

PROFILAKTYCZNE LECZENIE BÓLÓW GŁOWY

Topiramat w profilaktyce migreny: dane uzyskane na podstawie analizy zbiorczej i otwartego badania obserwacyjnego

Topiramate in migraine prophylaxis: data from a pooled analysis and open-label extension study

G. Bussone, S. Usai, D. D'Amico

Headaches and Cerebrovascular Disorders Unit C. Besta National Neurological Institute, Mediolan, Włochy

Przedrukowano za zgodą z: *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 27: S159-S163

STRESZCZENIE

Topiramat zarejestrowano do profilaktycznego leczenia migreny w kilku krajach na podstawie wyników trzech dużych badań randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których wykazano, że skuteczność tego leku była znacząco większa niż placebo. Autorzy dokonali przeglądu wyników dwóch badań. W jednym z nich wykorzystano połączone dane z trzech badań kontrolowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których stosowano topiramat w dawce 100 mg, natomiast drugie stanowi kontynuację dwóch z wymienionych badań, w formie otwartego badania obserwacyjnego, w którym pacjenci otrzymywali różne dawki topiramatu przez 8 miesięcy w ramach leczenia podtrzymującego. Uzyskane wyniki potwierdzają, że topiramat skutecznie zmniejsza częstość migrenowych bólów głowy i wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; supl. C: C17-C21

Słowa kluczowe: migrena, topiramat, profilaktyka, badanie kliniczne, analiza zbiorcza, otwarte badanie przedłużone

Wprowadzenie

Obecnie uznaje się, że migrena jest schorzeniem, które upośledza sprawność chorych oraz wielostronnie wpływa na jednostkę i społeczeństwo. Badania populacyjne i kliniczne wskazują, że chorzy na migrenę są mniej wydajni w pracy zawodowej i zajęciach domowych, a ich życie rodzinne, towarzyskie i czas wolny są zakłócone przez chorobę [1-5]. Migrena wpływa także niekorzystnie na jakość życia związaną ze zdrowiem w okresach wolnych od bólów głowy [3, 4, 6]. Jakość życia związana ze zdrowiem wśród pacjentów z migreną jest gorsza niż u osób z chorobami przewlekłymi, takimi jak zawał serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i astma [7, 8]. Chorzy na migrenę z dużą częstością napadów, u których odpowiedź na leczenie doraźne jest niezadowalająca, a także osoby nadużywające leków stosowanych doraźnie są kandydatami do leczenia profilaktycznego [9, 10], które powinno być prowadzone codziennie w celu zmniejszenia częstości, czasu trwania i nasilenia napadów bólu głowy. Ostatecznym celem leczenia profilaktycznego jest poprawa jakości życia i funkcjonowania w życiu codziennym.

Topiramat charakteryzuje się szerokim spektrum działania klinicznego. Na podstawie wyników badań klinicznych topiramat zaczęto stosować w leczeniu padaczki [11], natomiast w badaniach pilotażowych i w małych próbach kontrolowanych oceniano jego skuteczność w leczeniu zaburzeń psy-

Adres do korespondencji: G. Bussone

Headaches and Cerebrovascular Disorders Unit

C. Besta National Neurological Institute

Via Celoria 11, I-20133 Milan, Italy

e-mail: bussone@istituto-besta.it

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, C17-C21

Tłumaczenie: lek. Ewa Miszczak

Wydanie polskie: Via Medica

chicznych, między innymi w zespole kompulsywnego objadania się [12] i zależności alkoholowej [13].

Topiramát w leczeniu migreny jest stosowany od stosunkowo niedawna. Został zatwierdzony w profilaktyce migreny w kilku krajach. Jego skuteczność w profilaktyce migreny potwierdziły wyniki trzech dużych badań randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których pacjentom podawano różne dawki dobowe topiramatu przez 26 tygodni [14–16]. Autorzy dokonali przeglądu wyników analizy zbiorczej tych trzech badań w celu oceny skuteczności i tolerancji topiramatu w porównaniu z placebo [17]. Ocenili oni również wyniki otwartego badania obserwacyjnego [18], będącego kontynuacją dwóch badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby [14, 15], w którym pacjenci przyjmowali topiramát przez 8 miesięcy.

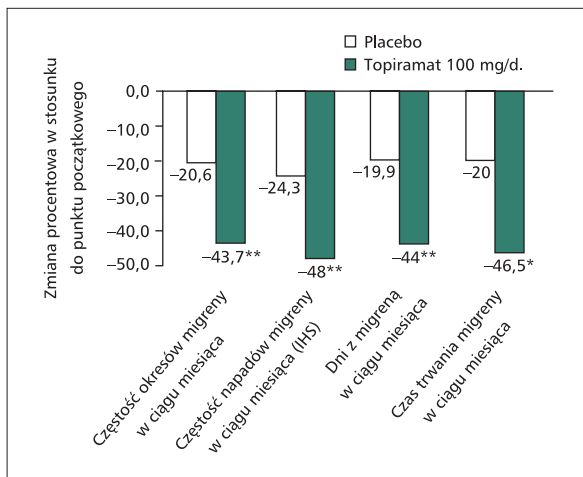
Skuteczność

Do najważniejszych badań, dotyczących skuteczności topiramatu w profilaktyce migreny, należą: MIGR-001 [14], MIGR-002 [15] i MIGR-003 [16]. Dwa pierwsze to badania wieloośrodkowe przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, w których oceniano trzy dawki dobowe topiramatu za pomocą analizy *intent-to-treat* (ITT). Czas leczenia wynosił 26 tygodni, z podziałem na trwającą 8 tygodni fazę stopniowego zwiększania dawki i 18-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego. Badane dawki dobowe wynosiły 50, 100 i 200 mg. Zmniejszenie częstości migreny w ciągu miesiąca było istotnie większe ($p < 0,001$) w dwóch grupach badanych, w których stosowano topiramát w dawkach 100 i 200 mg na dobę w porównaniu z ramieniem, w którym stosowano placebo. Ponadto u chorych, u których stosowano topiramát w dawkach 100 i 200 mg na dobę, liczba osób reagujących na leczenie była istotnie większa ($p < 0,001$) niż w grupie, w której stosowano placebo. Trzecie badanie (MIGR-003) zaplanowano w celu oceny skuteczności topiramatu w porównaniu z placebo i kontrolną substancją aktywną (propranololem) [16]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej topiramát (100 lub 200 mg/d.), propranolol (160 mg/d.) lub placebo. Wyniki były zgodne z uzyskanymi w dwóch poprzednich badaniach MIGR, to znaczy grupy chorych, którym podawano topiramát, charakteryzowały się większą redukcją częstości napadów migreny i wyższymi odsetkami osób reagujących na leczenie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie otrzymującej topiramát w dawce

100 mg na dobę i w grupie otrzymującej propranolol stwierdzono podobne zmniejszenie częstości migreny, odsetek osób reagujących na leczenie i dobowe zużycie leków stosowanych doraźnie.

Najważniejszy wniosek płynący ze wszystkich trzech badań MIGR [14–16] był taki, że dawka 100 mg na dobę powinna być dawką docelową w profilaktyce migreny, ponieważ jest bardziej skuteczna niż dawka 50 mg na dobę. Zastosowanie dawki 200 mg na dobę nie daje wyraźnych dodatkowych korzyści. Wymienione trzy badania były podobnie zaplanowane i cechowały się podobnymi parametrami oceny skuteczności. Uzyskane dane połączono, aby zwiększyć wiarygodność oceny skuteczności topiramatu w profilaktyce migreny [17].

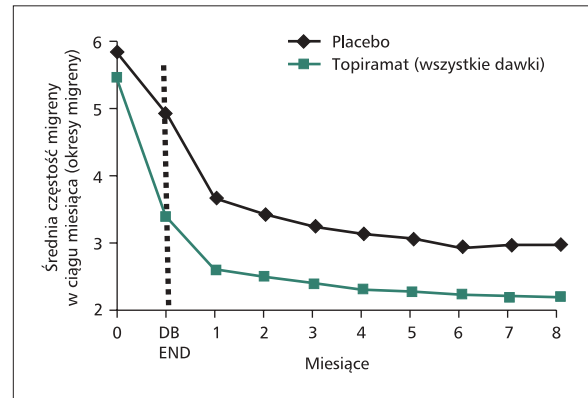
Analiza zbiorcza obejmowała wyniki uzyskane od 386 pacjentów otrzymujących topiramát i od 372 pacjentów przyjmujących placebo. Skuteczność oceniano za pomocą trzech parametrów częstości migreny: okresów występowania migreny w ciągu miesiąca (ból głowy, które zakończyły się lub powróciły i zakończyły się w ciągu 24 h), dni z migreną w ciągu miesiąca oraz liczby napadów migreny w ciągu miesiąca. Oceniano również odsetek osób reagujących na leczenie (pacjentów, którzy zgłaszali zmniejszenie częstości migreny co najmniej o 50%) oraz skrócenie czasu trwania migreny. Stwierdzono, że skrócenie średniego okresu występowania migreny w ciągu miesiąca od punktu wyjściowego do końca 6-miesięcznego okresu leczenia było znacząco większe ($p < 0,001$) u pacjentów otrzymujących topiramát (średnia zmiana $-2,0 \pm 0,16$) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo ($-1,0 \pm 0,13$). Zmniejszenie częstości napadów migreny ($-1,7 \pm 0,16$ vs. $-0,8 \pm 0,13$; $p < 0,001$) i dni z migreną w ciągu miesiąca ($-2,4 \pm 0,18$ vs. $-1,2 \pm 0,16$; $p < 0,001$) również były znacząco większe w grupie otrzymującej topiramát. Podczas leczenia we wszystkich trzech badaniach klinicznych skracał się również czas trwania migreny — średnia łączona u pacjentów leczonych topiramatem wynosiła $-0,9 \pm 0,09$ godziny w porównaniu z $-0,5 \pm 0,08$ godziny u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,05$). Podsumowanie najważniejszych wyników badania przedstawiono na rycinie 1. Prawie połowa (46,3%) pacjentów otrzymujących topiramát uzyskała skrócenie miesięcznego czasu trwania migreny o co najmniej 50%. Maksymalną korzyść kliniczną w postaci skrócenia czasu trwania migreny o co najmniej 75% osiągnięto u 1 na 4 pacjentów, a 5,8% pacjentów było wolnych od migreny w porównaniu z 1,9% chorych otrzymujących placebo. Inne ważne obserwa-



Rycina 1. Najważniejsze wyniki badania Bussone i wsp. [17] na podstawie zbiorczej analizy danych uzyskanych w trzech badaniach MIGR [14–16] u pacjentów otrzymujących topiramát w dawce 100 mg na dobę: mediana zmiany procentowej w stosunku do punktu początkowego w różnych punktach końcowych; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$; IHS — *International Headache Society*

cje wynikające z analizy zbiorczej były następujące: 1) częstość migreny malała stopniowo z upływem czasu, przy czym istotna różnica między topiramatem a placebo pojawiała się już w pierwszym miesiącu leczenia (w tym czasie uzyskiwano dawkę docelową 100 mg/d.), oraz 2) stosowanie leków przeznaczonych do leczenia ostrych napadów migreny zmniejszało się znacząco pod wpływem topiramatu w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Stosując metodę ANCOVA, stwierdzono, że profil działania topiramatu był zgodny w poszczególnych badaniach i nie zależał od płci.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności topiramatu w profilaktyce migreny pochodzą z kontynuacji [18] badań MIGR-001 i MIGR-002 [14, 15]. U łącznie 567 pacjentów (przydzielanych losowo do grupy otrzymującej placebo lub topiramát w obu badaniach) dawkę topiramatu zwiększano stopniowo w ciągu 7 tygodni do dawki ustalonej przez lekarza prowadzącego leczenie. Następnie chorych tych poddano obserwacji kontrolnej podczas trwającej 8 tygodni jawnej fazy leczenia podtrzymującego. Średnia dawka dobową podczas tego okresu wynosiła $150 \pm 63,7$ mg u pacjentów początkowo przydzielonych do grup otrzymujących różne dawki topiramatu w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, natomiast u pacjentów przydzielonych początkowo do grupy przyjmującej placebo wynosiła ona $124,7 \pm 61$ mg. U 159 osób przydzielonych początkowo do grupy przyjmującej placebo i u 152 przydzielonych po-



Rycina 2. Poprawa w zakresie częstości migreny w ciągu miesiąca (ocenianej jako okresy migreny) w otwartym badaniu obserwacyjnym, będącym kontynuacją dwóch badań MIGR; placebo — pacjenci otrzymujący placebo w fazie podwójnie ślepej próby w badaniach MIGR i topiramát w fazie jawnej; topiramát — pacjenci otrzymujący topiramát w fazie podwójnie ślepej próby; DB END — koniec fazy podwójnie ślepej próby w badaniach randomizowanych

czątkowo do grupy otrzymującej 50 mg na dobę topiramatu stwierdzono znaczne zmniejszenie częstości migreny w ciągu miesiąca (ocenianej jako okresy występowania migreny) pod koniec fazy jawnej w porównaniu z końcem fazy podwójnie ślepej próby: $-2,9$ vs. $-0,9$ u pacjentów początkowo otrzymujących placebo i $-2,9$ vs. $-1,5$ u osób otrzymujących topiramát w dawce 50 mg na dobę. Dalsza poprawa nastąpiła również u chorych przydzielonych początkowo do grup otrzymujących większe dawki topiramatu, u których wcześniej zaobserwowano znaczne zmniejszenie częstości bólów głowy w fazach podwójnie ślepej próby: $-3,7$ pod koniec fazy jawnej w porównaniu z $-2,5$ pod koniec fazy z podwójnie ślepa próbą u 152 pacjentów otrzymujących topiramát w dawce 100 mg na dobę oraz $-3,2$ w porównaniu z $-2,2$ u 122 chorych otrzymujących topiramát w dawce 200 mg na dobę. Poprawę w zakresie częstości migreny w ciągu miesiąca, uzyskaną w fazie jawnej u pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo lub grupy przyjmującej topiramát, przedstawiono na rycinie 2.

Tolerancja

W analizie danych pochodzących z różnych badań [17] oceniano również tolerancję topiramatu. Stwierdzono, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były parestezje, które występowały u 50,5% chorych na migrenę leczonych topiramatem. Nasilenie tych objawów było na ogół niewiel-

kie lub umiarkowane. Drugim pod względem częstości zdarzeniem niepożądanym było uczucie zmęczenia, opisywane u 15,0% pacjentów leczonych topiramatem oraz u 11,8% chorych otrzymujących placebo. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) była mniejsza — zaburzenia pamięci zgłosiło 6,7%, zaburzenia koncentracji i/lub uwagi — 6,0%, a zaburzenia nastroju — 6,0% chorych. Odpowiednie wartości u pacjentów otrzymujących placebo wynosiły 2,4%, 2,2% i 2,3%. U 3 pacjentów leczonych topiramatem wystąpiła kamica nerkowa (0,8%), której nie stwierdzono u żadnej z osób otrzymujących placebo.

Całkowite odsetki rezygnacji z leczenia były dość znaczne. Około 25% osób otrzymujących topiramatem w dawce 100 mg na dobę przerwało leczenie: 8% z powodu parestezji, 4,7% z powodu zmęczenia i mniej niż 3% z powodu innych zdarzeń niepożądanych ze strony OUN (zaburzeń pamięci, koncentracji i uwagi, nastroju).

W otwartym badaniu obserwacyjnym [18] pacjenci, którzy otrzymywali topiramatem w fazie podwójnie ślepej próby, zgłaszali mniejsze odsetki zdarzeń niepożądanych w fazie jawnej niż w fazie podwójnie ślepej próby (parestezje 17,4% vs. 47,8%; zmęczenie 8,1% vs. 12%). Pacjenci początkowo włączeni do grupy otrzymującej placebo zgłaszali podobne działania niepożądane w fazie otwartej jak ci, którzy przyjmowali topiramatem w fazie podwójnie zaślepionej (parestezje: 39,6% vs. 47,8%; zmęczenie 9,4% vs. 12%). W jawnej fazie badania mniej pacjentów wycofywało się z powodu działań niepożądanych. Odsetek rezygnacji z leczenia w fazie jawnej wynosił 21% w przypadku chorych otrzymujących placebo w fazie podwójnie ślepej próby. Podobny odsetek pacjentów (22%) przydzielonych do grupy otrzymującej topiramatem rezygnował z leczenia w fazie podwójnie ślepej próby. Odsetek rezygnacji z leczenia w fazie jawnej w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymywali topiramatem, wynosił 8,6%.

Działaniem niepożądanym, pojawiającym się we wszystkich badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby [14–16], a także w badaniach analizowanych w niniejszym artykule, było zmniejszenie masy ciała. W badaniu z wykorzystaniem danych połączonych zmniejszenie masy ciała występowało u około 9% pacjentów otrzymujących topiramatem w dawce 100 mg na dobę. Średnia zmiana masy ciała wynosiła $-2,5$ kg, natomiast u osób otrzymujących placebo nie stwierdzono praktycznie żadnej zmiany ($+ 0,1$ kg) [17]. Dane

uzyskane w otwartym badaniu obserwacyjnym [18] wykazały, że u pacjentów, którzy otrzymywali topiramatem w fazie podwójnie ślepej próby, wystąpiło zmniejszenie masy ciała średnio o $5,3 \pm 6,8$ kg oraz że u osób, które początkowo otrzymywały placebo (w fazie podwójnie ślepej próby), a następnie topiramatem, średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło $4,2 \pm 5,4$ kg.

Uwagi końcowe

Migrena jest przewlekłym, nawracającym schorzeniem neurologicznym, które wiąże się ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania w życiu codziennym i z pogorszeniem jakości życia. Chorzy na migrenę, u których występują: duża częstość napadów, napady o ciężkim i upośledzającym sprawność przebiegu i słaba odpowiedź na leczenie doraźne, oraz chorzy nadużywający leków stosowanych doraźnie są kandydatami do leczenia profilaktycznego. Mimo że w profilaktyce migreny stosuje się obecnie wiele leków (w tym β -adrenolityki, leki przeciwdepresyjne, antagonistów wapnia, antagonistów serotoniny, leki przeciwpadaczkowe), skuteczności wielu z nich nie ustalono w badaniach prowadzonych zgodnie z kryteriami *International Headache Society* [21] czy opublikowanymi niedawno wytycznymi dotyczącymi oceny korzyści klinicznych wynikających z zastosowania leków profilaktycznych u chorych na migrenę [22]. Tymczasem topiramatem spełnia wymienione kryteria, ponieważ jego działanie potwierdzono w dużych, wieloośrodkowych badaniach międzynarodowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby pod kontrolą placebo, w których pacjenci byli analizowani zgodnie z zasadą ITT. Badania te trwały wystarczająco długo (26 tygodni), aby umożliwić właściwą ocenę stopnia poprawy i występowania zdarzeń niepożądanych [14–16] oraz obejmowały ocenę różnych dawek, dzięki czemu udało się ustalić, że dawka 100 mg na dobę może być dawką docelową.

Analiza połączona danych, pochodzących z badań kontrolowanych przeprowadzonych przez Bussone i wsp. [17], dostarczyła dalszych wskazówek świadczących o tym, że topiramatem w dawce 100 mg na dobę skuteczniej niż placebo zmniejsza częstość i skraca czas trwania napadów migreny. Około połowa pacjentów otrzymujących docelową dawkę topiramatu (100 mg/d.) uzyskała zmniejszenie częstości migreny o co najmniej 50%, a w pewnej podgrupie pacjentów osiągnięto jeszcze większą poprawę kliniczną. Około 6% chorych było wolnych od migreny w okresie leczenia. Skuteczność

topiramatu była widoczna zawsze, niezależnie od metody oceny (liczba okresów migreny, liczba napadów lub liczba dni z migreną) i płci. Występowała ona konsekwentnie we wszystkich trzech perspektywnych badaniach klinicznych.

Długotrwałą skuteczność topiramatu oceniano w nowszym badaniu (Diener i wsp. [18]), w którym pacjentom, przydzielonym początkowo do grupy otrzymującej placebo lub różne dawki topiramatu w trakcie badań MIGR-001 i -002, przez 8 miesięcy podawano topiramát na zasadach jawnej próby. W badaniu tym udokumentowano występowanie dodatkowej poprawy.

W ocenie tolerancji najczęściej spotykanym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich badaniach dotyczących topiramatu były parestezje. Zgłaszało je około 50% pacjentów leczonych topiramatem w dawce 100 mg na dobę, ocenianych w analizie zbiorczej [14], oraz 40% pacjentów otrzymujących różne dawki topiramatu po raz pierwszy w trakcie jawnej fazy badania [18]. W obu tych badaniach opisywano również inne zdarzenia niepożądane. Miały one zazwyczaj łagodny charakter, chociaż przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dotyczyło około 22% osób stosujących topiramát po raz pierwszy, zarówno w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i w fazie jawnej. Z przedstawionych analiz [17, 18] wynikają ponadto inne ważne obserwacje, które mogą poprawić współpracę pacjentów i zwiększyć stopień akceptacji leczenia topiramatem. Początek skutecznego działania jest zwykle szybki i występuje już w pierwszym miesiącu leczenia. Efekt terapeutyczny utrzymuje się podczas długotrwałych okresów leczenia (6 miesięcy w badaniu z zastosowaniem analizy zbiorczej i 8–14 miesięcy w otwartym badaniu obserwacyjnym). Podczas leczenia często występuje umiarkowane zmniejszenie masy ciała. Warto zauważyć, że przyrost masy ciała jest częstym problemem u pacjentów otrzymujących leki zapobiegające migrenie (kwas walproinowy, flunaryzynę i propranolol) [19]. Topiramát to jedyny związek stosowany w profilaktyce migreny, który może zmniejszać masę ciała.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że znacząca i długotrwała skuteczność topiramatu w połączeniu z satysfakcjonującym profilem tolerancji sugeruje, że lek ten może być stosowany jako lek pierwszego rzutu w profilaktyce migreny, szczególnie u pacjentów z nadwagą, którzy obawiają się zwiększenia masy ciała, oraz u chorych ze współistniejącą padaczką.

PIŚMIENNICTWO

1. Von Korff M.R., Stewart W.F., Simon D.J., Lipton R.B. Migraine and reduced work performance. A population-based diary study. *Neurology* 1998; 50: 1741–1745.
2. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond L.M., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–657.
3. Lipton R.B., Liberman J.N., Kolodner K.B., Bigal M.E., Dowson A., Stewart W.F. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia* 2003; 23: 441–450.
4. D'Amico D., Usai S., Grazi L., Solari A., Bussone G. The impact of primary headaches on patients' lives: Italian experience with the MIDAS and the SF-36 questionnaires. *Headache Care* 2004; 1: 123–128.
5. Dueland A.N., Leira R., Burke T.A., Hillyer E.V., Bolge S. The impact of migraine on work, family, and leisure among young women — a multinational study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1595–1604.
6. Dahlöf C.H.G., Dimenäs E. Migraine patients experience: poor subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995; 15: 31–36.
7. Osterhaus J.T., Gutterman D.L., Plachetka J.R. Healthcare resource and labor costs of migraine in the US. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 67–76.
8. Terwindt G.M., Ferrari M.D., Tjhuis M., Groenen S.M., Picavet H.S., Lainer L.J. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 2000; 55: 624–629.
9. Silberstein S.D. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754–762.
10. Dowson A.J., Lipscombe S., Sender J., Rees T., Watson D.; MIPCA Migraine Guidelines Development Group. Migraine In Primary Care Advisors. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 414–439.
11. Silberstein S.D., Ben-Menachem E., Shank R.P., Wiegand F. Topiramate monotherapy in epilepsy and migraine prevention. *Clin. Ther.* 2005; 27: 154–165.
12. McElroy S.L., Arnold L.M., Shapira N.A. i wsp. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 255–261.
13. Johnson B.A., Ait-Daoud N., Bowden C.L. i wsp. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677–1685.
14. 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.
15. 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.
16. Diener H.C., Tfelt-Hansen P., Dahlöf 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.
17. Bussone G., Diener H.C., Pfeil J., Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 961–968.
18. Diener H.C., Rapoport A., Mauskop A., Schwalen S., Wu S.C., Pfeil J. Long-term effectiveness of topiramate for migraine prevention. Analyses of open-label extension-phase data from two pivotal studies. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12 (supl. 2): 201.
19. Gray R.N., Goslin R.E., McCrory D.C., Eberlein K., Tulsy J., Hassalbad V. Evidence report: drug treatments for the prevention of migraine. Technical review 2.3, February 1999. (Prepared for the Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service; NTIS Accession No. 127953).
20. Silberstein S.D., Saper J.R., Freitag F.G. Migraine: diagnosis and treatment. W: Silberstein S.D., Lipton R.B., Dalessio D.J. (red.). *Wolff's headache and other head pain*. Oxford University Press, New York 2001: 121–237.
21. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 8–160.
22. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine, 2nd edition. *Cephalalgia* 2000; 20: 765–786.