – Sofia

Summary. This review presents the main pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of Topiramate, as well as new clinical application of the drug. Topiramate is a well-known antiepileptic product. Topiramate is widely used in the treatment of childhood and adult epilepsy due to its good safety profile. Furthermore, Topiramate attenuates the symptoms of migraine, has good effect in alcohol abuse, and in several psychiatric disturbances. In 2015 FDA approved the combination Phentermine-Topiramate for treatment of obesity in adults. This is the latest clinical application of the drug.

Key words: topiramate, antiepileptic drug, new effects, body weight reduction

Въведение

Антиепилептичните средства представляват група медикаменти, които потискат разпространяването на възбудния процес от епилептичното огнище в главния мозък към съседните зони и по различни

механизми възстановяват стабилността в кората (И. Максимов, 2009 г.). Те могат да бъдат разделени на следните групи (табл. 1).

Таблица 1. Класификация на антиепилептичните средства

Група	Механизъм на действие
Валпроати	GABA-трансаминазна инхибиция
GABA-реъптейк инхибитори	Потискат обратното захващане на медиатор
Карбоксамиди	Инхибиране на волтаж-зависими Na-каналы
Модулатори на бензодиазепин-нечувствителни GABA рецептори	Активират взаимодействието на медиатора с неговите рецептори
Инхибитори на глутамата	Потискат освобождаването на глутамат
Сукцинимиди	Потискат Ca-инфлукс и ГАМК-трансаминазата
Хидантоини	Забавят възстановяването на волтаж-зависимите Na-каналы

Към групата на модулаторите на бензодиазепин-нечувствителните подтипове на GABA_A рецептори спада и топирамат (topiramate). Този медикамент представлява противоепилептичен препарат, отнасящ се към групата на заместените монозахариди.

Фармакодинамика на топирамат

Топирамат блокира натриевите канали и потиска възникването на повторни потенциали на фона на продължителна деполяризация на невроналната мембрана. Той повишава активността на γ -аминомаслената киселина (ГАМК) към някои подтипове ГАМК рецептори и моделира активността на ГАМК_A рецепторите. Топирамат препятства активността на каинат-чувствителни рецептори за глутамат. Това се осъществява, без да се променя активността на N-метил-D-аспартат (NMDA) по отношение на NMDA рецепторите. Тези ефекти на топирамат са дозозависими при плазмена концентрация на препарата между 1 μmol до 200 μmol с минимална активност в границите от 1 до 10 μmol . В допълнение топирамат потиска активността на някои изоформи на карбоанхидразата, като е значително по-слаб от ацетазоламид, който е стандарт за инхибиторна активност спрямо този ензим. Поради това този му ефект не се счита за основен компонент на неговата противоепилептична му активност.

Фармакокинетични особености на топирамат

Топирамат се усвоява бързо (Shank et al.). Бионаличността му е около 81%. Приемът на храна не оказва клинично значим ефект върху бионаличността му. Свързването с плазмени протеини е около 13-17%. След еднократен прием в доза 1200 mg средният обем на разпределение е приблизително 0,55-0,8 l/kg. Той се променя в зависимост от пола – при жените е 50% от този при мъжете. Това се свързва с по-високото количество мастна тъкан при жените (Shank et al.).

След перорален прием се метаболизира около 20% от приетата доза. При съвместен прием с други медикаменти, които индуцират чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими – до 50%. От плазма, урина и фекалии се изолират и идентифицират 6 практически неактивни метаболита. Основен екскреционен път за отделяне на непроменените молекули топирамат (70%) и неговите метаболити е урината. След орален прием плазменият клирънс е 20-30 ml/min. Фармакокинетиката на топирамат има линеен характер, плазменият клирънс е постоянен, а площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) в диапазона от 100 до 400 mg нараства пропорционално с дозата. При пациенти с нормална бъбречна функция за постигане на устойчива плазмена концентрация са необходими 4 до 8 дни. След многократен перорален прием на 100 mg топирамат 2 пъти дневно максималната плазмена концентрация е със средна стойност до 6.76 µg/ml. При многократен прием на дози от 50 и 100 mg 2 пъти дневно плазменият полуживот на топирамат е със средна стойност 21 часа.

При пациенти с нарушения на бъбречната функция и средно-до тежкостепенно намаление на креатининовия клирънс ($(K_K) \leq 70$ ml/min) се намалява и клирънсът на топирамат (Shank et al.). Вследствие от това е възможно повишаване на равновесната плазмена концентрация в сравнение със здрави пациенти. Освен това при пациенти с бъбречна недостатъчност е необходимо по-дълго време за достигане на равновесни концентрации на топирамат в кръвта. При болни със средна до тежка бъбречна недостатъчност се препоръчва прием на половината от препоръчителната начална и поддържаща доза.

Топирамат ефективно се извежда от плазмата с хемодиализа. Продължителната хемодиализа може да доведе до снижаване

на концентрацията на топирамат в кръвта под необходимата за запазване на противогърчовото му действие.

Плазменият клирънс на топирамат се понижава средно с 26% при пациенти със средна или висока степен бъбречна недостатъчност. Поради това тези пациенти трябва да приемат топирамат с повишено внимание.

При възрастни без бъбречни проблеми плазменият клирънс на топирамат не се променя. При децата, както при възрастните, приемащи този препарат в качеството на допълнителна терапия, фармакокинетичните параметри имат линеен характер. Клирънсът не зависи от дозата, а равновесната плазмена концентрация нараства пропорционално на дозата. Следва да се има предвид обаче, че при деца клирънсът на топирамат е повишен, а плазменият полуживот е по-къс. Следователно при еднаква доза на кг телесна маса концентрацията на топирамат при деца е по-ниска от тази при възрастни. И при двата вида пациенти съвместният прием на топирамат с индуциращи чернодробните микрозомални ензими лекарства понижава плазмената му концентрация. Топирамат инхибира ензима CYP2C19 и може да окаже влияние на други вещества, които се метаболизират чрез този ензим (напр. диазепам, имипрамин, моклобемид, прогунил, омепразол). Фенитоин и карбамазепин понижават плазмената концентрация на топирамат. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с топирамат може да наложи коригиране на дозата на последния. Това трябва да стане чрез титриране според клиничния ефект. Добавянето или спирането на валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на топирамат и поради това не налага промени в дозировката му.

Желани ефекти на топирамат

Електрофизиологични и биохимични изследвания на неврони са изяснили някои от свойствата на топирамат, свързани с натиконвулсивния му ефект. Към тях се включва намаляване честотата на акционните потенциали, което прави хипокампалните неврони устойчиви на деполяризация. Друг ефект е потенциране на някои ГАМК-свързани рецептори (бензодиазепин-нечувствителни). Допълнително топирамат инхибира някои от изоензимите

на карбоанхидразата, въпреки че този фармакологичен ефект се смята за незначителен елемент от неговите **антиепилептични свойства**. Проведени клинични изпитвания са показали, че топирамат е ефективен като допълнителна терапия при възрастни с парциални пристъпи със или без вторична генерализация.

При проведено клинично изпитване върху пациенти с различна степен генерализация на гърчовете се е установило, че приблизително 80% са отговорили успешно на лечението с топирамат, като най-значимо са се повлияли пациентите с парциални гърчове.

По-нови изследвания са доказали ефективността на топирамат при **детска епилепсия**, особено при най-тежките ѝ форми (В. А. Карлов). Към тях се отнасят: синдром на Уест – инфантилни спазми, тонични и смесени пристъпи; синдром на Ленокс-Гасто – с тежко психомоторно изоставане и полиморфни припадъци; Синдром на Рет – генерализирани тонично-клонични гърчове и стереотипии, изразено изоставане в психичното и физическото развитие; Синдром на Ландау-Клефнер – парциални моторни пристъпи, афазия, аутизъм, агресивност; Синдром на Дрейв – тежка детска миоклонична епилепсия. При 60% от децата топирамат е понижил броя пристъпи с около 50%. D. Ormrod и K. McClellan са докладвали за пациенти в ремисия в 31% от случаите. По-добър контрол е постигнат при атипични абсанси, атонични, клонични и тонично-клонични пристъпи, а и при проблеми с дишането.

При парциална епилепсия продължителното лечение с топирамат между 1 и 5 години е довело до потискане на пристъпите с около 50% при около 27% от случаите, а пълна редукция е отчетена при под 10% от пациентите.

По-значими резултати са постигнати при прием на топирамат от възрастни пациенти с **генерализирани пристъпи**. Понижение на броя на разгърнатите гърчове с около 50% се наблюдава при 45% от случаите, а трайна ремисия с пълно изчезване на пристъпите се установява при 25-30% от пациентите. При всички наблюдавани пациенти е докладвано намаляване продължителността на продромалните признаци и съкращаване времето на генерализираните припадъци, изчезване на следгърчовите разстройства и купиране на съпътстващите психични нарушения. Топирамат се препоръчва за приложение при тежки състояния като **младежка миоклонична епилепсия** и **идиопатична генерализирана епилепсия**.

Невропротективен ефект на топирамат се проявява върху модели на различни поражения на ЦНС като: емболия на а. cerebri media, перинатална хипоксия, билатерална оклузия на а. carotis. Този ефект е свързан с активацията на ГАМК-ергичната система. Топирамат успешно се прилага за лечение на **есенциален тремор**. При болни с епилепсия, приемащи препарата, е отчетено забавяне прогресията на епилептичното изменение на личността и интелектуалната регресия.

Докладвана е също и **психотропна активност** на препарата. Това му действие се свързва с въздействието върху ГАМК-ергичната и глутаматергичната система и се определя от общото неспецифично балансиране на нервната активност (**нормотимична активност**). Разстройства в този баланс се наблюдават при дистимните разстройства, свързани с епилепсията. Установена е способност на топирамат да потиска биполярното афективно разстройство особено при наличие на бърза цикличност. В редки случаи този препарат се използва като нормотимик и при депресии и мании.

Има указания за възможно приложение на топирамат при **мигрена** (S. Naegel et al.). Във връзка с това е проведено 26-седмично клинично проучване върху 487 болни. При тях топирамат е бил прилаган в доза 100-200 mg дневно. В тази доза препаратът е понижил честотата на мигренозните пристъпи над 50%.

Доказано е положително влияние на топирамат и при зависимост към алкохол (Rudenko et al.). Това е установено при редица изследвания. При 127 болни с **алкохолен абстинентен синдром** е прилаган топирамат в доза 100 mg дневно, разделена на 4 приема по 25 mg. В резултат топирамат статистически значимо редуцира тревожността, депресивната симптоматика, разстройствата на съня, потиска влечението към алкохол, а също купира тремора и вегетативните нарушения (Руденко и кол.). Причина за този ефект по мнение на изследователите е антиглутаматергичната активност на медикамента.

В. Johson (2003) докладва, че топирамат понижава влечението към алкохол не само в периода между приемите му, но и по време на прием.

Терапията с топирамат не трябва да се преустановява рязко, за да се сведе до минимум възможността за повишаване често-

тата на епилептични припадъци. При проведени клинични изпитвания дозата на препаратата се намалява на 100 mg веднъж седмично (K. A. Lyseng-Williamson et al.).

Нежелани лекарствени реакции

Приемът на топирамат не е напълно безопасен (В. И. Максимов). При него, както и при всички други лекарства, могат да се наблюдават и редица нежелани ефекти (табл. 2). Част от тях протичат по-леко, но някои могат да бъдат животозастрашаващи.

Таблица 2. Желани и нежелани ефекти на топирамат

Желани ефекти	Нежелани ефекти
Детска епилепсия	Нефролитиаза
Парциални пристъпи	Хиперхлоремична метаболитна ацидоза
Генерализирани пристъпи	Миопия
Миоклонична епилепсия	Глаукома
Идиопатична епилепсия	Сънливост
Абсанси	Вялост
Поражения на ЦНС (невропротекция)	Безсъние
Дистимни разстройства (нормотимик)	Вертиго
Мигрена	Понижение на телесната маса
Алкохолна зависимост	Кожни прояви
	Затруднено дишане

При приемане на топирамат може да се повиши рискът от **образуване на камъни в бъбреците** и от поява на свързаните с това симптоми – бъбречни колики, болки в хълбоците и в областта на бъбреците. Този проблем е по-чест при болни с фамилна анамнеза за предразположение към нефролитиаза. С повишен риск са пациентите, които имат анамнестични данни за развитие на камъни в миналото, хиперкалциурия, и приемащите други медикаменти, способстващи развитието на нефролитиаза. За понижаване риска от развитието ѝ трябва да се осигури прием на повече течности.

При прием на топирамат може да възникне **хиперхлоремична метаболитна ацидоза**, несвързана с дефицит на аниони. При това се наблюдава понижаване концентрацията на бикарбо-

нати в плазмата при отсъствие на респираторна алкалоза. Това състояние се дължи на инхибиращата активност на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. В повечето случаи това понижение на концентрацията на бикарбонат се наблюдава в началото на приема на препарата, макар този ефект да може да се прояви във всеки период от терапията. Спадът в концентрацията на бикарбонати в плазмата е обичайно слаб до умерен. Усреднената му стойност при възрастни пациенти, приемали топирамат в доза 100 mg дневно, е около 4 mmol/l. В редки случаи е отчитан спад в концентрацията на бикарбонатите, по-висок от 10 mmol/l. Някои заболявания или терапевтични процедури, които предразполагат към развитие на ацидоза, могат да бъдат допълнителен фактор, засилващ бикарбонат-понижаващия ефект на топирамата. Сред тях се включват: бъбречни, тежки респираторни заболявания, диария, хирургични интервенции, кетогенна диета, status epilepticus. При деца хроничната метаболитна ацидоза може да доведе до забавяне на растежа. Този ефект на топирамат върху ръста, както и възможните усложнения, свързани с костната система, не са изучавани системно при деца и възрастни.

Във връзка с гореизложеното, при лечение с топирамат се препоръчва провеждането на допълнителни изследвания, включително определяне на концентрацията на бикарбонати в плазма. При възникване на метаболитна ацидоза и нейното продължително проявяване следва да се понижи дозата или да се прекрати приемът на медикамента.

При терапия с топирамат може да се наблюдава и **миопия** до развитие на **закритоъгълна глаукома**. При това е необходимо да се спре приемът на медикамента и да се предприемат мерки за понижаване на вътреочното налягане.

Особено нежелателно е комбинирането на топирамат с алкохол или други потискащи ЦНС вещества поради риск от засилване на токсичното им действие.

От страна на нервната система при терапия с топирамат могат да се наблюдават **симптоми на потиснатост** – сънливост, апатия, замаяност, нарушено внимание, вялост, затруднения в когнитивните процеси, депресия, безсъние. При деца може да се наблюдава и хиперактивност.

Други нежелани ефекти на топирамат се свързват със: болки в ушите, вертиго, миалгия, артралгия, затруднено дишане, нарушено зрение, кожни раздразнения.

Нови ефекти на топирамат

Специфичен ефект, първоначално разглеждан като нежелана реакция, а впоследствие като желана, е способността му да **понижава телесната маса** (В. И. Максимов). Това се обяснява чрез селективно понижение на образуването и натрупването на липиди в мастните клетки. Редукцията на телесна маса се наблюдава при 17% от болните, приемащи високи дози от препарата (Vieta E et al.). Приемът на топирамат в доза 200 mg предизвиква понижение в телесната маса с 1 kg, а доза 800 mg – 6 kg. Ефектът на топирамат върху метаболизма е дозозависим. Този процес е напълно обратим след спиране приема на медикамента. Топирамат с удължено освобождаване сигнификантно намалява телесната маса, мастната маса и гликирания хемоглобин, но увеличава риска от нежелани ефекти от страна на централната нервна система. Затова монотерапия с топирамат на затлъстяването и захарния диабет не е подходяща. Две големи проучвания (CONQUER и SEQUEL) потвърждават добрия ефект и профила на безопасност на комбинацията фентермин и топирамат (Gadde et al., Garvey et al.). Фентерминът е добре известен симпатомиметик, който действа като психостимулант и потиска апетита. (Cameron et al.). Post hoc анализ при лица с наднормено тегло, предиабет или метаболитен синдром показва значителна редукция на телесното тегло и намаляване на риска от развитие на захарен диабет тип 2 след прием на комбинацията фентермин-топирамат (Garvey et al.).

Бременност и лактация

Топирамат може да увреди плода при лечение на бременни жени (S. Shorvon et al.). Има данни за пациентки, които през периода на бременността са приемали топирамат. При тях е повишен рискът от вътреутробни увреди на плода, например черепно-лицеви малформации като: разцепване на устни, небце, хипоспадия и аномалии на различни органи и системи. Посочените малформации са документирани както при монотерапия, така и при приема на топирамат като част от комплексно лечение (М. В. Кузьминова).

В сравнение с пациенти, неприемали противоепилептични препарати, данните за бременни пациентки с монотерапия топирамат показват увеличаване на вероятността от раждане на деца с ниска телесна маса (под 2500 g). При други изследвания на бременни пациентки е установен повишен риск от развитие на тератогенен ефект при комбинирано лечение с противоепилептични препарати спрямо монотерапията (Мухин и кол.).

Приемът на топирамат при бременни е оправдан само когато ползата от приема на препарата от майката превишава възможния риск за плода. В този случай се препоръчва консултация на жените с цел определяне на съотношението полза/риск при лечението и разглеждане на възможност за алтернативно лечение. Липсата на достатъчно данни не дава отговор дали топирамат се екскретира с млякото при кърмачки.

В заключение, топирамат е широко използван медикамент в неврологията поради добрите му фармакокинетични параметри и добрия профил на безопасност. Новост в приложението на препарата е за лечение на затлъстяване.

Библиография

1. А в а к я н , Г. Н., О. Л. Бадалян, А. Н. Бойко и С. Г. Бурд. Опыт применения топамакса в режиме монотерапии при эпилепсии в поликлинических учреждениях. – Ж. Неврол. Психиат., 2005, № 2.
2. Б о я д ж и е в а и кол. Учебник по фармакология, Арсо, 2014.
3. В о р о н к о в а , К. В., О. А. Пылаева и А. С. Петрухин. Эффективность топирамата (топамакса) у больных эпилепсией разного возраста. – Ж. Неврол. Психиатр., 2006, № 6.
4. З а л я л о в а , З. А. и Г. Р. Латыпова. Топирамат в лечении эссенциального тремора. – Ж. Неврол. Психиат., **108**, 2008, № 11, 39-42.
5. К а р л о в , В. А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. – Ж. Неврол. Психиат., **104**, 2004, № 8, 28-34.
6. К у з ь м и н о в а , М. В. Клинический опыт применения топирамата в режиме монотерапии у больных эпилепсией. – Медицинский вестник, **14**, 2007, 399.
7. М а к с и м о в , В. И. Мировой опыт применения топирамата (обзор литературы) ПНД № 21, г. Москва, Россияжурнал „Современная терапия психических расстройств”. Архив, 2009, № 3.
8. М у х и н , К. Ю., Л. Ю. Глухова, А. С. Петрухин и др. Топамакс при монотерапии эпилепсии. – Ж. Неврол. Психиат., **104**, 2004, № 8, 35-40.
9. Р у д е н к о , А. А., Е. М. Крупицкий, А. М. Бураков и др. Антиглутаматергические препараты в терапии алкогольного абстинентного синдрома: двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование ламотриджина, меман-

- тина и топирамата. – Тезисы Международного рабочего совещания „Фармакотерапия наркоманий: фундаментальные и клинические исследования”. — СПб., 2003, 13-14.
10. Семьянов, А. В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: Типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия (обзор). – *Нейрофизиология*, **34**, 2002, № 1.
 11. Федин, А. И., В. О. Генералов и Л. П. Мишнякова. Топирамат в лечении эпилепсии у взрослых. – *Вестник эпилептологии*, 2006, № 1, 3-5.
 12. Aboukhalil, B. and the topiramate YOL study group. Topiramate in the longterm management of refractory epilepsy. – *Epilepsia*, **41**, 2000, Suppl. 1, 72-76.
 13. Albsoul-Younes, A. M., H. A. Salem, S. F. Ajlouni et S. A. Al-Safi. Topiramate slow dose titration: improved efficacy and tolerability. – *Pediat. Neurol.*, **31**, 2004, № 5, 349-352.
 14. Barnard, E. A., P. Skolnick, R. W. Olsen et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. – *Pharmacol. Rev.*, **50**, 1998, № 2, 291-313.
 15. BenMenachem, E. Clinical efficacy of topiramate as addon therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 28-30.
 16. BenMenachem, E. Preliminary results in primary generalized seizures [Abstract]. Topiramate: Closing the therapeutic gap in epilepsy 3 September 1996. Abstracts of symposium in conjunction with the second European Congress of epileptology. P. 7.
 17. Biton, V. Preliminary openlabel experience with topiramate in primary generalized seizures. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 42-44.
 18. Calabrese, J., M. Shelton, P. Keck et al. Topiramate in severe treatmentrefractory mania [Abstract]. – Proc. 151st Ann. Meet American Psychiatric Association., 1998, 121-122.
 19. Carpenter, D. NMDA receptors and the molecular mechanisms of excitotoxicity. – In: *Oxidative Stress at Molecular, Cellular and Organ Levels*. Eds. P. Johnson, A. Boldyrev. Trivandrum, 2002, 77-88.
 20. Chen, Y. C., S. S. Kung, B. Y. Chen et al. Identifications, classification, and evolution of the vertebrate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor subunit genes. – *J. Mol. Evol.*, **53**, 2001, № 6, 690-702.
 21. Chiron, C., O. Dulac, D. Beaumont et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. – *J. Child Neurol.*, 1991, Suppl. 2, 52-59.
 22. Costa, E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition. – *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **38**, 1998, 321-350.
 23. Cross, J. H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. – *Epilepsia*, **42**, 2001, № 2, 87.
 24. Elterman, R. D., T. A. Glauser, E. Wyllie et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. – *Neurology*, **52**, 1999, 1338-1344.

25. Essrich, C., M. Lorez, J. A. Benson et al. Postsynaptic clustering of major GABAA receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin. – *Nat. Neurosci.*, **1**, 1998, № 7, 563-571.
26. Faught, E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 24-27.
27. French, J. Clinical efficacy of new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: experience in the United States with three novel drugs. – *Epilepsia*, **37**, 1996, Suppl. 2, 23-26.
28. Glauser, T. A. Preliminary observation on topiramate in pediatric epilepsies. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 37-41.
29. Goyal, M., M. A. O'Riordan et M. Wiznitzer. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. – *J. Child Neurol.*, **19**, 2004, № 8, 588-591.
30. Guberman, A. H., F. M. C. Besag, M. J. Brodie et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. – *Epilepsia*, **40**, 1999, 985-991.
31. Holmes, G. Advances in disease modification: protecting the immature brain from neuronal insults. – *Neuroscience in Action: from Clinical Dilemma to Therapeutic Breakthrough. Conf. Abstr.* 22-23 March 2002. Hamburg, Germany, 2002, 50.
32. Hussain, M. Z., Z. A. Chaudry et S. Hussain. Topiramate in treatment refractory bipolar depression. – *Bipolar Disord*, **3**, 2001, № 1, 43.
33. Ketter, T., R. Post et W. Theodore. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. – *Neurology*, **53**, 1999, Suppl. 2, 53-67.
34. Latini, G., A. Verrotti, R. Manco et al. Topiramate: its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. – *Med. Chem.*, **8**, 2008, 10-23.
35. Lee, S., V. Sziklas, F. Andermann et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. – *Epilepsia*, **44**, 2003, № 3, 339-348.
36. Loiseau, P. Tolerability of newer and older antiepileptic drugs: a comparative review. – *CNS Drugs*, **6**, 1996, 148-166.
37. Lyons, K. E. et al. Benefit and risks of pharmacological treatment for essential tremor. – *Drug Saf.*, **26**, 2003, 461-481.
38. Lyseng-Williamson, K. A. et L. P. Yang Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. – *Drugs*, **67**, 2007, 2231-2256.
39. Marson, A. G., R. Appleton, G. A. Baker et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. – *Health Technol. Assess*, **11**, 2007, 1-134.
40. Mehta, A. K. et M. K. Ticku. An update on GABAA receptors. – *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **29**, 1999, № 2/3, 196-217.
41. Montouris, G., V. Biton, W. Rosenfeld et al. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during longterm topiramate treatment. – *Epilepsia*, **41**, 2000, Suppl. 1, 77-81.
42. Ormrod, D. et K. McClellan. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. – *Paediatr Drugs*, **3**, 2001, № 4, 293-319.

43. Privitera, M. D., M. J. Brodie, R. H. Mattson et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. – *Acta Neurol. Scand.*, **107**, 2003, № 3, 165-175.
44. Rosenfeld, W. E., R. C. Sachedo et. al. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 34-36
45. Sachdeo, R., Reife R., Lim P. et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. – *Epilepsia*, **38**, 1997, № 3, 294-300.
46. Salinas Estabane, R. Openlabel study with topiramate monotherapy of newly diagnosed epilepsy in adults [Abstract]. Neuroscience in action: from clinical dilemma to the therapeutic breakthrough, poster abstract. — Hamburg, Germany, 2223. March 2002, 220.
47. Sander, J. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 56-58.
48. Shank, R. P., J. F. Gardocki, A. J. Streeter et B. E. Maryanoff. An overview of preclinical aspects of topiromate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. – *Epilepsia*, **41**, 2000, Suppl. 1, 3-9.
49. Shorvon, S. et H. Stefan. Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs. – *Epilepsia*, **38**, 1997, Suppl. 1, 45-51.
50. Shreiner, A. Topiramate add-on: clinical experience in 746 patients with epilepsy. – *Epilepsia*, **43**, 2002, Suppl. 8, 149.
51. Naegel, S. et M. Obermann. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. – *Neuropsych. Dis. Treat.*, **6**, 2010, 17-28.
52. Rudenko, E. Z., T. Slavina et A. Grinenko. The pilot study of topiromate for alcohol withdrawal syndrome. – *Alcohol Alcoholism*, **38**, 2003, № 5, 508-509.
53. Tassinari, C. A. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. – *Epilepsia*, **37**, 1996, 763-768.
54. The Felbamate Study Group in Lennox-Gaustaut Syndrome. The efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome). – *New Engl. J. Med.*, **328**, 1993, 29-33.
55. Vieta, E. Anticonvulsants and bipolar disorder: impact on mood and body weight. – Neuroscience in action: From clinical dilemma to therapeutic breakthrough, Hamburg, Germany, 22-23 march 2002. Programme and abstract book, 40.
56. Watanabe, K., E. Takaesu, A. Matsumoto et al. Intractable epilepsy in children. – *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, **41**, 1987, № 3, 361-363.
57. Wheless, J. W., W. Neto et S. Wang. Topiramate, carbamazepine, and valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a unique trial design. – *Neurology*, **56**, 2001, Suppl. 3.
58. Yildiz, A. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. – *Neuropsychopharmacology*, **36**, 2011, 375-389.

59. Cameron, F., G. Whiteside et K. McKeage. Phentermine and topiramate extended release (Qsymia™): first global approval. – *Drugs*, **72**, 2012, № 15, 2033-2042.
60. Gadda, K. M., D. B. Allison, D. H. Ryan et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension trial. – *Lancet*, **377**, 2011, 1341-1352.
61. Garvey, W. T., D. H. Ryan, M. Look et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/ topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. – *Am. J. Clin. Nutr.*, **95**, 2012, 297-308.
62. Garvey, W. T., D. H. Ryan, R. Henry et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended-release. – *Diabetes Care*, 2013.



Адрес за кореспонденция:

Д-р Т. Ханджиева-Дърленска
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински факултет
Медицински университет
ул. „Здраве“ № 2
1431 София
e-mail: teodora@abv.bg