

ANTICONVULSIVANTES: PROFILAXIS DE MIGRAÑA

Eduardo Palacios MD*, Oscar Pradilla MD**

Resumen

Múltiples medicamentos han sido utilizados en la profilaxis de la migraña y dentro de estos los anticonvulsivantes como el ácido valproico, topiramato y gabapentín han demostrado utilidad en la disminución del número y severidad de los ataques en cerca del 50%. Sus mecanismos de acción involucran interacciones con los canales de Na, K, Cl, Ca y neurotransmisores como glutamato, GABA y Ca, mediante las cuales los AC regulan la hiperexcitabilidad cortical y la disregulación neuromoduladora que constituyen las principales alteraciones fisiopatológicas en la migraña. Entre los AC el ácido valproico posee mayor acción profiláctica y similar efectividad a la lograda con propranolol. Ninguno puede considerarse de elección y la individualización del paciente es la principal guía para la selección del tipo de fármaco profiláctico.

Palabras clave: migraña, profilaxis, anticonvulsivantes, ácido valproico, gabapentín, topiramato.

Abreviaturas: MG, migraña; AC, anticonvulsivantes; GABA, ácido gamma-aminobutírico; AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalone propiónico; AVP, ácido valproico; TPM, topiramato; GPT, gabapentín; LTG, lamotrigina.

Abstract

Various types of medications have been used for migraine prophylaxis. Amongst them anticonvulsants (AC) such as valproic acid, topiramate and gabapentin have shown to be effective in reducing the frequency and severity of migraine attacks by nearly 50%. Mechanisms involve interactions of the Na, K, Cl, Ca channels and neurotransmitters such as glutamate, GABA and Ca, by which AC regulate cortical hyper-excitability and neuromodular dysregulation the main alterations to the pathophysiology of migraine. Among ACs, valproic acid has the most significant prophylactic action and is as effective as propranolol. None can be considered the preferred therapy and individual evaluation of patients is the main guide to select the appropriate prophylactic medication.

Key words: migraine, prophylaxis, anticonvulsants, valproic acid, gabapentin, topiramate.

Introducción

A principios del siglo XIX se consideró la MG como una forma de epilepsia,^{1,2} pero en la actualidad está claro que son dos entidades diferentes con ciertas similitudes clínicas que comparten algunos mecanismos fisiopatológicos. El empleo de AC como medicamentos profilácticos en la MG se inició des-

pués del trabajo publicado por Sørensen en 1988³ en el cual evalúa y reporta la efectividad del valproato en esta patología.

Varios mecanismos fisiopatológicos (**Tabla 1**) presentes en la MG también se encuentran en la epilepsia a nivel molecular, sináptico y en el funcionamiento de las redes neurales. El más importante es el desbalance entre la actividad excitatoria del glutamato y la inhibitoria del GABA evidenciado por la presencia de episodios recurrentes de disfunción neurológica reversible.²

Fecha recibido: febrero 5 de 2008 - Fecha aceptado: marzo 25 de 2008

* Jefe del servicio de neurología, Hospital de San José. Profesor Titular y jefe de cátedra de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

** Residente II de neurología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. Colombia.

Tabla. I Posibles mecanismos fisiopatológicos compartidos por la migraña y la epilepsia**Nivel molecular y sináptico**

- Funcionamiento anormal de los canales de Na⁺ dependientes de voltaje.
- Funcionamiento anormal de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje.
- Disminución de la inhibición mediada por el GABA a nivel presináptico y/o postsináptico.
- Aumento de la actividad excitatoria del glutamato a nivel presináptico y/o postsináptico.

Nivel redes neurales

- Disminución del umbral de excitación neural.
- Disminución del umbral para la inducción de cambios relacionados con la excitabilidad neuronal (sensibilización).

Tomado y traducido de: Antiepileptic drugs in migraine from clinical aspects to cellular mechanisms. Calabresi P, Galletta F, Rossi C et al. Trends in Pharmacological Sciences Vol 28, No.4 2007.

Los mecanismos de acción de los AC en la profilaxis de la MG son menos claros que en la epilepsia, incluso algunos se desconocen o no se comprenden en su totalidad. El resultado final de la acción de los AC es la modulación de la neuroconducción al alterar la actividad de los canales iónicos Na⁺, K⁺, Cl⁻, y Ca²⁺, así como la síntesis o el metabolismo de los neurotransmisores para regular la actividad o el metabolismo de los receptores pre y postsinápticos de los neurotransmisores.^{1,4} Estas alteraciones sobre los canales iónicos en oportunidades ha llevado a considerar la MG dentro del grupo de las canalopatías. Un hallazgo interesante en el uso de los AC en la profilaxis de la MG es que no todos presentan una respuesta similar e incluso algunos no son efectivos. El objetivo de esta revisión es mostrar la evidencia del efecto de los AC en la profilaxis de la MG.

AC y su mecanismo de acción en la profilaxis de la MG

El mecanismo final de los AC para producir su efecto profiláctico es la disminución de la hiperexcitabilidad cortical y la corrección de la disregulación neuromoduladora.^{5,6} Los AC se caracterizan por actuar y producir efecto en más de un lugar, tanto a nivel del sistema nervioso central como del periférico. Como no existe completo conocimiento de los mecanismos de acción se han utilizado en MG

basados en ensayo y error. A nivel de los nervios periféricos se considera que los AC alteran la excitabilidad y la conductancia regulando la síntesis, expresión y actividad de los canales de Na⁺ voltaje dependientes; a nivel central los canales de Na⁺ están relacionados con la sensibilización e hiperexcitabilidad del sistema trigémino-cervical, pero la acción a este nivel no es suficiente para producir el efecto profiláctico en MG, y se comprueba en la efectividad de la carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína en controlar el dolor neuropático y su poca utilidad en la profilaxis de la MG; lo que podría explicarse por una mayor selectividad de estos AC hacia los canales de Na⁺ periféricos que a los centrales o las interacciones inadecuadas con otras alteraciones iónicas relacionadas con la MG.^{1,7}

A nivel central los AC actúan corrigiendo la disregulación entre la acción inhibitoria del GABA y la excitatoria del glutamato; la mayoría ejercen su efecto anticonvulsivante y profiláctico en MG por acción sobre estos dos neurotransmisores. El GABA con su acción postsináptica sobre los receptores GABA-a y GABA-b (canales que están relacionados con la producción y perpetuación del dolor a nivel central² activan los canales de Cl⁻ permitiendo su ingreso a la célula y sacando K⁺ de la misma, lo que lleva a una hiperpolarización de la membrana controlando así la conducción neuronal.^{8,9} El efecto neuromodulador

del GABA sobre su receptor a nivel del grupo de neuronas localizadas en el núcleo ventral postero-medial es el de mayor importancia ya que regula la actividad del centro de relevo para la propagación del estímulo nociceptivo al cortex.¹⁰ El AVP, TPM y GPT comparten otra acción sobre el GABA modulando su síntesis y degradación.⁴

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio relacionado con la producción y propagación del impulso nervioso. En la MG se considera que el aura es facilitada por la activación de los receptores N-metil-d-aspartato relacionados con glutamato¹¹ y la sensibilización central que lleva a la cronicidad del dolor también esta mediada por éste.⁴ La acción directa del glutamato sobre los receptores AMPA y Ca²⁺ tipo L induce la transmisión del impulso nociceptivo en las redes neurales y los canales de Ca²⁺ tipo T participan en la sincronización tálamo-cortical de los impulsos sensitivos y nociceptivos.¹² El AVP, TPM y LTG poseen gran actividad moduladora sobre el glutamato, pero esta última no ha demostrado efecto satisfactorio en la profilaxis de la MG.^{4,11,13}

Los canales de Ca²⁺ voltaje dependientes tipo L y N presinápticos y los canales P/Q son otro sitio de acción importante de los AC en la profilaxis de MG; están relacionados en forma directa con la vasodilatación dural y la liberación del péptido genéticamente relacionado de la calcitonina que facilita este proceso.⁴ A nivel de la sustancia gris periacueductal los canales P/Q se encargan en parte de la modulación de la nocicepción trigeminal; a nivel periférico los canales de Ca²⁺ expresan la subunidad $\alpha_2\delta$ responsable de facilitar la alodinia.^{4,7,14} El GPT y TPM modulan los canales de Ca²⁺ en forma directa y por medio del control de la actividad glutaminérgica.^{4,15}

En resumen, es claro que las múltiples interacciones de los AC con los canales iónicos Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Ca²⁺, así como los neurotransmisores GABA, glutamato y Ca²⁺ a nivel pre y postsináptico son los principales mecanismos responsables de lograr el control de la disregulación neuromoduladora y la hiperexcitabilidad cortical presentes en la MG;

podría decirse que a mayor número de niveles de acción del medicamento utilizado, mejor respuesta profiláctica produce en el paciente.

Recomendaciones sobre el uso de AC en la profilaxis de la MG

La elección de un AC como medicamento en la profilaxis de MG debe realizarse con base en la efectividad demostrada, el número, frecuencia y severidad de los efectos adversos, teratogenicidad, comorbilidad con epilepsia o trastornos del estado del ánimo, además de evaluar los efectos de otros fármacos de primera línea como amitriptilina y propranolol. Recordar siempre que cada paciente es diferente, por tanto la selección del medicamento dependerá de las características de cada individuo en particular.

El tiempo de la profilaxis no debe ser inferior a seis meses, no existen suficientes datos que expliquen cómo y cuándo suspender estas medicaciones. Loder¹⁶ reporta hasta 75% de reactivación e incremento de los ataques al suspenderse el profiláctico administrado, sin importar el grupo farmacológico al que pertenezca, lo cual podría explicarse por la teoría de las alteraciones en los canales iónicos de Na⁺, Cl⁻, K⁺ y Ca²⁺.

En la **Tabla 2** se agrupan los AC con respecto a su efecto profiláctico en migraña.^{1,13,17,18} La recomendación de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicada en 2008 clasifica los medicamentos utilizados en la profilaxis de la MG en cinco grupos en relación con su efectividad, recordando que no todos los AC están incluidos. El primer grupo se considera más efectivo.

Ácido valproico (AVP)

Es el AC con mayor número de estudios clínicos disponibles y el único con suficiente soporte científico y estadístico de eficacia en la profilaxis de MG en el momento. Es un inhibidor de la GABA-aminotransferasa e inductor de la ácido glutámico-

Tabla 2. Anticonvulsivantes y efectividad profiláctica en la migraña

Efectividad demostrada (Grupo)	Sin efectividad (Grupo)
Ácido valpróico y moléculas derivadas (1) Gabapentín (2)	Carbamazepina (5) Oxcarbazepina Fenitoína (5) Lamotrigina (5) Vigabatrín
Con efectividad descrita pero sin suficiente soporte científico (Grupo)	
Topiramato (3 ^a) Zonizamida (3) Levetiracetam (3)	
Grupos de efectividad - AAN	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia moderada-alta, efectos adversos leves-moderados, adecuado soporte científico de efectividad. 2. Menor eficacia que el grupo I o soporte científico de eficacia limitado, efectos adversos leve-moderados. 3. Eficacia descrita por experiencia clínica pero sin soporte científico adecuado. 4. Eficacia moderada-alta pero con efectos adversos moderados-severos. 5. Sin eficacia mayor al placebo. 	

descarboxilasa, lo que se traduce en un incremento de las concentraciones de GABA y una disminución de las de glutamato. Ejerce efectos directos e indirectos sobre los neurotransmisores regulando la neuroconducción^{19,20} y es el AC con mayor nivel de interacción en la profilaxis de MG, a pesar de que no todos los mecanismos de acción del AVP son conocidos. Se les atribuye similar eficacia en profilaxis de MG al AVP y moléculas derivadas.

Se han utilizado dosis desde 250 hasta 2.500 mg/día con el objetivo de lograr niveles séricos del medicamento entre 50 y 100 µg/mL. Aunque no existe una relación directa entre estos los niveles y el efecto profiláctico, Kinze²¹ reporta una mejor acción y tolerancia con niveles de 50 µg/mL. Recomiendan iniciar con 250 mg vía oral cada doce horas e incrementar hasta 1.000 mg/día sin sobrepasar este límite.²² Nosotros recomendamos iniciar con 250 mg en la noche vía oral, mantener esta dosis durante un mes e incrementarla solo cuando hay respuesta

inadecuada. En general hemos obtenido buenos resultados con dosis no mayores de 750 mg; Taylor y Goldstein²³ realizan la misma apreciación, iniciar con dosis bajas para luego aumentarlas, ya que no todos los pacientes van a requerir dosis elevadas.

Al AVP se le atribuye similar eficacia que el propranolol¹⁸ metoprolol y flunarizina²⁴ más no ha sido posible demostrar superioridad en relación con la profilaxis de MG.^{24,25,26,27} Kinze anota una mejor respuesta terapéutica cuando otros medicamentos han fallado.²¹ La reducción en la frecuencia de los ataques oscila entre 50 y 80%^{18,28,29} y ha demostrado utilidad en la profilaxis de MG con o sin aura y migraña transformada.^{22,25,26,29,30}

Los efectos secundarios agudos y a largo plazo del AVP constituyen la principal limitación para su utilización,^{18,28,29,31,32} como son dispepsia (25%), náusea (42%), alopecia (31%), temblor (28%), somnolencia y astenia (25%), aumento de peso (19%) y

otros menos frecuentes como hepatotoxicidad, falla hepática (aunque rara se recomienda no administrar en pacientes menores de doce años pues el riesgo decrece con la mayor edad; se considera de 1:100.000 pacientes tratados como monoterapia y 1:15.000 con terapia combinada,³² síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, alteración en los factores de coagulación y pancreatitis. La náusea es el efecto adverso menos tolerado y más común en los estudios con divalproato sódico.¹⁸

El aumento de peso es desagradable y a menudo perdura después de suspender el medicamento; se recomienda no asociarlo con amitriptilina en terapia combinada por el riesgo de inducir un mayor incremento.³² La alopecia transitoria con posterior crecimiento de pelo más delgado y ondulado puede aparecer a los tres meses de tratamiento y se resuelve con la suspensión.³² A pesar de estos efectos adversos el porcentaje de abandono del tratamiento por estas causas es solo del 8 al 13%.²⁹ Se recomienda realizar exámenes paraclínicos para evaluar la función hepática, hemograma antes de iniciar el medicamento y control a los dos meses del nivel sérico del fármaco. No es necesario realizar exámenes paraclínicos de seguimiento en forma rutinaria.¹⁷

El uso de AVP en pacientes en edad fértil requiere la administración de ácido fólico (0,4 mg/día) para disminuir el riesgo de teratogenicidad (principalmente defectos del tubo neural) en caso de embarazo, que es hasta de 3,8% (con dosis >1.000 mg/día).^{27,33} A diferencia de otros AC el AVP no interfiere con la eficacia de los anticonceptivos orales.²⁷

Topiramato (TPM)

Este derivado de la D-fructosa es diferente en su estructura a los demás AC y el segundo con mejores niveles de acción en la profilaxis de MG,¹ estudios placebo controlados abiertos, doble-ciego y triple-ciego han demostrado su eficacia con una disminución del 50% en la frecuencia de las crisis^{1,4} sin modificación de los síntomas relacionados con el aura,²² sin embargo, está clasificado como grupo

tres por la AAN¹³ es decir, se requieren estudios con mejor diseño y peso estadístico para poder establecer su clara eficacia como medicamento profiláctico. El grupo de Cochrane formula la misma recomendación.¹⁸

En el estudio doble-ciego, placebo-controlado publicado por Storey,³⁴ 26% de los pacientes del grupo de TPM lograron una reducción del 50% en la frecuencia de los ataques (P=0,004) comparada con 9,5% del grupo placebo, administrando una dosis promedio de 125 mg/día (rango 25 a 200 mg/día), pero el bajo número de pacientes incluidos (n=40) no permitió extrapolar estos resultados al resto de la población con certeza. Silberstein³⁵ en el 2004 realizó una revisión de los estudios de profilaxis de MG con TPM identificando una disminución de las crisis alrededor del 50% en la mitad de los pacientes.

Las dosis sugeridas de TPM son 100 y 200 mg/día, pero el porcentaje de pacientes que logran efectividad con la última no es estadísticamente significativo para recomendar su uso y se incrementan en forma significativa los efectos secundarios, por lo que 100 mg/día (50 mg cada 12 horas vía oral) de TPM parece ser la dosis con mejor efecto profiláctico y tolerancia.^{34,35,36,37} Al igual que el AVP, el TPM ha demostrado superioridad ante el placebo, pero no frente al propanolol.³⁸ Los inconvenientes del uso del TPM son el tiempo necesario (entre cuatro y ocho semanas) para llegar a dosis recomendada de 100 mg/día y la frecuencia de efectos secundarios desagradables. Estos se presentan entre 3 y 10% de los pacientes y están casi siempre relacionados con la dosis administrada y la duración del tratamiento. Los principales^{34,35,36,37} son parestesias (40-60%), hipoestesia, fatiga (8%), dolor abdominal y náusea (12%), dificultad para concentrarse (10-20%), alteraciones en la memoria y el lenguaje, insomnio (4%) o somnolencia (6%), disminución del apetito, anorexia (21%), disgeusia (37%), pérdida de peso (20-50%) y depresión (4%). En relación con la pérdida de peso, el mecanismo por el cual el TPM lo induce no es claro en el momento (postulan la inhibición de la lipoproteín lipasa como responsable³⁹). No existen

datos claros que permitan predecir el porcentaje de peso que puede llegar a perder el paciente, pero es mayor en obesos y mujeres.³⁶ Storey³⁴ informó una reducción de ± 2.5 k promedio y los porcentajes de pérdida de peso reportados en otros estudios incluidos los relacionados con epilepsia oscilan entre 2 y 7%. Dos de cada diez pacientes pueden perder más del 5% del peso corporal.^{37,40} Otros efectos secundarios descritos poco frecuentes son litiasis renal y glaucoma; el abandono del tratamiento por intolerancia está reportado alrededor de 10%.²⁸

El uso de TPM en el embarazo es inseguro ya que se han descrito en animales malformaciones y agenesias óseas con dosis bajas de 300 mg/día en monoterapia. Aunque los datos actuales sobre el uso de los nuevos AC en el embarazo no permiten definir con claridad el riesgo sobre el feto, la recomendación es evitar su uso durante este período.^{41,42}

Gabapentín (GPT)

Un perfil interesante se evidencia al estudiar al GPT en dolor neuropático, epilepsia y ahora MG debido a sus características farmacológicas; químicamente es un análogo del GABA pero que no ejerce su mecanismo de acción por medio de los receptores GABA-a y GABA-b sino que induce la liberación del GABA por mecanismos desconocidos, pero sin relación con el transporte vesicular. Modula la actividad de los canales de Na⁺ y Ca²⁺ relacionados con la nocicepción (benéfico en pacientes con alodinia) y regula la actividad del sistema glutaminérgico. Los efectos adversos son leves y transitorios, su unión a proteínas e interacción con otros medicamentos es casi nula; el abandono por efectos adversos es bajo por lo que se convierte en una buena opción farmacológica a considerar.^{1,5,20,43,44}

De todos los estudios de AC y profilaxis en MG los relacionados con la efectividad del GPT son los más contradictorios, han demostrado y negado efectividad frente al placebo. La AAN¹³ lo clasifica dentro del grupo dos y Cochrane basado en los dos mejores estudios realizados con GPT (Mathew 2001

y Di Trapani 2000)^{44,45} recomienda su uso en aquellos casos de difícil manejo con las terapias de primera línea gracias a su buena tolerancia y seguridad.¹⁸

Las dosis utilizadas en los estudios van desde 300 hasta 2.400 mg/día (dosis promedio de 1.200 mg/día). A pesar de que puede iniciarse con 300 mg cada ocho horas, recomendamos comenzar con 300 mg/noche vía oral y adicionar 300 mg cada siete días hasta llegar a 300 mg cada ocho horas. Así disminuye el mareo y mejora la tolerancia del paciente al tratamiento; después se mantiene esta dosis durante un mes para evaluar el resultado y se podrá incrementar si no se ha logrado el efecto deseado. Se han reportado dosis eficaces desde 1.200 hasta 2.400 mg/día,^{44,45,46} pero tampoco existe una correlación clara entre dosis y efecto profiláctico; su efectividad es 40 a 50% menor que la lograda con AVP e igual o levemente inferior con TPM.^{5,17,27,47}

Los efectos adversos se reportan entre 10 y 13% de los pacientes, similar a la informada con otros AC pero en general son menores en número y severidad,^{18,45,46,48} estos son: mareo (25%), somnolencia (24%) y astenia (22%). Con los datos actuales es imposible tener una clara visión sobre la efectividad del GPT en la profilaxis de MG como monoterapia, pero podría ser útil como medicación coadyuvante.

Conclusión

Existen diversas opciones farmacológicas y no farmacológicas para la profilaxis de la MG. Dentro de las primeras los AC son una opción interesante teniendo en cuenta la fisiopatología de la MG y la manera cómo se instaura la cronicidad de los ataques con sensibilización central al dolor; se ha demostrado su efectividad en diversos estudios clínicos con el AVP, GPT y TPM que favorecen su empleo. En nuestra experiencia las dosis que aplicamos para lograr una disminución efectiva de los ataques y control del dolor son menores que las descritas en los estudios clínicos; elegimos estos medicamentos cuando otros como el propranolol o la amitriptilina no han sido efectivos después de dos meses de tratamiento o si

los efectos secundarios son intolerables o existe una contraindicación en el paciente. El costo elevado del fármaco para algunos pacientes es limitante en algunas oportunidades en nuestro medio.

Al observar la gran lista de medicamentos que se usan o se emplearon para la profilaxis de MG, nos confirma el concepto de que en la actualidad no existe una opción farmacológica ideal para esta patología. Debido a su alta incidencia y prevalencia, al alto costo que implica su manejo, a la discapacidad que produce y al deseo de que ese insoportable dolor no se repita, continuarán como hasta el momento las investigaciones en este campo.

Referencias

- Cutrer FM. Antiepileptic drugs: how they work in headache. *Headache*. 2001 Nov-Dec;41 Suppl 1:S3-10.
- Post RM, Silberstein SD. Shared mechanisms in affective illness, epilepsy, and migraine. *Neurology*. 1994 Oct;44(10 Suppl 7):S37-47.
- Sørensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 1988 Oct;78(4):346-8.
- Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Apr;28(4):188-95.
- Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. *Headache*. 2007 Apr;47 Suppl 1:S52-7.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
- Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med*. 2004 Jul;10(7):685-92.
- Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology*. 1998 Oct;38(3):139-44.
- Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:S63-70.
- Goadsby PJ. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Sep;4(9):741-50.
- Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S66-72.
- Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:S71-80.
- Silberstein SD. 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 Sep 26;55(6):754-62.
- Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci*. 2001 Mar 15;21(6):1868-75.
- Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU. Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type Ca²⁺ channels. *Neuropharmacology*. 2004 Apr;46(5):743-9.
- Evans RW, Loder E, Biondi DM. When can successful migraine prophylaxis be discontinued? *Headache*. 2004 Nov-Dec;44(10):1040-2.
- Rapoport AM, Bigal ME. Migraine preventive therapy: current and emerging treatment options. *Neurol Sci*. 2005 May;26 Suppl 2:s111-20.
- Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003226.
- Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997 Apr;17(2):93-100.
- Graff-Radford SB. Migraine Prophylaxis. *Clin Fam Pract*. Sep 2005;7(3):445-62.
- Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G. Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study. *Headache*. 2001 Sep;41(8):774-8.
- Frediani F. Anticonvulsant drugs in primary headaches prophylaxis. *Neurol Sci*. 2004 Oct;25 Suppl 3:S161-6.
- Taylor K, Goldstein J. High-dose versus low-dose valproic acid as a prophylactic medication. *Headache*. 1996 Sep;36(8):514-5.
- Members of the task force: Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):560-72.
- Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):647-51.
- Rothrock JF, Mendizabal JE. An analysis of the "carry-over effect" following successful short-term treatment of transformed migraine with divalproex sodium. *Headache*. 2000 Jan;40(1):17-9.
- Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002 Sep;22(7):491-512.
- D'Amico D. Antiepileptic drugs in the prophylaxis of migraine, chronic headache forms and cluster headache: a review of their efficacy and tolerability. *Neurol Sci*. 2007 May;28 Suppl 2:S188-97.

29. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992 Apr;12(2):81-4.
30. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006 Apr;46(4):642-8.
31. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, Rapoport AM, Silber CJ, Deaton RL. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol*. 1995 Mar;52(3):281-6.
32. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache*. 1996 Oct;36(9):547-55.
33. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol*. 2002 Sep;22(3):299-308.
34. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001 Nov-Dec;41(10):968-75.
35. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci*. 2004 Oct;25 Suppl 3:S244-5.
36. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005 Apr;45 Suppl 1:S57-65.
37. Peres MF, Mercante JP, Tanuri FC, Nunes M, Zukerman E. Chronic migraine prevention with topiramate. *J Headache Pain*. 2006 Sep;7(4):185-7.
38. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*. 2007 Mar;47(3):402-12.
39. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):961-6.
40. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S42-52.
41. Cissoko H, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E. [New antiepileptic drugs in pregnancy: outcome of 12 exposed pregnancies] *Therapie*. 2002 Jul-Aug;57(4):397-401.
42. Vila Cerén C, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P, Martínez Nadal S. [Topiramate and pregnancy. Neonate with bone anomalies] *An Pediatr (Barc)*. 2005 Oct;63(4):363-5.
43. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Lamoureux D, Mattson RH. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol*. 1996 Jan;39(1):95-9.
44. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001 Feb;41(2):119-28.
45. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter*. 2000 May-Jun;151(3):145-8.
46. Buchanan TM, Ramadan NM. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):188-98.
47. Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. New and emerging prophylactic agents for migraine. *CNS Drugs*. 2002;16(9):611-34.
48. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine *Trends Pharmacol Sci*. 2006 Aug;27(8):410-5.

