

Andrzej Klimek

Received: 03.06.2013

Accepted: 07.06.2013

Published: 28.06.2013

Topiramate – przegląd wybranych artykułów

Topiramate – review of selected papers

Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym Katedry Chorób Układu Nerwowego UM.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym Katedry Chorób Układu Nerwowego UM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 42 639 35 91, e-mail: neurologia@skwam.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Padaczka stanowi poważny problem epidemiologiczny z powodu znacznego rozpowszechnienia, a także terapeutyczny ze względu na odsetek przypadków lekooporności wynoszący 30%. W związku z tym położono nacisk na proces zsyntetyzowania nowych leków przeciwpadaczkowych (LPP), które będzie cechować większa skuteczność niż dotychczasowych. Pomimo wprowadzenia do obrotu ponad dziesięciu LPP drugiej generacji odsetek przypadków padaczki lekoopornej nie uległ zmianie, aczkolwiek u pojedynczych chorych wykazały one wyższość nad preparatami stosowanymi tradycyjnie. Do leków przeciwpadaczkowych drugiej generacji należy między innymi topiramate (TPM), cechujący się unikalną budową chemiczną (pochodna fruktopiranozy). W Polsce został wprowadzony do obrotu w 1998 roku. W niniejszej pracy opisano właściwości farmakokinetyczne, jak również zastosowanie TPM jako terapii dodanej w napadach padaczkowych uogólnionych i napadach częściowych oraz jako monoterapii w tego typu napadach. Topiramate ma wielokierunkowy mechanizm działania. Jest silnym blokerem kanałów sodowych, a także wpływa na kanały wapniowe, zwiększa aktywność receptorów GABA, blokuje typ kainowy/AMPA receptorów glutaminowych, jest słabym inhibitorem anhidrozy węglanowej. Omówiono dodatkowo możliwości zastosowania TPM w *status epilepticus*. Zwrócono uwagę na koszt leczenia topiramatem w porównaniu z takimi lekami, jak kwas walproinowy, oraz wpływ na jakość życia w porównaniu na przykład z lamotryginą. Opisano objawy uboczne, przyglądając się bliżej przyczynie spadku wagi przy zastosowaniu TPM oraz możliwości wystąpienia kwasicy metabolicznej, kamicy nerkowej oraz zmniejszonej potliwości. Podkreślono zalety stosowania topiramatu na tle innych LPP.

Słowa kluczowe: padaczka, topiramate, farmakokinetyka, skuteczność działania, objawy uboczne

Summary

Epilepsy is one of the most wide spread and serious paroxysmal disorders as well as 30% cases of resistant epilepsy. Topiramate (TPM) is one of many drugs of the second generation. Topiramate, a sulfonatesubstituted derivative of the monosaccharide D-fructose, has been associated with a broad spectrum of antiepileptic activity. The precise mechanism of TPM is unknown, is considered that TPM produce antiepileptic effects through enhancement of GABA-erge activity, inhibition of kainate/AMAP glutamate receptors, inhibition of voltage- sensitivite sodium and calcium channel, increases in potasium conductance and inhibition of carbonic anhydrase. Oral TPM is rapidly absorbed in patients with epilepsy with a relative bioavailability of near 80%. In many clinical trials, appeared

dosages (i.e. 200 mg b.d.) of topiramate as monotherapy or adjunctive therapy were effective in reducing the frequency of seizures in patients with primary generalised tonic-clonic seizures, partial seizures. The cost-utility analysis included direct medical and social services cost in the UK, TPM was predicted to be cost-effective relative to standard treatment with valproic acid in adults with generalised or unclassified epilepsy cross a range of thresholds for the cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained as was preferred over lamotrigine. However, in adults with partial epilepsy, lamotrigine appeared to be cost-effective relative to standard treatment with carbamazepine over gabapentin and topiramate. Treatment with topiramate is commonly associated with adverse events, among others especially with weight-loss and cognitive dysfunction. The carbonic anhydrase inhibitory effects of TPM may result in metabolic acidosis, renal calculi and hypohidrosis.

Key words: epilepsy, topiramate, pharmacokinetic properties, therapeutic efficacy, adverse events

Padaczka jest najczęstszym przewlekłym schorzeniem układu nerwowego. Szacuje się, że choruje na nią około 1% populacji na świecie. Oprócz znacznego jej rozpowszechnienia poważnym problemem jest skuteczność terapii. Ocenia się, że 30% przypadków nie poddaje się leczeniu. Określa się je mianem padaczki lekoopornej, abstrahując od różnych definicji tego zjawiska. W związku z tym kładzie się duży nacisk na poszukiwanie nowych leków, które zmniejszą liczbę przypadków padaczki odpornej na leczenie.

Pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku pojawiło się kilka nowych leków, między innymi topiramate (TPM). Chemicznie jest to 2,3:4,5-bis-O-(1-metyletylidieno)-β-D- amidosulfonian fruktopiranozy, czyli C₁₂H₂₁NO₈S. Został on zsyntetyzowany w R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute w Stanach Zjednoczonych. W Polsce lek zarejestrowano w 1998 roku, w USA i krajach Unii Europejskiej nieco wcześniej⁽¹⁾. Na podstawie licznych badań doświadczalnych (*in vitro* i *in vivo*) oraz klinicznych ustalono następujące mechanizmy działania TPM:

- silny bloker kanałów sodowych, wpływa także na kanały wapniowe;
- wpływa na receptory GABA, prowadząc do ich zwiększonej aktywności;
- blokuje typ kainowy/AMPA (α-amino-3-hydroksy-5-metylizoksazol-4-kwasu propionowego) receptorów glutaminowych;
- jest słabym inhibitorem anhidrazy węglanowej⁽²⁻⁵⁾.

Pierwsze doświadczenia kliniczne nad stosowaniem TPM w monoterapii lub terapii dodanej przeprowadzono pod koniec lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. Dzięki wykazaniu jego bezpieczeństwa oraz skuteczności zyskał akceptację wśród lekarzy i pacjentów. Jest zalecany zarówno w terapii dorosłych, jak i dzieci – w monoterapii albo jako lek dodany w napadach uogólnionych toniczno-klonicznych bądź napadach częściowych uogólniających lub nie oraz w zespole Lennox-Gastauta.

W niniejszym omówieniu stosowanie topiramatu u pacjentów pediatrycznych i implikacje z tym związane zostaną potraktowane wąsko, ponieważ praca nie jest poświęcona problematyce neuropediatrycznej.

FARMAKOKINETYKA TOPIRAMATU

Topiramate jest szybko absorbowany z przewodu pokarmowego i osiąga maksimum po 2 godzinach. Wchłaniany jest w sposób liniowy przy nieulegających zmianie parametrach surowicy krwi. Po uzyskaniu stałego poziomu TPM jego maksymalne stężenie wynosi 25,8 μg/ml w 2 godziny po podaniu dawki 400 mg. Biodostępność TPM jest wysoka i wynosi 80%. Wiąże się on z białkami osocza w 13–17%. Przenika przez barierę krew-mózg. Stały poziom TPM podawanego w dawce 100–800 mg/dzień osiąga się po 4–8 dniach, pod warunkiem prawidłowego funkcjonowania nerek^(1,6).

TPM w monoterapii jest eliminowany w 70–80% przez nerki. Po podaniu 6 zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki C¹⁴ TPM w niezmienionej formie był on wydalany z moczem w 80% po 24 godzinach. Pozostałe 20% ulega przemianie do 6 głównych nieczynnych metabolitów utworzonych na drodze hydroksylacji, hydrolizy i sprzężenia z glukuronidami (2-hydroksymetabolity, metabolity 2-diolowe). Okres połowicznej eliminacji leku wynosił 19–25 godzin^(1,6,7). W przypadku stosowania TPM z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) jego metabolizm wzrasta o 30–70%, w wyniku czego czas T_{1/2} ulega skróceniu.

Klirens TPM jest zredukowany u pacjentów z uszkodzeniem nerek (w stopniu zależnym od ich defektu) oraz u osób powyżej 65. roku życia o 20%. Ponadto może być obniżony w przypadku dysfunkcji wątroby^(1,6,8,9).

Johannessen Landmark i wsp. badali zachowanie się niektórych parametrów farmakokinetycznych lamotryginy (LTG), lewetiracetamu (LEV), okskarbazepiny (OXC) i TPM wśród 1050 chorych z padaczką w różnym wieku (dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku). W większości przypadków pacjenci otrzymywali kombinację 2 leków bądź kilka z nich. Poziom każdego leku zależał od wieku chorego. Klirens TPM u młodszych pacjentów był wysoki, spadał u starszych chorych. Obserwacje te są zgodne z wcześniejszymi wynikami Bialera i wsp., uzyskanymi w badaniu na 80-osobowej grupie pacjentów^(8,10,11).

Z przytoczonych powyżej danych wynika, że TPM ma relatywnie niski potencjał wchodzenia w interakcje

z innymi LPP. *In vitro* nie jest inhibitorem cytochromu P450 izozymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5. Hamuje CYP2C19 tylko przy wysokim stężeniu (5-10-krotnie wyższym od rekomendowanej dawki). Lek ten słabo indukuje inne izozymy CYP. Poza karbamazepiną (CBZ) i fenytoiną (PHT) praktycznie nie wchodzi w interakcje z pozostałymi LPP, natomiast wpływa na poziom środków antykoncepcji doustnej, digoksyny, hydrochlorotiazidu, metforminy czy rysperydonu^(7-9,11).

Zwraca również uwagę wpływ TPM na antydepresanty oraz inhibitory anhidrazy węglanowej, co w przypadku tych ostatnich manifestuje się tworzeniem kamieni nerkowych.

LECZENIE TOPIRAMATEM

Pierwsze doniesienia dotyczące stosowania topiramatu pochodzą od autorów amerykańskich. Privitera i wsp.⁽¹²⁾ z Cincinnati (Ohio, USA) w podwójnie ślepej, randomizowanej z kontrolą placebo próbie stosowali u 190 chorych TPM w 3 dawkach: 600, 800 i 1000 mg/dzień jako terapię dodaną w lekoopornej padaczce częściowej. Jako wskaźnik skuteczności leku przyjęto redukcję napadów o ponad 50%. Po 18 tygodniach leczenia taką redukcję uzyskano u 9% pacjentów otrzymujących placebo, u 44% przyjmujących TPM w dawce 600 mg/dzień, u 40% przy dawce 800 mg/dzień i u 38% przy dawce 1000 mg/dzień. Znaczną redukcję napadów, tj. ponad 75% aż do ich ustąpienia, zaobserwowano u 20% leczonych TPM. W grupie placebo takiej poprawy nie odnotowano u żadnego pacjenta. Terapię kontynuowało 16% chorych pomimo wystąpienia objawów ubocznych. Autorzy zwracają uwagę na dobrą tolerancję leku. W tym samym numerze „Neurology” ukazała się praca Faughta i wsp.⁽¹³⁾ z Birmingham (Alabama, USA). Badacze w takich samych warunkach jak Privitera i wsp. stosowali TPM w dawkach 200, 400 i 600 mg/dzień jako terapię dodaną do dotychczasowego leczenia, porównując jej efekty z grupą placebo. Do badania włączono 181 chorych poddanych obserwacji przez 12 tygodni. Redukcję napadów stwierdzono u 13% pacjentów w grupie placebo, u 30% chorych otrzymujących TPM w dawce 200 mg/dzień, u 48% badanych przyjmujących TPM w dawce 400 mg/dzień oraz u 45% pacjentów, którym podawano TPM w dawce 600 mg/dzień. Ponad 50-procentowe zmniejszenie liczby napadów uzyskano u 27-47% pacjentów, w zależności od dawki TPM. Odnotowano również zredukowanie napadów wtórnie uogólnionych. Objawy uboczne zgłaszało 9% leczonych i 7% otrzymujących placebo.

Sachdeo i wsp.⁽¹⁴⁾ z Nowego Brunswiku w USA stosowali TPM w podwójnie ślepej, paralelnej grupie 48 chorych przez 16 tygodni. Dawkę leku sukcesywnie zwiększano ze 100 do 1000 mg/dzień. Wykazano znamienne statystycznie redukcję napadów lub nawet ich całkowite ustąpienie przy dawce 1000 mg/dzień, zaś 100 mg/dzień

okazało się najmniej skuteczną dawką. Podobnie korzystny wpływ zaobserwowano w przypadku napadów wtórnie uogólnionych.

Z kolei Reife i Pledger⁽¹⁵⁾ z R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute oceniali wpływ TPM w terapii dodanej na napady częściowe w padaczce lekoopornej. Badaniem objęto 360 chorych podzielonych na 5 grup. Otrzymywali oni TPM w dawkach od 200 do 1000 mg/dzień. Stwierdzono, że topiramate w sposób znamiennej statystycznie zmniejszył liczbę napadów o ponad 75% aż do ich ustąpienia u 174 pacjentów. Autorzy zalecają lek jako bezpieczny w napadach częściowych i wtórnie uogólnionych.

Pojawiły się również publikacje dotyczące wpływu TPM na pierwotnie uogólnione drgawki kloniczno-toniczne. Biton i wsp. w wieloośrodkowej pracy⁽¹⁶⁾ badali wpływ leku jako terapii dodanej na pierwotnie uogólnione drgawki toniczno-kloniczne w porównaniu z placebo. Badania przeprowadzono na 2 grupach – 39-osobowej otrzymującej dodatkowo TPM oraz 41-osobowej przyjmującej placebo, w okresie 8-12 tygodni. Średnia redukcja napadów w grupie TPM wynosiła 56,7%, w grupie placebo – 9%. Zmniejszenie liczby napadów o 50% zaobserwowano u 56% leczonych i 20% osób w grupie placebo. Odnotowane objawy niepożądane nie były powodem przerwania podawania TPM.

Część autorów⁽¹⁷⁾ powyższego badania opublikowała wyniki dotyczące leczenia uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i nieogniskowych uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych u dorosłych i dzieci. Topiramate stosowano przez 1 rok w średniej dawce 7 mg/kg/dzień. U 44% chorych stwierdzono większą niż 75% redukcję napadów. Część pacjentów mimo objawów ubocznych kontynuowała terapię, co przedstawiono w kolejnych opracowaniach⁽¹⁸⁾.

Badania nad zastosowaniem jedynie TPM w świeżo zdiagnozowanej padaczce są prowadzone od niedawna. Arroyo i wsp.⁽¹⁹⁾ stosowali go w dawce 50 mg lub 400 mg u 470 pacjentów przez kilka miesięcy. Po pół roku odsetek chorych wolnych od napadów wynosił 44%, a po 12 miesiącach – 41%. Odsetek osób, które zgłaszały skargi na objawy niepożądane, nie był wysoki, jednak w grupie otrzymującej 400 mg TPM po 9 miesiącach z terapii zrezygnowało 19% leczonych. Podobne obserwacje poczynili Guerrini i wsp.⁽²⁰⁾, którzy analizą objęli 692 chorych – napady uogólnione stwierdzono u 148 z nich, a ogniskowe u 421, w tym także u dzieci. Dorośli otrzymywali topiramate w dawce od 100 do 400 mg/dzień, dzieci – 33 mg/dzień. Siedmiomiesięczne badania ukończyło 80% leczonych, z czego 44,3% było wolnych od napadów. Ponad 50% redukcję napadów odnotowano u 76,3% pacjentów. Badacze wyjątkowo pozytywnie ocenili skuteczność TPM.

Privitera i wsp.⁽²¹⁾ w kolejnym badaniu wieloośrodkowym porównywali skuteczność CBZ (200 mg/dzień), kwasu walproinowego (VPA, 1250 mg/dzień) i TPM (100 lub 200 mg/dzień) w przypadkach świeżo zdiagnozowanej

padaczki. Po 6 miesiącach dokonywano oceny skuteczności leczenia. Dowiedziono, że TPM w dawce 100 mg/dzień jest równie efektywny jak CBZ czy VPA.

Epileptolodzy podejmowali próby ustalenia miejsca TPM (pod względem skuteczności i bezpieczeństwa) w szeregu leków przeciwpadaczkowych. Celowi temu służyły liczne badania porównujące TPM z innymi LPP, na przykład SANAD (Standard and New Antiepileptic Drug) na terenie Wielkiej Brytanii^(22,23). W pierwszym badaniu standardem było stosowanie CBZ jako leku I rzutu w napadach częściowych. Było ono niezaślepienie i zestawiano w nim skuteczność CBZ, gabapentyny (GBP), LTG, OXC i TPM w redukcji napadów. Wzięło w nim udział 1721 chorych. Stwierdzono, że LTG była skuteczniejsza niż CBZ, TPM i pozostałe⁽²²⁾. Drugie badanie tych samych autorów oparto na identycznych założeniach metodycznych⁽²³⁾. Przyjmując jako standardowe leczenie VPA, porównywano efektywność LTG i TPM u 716 chorych z napadami uogólnionymi i niesklasyfikowanymi. Wykazano, że VPA był skuteczniejszy niż TPM i LTG. Wyniki tych badań stały się przedmiotem krytyki ze strony wielu badaczy. Negatywnie oceniano głównie założenia metodyczne, przede wszystkim niezaślepienie badań.

Długotrwale stosowanie TPM w padaczce przeanalizowano w stosunkowo niedawno opublikowanej pracy Hufnagel i wsp.⁽²⁴⁾ Pacjenci otrzymywali lek przez 52 tygodnie. Badanie ukończyło 78% z 114 chorych. Częstość napadów zmniejszyła się 10-krotnie, a u 54% pacjentów przyjmujących TPM w dawce 50 mg/dzień napady ustąpiły. Efektem zwiększenia dawki TPM do 100 mg/dzień była większa liczba chorych wolnych od napadów.

Terapia dodana TPM redukuje liczbę napadów zarówno u dorosłych, jak i u dzieci w przypadkach pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez niego oraz w zespole Lennox-Gastauta. W randomizowanych, podwójnie ślepych próbach u pacjentów dorosłych, jak również pediatrycznych z napadami uogólnionymi albo częściowymi po dodaniu 400 mg/dzień TPM uzyskiwano istotne zmniejszenie ich liczby w porównaniu z placebo, choć w badaniach Faughta i wsp. już 200 mg/dzień przyniosło satysfakcjonujące rezultaty^(9,13).

W pracy Bitona i wsp.⁽¹⁶⁾ po TPM zaobserwowano zredukowanie liczby napadów u 57%, a całkowite ich ustąpienie u 13% leczonych (w grupie placebo odpowiednio u 9% i 5%). Elterman i wsp.⁽²⁵⁾ w przypadku napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez niego odnotowali obniżenie ich liczby u 86 chorych średnio o 33%, zaś ich ustąpienie u 5% pacjentów (w grupie placebo odpowiednio u 11% i 0%). Pozytywny rezultat stwierdzili też wzmiankowani wcześniej Faught i wsp.⁽¹³⁾ Zawsze wykazywano przewagę TPM nad placebo w terapii dodanej. Podobne wyniki uzyskano u dzieci cierpiących na zespół Lennox-Gastauta⁽²⁶⁾.

Badano również możliwość zastąpienia TPM innych LPP, które nie były wystarczająco skuteczne. Taką próbę

podjęli Kowalik i wsp.⁽²⁷⁾ W grupie 140 chorych w średnim wieku u 47 z powodu niezadowalającej efektywności (75%) lub złej tolerancji CBZ/OXC włączono TPM. W dawce 100 mg/dzień 73% pacjentów otrzymywało lek w monoterapii. Uzyskano redukcję liczby napadów u 91% z nich, a ustąpienie napadów u 62% leczonych. Możliwość zastąpienia VPA topiramatem u młodzieży i dorosłych tworzących grupę 147 pacjentów sprawdzali Schreiner i wsp.⁽²⁸⁾ TPM w dawce 150 mg/dzień w monoterapii skutkowało zmniejszeniem liczby napadów u 75%, a uwolnieniem od nich u 51% leczonych, co wiązało się również z poprawą jakości życia.

Próby ustalenia dawki TPM polegały na dobieraniu odpowiedniej ilości leku potrzebnej do osiągnięcia zamierzonego efektu. Nie odbiegały one od uprzednio podawanych, ale zwiększano je powoli bądź szybko i badano ich wpływ na efektywność terapii. Biton i wsp.⁽¹⁶⁾ stosowali jako dawkę końcową 400 mg/dzień, ale połowa pacjentów rozpoczynała leczenie od powolnego zwiększania ilości leku (od 50 mg), podczas gdy drugiej grupie zwiększano TPM od 100 mg 2–3-krotnie szybciej. Uzyskane rezultaty redukcji i ustąpienia napadów pomiędzy grupami były nieznamienne statystycznie. Guberman i wsp.⁽²⁹⁾ jako dawkę docelową ustalili 200 mg/dzień. Lek zwiększano powoli (od 25 mg/dzień) lub szybko (od 50 mg/dzień) i porównywano z placebo. W drugim przypadku otrzymano lepsze wyniki w zmniejszeniu częstości napadów. Zaznaczyła się także, co oczywiste, przewaga nad placebo. Grupa badaczy koreańskich⁽³⁰⁾ uważa, że niska początkowa dawka TPM i powolne jej podnoszenie jest efektywne w redukcji napadów w lekoopornej padaczce częściowej. Podobnie twierdzą Dodson i wsp.⁽³¹⁾, Peeters i wsp.⁽³²⁾ oraz Naritoku i wsp.⁽³³⁾

Przeprowadzono również szereg badań długoterminowych nad efektywnością TPM bez tworzenia grup kontrolnych. Montouris i wsp. w grupie obejmującej 131 dorosłych i dzieci z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, wcześniej nieskutecznie leczonych innymi LPP, stosowali TPM mniej więcej przez 1 rok. Odnotowali redukcję częstości napadów większą niż 75% u 44% chorych oraz uwolnienie od napadów u 16% leczonych. Po 2,5 roku 8% pacjentów zakończyło terapię TPM z powodu objawów ubocznych, a 5% z powodu nawrotu napadów⁽¹⁷⁾. Zbliżone wyniki przedstawił Abou-Khalil⁽³⁴⁾.

Reasumując, skuteczność TPM w redukcji częstości napadów w różnych badaniach oceniano na 68% w przypadku napadów toniczno-klonicznych, 64% w napadach częściowych, 56% w napadach tonicznych i 44% w zespole Lennox-Gastauta.

Autor niniejszej pracy jest zdania, że należy omówić jeszcze jeden aspekt leczenia TPM, mianowicie terapię u osób w podeszłym wieku. Wystąpienie w tym okresie życia napadów epilepsji ma związek z uszkodzeniem małych naczyń⁽³⁵⁾, a ich rozpowszechnienie jest nadal niedoszacowane^(36,37). Według różnych autorów do osiągnięcia

kontroli napadów potrzebne są niższe dawki TPM – w granicach 50–75 mg/dzień^(18,19,21,38). Zagadnieniu temu obszerną pracę poświęcają Sommer i Fenn⁽³⁹⁾, którzy nie tylko zajmują się leczeniem padaczki u ludzi w podeszłym wieku z zastosowaniem TPM, ale również analizują rozmaite aspekty terapii, tj. farmakokinetyczne, tolerancję, zdarzenia niepożądane. Wielu badaczy zwraca uwagę na możliwe zaburzenia poznawcze, które w trakcie przyjmowania przez pacjenta leków przeciwpadaczkowych mogą stanowić poważny problem diagnostyczno-terapeutyczny dla lekarza prowadzącego^(40–42). Choć należy wspomnieć, iż wcześniej były dokonywane stosowne próby na zdrowych ochotnikach^(43,44). Sommer i Fenn zalecają TPM jako lek II rzutu u pacjentów starszych, a rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg/dzień. Na początku XXI wieku pojawiły się doniesienia na temat zastosowania TPM w *status epilepticus*. Pierwszą pracę opublikowano w 2002 roku⁽⁴⁵⁾, kolejny rok później^(46–48).

Stojanova i Rossetti⁽⁴⁹⁾ w 11 przypadkach *status epilepticus* opornego na standardowe leczenie zastosowali TPM w dawce 200–800 mg/dzień, uzyskując przerwanie tego stanu u 2 i poprawę u kolejnych 2 chorych. Pozostali pacjenci nie zareagowali na lek. Hottinger i wsp.⁽⁵⁰⁾ monitorowali 113 chorych ze stanem padaczkowym z powodu jego lekooporności. U 35 (31%) z nich dołączono TPM. Był on podawany przez sondę dożołądkową lub przezskórną endoskopową gastrostomię. Pozytywną odpowiedź odnotowano u 86% pacjentów. Skuteczność obserwowano do 3 dni od momentu rozpoczęcia leczenia. Bardzo podobne wyniki uzyskali Synowiec i wsp.⁽⁵¹⁾, którzy również zastosowali TPM przez sondę dożołądkową u 35 chorych ze *status epilepticus* – u 40% leczonych napady ustąpiły w ciągu 3 dni. Dane te potwierdzają skuteczność TPM w stanie padaczkowym w przypadku braku oczekiwanych rezultatów w wyniku terapii innymi lekami.

FARMAKOEKONOMIKA

Obecnie zarówno w Polsce, jak i w innych krajach ważnym aspektem terapii stają się względy ekonomiczne, które były przedmiotem badań między innymi w Wielkiej Brytanii.

W przytoczonym wcześniej badaniu SANAD, trwającym 2 lata, w którym stosowano TPM i inne LPP, nie wykazano różnic w kosztach terapii poszczególnymi lekami^(22,23). Z badań Marsona i wsp. wynika, że w leczeniu uogólnionych napadów padaczkowych koszt leczenia TPM jest nieco wyższy niż VPA, ale niższy niż LTG. Ta sama grupa badaczy dokonała analizy kosztów leczenia napadów częściowych. Terapia CBZ była tańsza niż TPM, a LTG czy GBP droższa niż TPM.

W przeprowadzonych próbach klinicznych odnotowano pozytywny wpływ leczenia TPM na jakość życia pacjentów. Jej oceny dokonywano za pomocą kwestionariusza

EuroQol EQ-5D (badając mobilność, samodzielność, aktywność, ból, dyskomfort oraz niepokój i depresję). Poprawa jakości życia była bezsprzecznie związana z przyjmowaniem TPM^(9,28,52).

Przy zastosowaniu TPM jako terapii dodanej przez 6 miesięcy u 125 pacjentów przyjmujących LTG, CBZ, VGB, GBP stwierdzono poprawę w kwestionariuszu EQ-5D u osób przyjmujących TPM. U innych osób z tej grupy różnice były nieznamienne. Z powyższych danych wynika, że koszt terapii TPM, przy zadowalającej jego skuteczności, nie odbiega zbytnio od kosztów leczenia innymi LPP.

TOLERANCJA I OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Tolerancję TPM badano u chorych, którym różnie ustalano jego dawkę, i w większości przypadków była ona zadowalająca. Jak już wspomniano, lek był lepiej tolerowany, kiedy podawano go w niskich i wolno wzrastających dawkach, zatem lepiej jest rozpoczynać leczenie od 25 mg/dzień i co tydzień podnosić dawkę o 25 mg przez 8 tygodni niż od 50 mg/dzień i w ciągu 4 tygodni osiągać dawkę docelową^(16,29,33). Wśród objawów ubocznych wymienia się: zawroty głowy, ataksję, trudności w artykulacji, parestezje, zaburzenia koordynacji, stupor. W przypadku stosowania TPM łącznie z innym lekiem zmienne ich dawki wpływają na lepszą tolerancję i rzadziej pojawiające się działania niepożądane^(1,9). Porównanie CBZ, VPA i TPM w nowo zdiagnozowanych przypadkach padaczki nie wykazało różnic w występowaniu objawów ubocznych zmuszających do odstawienia leku⁽²¹⁾. Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych, analizowano w badaniach SANAD. Nie odnotowano znaczących rozbieżności pomiędzy TPM a LTG, CBZ, OXC, GBP, VPA^(22,23). Istotne wydają się zaburzenia poznawcze i ewentualne psychiczne związane z zastosowaniem topiramatu. W przypadku tych pierwszych uwagę zwracają: spowolnienia myślenia, zaburzenia uwagi, zaburzenia płynności mowy i trudności w zapamiętywaniu. Stosunkowo rzadko obserwuje się objawy psychotyczne lub obniżenie nastroju. Zaburzenia te mogą mieć różny stopień nasilenia – od niewielkiego czy umiarkowanego do ciężkiego. U większości chorych powolne wdrażanie leku lub obniżenie dawki poniżej 200 mg/dzień zapobiega powyższym symptomom lub je eliminuje^(33,42,53,54).

W literaturze dostępne są doniesienia o utrzymujących się zaburzeniach poznawczych związanych ze stosowaniem TPM w dawce poniżej 100 mg/dzień. Spowolnienie psychomotoryczne było powodem odstawienia TPM^(42,55).

Stosunkowo często występującym działaniem niepożądanym TPM – bardziej charakterystycznym dla tego leku niż dla innych LPP – są trudności we fluencji mowy. W grupie 596 chorych długotrwale przyjmujących TPM objawy depresji zauważono u 5%, agresywne zachowanie u 5,7%, a objawy psychotyczne u 1,5% badanych^(41,56).

Obecność w składowej inhibicji anhidrazy węglanowej sprawia, że TPM wykazuje działania niepożądane cechujące się kwasimą metaboliczną, kamieniami nerkowymi i hipohydrozą^(9,39). Należy zauważyć, że występują one wcześniej u dzieci niż dorosłych. Spadki dwuwęglanów w surowicy krwi są małe lub umiarkowane (spadek 4 mEq/l przy dawce powyżej 100 mg/dzień u dorosłych i 6 mg/kg/dzień u dzieci). Jednak niski poziom dwuwęglanów w surowicy krwi nie był problemem klinicznym u dorosłych, natomiast u dzieci może być przyczyną zmiany dawki lub zaprzestania podawania TPM^(9,39). Chroniczna kwasica metaboliczna jest czynnikiem ryzyka i predysponuje do wystąpienia kamicy nerkowej, osteomalacji lub osteoporozy, a także redukcji wzrostu u dzieci⁽⁵⁷⁾.

Wśród działań niepożądanych TPM dotyczących narządu wzroku wymienia zaburzenia wzroku związane z jaskrą kąta zamkniętego czy ostrą miopią^(9,39).

Anhidraza węglanowa hamuje redukcję wydalania cytrynianów z moczem, powoduje wzrost pH moczu, co przekłada się na łatwiejsze powstawanie kamicy nerkowej. Jej występowanie u chorych przyjmujących TPM stwierdza się u $\pm 1,5\%$, to jest 2–4 razy częściej niż w populacji ogólnej⁽⁵⁸⁾. Ryzyko kamicy nerkowej można zmniejszyć poprzez odpowiednie nawodnienie i unikanie diety ketogennej.

W tym miejscu autor chciałby nieco szerzej omówić jeden z objawów ubocznych stosowania TPM, jakim jest spadek wagi połączony z utratą łąknienia. Dotyczy on, według różnych danych, od 6% do 86% chorych^(wg 59). Zależy od wagi wyjściowej pacjenta, dawki TPM i długości przyjmowania leku. Szczególnie bacznie należy obserwować dzieci, u których często dołącza się zahamowanie wzrostu^(59,60). Efekt ten jest wywołany wpływem TPM na podwzgórze poprzez neuropeptyd Y i system glutaminergiczny^(61,62). Neuropeptyd Y należy do neuropeptydów o działaniu przeciwlaknieniowym⁽⁶²⁾. Topiram redukuje transmisję glutaminergiczną przez antagonizowanie AMPA receptorów glutaminowych. W badaniach doświadczalnych na otyłych myszach TPM wykazywał takie samo działanie jak leptyna, obniżając wpływ CRF na jądro przysadkowo-podwzgórzowe⁽⁶³⁻⁶⁶⁾.

Ze względu na powyższe dane należy dokładnie analizować sytuacje, w których lek można zalecać u pacjentów pediatrycznych.

Trzeba również wspomnieć, że TPM ma działanie hipoglikemizujące wskutek obniżania poziomu cukru i podwyższania insuliny u otyłych chorych z padaczką^(67,68).

PODSUMOWANIE

Największym problemem w terapii padaczki jest lekooporność. Dotychczas nie wykazano większej skuteczności leków II generacji, w których pokładano wielkie nadzieje. Efektywność tej grupy jest porównywalna z lekami

I generacji, a w przypadku niektórych preparatów po roku leczenia nawet mniejsza. Jednocześnie istotną ich zaletą jest znacznie mniejsza częstość występowania objawów ubocznych. Działania niepożądane są związane z każdym lekiem, i to od lekarza w głównej mierze zależy, jaką postawę wobec nich przyjmie pacjent. Odstawienie leku przy poważniejszych zdarzeniach niepożądanych jest bezdyskusyjne. Pomimo stałego odsetka padaczki lekoopornej nadal wprowadzane są do lekospisu nowe leki przeciwpadaczkowe. Ostatnio w Polsce zarejestrowano lakozamid, retygabinę, briwaracetam. Jakkolwiek wykazują one skuteczność w terapii padaczki, zwłaszcza opornej na leczenie, co w wielu przypadkach staje się dobrodziejstwem, to jednak odsetek padaczki lekoopornej nie ulega zmianie. Topiramat jest lekiem przeciwpadaczkowych unikalnym pod pewnymi względami. Wśród tych specyficznych cech należy wymienić budowę chemiczną, właściwości farmakokinetyczne i praktycznie brak interakcji z innymi LPP. W związku z powyższym, znając i biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, można go zalecać choremu w różnym wieku, z napadami drgawkowymi różnego typu.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Zwoliński P.: Topiram. W: Jędrzejczak J., Zwoliński P. (red.): Nowe leki przeciwpadaczkowe. Fundacja Epileptologii, Warszawa 2000: 60–72.
2. Kuzniecky R., Hetherington H., Ho S. i wsp.: Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998; 51: 627–629.
3. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E.: An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41 suppl. 1: S3–S9.
4. Dodgson S.J., Shank R.P., Maryanoff B.E.: Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000; 41 suppl. 1: S35–S39.
5. Kaminski R.M., Banerjee M., Rogawski M.A.: Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology* 2004; 46: 1097–1104.
6. Langtry H.D., Gillis J.C., Davis R.: Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54: 752–773.
7. Johannessen S.I.: Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer anti-epileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 suppl. 1: S18–S23.
8. Bialer M., Dose D.R., Murthy B. i wsp.: Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43: 763–780.
9. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P.: Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs* 2007; 67: 2231–2256.
10. Johannessen Landmark C., Baftiu A., Tysse I. i wsp.: Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther. Drug Monit.* 2012; 34: 440–445.
11. Battino D., Croci D., Rossini A. i wsp.: Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 407–416.

12. Privitera M., Fincham R., Penry J. i wsp.: Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. *Topiramate YE Study Group. Neurology* 1996; 46: 1678–1683.
13. Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. i wsp.: Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Topiramate YD Study Group. Neurology* 1996; 46: 1684–1690.
14. Sachdeo R.C., Reife R.A., Lim P. i wsp.: Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 294–300.
15. Reife R.A., Pledger G.W.: Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1997; 38 suppl. 1: S31–S33.
16. Biton V., Montouris G.D., Ritter F. i wsp.: A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YTC Study Group. Neurology* 1999; 52: 1330–1337.
17. Montouris G.D., Biton V., Rosenfeld W.E.: Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. *Topiramate YTC/YTCE Study Group. Epilepsia* 2000; 41 suppl. 1: S77–S81.
18. Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. i wsp.: A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2000; 60: 196–202.
19. Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. i wsp.: Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 214–222.
20. Guerrini R., Carpay J., Grosse J. i wsp.: Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure* 2005; 14: 371–380.
21. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. i wsp.: Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 107: 165–175.
22. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. i wsp.: The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–1015.
23. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. i wsp.: The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–1026.
24. Hufnagel A., Kowalik A., Rettig K. i wsp.: Long-term assessment of topiramate for epilepsy: an open-label, single-arm, multicenter, prospective study in a naturalistic setting. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31: 779–790.
25. Elterman R.D., Glauser T.A., Wyllie E. i wsp.: A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology* 1999; 52: 1338–1344.
26. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. i wsp.: A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology* 1999; 52: 1882–1887.
27. Kowalik A., Rimpau W., Adam H. i wsp.: Conversion from carbamazepine or oxcarbazepine to topiramate in adolescents and adults with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 117: 159–166.
28. Schreiner A., Stollhoff K., Ossig W. i wsp.: Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2009; 119: 304–312.
29. Guberman A., Neto W., Gassmann-Mayer C.: Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106: 183–189.
30. 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; 11: 255–260.
31. Dodson W.E., Kamin M., Kraut L. i wsp.: Topiramate titration to response: analysis of individualized therapy study (TRAITS). *Ann. Pharmacother.* 2003; 37: 615–620.
32. Peeters K., Adriaenssens I., Wapenaar R. i wsp.: A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 9–15.
33. Naritoku D.K., Hulihan J.F., Schwarzman L.K. i wsp.: Effect of cotherapy reduction on tolerability of epilepsy add-on therapy: a randomized controlled trial. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 418–423.
34. Abou-Khalil B.: Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. *Topiramate YOL Study Group. Epilepsia* 2000; 41 suppl. 1: S72–S76.
35. Lambrakis C.C., Lancman M.E.: The phenomenology of seizures and epilepsy after stroke. *J. Epilepsy* 1998; 11: 233–240.
36. Rowan A.J.: Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology* 1998; 51 (supl. 4): S28–S33.
37. Klimek A.: Padaczka jako problem wieku podeszłego. *Aktualn. Neurol.* 2007; 7: 141–147.
38. Stefan H., Hubbertz L., Peglau I. i wsp.: Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118: 164–174.
39. Sommer B.R., Fenn H.H.: Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. *Clin. Interv. Aging* 2010; 5: 89–99.
40. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C.: Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 716–721.
41. Fritz N., Glogau S., Hoffmann J. i wsp.: Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 373–381.
42. Lee H.W., Jung D.K., Suh C.K. i wsp.: Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: a 1-year follow-up. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 736–741.
43. Salinsky M.C., Storzbach D., Spencer D.C. i wsp.: Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 792–798.
44. Meador K.J., Loring D.W., Vahle V.J. i wsp.: Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108–2114.
45. Reuber M., Evans J., Bamford J.M.: Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 111–112.
46. Towne A.R., Garnett L.K., Waterhouse E.J. i wsp.: The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60: 332–334.
47. Bensalem M.K., Fakhoury T.A.: Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 757–760.
48. Kahrman M., Minecan D., Kutluay E. i wsp.: Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003; 44: 1353–1356.
49. Stojanova V., Rossetti A.O.: Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol. Scand.* 2012; 125: e7–e11.
50. Hottinger A., Sutter R., Marsch S. i wsp.: Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2012; 26: 761–772.
51. Synowiec A.S., Yandora K.A., Yenugadhathi V. i wsp.: The efficacy of topiramate in adult refractory status epilepticus: experience of a tertiary care center. *Epilepsy Res.* 2012; 98: 232–237.
52. Selai C.E., Trimble M.R., Price M.J. i wsp.: Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 733–739.
53. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D. i wsp.: Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 659–663.

54. Lee S., Sziklas V., Andermann F. i wsp.: The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339–347.
55. Tatum W.O. 4th, French J.A., Faught E. i wsp.: Post-marketing antiepileptic drug survey. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001; 42: 1134–1140.
56. Kanner A.M., Wu J., Faught E. i wsp.: A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 548–552.
57. Philippi H., Boor R., Reitter B.: Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002; 43: 744–747.
58. Lamb E.J., Stevens P.E., Nashef L.: Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann. Clin. Biochem.* 2004; 41: 166–169.
59. Verrotti A., Scaparrotta A., Agostinelli S. i wsp.: Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res.* 2011; 95: 189–199.
60. Reiter E., Feucht M., Hauser E. i wsp.: Changes in body mass index during long-term topiramate therapy in pediatric epilepsy patients – a retrospective analysis. *Seizure* 2004; 13: 491–493.
61. McElroy S.L., Hudson J.I., Capece J.A. i wsp.; Topiramate Binge Eating Disorder Research Group: Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry* 2007; 61: 1039–1048.
62. Ramos E.J., Meguid M.M., Campos A.C., Coelho J.C.: Neuropeptide Y, α -melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition* 2005; 21: 269–279.
63. Giovambattista A., Chisari A.N., Gaillard R.C. i wsp.: Food intake-induced leptin secretion modulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis response and hypothalamic Ob-Rb expression to insulin administration. *Neuroendocrinology* 2000; 72: 341–349.
64. York D.A., Singer L., Thomas S. i wsp.: Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition* 2000; 16: 967–975.
65. Nowak K.W., Pierzchala-Koziec K., Tortorella C. i wsp.: Effects of prolonged leptin infusion on rat pituitary-adrenocortical function. *Int. J. Mol. Med.* 2002; 9: 61–64.
66. Lalonde J., Samson P., Poulin S. i wsp.: Additive effects of leptin and topiramate in reducing fat deposition in lean and obese ob/ob mice. *Physiol. Behav.* 2004; 80: 415–420.
67. Asconapé J.J.: Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin. Neurol.* 2002; 22: 27–39.
68. Biton V.: Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17: 781–791.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.