

## PRACA ORYGINALNA

# Zastosowanie topiramatu w zapobieganiu migrenie przewlekłej

## Chronic migraine prevention with topiramate

Mario F.P. Peres, Juliane P.P. Mercante, Fabiano C. Tanuri,  
Marlio Nunes, Elio Zuckerman

Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, UNIFESP — EPM, FMABC — Department of Neurology, Brazylia

Przedrukowano za zgodą z: *Journal of Headache and Pain* 2006; 7: 185-187

### STRESZCZENIE

Przewlekła migrena (CM, *chronic migraine*) jest chorobą powodującą niesprawność, w której leczeniu stosuje się tylko nieliczne metody. Topiramat skutecznie zapobiega napadom migreny, jednak niewiele wiadomo o jego przydatności w CM. Przeprowadzono otwarte badanie z udziałem 64 chorych, u których rozpoznano lub wysunięto podejrzenie CM na podstawie kryteriów diagnostycznych ustalonych przez *International Headache Society* (IHS). U 50 chorych przeprowadzono analizę wyników zaplanowanego leczenia. Głównym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których częstość bólu głowy zmniejszyła się o ponad 50%. Mediana stosowanej dawki leku wynosiła 100 mg na dobę; u 33 pacjentów (66%) częstość migreny zmniejszyła się o więcej niż 50%, a u 14 (28%) uzyskano pełną odpowiedź na leczenie, którą określono jako ograniczenie częstości bólów głowy o ponad 95%. Tolerancja leku była dobra. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: utrata masy ciała, parestezje, nudności, zaburzenia czynności poznawczych, zmęczenie, senność, bezsenność i depresja. Wyniki badań wskazują na skuteczność topiramatu w profilaktyce CM.

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; supl. C: C14-C16

**Słowa kluczowe:** przewlekła migrena, zapobieganie, leki przeciwpadaczkowe, topiramat

**Adres do korespondencji:** Mario F.P. Peres

Al. Joaquim Eugenio de Lima, 881 cj 708

01403-001 Sao Paulo SP, Brazil

e-mail: marioperes@yahoo.com

tel.: +55 11 81116662, faks: +55 11 32855726

Copyright © 2006 by Springer Science and Business Media

With kind permission from Springer Science and Business Media

*Springer Science and Business Media* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

*Polski Przegląd Neurologiczny* 2008, supl. C, C14-C16

Tłumaczenie: Wojciech Kwolek

Wydanie polskie: Via Medica

### Wprowadzenie

Migrena jest częstym schorzeniem powodującym niesprawność. Roczna zapadalność wynosi około 18% w populacji kobiet i 6% w populacji mężczyzn [1]. Przewlekła migrena (CM, *chronic migraine*) w jeszcze większym stopniu zaburza sprawność. Występuje u około 2-3% populacji ogólnej [2]. Rozpoznanie CM dołączono ostatnio do nowego podziału opracowanego przez *International Headache Society* (IHS) [3]. Jest to jedno z najczęstszych schorzeń stwierdzanych w ośrodkach zajmujących się bólem głowy, jednak wyniki stosowanego leczenia są wciąż jeszcze niezadowolające.

Do głównych grup leków stosowanych w zapobieganiu migrenie zalicza się leki  $\beta$ -adrenolityczne, przeciwdepresyjne, antagonistów wapnia, antagonistów serotoniny, leki przeciwdrgawkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inne (w tym ryboflawinę, sole mineralne i zioła).

Coraz częściej w zapobieganiu napadom migreny zaleca się leki modulujące funkcję układu nerwowego, ponieważ dowiedziono ich skuteczności w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Udo- wodniono, że topimarat zapobiega epizodom migreny. Niewiele jest jednak danych o jego skuteczności w profilaktyce CM. Niniejsze badanie przeprowadzono w celu oceny skuteczności topiramatu w leczeniu CM.

### Metody

Badaniem objęto 64 chorych, u których rozpoznano lub podejrzewano CM na podstawie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez IHS [3].

Do kryteriów wyłączających z badania należały: przyjmowanie inhibitorów anhidrazy węglanowej, kamica nerkowa w wywiadzie, ciąża lub laktacja. Pacjenci ze schorzeniami układu nerwowego lub stosujący jakiegokolwiek profilaktyczne leczenie z powodu bólów głowy również nie mogli uczestniczyć w badaniu. Czternastu chorych nie zakończyło badania, ponieważ albo ich dalsza obserwacja była niemożliwa (8 osób), albo wystąpiły działania niepożądane leku (u 2 — senność, u kolejnych 2 — zaburzenia funkcji poznawczych, u 1 — ból nadbrzusza, u 1 — depresja). Brak możliwości dalszej obserwacji wynikał także ze zmiany miejsca zamieszkania (1 osoba), odmowy stosowania farmakoterapii z powodów innych niż działania niepożądane (2 osoby) oraz z rezygnacji z udziału w badaniu (5 osób). Pięćdziesięciu chorych (40 kobiet, 10 mężczyzn) oceniono metodą zgodną z zaplanowaną. Głównym punktem końcowym była liczba chorych, u których częstość bólu głowy zmniejszyła się o ponad 50%. Wszyscy chorzy otrzymywali topiramatu w dawce 25–200 mg na dobę; średnia dawka wynosiła 91 mg na dobę, a mediana dawki — 100 mg na dobę. W pierwszym miesiącu leczenia dawkę leku dobierano metodą miareczkowania, a wizyty kontrolne odbywały się co 4 tygodnie przez łączny czas 12 tygodni. Zebrano dane z dzienniczków, w których pacjenci odnotowywali występowanie bólów głowy, oceniono ich częstość, intensywność, czas trwania oraz stosowanie leków przeciwbólowych. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Lokalna Komisja Etyki zaaprobowwała projekt badania.

W celu porównania wartości uzyskanych w czterech okresach badania zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji w warunkach powtarzanych. W porównaniach par danych w analizie *post hoc* wykorzystano metodę Tukeya. W analizie  $2 \times 2$  zastosowano testy Fishera i chi-kwadrat. Wszystkie wartości *p* podano dla testów dwustronnych, przyjmując za znamienne statystycznie wartości *p* poniżej 0,05.

## Wyniki

Średni wiek chorych wynosił  $41,4 \pm 11,7$  roku, a średnia wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) —  $24,7 \text{ kg/m}^2$ . U 31 chorych wartość BMI była w normie, u 12 wskazywała na nadwagę, a u 7 przekraczała  $30 \text{ kg/m}^2$ . Trzydziestu dziewięciu chorych zgłosiło, że w przeszłości zdarzało im się nadużywanie leków stosowanych doraźnie, przy czym 32 stosowało leki przeciwbólowe oddzielnie lub w preparatach złożonych, 9 — preparaty trypanów,

8 — ergotaminy, a 3 — NLPZ. Chorzy cierpieli na bóle głowy średnio od 20,5 roku, a na codzienne bóle głowy — średnio od 4,7 roku.

Główny punkt końcowy, zdefiniowany jako zmniejszenie częstości bólów głowy o ponad 50%, osiągnięto u 33 (66%) chorych. Na leczenie nie odpowiedziało 8 (16%) chorych, a u 9 (18%) częstość bólu głowy zmalała o mniej niż 50%. U 14 (28%) pacjentów uzyskano pełną odpowiedź na leczenie, określoną jako zmniejszenie częstości bólu głowy o ponad 95%. Nie zanotowano różnic w tej odpowiedzi między chorymi wcześniej nadużywającymi lub nienadużywającymi lekami. Nadużywanie leków zgłosiło 25 osób, które zareagowały na leczenie i 14, u których leczenie było nieskuteczne ( $p = \text{NS}$ ).

Częstość, czas trwania i nasilenie bólu w pierwszym miesiącu leczenia zmniejszyły się znacząco w porównaniu z ostatnim miesiącem leczenia ( $p < 0,001$ ). Znamienność stwierdzono już po pierwszym miesiącu leczenia. Masa ciała zmniejszyła się średnio o 1654 g, co stanowiło 2,75% masy ciała; u 20% chorych masa ciała zmalała o ponad 5%. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały: zmniejszenie masy ciała (38 chorych — 76%), mrowienia (24 chorych — 48%), nudności (6 chorych — 12%), zaburzenia funkcji poznawczych (5 chorych — 10%), zmęczenie (4 chorych — 8%), senność (3 chorych — 6%), bezsenność (2 chorych — 4%) i depresję (2 chorych — 4%).

## Omówienie

W badaniu dowiedziono korzystnego działania topiramatu u chorych na CM dotyczącego częstości, czasu trwania i intensywności bólów głowy. Profil działań niepożądanych wskazuje na dobrą tolerancję topiramatu u chorych na CM. Ważną obserwacją jest wykazanie reakcji na leczenie już w pierwszym miesiącu leczenia. Inną istotną kwestią jest brak znamiennej różnicy w odpowiedzi na leczenie między chorymi, którzy nadużywali leków (choć nie spełniali kryteriów bólu głowy spowodowanego nadużyciem leków), a pacjentami z czystą postacią CM.

W dużych badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo oceniano stosowanie topiramatu w zapobieganiu migrenie. We wszystkich badaniach wykazano korzystniejsze działanie topiramatu niż placebo pod względem zmniejszenia częstości bólów głowy w ciągu miesiąca, ogólnego wskaźnika reakcji na leczenie (u 50% badanych), zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu i ograniczenia częstości doraźnego stosowania leków [4–6].

Wydaje się, że docelowa dawka powinna wynosić 100 mg na dobę.

Opublikowane dane z badań przeprowadzonych w ostatnim czasie i obejmujących duże grupy chorych z długim czasem obserwacji, nie obejmują wystarczającej grupy osób z CM — najważniejszych dla klinicysty w trzeciorzędowym ośrodku leczenia bólów głowy. Silvestrini i wsp. [7] wykazali skuteczność topiramaratu w profilaktycznym leczeniu CM u chorych nadużywających leków przeciwbólowych. Przebadano tylko 28 pacjentów, którzy otrzymywali topiramát w mniejszej dawce (50 mg/d.). Udowodniono znamienne zmniejszenie częstości bólu głowy w okresie 28 dni u chorych leczonych w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo.

W niniejszym badaniu udowodniono skuteczność i dobrą tolerancję topiramaratu stosowanego w średniej dawce, wynoszącej 100 mg na dobę, w zapobieganiu CM. Autorzy zdecydowali się włączyć do badania zarówno chorych, którzy w przeszłości nadużywali leków, jak i osoby bez takich danych w wywiadzie, zwiększając dzięki temu podobieństwo kliniczne populacji badanej do spotykanej w ośrodkach leczenia bólu głowy. Uzyskane wyniki są więc bardziej wiarygodne w realnym scenariuszu klinicznym. Konieczne są badania z zastosowaniem placebo w celu lepszego zrozumienia reakcji na podawanie topiramaratu w celu zapobiegania CM.

Na podstawie badań patofizjologicznych wydaje się, że „przejście” epizodycznych bólów głowy w przewlekłe może wynikać z postępującego niszczenia ośrodkowego układu nocyceptywnego [8]. Uważa się, że działanie przeciwdrgawkowe większości leków przeciwpadaczkowych wynika z zależnego od napięcia blokowania kanałów  $\text{Na}^+$  lub  $\text{Ca}^{2+}$  albo od zdolności do nasilania działania GABA na receptory  $\text{GABA}_A$ . Topiramát może wpływać na

aktywność niektórych typów kanałów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  aktywowanych napięciem, receptorów  $\text{GABA}_A$  i receptorów glutaminergicznego kwasu typu alfa-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA)/kainatowego. Topiramát hamuje ponadto niektóre izoenzymy anhidrazy węglanowej i wykazuje selektywność dla anhidrazy węglanowej typów II i IV [9].

Ostatnio dowiedziono, że CM wiąże się z nadmierną aktywacją układu glutaminergicznego mózgu, czego potwierdzeniem jest wyższe stężenie glutaminianu w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z CM w porównaniu ze stężeniem u osób zdrowych [10]. Z tego powodu topiramát może być lekiem zlecanym do stosowania w zapobieganiu CM.

### Podziękowanie

Praca uzyskała wsparcie z nieograniczonego grantu od Janssen-Cilag, Brazylia.

### PIŚMIENNICTWO

- Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–657.
- Castillo J., Munoz P., Guitera V., Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190–196.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 1–160.
- Diener H.C., Tfelt-Hansen P., Dahlof C. i wsp. (MIGR-003 Study Group). Topiramate in migraine prophylaxis — results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.* 2004; 251: 943–950.
- Silberstein S.D., Neto W., Schmitt J., Jacobs D.; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 490–495.
- Brandes J.L., Saper J.R., Diamond M. i wsp.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965–973.
- Silvestrini M., Bartolini M., Coccia M. i wsp. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820–824.
- Gallai V., Alberti A., Gallai B. i wsp. Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 2003; 23: 166–174.
- Silberstein S.D., Goadsby P.J. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22: 491–512.
- Peres M.F., Zukerman E., Senne Soares C.A. i wsp. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 735–739.