

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.056

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.056

## 托吡酯预防偏头痛发作的相关研究

童玲玲, 曾丽 综述

(广西医科大学第一附属医院神经内科, 南宁 530021)

**[摘要]** 偏头痛的反复发作让患者们苦不堪言, 而目前偏头痛有各种各样的预防用药, 每一类药物有各自的优势和弊端, 如何选择适合的用药困扰着医生和患者, 主要是因为对各类药物的了解并不多。近年来, 新型抗癫痫药物托吡酯(topiramate, TPM)展现了显著的疗效, 其能有效安全地预防偏头痛发作, 本人综述了TPM在预防偏头痛治疗上的相关研究。

**[关键词]** 托吡酯; 偏头痛; 预防

## The related research of topiramate for migraine prevention

TONG Lingling, ZENG Li

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract** Migraine attacks repeated and make patients suffering. At present, there are all kinds of medicine in migraine prevention, every drug has its advantages and disadvantages. As lacking knowledge of the drugs, doctors and patients are plagued to choose the suitable one. In recent years, topiramate (TPM), a new antiepileptic drug, has showed remarkable curative effect on preventing migraine attacks, effectively and safely. I summarize the related research of topiramate for migraine prevention.

**Keywords** topiramate (TPM); migraine; prevention

偏头痛是一种常见的、潜在进展的慢性神经血管功能障碍疾病<sup>[1-2]</sup>。2010年的全球疾病负担研究认为偏头痛是世界非传染性疾病最重要疾病之一<sup>[3]</sup>, 偏头痛全球患病率是14.7%(其中18.8%女性和10.7%男性)<sup>[4]</sup>, 紧随在成人龋齿和紧张型头痛之后<sup>[3,4]</sup>。

目前预防偏头痛药物包括 $\beta$ 受体阻滞剂、抗惊厥药、抗抑郁药、钙通道阻滞剂, 非甾体类抗炎药等<sup>[2,5]</sup>。近年来, 抗惊厥药物在偏头痛的预防治

疗上显现出相当大的优势<sup>[6]</sup>, 一些抗惊厥药物单一药物疗法预防偏头痛也是有效的<sup>[7]</sup>。偏头痛和癫痫是两种常见的神经系统发作性疾病, 它们的发作特点及其治疗有着诸多的相似之处, 都可通过应用某些抗惊厥药物来预防发作<sup>[8]</sup>。抗惊厥药物有丙戊酸盐、加巴喷丁、托吡酯(topiramate, TPM)等<sup>[2,5]</sup>。其中在1996年TPM首先应用于部分性发作和原发性全身性癫痫发作, 基于偏头痛与癫痫类似的发病原理, 同时也开始应用于偏头痛的研

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-06

通信作者 (Corresponding author): 曾丽, Email: 690452177@qq.com

基金项目 (Foundation item): 广西医疗卫生适宜技术与开发项目 (s201304-05)。This work was supported by the Guangxi Medical Health Appropriate Technology Research and Development Project (s201304-05), P. R. China.

究<sup>[9]</sup>。几个大型随机的、安慰剂对照试验已经证明TPM预防性治疗偏头痛是有效的<sup>[10-12]</sup>, 并被美国食品药品监督管理局批准用于预防成人和青少年偏头痛<sup>[13]</sup>。

## 1 偏头痛发病机制及治疗原则

偏头痛的病因与基因、环境因素、内分泌、饮食以及精神因素等有一定的关系<sup>[1-2]</sup>, 约50%~80%的偏头痛患者有阳性家族史<sup>[2]</sup>。而目前仍没有一个统一的理论能解释它的发病机制, 在二十世纪八十年代以前, 占主导地位的学说是血管源学说, 即Harold Wolff等提出偏头痛的发作起源于血管舒缩功能障碍, 但随着影像学的发展, 证实了偏头痛发作时不一定存在血管扩张。目前最新的学说有Leao等提出的皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)和脑干起源学说<sup>[5]</sup>, 提示偏头痛的引发机制与神经、血管、神经递质等复杂的交互作用的过程有关<sup>[2,5]</sup>。

偏头痛治疗目的是终止头痛发作、缓解伴发症状和预防复发, 药物治疗分为预防性和治疗性用药<sup>[2]</sup>。有研究表明恰当的偏头痛预防治疗可以降低患者的治疗成本<sup>[2,14]</sup>, 还有利于减少头痛发作的频率、程度和时间, 减少急性期头痛用药<sup>[7]</sup>, 提高患者的生活质量, 尤其是对于频繁发作、发作时头痛剧烈、明显干扰日常生活的偏头痛患者。因而偏头痛的预防显得尤其重要, 当数以百万计的美国人患有偏头痛, 大约3%~13%的偏头痛患者在预防治疗, 而估计真正需要预防剂的有38%<sup>[14]</sup>。哪些患者需要给予预防用药, 什么时候及如何选择药物仍然困扰着临床医生。

## 2 TPM 的理化性质

TPM属于广谱抗癫痫新药之一, 与其他抗癫痫药物不同, 它是一种由氨基磺酸酯取代单糖的药物, 适用于各种类型的癫痫发作, 也有稳定心境的作用, 在治疗双相障碍上有一定的作用<sup>[13]</sup>。TPM的化学名称是2,3:4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- $\beta$ -D吡喃果糖氨基磺酸酯, 分子结构式 $C_{12}H_{21}NO_8S$ (图1), 分子量339.36。TPM分子结构很独特, 不同于其他类型的抗癫痫药物, 其为一种自然态单糖基右旋果糖的硫化物<sup>[9,15-16]</sup>, 氧原子约占总质量的40%, 这些氧原子可担任质子受体, 利于氢键的形成<sup>[15]</sup>。其饱和溶液的pH值是6.3, 每1 mL水可溶解9.8 mg TPM, 极易溶于磷酸钠或氢氧化钠等pH

值在9~10范围的碱性液中, 在乙醇、丙酮、二甲亚砜和氯仿中也易溶解。

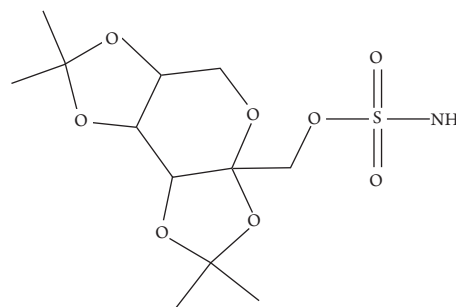


图1 托吡酯的分子结构

Figure 1 Molecular structure of topiramate

## 3 作用机制

TPM的作用机制与偏头痛的发病机制相呼应, 主要通过以下途径<sup>[9,17-19]</sup>: 1)抑制电压门钠通道, 限制偏头痛持续反复发作; 2)增加 $\gamma$ 氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)(抑制性神经递质)受体介导的氯内流, 提高GABA介导的神经传递, 从而提高偏头痛的发作阈值; 3)阻断谷氨酸(兴奋性神经递质)介导的神经传递, 降低神经兴奋传导, 从而减少偏头痛发作频率; 4)阻碍高电压激活的钙离子通道; 5)对三叉神经血管信号传导进行调节。NO可以直接作用于硬脑膜上的血管, 也能激发神经末梢释放钙基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), 利于硬脑膜上的血管扩张, 有研究发现, TPM不能直接作用于血管及无法直接抑制CGRP介导的血管扩张, TPM通过抑制NO介导的三叉神经节前纤维的CGRP的释放而减轻硬膜血管扩张<sup>[20]</sup>, 这或许也是TPM不用于偏头痛急性发作的治疗而作为偏头痛的预防用药的主要原因<sup>[21]</sup>。有学者对服用TPM治疗后的先兆型偏头痛患者和健康人群的脑血管多普勒进行了比较, 发现TPM可以调节先兆型偏头痛的脑血液动力学, 能有效预防偏头痛<sup>[22]</sup>。

## 4 药物动力学和代谢

1985年TPM在实验室首次合成, 其药代动力学有着理想的特征<sup>[16]</sup>。TPM口服后能被人体快速的完全吸收, 可分布至全身各处, 也易于通过血脑屏障<sup>[9]</sup>。绝对生物利用度高, 达80%以上<sup>[7,9,13]</sup>, 食物可影响药物的吸收速度, 但不影响其吸收程

度<sup>[19]</sup>。健康的受试者服用TPM 100 mg, 2 h的平均血浆峰值浓度是1.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 剂量越大峰时间越长及峰浓度越大, 呈线性增长, 平均清除半减期 $t_{1/2} > 18 \text{ h}$ <sup>[7,9,13]</sup>, 半衰期长, 每日可服药2次维持血药浓度。TPM的血浆蛋白结合率低, 约为9%~41%<sup>[9]</sup>。与其他类型的抗癫痫药物可以有交互作用<sup>[13,19]</sup>: 苯妥英、卡马西平、丙戊酸和拉莫三嗪可以增加TPM的排出; 与丙戊酸同用可能会增加高氨血症和脑病的风险; 需谨慎与其他碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺、二甲双胍等服用, 避免增加代谢性酸中毒的风险。TPM在人体中的代谢, 以原型及其代谢产物通过肾脏清除的至少有81%, 约20%通过肝脏代谢, 且有活性的代谢产物量低, TPM长期服用, 即使是与酶诱导剂合用, 都未发现其活性代谢产物的积聚。

## 5 临床试验

目前国内外开展了多个关于TPM预防偏头痛的疗效、耐受性和安全性的临床研究, 而且都充分证实了TPM的有效性和安全性。几个随机对照试验如下:

Diener等<sup>[10]</sup>对575例偏头痛患者进行了多中心的、双盲的、随机对照试验, 其中TPM 100 mg 141例, TPM 200 mg 144例, 安慰剂146例, 普萘洛尔160 mg 144例, 维持观察26周的治疗后, 各组平均每月偏头痛相对基线的发作次数、发作天数、头痛程度及急性药物处理的情况等, 数据显示TPM 100 mg与普萘洛尔的疗效相近, 均显著优于安慰剂, TPM 200 mg的疗效优于安慰剂, 但TPM 200 mg组药物相关的不良反应事件和失访人数多, TPM 100 mg的药物的耐受性更加显著。研究表明TPM 100 mg和普萘洛尔160 mg疗效相仿, 且药物的安全性可。

Brandes等<sup>[11]</sup>对468例偏头痛患者进行的维持26周的多剂量的随机、双盲、安慰剂对照研究, TPM 50 mg 117例、TPM 100 mg 120例、TPM 200 mg 117例和安慰剂114例。结果显示观察的指标: 反应率(每月头痛发作频率减少 $\geq 50\%$ ), TPM 50 mg (39%,  $P=0.01$ ), TPM 100 mg (49%,  $P<0.001$ ), TPM 200 mg (47%,  $P<0.001$ )相对PLB(23%)均有统计学意义; 平均每月偏头痛的发作频率相对安慰剂显著降低, TPM 100 mg (-2.1,  $P=0.008$ )、TPM 200 mg (-2.4,  $P<0.001$ ), 安慰剂-1.1; 偏头痛发作天数变化量TPM与安慰剂对比也有统计学意义, TPM 100 mg ( $P=0.003$ )和TPM 200 mg ( $P<0.001$ )。

TPM组因治疗相关的不良反应事件退出试验的包括感觉异常、疲劳和恶心。不良反应事件大多数是轻度到中度, 未见严重的不良反应。其中有3例肾结石被报道, 其中2例退出试验。在这项偏头痛的预防治疗研究中, TPM各个剂量均表现出了显著的疗效。

Sillberstein等<sup>[12]</sup>对487例偏头痛患者进行的随机双盲、安慰剂对照的临床试验, TPM 50 mg组125例, 100 mg组128例, 200 mg组117例和PLB组117例, 维持治疗26周后发现: TPM治疗组中偏头痛平均每月的发作次数、发作天数及需用治疗药物的天数均有显著下降, 100 mg组和200 mg组同PLB组相比均有明显的差异, 而50 mg组同PLB组相比没有统计学的意义; 反应率100 mg组 (54%)、200 mg (52.3%)及50 mg组 (35.9%), 同安慰剂组 (22.6%)相比均有显著性差异。最常见的副反应有: 感觉异常、疲劳、厌食症、味觉异常和恶心, 其中TPM 200 mg组的不良反应发生率最高; 有4例肾结石, 只有在200 mg组的1例需中断治疗采用碎石术。该研究表明TPM 100或200 mg/d, 都能有效预防治疗偏头痛。

Diener等<sup>[23]</sup>为了评估TPM治疗偏头痛疗程结束后患者偏头痛发作情况, 对TPM治疗6个月后的随机、安慰剂对照试验, 818例患者进入了维持26周的TPM公开治疗期, 559例患者完成该期治疗, 并有514例患者进入26周的随机双盲、安慰剂对照治疗期, 其中TPM 255例, 安慰剂259例, 比较两个治疗期最后4周的偏头痛发作天数, 结果显示安慰剂组偏头痛发作天数增高明显 (+1.19, 由 $4.63 \pm 4.03$ 到 $5.82 \pm 4.36$ ,  $P<0.0001$ ), 但是仍比总治疗前低; TPM组也有小幅度增高 (+0.10, 0.36到0.56,  $P=0.0011$ ), 可能与患者怀疑自己接受的是安慰剂有关; 两组之间比较有统计学意义的差异 (-1.09,  $P=0.0011$ )。研究提示TPM治疗6个月后终止治疗, 虽然偏头痛发作天数较前增加, 但是相对药物治疗前仍有疗效, 但部分患者, 尤其是TPM能大幅度降低偏头痛发作频率者, 应该选择继续治疗到12个月。

Li等<sup>[24]</sup>为了评价中国偏头痛患者TPM预防治疗的有效性和安全性, 在香港地区对60例偏头痛患者进行了一项随机、双盲的多中心前瞻性观察研究, TPM初始剂量为25 mg/d, 在4周内增量至50或100 mg/d, 最大剂量200 mg/d, 维持治疗8周。研究结果表明受试的中国偏头痛患者, TPM能有效的降低平均每月偏头痛发作频率和发作强度, TPM低剂量 (<100 mg/d)也能起到有效性作



用。不良事件情况类似目前的研究报道, 大多数的不良事件是轻度的和自限性, 有16.7%的患者由于无法忍受不良事件退出治疗。研究表明低剂量TPM(<100 mg/d)能有效预防偏头痛患者头痛发作, 对于中国人群而言, 低剂量的TPM或许是安全有效的。

TPM也是FDA批准用于预防治疗慢性偏头痛的两种药物之一<sup>[25]</sup>, 其中Diener等<sup>[26]</sup>和Silberstein等<sup>[27]</sup>分别进行了随机的、安慰剂对照试验研究TPM预防治疗慢性偏头痛的作用, 结果表明TPM相比安慰剂能减少平均每月偏头痛发作的天数, 且副作用也为轻度到中度的常见不良反应。两项研究结果提示TPM预防治疗慢性偏头痛也是有明显疗效的。

## 6 临床的应用及不良反应事件

偏头痛需要采用预防治疗的指征<sup>[4,7,17]</sup>包括:

1) 反复偏头痛发作, 导致严重衰弱, 明显干扰患者的日常活动; 2) 频繁的发作, 每月发作的次数 $\geq 2$ 次; 3) 有急性发作期药物治疗的禁忌证、急性发作期的治疗效果差及因急性期治疗药物过量使用而导致的头痛; 4) 特殊类型偏头痛: 基底动脉型偏头痛, 持续性先兆性偏头痛, 偏瘫性偏头痛和偏头痛性脑梗死。还需要考虑是患者的用药要求, 在接受治疗前患者应该了解预防治疗的有效性和建立现实目标。目前可用的预防治疗药物是非特异的, 药物的副作用有可能会限制其有效性<sup>[28]</sup>。在选择某类药物进行预防治疗后, 临床医生还应告知患者有可能需要1到2个月该药才能完全起效, 建议不要过快更换药物。对于小儿偏头痛而言, TPM也是一种安全有效的药物, 能有效的减少发作频率、严重程度、持续时间及残疾等<sup>[29,30]</sup>。

TPM用法<sup>[21,23]</sup>: TPM治疗推荐从低剂量开始服用, 逐渐增加至有效的剂量, 这是因为低的起始剂量以及缓慢的逐渐增量可有助于减少TPM不良反应的发生率, 提高药物的耐受性。推荐TPM的初始剂量为25 mg/d, 先服用一周, 之后以每周25 mg速度逐渐增量, 必要时应根据个体的临床反应再进行剂量调整, 在4周内达到有效量50~200 mg/d, 分2次口服。大多数指南建议治疗时间为3~12个月, 虽然没有证据支持这种做法。因血液透析可清除血浆中的妥泰, 因而患者血透期间应将TPM用量增加1.5倍。没有明文规定患儿的有效药物剂量, 建议是2~4 mg/kg/d, 且增量的速度更加缓慢, 在8~12周内<sup>[30]</sup>。

TPM治疗药物相关副作用<sup>[9,13,21,31]</sup>常见的有: 感觉异常、疲劳、食欲下降、认知功能障碍、嗜睡、失眠、注意力涣散和味觉倒错等, 最常见的是感觉异常<sup>[10-12,31]</sup>; 不常见的包括视觉异常、眼球震颤、失语、言语表达障碍、恶心、情绪不稳、焦虑、忧郁、遗忘和体重减轻等。与其他类型的预防治疗药物不同的是, TPM还可引起体重水平的下降, 但具体的原因还不清楚, Verrotti等<sup>[32]</sup>对停用TPM治疗的偏头痛患者随访发现, 其引起的体重下降是一个可逆反应。另外还有一部分患者出现了肾结石, 这可能与TPM能抑制碳酸酐酶的作用有关<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[33]</sup>报道孕早期服用TPM与新生儿先天性口裂患病率的升高有关。Baloch和Siddiqui<sup>[34]</sup>报道了一例20岁女性在短期服用TPM后突然出现急性视力下降, 停用TPM后视力恢复, 但若未及时停药有可能会永久失明, 提示偏头痛患者在TPM治疗期间, 如出现视力异常, 应及时就诊。Adelman等<sup>[31]</sup>对1 500名接受TPM预防偏头痛对照试验的患者的安全性和耐受性数据进行分析, TPM 50 mg/d(235例), TPM 100 mg/d(386例), TPM 200 mg/d(514例), 安慰剂(445例), 感觉异常是最常见的药物相关副反应(50 mg/d 35%、100 mg/d 51%、200 mg/d 49%和安慰剂6%), 常见副反应的程度大多为轻度或中度, 在增量期易出现。100 mg/d组因不良反应退出研究的包括感觉异常(8%)、疲劳(5%)、恶心(2%)和注意力涣散(2%)。严重的不良反应事件是很罕见的, 1 135名接受TPM治疗的患者中仅有2%, 而445名接受安慰剂的患者中有3%。TPM组出现体重下降的情况, 与安慰剂组相比差异是有统计学意义的。总体而言, TPM的安全性可, 易耐受, 不良反应一般为轻度到中度, 且有一定的自限性, 较低的起始剂量、缓慢增量及避免有效剂量过大可减少不良反应的发生。

## 7 展望

TPM是偏头痛预防治疗非常有效的药物, 但它的作用机制没有确切、用法及疗效评价没有统一的最佳标准, 一定程度上限制了其在临床中的应用, 且国内很缺乏TPM预防治疗偏头痛的随机对照试验, 临床医生对哪些患者需预防用药、用药时机、选择哪种药物及药物用量、疗程等经验仍十分欠缺, 如今仍需要开展更多的大样本研究试验, 去证实TPM的疗效和安全性, 也应该向医生和患者及时普及关于TPM预防偏头痛的知识,

选择个体化用药, 这样才能更好的最大化的发挥它的作用。

## 参考文献

- Miller S, Matharu MS. Migraine is underdiagnosed and undertreated[J]. *Practitioner*, 2014, 258(1774): 19-24, 2-3.
- 吴江, 贾建平, 崔丽英, 等. 神经病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 314-320.  
WU Jiang, JIA Jianping, CUI Liying, et al. *Neurology*[M]. 2th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 314-320.
- Martelletti P. The therapeutic armamentarium in migraine is quite elderly[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(2): 175-177.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 709-720.
- Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6: CD010608.
- Naegel S, Obermann M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2010, 6: 17-28.
- 黄琳, 王玉. 偏头痛与癫痫关系的最新进展[J/CD]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(16): 4791-4794.  
HUANG Lin, WANG Yu. The latest progress of relationship between migraine and epilepsy[J/CD]. *Chin J Clinicians*, 2011, 5(16): 4791-4794.
- Ferrari A, Tiraferri I, Neri L, et al. Clinical pharmacology of topiramate in migraine prevention[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(9): 1169-1181.
- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control[J]. *J Neurol*, 2004, 251: 943-950.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291: 965-973.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61: 490-495.
- Marmura MJ. Safety of topiramate for treating migraines[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(9): 1241-1247.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy[J]. *Neurology*, 2007, 68(5): 343-349.
- Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action[J]. *Epilepsia*, 2000, 41 Suppl 1: S3-S9.
- 苗宇, 关永霞. 托吡酯的合成研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(4): 453-456.  
MIAO Yu, GUAN Yongxia. Progress in Synthesis of Topiramate[J]. *Chin JMAP*, 2013, 30(4): 453-456.
- Minton GC, Miller AD, Bookstaver PB, et al. Topiramate: safety and efficacy of its use in the prevention and treatment of migraine[J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2011, 3: 155-168.
- 胡益民, 吕莹, 张新庆等. 托吡酯预防偏头痛—Meta分析[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(5): 374-377.  
HU Yimin, LV Ying, ZHANG Xinqing, et al. Topiramate for migraine prevention—Meta analysis[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2009, 29(5): 374-377.
- Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2008, 14(2): 120-142.
- Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(1): 7-14.
- 胡月华, 邵淑琴, 史树贵. 托吡酯预防偏头痛发作的研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2010, 16(2): 100-102.  
HU Yuehua, SHAO Shuqin, SHI Shugui. Research progress on topiramate for migraine prevention[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2010, 16(2): 100-102.
- Karadas O, Gul HL, Ozturk B, et al. The Effects of Topiramate Therapy on Cerebral Metabolism in Migraine with Aura Patients[J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24(5): 704-709.
- Diener HC, Agosti R, Allais G, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(12): 1054-1062.
- Li HL, Kwan P, Leung H, et al. Topiramate for migraine prophylaxis among Chinese population[J]. *Headache*, 2007, 47(4): 616-619.
- Irimia P, Carmona-Abellán M, Martínez-Vila E. Chronic migraine: a therapeutic challenge for clinicians[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2012, 17(4): 445-447.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(7): 814-823.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial[J]. Headache, 2007, 47(2): 170-180.
28. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence[J]. J Manag Care Pharm, 2014, 20(1): 22-33.
29. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Shajari A, et al. The efficacy and safety of topiramate for prophylaxis of migraine in children[J]. Iran J Child Neurol, 2013, 7(4): 7-11.
30. Kacperski J, Hershey AD. Preventive drugs in childhood and adolescent migraine[J]. Curr Pain Headache Rep, 2014, 18(6): 422.
31. Adelman J, Freitag FG, Lainez M, et al. Analysis of Safety and tolerability Data Obtained from Over 1,500 Patients Receiving topiramate for Migraine Prevention in Controlled Trials[J]. Pain Med, 2008, 9(2): 175-185.
32. Verrotti A, Parisi P, Agostinelli S, et al. Weight regain after discontinuation of topiramate treatment in patients with migraine: a prospective observational study[J]. CNS Drugs, 2015, 29(2): 163-169.
33. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014, 23(10): 1017-1025.
34. Baloch M, Siddiqui MA. Topiramate induced sudden loss of vision[J]. J Pak Med Assoc, 2012, 62(10): 1092-1093.

本文引用: 童玲玲, 曾丽. 托吡酯预防偏头痛发作的相关研究 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1164-1169. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.056

**Cite this article as:** TONG Lingling, ZENG Li. The related research of topiramate for migraine prevention[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 1164-1169. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.056