

난치성 부분 간질에서의 저용량 및 저속용량조절을 통한 토피라메이트의 효과 : 다기관 개방형 임상연구*

Efficacy of Topiramate Using Lower Dose and Slower Dose-Titration in Refractory Partial Epilepsies : A Multicenter Open Clinical Trial

이 병 인

Byung In Lee, M.D.

ABSTRACT

Purpose and Background : Korean Topiramate Study Group (KTSG) was organized to evaluate the efficacy and safety of lower dose (300 mg/day) and slower dose-titration of topiramate as add-on therapy in medically intractable partial epilepsies. **Methods** : This study was a multicenter open clinical trial consisting of each 8 weeks of baseline phase, titration phase, and maintenance phase. The patient should have partial epilepsies refractory to the maximally tolerable doses of one to two antiepileptic drugs and should have at least two or more episodes of clinical seizures every 4 weeks during the baseline phase. The target dose of topiramate (TPM) was 300 mg/day. TPM was started at the initial dose of 25 mg/day and increased by 25 mg/day every week until 100 mg/day was reached. Thereafter, the dose was increased by 50 mg/day every week. **Results** : A total of 213 patients entered to the titration phase, 198 patients entered to the maintenance phase, and 182 patients finished the trial as planned. Median baseline seizure frequency was 3.7 episodes/4 weeks which was decreased to 2.1 episodes/4 weeks after the introduction of TPM. Median seizure frequency reduction rate (MSFRR) was 44.8%, responder rate was 47.6% and seizure free rate (SFR) was 9%. Adverse events (AE) occurred in 22% of patients with dizziness being the most common (10.0%). Premature withdrawal from the study due to AE occurred in 13 patients (6.1%). **Conclusion** : TPM 300 mg/day was as effective as TPM 600 mg/day and safety was markedly improved by a slower dose titration. We did not find any dose-response relationship of TPM in this study. (*J Korean Epilep Soc* 5 : 59-64 2001)

KEY WORDS : Topiramate · Slow dose-escalation · Efficacy · Adverse events.

토피라메이트(topiramate ; TPM)는 1998년에 발매허가를 받은 새로운 항간질제로서, 우리나라에서는 유일하게 3상 임상연구가 시행된 항경련제이다.¹⁾ 외국에서 시행된 TPM의 3상 임상연구들은 TPM의 여러 목표용량(200 mg/day, 400 mg/day, 600 mg/day, 800 mg/day와 1000 mg/day)에서 유효성을 위약과 비교 하였는데, TPM 200 mg/day를 제외하고는 400 mg/day이상의 모든 용량에서 유의한 효과가 관찰된 반면에, 목표용량이 400 mg/day이상인 경우에서

는 용량에 대한 효과의 차이가 없었다.²⁻⁷⁾ 그러나 안전성의 측면에서는 TPM의 용량이 증가할수록 부작용으로 인한 조기탈락의 빈도가 증가 하였으므로 TPM의 적정복용량으로는 400mg~600 mg/day이 적당할 것으로 추측되었다.⁸⁻⁹⁾ 또한 TPM의 부작용은 대부분 용량조정기간중에 발생하는 것이 발견되어¹⁰⁾ TPM의 사용은 소량으로 시작하여 서서히 증량하는 것이 중요하다고 알려지게 되었다. 이러한 결과에 의하여 국내에서 시행되었던 TPM의 3상 임상연구에서는¹⁾ 외국연구들에서 채택하였던 시작용량과 증량속도를 각각 반으로 줄여서 시작용량을 50 mg/day로 하고 목표 용량인 600 mg/day에 도달할 때까지 매주 50 mg/day씩 증량하였는데, 약제의 유효성은 외국의 3상 임상연구결과와 동등하였던 반면, 부작용에 의한 조기탈락의 빈도가 훨씬 적은 것으로 관찰되었다. 그러나, 부작용의 빈도는 여전히 TPM군에서 위약군에 비해 높았으며, 대부분의 부작용이

*본 연구는 대한간질학회 주관 및 한국약선 주식회사의 후원으로 이루어졌음.

한국 토피라메이트 연구회(Korean Topiramate Study Group)
연세대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurosurgery, School of Medicine, Yonsei University
Seoul, Korea

교신저자 : 이병인, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지
TEL : (02) 361-5464 · FAX : (02) 393-0705
E-mail : bilee@yumc.yonsei.ac.kr

용량조정기중에 발생 하였기 때문에, 실제 임상에서는 TPM의 용량조절을 더 서서히 하는 것이 필요할 것으로 생각되었다. Sander¹¹⁾는 TPM의 발매 후 임상경험을 통하여 TPM의 시작용량을 25~50 mg/day로 하고 매 2주마다 25~50 mg/day로 증량하여 초기목표용량(initial target dose)인 200 mg/day에 도달하게 하면 그 후 부터는 환자의 임상증세에 따라서 매주 50 mg/day로 증량할 것을 제안하였다. 그러나 이러한 주장은 체계적인 임상연구가 아닌 시판 후에 얻어진 개인적 경험들을 종합한 견해로서 그 이론적 근거가 취약하기 때문에 TPM의 적절한 사용방법에 대한 체계적인 임상연구의 필요성이 대두되게 되었으며 이를 위해 한국 토피라메이트 연구회(Korean Topiramate Study Group : TPSG)가 새로이 조직되어 제 4 상 임상연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

이 연구는 국내 19개 연구기관이 참여한 다기관 개방형 전향적 임상연구이다.

1. 대상환자

대상환자는 1~2가지의 기존의 항경련제를 최대용량으로 투여함에도 불구하고 이차성 전신적 긴장-간대성 발작(secondary generalized tonic-clonic seizure : SGTC)을 동반 또는 동반하지 않는 부분간질환자이었다. 이들의 포함 기준은 과거의 3상 임상연구에서와 동일 하였는데, 관찰기(baseline phase) 동안에 매 4주마다 2회 이상의 발작이 있어야 하며 연령은 16세에서 65세까지, 임신 가능한 연령기의 여자들은 적절한 피임방법을 취하고 있어야 했다. 임신부와 수유부는 제외하였으며, 심각한 급만성 질환이 있거나, 진행성의 중추신경계 질환 및 상습적 음주 또는 약물중독환자들은 제외되었다. 그 이외에 acetazolamide, zonisamide, triamterene, vitamine C 등의 신결석을 유발시키는 약제 또는 제산제를 정기적으로 복용하는 사람들은 제외시켰다. 발작의 유형으로는 객관적으로 발작이 일어나는 것을 감지할 수 있어야 했기 때문에 단순 부분 운동성 발작(simple partial motor seizure ; SPMS), 복합부분발작(complex partial seizure : CPS) 및 SGTC만을 포함시켰으며, 환자만이 느끼는 전구증상(aura)만 있는 경우는 발작 빈도에 포함시키지 않았다.

2. 연구방법

모든 대상환자들은 연구에 포함되는 즉시 동의서를 작성하였으며 임상연구는 각 연구기관의 임상연구심의위원회의

승인을 받은 후에 시행되었다. 연구 프로토콜은 8주간의 관찰기(baseline phase), 8주간의 용량조정기(titration phase)와 8주간의 유지기(maintenance phase)로 구성되었으며 환자들은 매 4주마다의 외래방문을 통해 발작의 빈도, 부작용의 유무 및 약물복용의 순응도를 조사하고 신체검사 및 신경학적 검사를 실시하였다. 모든 환자들은 경련일기를 작성케 하였다. 전혈검사(CBC), 혈액화학검사(SMA¹²⁾)와 소변검사(urinalysis)는 관찰기(방문 1)와 유지기의 종료시(방문 7)에 실시하였으며, 흉부 X-ray와 심전도(EKG)는 관찰기에만 1회 실시하여 이상 여부를 확인하였다. EEG의 경우는 과거 국소성 간질과가 관찰되지 않았었던 환자에서만 1회 실시하였으며, 모든 환자들은 과거에 또는 관찰기중에 CT 또는 MRI검사를 시행하여 진행성 뇌병변이 없다는 것을 확인하였다.

TPM의 시작용량은 25 mg/day이었으며 목표용량은 300 mg/day이었는데 이는 이미 시행된 국내 3상 연구의 절반에 해당되는 용량이었다. 용량조절은 매주마다 25 mg/day씩 증량하여 4주째에 100 mg/day가 되도록 하였으며 5주째 부터는 매주마다 50 mg/day씩 증량시켜 8주째에 목표용량인 300 mg/day에 도달하게 된 후에 유지기로 이행하였다.

통 계

이 연구의 대상환자수는 참여기관 당 10~15명의 환자를 모집하는 것으로 정하여 총 200명 내외의 환자수를 목표로 하였다. 유효성 평가의 1차 척도변수는 발작회수감소율의 중앙값(median seizure frequency reduction rate : MS-FRR)으로서 관찰기에 일어난 발작율에 비하여 TPM복용 후에 관찰된 발작율의 감소된 정도의 백분율의 중앙값을 구하였다. 발작회수감소율은

$$100 - \frac{\text{실험기 동안의 발작}}{\text{관찰기 동안의 발작}} \times 100 \text{ 으로 구한다.}$$

이차 평가변수는 실험기 동안의 발작빈도가 관찰기의 발작빈도보다 50%이상 감소된 환자들의 백분율(반응률 : responder rate)이었으며, 그 이외에도 발작의 완전관해율(seizure free rate)과 환자 및 연구자에 의한 TPM에 대한 전반적 평가(global evaluation)를 시행하였다. TPM의 안전성에 대한 평가 변수로는 부작용의 빈도 및 종류와 부작용에 의한 조기탈락률을 계산하였다. 연구결과의 통계분석은 student t-test, paired t-test, Wilcoxon rank sum test 및 ANOVA 등의 분석 방법들을 이용하였으며 유효성 및 안전성 평가는 약제를 한번이라도 복용한 환자들은 모두 포

있어서 별다른 차이가 없었는데 이는 TPM의 효과가 복용 용량이나 혈중농도에 비례하지 않음을 시사하였다. 그러나 TPM 투여 후의 발작관해율은 관찰기중의 발작빈도와 유의한 차이가 있음이 관찰되었는데, 관찰기와 유지기 간의 비교에서 발작의 완전관해율은 발작빈도가 월 2회이었던 군에서 35%로 9회이상이었다는 군의 3%보다 현저히 높았다 ($p=0.005$).

2. 안전성(Safety)

부작용은 전체환자 213명 중 47명(22%)에서 발생하였으며 환자의 10%이상에서 발생한 부작용은 어지러움증(dizziness)이 유일하였다. 그 이외의 부작용으로는 졸음(3.3%), 식욕부진(2.3%), 체중감소(2.3%)등의 순서이었다(Table 4). 대부분의 부작용은 용량조정에 발생하였으며(81%) 유지기에 부작용이 새로이 발생하였거나, 용량조정에 발생한 부작용이 유지기까지 지속된 경우는 21명이었다.

TPM을 복용한 후 연구종료전에 탈락된 환자의 수는 모두 29명이었으며 이중 13명은 약제의 부작용 때문에, 4명은 약제의 효과가 없거나 또는 발작의 빈도가 증가되어 탈락되었으며 나머지 12명은 환자의 외래방문거부, 약제의 비순응, 또는 그 이외의 약제와는 무관한 이유로 탈락된 경우이었다. 문제가 되었던 TPM의 부작용은 어지러움증이 6명으로 가장 많았으며 운동실조는 2례, 나머지는 각각 1례씩에서 복통, 식욕부진, 언어장애, 체중감소, 두통, 안면부종, 치통, 체중감소, 졸음, 약사와 정신착란이 복합적으로 발생하였다. 유지기와 연구종료시에 측정한 체중의 비교가 이루어진 167명의 환자에서는 68명(40%)이 유지기 체중의 5% 이상 체중감소가 있었던 것으로 파악되었는데 이중 19명(11%)은 10%이상의 체중감소가 있었다. Body mass index [BMI : 체중(kg) ÷ (신장(m)²)]를 이용한 체중감소의 분석 결과는 Table 5에 요약되어 있듯이, BMI에 따른 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나 BMI에 따른 평균체중감소는 BMI < 20인 군에서는 0.4kg, ≤20 BMI <25인 군은 0.9 kg, BMI ±25인 군에서는 1.6kg으로서 비만 일수록 체중의

감소가 더 큰 것으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.005$).

고 찰

이 연구는 TPM의 다기관 4상 임상연구로서 많은 대상 환자들이 연구에 참여하여 TPM의 효과와 안전성에 대한 신뢰성 있는 연구결과를 제시하게 되었다. 이 임상연구의 주목적은 TPM의 시판후 임상경험에서 얻어진 저용량 및 저속용량조절의 임상적 유용성을 체계적으로 검증하기 위한 것이었는데, 이미 시행되었던 국내 다기관 이중맹검의 연구결과와 비교하여 부작용의 빈도가 현저히 감소하였고 약제의 효과도 동등한 것으로 나타나서 TPM의 사용방법과 목표용량에 대한 중요한 임상적 정보를 제시할 수 있게 되었다.

현재까지 발표된 위약과 비교한 TPM의 이중맹검 연구에서는 TPM의 용량이 400 mg/day 이상인 경우에서만 위약과 비교하여 유의한 효과가 관찰되었으나, 용량과 효과간의 유의한 상관관계는 없었으므로,⁷⁾ TPM의 유효용량은 200 mg/day와 400 mg/day의 사이에 있을 것으로 추론되어 왔다. 국내에서 실시했던 3상 임상연구에서는 TPM의 목표용량이 600 mg/day이었으며, 용량조절은 50 mg/day로 증량하여 400 mg/day에 이르게 되면 매주 100 mg/day씩 증량하여 10주만에 600 mg/day에 도달하도록 하였는데 이 연구에서 관찰된 효과는 MSFRR이 51.3%(위약 : 9.1%), 반응률이 50.6%(위약 : 12.9%), SFR가 9%(위약 : 1.2%)이었다. 이러한 결과는 외국의 연구결과와 일치하였으며, SFR는 오히려 더 높은 것으로 나타났다. 이에 비하여, 이 국내 다기관 개방형 임상연구에서는 MSFRR이 44.8%, 반응률이 47.6%, SFR가 9.0%로서 MSFRR과 반응률은 약간 저조한 반면에 SFR는 오히려 약간 더 높은 것으로 관찰되므로써, 일일 목표용량이 300 mg/day인 경우에도 매우 우수한 효과를 볼 수 있다는 것을 증명하였다. 최근, Yen등¹²⁾은 TPM 300 mg/day를 목표용량으로 하고 매주마다 50 mg/day로 증량한 이중맹검연구결과를 발표하였는데, 반응

Table 4. Adverse effects of topiramate in study patients (n=213)

Dizziness	10%
Somnolence	3.3%
Anorexia	2.3%
Weight loss	2.3%
Headache	1.9%
Abdominal pain/discomfort	1.9%
Nausea/vomiting	1.9%
Blurred vision/diplopia	1.4%
Memory impairment	1.4%

Table 5. Weight loss related to topiramate (n=167)

	BMI < 20 (n=23)	20 ≤ BMI < 25 (n=88)	BMI ≥ 25 (n=56)	Total
wt. loss				
5-10%	6 (26%)	24 (27%)	19 (34%)	49 (29%)
≥10%	1 (4%)	9 (10%)	9 (16%)	19 (11%)
≤ 5%	7 (30%)	33 (37%)	28 (50%)	68 (40%)
mean wt. Loss (kg)	0.4 (0.8)	0.9 (1.1)	1.6 (1.7)	1.1 (1.3)
5-10%	6 (26%)	24 (27%)	19 (34%)	49 (29%)

BMI : body mass index (kg/m²) : < 20 : underweight, 20 < - < 25 ; normal, ≥ 25 ; overweight wt. : weight

률은 47.8%(위약 : 13.0%)로서 본 연구결과와 동등하였으나 부작용의 발생률이 39.1%(위약 30.4%)로서 이 연구결과보다는 다소 높았다.

이 임상연구에서는 환자수가 충분하였던 관계로 여러가지의 변수에 따른 분석(subgroup analysis)이 가능하였는데, TPM은 SPMS, CPS 및 SGTC 모두에서 효과가 우수하였으며, 병용항진간제의 수가 하나인 군과 둘인 군간에 유의한 효과의 차이는 없었다. 또한 hepatic microsomal enzyme의 활성화를 유도하는 항진간제를 복용하는 군과 그렇지 않은 항진간제를 복용하는 군과의 비교와 TPM의 복용용량이 200 mg/day이하인 군과 그 이상인 군간의 비교에서도 TPM의 유효성은 차이가 없었기 때문에 TPM의 용량 또는 혈중농도와 효과의 상관관계는 발견되지 않았다. 이러한 결과는 TPM의 효과가 기존 약제와는 달리 약제의 용량이나 농도보다는 환자에 따라 크게 다를 것이라는 가설을 제시한다. 따라서 TPM의 적정용량도 환자에 따라 크게 다를 것으로 생각되고 임상적으로는 특정 초기목표용량(initial target dose)까지 용량을 증가 시킨 후 환자의 상태를 파악하기 보다는 소량부터 시작하여 환자의 반응에 따라서 용량을 서서히 증량하는 것이 더 타당할 것 같다.

소그룹 분석에서 TPM의 효과에 영향을 미치는 변수는 유지기 동안의 발작빈도이었는데, 특히 SFR는 발작빈도가 적을수록 높게 나타났다. 발작빈도가 월 2회인 군, 월 9회 미만인 군과 월 9회 이상인 군에서의 SFR는 총실험기에서는 각각 14%, 9%, 5%이었으며 유지기에서는 각각 35%, 23%, 3%로써 유지기와의 비교인 경우에는 발작회수가 월 2회인 군과 월 9회 이상인 군간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 이러한 사실은 간질환자들을 대상으로하는 임상연구의 수행에 있어서 환자들의 발작빈도를 조정해야할 필요가 있음을 시사하며, 특히 현재까지 시행되었던 새로운 항진간제들의 임상연구에서 발작의 완전관해율이 지극히 저조하였던 이유가 대상환자들의 간질발작이 월 4회 이상이었던 지극히 심한 환자들이었다는 사실에 기인하였다고 생각되며, 실제 임상에서 흔히 보게 되는 월 2회 또는 그 미만의 난치성 간질 환자들의 경우에는 새로운 항경련제를 사용할 경우 상당수에서 발작의 완전관해가 가능할 것이라고 추측되고, 특히 유지기 동안의 SFR가 21.8%이고, 월 2회의 발작 빈도를 가진 환자군에서는 35%에 달한다는 사실은 매우 괄목할만한 효과라고 할 수 있다.

서구에서 이루어진 TPM의 임상연구에서는 운동실조(ataxia), 집중력 감퇴, 혼미(confusion), 어지러움(dizziness), 피곤감(fatigue), 감각이상(paresthesia), 졸음(somnolence) 및 인지기능장애(psychomotor slowing) 등이 가장 흔한

부작용으로 보고되었으며,¹⁰⁾ 부작용으로 인한 조기탈락의 빈도는 14%이었다. 특히 부작용의 대부분이 용량조절기에 발생하므로써 저속용량조절의 중요성이 대두되었는데, 이를 참조하여 국내의 3상 임상연구에서는 서구의 연구보다 용량조절을 두배로 느리게 진행 시키므로써 부작용으로 인한 조기탈락의 빈도를 7.6%(위약 : 3.5%)로 감소시킬 수 있었으나 부작용의 빈도는 81.3%(위약 : 48.9%)로서 위약에 비해 유의하게 높았으며 역시 대부분의 부작용이 약물조정기에 발생하였다. 또한 부작용의 종류는 서구와는 달리, 위장장애와 식욕부진이 각각 21%에서 발생하여 한국인에서의 가장 중요한 부작용으로 대두되었다. 반면에 국내 3상 임상연구보다 두배로 느리게 용량조절을 시행한 이 연구에서는 부작용의 빈도가 22%로서 현저히 감소되었으며, 위약군에서도 흔히 발생하였던 어지러움증만이 환자의 10%에서만 발생하였고, 나머지 부작용들은 5% 미만이었으며 식욕부진, 복통, 오심 및 구토의 빈도는 각각 2.3%, 1.9%와 1.9%로서 별다른 문제가 되지 않았다. 특히 부작용 때문에 조기탈락된 경우는 6%에 지나지 않았으므로 저속용량조절의 중요성을 확인할 수 있었다. TPM의 사용에 있어서 저속용량조절이 필요한 기전에 대해서는 아직 확실치 않지만 아마도 신체의 TPM에 대한 생리적 적응(physiological adaptation) 기전에 기인하는 것으로 생각된다. 체중감소의 빈도는 기본체중의 5%이상 감소한 경우가 40%로서 국내 3상연구의 47.4%와 거의 비슷하였으나 평균 체중감소가 1.1 ± 1.3 kg으로써 3상연구의 4.4 ± 4.9 kg 보다는 적었고, BMI에 따른 분석에서도 각군간의 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나, 평균체중감소는 과체중환자에서 더 많은 것으로 나타났다($p = 0.0005$). 이러한 결과를 TPM에 의한 체중감소가 저속용량조절과 저용량의 사용에 의해 그 정도가 경감되는 것을 알 수 있었다.

결론적으로 이 연구는 TPM의 임상적 사용에 있어서 저속용량조절의 중요성을 입증하였으며, TPM의 적정용량은 300 mg/day 또는 그 이하인 것을 제시하였다. 이 연구에서 TPM의 용량과 효과의 상관관계를 발견할 수 없었다는 사실은 TPM의 적정용량이 환자에 따라 크게 다르다는 것을 시사하여, 실제 임상에서 TPM의 사용은 다른 항경련제와는 달리 초기목표용량(initial target dose)의 개념이 없이 소량부터 시작하여 환자의 반응에 따라서 서서히 용량을 증가시키는 것이 타당할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 토피라메이트 · 저속용량조절 · 효과 · 부작용.

- 논문접수일 : 2001년 5월 10일
- 심사통과일 : 2001년 7월 10일

Appendix

Korean Topiramate Study Group에 참여한 연구자 및 연구기관

책임연구자 :	서울의대 신경과	: 이상건
연세의대 신경과(신촌) : 이병인	성균관대의대 신경과(서울 삼성병원)	: 홍승봉, 서대원
연구자 :	연세의대 신경과(영동)	: 김원주
가천의대 신경과 : 신동진	연세(원주의대 신경과)	: 이성수
고신의대 신경과 : 김광수	울산의대 신경과(서울중앙병원)	: 이상암, 강중구
계명의대 신경과 : 이상도, 김주연	인제의대 신경과(상계백병원)	: 박재현, 김정연
단국의대 신경과 : 이진호	인제의대 신경과(부산백병원)	: 김성은
대구가톨릭병원 소아신경과 : 오희중	인하의대 신경과	: 이일근
동야의대 신경과 : 김상호	전북의대 신경과	: 김영현
보라매병원 신경과 : 박성호	충남의대 신경과	: 김재문
봉생병원 신경과 : 노순기	한림의대 신경과(강동성심병원)	: 송홍기
부산의대 신경과 : 정대수	통 계 : 연세의대 의학통계학과	: 김동기
순천향의대 신경과(천안) : 박형국	모니터 : 한국안센 주식회사	: 이종섭

REFERENCES

- 1) 한국토피라메이트 연구팀 난치성 부분성 간질환자에서 토피라메이트의 병용투여 효과: 위약을 이용한 이중맹검 연구. *대한신경과학회지* 1998;16:809-19.
- 2) Privitera M, Fincham R, Peury J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800 and 1000 mg daily dosage. *Neurology* 1996;46:1678-83.
- 3) 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.
- 4) Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37:763-8.
- 5) Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem, Weber M, Refie R, Pledger G. Double blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:217-24.
- 6) Ben-Menachem E, Henrikson 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.
- 7) Rosenfeld W, Abou-Khalil B, Reife R, Hegadus R, Pledger G, and Topiramate YF/YG Study Group. Placebo-controlled trial of topiramate as adjunctive therapy. To carbamazepine or phenytoin for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(suppl 5):153.
- 8) Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997;35:241-56.
- 9) Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: Pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S66-S71.
- 10) Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(suppl 2):S18-S22.
- 11) Sander JW. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(suppl 1): S56-S58.
- 12) Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, SU MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1162-6.