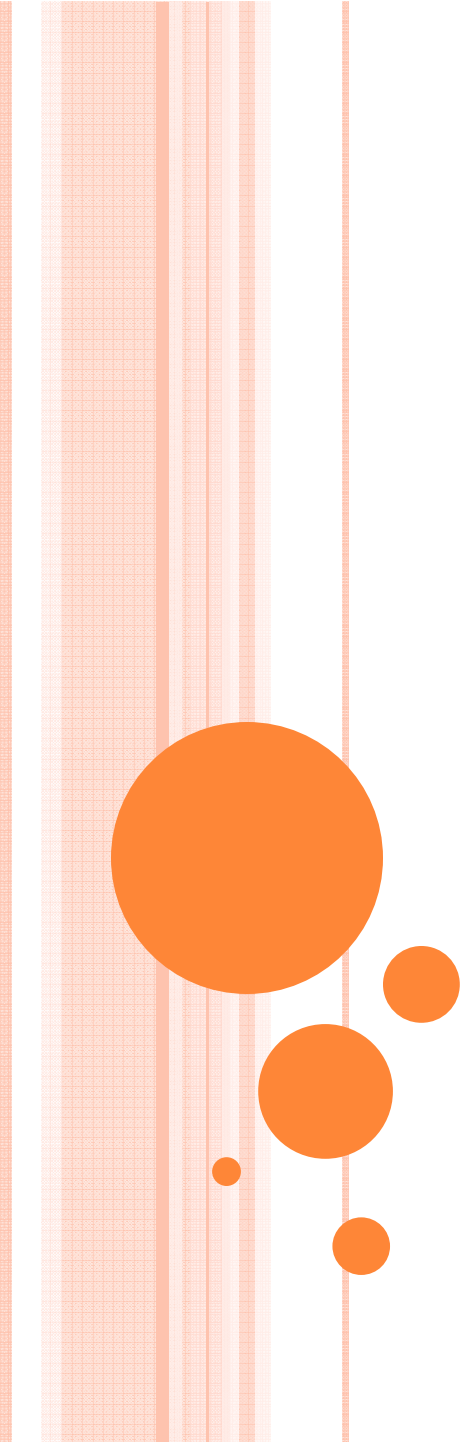




TOPIRAMATUL CA TRATAMENT IN MIGRENA SI EPILEPSIE

Headache. 2016;56(6):1081-1085

INTRODUCERE

- Antiepilepticele sunt folosite de prima intentie ca monoterapie in tratamentul pacientilor cu migrena, dar si a celor cu epilepsie si migrene.
- Acidul valproic si topiramatul si-au demonstrat eficienta in profilaxia migrenei.
- Topiramatul s-a dovedit util prin mecanismul sau de actiune, la pacientii care sufera de migrene episodice si paroxistice in cadrul epilepsiei; s-a stabilit ca in doza de 100mg reduce frecventa migrenelor cu 50%. (1)



INTRODUCERE

- Pacientii cu epilepsie au o incidenta mare a migrenelor, relatia dintre aceste doua sindroame fiind descrisa prima data in 1898. (2)
- Un studiu observational a remarcat ca migrena apare la 24% din pacientii cu epilepsie si la 23% din persoanele care au antecedente heredo-colaterale de epilepsie. (3)
- Migrena simpla afecteaza 18% din femeile si 6% din barbatii din Statele Unite (4)



TOPIRAMATUL-GENERALITATI

- Topiramatul este primul medicament aprobat in terapie pentru epilepsia partiala rezistenta la tratament.
- Topiramatul este **eliminat renal** si doar un procent mic este metabolizat hepatic, dozele necesitand ajustare la pacientii cu insuficienta renala.
- Cele mai comune **efecte adverse** sunt:
 - parestezii
 - scadere in greutate
 - cefalee
 - somnolenta
 - vertij
 - astenie.
- **In sarcina**, este clasificat in **categoria D** de risc, putand determina malformatii in primul trimestru.



PROPRIETATILE TOPIRAMATULUI IN PROFILAXIA MIGRENEI

- Se pare ca topiramatul **inhiba hiperexcitabilitatea neuronală**, inclusiv prin blocarea canalelor de sodiu.
- Prezinta efect antagonist asupra receptorilor glutamatergici.
- Activeaza canalele de calciu.
- Moduleaza actiunea receptorilor GABA.
- Inhiba selectiv activitatea anhidrazei carbonice pe izoenzimele II si IV.
- Se presupune ca topiramatul poate **modula semnalizarea trigeminovasculara** si astfel reduce senzatia la nivel central, scade semnalul la nivel cortical si moduleaza caile de transmitere pentru sensibilitatea nociceptiva (5)



PROPRIETATILE ANTICONVULSIVANTE ALE TOPIRAMATULUI

- Studiile initiale au sugerat ca topiramatul **blocheaza canalele neuronale de sodiu voltaj dependente**, asemenea anticonvulsivantelor clasice. (6)
- Modelele animale au aratat ca topiramatul creste influxul de clor GABA-dependent si astfel **scade excitabilitatea neuronală**. (7)
- Dupa expunerea prelungita la topiramat, s-a observat antagonizarea receptorilor AMPA si glutamat kainat ce au rol in **stabilizarea membranei neuronale**. (8)
- Efectul de **scadere a excitabilitatii neuronale** se pare ca este datorat efectului inhibitor al topiramatului asupra calelor de calciu cu poarta de voltaj de tip L. (9)



DOZAREA TOPIRAMATULUI IN MIGRENA

- Dozele de **50-100mg/zi** si-au dovedit eficacitatea in reducerea frecventei migrenelor.
- Revizuirea a patru mari studii controlate cu placebo au demonstrat reducerea semnificativa a migrenelor la administrarea topiramatului in doze de 200 mg/zi; totusi doua din aceste studii au demonstrat cresterea reactiilor adverse, fara a avea eficacitate superioara fata de doza de 100mg/zi (10,11).
- Pentru o tolerabilitate buna, topiramatul se administreaza in **doze progresive**, incepand cu **25mg/zi**.
- Pentru prevenirea migrenelor, se prefera administrarea in **doza unica, seara**.



DOZAREA TOPIRAMATULUI IN EPILEPSIE

- Doza recomandata in epilepsie este de **400mg/zi**, dar dozele mai mici ofera o aderenta mai buna la tratament. (12)
- Se prefera o strategie individualizata de titrare si monitorizare pentru a oferi cea mai buna tolerabilitate la cele mai mici doze. (13)
- Ca **monoterapie in tratamentul epilepsiei partiale, in doze de 100 mg/zi**, topiramatul si-a dovedit aceeaasi eficacitate ca acidul valproic sau carbamazepina. (14)



RAPORT DE CAZ 1

- Femeie, 22 de ani cu istoric de migrene episodice legate de menstruatie;
- Simptomatologie:
 - aura vizuala
 - epilepsie focala cu generalizare secundara
 - status epilepticus
- In adolescenta a fost tratata cu acid valproic dar a avut dificultati in a-l tolera si l-a intrerupt frecvent;
- La 19 ani a inceput tratamentul cu topiramat dar a mai facut ocazional crize;
- S-a dovedit utila asocierea topiramat cu phenytoin
 - absenta crizelor
 - rare aure vizuale (15)



RAPORT DE CAZ 2

- Femeie, 43 de ani;
- Istoric de migrene episodice cu aura vizuala si senzoriala;
- A prezentat o criza focala cu generalizare secundara;
- Dupa initierea topiramatului si mentinerea la 100mg/zi, pacienta a avut 3 migrene si nici o criza in 6 luni.



CONCLUZII

- Datorita mecanismului amplu de actiune si beneficiului dovedit in multiple sindroame epileptice, topiramatul poate fi administrat de prima intentie la pacientii nou-diagnosticati cu epilepsie.
- Datorita eficacitatii demonstrate, topiramatul poate fi folosit de prima linie in profilaxia cefaleei din migrena.
- Tolerabilitatea buna si eficacitatea il considera favorit in comparatie cu alte anticonvulsivante eficiente in migrena (acid valproic si gabapentin).



REFERINTE

1. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015;35:51–62.
2. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav*. 2003;4:S13-S24.
3. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44:2105–2110.
4. Garza I, Schwedt TJ, Robertson CE, Smith JH. Headache and other craniofacial pain. In: Bradley WG, et al. eds. *Neurology in Clinical Practice*, 7th ed. Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann Elsevier; 2016:1686–1719
5. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: A double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992;12:81–84.
6. DeLorenzo RJ, Sombati S, Coulter DA. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl. 1):S40-S44.
7. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res*. 1997;28:167–179.
8. Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: Blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl. 1):S10-S16.
9. Skradski S, White HS. Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl. 1):S45-S47.
10. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl. 1):S52-S60. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis. *J Neurol*. 2004;251:943–950.
11. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: A randomized, placebo-controlled, doubleblind, 12-week pilot study. *Clin Therapeutics*. 2006;28:1002–1011.
12. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al; EPMN-106/INT-28 Investigators. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:214–222.
13. Sankar R, Ramsay E, McKay A, Hulihan J, Wiegand F. A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice. *Epilep Behav*. 2009;15:506–512.
14. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: Double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:165–175.
15. Milligan TA, Bromfield E. A case of "migralepsy." *Epilepsia*. 2005;46(Suppl. 10):2–6.
16. Colombo B, Dalla Libera D, Volonté MA, et al. A new case confirming the existence of this migraine complication and proposing therapy. *Neurol Sci*. 2013;34:1465–1466.

