



Rola walproinianów w migrenie i pokrewnych bólach głowy

The role of valproates in migraine and related headaches

WOJCIECH KOZUBSKI¹, ANTONI PRUSIŃSKI²

Z: 1. Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
2. Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Łodzi

STRESZCZENIE. *W artykule omówiono możliwości zastosowania kwasu walproinowego i jego soli w leczeniu profilaktycznym samoistnych bólów głowy. Szczególną uwagę poświęcono leczeniu profilaktycznemu w migrenie, przedstawiając wyniki zarówno pilotażowych, jak i kontrolowanych badań nad zastosowaniem walproinianów w profilaktyce choroby. Wspomniane są także próby terapii innych idiopatycznych bólów głowy: bólu głowy klasterowego, bólu głowy o typie napięciowym i przewlekłego codziennego bólu głowy, za pomocą soli walproinowych. W zakończeniu autorzy przedstawiają możliwe objawy uboczne stosowania walproinianów.*

SUMMARY. *Possibilities of valproic acid and its salts administration in the preventive treatment of spontaneous headaches are discussed in the paper. Particular attention is paid to the preventive treatment in migraine, and results of pilot studies and controlled trials on the application of valproates in the prevention of this condition are reported. Attempts at VPA treatment of other idiopathic headaches (cluster headache, tension headache, and chronic daily headache) are also briefly outlined. Finally, possible side effects of the treatment are presented.*

Słowa kluczowe: kwas walproinowy / migrena / bóle głowy
Key words: valproic acid / migraine / headaches

Kwas walproinowy i jego sole zostały wprowadzone do leczenia napadów padaczkowych w 1967 r. Wśród podstaw patofizjologicznych zastosowania leku w padaczce podkreśla się jego wpływ na neurotransmisję GABA-ergiczną [3, 34, 35]. Kwas gamma-aminomasłowy (GABA) jako neurotransmitter, a także jego mimetyki oraz czynniki podwyższające stężenie kwasu wywierają hamujący wpływ na przewodzenie w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) ssaków [27]. Kwas walproinowy oraz jego dwu- i jednowartościowe sole poprzez hamowanie rozkładu GABA, pobudzanie jego syntezy i uwalniania, a także stymulację postsynaptycznego oddziaływania receptowego GABA, wywierają hamujący wpływ

na szerzenie się wyładowań w o.u.n. Efekty te wyzwalane są przede wszystkim poprzez hamowanie transaminazy GABA przez kwas walproinowy [10]. Oddziaływanie przeciwpadaczkowe posiada również jeden z metabolitów kwasu: 2-en-kwas walproinowy, powodujący nagromadzenie się GABA w warunkach *in vivo* [34]. Inne potencjalne mechanizmy przeciwpadaczkowe kwasu walproinowego obejmują jego bezpośrednie oddziaływanie błonowe w układzie nerwowym, hamowanie zjawiska *kindling* oraz redukcję wyzwalanego przez asparaginiany pobudzenia transmisji w o.u.n. [3, 35]. Wymienione cechy kwasu walproinowego i jego soli sprawiły, że walproiniany od połowy lat osiemdziesiątych uznane zostały za leki

przeciwpadaczkowe pierwszego rzutu, zwłaszcza w leczeniu napadów maksymalnych pierwotnie uogólnionych [28].

Prawdopodobne lub choć możliwe związki migreny z padaczką pojawiają się w pracach klasyków neurologii końca XIX i początków XX wieku [za: 33]. W pracach tych niejednokrotnie zwracano uwagę na istotnie większe, niż wynikałoby to z rozpowszechnienia obu chorób w populacji ogólnej, współistnienie padaczki i migreny [za: 33]. Podkreślano zarówno większą, niż przypadkowa, częstość występowania padaczki u pacjentów z migreną, jak i na znamienne zwiększoną częstość pojawiania się napadów migrenowych u chorych na padaczkę [1, 9, 25]. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych wiele z tych spostrzeżeń zakwestionowano [2, 7, 23] podkreślając, że mniemanie o zwiększonej częstości współwystępowania migreny i padaczki jest prawdopodobnie skutkiem błędnego postrzegania omdleń u chorych z migreną jako napadów padaczki [24].

W nowszych pracach ponownie powracają – tym razem dobrze udokumentowane metodologicznie – spostrzeżenia potwierdzające znamienne większe niż przypadkowe współistnienie obu chorób [26]. Podłożem patofizjologicznym zjawiska może być, jak wyjaśniają autorzy badań epidemiologicznych, tworzenie się ognisk epileptogennych w efekcie niedokrwienia w napadach migreny aurycznej, lub – z drugiej strony – uszkodzenie układu trójdzielno-naczyniowego w mechanizmie napadów padaczkowych [za: 33].

Związki migreny i padaczki podkreślane były – oprócz podłoża epidemiologicznego – na podstawie obecności zmian napadowych o różnej morfologii w zapisie EEG, występujących u pacjentów z migreną [8, 41]. W efekcie dalszych badań ustalono, że zmiany elektroencefalograficzne nie mają ani powtarzalnego czy znamiennego dla migreny obrazu, ani istotnego w patofizjologii choroby, czy też chociażby w jej rozpoznaniu – znaczenia [za: 33].

Wymienione wyżej spostrzeżenia i fakty stworzyły przesłanki do zastosowania leków

par excellence przeciwpadaczkowych w profilaktyce migreny. Podejmowane próby profilaktyki napadów migrenowych za pomocą karbamazepiny, mizodinu czy hydantoinalu w połączeniu z dihydroergotaminą były – w świetle współczesnych metod badawczych – nie dość kontrolowane. Dysponujemy przez to niewielką ilością dobrze ugruntowanych metodologicznie prac.

Pierwsze wzmianki o możliwości zastosowania kwasu walproinowego w leczeniu profilaktycznym migreny pojawiły się w pracy Fontanariego z 1977 r. [za: 22], a w niedługi czas później – w pracy Herrschafa, w 1981 r. [15]. Propozycje obu autorów – oparte skądinąd na doświadczeniach w niewielkich grupach pacjentów – nie wzbudziły istotnego zainteresowania i nie spowodowały powszechnego zastosowania walproinianów w profilaktyce migreny.

W 7 lat po opublikowaniu pracy Herrschafa, Sorensen [39] przedstawił wyniki swoich badań nad zastosowaniem kwasu walproinowego w wielomiesięcznej profilaktyce migreny u pacjentów opornych na inne sposoby leczenia, uzyskując wyraźną poprawę u większości leczonych. Podobne wyniki – również u chorych bezskutecznie leczonych uprzednio innymi preparatami – uzyskał Visvanathan i wsp. [40]. Pierwsza praca oparta na dużym materiale klinicznym pojawiła się w początku lat dziewięćdziesiątych – Moore lecząc chorych z migreną dawkami leku porównywalnymi do stosowanych w padaczce [750–2000 mg/dz] uzyskał u większości pacjentów ponad 50% poprawę stanu zdrowia, przy jednoczesnym narastaniu skuteczności leczenia w czasie wielomiesięcznej terapii [31].

Pierwsze badanie kontrolowane – w skrzyżowanej, podwójnie ślepej próbie metodologicznej nad zastosowaniem walproinianu sodu w migrenie – przeprowadzili Hering i Kuritzky [11]. Uzyskano wyraźną przewagę walproinianu nad placebo zarówno w odniesieniu do częstości, jak i czasu trwania oraz nasilenia napadów. Wart podkreślenia wydawał się fakt szczególnie korzystnego oddziaływania leku na ciężkie napady.

Praca ta uwypukla szereg zagadnień i problemów, które stały się źródłem kontrowersji i dyskusji w następnych, kontrolowanych badaniach nad zastosowaniem kwasu walproinowego i jego soli w profilaktyce migreny i innych samoistnych bólów głowy.

W omawianej pracy autorzy nie znaleźli znamiennej korelacji pomiędzy efektem klinicznym leku a jego stężeniem w surowicy. Zwrócono również po raz pierwszy – przy zastosowaniu leku u chorych z migreną – uwagę na pojawiające się u pacjentów dyspeptyczne objawy uboczne.

Wyniki przeprowadzanych i publikowanych w następnych latach prac dotyczących poruszanego zagadnienia nie budziły zwykle wątpliwości co do korzystnego wpływu kwasu walproinowego i jego pochodnych na zarówno częstość napadów migreny, jak i pojawianie się objawów towarzyszących: mdłości, wymiotów, fono- i fotofobii [17, 18, 19, 36, 38]. Autorzy wymienianych prac podkreślają narastanie korzystnego efektu profilaktycznego w czasie stosowania walproinianów przy – *eo ipso* – niewielkim nasileniu zjawiska adaptacji. W badaniach mierzących jednocześnie poziom leku w surowicy chorych podkreśla się, że znamienne korzystne oddziaływanie występuje przy osiągniętym i utrzymanym w czasie stężeniu przekraczającym 50 $\mu\text{g/ml}$. W większości wspomnianych badań stężenie leku w surowicy wahało się pomiędzy 50 a 100 $\mu\text{g/ml}$, przy średnim stężeniu ok. 66 $\mu\text{g/ml}$. Poziom ten osiągany był w wyniku pobierania dziennej dawki leku od 600 do 2000 mg [11, 31]. Korzystny efekt terapeutyczny osiągany był zwykle w czasie pierwszych 4 tygodni kuracji [19] i utrzymywał się przez ok. 3 miesiące po jej zaprzestaniu [4]. Podczas gdy jedni autorzy zauważali zależność pomiędzy efektywnością kliniczną leku a jego stężeniem w surowicy [6], inni osobniczą zmienność w reagowaniu na lek – występowanie zjawiska *responding* i *non-responding* [18].

Wśród prac polskich autorów na temat profilaktyki migreny za pomocą pochodnych kwasu walproinowego wymienić nale-

ży doniesienie Czapińskiego [6], w którym autor, w otwartej, 6-miesięcznej próbie uzyskał korzystne efekty profilaktyki napadów, a efekt terapii zależny był od stężenia leku w surowicy. Również Kozubski i Prusiński, porównując wpływ terapeutyczny walproinianów i propranololu w otwartej, 10-tygodniowej skrzyżowanej próbie, wykazali u 35 pacjentek z migreną podobną statystycznie skuteczność leczenia zapobiegawczego [20].

Mechanizm działania kwasu walproinowego i jego pochodnych w profilaktyce migreny jest ciągle tematem dyskusyjnym i otwartym. Większość autorów podkreśla wpływ kwasu walproinowego na układ GABA-ergiczny i bezpośredni wzrost stężenia GABA w o.u.n. w wyniku hamowania transaminazy GABA. Sam kwas gamma-aminomasłowy miałby oddziaływać hamująco na zarówno szerzącą się depresję korową (*cortical spreading depression*), jak i na spontaniczną czynność wyładowawczą neuronów serotonergicznym skupionych w jądrach szwu, co przerywać miałyby łańcuch patogenetycznych zjawisk w napadzie migreny [za: 18]. Nie potwierdziły się natomiast sugestie dotyczące terapeutycznej roli walproinianów w profilaktyce migreny poprzez wpływ na rytm dobowy podwzgórza i hamowanie – tą drogą – uwalniania prolaktyny [12]. Problem pozostaje otwarty dla przyszłych badaczy.

Kwas walproinowy i jego sole stosowane były również do bezpośredniego przerywania ataków migreny. W otwartej próbie Hering i Steiner [13] podając 500 mg walproinianu sodu uzyskali znaczne zmniejszenie dolegliwości u ok. 60% chorych. W opublikowanej w 1995 r. pracy Kozubski i Prusiński porównywali w doraźnym leczeniu napadu migreny wpływ walproinianu sodu i wianianu ergotaminy w połączeniu z kofeiną [21]. Walproiniany równie skutecznie zwalczały napad migreny, przy czym czas ustępowania objawów autonomicznych ataku (mdłości i wymioty) był krótszy niż przy stosowaniu ergotaminy z kofeiną. W mechanizmie doraźnego zwalczania napadów migreny przez sole kwasu walproinowego podkreśla

się ich wpływ na wzrost stężenia endogen-nych enkefalin w o.u.n. [5].

Kwas walproinowy i jego sole stosowane były również w leczeniu innych samoistnych bólów głowy. Doświadczenia są w tym względzie mniej bogate niż w przypadku migreny. W 1989 r. Hering i Kuritzky donosili o wysokiej – 73% skuteczności walproinianów w doraźnym zwalczaniu ataków klastrowego bólu głowy [14]. Kilukrotnie przeprowadzano również próby zastosowania walproinianów w profilaktyce bólu głowy o typie napięciowym. Zarówno jednak w badaniach Sinard-Gainko [38] jak i Rothrocka i wsp. [36] nie uzyskano znamienne korzystnych wyników.

Bardziej korzystne rezultaty uzyskali autorzy w terapii profilaktycznej przewlekłego codziennego bólu głowy (*chronic daily headache*, CDH). O znamienne istotnym wpływie na zmniejszenie się ilości dni z CDH donoszą zarówno Mathew i Ali [29], a także wspomniany już Rothrock i wsp. [36].

Większość autorów jest zgodna co do częstości i jakości pojawiania się objawów ubocznych w czasie profilaktycznego leczenia migreny kwasem walproinowym i jego pochodnymi.

Wśród najczęstszych objawów wymienia się zaburzenia dyspeptyczne: nudności, wymioty, utratę apetytu, biegunki; objawy te występują u ok. 10–15% pacjentów pobierających lek i niekiedy zmuszają do przerwania leczenia [37]. Nieliczne opisane przypadki ciężkiego uszkodzenia mięszu wątroby występowały niemal wyłącznie u dzieci do lat 2 [32]. Z ubocznych objawów hematologicznych wymienia się najczęściej trombocytopenię skojarzoną z zaburzeniami funkcjonalnymi płytek krwi [30]. Sole kwasu walproinowego mogą mieć działanie teratogenne – zaburzenia rozwoju cewy nerwowej: tylny rozszczep kręgosłupa, wodogłowie, głównie jednak przy ich stosowaniu w pierwszym trymestrze ciąży [16]. Występowanie takich objawów ubocznych, jak: łysienie, zapalenie trzustki, drżenie rąk, przyrost wagi, incydentalnie opisywane przy stosowaniu

u chorych z padaczką, nie było postrzegane u chorych na migrenę.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że kwas walproinowy i jego sole znalazły trwały udział w leczeniu profilaktycznym napadów migreny, zwłaszcza u pacjentów opornych na inne sposoby leczenia. Rola walproinianów w terapii innych samoistnych bólów głowy, zwłaszcza w bólu klastrowym i w transformowanej migrenie, wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Alvarez WC. *Neurology* 1959; 9:486.
2. Barolin GS. *Epilepsia* 1966; 7: 53.
3. Chapman A, Keane PE, Meldrum BS. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. *Prog Neurobiol* 1982; 19: 315.
4. Coria F, Sempere AP, Duarte J. Low-dose sodium valproate in the prophylaxis of migraine. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 569.
5. Cotariu D, Zaidman JL, Evans S. Neuropsychological and biochemical changes evoked by valproic acid in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 1990; 34: 343.
6. Czapiński P. Valproic acid in the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 283.
7. Dalsgaard-Nielsen T. *Ugersk. Laeg* 1964; 126: 189.
8. Dowżenko A. *Padaczka*. Warszawa: PZWL; 1971.
9. Ely FA. *Arch Neurol Psych* 1930; 29: 943.
10. Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 129.
11. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1992; 12: 81.
12. Hering R, Gilald J, Laron Z. Effect of sodium valproate on prolactin, cortisol and growth hormone in migraine. *Cephalalgia* 1992; 12: 257.
13. Hering R, Steiner TJ. Sodium valproate in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1993; 13 (suppl 13): 98.
14. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989; 9: 195.
15. Herrschaft H. Causes and treatment of migraine. *Z Allgemeinmed* 1981; 57: 1988.
16. Jeavons PM. Sodium valproate and neural tube defects. *Lancet* 1982; 2: 1282.
17. 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; 44: 647.
18. Kaniecki RG. A comparison of divaprolex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997; 54: 1141.
 19. Klapper J. Divaprolex sodium in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1995; 35: 290.
 20. Kozubski W, Prusiński A. Porównanie działania soli sodowej kwasu walproinowego i propranololu w leczeniu profilaktycznym migreny. *Doniesienie wstępne. Neurol Neurochir Pol* 1995; 29: 937.
 21. Kozubski W, Prusiński A. Porównanie działania soli sodowej kwasu walproinowego i winianu ergotaminy z kofeiną w doraźnym leczeniu napadów migreny. *Doniesienie wstępne. Neurol Neurochir Pol* 1995; 29: 929.
 22. Kugler J. *Migraine – Ursachen – Diagnose* (red. Soyka D). Stuttgart: Schattauer; 1978.
 23. Lance J, Anthony M. *Arch Neurol* 1966; 15: 356.
 24. Lees F, Watkins SM. *Lancet* 1963; 2: 647.
 25. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little Brown; 1960.
 26. Lipton RB. Comorbidity of migraine – causes and effects. *Cephalalgia* 1998; 22 (suppl 18): 8.
 27. Lloyd KG, Morsell PL. *Psychopharmacology of GABA-ergic drugs*. W: Meltzer HY, red. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987: 183.
 28. Majkowski J. *Padaczka*. Warszawa: PZWL; 1986.
 29. Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache* 1991; 31: 71.
 30. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 23.
 31. Moore KL. Valproate in the treatment of refractory recurrent headaches: a retrospective analysis of 207 patients. *Headache Quarterly* 1992; 3: 323.
 32. Powell-Jackson PR, Tredyler JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut* 1984; 25: 673.
 33. Prusiński A. *Bóle głowy*. Warszawa: PZWL; 1999.
 34. Rall TW, Schleifer LS. *Drugs effective in the therapy of epilepsies*. W: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, red. *Goodman and Gilman's. The pharmacologic basis of therapeutics*. Wyd. 8. New York: Pergamon Press; 1990: 436.
 35. Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985; 5: 171.
 36. Rothrock JF, Kelly NM, Brody ML. A differential response to treatment with divaprolex sodium in patients with intractable headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 241.
 37. Silberstein SD. Divaprolex sodium in headache: Literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996; 36: 547.
 38. Sinard-Gainko J, Leanerts M, Bastings E. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: clinical efficacy and correlations with blood levels. *Cephalalgia* 1993; 13: 252.
 39. Sorensen KV. Valproate: a drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 346.
 40. Visvanathan KN, Sundaram H, Rajendirum C. Sodium valproate in the therapy of intractable headache with eeg changes. *Cephalalgia* 1991; 11 (suppl 11): 282.
 41. Weil AA. EEG. *Clin Neurophysiol* 1952; 4: 181.

Adres: Prof. Wojciech Kozubski, Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 42, 60-355 Poznań.