

## **Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως**

Μιχάλης Βικελής<sup>1</sup>, Χαρίλαος Γερασίμου<sup>2</sup>, Θεόδωρος Κωνσταντινίδης<sup>3</sup>, Χρύσα Αρβανίτη<sup>4</sup>, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης<sup>5</sup>, Γιομπστ Ρούντολφ<sup>6</sup>, Νικόλαος Φάκας<sup>7</sup> και Δήμος Μητσικώστας<sup>8\*</sup> εκ μέρους της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας

1 Νευρολόγος, Γλυφάδα

2 Ειδικευόμενος Ψυχιατρικής, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

3 Νευρολόγος, Κόρινθος

4 Νευρολόγος, Επιμελήτρια Α, ΓΝΑ «Αττικόν»

5 Νευρολόγος, Θεσσαλονίκη

6 Νευρολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ, ΓΝ «Παπαγεωργίου»

7 Νευρολόγος, Δντής, 401 ΓΣΝΑ

8 Νευρολόγος, Αν. Καθηγητής, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

\* Υπεύθυνος αλληλογραφίας

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η κεφαλαλγία τύπου τάσεως (ΚΤΤ) είναι ο συχνότερος τύπος πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας. Παρότι η ένταση των κρίσεων συνήθως δεν είναι πολύ μεγάλη, μπορεί να προκαλεί σημαντική διαταραχή λειτουργικότητας σε ατομικό επίπεδο, ενώ λόγω του μεγάλου επιπολασμού της, η συνολική επιβάρυνση σε επίπεδο κοινωνίας είναι σημαντική. Οι θεραπευτικές επιλογές για την κεφαλαλγία τάσεως είναι λιγότερες από ότι για άλλου τύπου κεφαλαλγίες.

**Σκοπός:** Η δημιουργία κατευθυντηρίων οδηγιών και συστάσεων για την φαρμακευτική αντιμετώπιση των κρίσεων της ΚΤΤ, καθώς και την προφυλακτική φαρμακευτική θεραπεία της ΚΤΤ, βάσει δεδομένων τεκμηριωμένης ιατρικής ή -σε περίπτωση έλλειψης επαρκών τέτοιων στοιχείων- βάσει γνωμοδότησης από ειδική ομάδα εργασίας ιατρών- μελών της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις προορίζονται για χρήση τόσο από ειδικούς νευρολόγους, όσο και από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

**Μέθοδος:** Αναλύθηκαν οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από τις διεθνώς καταξιωμένες επιστημονικές εταιρίες, με ιδιαίτερη βάση στις Ευρωπαϊκές της EFNS, ενώ παράλληλα έγινε αναζήτηση στο Pub Med για μετα- αναλύσεις, κλινικές μελέτες και άρθρα ανασκόπησης πάνω στο θέμα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δημιουργήθηκαν με ομόφωνη γνώμη όλων των συγγραφέων, και διαμορφώθηκαν σε επίπεδα τεκμηρίωσης Α,Β, ή Γ.

**Συστάσεις:** Για την αντιμετώπιση των κρίσεων της ΚΤΤ συνιστώνται απλά αναλγητικά και μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Σύσταση επιπέδου Α). Συνδυασμός απλών αναλγητικών με καφεΐνη αποτελεί θεραπεία δεύτερης επιλογής (Σύσταση επιπέδου Β). Είναι σημαντικό να αποφευχθεί η συχνή και υπέρμετρη χρήση αναλγητικών, ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων (Σύσταση επιπέδου Α). Η αμιτριπτυλίνη, είναι φάρμακο πρώτης επιλογής για την προφυλακτική θεραπεία της ΚΤΤ (Σύσταση επιπέδου Α), ενώ η μιρταζαπίνη και η βενλαφαξίνη είναι φάρμακα δεύτερης επιλογής (Σύσταση επιπέδου Β).

**Λέξεις κλειδιά:** κατευθυντήριες οδηγίες, κεφαλαλγία τύπου τάσεως, θεραπεία

## Εισαγωγή

Η κεφαλαλγία τύπου τάσεως ταξινομείται σε τρεις υποκατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητα της κεφαλαλγίας: μη συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ (<1 ημέρα με κεφαλαλγίας ανά μήνα), συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ (1-14 ημέρες με κεφαλαλγία ανά μήνα) και χρόνια ΚΤΤ (≥15 ημέρες ανά μήνα) [1] (Πίνακας 1). Αυτός ο διαχωρισμός έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά σημαντικός για διάφορους λόγους. Πρώτον, η επίπτωση στην ποιότητα της ζωής διαφέρει σημαντικά μεταξύ των υπο-κατηγοριών. Ένα άτομο το οποίο έχει πολύ συχνή ή και καθημερινή κεφαλαλγία από τη στιγμή της αφύπνισης μέχρι το βράδυ, με τη πάροδο του χρόνου, σαφώς και παρουσιάζει έντονη διαταραχή λειτουργικότητας. Από την άλλη πλευρά, ήπια κεφαλαλγία μία φορά το μήνα έχει πολύ μικρή επίπτωση στην υγεία ή τη λειτουργική ικανότητα και απαιτεί ελάχιστη ή και μηδαμινή ιατρική φροντίδα. Δεύτερον, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ενδεχομένως να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των υποκατηγοριών, καθώς η επεισοδιακή ΚΤΤ φαίνεται να σχετίζεται με περιφερικούς μηχανισμούς άλγους, ενώ στη χρόνια ΚΤΤ βασικό ρόλο κατέχουν οι κεντρικοί μηχανισμοί του άλγους. Τρίτον, η θεραπεία διαφοροποιείται μεταξύ των υποκατηγοριών, με τη συμπτωματική αγωγή να θεωρείται καταλληλότερη στην επεισοδιακή ΚΤΤ και την προφυλακτική αγωγή στη χρόνια ΚΤΤ. Ως εκ τούτου, μια ακριβής διάγνωση είναι επιτακτική και πρέπει απαραίτητως να καθορίζεται με τη βοήθεια ενός ημερολογίου κεφαλαλγίας [3] το οποίο θα συμπληρώνεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Σε γενικές γραμμές, η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση θα πρέπει πάντοτε να εξετάζεται στην ΚΤΤ [4]. Όταν απαιτείται φαρμακευτική αντιμετώπιση, ο γενικός κανόνας είναι ότι οι ασθενείς με επεισοδιακή ΚΤΤ αντιμετωπίζονται με συμπτωματική αγωγή, ενώ σε ασθενείς με συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ ή χρόνια ΚΤΤ θα πρέπει πάντα να εξετάζεται και η προφυλακτική αγωγή [4]. Τα αναλγητικά συνήθως είναι αναποτελεσματικά ή μετρίως αποτελεσματικά σε ασθενείς με χρόνια ΚΤΤ. Επιπλέον, η συχνή χρήση τους παράγει κίνδυνο τοξικότητας (π.χ. νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία), καθώς και πιθανή κεφαλαλγία από κατάχρηση φαρμάκων [4].

## Στρατηγική και μέθοδος επίτευξης ομοφωνίας

Αναλύθηκαν οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από τις διεθνείς επιστημονικές εταιρίες (Ευρωπαϊκές, Αμερικανικές), με ιδιαίτερη βάση στις Ευρωπαϊκές της EFNS [4], οι οποίες αποτέλεσαν και τη βάση του παρόντος κειμένου, ενώ παράλληλα έγινε αναζήτηση στο Pub Med για μεταanalύσεις, κλινικές μελέτες και άρθρα ανασκόπησης πάνω στο θέμα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δημιουργήθηκαν με ομόφωνη γνώμη όλων των συγγραφέων, και διαμορφώθηκαν σε επίπεδα τεκμηρίωσης Α, Β, ή Γ, ανάλογα με την ύπαρξη διαθέσιμων δεδομένων. Επίπεδο Α: 2 τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, Επίπεδο Β: 1 τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Επίπεδο Γ: μη τυχαιοποιημένες μελέτες, κλινική εμπειρία συγγραφέων.

Το αρχικό χειρόγραφο εκπονήθηκε από τον δεύτερο συγγραφέα. Τα υπόλοιπα μέλη μελέτησαν το παραχθέν χειρόγραφο και προτάθηκαν αλλαγές και διορθώσεις, μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας. Απαραίτητη για όλες τις συστάσεις, ήταν η ομοφωνία από τα μέλη της ομάδας εργασίας.

## Επιδημιολογία

Ο ισόβιος επιπολασμός της ΚΤΤ, σε πληθυσμιακές μελέτες έχει βρεθεί να είναι ως και πολύ υψηλός, της τάξεως του 78%, αλλά η πλειονότητα συνήθως πάσχει από μη συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ (1 ημέρα το μήνα ή λιγότερο), χωρίς ουσιαστική ανάγκη ιατρικής φροντίδας [9]. Εντούτοις, ένα ποσοστό πάνω από 24% είχε ΚΤΤ αρκετές φορές το μήνα, 10% εβδομαδιαία και 2-3% του πληθυσμού είχε χρόνια ΚΤΤ [9,10]. Η αναλογία γυναικών προς αντρών στην ΚΤΤ είναι 5:4, υποδεικνύοντας ότι -σε αντίθεση με την ημικρανία- οι γυναίκες προσβάλλονται μόνο ελαφρώς περισσότερο σε σχέση με τους άντρες [11,12]. Από επιδημιολογικές μελέτες [10], η μέση ηλικία έναρξης της ΚΤΤ είναι υψηλότερη από αυτήν της ημικρανίας, και φτάνει τα 25-30 έτη. Ο επιπολασμός σημειώνει αιχμή μεταξύ της ηλικίας των 30 έως 39 και μειώνεται ελαφρώς με την πάροδο της ηλικίας. Ως παράγοντες κινδύνου

για την ανάπτυξη ΚΤΤ έχουν αναφερθεί, μεταξύ άλλων, η αδυναμία χαλάρωσης μετά τη δουλειά και ο ολιγώρος βραδινός ύπνος [13].

Μια ανασκόπηση του παγκόσμιου επιπολασμού και του κόστους της κεφαλαλγίας [11] έδειξε ότι η ανικανότητα που προκαλεί η ΚΤΤ ήταν μεγαλύτερη από εκείνη της ημικρανίας, γεγονός που υποδεικνύει ότι και το συνολικό κόστος της ΚΤΤ πιθανώς είναι μεγαλύτερο από εκείνο της ημικρανίας. Δύο μελέτες έδειξαν ότι ο αριθμός των εργασιμων ημερών που χάθηκαν, ήταν τρεις φορές υψηλότερος για την ΚΤΤ σε σύγκριση με την ημικρανία [10,14, 15]. Το κόστος είναι ιδιαίτερα υψηλό για τις περιπτώσεις εκείνες οι οποίες περιπλέκονται με σημαντικές συννοσηρότητες [16].

#### Κλινικά στοιχεία

Η ΚΤΤ χαρακτηρίζεται από άλγος αμφίπλευρης εντόπισης, πιεστικού/ συσφικτικού χαρακτήρα, ήπιας έως μέτριας έντασης, που εμφανίζεται είτε ως σύντομα επεισόδια κυμαινόμενης διάρκειας (επεισοδιακή μορφή) είτε πολύ συχνά επεισόδια, ακόμη και συνεχούς διάρκειας (χρόνια μορφή). Η κεφαλαλγία δεν συνδέεται με τα τυπικά συνοδά χαρακτηριστικά της ημικρανίας, όπως έμετος, σοβαρή βαθμού φωτοφοβία και ηχοφοβία. Στη χρόνια μορφή είναι αποδεκτά είτε ένα από τα δύο τελευταία συμπτώματα, είτε ήπια ναυτία [1] (Πίνακας 1). Λόγω της έλλειψης των συνοδών συμπτωμάτων και τη σχετικά ηπιότερη ένταση του άλγους, οι ασθενείς συνήθως δεν αντιμετωπίζουν σοβαρού βαθμού ανικανότητα. Καθώς πολλές δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες μπορούν να την μιμηθούν, η διάγνωση της ΚΤΤ προαπαιτεί τον αποκλεισμό άλλων οργανικών διαταραχών.

#### Διάγνωση

Η διάγνωση της ΚΤΤ βασίζεται στο τυπικό ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και στην νευρολογική εξέταση. Για να θεωρηθεί σωστή η διάγνωση σκόπιμο είναι να επιβεβαιώνεται από ημερολόγιο κεφαλαλγιών, το οποίο έχει τηρηθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Τα διαγνωστικά προβλήματα συχνά εντοπίζονται στη διάκριση μεταξύ της ΚΤΤ και της ήπιας ημικρανίας, ενώ αν η κεφαλαλγία είναι αποκλειστικά μονόπλευρη, θα πρέπει να εξετάζεται και η ύπαρξη αυχενογενούς κεφαλαλγίας [17]. Το ημερολόγιο μπορεί επίσης να αναδείξει την παρουσία εκλυτικών παραγόντων και την χρήση ή και κατάχρηση φαρμάκων, ενώ θα καθορίσει την βάση για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών. Η εξακρίβωση του βαθμού λήψης αναλγητικών είναι απαραίτητη καθώς η κατάχρηση φαρμάκων απαιτεί ειδική, πρόσθετη αντιμετώπιση [6]. Ο παρακλινικός έλεγχος, με απεικονιστικές εξετάσεις εγκεφάλου, είναι απαραίτητος αν υπάρχει υποψία δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας (π.χ. μη τυπικά χαρακτηριστικά κεφαλαλγίας), αν αλλάζει σημαντικά η πορεία των κεφαλαλγικών κρίσεων ή αν άλλα νευρολογικά συμπτώματα είναι παρόντα. Σημαντική συννοσηρότητα, όπως για παράδειγμα, άγχος ή κατάθλιψη, θα πρέπει να διαγιγνώσκονται και να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα. Η κακή συμμόρφωση με την προφυλακτική αγωγή μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα στη χρόνια ΚΤΤ, όπως άλλωστε και στην ημικρανία [18]. Θα πρέπει να εξηγηθεί στον ασθενή ότι η ΚΤΤ σπανίως δύναται να ιαθεί πλήρως, αλλά μια ουσιαστική βελτίωση συχνά επιτυγχάνεται με συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και μη-φαρμακευτικής θεραπείας.

#### Φαρμακευτική θεραπεία επεισοδίων της ΚΤΤ

Η φαρμακευτική θεραπείας των επεισοδίων της ΚΤΤ αναφέρεται στη θεραπεία των μεμονωμένων κρίσεων κεφαλαλγίας, σε ασθενείς με επεισοδιακή ή χρόνια ΚΤΤ. Οι περισσότερες κεφαλαλγίες σε ασθενείς με επεισοδιακή ΚΤΤ είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και οι ασθενείς συχνά μπορούν να τις αντιμετωπίσουν επαρκώς χρησιμοποιώντας απλά αναλγητικά (παρακεταμόλη ή ασπιρίνη) ή μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η αποτελεσματικότητα των απλών αναλγητικών φαίνεται πως μειώνεται αναλογικά με την αύξηση της συχνότητας των κεφαλαλγιών. Σε ασθενείς με χρόνια ΚΤΤ, οι κεφαλαλγίες συσχετίζονται συχνά με το στρες, το άγχος και την κατάθλιψη, ως εκ τούτου τα απλά αναλγητικά είναι συνήθως αναποτελεσματικά και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου κεφαλαλγίας από κατάχρηση

φαρμάκων, όπως συμβαίνει στην περίπτωση που για αρκετό χρόνο γίνεται πρόσληψη απλών αναλγητικών πάνω από 14 ημέρες τον μήνα ή συνδυασμών αναλγητικών ή ΜΣΑΦ πάνω από 11 ημέρες το μήνα [19]. Άλλες παρεμβάσεις, όπως μη φαρμακευτικές θεραπείες και προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να εξετάζονται.

Το όφελος της χρήσης φαρμάκων στην οξεία φάση της ΚΤΤ έχει εξετασθεί σε πολλές μελέτες, στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές διαφορετικές μέθοδοι για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητάς τους. Οι κατευθυντήριες οδηγίες, από τη Διεθνή Εταιρία Κεφαλαλγίας, για δοκιμές φαρμάκων στην ΚΤΤ προτάσσουν ως πρώτο μέτρο αποτελεσματικότητας την απουσία άλγους 2 ώρες μετά την λήψη του φαρμάκου [20]. Αυτό έχει χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες μελέτες, ενώ αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικά μέτρα αποτελεσματικότητας όπως η διαφορά έντασης άλγους ή ο χρόνος επίτευξης σημαντικής ανακούφισης, καθιστώντας με αυτό τον τρόπο δυσχερή τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

#### Απλά αναλγητικά και ΜΣΑΦ

Η παρακεταμόλη σε δοσολογία των 1000mg ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη σε σχέση με εικονικό φάρμακο (placebo) στις περισσότερες [21-27] αλλά όχι σε όλες [28,29] τις μελέτες, ενώ σε τρεις μελέτες δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ παρακεταμόλης 500mg έως 650mg και placebo φαρμάκου [21,28,30]. Η ασπιρίνη έχει επανειλημμένα αναφερθεί ως πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με το placebo σε δοσολογίες των 1000mg [21,31,32], 500mg έως 650mg [21,32-34] και 250mg [32]. Μία μελέτη δεν ανέδειξε καμία διαφοροποίηση στην αποτελεσματικότητα μεταξύ στερεής και αναβράζουσας μορφής της ασπιρίνης [34].

Η ιβουπροφαίνη σε αρκετές μελέτες και σε δοσολογία από 200 ως 800mg έχει αποδειχθεί πως είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των επεισοδίων της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως [24,25,33,35,36,37]. Το ίδιο ισχύει για την κετοπροφαίνη 50mg [28,37], 25mg [27,29,37] και 12.5mg [29]. Μια μελέτη δε μπόρεσε να τεκμηριώσει τη σημαντική επίδραση της κετοπροφαίνης 25mg λόγω του χαμηλού αριθμού των ασθενών [28]. Η δικλοφενάκη των 25mg και 12,5mg αναφέρεται ως αποτελεσματική [35], ενώ δεν υπάρχουν μελέτες σε υψηλότερες δόσεις των 50-100mg, οι οποίες είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματικές στην ημικρανία. Η ναπροξένη των 375mg [26] και 550mg [30,38] και η μεταμιζόλη των 500mg και 1000mg [31] έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικές. Η θεραπεία με ενδομυϊκή έγχυση κετορολόλης, δοσολογίας 60mg, σε επείγουσα βάση, αναφέρεται ως αποτελεσματική [39]. Οι προτεινόμενες δόσεις για τα προαναφερθέντα φάρμακα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

#### Σύγκριση μεταξύ αναλγητικών

Σύμφωνα με μελέτες, έχει δειχθεί πως κάποια από ΜΣΑΦ υπερέχουν των απλών αναλγητικών. Πιο συγκεκριμένα, η ιβουπροφαίνη είναι αποτελεσματικότερη από την παρακεταμόλη στη θεραπεία των κρίσεων της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως [24,25]. Το ίδιο έχει δειχθεί για την κετοπροφαίνη και την ναπροξένη [28-30]. Ωστόσο, τρεις μελέτες (για την ασπιρίνη, την ναπροξένη και την κετοπροφαίνη) δεν μπόρεσαν να αναδείξουν κάποια σημαντική διαφορά [21,26,27]. Επίσης, πέντε μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα διαφόρων ΜΣΑΦ, χωρίς την δυνατότητα τεκμηρίωσης ανωτερότητας για οποιοδήποτε συγκεκριμένο φάρμακο [31,33,35,37,40].

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μια εμπειριστατωμένη ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής της οξείας φάσης της ΚΤΤ δεν διέκρινε σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ παρακεταμόλης και ΜΣΑΦ ή μεταξύ αυτών των φαρμάκων με placebo [41]. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα ΜΣΑΦ έχουν περισσότερες γαστρεντερικές παρενέργειες από την παρακεταμόλη [52], ενώ η χρήση μεγάλων ποσοτήτων παρακεταμόλης δύναται να προκαλέσει ηπατική βλάβη. Μεταξύ των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που έχουν μελετηθεί στην κεφαλαλγία τύπου τάσεως, η ιβουπροφαίνη φαίνεται να έχει το πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών [41].

#### Συνδυασμένα αναλγητικά

Η αποτελεσματικότητα των απλών αναλγητικών και των ΜΣΑΦ αυξάνεται με τον συνδυασμό τους με καφεΐνη 65-200mg [22,23,42-45]. Ωστόσο, είναι κλινικά γνωστό ότι η απόσυρση από την καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία και η χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία έχει αναφερθεί να σχετίζεται με τη χρήση των σκευασμάτων που περιέχουν καφεΐνη [46]. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι ο συνδυασμός των απλών αναλγητικών ή των ΜΣΑΦ φαρμάκων με καφεΐνη να είναι πιθανότερο να επάγει κεφαλαλγία από κατάχρηση φαρμάκων σε σχέση με τα απλά αναλγητικά ή ΜΣΑΦ φάρμακα. Επομένως, μέχρι αποδείξεως του εναντίου, συνιστούμε ως φάρμακα πρώτης επιλογής, τα απλά αναλγητικά ή τα ΜΣΑΦ, ενώ οι συνδυασμοί αυτών των φαρμάκων με καφεΐνη αποτελούν φάρμακα δεύτερης επιλογής για την θεραπεία της οξείας φάσης της ΚΤΤ. Απλά αναλγητικά συνδυασμένα με κωδεΐνη σκόπιο είναι να αποφεύγονται, καθώς η χρήση αυτών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων [46].

#### Τριπτάνες, μυοχαλαρωτικά και οπιοειδή

Οι τριπτάνες δεν φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στους ασθενείς με ΚΤΤ [47-50] και κατόπιν τούτου δεν προτείνονται. Τα μυοχαλαρωτικά επίσης δεν έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην επεισοδιακή ΚΤΤ [51]. Η χρήση των οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξη κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων [46] και τα οπιοειδή δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της ΚΤΤ.

#### Συμπέρασμα

Τα απλά αναλγητικά και τα ΜΣΑΦ αποτελούν τις βασικές επιλογές στη θεραπεία της οξείας φάσης της ΚΤΤ (Πίνακας 2). Η παρακεταμόλη 1000mg είναι πιθανώς λιγότερο αποτελεσματική από τα ΜΣΑΦ, αλλά έχει ευνοϊκότερο προφίλ, όσον αφορά τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες [52]. Η ιβουπροφαίνη 400mg προτείνεται ως φάρμακο πρώτης επιλογής μεταξύ των ΜΣΑΦ λόγω του ευνοϊκότερου προφίλ γαστρεντερικών ανεπιθύμητων διαταραχών, σε σύγκριση με άλλα ΜΣΑΦ [52]. Τα συνδυασμένα αναλγητικά που εμπεριέχουν καφεΐνη είναι πιο αποτελεσματικά από τα απλά αναλγητικά, αλλά θεωρούνται από εμπειρογνώμονες περισσότερο πιθανά να προκαλέσουν κεφαλαλγία από κατάχρηση φαρμάκων [53]. Οι ιατροί θα πρέπει να έχουν επίγνωση του κινδύνου ανάπτυξης κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων, ως αποτέλεσμα της συχνής και υπερβολικής χρήσης όλων των τύπων των αναλγητικών στην θεραπεία της οξείας φάσης [6]. Τριπτάνες, μυοχαλαρωτικά και οπιοειδή δεν έχουν ρόλο στη θεραπεία της ΚΤΤ. Αν και τα απλά αναλγητικά και ΜΣΑΦ φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην επεισοδιακή ΚΤΤ, ο βαθμός της αποτελεσματικότητας τους είναι κάτι για το οποίο υπάρχει μερικές φορές σκεπτικισμός. Για παράδειγμα, το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι ήταν ελεύθεροι άλγους 2 ώρες μετά τη λήψη παρακεταμόλης των 1000mg, ναπροξένης των 375mg και του placebo, ήταν 37%, 32% και 26%, αντίστοιχα [26]. Τα αντίστοιχα ποσοστά, σε μία άλλη μελέτη, για την παρακεταμόλη 1000mg, κετοπροφαίνης 25mg και το placebo ήταν 22%, 28% και 16%, με το 61%, 70% και 36% αντίστοιχα, των ασθενών να αναφέρουν αξιόλογη αποτελεσματικότητα [27]. Έτσι, η αποτελεσματικότητα χαρακτηρίζεται ως μέτρια και υπάρχουν σαφή περιθώρια βελτίωσης στη θεραπεία της οξείας φάσης της επεισοδιακής ΚΤΤ.

#### Συστάσεις

Απλά αναλγητικά (ασπιρίνη και παρακεταμόλη) και ΜΣΑΦ φάρμακα (ιβουπροφένη ναπροξένη, κετοπροφένη) συνιστώνται για τη θεραπεία επεισοδιακής ΚΤΤ (Σύσταση επιπέδου Α). Συνδυασμένα αναλγητικά που εμπεριέχουν καφεΐνη είναι φάρμακα δεύτερης επιλογής (Σύσταση επιπέδου Β). Είναι βασικό να αποφευχθεί η υπέρμετρη χρήση κάθε είδους αναλγητικών, προς αποτροπή ανάπτυξης κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων (Σύσταση επιπέδου Α).

#### Προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή της ΚΤΤ

Η προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς τόσο με χρόνια ΚΤΤ όσο και με συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ. Συνυπάρχουσες διαταραχές, όπως παχυσαρκία, αγχώδης διαταραχή ή κατάθλιψη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Σημαντική εμπειρία υπάρχει με το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό αμιτριπυλίνη. Σχετικά πρόσφατα και άλλα αντικαταθλιπτικά, ΜΣΑΦ, μυοχαλαρωτικά, αντιεπιληπτικά καθώς και η αλλαντική τοξίνη (Botox), έχουν δοκιμασθεί στη χρόνια ΚΤΤ, καθώς και στη χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, που για πολλούς είναι μια κατάσταση που μπορεί να επικαλύπτεται με τη χρόνια ημικρανία ή τη χρόνια κεφαλαλγία τάσεως. Η επίδραση της προφυλακτικής αγωγής στη ΚΤΤ έχει εξεταστεί σε σχετικά μικρό αριθμό ελεγχόμενων με placebo μελετών, οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές μεθόδους για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις φαρμακευτικές μελέτες της ΚΤΤ από τη Διεθνή Εταιρία Κεφαλαλγίας προτείνουν ως κύριο κριτήριο αποτελεσματικότητας, τον αριθμό των ημερών με ΚΤΤ [20]. Αυτή η παράμετρος έχει χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες μελέτες, ενώ σε άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά κριτήρια αποτελεσματικότητας, όπως η μείωση του άλγους από την αρχική ένταση ή αυτή καθαυτή η ένταση της κεφαλαλγίας. Αυτό, καθιστά δυσχερή τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

#### Αμιτριπυλίνη

Η αμιτριπυλίνη σε δοσολογία των 10-25mg τρεις φορές ημερησίως έχει δείχθει αποτελεσματική στην προληπτική θεραπεία της ΚΤΤ [54], ενώ σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε πως η αμιτριπυλίνη είναι αποτελεσματική σε δοσολογία 10mg ανά ημέρα, αλλά όχι σε 60mg ανά ημέρα [55]. Σε μία μελέτη των 6 εβδομάδων, βρέθηκε ότι η αμιτριπυλίνη σε δοσολογία των 75mg ανά ημέρα μειώνει την διάρκεια της κεφαλαλγίας την τελευταία εβδομάδα [56], ενώ σε μία άλλη μελέτη δεν βρέθηκε καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ της αμιτριπυλίνης 50-75mg ανά ημέρα και του placebo [57]. Ωστόσο, ακόμα και οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες μεταξύ αμιτριπυλίνης και placebo στην τελευταία μελέτη, κάτι που θέτει σημαντική αμφισβήτηση για την δυνατότητα της συγκεκριμένης να αναγνωρίσει δράση ή παρενέργειες της αμιτριπυλίνης. Ο Holroyd και οι συνεργάτες του [59], χορήγησαν σε ασθενείς αγωγή με αντικαταθλιπτικά (το 83% τέθηκε υπό αγωγή με αμιτριπυλίνη με μέση δοσολογία τα 75mg ημερησίως και το 17% έλαβε νοτριπυλίνη με μέση δοσολογία τα 50mg ημερησίως), κατόπιν, σύγκρινε αυτή τη θεραπεία, με τη θεραπεία διαχείρισης άγχους και με τη συνδυαστική θεραπεία διαχείρισης άγχους και αντικαταθλιπτικής αγωγής. Μετά από 6 μήνες και οι τρεις θεραπείες ανέδειξαν μειωμένο δείκτη κεφαλαλγίας σε ποσοστό περίπου 30% μεγαλύτερο συγκριτικά με placebo.

#### Άλλα αντικαταθλιπτικά

Το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό κλομιπραμίνη σε ημερήσια δοσολογία 75-150mg [60] και το τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό μαπροτιλίνη σε δοσολογία 7mg ημερησίως [61] και η μιανσερίνη με δοσολογία 30 έως 60mg ημερησίως [60] αναφέρονται ως αποτελεσματικότερα συγκριτικά με placebo. Είναι ενδιαφέρον, ότι ορισμένα από τα νεότερα αντικαταθλιπτικά με εκλεκτικότερη δράση στη σεροτονίνη και τη νοραδρεναλίνη φαίνεται ενδεχομένως να είναι εξίσου αποτελεσματικά με την αμιτριπυλίνη, αν και χρειάζεται περισσότερη τεκμηρίωση για αυτό, με το πλεονέκτημα ότι είναι ανεκτά σε δόσεις που απαιτούνται για την θεραπεία μιας συνυπάρχουσας κατάθλιψης. Έτσι, το νοραδρενεργικό και εκλεκτικό σεροτονινεργικό αντικαταθλιπτικό, μιρταζαπίνη με ημερήσια δοσολογία 30mg ελαττώνει τις ημέρες με κεφαλαλγία κατά 34% περισσότερο από ότι το placebo σε μη καταθλιπτικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί στην αμιτριπυλίνη [62]. Μια συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι

δύο αυτές θεραπείες δύνανται να είναι εξίσου αποτελεσματικές για τη θεραπεία της χρόνιας ΚΤΤ [63]. Σε μια μικτή ομάδα ασθενών με συχνή επεισοδιακή ή χρόνια ΚΤΤ η λήψη βενλαφαξίνης, αναστολέα της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, σε δοσολογία των 150mg ανά ημέρα [64] μείωσε τις ημέρες κεφαλαλγίας ανά μήνα, από 15 σε 12. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), η σιταλοπράμη [58] και η σερτραλίνη [65], δεν βρέθηκαν αποτελεσματικότερες από το placebo. Τα SSRIs έχουν συγκριθεί με άλλα αντικαταθλιπτικά σε έξι μελέτες. Οι μελέτες αυτές αναλύθηκαν με χρήση του στατιστικού λογισμικού της Cochrane, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι τα SSRIs είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για τη θεραπεία της χρόνιας ΚΤΤ [66].

#### Διάφοροι άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες

Υπήρξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη θεραπεία με το μυοχαλαρωτικό τιζανίδη [61,67], ενώ ο ανταγωνιστής υποδοχέων NMDA μεμαντίνη δεν ήταν αποτελεσματικός [68]. Πραγματοποιήθηκε εκτενής μελέτη για την αλλαντική τοξίνη (Botox) [69-79] και ολοκληρώθηκε με μία συστηματική ανασκόπηση, από την οποία προέκυψε ότι η αλλαντική τοξίνη πιθανόν έχει αποτέλεσμα στη χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, μια νοσολογική κατάσταση που δεν ταυτίζεται, αλλά στην κλινική πράξη επικαλύπτεται με τη χρόνια κεφαλαλγία τάσεως [83]. Η προφυλακτική επίδραση της καθημερινής λήψης απλών αναλγητικών δεν έχει εξετασθεί σε μελέτες με βασική παράμετρο την αποτελεσματικότητα, αλλά επεξηγηματικές αναλύσεις μίας μελέτης έδειξαν ότι η ιβουπροφαίνη σε δοσολογία 400mg/ημέρα δεν ήταν αποτελεσματική [80]. Σύμφωνα με ανοιχτές μελέτες, η τοπιραμάτη [81] και η βουσπιρόνη [82] είναι μη αποτελεσματικές.

#### Συμπεράσματα

Η αμιτριπυλίνη έχει κλινικά σημαντική προφυλακτική δράση σε ασθενείς με ΚΤΤ και θα πρέπει να αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής (Πίνακας 3). Η μιρταζαπίνη και η βενλαφαξίνη είναι πιθανότατα δραστικές και είναι φάρμακα δεύτερης επιλογής, ενώ τα παλαιότερα τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, κλομιπραμίνη, μαπροτιλίνη και μιανσερίνη, είναι πιθανώς αποτελεσματικά.

Η αμιτριπυλίνη θα πρέπει να λαμβάνεται αρχικά σε χαμηλές δόσεις (10-25mg / ημέρα) και να τιτλοποιείται κατά 10-25mg εβδομαδιαίως μέχρι ο ασθενής είτε να έχει καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα είτε να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι σημαντικό οι ασθενείς να είναι ενημερωμένοι ότι πρόκειται για έναν αντικαταθλιπτικό παράγοντα, με μία όμως ανεξάρτητη αναλγητική δράση. Η δόση συντήρησης συνήθως είναι 10-75mg ημερησίως, χορηγούμενη 1-2 ώρες πριν τον ύπνο έτσι ώστε να παρακάμπτεται οποιαδήποτε κατασταλτική ανεπιθύμητη ενέργεια. Η δραστικότητα της δεν σχετίζεται με την παρουσία κατάθλιψης [58]. Ένα σημαντικό αποτέλεσμα της αμιτριπυλίνης μπορεί να παρατηρηθεί ήδη κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπευτικής δόσης [58]. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να επιλεχθεί άλλη προφυλακτική αγωγή, εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί μετά από 4 εβδομάδες σε δόση συντήρησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιτριπυλίνης περιλαμβάνουν ξηροστομία, υπνηλία, ζάλη, δυσκοιλιότητα και αύξηση του σωματικού βάρους και είναι δοσοεξαρτώμενες. Σε δόσεις μικρότερες των 25mg είναι καλύτερα ανεκτή. Η μιρταζαπίνη, της οποίας οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπνηλία και η αύξηση βάρους, ή η βενλαφαξίνη, με σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τη ναυτία, τη ναυτία, τη ζάλη και την απώλεια της λίμπιντο (σπάνια εμετούς), θα πρέπει να συζητούνται



Κατευθυντήριες οδηγίες για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως

με τον ασθενή, ώστε να έχει δυνατότητα επιλογής. Σταδιακή μείωση ή και διακοπή της προφυλακτικής θεραπείας θα πρέπει να επιχειρείται κάθε 6-12 μήνες. Ο ιατρός θα πρέπει να έχει κατά νου ότι η αποτελεσματικότητα της προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής στην ΚΤΤ είναι συχνά περιορισμένη και ότι η αυτή θα πρέπει να υπερτερεί των ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Συστάσεις

Η αμιτριπυλίνη είναι θεραπεία πρώτης επιλογής (Σύσταση επιπέδου Α), ενώ η μιρταζαπίνη και η βενλαφαζίνη αποτελούν φάρμακα δεύτερης επιλογής για την προφυλακτική αντιμετώπιση της ΚΤΤ. (Επίπεδο Β).

Πίνακας 1 Διαγνωστικά κριτήρια κεφαλαλγίας τύπου τάσεως, σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρία Κεφαλαλγίας (IHS) [1]

2.1 Μη συχνή επεισοδιακή κεφαλαλγία τύπου τάσεως

A. Τουλάχιστον 10 επεισόδια κεφαλαλγίας συχνότητας <1 το μήνα κατά μέσο όρο (<12 ημέρες το χρόνο) που πληρούν τα κριτήρια B-Δ

B. Κεφαλαλγία διάρκειας 30 λεπτών έως 7 ημερών

Γ. Κεφαλαλγία που έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

1. Αμφοτερόπλευρη εντόπιση

2. Πιεστικός / συσφικτικός (όχι σφύζοντας) χαρακτήρας

3. Ήπια ή μέτρια ένταση του πόνου

4. Μη επιδεινούμενη από φυσική δραστηριότητα όπως βάδιση ή ανέβασμα σκάλας

Δ. Και τα δύο από τα ακόλουθα:

1. Όχι ναυτία ή έμετος (δυνατότητα να υπάρχει ανορεξία)

2. Όχι πάνω από ένα: φωτοφοβία ή ηχοφοβία

E. Δεν αποδίδονται σε άλλη διαταραχή.

2.2 Συχνή επεισοδιακή κεφαλαλγία τύπου τάσεως

Όπως το 2.1 εκτός από:

A. Τουλάχιστον 10 επεισόδια συχνότητας για  $\geq 1$  αλλά <15 ημέρες ανά μήνα για τουλάχιστον 3 μήνες ( $\geq 12$  και >180 ημέρες το χρόνο) που πληρούν τα κριτήρια B-Δ

2.3 Χρόνια κεφαλαλγία τύπου τάσεως, όπως στο 2.1 εκτός από:

A. Κεφαλαλγία συχνότητας  $\geq 15$  ημέρες το μήνα κατά μέσο όρο για >3 μήνες ( $\geq 180$  ημέρες το χρόνο) που πληροί τα κριτήρια B-Δ

B. Κεφαλαλγία που διαρκεί ώρες ή δυνατόν να είναι συνεχής

Δ. Και τα δύο από τα ακόλουθα:

1. Όχι περισσότερα από ένα: φωτοφοβία, ηχοφοβία ή ήπια ναυτία

2. Όχι μέτρια ή σοβαρή ναυτία ή έμετος

Πίνακας 2. Προτεινόμενη φαρμακευτική αγωγή των κρίσεων της κεφαλαλγίας τύπου

Δραστική ουσία	Δοσολογία	Επίπεδο τεκμηρίωσης	
Ιβουπροφαίνη	200-800 mg	A	Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κίνδυνος αιμορραγίας
Κετοπροφαίνη	25 mg	A	Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως της ιβουπροφαίνης
Ασπιρίνη	500-100 mg	A	Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως της ιβουπροφαίνης
Ναπροξένη	375 – 550 mg	A	Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως της ιβουπροφαίνης
Δικλοφενάκη	12.5 -100 mg	A	Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως της ιβουπροφαίνης
Παρακεταμόλη	1000 mg (oral)	A	Μικρότερος κίνδυνος γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα ΜΣΑΦ
Συνδυασμοί Καφεΐνης με παρακεταμόλη ή ΜΣΑΦ	65-200 mg	B	Βλέπε κάτωθι (α)

Στα επίπεδα τεκμηρίωσης λαμβάνονται υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ποιότητα των μελετών. Υπάρχουν ελλιπή στοιχεία για την βέλτιστη δοσολογία. Η δοσολογία ενός φαρμάκου πρέπει να επιλέγεται έτσι ώστε να είναι αποτελεσματική και καλώς ανεκτή από τον ασθενή. ΜΣΑΦ, μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως

(α) Συνδυασμός με καφεΐνη 65-200mg αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ιβουπροφαίνης [43] και της παρακεταμόλης [23,42], αλλά πιθανώς να αυξάνει ταυτόχρονα τον κίνδυνο ανάπτυξης κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων [46,53]. Ως εκ τούτου ο συνδυασμός απλών αναλγητικών ή ΜΣΑΦ με καφεΐνη κατατάσσεται ως επίπεδο Β.

Πίνακας 3. Προτεινόμενες προφυλακτικές φαρμακευτικές αγωγές για την κεφαλαλγία τύπου τάσεως

Δραστική ουσία	Ημερήσια Δοσολογία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
Αμιτρυπτιλίνη	30-75 mg	A
Μιρταζαπίνη	30 mg	B
Βενλαφαξίνη	150 mg	B

## Βιβλιογραφία

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl. 1): 1–160.
2. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache – possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20: 486–508.
3. Russell MB, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen HK, Jensen R, Olesen J. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 1992; 12: 369–374.
4. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318-25.
5. Bendtsen L. Tension-Type Headache. In: MacGregor A, Jensen R eds. *Migraine and Other Headaches*. Oxford: Oxford University Press, 2008: 103–112.
6. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 326–330.
7. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KM. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. 1–1169.
8. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG for the British Association for the Study of Headache. *Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medicationoveruse headache*, 3rd edn. Hull: British Association for the Study of Headache, 2007.
9. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 243–249.
10. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 45–68.
11. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
12. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl. 1): 1–27.
13. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology* 2005; 65: 580–585.
14. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population based study. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 1007–1014.
15. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 320–327.
16. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008; 7: 354–361.
17. Haldeman S, Dagenais S. Cervicogenic headaches: a critical review. *Spine J* 2001; 1: 31–46.
18. Mulleners WM, Whitmarsh TE, Steiner TJ. Noncompliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia* 1998; 18: 52–56.
19. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742–746.
20. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia* 2009; July 13. [Epub ahead of print]
21. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59–66.
22. Schachtel BP, Thoden WR, Konerman JP, Brown A, Chaing DS. Headache pain model for assessing and comparing the efficacy of over-the-counter analgesic agents. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 322–329.
23. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 576–586.
24. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1120–1125.

25. Packman B, Packman E, Doyle G, et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension type headache. *Headache* 2000; 40: 561–567.
26. Prior MJ, Cooper KM, May LG, Bowen DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2002; 22: 740–748.
27. Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998; 18: 38–43.
28. Dahlof CGH, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 117–123.
29. Mehlisch DR, Weaver M, Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1998; 38: 579–589.
30. Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1987; 27: 392–396.
31. Martinez-Martin P, Raffaelli E Jr, Titus F, et al. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001; 21: 604–610.
32. Von Graffenried B, Nuesch E. Non-migrainous headache for the evaluation of oral analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10(Suppl. 2): 225S–231S.
33. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23: 206–210.
34. Langemark M, Olesen J. Effervescent ASA versus solid ASA in the treatment of tension headache. A doubleblind, placebo controlled study. *Headache* 1987; 27: 90–95.
35. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003; 7: 155–162.
36. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28: 471–474.
37. van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, et al. Selfmedication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 475–481.
38. Pini LA, Del BE, Zanchin G, et al. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain* 2008; 9: 367–373.
39. Harden RN, Rogers D, Fink K, Gracely RH. Controlled trial of ketorolac in tension-type headache. *Neurology* 1998; 50: 507–509.
40. Lange R, Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 89–96.
41. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Merlijn V, Koes BW. Is any one analgesic superior for episodic tension-type headache? *J Fam Pract* 2006; 55: 1064–1072.
42. Ward N, Whitney C, Avery D, Dunner D. The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 1991; 44: 151–155.
43. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 312–319.
44. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005 25: 776–787.
45. Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol* 2005; 12: 759–767.

46. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia* 2009; July 10. [Epub ahead of print]
47. Cady RK, Gutterman D, Saiers JA, Beach ME. Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan. *Cephalalgia* 1997; 17: 588–590.
48. Lipton RB, Cady RK, Stewart WF, Wilks K, Hall C. Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology* 2002; 58: S27–S31.
49. Brennum J, Brinck T, Schriver L, et al. Sumatriptan has no clinically relevant effect in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Neurol* 1996; 3: 23–28.
50. Brennum J, Kjeldsen M, Olesen J. The 5-HT<sub>1</sub>-like agonist sumatriptan has a significant effect in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1992; 12: 375–379.
51. Mathew N, Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KM eds. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 727–733.
52. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075–1078.
53. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 301–307.
54. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1: 1236–1239.
55. Diamond S, Baltus BJ. Chronic tension headache - treated with amitriptyline - a double-blind study. *Headache* 1971; 11: 110–116.
56. Goebel H, Hamouz V, Hansen C, et al. Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. *Pain* 1994; 59: 241–249.
57. Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, et al. Efficacy and tolerability of amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-centre controlled study. *Cephalalgia* 1994; 14: 149–155.
58. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 285–290.
59. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2208–2215.
60. Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache* 1990; 30: 118–121.
61. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind crossover study. *Headache* 1992; 32: 509–513.
62. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62: 1706–1711.
63. Silver N. Headache (chronic tension-type). *Clinical Evidence* 2007; 1–21.
64. Zisis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 315–324.
65. Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 873–878.
66. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD011681.
67. Murros K, Kataja M, Hedman C, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 633–637.

68. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache—a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia* 2009; 29: 314–321.
69. Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ, Tavy DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24: 675–680.
70. Relja M, Telarovic S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004; 251(Suppl. 1): 12–14.
71. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40: 300–305.
72. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001; 41: 658–664.
73. Schulte-Mattler WJ, Krack P, BoNTTH Study Group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109: 110–114.
74. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 1999; 6(Suppl): S99–S102.
75. Gobel H, Lindner V, Krack PK. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin, a double blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 1999; 19: 455.
76. Silberstein SD, Gobel H, Jensen R, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26: 790–800.
77. Kokoska MS, Glaser DA, Burch CM, Hollenbeak CS. Botulinum toxin injections for the treatment of frontal tension headache. *J Headache Pain* 2004; 5: 103–109.
78. Harden RN, Cottrill J, Gagnon CM, et al. Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* 2009; 49: 732–743.
79. Straube A, Empl M, Ceballos-Baumann A, Tolle T, Stefenelli U, Pfaffenrath V. Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension-type headache - a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 205–213.
80. Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur J Neurol* 2007; 14: 187–193.
81. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006; 26: 1203–1208.
82. Mitsikostas DD, Gatzonis S, Thomas A, Ilias A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension type headache. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 247–251.
83. J Farinelli I, Coloprisko G, De Filippis S, Martelletti P. Long-term benefits of botulinum toxin type A (BOTOX) in chronic daily headache: a five-year long experience. *Headache Pain*. 2006;7(6):407-12.