

PREZENTACJA BADANIA NAUKOWEGO

Porównanie skuteczności topiramatu i walproinianu sodu w profilaktyce migreny: zaślepienie randomizowane badanie skrzyżowane

Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study

Vahid Shaygannejad, Mohsen Janghorbani, Abbas Ghorbani, Fereshteh Ashtary, Naser Zakizade, Vida Nasr

Department of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran

Przedrukowano za zgodą z: *Headache* 2006; 46: 642-648

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Topiramát i walproinian sodu sà lekami przeciwdrgawkowymi. W badaniach prowadzonych z kontrolà placebo udowodniono, że leki te stosowane w monoterapii sà skuteczne w profilaktyce migreny.

Cele. Porównanie względnej skuteczności topiramatu i walproinianu sodu w profilaktyce migreny.

Pacjenci i metody. Skrzyżowane, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodà podwójnie ślepej próby, trwało 24 tygodnie — od października 2003 roku do września 2004 roku. Łàcznie 64 pacjentów z migrenowymi bólami głowy, w wieku 14–57 lat, przydzielono losowo do dwóch grup terapeutycznych. Pierwsza z nich otrzymywała topiramát (w dawce 25 mg/d. zwiększanej w ciągu tygodnia do 50 mg) przez 2 miesiące. Druga grupa otrzymywała walproinian sodu (w dawce 200 mg/d., zwiększanej w ciągu tygodnia do 400 mg) przez 2 miesiące. Odpowiedź na leczenie oceniano na początku badania oraz po 1, 8, 16 i 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Wyniki. Topiramát wydaje się równie skuteczny i bezpieczny, jak walproinian sodu. W obu grupach terapeutycznych znacząco skrócił się czas trwania oraz zmalały częstość w ciągu miesiąca i nasilenie bólu głowy. U 32 pacjentów leczonych walproinianem sodu zmniejszyły się wartości średniej (z odchyleniem standardowym [SD, *standard deviation*]): częstości migreny w ciągu miesiąca — z 5,4 (2,5) do 4,0 (2,8), liczby epizodów w miesiącu, nasilenia bólów głowy ocenianego za pomocą Wzrokowej Skali Analogowej Oceny Bólu (VAS, *Visual Analog Scale*) — z 7,7 (1,2) do 5,8 (1,7) oraz skrócił się czas trwania bólów głowy — z 21,3 (14,6) do 12,3 (10,7) godziny ($p < 0,001$). Natomiast u 32 pacjentów leczonych topiramatem średnia (SD) częstość migreny w ciągu miesiąca zmniejszyła się z 5,4 (2,0) do 3,2 (1,9) epizodów na miesiąc, nasilenie bólów głowy oceniane za pomocą VAS zmalało z 6,9 (1,2) do 3,7 (1,3), a czas trwania bólów głowy skrócił się z 17,3 (8,4) do 3,9 (2,7) godziny ($p < 0,001$).

Wniosek. W badaniu dowiedziono, że zarówno leczenie topiramatem, jak i walproinianem sodu istotnie łagodzi migrenowe bóle głowy. Zmniejszenie tych dolegliwości pod wpływem działania topiramatu i walproinianu sodu wykazano już wcześniej. Autorzy sugerują, że korzyści wynikające ze stosowania topiramatu i walproinianu sodu mogą być podobne.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; supl. C: C22–C28

Słowa kluczowe: topiramát, walproinian sodu, migrena, ból głowy, profilaktyka, zapobieganie

Adres do korespondencji: Prof. Mohsen Janghorbani
Department of Epidemiology and Biostatistics
School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences
Isfahan, Iran
Copyright © 2006 by American Headache Society
Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, supl. C, C22–C28
Tłumaczenie: lek. Ewa Miszczak
Wydanie polskie: Via Medica

Migrenowe bóle głowy są częstym schorzeniem neurologicznym o charakterze epizodycznym, upośledzającym sprawność. Jego rozpowszechnienie wynosi 17% wśród kobiet, 6% wśród mężczyzn i 4% wśród dzieci [1]. Schorzenie to często wiąże się z istotnym ograniczeniem sprawności funkcjonowania i pogorszeniem jakości życia, wpływając niekorzystnie na codzienną aktywność i produktywność zawodową wielu osób [2]. Profilaktyka migreny może poprawić jakość leczenia i jego efekty końcowe, dlatego uzasadnione jest traktowanie profilaktyki migreny jako ważnego celu terapii.

Lekami najczęściej stosowanymi w profilaktyce migreny są β -adrenolityki, leki przeciwdrgawkowe, antagoniści wapnia, antagoniści serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy i leki przeciwdrgawkowe [3–8]. Wykazują one ograniczoną skuteczność, a stosowanie wielu z nich wiąże się z działaniami niepożądanymi, które sprawiają, że długotrwałe przyjmowanie tych leków i współpraca pacjenta stają się problematyczne. Mechanizm działania większości leków stosowanych w profilaktyce migreny jest nieznany. Brakuje również modeli doświadczalnych u zwierząt, które umożliwiłyby badanie tego działania. Jednymi z bardziej skutecznych leków zapobiegających migrenie są topiramat i inne leki przeciwdrgawkowe. Leki najczęściej przepisywane to walproinian sodu, amitryptylina i propranolol. Leki przeciwdrgawkowe, takie jak walproinian sodu i gabapentyna, oceniano w badaniach kontrolowanych dotyczących profilaktyki migreny [9–12]. Wcześniejsze doniesienia [13–15] sugerują, że topiramat może być skuteczny jako lek pomocniczy w profilaktyce migreny. Jest to lek przeciwdrgawkowy o szerokim spektrum działania. Jego wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest wielostronny i obejmuje między innymi działanie na układ związany z kwasem γ -aminomasłowym (GABA, γ aminobutyric acid) i kwasem glutaminowym [16]. Działanie to może tłumaczyć skuteczność topiramatu w leczeniu bólu. Jego zastosowanie w leczeniu bólu opiera się na niektórych działaniach ośrodkowych leku, do których należy blokowanie zależnych od potencjału kanałów sodowych, hamowanie wysokoprogowych kanałów wapniowych, hamowanie neuroprzebieżności zależnego od glutaminianu w podtypach receptorów dla kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego i kwasu kainowego oraz zwiększenie przepływu jonów chlorkowych zależnego od receptorów GABA [17]. Walproinian sodu jest szeroko stosowany w leczeniu chorych na padaczkę.

Uważa się, że skuteczność przeciwpadaczkowa tego leku wiąże się z działaniem GABA-mimetycznym. Walproinian sodu i topiramat w monoterapii są obecnie zatwierdzone do leczenia padaczki w ponad 40 krajach. W próbach klinicznych u około 30–50% pacjentów przyjmujących kwas walproinowy uzyskano zmniejszenie częstości bólów głowy o 50% [9–12]. U około połowy pacjentów leczonych topiramatem w dawce 100 mg na dobę zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów migreny o 50% lub więcej w porównaniu z 23% pacjentów, którym podawano placebo [5, 18]. W podobnym badaniu z zastosowaniem propranololu w dawce 160 mg jako aktywnej substancji kontrolnej stwierdzono, że topiramat w dawce 100 mg na dobę był prawie tak samo skuteczny, jak propranolol [19]. Brakuje badań, w których porównano by działanie topiramatu i walproinianu sodu w profilaktyce migreny.

W niniejszym badaniu autorzy porównywali działanie topiramatu i walproinianu sodu w celu sprawdzenia, który z tych leków jest bardziej skuteczny w zapobieganiu migrenowym bólom głowy.

Pacjenci i metody

Autorzy przeprowadzili trwające 24 tygodnie krzyżowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójną ślepą próbą w celu porównania działania topiramatu i walproinianu sodu w profilaktyce migrenowych bólów głowy.

Pacjenci

Do badania włączano kolejnych pacjentów zgłaszających się w celu leczenia migrenowych bólów głowy do Kliniki Neurologii szpitali *Noor* i *Al-Zahra*, afiliowanych przy *Isfahan University of Medical Sciences and Health Services* w Iranie, w okresie od października 2003 roku do września 2004 roku. Migrenowe bóle głowy definiowano zgodnie z kryteriami *International Headache Society* (IHS) [20]. Kryteria włączenia były następujące: 1) migrena z aurą lub bez aury, występująca od co najmniej 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania, z częstością co najmniej 3 lub więcej napadów na miesiąc w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 2) równoczesne niestosowanie innych leków; 3) brak współistniejących poważnych problemów zdrowotnych, takich jak kamica nerkowa w wywiadzie, choroby serca lub wątroby, nowotwór złośliwy; 4) wykluczenie z udziału kobiet obecnie karmiących piersią lub ciężarnych; 5) możliwość poddania się obserwacji kontrolnej przez 6 miesięcy. Wykluczono również pacjentów z chorobami neurologicznymi

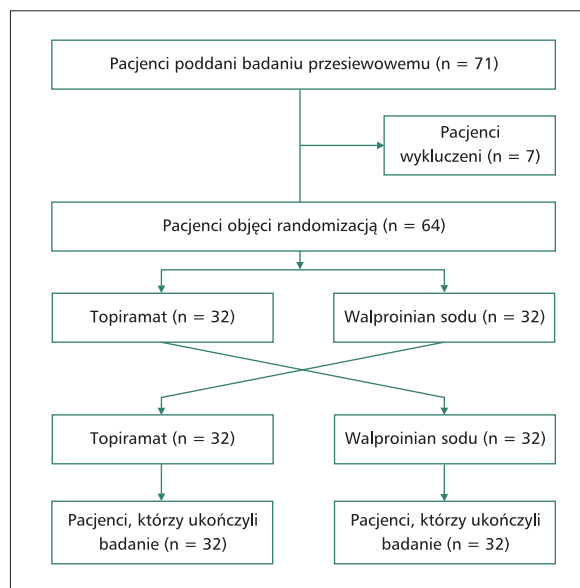
lub przyjmujących jakiegokolwiek leki w celu zapobiegania bólom głowy w czasie trwania obserwacji. Badanie spełniało warunki aktualnej wersji Deklaracji Helsińskiej i otrzymało zgodę odpowiedniej Komisji Etycznej. Pacjentom udzielono wyjaśnień dotyczących charakteru badania i możliwych działań niepożądanych badanego leku. Po szczegółowej rozmowie z neurologiem pacjenci podejmowali decyzję dotyczącą udziału w badaniu i podpisywali formularz świadomej zgody.

Schemat randomizacji

Losowo, w równych proporcjach, 64 uczestników (28 mężczyzn, 36 kobiet) przydzielono do jednej z dwóch grup terapeutycznych. Pierwsza grupa otrzymywała topiramát w dawce 25 mg na dobę, zwiększanej w ciągu tygodnia do 50 mg. Całkowity czas stosowania tego leku wynosił 2 miesiące. Druga grupa przyjmowała walproinian sodu (w dawce 200 mg/d, zwiększanej do 400 mg w ciągu tygodnia) w ciągu pierwszych 2 miesięcy badania. Okres „wypłukiwania” między dwiema turami badania wynosił 2 miesiące. Po zakończeniu okresu „wypłukiwania” u chorych stosowano drugi z badanych leków. W miesiącu poprzedzającym badanie wszystkich jego uczestników poddano wstępnej ocenie stanu zdrowia, która obejmowała dane demograficzne, częstość, nasilenie i czas trwania objawów oraz wcześniejsze leczenie. Pacjentów poproszono, aby podczas badania ograniczyli przyjmowanie leków przeciwbólowych (nie częściej niż raz na dobę). Przydział pacjentów do grup terapeutycznych przedstawiono na rycinie 1.

Ocena stanu pacjentów

Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, co oznacza, że ani pacjent, ani lekarz nie wiedzieli, jaki rodzaj leczenia stosowano u danego chorego. Stan pacjentów oceniano na początku badania oraz po 1 i 8 tygodniach od rozpoczęcia pierwszej tury leczenia w celu skontrolowania występowania działań niepożądanych leków, przestrzegania zaleceń przez pacjentów i parametrów skuteczności. Nasilenie bólu głowy oceniano za pomocą 10-punktowej Wzrokowej Skali Analogowej Oceny Bólu (VAS, *Visual Analog Scale*): 0 oznaczało brak bólu, a 10 — „najsilniejszy ból, jaki pacjent może sobie wyobrazić”. W początkowej fazie badania wiek i płeć pacjentów, nasilenie, częstość w ciągu miesiąca i czas trwania bólów głowy, nazwy i dawki stosowanych leków oraz możliwe powikłania oceniano przed leczeniem i po 2 miesiącach leczenia. Te same parametry badano przed



Rycina 1. Schemat badania

drugą turą leczenia i w momencie jego zakończenia. Ocenę kliniczną wszystkich pacjentów przeprowadzał jeden lekarz, który nie wiedział, jaki lek otrzymywali poszczególni pacjenci. Działania niepożądane występujące podczas badania rejestrowano na podstawie zgłoszeń o zdarzeniach niepożądanych, masy ciała oraz wyników badania ogólnego stanu klinicznego i neurologicznego.

Analiza statystyczna

Na podstawie wcześniejszych ocen przyjęto odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) równe 2,50. Uwzględniając metodę porównań parami, autorzy obliczyli, że wymagana liczba pacjentów w każdej z grup terapeutycznych powinna wynosić 32, aby zapewnić 80-procentową moc statystyczną konieczną do wykrycia (przy dwustronnej wartości $\alpha = 0,05$) średniej różnicy 1,42 w częstości migreny w ciągu miesiąca w stosunku do wartości początkowej. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention-to-treat* (ITT). Grupę otrzymującą topiramát i grupę otrzymującą walproinian sodu porównywano przy użyciu testu *t*-Studenta dla prób niezależnych, odpowiedniego dla krzyżowego schematu badania [21] oraz analizy wariancji z pomiarami powtarzanymi w czasie. Porównania między okresem wstępnym i okresem po leczeniu przeprowadzono za pomocą sparowanego testu *t*-Studenta. Porównania wykonywano z użyciem testu χ^2 i dokładnego testu Fischera. Wyniki wyrażono w postaci średniej i SD, a za istotną statystycznie przyjęto wartość *p* poniżej 0,05.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w zależności od grupy terapeutycznej na początku badania

Charakterystyka	Grupa terapeutyczna na początku badania		Różnice (95% CI)
	Walproinian sodu (n = 32), średnia (SD)	Topiramat (n = 32), średnia (SD)	
Wiek (lata)	35,1 (10,5)	33,1 (11,5)	2,0 (od -3,5 do 7,5)
Czas trwania choroby (lata)	9,0 (7,7)	13,4 (7,4)	-4,4 (od -8,1 do -0,6)*
Częstość bólów głowy (w ciągu miesiąca)	5,4 (2,5)	5,4 (2,0)	0,0 (od -1,2 do 1,1)
Nasilenie bólów głowy (VAS)	7,1 (1,2)	6,9 (1,2)	0,8 (od 0,2 do 1,4)†
Czas trwania każdego epizodu (h)	21,3 (14,6)	17,3 (8,4)	4,1 (od -1,9 do 10,0)
	Liczba (%)	Liczba (%)	
Mężczyźni	18 (57,0)	18 (57,0)	0,0 (od -24,3 do 24,3)
Kobiety	14 (43,0)	14 (43,0)	—

*p < 0,05; †p < 0,01; CI (confidence interval) — przedział ufności; VAS (Visual Analog Scale) — Wzrokowa Skala Analogowa Oceny Bólu

Wszystkie testy statystyczne były dwustronne. Analizy przeprowadzono na komputerze osobistym z zastosowaniem programów SPSS for Windows [22] i Confidence Interval Software [23]. Wszyscy autorzy potwierdzili prawdziwość i kompletność danych. Podobnie wszyscy autorzy uczestniczyli w opracowywaniu różnych aspektów planu badania, gromadzeniu i analizowaniu danych oraz przygotowaniu niniejszego artykułu do druku.

Wyniki

Do badania włączono 64 pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne. Ich współpraca była zadowalająca. Średnia (SD) wieku pacjentów wynosiła 34,1 (10,9) roku (przedział 14–57 lat). Kontrolę stanu neurologicznego po 1, 8, 16 i 24 tygodniach przeprowadzono u 64 pacjentów, którzy zakończyli leczenie. W punkcie początkowym grupa leczona walproinianem sodu charakteryzowała się większym nasileniem bólów głowy i krótszym czasem trwania choroby w porównaniu z grupą otrzymującą topiramat. Poza tym obie grupy terapeutyczne były na ogół dobrze dopasowane pod względem wieku, płci oraz pozostałych cech migreny. Średnia (SD) wieku w grupie przyjmującej walproinian sodu i w grupie przyjmującej topiramat wynosiła odpowiednio 35,1 (10,5) i 33,1 (11,5) roku. Średnia (SD) miesięczna częstość bólów głowy na początku leczenia walproinianem sodu lub topiramatem wynosiła odpowiednio 5,4 (2,5) i 5,4 (2,0). Średni (SD) czas trwania każdego epizodu bólów głowy na początku leczenia walproinianem sodu lub topiramatem wynosił odpowiednio 21,3 (14,6) i 17,3 (8,4) godziny. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami (tab. 1). Leczenie walproinianem sodu i topiramatem było dobrze

Tabela 2. Zgłaszane działania niepożądane w zależności od grupy terapeutycznej

Działanie niepożądane	Grupa terapeutyczna	
	Walproinian sodu, odsetek (%)	Topiramat, odsetek (%)
Wypadanie włosów	1 (3,1)	—
Zwiększenie masy ciała	11 (34,5)	—
Zmniejszenie masy ciała	—	6 (18,8)
Parestezje	—	3 (9,4)
Parestezje i zmniejszenie masy ciała	—	8 (25)
Senność	1 (3,1)	—

tolerowane. Działania niepożądane były łagodne, przemijające i nie powodowały przedwczesnej rezygnacji z leczenia (tab. 2). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem topiramatu były: zmniejszenie masy ciała (6 pacjentów), parestezje (3 pacjentów), parestezje i zmniejszenie masy ciała (8 pacjentów). W grupie otrzymującej walproinian sodu działania niepożądane opisywano u 13 pacjentów; były to: przyrost masy ciała (11 pacjentów), wypadanie włosów (1 pacjent) i senność (1 pacjent). Parestezje, senność i wypadanie włosów zazwyczaj pojawiały się po przyjęciu dawki początkowej i przy każdym zwiększeniu dawki, ale ustępowały po upływie pierwszego miesiąca leczenia. Pacjenci zauważali zmniejszenie lub przyrost masy ciała pod koniec badania. Zmiany częstości bólów głowy w ciągu miesiąca, ich nasilenia i czasu trwania przed i po zastosowaniu walproinianu sodu lub topiramatu

Tabela 3. Porównanie częstości, nasilenia i czasu trwania bólów głowy u 64 chorych na migrenę przed i po leczeniu walproinianem sodu lub topiramatem

Grupa terapeutyczna	Częstość bólów głowy (w ciągu miesiąca), średnia (SD)	Nasilenie bólów głowy (VAS), średnia (SD)	Czas trwania każdego epizodu (h), średnia (SD)
Walproinian sodu			
Wartość początkowa	5,4 (2,5)	7,7 (1,2)	21,3 (14,6)
Po leczeniu	3,6 (2,1)	4,0 (2,1)	7,9 (7,7)
Różnice (95% CI)	1,8 (1,0; 2,6)*	3,7 (2,9; 4,6)*	13,4 (7,5; 19,3)*
Topiramatem			
Wartość początkowa	5,4 (2,0)	6,9 (1,2)	17,3 (8,4)
Po leczeniu	2,4 (1,8)	3,3 (1,5)	5,4 (6,4)
Różnice (95% CI)	3,0 (2,1; 3,9)*	3,6 (2,9; 4,3)*	11,9 (8,2; 15,6)*

* $p < 0,001$; VAS (*Visual Analog Scale*) — Wzrokowa Skala Analogowa Oceny Bólu; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

przedstawiono w tabeli 3. W obu grupach częstość w ciągu miesiąca, nasilenie i czas trwania bólów głowy istotnie zmalały. W stosunku do wartości początkowej średnia miesięczna częstość migreny zmalała 1,8-krotnie (95% CI: 1,0; 2,6) w grupie otrzymującej walproinian sodu i 3-krotnie (95% CI: 2,1; 3,9) w grupie otrzymującej topiramatem. Nasilenie bólów głowy zmniejszyło się o 3,7 punktu w skali VAS (95% CI: 2,9; 4,6) w grupie otrzymującej walproinian sodu i o 3,6 punktu (95% CI: 2,9; 4,3) w grupie leczonej topiramatem. W stosunku do wartości początkowej średni czas trwania każdego epizodu bólów głowy skrócił się o 13,4 (95% CI: 7,5; 19,3) godziny w grupie otrzymującej walproinian sodu i o 11,9 (8,2; 15,6) godziny w grupie przyjmującej topiramatem. Całościowa analiza ANOVA dla pomiarów powtarzanych wykazała znaczącą poprawę w obu grupach terapeutycznych w pierwszej i drugiej turze badania ($p < 0,001$).

W pierwszej turze leczenia średnia miesięczna częstość występowania migreny nie różniła się w grupie otrzymującej walproinian sodu i w grupie przyjmującej topiramatem, natomiast w drugiej turze zmniejszała się 1,2-krotnie (95% CI: 0,2; 2,1) w grupie leczonej topiramatem. Nasilenie bólów głowy zmniejszyło się w pierwszej turze o 2,1 punktu w skali VAS (95% CI: 1,4; 2,9) w grupie otrzymującej topiramatem w porównaniu z grupą leczoną walproinianem sodu, przy braku zmian w drugiej turze. Średni czas trwania każdego epizodu bólów głowy skrócił się w pierwszej turze o 8,4 (95% CI: 4,5; 12,3) godziny w grupie otrzymującej topiramatem w porównaniu z grupą leczoną walproinianem sodu, natomiast zmiany w drugiej turze nie osiągnęły wartości istotnej statystycznie (tab. 4). Topi-

ramat wydaje się mieć pewną przewagę nad walproinianem sodu w zakresie skrócenia czasu trwania oraz ograniczenia nasilenia i częstości bólów głowy. Jednak całościowa analiza ANOVA dla pomiarów powtarzanych nie wykazała znaczących różnic między grupami leczoną topiramatem i leczoną walproinianem sodu pod względem częstości bólu w ciągu miesiąca, nasilenia i czasu trwania każdego epizodu bólu głowy pod koniec drugiej i pierwszej tury terapii.

Dyskusja

W niniejszym badaniu zarówno walproinian sodu, jak i topiramatem zmniejszyły częstość bólów głowy w ciągu miesiąca, ich nasilenie i czas trwania. Grupa leczona topiramatem i grupa otrzymująca walproinian sodu były podobne pod względem zmian odnotowanych w pierwszej i drugiej turze leczenia w stosunku do wartości początkowych średniej miesięcznej częstości migreny oraz nasilenia i czasu trwania bólów głowy. Zgodnie z wiedzą autorów, brakuje innych badań, w których porównano by topiramatem z walproinianem sodu. Niniejsze badanie jest pierwszym krzyżowym badaniem klinicznym z randomizacją i podwójną ślepą próbą, w którym porównano działanie topiramatu i walproinianu sodu w profilaktyce migrenowych bólów głowy. Leki te wykazują odmienny profil działań niepożądanych i różne przeciwwskazania, dlatego w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania jednego z nich można podawać drugi. Dowiedziono, że topiramatem jest porównywalny z walproinianem sodu pod względem profilu tolerancji. Nie stwierdzono nietypowych ani nieoczekiwanych zagrożeń bezpieczeń-

Tabela 4. Porównanie częstości, nasilenia i czasu trwania bólów głowy u 64 chorych na migrenę w trakcie każdego schematu leczenia (2 miesiące po pierwszej i drugiej turze badania skrzyżowanego)

Grupa terapeutyczna	Częstość bólów głowy (w ciągu miesiąca), średnia (SD)	Nasilenie bólów głowy (VAS), średnia (SD)	Czas trwania każdego epizodu (h), średnia (SD)
Pierwsza tura			
Walproinian sodu	4,0 (2,8)	5,8 (1,7)	12,3 (10,7)
Topiramát	3,2 (1,9)	3,7 (1,3)	3,9 (2,7)
Różnice (95% CI)	0,8 (-0,4; 1,9)	2,1 (1,4; 2,9) [†]	8,4 (4,5; 12,3) [†]
Druga tura			
Walproinian sodu	3,6 (2,1)	4,0 (2,1)	7,9 (7,7)
Topiramát	2,4 (1,8)	3,3 (1,5)	5,4 (6,4)
Różnice (95% CI)	1,2 (0,2; 2,1) [*]	0,7 (-0,1; 1,7)	2,5 (-1,0; 6,1)

*p < 0,05; [†]p < 0,01; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; CI (confidence interval) — przedział ufności; VAS (Visual Analog Scale) — Wzrokowa Skala Analogowa Oceny Bólu

stwa związanych z leczeniem topiramatem lub walproinianem sodu w badanej populacji osób z migrenowymi bólami głowy. Zmniejszenie masy ciała związane z zastosowaniem topiramatu i jej zwiększenie w przypadku leczenia walproinianem sodu nie jest zjawiskiem rzadkim. W badaniu z udziałem osób otyłych stwierdzono, że leczenie topiramatem wiązało się z istotnym zmniejszeniem masy ciała podczas 76 tygodni terapii [24]. Ponieważ stosowanie walproinianu sodu wiąże się ze zwiększeniem masy ciała, możliwość zastosowania innego leku, który powoduje jej zmniejszenie, może być korzystna dla niektórych pacjentów. Wymienione efekty prawdopodobnie zależały od dawki i na ogół ustępowały z upływem czasu lub po przerwaniu leczenia. We wcześniejszych badaniach wykazano, że topiramát zmniejszał częstość bólów głowy w ciągu miesiąca i ich nasilenie oraz skracał czas ich trwania [13, 14, 25, 26]. Donoszono również, że w jednym badaniu kontrolowanym walproinian sodu zmniejszał nasilenie migreny u 86% pacjentów [27]. Skuteczność w profilaktyce migreny opisywano także w przypadku gabapentyny i diwalproeksu [9–12]. Mechanizm działania leków, które okazały się skuteczne w profilaktyce migreny, jest zróżnicowany [28]. Topiramát wpływa na OUN na wiele różnych sposobów, między innymi hamując pobudliwość komórek nerwowych oraz działając na aminokwasy pobudzające, które są uważane za czynnik odgrywający rolę w patogenezie migreny [17]. Z uwagi na te działania leczenie topiramatem zaproponowano jako metodę postępowania zapobiegawczego w migrenie przewlekłej i odpornej na leczenie. Walproinian sodu wykazuje również wiele mechanizmów chronią-

cych przed uszkodzeniem molekularnym [17, 18]. Liczne tego typu właściwości mogą tłumaczyć wyraźniejszy wpływ tego leku na zmniejszenie częstości bólów głowy w ciągu miesiąca, ich nasilenia i czasu trwania. Uważa się, że, podobnie jak w przypadku drugiego z omawianych leków przeciwdrgawkowych — topiramatu, efekt działania walproinianu sodu zależy od jego wpływu na przekąźnictwo GABA-ergiczne.

Wyniki niniejszego badania są zgodne z danymi uzyskanymi w badaniu Heringa i wsp., którzy wykazali poprawę w zakresie częstości w ciągu miesiąca, nasilenia i czasu trwania bólów głowy po 6 miesiącach podawania walproinianu sodu [27]. Topiramát oceniano już we wcześniejszych badaniach, w których udowodniono jego skuteczność i tolerancję w profilaktyce migreny [5, 13–15, 18, 26, 28–31]. W niektórych z tych badań [13, 30] oceniano stopniowo zwiększane dawki topiramatu. Skuteczność wykazano przy dawkach 100 mg na dobę i 200 mg na dobę. Dawka 50 mg na dobę powodowała zmniejszenie częstości napadów migreny, które jednak nie osiągało istotności statystycznej. Ten ostatni wynik potwierdzono w innych badaniach [32]. W niniejszym badaniu autorzy zdecydowali się oceniać tylko dawkę 50 mg na dobę. Wydaje się, że pełna skuteczność działania topiramatu w dawce 50 mg na dobę w migrenowych bólach głowy występuje po 6 miesiącach stosowania. Jeśli chodzi o tolerancję leku, działania niepożądane były przemijające i wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie, dobrze je znosili. Wszystkie opisywane działania niepożądane ustępowały po przerwaniu stosowania leku. Należy podkreślić, że w badaniu przyjęto metodę stopnio-

wego zwiększania dawki w celu zminimalizowania częstości zdarzeń niepożądanych, dzięki czemu nie było przypadków przedwczesnej rezygnacji z leczenia. Wyniki wskazują, że dawkę 50 mg na dobę topiramatu i 400 mg na dobę walproinianu sodu można uważać za skuteczną i stosunkowo bezpieczną.

Wniosek

Dane uzyskane w opisywanym badaniu są kolejnym potwierdzeniem hipotezy, że stosowanie zarówno topiramatu, jak i walproinianu sodu to użyteczna metoda zapobiegania migrenie. Wprawdzie topiramatu jest znacznie droższym lekiem, a w wyniku jego przyjmowania mogą występować zaburzenia poznawcze, jednak niektórzy pacjenci mogą preferować zmniejszenie masy ciała występujące po leczeniu topiramatem niż jej zwiększenie w przypadku stosowania walproinianu sodu.

PIŚMIENNICTWO

- Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. Headache in clinical practice. 2nd edn. Martin Dunitz, Oxford 2002.
- Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–657.
- Victor M., Ropper A.H. Adams and Victor's principles of neurology. McGraw Hill Companies, New York 2001: 357–360.
- Rowland L.P. Merritt's neurology. 11th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, New York 2005: 941–962.
- Brandes J.L., Saper J.R., Diamond M. i wsp. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965–973.
- van der Kuy P.H., Lohman J.J. A quantification of the placebo response in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2002; 22: 265–270.
- Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine — current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 257–270.
- Silberstein S.D. Practice parameters: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754–762.
- Mathew N.T., Saper J.R., Silberstein S.D. i wsp. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 281–286.
- Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: A dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103–108.
- Mathew N.T., Rapoport A., Saper J. i wsp. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119–128.
- Freitag F.G., Collins S.D., Carlson H.A. i wsp. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652–1659.
- Von Seggern R.L., Mannix L.K., Adelman J.U. Efficacy of topiramate in migraine prophylaxis: a retrospective chart analysis. *Headache* 2002; 42: 804–809.
- Young W.B., Hopkins M.M., Shechter A.L., Silberstein S.D. Topiramate: a case series study in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2002; 22: 659–663.
- Edward K.R., Potter D.L., Wu S.-C., Kamin M., Hulihan J. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo controlled trials. *CNS Spectr.* 2003; 8: 428–432.
- Rosenfeld W.E. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin. Ther.* 1997; 19: 1294–1308.
- 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 (supl. 1): S3–S9.
- 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.
- Diener H.C., Tfelt-Hansen P., Dahlof C. i wsp. Topiramate in migraine prophylaxis: results from placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.* 2004; 251: 943–950.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostics criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (supl. 7): 1–96.
- Fleiss J.L. The design and analysis of clinical experiments. John Wiley & Sons, New York 1999: 263–289.
- Norusis M.J. SPSS regression models for Windows user's guide release 10.0. Chicago 1999.
- Gardner M.J., Altman D.G. Statistics with confidence. British Medical Association, London 1989.
- Wilding J., Van Gaal L., Rissanen A., Verduyck F., Fitchet M. OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28: 1399–1410.
- White H.S., Brown S.D., Woodead J.H., Skean G.A., Wolf H.H. Topiramate enhances GABA-mediated chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res.* 1997; 28: 167–179.
- Storey J.R., Calder C.S., Hurt D.E., Potter D.L. Topiramate in migraine prevention: a double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41: 968–975.
- Hering R., Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1992; 12: 81–84.
- Silberstein S., Freitag F.G. Preventive treatment of migraine. *Neurology* 2003; 60: S38–S48.
- Wheeler S.D., Carrazana E. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53: 234–236.
- Mathew N.T. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2001; 41 (supl. 1): S18–S24.
- Ewans R.W., Young W.B. Topiramate for headaches. *Headache* 2001; 41: 833–835.
- Mei D., Capuano A., Vollono C. i wsp. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomized double-blind versus placebo study. *Neurol. Sci.* 2004; 25: 245–250.