

مقاله اصلی

توپیرامات در درمان صرع مقاوم کودکان

*
جواد آخوندیان^۱ MD، وحید جعفری^۲ MD

^۱دانشیار گروه کودکان، ^۲رزیدنت اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد- بیمارستان قائم (عج)

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۲

خلاصه

مقدمه: ۵/۰ تا ۱۰٪ کودکان مبتلا به صرع هستند و ۲۰٪ آنها نسبت به درمان مقاومند. توپیرامات یک داروی ضد صرع قوی است که به عنوان تک دارو یا همراه با سایر داروهای ضد صرع برای درمان انواع مختلفی از صرع مورد استفاده قرار می گیرد؛ اما مطالعه ی چاپ شده ای در باره ی اثر آن در کودکان ایرانی توسط نویسندگان این مقاله یافت نشد. به همین علت این مطالعه با هدف بررسی اثر توپیرامات در کودکان دارای صرع مقاوم به درمان انجام شده است.

روش کار: این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۴ در کلینیک اعصاب کودکان بیمارستان قائم (عج) انجام شد. تعداد ۲۴ بیمار مبتلا به صرع مقاوم وارد مطالعه شدند. برای همه بیماران، توپیرامات علاوه بر سایر داروها به میزان روزانه ۳ میلی گرم در هر کیلوگرم شروع و حداکثر تا ۹ میلی گرم در هر کیلوگرم افزایش داده شد. مدت تجویز دارو حداقل ۲ ماه بود و هر گونه تغییر در تعداد تشنجات پس از مصرف دارو و نیز عوارض احتمالی ناشی از مصرف دارو و مشخصات فردی در پرسشنامه جمع آوری و سپس با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج: متوسط تعداد تشنج بیماران در ماه ۱۱۹/۹۵ تشنج بود که پس از مصرف توپیرامات، این تعداد به ۵۳/۴۱ تشنج کاهش یافت. تشنجات در ۲۵٪ بیماران کاملاً برطرف گردید و در ۲۰/۹٪ از آنان، نیز هیچ گونه کاهشی در تعداد تشنجات مشاهده نشد. نتایج این مطالعه نمایانگر موثر بودن توپیرامات در کاهش تعداد دفعات تشنج است.

نتیجه گیری: با توجه به تاثیر مناسب و عوارض کمتر توپیرامات، پیشنهاد می شود این دارو به طور فزاینده ای در درمان بیماران مبتلا به صرع به کار گرفته شود.

کلمات کلیدی: تشنج مقاوم، توپیرامات، صرع مقاوم به دارو

* مشهد، بیمارستان قائم (عج)، فوق تخصص اعصاب اطفال، دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی، تلفن: ۰۹۱۵۱۱۴۵۵۳۷

j.akhondian@mums.ac.ir

مقدمه

توپیرامات^۱ مولکولی با فرمول شیمیایی $Cl_2H_{21}NO_8S$ است. مطالعات نوروشیمیایی و نوروفیزیولوژیک و نیز تحقیقات انجام شده بر حیوانات نشان داده اند که توپیرامات حداقل ۵ نوع اثر متفاوت اعمال کرده و به همین علت طیف وسیعی از اثرات بالینی را ایجاد می کند. این اثرات شامل: مهار کانالهای سدیمی، تاثیر بر گیرنده های GABA، انسداد گیرنده های گلوتامات، کاهش عبور کلسیم از کانالهای کلسیمی با ولتاژ بالا مهار کرنیک انهیدراز (۱).

جذب توپیرامات به خوبی و با سرعت انجام می شود و حداکثر غلظت سرمی آن تقریباً ۲ تا ۴ ساعت پس از استفاده ایجاد می گردد (۳) پس از مصرف خوراکی، زیست فراهمی آن حداقل ۸۱٪ است (۴). نیمه عمر دارو طولانی و حدود ۱۹ تا ۲۵ ساعت است و در تمامی بافت ها از جمله مغز توزیع می گردد (۵). توپیرامات عمدتاً بدون تغییر و از طریق کلیه ها دفع می شود (۶). کلیرانس این دارو در شیرخواران تا ۲ برابر بزرگسالان است و این بدان مفهوم است که میزان تجویزی این دارو در شیرخواران ۲ برابر بزرگسالان است (۷). در مطالعات انجام شده عوارض جانبی ایجاد شده در کودکان مشابه بزرگسالان است. شایع ترین عوارض، مشکلات دستگاه عصبی مرکزی و کاهش وزن است. پارستزی نیز از مشکلاتی است که با شیوع کمتر ایجاد می شود. عوارض دستگاه عصبی مرکزی با افزایش میزان دارو بیشتر دیده می شوند (۸). اکثر این عوارض خفیف یا با شدت متوسط هستند. شایع ترین عوارض دستگاه عصبی مرکزی شامل خواب آلودگی، بی اشتها، خستگی، عصبی شدن، مشکلات تمرکز و توجه، رفتارهای تهاجمی و مشکلات حافظه می باشند. هیچ گونه اختلال خونی با مصرف توپیرامات گزارش نشده است. در حال حاضر می توان از توپیرامات به عنوان داروی خط اول یا دوم در درمان صرع کانونی یا عمومی استفاده کرد، به ویژه اگر میوکلونوس در تابلوی تشنجات بیمار وجود داشته باشد؛ این

دارو باید زودتر از سایر داروهای ضد صرع برای بیمار تجویز شود (۲). مطالعات متعددی در مورد اثرات توپیرامات در درمان انواع مختلف تشنج در کودکان و بالغین چه به صورت تک درمانی و چه اضافه بر داروهای درمانی دیگر انجام گردیده است و اکثر این مطالعات نمایانگر تاثیر مثبت دارو در کاهش تعداد تشنجات در انواع مختلف صرع بوده اند (۹-۱۶). صرع مقاوم به درمان به حملات صرعی گفته می شود که علی رغم مصرف داروهای ضد تشنج مرسوم، با ترکیب های مناسب، حداقل به مدت شش ماه پاسخ مناسب نمی دهد.

هدف از این مطالعه بررسی اثرات توپیرامات در تعداد تشنج بیماران مبتلا به صرع مقاوم و عوارض این دارو بوده است.

روش کار

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۴ در کودکان مبتلا به صرع مقاوم که در بخش اعصاب اطفال بیمارستان قائم (عج) بستری بودند انجام شده است. ۲۴ کودک مبتلا به صرع مقاوم با میانگین سنی ۱/۵ تا ۱۳ که علی رغم درمان با داروهای مختلف ضد صرع، تشنجات آنها قابل کنترل نبود، پس از اخذ رضایت از والدین وارد مطالعه گردیدند. هیچ یک از بیماران مبتلا به بیماری پیشرونده ی عصبی نبودند. اطلاعات مورد نیاز از قبیل سن، تعداد تشنج، سن شروع اولین تشنج، شکل تشنج، مدت هر بار تشنج، و نوع داروی مصرفی قبلی از طریق مصاحبه با والدین در پرسشنامه جمع آوری شد.

سی تی اسکن مغز و الکتروانسفالوگرافی برای تمام بیماران انجام شده بود، که پس از بررسی، نتیجه ی آن در پرونده ی بیمار درج شد. توپیرامات برای همه بیماران، به صورت اضافه بر داروهای مصرفی، ابتدا به میزان ۱ میلی گرم به ازای هر میکروگرم شروع شد و به تدریج افزایش یافت و در نهایت حداقل دوز تجویزی ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و حداکثر آن ۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بود. به همه

¹ 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)- α -D-fructopyranose sulphamate

۴۱/۶٪ (n=۱۰) آنان ۲ دارو، ۲۵٪ (n=۶) آنان ۳ دارو و ۱۶/۷٪ (n=۴) آنان ۴ داروی ضد تشنج مصرف می کردند. ۵۴/۱٪ (n=۱۳) بیماران سابقه مصرف حداقل ۵ داروی ضد تشنج، ۴۱/۷٪ (n=۱۰) آنان سابقه مصرف ۴ نوع دارو و ۴/۲٪ (n=۱) آنان سابقه مصرف ۳ نوع داروی ضد تشنج را داشتند. نتیجه نوار مغزی در ۴/۲٪ (n=۱) بیماران، طبیعی و در ۹۵/۸٪ (n=۲۳) آنان غیرطبیعی گزارش شده بود. ۵۴/۲٪ (n=۱۳) بیماران سی تی اسکن طبیعی مغز و ۴۵/۸٪ (n=۱۱) آنان سی تی اسکن غیر طبیعی داشتند. متوسط میزان توپیرامات تجویز شده به بیماران ۵/۷ میلی گرم در هر کیلوگرم (SD=۲/۲۳) بود. حداقل میزان تجویز شده ۳ میلی گرم در هر کیلوگرم در ۷ بیمار و حداکثر آن ۹ میلی گرم در هر کیلوگرم در ۲ بیمار بود. از نظر تاثیر دارو: متوسط تعداد تشنج بیماران در ماه ۱۱۹/۹۵ تشنج بود که پس از مصرف توپیرامات به مدت حداقل ۲ ماه، این تعداد به ۵۳/۴۱ تشنج کاهش یافت. مقایسه تفاوت تعداد دفعات تشنج قبل و بعد از درمان با توپیرامات، از نظر آماری معنادار و نمایانگر موثر بودن دارو در کاهش تعداد دفعات تشنج است (p=۰/۰۰۱ و t=۳/۸۵۴).

تشنجات در ۲۵٪ (n=۶) بیماران با مصرف توپیرامات، کاملاً برطرف گردید و در ۲۰/۹٪ (n=۵) از آنان، نیز هیچ گونه کاهشی در تعداد تشنجات مشاهده نشد (جدول ۱ نمودار).

جدول ۱- میزان تشنجات بیماران قبل و بعد از درمان با توپیرامات

تعداد تشنج	قبل از درمان	بعد از درمان
بدون تشنج	-	۲۵٪
کمتر از یک تشنج در ماه	-	۸۳٪
بیشتر از یک تشنج در ماه تا یک تشنج در هفته	۱۲/۵٪	۸۳٪
بیشتر از یک تشنج در هفته تا یک تشنج در روز	۲۹/۲٪	۱۶/۷٪
بیشتر از یک تشنج در روز	۵۸/۳٪	۴۱/۷٪

در مورد تاثیر توپیرامات در درمان انواع مختلف صرع، با توجه به مقدار کم داده ها آزمون نتوانست تفاوت بین پاسخ انواع مختلف صرع به توپیرامات را رد یا اثبات نماید.

بیماران توپیرامات ساخت شرکت دارویی جنسن - سیلاگ^۲ به صورت قرص های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرمی و با نام تجاری توپاماکس^۳ تجویز گردید. پس از رساندن دارو به میزان مناسب، مدت تجویز آن حداقل ۲ ماه بود. در حین دوره درمان هر گونه تغییر در تعداد تشنجات و نیز عوارض احتمالی ناشی از مصرف دارو از طریق مصاحبه با والدین بررسی و در پرونده ثبت می شد. لازم به ذکر است که اطلاعات مربوط به تعداد تشنج در مورد یک بیمار که تعداد تشنجات وی بسیار بیشتر از سایر بیماران بود به دلیل آن که ممکن بود در نتایج آزمونها خطا ایجاد کند از آزمون حذف شد.

پس از جمع آوری اطلاعات لازم مشاهدات به دست آمده به روش آمار توصیفی و توسط نرم افزار و به تفکیک ویژگیهای تشخیصی توصیف گردیدند. سپس توسط روش های استنباط آماری مانند آزمون های تی زوج نمونه ای و آنوا پردازش شدند. تمامی مراحل توصیف و تجزیه و تحلیل داده ها و نیز رسم نمودارها و جداول توسط نرم افزار آماری SPSS انجام گردید.

نتایج

۵۴/۲٪ بیماران مورد مطالعه مونث و ۴۵/۸٪ آنان مذکر بودند. میانگین سنی شروع تشنجات در بیماران ۳۲ ماهگی بود. نوع تشنج در ۲۵٪ (n=۶) بیماران SPS، در ۱۶/۷٪ (n=۴) CPS، در ۸/۳٪ (n=۲) شروع کانونی با عمومی شدن ثانویه در ۸/۳٪ (n=۲) GTC، در ۱۲/۵٪ (n=۳) میوکلونیک، در ۸/۳٪ (n=۲) کلونیک، در ۴/۲٪ (n=۱) اسپاسم شیرخوارگی و در ۱۶/۷٪ (n=۴) سندرم گاستوت - لنوکس^۴ بود. ۱۲/۵٪ (n=۳) بیماران کمتر از یک تشنج در هفته، ۲۹/۲٪ (n=۷) آنان بیش از یک تشنج در هفته تا حداکثر روزانه یکبار تشنج، ۴۵/۹٪ (n=۱۱) آنان حداقل ۱ و حداکثر ۵ تشنج در روز و ۱۲/۶٪ (n=۳) بیشتر از ۵ بار تشنج در روز داشتند. در هنگام شروع مطالعه ۱۶/۷٪ (n=۴) بیماران یک داروی ضد تشنج،

² Genssen-cilag

³ Topamax

⁴ Lennox - Gastaut

بیماران) که مبتلا به کج شدن فک گردید، شدت عارضه به حدی بود که منجر به قطع دارو شد (جدول ۲).

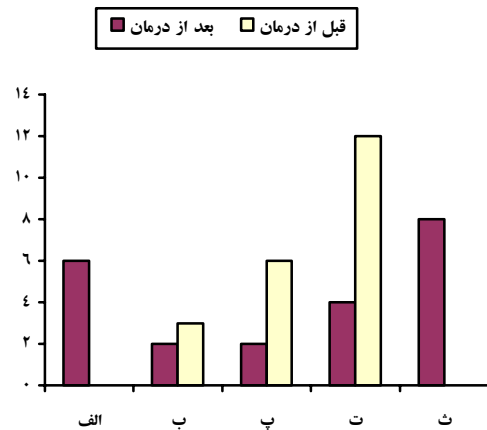
جدول ۲- عوارض دارویی ناشی از مصرف توپیرامات در بیماران

عارضه ایجاد شده	تعداد	درصد
خواب آلودگی	۷	۲۹/۲٪
عصبی شدن و بدخلقی	۵	۲۰/۸٪
گیجی	۳	۱۲/۵٪
خستگی زودرس	۲	۸/۳٪
افسردگی	۱	۴/۲٪
آتاکسی	۱	۴/۲٪
اسپاسم غیر ارادی عضلات صورت	۱	۴/۲٪
کاهش اشتها	۱	۴/۲٪
اختلال تکلم	۱	۴/۲٪
پارستری	۱	۴/۲٪

بحث

صرع مقاوم به درمان از رایج ترین مشکلات در طب اعصاب کودکان به شمار می رود. با توجه به شیوع نسبتاً بالای بیماری صرع و این که حدود ۲۰٪ بیماران نسبت به درمانهای رایج مقاومت نشان می دهند ابداع روش های جدید درمانی و نیز کشف دارو های جدید می تواند افق تازه ای در درمان این موارد مقاوم ایجاد نماید. از آنجا که هر گونه پیشرفت در درمان موارد صرع مقاوم می تواند باعث آسایش و آرامش بیمار، افراد خانواده و نزدیکان وی شود و بسیاری از تبعات مخرب روحی روانی، اجتماعی و اقتصادی بیماری را کاهش دهد، هرگونه مطالعه و بررسی در این زمینه مطلوب و سودمند خواهند بود. خوشبختانه در سالهای اخیر کشف تعدادی داروی جدید ضد صرعی امیدهای بسیاری در زمینه درمان این بیماری به وجود آورده است.

یکی از داروهای جدیدی که در سال های اخیر در درمان موارد متعددی از انواع صرع مقاوم به کار گرفته شده است؛ توپیرامات است که مطالعات متعدد در کشور های مختلف، اثرات سودمند این دارو را ثابت کرده است. در مطالعه ای که در بخش اعصاب اطفال بیمارستان قائم انجام گرفت؛ تعداد ۲۴ کودک مبتلا به انواع مختلف صرع که همگی مقاوم به درمان بودند و علی رغم سابقه ی مصرف چندین نوع داروی ضد



نمودار ۱ - توزیع فراوانی تعداد تشنج قبل و بعد از درمان با توپیرامات در بیماران مورد مطالعه

الف: بدون تشنج، ب: کمتر از یک تشنج در ماه، پ: بیشتر از یک تشنج در ماه تا یک تشنج در هفته، ت: بیشتر از یک تشنج در هفته تا یک تشنج در روز، ث: بیشتر از یک تشنج در روز
 ۳۷/۵٪ (n=۹) بیماران هیچ عارضه ای را به دنبال مصرف توپیرامات گزارش نکردند و ۶۲/۵٪ (n=۱۵) آنان متعاقب مصرف دارو عوارضی را به شرح زیر بیان نمودند (p=۰/۰۸۳).
 ۲۹/۲٪ (n=۷) بیماران دچار افزایش میزان خواب و خواب آلودگی شدند. ۲۰/۸٪ (n=۵) بیماران عصبی شدن و بدخلقی را گزارش کردند. ۸/۳٪ (n=۲) بیماران به خستگی پذیری بیشتر از معمول دچار شدند.

یک بیمار (۴/۲٪ از کل بیماران) دچار درجات خفیفی از افسردگی گردید. یک بیمار (۴/۲٪ از کل بیماران) دچار آتاکسی شد. ۱۲/۵٪ (n=۳) بیماران دچار گیجی شدند.

یک بیمار (۴/۲٪ از کل بیماران) به دلیل اسپاسم غیر ارادی عضلات صورت مبتلا به کج شدن فک گردید که به دلیل وقوع این عارضه تجویز دارو متوقف گردید. کاهش اشتها در یک بیمار (۴/۲٪ از کل بیماران) گزارش گردید.

پارستری اندامها توسط یک بیمار (۴/۲٪ از کل بیماران) گزارش گردید. اختلال تکلم در یک بیمار (۴/۲٪ از کل بیماران) ایجاد شد. در اکثریت موارد عوارض دارویی ایجاد شده در حد خفیف تا متوسط بود و تنها در ۱ بیمار (۴/۲٪ از کل

از نظر عوارض جانبی ۳۷/۵٪ بیماران هیچ گونه عارضه‌ی جانبی را گزارش نکردند و ۶۲/۵٪ از آنان ایجاد یک یا چند عارضه را پس از مصرف توپیرامات اعلام کردند که قابل مقایسه با سایر مطالعات است. بروز عوارض جانبی در مطالعه جاپاوانت^{۱۰} و همکاران ۱۱٪ (۱۰)، در مطالعه فراری و همکاران ۱۷٪ (۱۱)، در مطالعه گراسو و همکاران ۳۷٪ (۱۴)، در مطالعه آزلونی و همکاران ۵۳٪ (۱۵) و در مطالعه گیاناکودیموس و همکاران ۵۱٪ گزارش شده است (۱۶).

از بین عوارض جانبی ایجاد شده بیشترین فراوانی را عوارض عصبی تشکیل می‌داد. در ۳۷/۵٪ (۹ نفر) بیماران یک یا چند عارضه عصبی ایجاد شد که قابل مقایسه با سایر مطالعات می‌باشد (۱). از بین عوارض عصبی خواب آلودگی و افزایش خواب در ۲۹/۲٪ (۷ نفر)، عصبی شدن و بد خلقی در ۲۰/۸٪ (۵ نفر)، گیجی در ۱۲/۵٪ (۳ نفر)، خستگی پذیری زودرس در ۸/۳٪ (۲ نفر) و افسردگی، اختلال تکلم، کج شدن فک به دلیل اسپاسم غیر ارادی عضلات صورت و آتاکسی هر کدام در ۴/۲٪ (۱ نفر) بیماران مشاهده گردیدند. یک بیمار (۴/۲٪) مبتلا به کاهش اشتها و یک بیمار (۴/۲٪) نیز مبتلا به پارستزی در اندامها شد، که این دو عارضه با شیوع کمتر از عوارض عصبی در سایر مطالعات نیز گزارش شده اند (۱).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه به نظر می‌رسد استفاده از توپیرامات در درمان موارد مقاوم صرع نتایج مثبت و قابل توجهی در بر دارد و در بعضی موارد باعث برطرف شدن کامل تشنجات می‌شود. از آن جا که کاهش در تعداد تشنجات بیماران صرعی باعث بهبودی وضعیت زندگی بیمار و اطرفیانش می‌شود، پیشنهاد می‌گردد این دارو در درمان بیماران مبتلا به صرع مقاوم به کار گرفته شود. از آنجا که بسیاری از داروهای ضد صرعی قدیمی که به طور رایج در جهت درمان بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند عوارض جانبی بسیار دارند و به دلیل وجود همین عوارض تجویز آنها رو به کاهش است؛ پیشنهاد

تشنج، توفیق چندانی در کاهش میزان تشنجات آنان حاصل نگردیده بود، تحت درمان با توپیرامات قرار گرفتند. این پژوهش به صورت یک مطالعه توصیفی و با هدف ارزیابی اثر توپیرامات در کاهش میزان تشنج در مبتلایان به صرع مقاوم انجام شد. همچنین بررسی میزان اثر توپیرامات در انواع مختلف تشنج و با توجه به سن بیمار و نیز ارزیابی عوارض جانبی احتمالی ناشی از آن از اهداف دیگر مطالعه بود.

متوسط تعداد تشنج بیماران در ماه ۱۱۹/۹۵ تشنج بود که پس از مصرف توپیرامات به مدت حداقل ۲ ماه، به ۵۳/۴۱ تشنج کاهش یافت. این بررسی کاهش تشنجات به میزان بیش از ۵۰٪ در ۶۶/۵٪ و قطع کامل تشنجات در ۲۵٪ بیماران را نشان می‌دهد که قابل مقایسه با سایر مطالعاتی است که در این زمینه انجام یافته است. در مطالعه فراری^۵ و همکاران این مقادیر به ترتیب ۶۱/۲٪ و ۱۸/۳٪ (۱۱). در مطالعه گراسو^۶ و همکاران به ترتیب ۴۷٪ و ۱۳٪ (۱۴) در مطالعه آزلونی^۷ و همکاران به ترتیب ۴۰٪ و ۱۹٪ (۱۵) در مطالعه گیاناکودیموس^۸ و همکاران به ترتیب ۸۰٪ و ۳۰٪ (۱۶) و در مطالعه پلاسی دی^۹ و همکاران به ترتیب ۷۹/۱٪ و ۲۰/۸٪ (۱۷) بوده است. همچنین در ۲۰/۹٪ بیماران با مصرف دارو هیچ گونه کاهشی در میزان تشنجات ایجاد نشد که این مقدار در مطالعه فراری و همکاران ۳۸/۷٪^{۱۱}، در مطالعه گراسو و همکاران ۲۵٪ (۱۴)، در مطالعه آزلونی و همکاران ۲۸٪ (۱۵) و در مطالعه پلاسیدی و همکاران ۲۰/۸٪ بوده است (۱۷). در مقایسه‌ی دفعات تشنج قبل و بعد از مصرف توپیرامات در دو جنس مونث و مذکر تفاوت معنا داری از نظر آماری مشاهده نشد. همچنین در گروه‌های سنی مختلف تفاوت معنا داری از نظر دوز داروی به کار برده شده وجود نداشت، اما از نظر عوارض دارویی ایجاد شده تفاوتی مشاهده شد، که به لحاظ کم بودن تعداد موارد ایجاد شده امکان انجام آزمون آماری فراهم نشد.

⁵ Ferrari

⁶ Grosso

⁷ AL Ajlouni

⁸ Giannakodimos

⁹ Placidi

¹⁰ Jayawant

داروسازی داخل کشور قرار گیرد تا تولید داخلی داروهای جدید ضد صرع با قیمت و کیفیت مناسب انجام شود به نحوی که اثر آنها قابل رقابت با مشابه خارجی باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و آقای دکتر محمد تقی شاکری استادیار محترم گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و سپاسگزاری گردد.

می گردد با انجام مطالعه بر داروهای جدید ضد صرعی که در کشورهای پیش رفته به طور روز افزون جایگزین داروهای قدیمی می شوند، در کشور ما نیز در صورت تایید نتایج مشابه، استفاده از این داروها رایج تر گردد. هر چند در حال حاضر توپیرامات در داخل کشور و با قیمتی مناسب تولید می شود، اما بسیاری از داروهای جدید ضد صرعی که از کشورهای دیگر وارد می شوند، قیمت بالایی دارند و این موضوع مانع استفاده ی طولانی مدت آنها نزد بسیاری از بیماران است. پیشنهاد می شود امکانات لازم در اختیار کارخانه ها ی



References:

- 1- Bleasel A, Wyllie E. Paroxysmal disorders. In: Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. 673-704.
- 2- Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. The treatment of epilepsy. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2003. 535-547
- 3- Easterling D, Zakszewski T, Moyer M, Margul B, Marriot T, Nayak R. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans. *Epilepsia* 1988; 29: 662.
- 4- Nayak R, Gisclon L, Curtin C, Benet L. Estimation of the absolute bioavailability of topiramate in humans without intravenous data. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1029.
- 5- Doose D, Walker SA, Gisclon L, Nayak R. Single dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 884-91.
- 6- Wu W, Heebner J, Streeter A et al. Evaluation of the absorption, excretion, pharmacokinetics and metabolism of the anticonvulsant, topiramate in healthy men. *Pharm res* 1994; 11 (suppl.): s336.
- 7- Glauser T, Miles M, Tang P et al. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia* 1999; 40: 788-91.
- 8- Shorven S. D. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996; 37: S18-S22.
- 9- Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 294-300.
- 10- Jayawant S, Libretto SE. Topiramate in the treatment of Myoclonic-Astatic epilepsy in children: a retrospective hospital audit. *J Postgrad Med* 2003; 49(3): 202-206.
- 11- Ferrari AR, Guerrini R, Gatti G, Alessandri MG, Pharm B, Bonanni P, Perucca E. Influence of dosage, age, and co-medication on plasma Topiramate concentrations in children and adults with severe epilepsy and preliminary observations on correlations with clinical response. *Therap Drug Monit* 2003; 25(6): 700-708.
- 12- Bootsma HPR, Coolen F, Aldenkamp AP, Arends J, Diepman L, et al. Topiramate in clinical practice: Long term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 380-387.
- 13- Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, Bebek N, et al. Add-on therapy with Topiramate in progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 260-263.
- 14- Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, Cioni M, et al. Efficacy and safety of Topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005; 14: 183-189.
- 15- AL Ajlouni S, Shorman A, Daoud AS. The efficacy and side effects of Topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: A multi-center clinical trial. *Seizure* 2005; 14: 459-463.
- 16- Giannakodimos St, Georgiadis G, Tsounis St, Triantafillou N, et al. Add-on Topiramate in the treatment of refractory partial-onset epilepsy: Clinical experience of outpatient epilepsy clinics from 11 general hospitals. *Seizure* 2005; 14: 396-402. et a
- 17- Placidi F, Tombini M, Romigi A, Bianchi L et al. Topiramate: effect on EEG interictal abnormalities and background activity in patients affected by focal epilepsy. *Epilepsy Research* 2004; 58: 43-52.