

EFFICACIA E SICUREZZA DI LEVETIRACETAM PER LA PROFILASSI DELL'EMICRANIA

a cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

L'emicrania è un disturbo neurologico molto diffuso che colpisce circa un individuo su sette (1). Secondo la *International Classification of Headache Disorders*, terza edizione (ICHD-3), ci sono due principali tipi di emicrania: emicrania con aura e senza aura. I principali criteri diagnostici che definiscono l'emicrania sono: cefalea che persiste da 4 a 72 ore con nausea o vomito o fotofobia o fonofobia, inoltre devono essere presenti almeno due altri sintomi come dolore unilaterale, dolore pulsante, intensità del dolore moderata o grave, impossibilità o peggioramento a svolgere le attività fisiche di routine. La frequenza dell'emicrania può essere episodica (< 15 giorni di emicrania in un mese) o cronica (≥ 15 giorni di emicrania in un mese) (2) e la forma cronica riguarda il 7.68% dei pazienti (3). Durante l'attacco acuto si utilizzano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), paracetamolo e triptani. Tuttavia questi farmaci non sono raccomandati per l'uso cronico a causa di problemi di sicurezza. La terapia di prevenzione si utilizza quando nell'arco di un mese il paziente ha avuto almeno 6 giorni di emicrania, 4 giorni di emicrania con qualche menomazione, o 3 giorni di emicrania con gravi menomazioni o che richiedono riposo a letto (4). I farmaci antiepilettici (AEDs), topiramato e sodio valproato sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per la profilassi dell'emicrania e sono raccomandati dalle recenti linee guida per la prevenzione dell'emicrania episodica (5). Il loro meccanismo d'azione nella prevenzione dell'emicrania non è ben compreso (6). Nonostante gli AEDs si siano dimostrati efficaci nel diminuire la frequenza e la gravità dell'emicrania essi presentano effetti collaterali come sonnolenza, vertigini e danni epatici che possono portare alla sospensione della terapia (7-10).

LEVETIRACETAM

Levetiracetam è un AED utilizzato per la prevenzione dell'emicrania, risulta essere meglio tollerato rispetto agli altri AEDs attualmente approvati per la profilassi dell'emicrania (11). Levetiracetam è stato approvato dalla FDA in monoterapia per il trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi, inoltre è indicato quale terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia, nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile e nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed

adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica. Gli effetti avversi osservati in più del 10% dei pazienti durante gli studi clinici comprendono affaticamento (10% -11%), nasofaringite (7% -15%), vomito (15%), astenia (15%), cefalea (14% -19%), sonnolenza (8% -45%), diminuzione della densità minerale ossea (70%), in caso di insufficienza renale è necessario un aggiustamento della dose (11). Una revisione sistemica ha valutato la sicurezza e l'efficacia del levetiracetam per la profilassi dell'emicrania, in 11 studi, di questi 3 condotti su pazienti pediatriche affetti da emicrania episodica, 4 su pazienti adulti affetti da emicrania episodica, 1 su pazienti geriatriche affetti dalla forma episodica di emicrania e 3 su pazienti adulti affetti da emicrania cronica.

LEVETIRACETAM NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON EMICRANIA EPISODICA

Miller et al. (2004) hanno condotto uno studio retrospettivo su 19 pazienti, di età compresa tra 3 e 17 anni, di cui 17 affetti da emicrania grave, e 2 da emicrania moderata. Di questi, 11 pazienti avevano precedentemente ricevuto una terapia di prevenzione, 5 dei quali avevano usato un AED. I pazienti inclusi nello studio sono stati trattati con levetiracetam 125-750 mg due volte al giorno e la durata media del trattamento è stata di 4.1 mesi. Levetiracetam ha ridotto significativamente la frequenza media della cefalea rispetto al basale. Dieci (52.6%) pazienti hanno ottenuto una completa remissione della sintomatologia, sette (36.8%) una riduzione della gravità e della frequenza delle crisi e due (10.5%) alcun beneficio. Sette (36.8%) pazienti hanno anche riportato di aver avuto sollievo dalla nausea e dal vomito associati all'emicrania. Due pazienti hanno manifestato effetti collaterali quali astenia, sonnolenza e grave irritabilità e hanno dovuto interrompere il trattamento, mentre un paziente ha avuto irritabilità e malumore risolti dopo 1 mese di trattamento senza necessità di sospensione. Sedici pazienti (82.4%) non hanno riportato alcun effetto collaterale (12). Awaad et al. (2014) hanno condotto uno studio retrospettivo su levetiracetam in 10 pazienti di età compresa tra 12 e 21 anni e che avevano fallito una media di 2-3 trattamenti precedenti per l'emicrania incluso valproato, topiramato, propranololo o oxcarbazepina. I pazienti sono stati trattati con una dose media di levetiracetam di 1525 mg/giorno (range: 750-2250 mg/die) per 6 mesi. Tutti i pazienti hanno presentato una riduzione del 50% nella frequenza dell'emicrania e tre (30%) la risoluzione completa. Tre pazienti hanno manifestato una reazione avversa quale agitazione, acne e aumento di peso (13). Pakalnis et al. (2007) hanno eseguito uno studio che ha valutato il levetiracetam in 20 pazienti di età compresa tra 7 e 16 anni con 4-8 episodi di emicrania al mese. I pazienti sono stati esclusi se non avevano risposto al trattamento con 3 o più farmaci per la profilassi dell'emicrania, se avevano emicrania cronica o una significativa comorbidità psichiatrica. I pazienti sono stati inizialmente trattati con una dose di 20 mg/kg/die e valutati dopo 1 mese. Se era stata ottenuta una riduzione di almeno il 50% nella frequenza dell'emicrania, la somministrazione veniva protratta per un ulteriore mese, in caso contrario, la dose veniva

aumentata a 20 mg/kg due volte al giorno. Dopo due mesi di trattamento, è stata riportata la riduzione del 50% della frequenza di emicrania in 18 pazienti. Dodici dei diciotto pazienti hanno richiesto una terapia a dosi aumentata a 20 mg/kg due volte al giorno. Al termine dello studio la frequenza media della cefalea mensile è diminuita significativamente da 6 emicranie/mese a 2 emicranie/mese in 16 pazienti dei 20 totali dello studio, mentre in 4 pazienti si è ottenuta la risoluzione completa. Due pazienti hanno avuto cambiamenti comportamentali e un paziente ha avuto problemi di memoria lieve, ma nessuno degli effetti avversi ha richiesto l'interruzione del trattamento (14).

LEVETIRACETAM NEI PAZIENTI ADULTI CON EMICRANIA EPISODICA

Gallai et al. (2003) hanno condotto uno studio prospettico in aperto su 20 pazienti con un'età media di 43.5 anni. I pazienti sono stati inclusi se avevano emicrania senza aura da almeno 1 anno, avevano almeno 4 episodi al mese ma meno di 15 e avevano provato almeno 2 trattamenti per un minimo di 3 mesi. I pazienti sono stati trattati con levetiracetam 1000 mg due volte al giorno per 3 mesi. Un totale di 19 (95%) pazienti ha completato lo studio, e di questi 11 (57.9%) hanno avuto una riduzione del 50% o maggiore della frequenza dell'emicrania. La frequenza media dell'emicrania era significativamente diminuita ai mesi 1, 2 e 3 rispetto al basale (3.3, 3.6, 2.8 e 8.1 emicrania/mese, rispettivamente). I pazienti richiedevano anche un minor numero di farmaci per l'attacco emicranico ai mesi 1, 2 e 3 rispetto al basale (rispettivamente 5.0, 4.8, 4.9 e 9.3 dosi/mese). Tutti gli effetti avversi, tra cui sonnolenza, astenia e instabilità posturale, sono stati lievi e non hanno richiesto la sospensione del trattamento (15). Brighina et al. (2006) hanno condotto uno studio su 16 adulti di età compresa tra 23 e 59 anni con diagnosi di emicrania con aura da almeno 2 anni e con almeno 4 episodi al mese per almeno 3 mesi. I pazienti sono stati trattati con levetiracetam 500 mg due volte al giorno per 6 mesi. Tutti i pazienti hanno ottenuto la riduzione del 50% della frequenza della sintomatologia dal terzo fino al sesto mese e 7 pazienti (43.8%) non hanno avuto più episodi di emicranie dal 6° mese. La gravità dell'emicrania, su una scala da 1 a 3, dove 1 era lieve, 2 era moderata e 3 era grave, risultava significativamente diminuita alla fine del trattamento rispetto al basale (1.32 vs 2.56). Gli effetti avversi riportati sono stati generalmente lievi e solo durante la fase di titolazione. Questi includevano sonnolenza (12.5%), vertigini (6.3%) e nervosismo (18.8%) (16). Verma et al. (2013) hanno condotto uno studio prospettico, randomizzato, controllato con placebo su 65 adulti con storia di emicrania con o senza aura. I pazienti sono stati inclusi se avevano sperimentato 4-14 episodi di emicrania al mese per almeno 3 mesi e, se avevano precedentemente fatto terapie di prevenzione, se non avevano avuto risposte dalla terapia di prevenzione o se l'avevano interrotta a causa di eventi avversi. Trentadue pazienti sono stati randomizzati a ricevere levetiracetam 1000 mg/die e 33 placebo per 3 mesi. Tredici soggetti hanno interrotto il trattamento molto precocemente (8 sono stati persi al follow-up, 5 hanno ritirato il consenso) e non sono stati inclusi nei

risultati. Alla fine dello studio, il numero di episodi di emicrania è stato significativamente ridotto nel gruppo levetiracetam rispetto al placebo. Il 64% dei pazienti nel gruppo levetiracetam ha avuto una riduzione del 50% nella frequenza di emicrania rispetto al 22% nel gruppo placebo. I pazienti nel gruppo levetiracetam hanno anche avuto una significativa riduzione della gravità dell'emicrania. Levetiracetam è risultato ben tollerato e solo 4 pazienti hanno avuto eventi avversi (sonnolenza, irritabilità e astenia), che sono stati transitori e non hanno determinato la sospensione della terapia (17). Sadeghian et al. (2015) hanno condotto uno studio controllato randomizzato, in doppio cieco, con placebo e con controllo attivo su 105 adulti con emicrania con età compresa tra 20 e 52 anni e una media di 7.3 emicranie al mese. Inizialmente, 35 pazienti sono stati assegnati a ciascuno dei tre gruppi. Tuttavia, solo 85 pazienti hanno completato il protocollo e sono stati inclusi nei risultati. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere levetiracetam 500 mg/die (n = 27), valproato 500 mg/die (n = 32) o placebo (n = 26) per 6 mesi. I gruppi di levetiracetam e valproato hanno avuto entrambi tassi di risposta significativamente più alti (riduzione $\geq 50\%$ della frequenza di mal di testa) rispetto al placebo, ma non tra di loro. I pazienti in entrambi i gruppi levetiracetam e valproato hanno avuto una significativa riduzione della frequenza media degli episodi rispetto al basale. Quattro (14.8%) pazienti nel gruppo levetiracetam hanno avuto reazioni avverse. Gli eventi avversi più comuni sono stati sonnolenza, vertigini, lieve irritabilità, ostilità, malumore e comportamento iperattivo (18).

LEVETIRACETAM NEI PAZIENTI ANZIANI CON EMICRANIA EPISODICA

Pizza et al. (2011) hanno condotto uno studio in aperto valutando l'efficacia di levetiracetam per la profilassi dell'emicrania nei pazienti anziani. Sono stati inclusi nello studio 13 pazienti con un'età compresa tra i 60 e i 72 anni. I pazienti presentavano emicrania senza aura da almeno 1 anno e non avevano mai usato alcun farmaco per la profilassi dell'emicrania. Tutti i pazienti sono stati trattati con levetiracetam 1000 mg/die per 6 mesi. Una diminuzione significativa nella frequenza degli episodi rispetto al basale è stata osservata al 3° mese fino al 6° mese di trattamento. L'assunzione media di farmaci per l'attacco acuto emicranico è stata significativamente inferiore rispetto al trattamento al basale (12.6 dosi / mese vs 1.4 dosi / mese). Gli eventi avversi, che comprendevano sonnolenza, mancanza di concentrazione e gastralgia moderata, sono stati osservati nel 54% dei pazienti, tuttavia tali da non richiedere la sospensione del trattamento (19).

LEVETIRACETAM NEI PAZIENTI ADULTI CON EMICRANIA CRONICA

Rapoport et al. (2005) hanno condotto uno studio prospettico in aperto su 36 pazienti di età ≥ 18 anni (età media 46.5 anni), con diagnosi di emicrania cronica e precedente fallimento di terapia con 1-3 farmaci usati

per la prevenzione dell'emicrania, uno dei quali potrebbe essere un AED ma non doveva essere stato assunto nei 30 giorni precedenti l'arruolamento. I pazienti sono stati osservati per un periodo di 1 mese e poi sono stati trattati con levetiracetam 250 mg e titolato fino a 1000 mg ogni sera durante il primo mese. La dose poteva essere aumentata fino a 3000 mg/die (suddivisa in 2 dosi) durante il secondo mese, e i pazienti sono stati trattati con questa dose per altri 2 mesi. Le dosi andavano da 750 mg a 2000 mg/die (1250 mg medi). Otto pazienti si sono ritirati a causa di effetti avversi, 5 hanno ritirato il consenso e 3 non hanno raggiunto il follow-up. La frequenza della cefalea era significativamente diminuita dal basale alla fine dello studio (24.9 giorni/ mese vs 16.2 giorni / mese) e anche il numero di giorni con cefalea moderata o grave è diminuito in modo significativo (16.8 giorni/ mese vs 9.7 giorni / mese). Gli eventi avversi sono stati segnalati da 18 pazienti e comprendevano sonnolenza, astenia, ansia, aumento di peso, depressione, instabilità emotiva, mancanza di concentrazione, oppressione toracica, anorgasmia ed edema alla caviglia (20). Beran et al. (2011) hanno condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e crossover che valutava il levetiracetam per l'emicrania cronica in 96 soggetti tra i 18 ei 65 anni con diagnosi confermata di cefalea cronica quotidiana. I pazienti sono stati trattati con levetiracetam 500 mg/die fino a 3000 mg/die (in dosi suddivise) per un periodo di 3 settimane. Dopo che una dose stabile è stata mantenuta per 6 settimane, la dose di levetiracetam è stata diminuita gradualmente per 2 settimane, seguita da un periodo di washout di 1 settimana prima del crossover. Complessivamente, 89 pazienti hanno ricevuto levetiracetam (50 nel primo braccio, 39 nel secondo) e 88 hanno ricevuto il placebo (46 nel primo braccio e 42 nel secondo). Alla fine dello studio non c'era alcuna differenza significativa tra i due bracci rispetto alla durata del mal di testa, alla gravità degli episodi o all'uso di farmaci per l'emicrania acuta. Quattro effetti avversi gravi si sono verificati in pazienti trattati con levetiracetam, tra cui emicrania emiplegica grave (n = 1) e interventi chirurgici non correlati al farmaco (n = 3). Non si sono verificati eventi avversi gravi nel gruppo placebo. Altri effetti avversi che si sono verificati nel gruppo levetiracetam rispetto al placebo hanno incluso capogiri (7 vs 1) e letargia (3 vs 0) (21). Kashipazha et al. (2017) hanno condotto uno studio di confronto attivo randomizzato, parzialmente in cieco su 62 adulti con emicrania cronica. I soggetti dovevano avere un'età compresa tra i 15 ed i 50 anni con una diagnosi confermata di emicrania cronica, e non è stato preso in considerazione l'uso precedente di farmaci per la profilassi dell'emicrania. Inoltre, se un paziente ha sviluppato una reazione avversa al farmaco durante il trattamento è stato escluso dall'analisi finale. Dopo 2 settimane di trattamento con 500 mg/die di levetiracetam (n = 30) o valproato di sodio (n = 32), i pazienti sono stati titolati a 500 mg due volte al giorno. Alla fine del periodo di studio di 3 mesi, il gruppo valproato di sodio ha avuto significative riduzioni della frequenza e della gravità mensile del mal di testa, rispetto al braccio levetiracetam. L'incidenza di reazioni avverse al farmaco non è stata riportata (22).

CONCLUSIONI

Alla luce degli studi presi in considerazione, levetiracetam sembra essere sicuro ed efficace per la prevenzione dell'emicrania, soprattutto nei pazienti con emicrania episodica. Complessivamente, il levetiracetam sembra avere un'efficacia simile nella profilassi dell'emicrania episodica, come osservato con gli AEDs attualmente approvati dalla FDA per la profilassi dell'emicrania e ha dimostrato un beneficio nei pazienti con emicrania cronica. Mentre gli studi condotti da Gallai (15) e Rapaport (20) hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della frequenza del mal di testa dopo un mese di trattamento, tutti gli studi considerati hanno evidenziato come i tassi di risposta continuavano a migliorare e gli esiti avevano maggiori probabilità di differire significativamente dal comparatore quando i pazienti venivano trattati per almeno 2 mesi (12-20). Ciò indica che l'effetto benefico del levetiracetam non può essere visto immediatamente. Lo studio condotto da Beran et al. (21) è stato l'unico che non ha mostrato una diminuzione significativa della frequenza del mal di testa con l'uso di levetiracetam e ciò può essere dovuto alla durata dello studio perché i pazienti sono stati trattati con una dose stabile di levetiracetam solo per 6 settimane, oppure può essere correlato alla popolazione di pazienti che consisteva di pazienti con emicrania cronica piuttosto che episodica. È possibile che levetiracetam non sia efficace in questo tipo di emicrania anche se lo studio condotto da Rapoport et al. (20) ha arruolato pazienti con emicrania cronica e questi hanno avuto una diminuzione statisticamente significativa della frequenza dell'emicrania dopo 3 mesi di terapia con levetiracetam rispetto al basale. Sei degli undici studi (Miller, Awaad, Gallai, Verma, Rapaport, Vera) includevano pazienti che avevano precedentemente provato e fallito, o non erano in grado di tollerare, almeno un altro farmaco usato per la profilassi dell'emicrania, tra questi studi quelli di Awaad, Gallai e Rapaport includevano solo pazienti che avevano sperimentato altri farmaci per la profilassi dell'emicrania. I tassi di risposta e la riduzione della frequenza e della gravità del mal di testa sembrano essere simili, se confrontati con gli altri cinque studi dove i pazienti erano naïve al trattamento di profilassi o che comunque non era stato discusso. Ciò indica che il levetiracetam è probabilmente efficace per la profilassi dell'emicrania sia nei pazienti non responder ai trattamenti che in quelli naïve al trattamento. Anche l'incidenza di effetti avversi osservati negli studi che includevano pazienti con precedente terapia di profilassi sembra essere per lo più simile o leggermente superiore agli studi con solo pazienti naïve al trattamento e questi risultati suggeriscono che levetiracetam è ben tollerato in pazienti che potrebbero non aver precedentemente tollerato altre terapie utilizzate a tale scopo. Sulla base dei dati forniti da questi studi, levetiracetam sembra essere meglio tollerato nei pazienti di età compresa tra i 18 e i 60 anni, infatti gli effetti collaterali più gravi che hanno portato all'interruzione sono stati riportati negli studi che hanno coinvolto pazienti pediatrici e anziani (Miller e Pizza), mentre nessun paziente ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi negli studi che hanno coinvolto pazienti adulti (Gallai e Sadeghian). Inoltre, un'alta percentuale di pazienti anziani nello studio condotto da Ferrendelli ha anche avuto effetti avversi tra cui sonnolenza e mancanza di

concentrazione, che sono ancora più preoccupanti in questa popolazione a causa dell'aumentato rischio di cadute e di potenziale deterioramento cognitivo. Tuttavia, rispetto ad altri farmaci antiepilettici, gli effetti indesiderati osservati con levetiracetam in entrambi i pazienti pediatrici ed anziani sembrano essere meno gravi e il levetiracetam può ancora essere preso in considerazione in questi pazienti. In conclusione levetiracetam sembra essere ben tollerato e può essere un'opzione di trattamento alternativo relativamente sicura ed efficace per la profilassi dell'emicrania episodica negli adulti che non sono in grado di tollerare o che non hanno avuto risultati con precedenti terapie. In questo momento, il ruolo di levetiracetam per il trattamento profilattico dell'emicrania cronica non è stato ben stabilito.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015; 55:21-34.;
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33:629-808;
- 3) Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012; 52:1456-1470;
- 4) Hu X, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the united states: disability and economic costs. *Arch Intern Med*. 1999;1 59:813-818;
- 5) Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012; 52:930-945;
- 6) Corbo J. The role of anticonvulsants in preventive migraine therapy. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; 7:63-66;
- 7) Eddy et al. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4:385-407;
- 8) Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 2): S42-S52;
- 9) Minton GC, Miller AD, Bookstaver PB, Love BL. Topiramate: safety and efficacy of its use in the prevention and treatment of migraine. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011; 3:155-168;
- 10) Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012; 11:792-802;
- 11) Levetiracetam. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI.
- 12) Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44:238-243;
- 13) Awaad Y, Rizk T. Levetiracetam in the treatment of pediatric headache. *J T U Med Sc*. 2014;9:74-77;
- 14) Pakalnis A. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine—an open-label study. *Headache*. 2007; 47:427-430;
- 15) Gallai V, Alberti A, Rossi C, et al. An open-label pilot study on the efficacy and tolerability of levetiracetam in the prophylaxis of migraine. *J Headache Pain*. 2003; 4:92-96;
- 16) Brighina FF. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29:338-342;
- 17) Verma AA. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India. *Clin Neuropharmacol*. 2013; 36:193-197;
- 18) Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015; 18:45-48;
- 19) Pizza V, Busillo V, Agresta A, Bisogno A, Capasso A. Elderly patients with migraine: an open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011; 11:31-34;
- 20) Rapoport AM. Levetiracetam in the preventive treatment of transformed migraine: a prospective, open-label, pilot study. *Curr Ther Res*. 2005; 66:212-221;
- 21) Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). *Cephalalgia*. 2011; 31:530-536;
- 22) Kashipazha D, Ghadikolaie HS, Siavashi M. Levetiracetam in compare to sodium valproate for prophylaxis in chronic migraine headache: a randomized double-blind clinical trial. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12:55-59.