

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΚΑΙ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ

Μπουγέα Α., Καραρίζου Ε.

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η κεφαλαλγία αποτελεί το πιο συχνό νευρολογικό σύμπτωμα με σοβαρό προσωπικό και κοινωνικοοικονομικό κόστος στην ενήλικη ζωή. Η προφυλακτική φαρμακευτική θεραπεία έχει μερική μόνο ανταπόκριση και αποτελεσματικότητα με ανεπιθύμητες ενέργειες, ώστε υπάρχει ολοένα αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη μη φαρμακευτική διαχείριση της κεφαλαλγίας. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει και κατόπιν να αξιολογήσει τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία, σε ό,τι αφορά στην αποτελεσματικότητα μη επεμβατικών συσκευών, συμπληρωμάτων διατροφής και συμπεριφορικών τεχνικών στην ημικρανία και κεφαλαλγία τύπου τάσεως. Η έρευνα των σχετικών άρθρων διεξήχθη στις εξής βάσεις δεδομένων: MEDLINE, Embase, PsychINFO COCHRANE. Συνολικά αξιοποιήθηκαν 58 άρθρα που εμπίπτουν στο συγκεκριμένο θέμα και περιλάμβαναν 36 ερευνητικές εργασίες, 22 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Συνολικά 12 άρθρα αφορούσαν τα Φαρμακοτρόφιμα, 5 άρθρα τη διαδερμική υπερκόγχια νευροδιέγερση, 19 άρθρα τις μη φαρμακευτικές συμπεριφορικές θεραπείες. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την καλύτερη αναλογία μεταξύ αποτελεσματικότητας της διαδερμικής υπερκόγχιας νευροδιέγερσης σε σύγκριση με την τρέχουσα αντι-ημικρανική αγωγή. Σε ό,τι αφορά στις συμπεριφορικές τεχνικές, θετικά αποτελέσματα έδειξε ο συνδυασμός της γνωσιακής-συμπεριφορικής εκπαίδευσης, με τεχνικές διαχείρισης του στρες και την μουσική χαλάρωση. Ωστόσο, όλα τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μελετών (μικρό δείγμα, απουσία βιοδεικτών και follow up), καθώς και του μεγάλου αριθμού διαφορετικών παρεμβάσεων και συγκρίνονται μεταξύ τους σε αυτές τις μελέτες.

Λέξεις ευρητηρίου: Ημικρανία, κεφαλαλγία τύπου τάσεως, φαρμακοτρόφιμα, Διαδερμική Υπερκόγχια Νευροδιέγερση, συμπεριφορικές τεχνικές

NON-INVASIVE MEDICAL DEVICES, DIETARY SUPPLEMENTS AND OTHER NON-PHARMACOLOGIC BEHAVIORAL THERAPIES IN MIGRAINE AND TENSION-TYPE HEADACHE

Bougea A., Kararizou E.

1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Aeginition Hospital

Abstract

Headache is the most common neurological symptom with serious personal and socio-economic costs in adult life. Prophylactic drug therapy has only partial response and efficacy with side effects, so there is an increasing research interest in non-pharmaceutical headache management. The purpose of this review is to summarize and then evaluate the available evidence regarding the efficacy of non-invasive devices, dietary supplements and behavioral techniques in migraine, tension-type headache. The research of relevant articles was conducted in the following databases: MEDLINE, Embase, PsychINFO COCHRANE. Altogether, 58 articles were drawn on this subject and included 36 research papers, 22 bibliographic reviews. A total

of 12 articles related to Pharmacopoeia, 5 articles transdermal ultrasonic neuroscience, 19 articles non-pharmaceutical behavioral therapies. Recent studies show the best ratio between efficacy of transdermal ultrasound neurostimulation compared to current anti-migraine treatment. As far as behavioral techniques are concerned, positive results have shown the combination of cognitive-behavioral education with stress management techniques and muscle relaxation. However, all results should be interpreted with caution because of the methodological limitations of the studies (microsample, non-bioavailable and follow-up) and the large number of different interventions and are compared in these studies.

Key words: Migraine, tension-type headache, nutraceuticals, External Trigeminal Nerve Stimulation, behavioral techniques

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κεφαλαλγία αποτελεί το πιο συχνό νευρολογικό σύμπτωμα και περιλαμβάνεται μεταξύ των βασικών αιτιών της αναπηρίας με επιπολασμό 47%, κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας [1]. Σύμφωνα με την πρόσφατη ταξινόμηση της κεφαλαλγίας, διακρίνονται τρεις μορφές πρωτοπαθών κεφαλαλγιών της τύπου τάσεως (ΚΤΤ), ημικρανίας και αθροιστικής κεφαλαλγίας [2]. Στην Ελλάδα επηρεάζει περίπου 1,5 εκατομμύριο άτομα με το 47.3% να πάσχει από κεφαλαλγία τύπου τάσεως και το 25.6% με ημικρανία ως τις πιο συχνές μορφές των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών [3]. Οι γυναίκες επηρεάζονται δυσανάλογα (3:1) σε σχέση με τους άνδρες, με σημαντικό ατομικό και κοινωνικό οικονομικό κόστος [1,2].

Η προφυλακτική φαρμακευτική θεραπεία έχει μερική μόνο ανταπόκριση και αποτελεσματικότητα στις κεφαλαλγίες με ανεπιθύμητες ενέργειες [2,3]. Μελέτες δείχνουν ότι το 82% των κεφαλαλγικών ασθενών χρησιμοποιεί μη φαρμακευτικές θεραπείες χωρίς ενήμερωση των ιατρών τους [4]. Υπάρχει ένα αυξανόμενο σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα διαφόρων προσεγγίσεων συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής για τη μη φαρμακευτική διαχείριση της κεφαλαλγίας, όπως τα φαρμακοτρόφιμα (nutraceuticals) (πίνακας 1) [5-7]. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμακοτροφίμων, όπως τα φυτικά σκευάσματα, οι βιταμίνες και τα μέταλλα για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας έχουν αξιολογηθεί μέσω κλινικών δοκιμών [6,8,9]. Άλλες μη φαρμακευτικές συμπεριφορικές θεραπείες περιλαμβάνουν την γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, την βιοανάδραση, την χαλάρωση, την τεχνική της ενσυνειδητότητας, την μέθοδο της συναισθηματικής απελευθέρωσης, την αυτο-ύπνωση, τις τεχνικές της αποδοχής με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην διαχείριση των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών (πίνακας 2) [10].

Πρόσφατα, πέραν των διατροφικών σκευασμάτων και τις συμπεριφορικές θεραπείες η έρευνα στρέφεται προς μη φαρμακευτικές μηχανικές μεθόδους παρέμβασης στον ουδό του πόνου. Η περιφερική νευροδιέγερση έχει δείξει αποτελεσματικότητα στο νευροπαθητικό πόνο, αλλά λιγότερο έχει μελετηθεί στις πρωτοπαθείς

κεφαλαλγίες. Σε αντίθεση με τις παρεμβατικές μεθόδους της περιφερικής νευροδιέγερσης που είναι περιορισμένες σε ασθενείς με ειδικές ανάγκες, η διαδερμική υπερκόγχια νευροδιέγερση μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια και πλήρη ύφεση του πόνου στις ημικρανίες (στην οποία θα επικεντρωθούμε για τους σκοπούς αυτής της ανασκόπησης) (πίνακας 3) [11].

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικής με συμπληρώματα διατροφής, μη επεμβατικές συσκευές, και άλλες μη φαρμακευτικές συμπεριφορικές θεραπείες για τις κεφαλαλγίες.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Χρησιμοποιώντας κατάλληλο αλγόριθμο πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE, Embase, PsychINFO, χωρίς περιορισμούς γλώσσας ή χρονολογίας. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν οι εξής: «headache», «migraine», «tension type headache», «nutraceuticals», «Q10», «magnesium», «Petasites hybridus», «Tanacetum parthenium», «Cefal», «External Trigeminal Nerve Stimulation», «Herbal medicines», «cognitive therapy or CBT, group therapy», «Mindfulness», «acupuncture», «Avoidance combined with cognitive behavior therapy», «hypnosis». Κριτήρια αποκλεισμού ήταν αναφορές περιστατικών, μελέτες με πειραματόζωα, μελέτες με παιδιά/εφήβους. Συνολικά αξιοποιήθηκαν 58 άρθρα που εμπήγουν στο συγκεκριμένο θέμα και περιλάμβαναν 36 ερευνητικές εργασίες, 22 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Συνολικά 12 άρθρα αφορούσαν τα Φαρμακοτρόφιμα, 5 άρθρα τη διαδερμική υπερκόγχια νευροδιέγερση, 19 άρθρα τις μη φαρμακευτικές συμπεριφορικές θεραπείες.

Φαρμακοτρόφιμα

Ο όρος «Φαρμακοτρόφιμα (nutraceuticals)» δημιουργήθηκε από τον DeFelice το 1979 ως «οι τροφές, ή μέρη τροφών, οι οποίες παρέχουν οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης και της θεραπείας σε διάφορες ασθένειες» [12]. Οι σύγχρονες επιλογές φαρμακοτροφίμων περιλαμβάνουν τις βιταμίνες και συμπληρώματα (μαγνήσιο, ριβοφλαβίνη,

Πίνακας 1. Κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμακοτροφιμων στην πρόληψη της ημικρανίας

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Φαρμακοτρόφιμο, δόση	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Murphy et al., 1988	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη	42 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και 16 μάρτυρες (placebo)	70-114mg παρθενολίδης για 4 μήνες	24% μείωση του αριθμού των επεισοδίων αλλιά όχι της διάρκειας τους στην ομάδα της παρέμβασης	Η παρθενολίδη ως ασφαλής και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
Peikert et al., 1996	Διπλά- τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη	43 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα Και 38 μάρτυρες (placebo)	μαγνήσιο 600mg από του στόματος	41.6% μείωση της συχνότητας των ημικρανιών στην ομάδα της παρέμβασης , σε σύγκριση μόνο με 15.8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου	Το μαγνήσιο ως ασφαλής και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
De Weerd et al., 1996	Διπλά- τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη	20 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα έλαβαν και 24 μάρτυρες (placebo)	0.05mg παρθενολίδης για 9μήνες	Χωρίς σημαντική μείωση των κρίσεων ανάμεσα στις 2 ομάδες	Η παρθενολίδη δεν έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της ημικρανίας
Schoenen et al., 1998	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	55 ασθενείς με ημικρανία	400mg/d ριβοφλαβίνης για 3 μήνες	50% μείωση συχνότητας της ημικρανίας στην ομάδα παρέμβασης	Η ριβοφλαβίνη δεν έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της ημικρανίας
Grossman και Schmidramsl 2000	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	30 ασθενείς με ημικρανία και 30 μάρτυρες	100 mg/d 5petadolex για 3 μήνες vs placebo	60% μείωση συχνότητας της ημικρανίας στην ομάδα παρέμβασης	Ο πετασίτης ως ασφαλής και αποτελεσματικός στην πρόληψη της ημικρανίας
Pfaffenrath et al., 2002	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη	112 ασθενείς με ημικρανία και 35 μάρτυρες (placebo)	MIG-99 (2.08 mg; 6.25 mg; 18.75 mg/d) για 3 μήνες	Σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ή του εικονικού φαρμάκου όσο αφορά την μείωση του συνολικού αριθμού των ημικρανιών	Λόγω του μικρού δείγματος, αυτά τα ευρήματα χρήζουν επαλήθευσης.
Bigal, et al., 2002	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη	30 ασθενείς με ημικρανία με και χωρίς αύρα και 30 μάρτυρες (placebo)	θειικό μαγνήσιο 1000mg Ενδοφλεβίως Vs placebo NaCl 10%	Ημικρανία με αύρα: σημαντική μείωση της έντασης του πόνου και των συνοδών συμπτωμάτων Ημικρανία χωρίς αύρα: σημαντική μείωση φωτο/ηχοφοβίας αλλιά όχι στην ένταση του πόνου	Το θειικό μαγνήσιο είναι αποτελεσματικό στην ημικρανία με αύρα ή ως επικουρική θεραπεία στην ημικρανία χωρίς αύρα.

Πίνακας 1. Συνέχεια

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Φαρμακοτρόφιμο, δόση	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Maizels et al., 2004	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη	24 ασθενείς με ημικρανία με και χωρίς αύρα και 25 μάρτυρες (placebo)	συνδυασμός ριβοφλαβίνης 400 mg με μαγνήσιο 300 mg και feverfew 100 mg vs placebo 25 mg ριβοφλαβίνης για 3 μήνες	50% μείωσης των ημικρανιών, χωρίς σημαντική διαφορά στις 2 ομάδες	Η ανταπόκριση του placebo υπερβαίνει εκείνη που αναφέρεται για οποιοδήποτε άλλο σε μελέτες προφύλαξης για την ημικρανία και υποδεικνύει ότι η ριβοφλαβίνη 25 mg μπορεί να είναι ενεργός συγκριτής
Diener et al., 2004	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη	33 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και 27 μάρτυρες (placebo)	100 mg/d butterbur για 3 μήνες vs placebo	Μείωση της συχνότητας από 3.4 σε 1.8 (p =0.0024) στην ομάδα παρέμβασης και από 2.9 σε 2.6 στην ομάδα placebo	Ο πετασίτης ως ασφαλής και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
Diener et al., 2005	Διπλά-τυφλή ποηκεντρική τυχαιοποιημένη	89 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και 91 μάρτυρες (placebo)	MIG-99, 6.25 mg /d για 4 μήνες vs placebo	Μείωση της συχνότητας από 4.7 σε 1.9 (p=0.004) στην ομάδα παρέμβασης. Ανεπιθύμητες ενέργειες (8.4 στην ομάδα παρέμβασης vs 10.2 ομάδα ελέγχου)	Η παρθενολίδη ως ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της ημικρανίας
Sandor et al., 2005	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη	21 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και 21 μάρτυρες (placebo)	CoQ10 (3 x 100 mg/d) για 3 μήνες vs placebo	Σημαντική μείωση (21.19%) των επεισοδίων ημικρανίας ανά μήνα έναντι 20.09% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου	CoQ10 ως ασφαλής και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
Guilbot et al., 2017	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	132 ασθενείς με ημικρανία με ή χωρίς αύρα	100 mg feverfew, 100 mg Q10, 112.5 mg μαγνήσιο για 3 μήνες	50% μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα, άγχους και κατάθλιψης, βελτίωση της ποιότητας ζωής 4/75 ανεπιθύμητες ενέργειες (2: ΓΕΣ, 2: δερματική αντίδραση)	Συνδυασμός feverfew, μαγνησίου, CoQ10 ως ασφαλής και αποτελεσματικός στην πρόληψη της ημικρανίας

συνένζυμο Q10 και άλφα λιποϊκό οξύ) καθώς και τα φυτικά σκευάσματα όπως ο πύρενθος και πετασίτης [12]. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρίας Κεφαλαλγίας (AAN) η χρήση μαγνησίου, ριβοφλαβίνης και σταθερού εκχυλίσματος (πύρεθρο) *Tanacetum parthenium* (Επίπεδο Β), καθώς και του συνένζυμου Q10 (Επίπεδο C) είναι

τεκμηριωμένη για την πρόληψη της επεισοδιακής ημικρανίας [8,14].

Το Mg ++ συμμετέχει ενεργά στον έλεγχο των υποδοχέων NMDA, με αποτέλεσμα την αναστολή της εισόδου ασβεστίου στο κύτταρο. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα Mg ++ είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με ημικρανία [13]. Μια μελέτη από τους Peikert και

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα των συμπεριφορικών θεραπειών στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Τύπος παρέμβασης	Αποτελέσματα
Blanchard et al., 1990	Ασθενών-μαρτύρων	148 ασθενείς με ημικρανία +ΤΤΗ	1. CBT (+ thermal biofeedback) (n=30) 2. Ομάδα ελέγχου α) thermal biofeedback (n=24), β) placebo (n=54) για 8 εβδομάδες	Σημαντική κλινική βελτίωση στις 3 ομάδες σε σύγκριση με το placebo αλλά όχι μεταξύ τους
ter Kuile et al., 1994	Ασθενών-μαρτύρων	143 ασθενείς με ΤΤΗ	1. Αυτογενής εκπαίδευση (n=41) 2. Γνωσιακή αυτο-ύπνωση (n=40) 3. Ομάδα ελέγχου (n=53)	Σημαντική μείωση του πόνου στην ομάδα της αυτο-ύπνωσης σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες
Mosley et al., 1995	Ασθενών-μαρτύρων	37 ασθενείς με ΤΤΗ	1. CBT + χαλάρωση (n=11) 2. Ομάδα ελέγχου χαλάρωση (n=19)	Σημαντική μείωση των επεισοδίων και της χρήσης αναλγητικών στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου
Basler et al., 1996	Ασθενών-μαρτύρων	126 ασθενείς με ημικρανία +ΤΤΗ	1. CBT (+αναλγητικά, αποκλεισμός νευρών, βελτισμός, φυσικοTx) (n=50) 2. Ομάδα ελέγχου (+αναλγητικά) (n=50) για 12 εβδομάδες	Σημαντική μείωση της αναπηρίας, βελτίωση της διάθεσης στην ομάδα της παρέμβασης και στους 6 μήνες follow up
Strom et al., 2000	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	45 ασθενείς με ημικρανία +ΤΤΗ	1. Αυτο-συμπεριφορική εκπαίδευση (χαλάρωση + τεχνική επίλυσης προβλημάτων μέσω internet) (n=20) 2. Ομάδα ελέγχου (συνήθη φαρμακευτική αγωγή) (n=25) για 10 μήνες	Σημαντική μείωση της συχνότητας και της έντασης της κεφαλαλγίας στην ομάδα παρέμβασης
Devineni & Blanchard, 2005	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	87 ασθενείς με ημικρανία +ΤΤΗ	1. Αυτο-συμπεριφορική εκπαίδευση (χαλάρωση + αυτογενής εκπαίδευση μέσω internet) (n=39) 2. Ομάδα ελέγχου (συνήθη φαρμακευτική αγωγή) (n=47) για 4 εβδομάδες	Σημαντική μείωση της συχνότητας και της έντασης της κεφαλαλγίας στην ομάδα παρέμβασης και στους 2 μήνες follow up
D'Souza et al., 2008	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	141 ασθενείς με ημικρανία και ΤΤΗ	1. Χαλάρωση (n=17) 2. Γραπτή συναισθηματική αποκάλυψη (n=17) 3. Ομάδα ελέγχου (n=17)	Η χαλάρωση ήταν αποτελεσματική για την ΤΤΗ αλλά η γραπτή συναισθηματική αποκάλυψη δεν είχε όφελος για καμία ομάδα
Matchar et al., 2008	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	614 ασθενείς με ημικρανία και ΤΤΗ	1. Πρόγραμμα διαχείρισης κεφαλαλγίας (συμβουλευτική) (n=305) 2. Ομάδα ελέγχου (συνήθη φαρμακευτική αγωγή) (n=309) για 6 μήνες	Σημαντική βελτίωση ποιότητας ζωής, της κατάθλιψης και ικανοποίησης από το πρόγραμμα στην ομάδα παρέμβασης
Motamedi et al., 2012	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	26 ασθενείς με χρόνια ημικρανία χωρίς αύρα και χρόνια ΤΤΗ	1. Πρόγραμμα αποδοχής και συμμόρφωσης (+συνήθη φαρμακευτική αγωγή) (n=15) 2. Ομάδα ελέγχου (συνήθη φαρμακευτική αγωγή) (n=11) για 2 μήνες	Σημαντική μείωση της αναπηρίας και του στρες αλλά όχι του πόνου στην ομάδα παρέμβασης

Πίνακας 2. Συνέχεια

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Τύπος παρέμβασης	Αποτελέσματα
Bromberg et al., 2012	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	213 ασθενείς με ημικρανία	1. Πρόγραμμα αυτο-διαχείρισης της ημικρανίας (μέσω internet) (n=93) 2. Ομάδα ελέγχου (n= 92) για 6 μήνες	Σημαντικές διαφορές στην αυτο-αποτελεσματικότητα, στο άγχος και την κατάθλιψη, ανάμεσα στις 2 ομάδες
Cathcart et al., 2014	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	42 ασθενείς με χρόνια ΤΤΗ	1. Πρόγραμμα της ενσυνειδητότητας (n=23) 2. Ομάδα ελέγχου (n=19) για 3 εβδομάδες	Μείωση της συχνότητας της ΤΤΗ στην ομάδα παρέμβασης
Bougea et al., 2013	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	35 ασθενείς με επεισοδιακή ΤΤΗ	1. Ομάδα συναισθηματικής απελευθέρωσης (n=19) 2. Ομάδα ελέγχου συνήθη φαρμακευτική αγωγή (n=16)	Σημαντική μείωση της συχνότητας και της έντασης του πόνου. Βελτίωση της ποιότητας ζωής και του στρες στην ομάδα παρέμβασης
Martin et al., 2014	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	127 ασθενείς με ημικρανία και ΤΤΗ	Τεχνικές: 1. Αναμονή 2. Αποφυγή 3. Αποφυγή + CBT 4. LCT	50% μείωση των κεφαλαλγιών και της χρήσης αναλγητικών στην ομάδα LCT
Day et al., 2014	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	36 ασθενείς με ΤΤΗ και ημικρανία	1. MBSR (n=19) 2. Ομάδα ελέγχου συνήθη φαρμακευτική αγωγή (n=17)	Σημαντικές διαφορές στην αυτο-βελτίωση ανάμεσα στις 2 ομάδες αλλά όχι στη μείωση της συχνότητας της ημικρανίας
Wells et al., 2014	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	19 ασθενείς με ημικρανία	1. MBSR (διαλογισμός/γιόγκα) (n=10) 2. Ομάδα ελέγχου συνήθη φαρμακευτική αγωγή (n=9)	Σημαντικές διαφορές στην διάρκεια της ημικρανίας, την αναπηρία και αυτο-βελτίωση στις 2 ομάδες αλλά όχι στη μείωση της συχνότητας και έντασης της ημικρανίας
Cousins et al., 2015	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	73 ασθενείς με ημικρανία	1. Αυτο CBT + χαλάρωση (n=36) 2. Ομάδα ελέγχου συνήθη φαρμακευτική αγωγή (n=37) για 8 εβδομάδες	Δεν υπήρξε κλινική βελτίωση της ημικρανίας
Omidi and Zargar, 2015	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	60 ασθενείς με ΤΤΗ	1. Πρόγραμμα ενσυνειδητότητας (n=30) 2. Ομάδα ελέγχου συνήθη φαρμακευτική αγωγή (n=30)	Η τεχνική μείωσε σημαντικά το στρες των ασθενών με ΤΤΗ
Sorbi et al., 2015	Τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη	368 ασθενείς με ημικρανία	1. Συμπεριφορική εκπαίδευση (CBT+ χαλάρωση μέσω internet) (n=195) 2. Ομάδα ελέγχου (συνήθη φαρμακευτική αγωγή) (n=173) για 10 μήνες	Σημαντικές διαφορές στην αυτο-διαχείριση (κέντρο ελέγχου) και μείωση των τριπτάνων στην ομάδα παρέμβασης vs με την ομάδα ελέγχου αλλά όχι στην συχνότητα της ημικρανίας

Πίνακας 2. Συνέχεια

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Τύπος παρέμβασης	Αποτελέσματα
Mahmoudzadeh et al., 2016	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	83 ασθενείς με ημικρανία	1. Πρόγραμμα αυτο-φροντίδας (νευρομυϊκή χαλάρωση, ρουτίνα ύπνου, διατροφή, άσκηση) (n=43) 2. Ομάδα ελέγχου (n=40) για 3 μήνες	Σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής, κοινωνικής λειτουργικότητας και αναπηρίας στην ομάδα παρέμβασης

Learning to Cope with Triggers – «LCT, Avoidance combined with cognitive behavior therapy (Avoid + CBT), Mindfulness-based stress reduction (MBSR), Cognitive behavioral therapy» – CBT.

συνεργάτες σε 81 ημικρανικούς ασθενείς έδειξε σημαντική βελτίωση με δισκίτη τριμαγνησίου 600 mg την ημέρα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [15]. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας των ημικρανιών κατά 41,6% στην ομάδα της παρέμβασης, σε σύγκριση μόνο με 15,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε μια μελέτη (n = 60), οι ασθενείς με οξεία ημικρανία έλαβαν ενδοφλέβια (IV) θειικό μαγνήσιο με σημαντική βελτίωση του πόνου και των συμπτωμάτων σε αυτούς με ημικρανία με αύρα. Επιπλέον, το 36,7% ήταν ελεύθερο πόνου μετά από 1 ώρα στην ομάδα θεραπείας έναντι 6,7% την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Είναι ενδιαφέρον να επιστήμουμε ότι ενώ οι ασθενείς χωρίς αύρα δεν είχαν σημαντική μείωση του πόνου, αλλιώς υπήρξε μείωση της έντασης της φωτοφοβίας και της φωνοφοβίας και στις δύο ομάδες (αύρα και χωρίς αύρα), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [16]. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (AAN) αξιολόγησε τα από το στόματος χορηγούμενα συμπληρώματα μαγνησίου για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας επιπέδου B για την αποτελεσματικότητά τους [8]. Όσον αφορά το IV μαγνήσιο, μία μετα-ανάλυση [17] πέντε RCT αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του IV μαγνησίου στη θεραπεία της οξείας ημικρανίας ως επίπεδου U, λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μελετών αυτών. Η συνιστώμενη δόση του συμπληρώματος μαγνησίου είναι 400 mg την ημέρα, έως 1200 mg, εφόσον είναι ανεκτή. Οι πιθανές παρενέργειες αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, όπως άλγος στο στομάχι, ναυτία και διάρροια. Σημειώνεται ότι η απορρόφηση της γκαμπαπεντίνης, η οποία χρησιμοποιείται για την προφύλαξη της ημικρανίας, μειώνεται σε συγχρόνηση με μαγνήσιο.

Η Ριβοφλαβίνη, πρόδρομος του φλαβινο-αδενινωδινουκλεοτιδίου είναι ο σημαντικότερος συμπαράγοντας που εμπλέκεται ως καταλύτης των φλαβοενζύμων στην οξειδωτική μιτοχονδριακή αλυσίδα. Δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της ριβοφλαβίνης σε ασθενείς με ημικρανία. Οι Schoenen και συνεργάτες [18] διεξήγαγαν μια κλινική μελέτη κλάσης I (AAN/CASH),

που συνέκρινε τη ριβοφλαβίνη 400 mg ημερησίως με το εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Σημειώνεται σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στην ομάδα ριβοφλαβίνης κατά δυο επεισόδια ανά μήνα έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (P<.0001) μετά από 3 μήνες. Ο ρυθμός απόκρισης, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με μείωση 50% στη συχνότητα της ημικρανίας, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα ριβοφλαβίνης (56%) έναντι της ομάδας ελέγχου (19%). Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή με ήπιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις της διάρροιας και της πηλοουρίας. Οι Maizels και συνεργάτες [19] διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφή ελεγχόμενη μελέτη βαθμολογημένη τάξης II (AAN/CASH) σε 49 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό ριβοφλαβίνης 400mg με μαγνήσιο 300mg και feverfew 100 mg σε σύγκριση με το «εικονικό φάρμακο» 25 mg ριβοφλαβίνης για 3 μήνες. Παρόλο που σημειώθηκε 50% μείωσης των ημικρανιών, εντούτοις δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και του «εικονικού φαρμάκου» [19]. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Κεφαλαλγίας, συνιστάται ημερήσια δοσολογία 400mg Ριβοφλαβίνης για την πρόληψη της ημικρανίας (αποτελεσματικότητα επιπέδου B) [8].

Το Συνένζυμο Q10 (ουβικινόνη ή βιταμίνη Q) συμβάλλει στην πρόληψη των ημικρανιών μέσω της διατήρησης των μιτοχονδριακών ενεργειακών αποθηκών εξασφαλίζοντας την ορθή μεταφορά ηλεκτρονίων στην μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα [20]. Επίσης, εξουδετερώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διεγείροντας την ενδοθηλιακή απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου και έχει αντιφλεγμονώδη δράση [20]. Υπάρχει μόνο μια διπλά τυφή τυχαιοποιημένη μελέτη τάξης II (AAN/CASH) σε 43 ασθενείς με ημικρανία, που έλαβαν είτε συνένζυμο Q10 100mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για περίοδο 3 μηνών. Η ομάδα παρέμβασης είχε σημαντική μείωση (21,19%) των επεισοδίων ημικρανίας ανά μήνα έναντι 20,09% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο ρυθμός ανταπόκρισης για το CoQ10 ήταν σημαντικά υψηλότερος στο 47,6% έναντι 14,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το CoQ10 ήταν καλά ανεκτό

Πίνακας 3. Σύνοψη των κλινικών μελετών για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της συσκευής CEFALY στην πρόληψη της ημικρανίας

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Magis et al., 2013	Προοπτική μελέτη πληθυσμού μέσω ίντερνετ για 40 ημέρες	2.313 ασθενείς ηλικίας 14–87 ετών, 170.95% Γ 29.05%: Α	4,3 %: μια ήπια ΑΕ, 2% σταμάτησε τη χρήση της συσκευής λόγω ΑΕ. Η πιο συχνή ΑΕ ήταν δερματική αλλεργία. 53,4%: ικανοποίηση να συνεχίζει την θεραπεία	Το Cefaly είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
Schoenen et al., 2013	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη	67 ασθενείς με ημικρανία	Σημαντική μείωση των κρίσεων μηνιαίας ($p = 0.044$), των ημερών ($p = 0.041$), της λήψης αντιμικρανικών φαρμάκων ($p = 0.007$)	Το Cefaly είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
Russo et al., 2015	Προοπτική μελέτη	24 ασθενείς με ημικρανία	Σημαντική μείωση των κρίσεων μηνιαίας της λήψης αντιμικρανικών σκευασμάτων	Η απουσία ομάδας ελέγχου δεν αποκλείει την επίδραση placebo
Vikelis et al., 2017	Προοπτική πολυκεντρική μελέτη	37 ασθενών με ημικρανία με επεισοδιακή ή χρόνια και αποτυχία σε φαρμακευτική αγωγή με τοπιραμάντ	Σημαντική μείωση του μέσου όρου των ημερών ημικρανίας, των ημερών ημικρανίας με ένταση $>5/10$ και του αριθμού των ημερών χρήσης φαρμακευτικής αγωγής μετά από 3 μήνες παρέμβασης. Επίσης το 65.7% των ασθενών δήλωσε ικανοποίηση να συνεχίζει την θεραπεία.	Το Cefaly ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας
Di Fiore P, et al., 2017	Προοπτική μελέτη ανοικτής ετικέτας	23 ασθενείς με χρόνια ημικρανία	50% μείωση των ημερών με ημικρανία μηνιαίας και της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής για 4 μήνες	Το Cefaly ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της χρόνιας ημικρανίας

με μόνο έναν ασθενή που εμφάνισε δερματική αλλεργία. Σύμφωνα με τις οδηγίες της AAN/CASH και EFNS, συνιστώνται 300mg CoQ10 ημερησίως από του στόματος για την πρόληψη της ημικρανίας (Επίπεδο C αποτελεσματικότητας).

Το *Tanacetum parthenium* (ή feverfew ή βάλσαμο) είναι πολυετές ποώδες φυτό με άνθη τύπου μαργαρίτας, του οποίου οι αντιμικρανικές ιδιότητες αποδίδονται στην παρθενολίδη, μία σεσκιτερπενική λακτόνη, μέσω της αναστολής της παραγωγής του πεπτιδίου CGRP και της επαγόμενης αγγειοδιαστολής στο τριδυμοαγγειακό σύστημα [22,23]. Οι Pfaffenrath και οι συνεργάτες [24] συγκρίναν το feverfew σε δόσεις 2,08, 6,25 και 18,75 mg τρεις φορές ημερησίως με εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ή του εικονικού φαρμάκου όσο αφορά την μείωση του συνολικού αριθμού των ημικρανιών. Από τις τρεις υπόλοιπες μελέτες, δύο εκ των οποίων ανέδειξαν θετική επίδραση του feverfew, [25,26] ενώ η τρίτη μελέτη που δεν κατέληξε σε σημαντική διαφορά μεταξύ του feverfew και του εικονικού φαρμάκου αξιολογήθηκε ως κακής ποιότητας λόγω της αδυναμίας να συμπεριληφθεί η πρόθεση intention to treat analysis [27]. Ωστόσο οι AAN/CASH προτείνουν το feverfew ως αποτελεσματικό για την πρόληψη της ημικρανίας (επίπεδο B).

Ο Πετασίτης (*Petasites hybridus*) (Butterbur) είναι ένα φυτό ποώδες, πολυετές, με πράσινα, οδοντωτά φύλλα με γνωστή αντιφλεγμονώδη δράση από την αρχαιότητα. Η αντι-ημικρανική δράση του έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες κατηγορίας I (CASH/AAN) [28,29]. Οι Lipton και συνεργάτες συνέκριναν το butterbur 50 mg δύο φορές την ημέρα, 75 mg δύο φορές την ημέρα με εικονικό φάρμακο σε μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων [28]. Η ομάδα που έλαβε το butterbur 75 mg είχε σημαντική μείωση της συχνότητας των ημικρανιών κατά 45% σε σύγκριση με την ομάδα των 50 mg (32%) και το εικονικό φάρμακο (28%), αλλά δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές για το δοσολογικό σχήμα των 50 mg [28]. Οι Grossman και Schmidramsl έδειξαν ότι το Butterbur ήταν ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της ημικρανίας [29]. Ο Diener και οι συνεργάτες πραγματοποίησαν ανεξάρτητη μελέτη από τους Grossman και Schmidramsl που συνέκρινε το butterbur 50 mg δύο φορές ημερησίως για 12 εβδομάδες με εικονικό φάρμακο σε 33 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα, με σημαντική μείωση της συχνότητάς της στις 4 εβδομάδες όχι όμως στις 12 εβδομάδες [30].

Ιατρικές συσκευές

Διαδερμική Υπερκόγχια Νευροδιέγερση

Η συσκευή Cefaly® (Cefaly® Technology, Herstal, Belgium) e-TNS (External Trigeminal Nerve Stimulation), είναι ο πρώτος εξωτερικός νευροδιεγέρτης του τριδύμου νεύρου, δηλαδή των τελικών κλάδων του (υπερτροχίλιο και υπερκόγχιο νεύρο) που εκτείνονται σε μεγαλύτερη έκταση στην επιφάνεια του δέρματος [31]. Πρόκειται για μία γεννήτρια σταθερού ρεύματος με μέγιστη αντίσταση δέρματος 2,2 kOhms για μια 20-λήπτη συνεδρία καθημερινά ως μέσο πρόληψης και θεραπείας της ημικρανίας [32].

Η αποτελεσματικότητα της συσκευής Cefaly® για την προφύλαξη της ημικρανίας με αύρα αξιολογήθηκε στην πρώτη πολυκεντρική τυχαία διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη όπου 67 ασθενείς με τουλάχιστον 2 επεισόδια ημικρανίας το μήνα που διεξήχθη από το 2009 έως το 2011 (μελέτη PREMICE). Μετά από 3 μήνες, ο μέσος όρος των ημερών ημικρανίας μειώθηκε σημαντικά για τη συσκευή Cefaly® (6.94 έναντι 4.88 $p < 0.05$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (6.54 έναντι 6.22 $p = ns$) [33]. Το ποσοστό των ασθενών με 50% ανταπόκριση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στη συσκευή Cefaly® (38.1%) απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου (12.1%, $p < 0.05$). Επιπρόσθετα μειώθηκε σημαντικά η χρήση φαρμάκων για την ημικρανία (τριπτάνες) στην ομάδα παρέμβασης. Σε ιταλική μελέτη 24 ασθενών με ημικρανία με αύρα με < 5 επεισόδια/μήνα σημειώθηκε 50% μείωση των επεισοδίων και ημερών ημικρανίας στο 81% και 75% αντίστοιχα [34]. Ωστόσο ο σχεδιασμός της μελέτης αυτής δεν περιλάμβανε ομάδα ελέγχου (με εικονική συσκευή) οπότε δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση του placebo.

Στην πρώτη πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συσκευής σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία, το 25% ($n = 23$) είχε κατά 50% μείωση των ημερών ημικρανίας και της αντιημικρανικής φαρμακευτικής αγωγής για διάστημα 4 μηνών [35]. Πρόσφατη ελληνική μελέτη 37 ασθενών με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία και αποτυχία σε φαρμακευτική αγωγή με τοπιραμάτη, έδειξε σημαντική μείωση του μέσου όρου των ημερών ημικρανίας, των ημερών ημικρανίας με ένταση $> 5/10$ και του αριθμού των ημερών χρήσης φαρμακευτικής αγωγής μετά από 3 μήνες παρέμβασης. Επίσης το 65,7% των ασθενών δήλωσε ικανοποίηση να συνεχίσει την θεραπεία [36]. Ωστόσο θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ως περιορισμοί των δύο αυτών μελετών το μικρό δείγμα και η απουσία ομάδας ελέγχου.

Πέραν της αποτελεσματικότητας της συσκευής Cefaly®, η ασφάλειά της μέχρι σήμερα αξιολογήθηκε σε δυο μελέτες. Από το 2007 έως το 2008, σε πιλοτική μελέτη 10 ημικρανικών ασθενών, 5 στους 8 ασθενείς δήλωσαν ικανοποίηση από τη συσκευή χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια [37]. Από τους 2313 ασθενείς που χρησιμοποίησαν τη συσκευή Cefaly® για μία

μέση περίοδο 58.2 ημερών, 53.7% δήλωσαν πολλή ικανοποιημένοι από την χρήση της. Οι μη ικανοποιημένοι ασθενείς είχαν ελλιπή συμμόρφωση και έκαναν χρήση λιγότερο από 50% του συνιστώμενου χρόνου. Ενενήντα εννέα ασθενείς (4.46%) είχαν παρενέργειες οι οποίες είναι ήπιες και πλήρως αναστρέψιμες. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η δυσανεξία στην αίσθηση της συσκευής Cefaly® στο μέτωπο (1,25%) [38]. Αν και οι παραπάνω μελέτες δεν επιτρέπουν πολλή αξιόπιστα συμπεράσματα για μεθοδολογικούς λόγους, παρέχουν ορισμένες κλινικά χρήσιμες ενδείξεις σχετικά με την ικανοποίηση και συμμόρφωση των ασθενών.

Μη φαρμακευτικές συμπεριφορικές θεραπείες στις κεφαλαλγίες

Η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, η τεχνική της ενσυνειδητότητας, η βιοανάδραση, η νευρομυϊκή χαλάρωση, η μέθοδος της συναισθηματικής απελευθέρωσης και ο συνδυασμός τους έχουν θετική επίδραση στην ημικρανία και ΚΤΤ, συμπεριλαμβανόμενης της βελτίωσης του αυτοέλεγχου και της ποιότητας ζωής [39-58]. Ο συνδυασμός της γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας και νευρομυϊκής χαλάρωσης ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας, της έντασης της κεφαλαλγίας και της λήψης αναλγητικών [50,57] σε σύγκριση με τη χαλάρωση [43]. Όμως η μεμονωμένη εφαρμογή της χαλάρωσης ήταν αποτελεσματική για τους ασθενείς με ΚΤΤ σε σύγκριση με την μέθοδο της γραπτής συναισθηματικής αποκάλυψης (καταγραφή των συναισθημάτων σε ημερολόγιο από τον ασθενή) που δεν είχε όφελος σ' αυτούς [43]. Ο Basler και οι συνεργάτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας, του βελονισμού και της φυσικοθεραπείας είχε σημαντική μείωση της αναπηρίας και βελτίωση της διάθεσης σε ασθενείς με ημικρανία και ΚΤΤ και στους 6 μήνες follow up [39]. Ωστόσο οι συγγραφείς δεν αναφέρουν αν υπήρξε μεταβολή στους χαρακτήρες της κεφαλαλγίας τους. Σε μελέτη των Cousins και συνεργατών δεν υπήρξε σημαντική κλινική βελτίωση της ημικρανίας σε 36 ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας και χαλάρωσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που ελάμβανε την συνήθη αντιημικρανική αγωγή [42]. Θα πρέπει όμως τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω των drops outs και του σχετικά μικρού δείγματος.

Τα προγράμματα συμπεριφορικής αυτο-εκπαίδευσης των κεφαλαλγικών ασθενών μέσω διαδικτύου έχουν δείξει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Οι Devineni and Blanchard διεξήγαγαν μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε 39 ασθενείς που έλαβαν αυτο-συμπεριφορική εκπαίδευση (τεχνική της χαλάρωσης και αυτογενής εκπαίδευση) μέσω internet για 4 εβδομάδες με σημαντική μείωση της συχνότητας και της

έντασης της κεφαλαλγίας στην ομάδα παρέμβασης και στους 2 μήνες follow up σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (συνήθη φαρμακευτική αγωγή). Αντίθετα, σε μελέτη 368 ασθενών με ημικρανία, η συμπεριφορική εκπαίδευση (γνωσιακή θεραπεία+ χαλάρωση μέσω internet) ήταν αποτελεσματική στην αυτο-διαχείριση (κέντρο ελέγχου) και στην μείωση της λήψης των τριπτανών στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά όχι στην συχνότητα της ημικρανίας.

Η ενσυνειδητότητα είναι η τεχνική της αποδοχής του πόνου, μειώνοντας την αντίδραση σε στρεσογόνα ερεθίσματα και συνεπώς την αντιλαμβανόμενη ένταση του πόνου. Οι Cathcart και οι συνεργάτες έδειξαν ότι η τεχνική της ενσυνειδητότητας οδήγησε σε μείωση της συχνότητας της κεφαλαλγίας 42 ασθενών με ΚΚΤ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη της ενσυνειδητότητας των Day και συνεργατών έδειξε σημαντικές διαφορές στην αυτοβελτίωση αλλά όχι στη μείωση της συχνότητας της ημικρανίας ανάμεσα στις ομάδες της παρέμβασης και ελέγχου. Η εφαρμογή της τεχνικής ενσυνειδητότητας σε 30 ασθενείς με ΚΤΤ έδειξε σημαντική μείωση του αντιλαμβανόμενου στρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [51]. Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη για την αποτελεσματικότητα της ενσυνειδητότητας σε συνδυασμό με διαλογισμό/γιογκα για τις ημικρανίες δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα, drops outs, αλλά με εξαιρετική συμμόρφωση σε αντίθεση με τις φαρμακευτικές θεραπείες [57].

Άλλες συμπεριφορικές τεχνικές αποδοχής και συμμόρφωσης, όπως η μέθοδος της αποδοχής, της αναμονής, της συναισθηματικής απελευθέρωσης έχουν δώσει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. 50% μείωση των κεφαλαλγιών και χρήσης αναλγητικών παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα της σε συνδυασμό με την γνωσιακή θεραπεία σε σύγκριση με τις ομάδες της αποδοχής. Ωστόσο σε τυχαίοποιημένη μελέτη μας για την αποτελεσματικότητα της συναισθηματικής απελευθέρωσης σε 30 ασθενείς με ΚΚΤ σημειώθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας, της έντασης του πόνου, της ποιότητας ζωής και του αντιλαμβανόμενου στρες στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [55].

Το πρόγραμμα της συμπεριφορικής αυτο-εκπαίδευσης (νευρομυϊκή χαλάρωση, ρουτίνα ύπνου, διατροφή, σωματική άσκηση) είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη της συσσώρευσης της έντασης και την εξάλειψη των επεισοδίων κεφαλαλγίας. Σε μελέτη των Mahmoudzadeh και συνεργατών υπήρξε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής, της κοινωνικής λειτουργικότητας και της αναπηρίας σε 43 ημικρανικούς ασθενείς που εκπαιδεύτηκαν στις επιμέρους τεχνικές του προγράμματος για 30' καθημερινά για 3 μήνες [46].

Αποτελεσματικότητα όμως, μπορεί να επιτευχθεί με το συνδυασμό μη φαρμακευτικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός της διαχείρισης του στρες και αμιτριπτυλίνης (≤ 100 mg ημερησίως) ή νορτριπτυλίνης (≤ 75 mg ημερησίως)

δρα ευεργετικά σε ασθενείς με χρόνια ΚΤΤ, έναντι της συμπεριφορικής θεραπείας ή φαρμακευτικής θεραπείας μεμονωμένα, αφού προκαλεί μείωση κατά 50% της έντασης και της συχνότητας των επεισοδίων κεφαλαλγίας σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή με τρικυκλικά, το 35% των ασθενών που έλαβαν συμπεριφορική θεραπεία και το 29% των ασθενών με εικονικό φάρμακο [57].

Συμπεράσματα

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης (head to head) ή μετα-αναλύσεις σύγκρισης των φαρμακοτροφίμων με φαρμακευτικές θεραπείες για την πρόληψη της ημικρανίας. Εντούτοις, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν θετικά αποτελέσματα, τα οποία χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης πολύ χαμηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αν και οι παραπάνω μελέτες δείχνουν την καλύτερη αναλογία μεταξύ αποτελεσματικότητας της διαδερμικής υπερκόγχιας νευροδιέγερσης σε σύγκριση με την τρέχουσα αντι-ημικρανική αγωγή, δεν επιτρέπουν πολύ αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια για μεθοδολογικούς λόγους. Ωστόσο παρέχουν ορισμένες κλινικά χρήσιμες ενδείξεις σχετικά με την ικανοποίηση και συμμόρφωση των ασθενών.

Συνολικά, τα ευρήματα των μελετών με συμπεριφορικές θεραπείες στις κεφαλαλγίες ήταν μικτά, αφού μερικές μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με ΚΚΤ ή ημικρανίες μπορούν να επωφεληθούν, ενώ άλλες όχι. Ωστόσο, όλα τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μελετών (μικρό δείγμα, απουσία βιοδεικτών και follow up), καθώς και του μεγάλου αριθμού διαφορετικών παρεμβάσεων που συγκρίνονται μεταξύ τους σ' αυτές τις μελέτες.

Βιβλιογραφίες

1. APPGPHD. All Party Parliamentary Group on Primary Headache Disorders, 2014. <http://www.migrainetrust.org/assets/x/50485> (accessed Jan 2015).
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) «The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)», *Cephalalgia* 33:629-808, 2013.
3. Bougea A., Spantideas N., Anagnostou E., Massou E., Xirou S., Thomaidis T., et al, «Understanding of headache patterns modification in an emergency department during the economic crisis of Greece», *Neurol Sci* 37(8):1233-9, 2016.
4. Cowan R.P., «CAM in the real world: you may practice evidence-based medicine, but your patients don't», *Headache* 54(6):1097-102, 2014.
5. Fontanarosa P.B., Lundberg G.D., «Alternative medicine meets science», *JAMA* 280:1618-1619, 1998.

6. Gaul C., Elsmann R., Schmidt T., et al, «Use of complementary and alternative medicine in patients», *Cephalalgia* 10: 1069-1078, 2009.
7. Wells R.E., Bertisch S.M., Buettner C., Phillips R.S., McCarthy E.P., «Complementary and alternative medicine use among adults with migraines/severe headaches», *Headache* 51:1087-1097, 2011.
8. Silberstein S.D., Holland S., Freitag F., Dodick D.W., Argoff C., Ashman E., «Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society», *Neurology* 78(17):1337-45, 2012.
9. Rajapakse T., Pringsheim T., «Nutraceuticals in migraine: a summary of existing guidelines for use», *Headache* 56:808-816, 2016.
10. Probyn K., Bowers H., Mistry D., Caldwell F., Underwood M., Patel S., et al., «Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components», *BMJ Open* 7(8):e016670, 2017.
11. Riederer F., Penning S., Schoenen J., «Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the CefalyDevice for Migraine Prevention: A Review of the Available Data», *Pain Ther* 4:135-147, 2015.
12. Brower V., «Nutraceuticals: Poised for a healthy slice of the healthcare market?», *Nat Biotechnol* 16:728-731, 1998.
13. Samaie A., Asghari N., Ghorbani R., Arda J., «Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study», *Pan Afr Med J* 11:46, 2012.
14. Guilbot A., Bangratz M., Ait Abdellah S., Lucas C., «A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study», *BMC Complement Altern Med* 217(1):433, 2017.
15. Peikert A., Wilimzig C., Köhne-Volland R., «Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double blind randomized study», *Cephalalgia* 16(4):257-63, 1996.
16. Bigal M.E., Bordini C.A., Tepper S.J, Speciali J.G., «Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study», *Cephalalgia* 22(5):345-53, 2002.
17. Choi H., Parmar N., «The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials», *Eur J Emerg Med* 21(1):2-9, 2014.
18. Schoenen J., Jacqy J., Lenaerts M., «Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial», *Neurology* 50:466-470, 1998.
19. Maizels M., Blumenfeld A., Burchette R., «A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: A randomized trial», *Headache* 44:885-890, 2004.
20. Bentinger M., Tekle M., Dallner G., «Coenzyme Q – Biosynthesis and functions», *Biochem Biophys Res Commun* 396:74-79, 2010.
21. Sandor P.S., Di Clemente L., Coppola G., et al., «Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial», *Neurology* 64:713-715, 2005.
22. Materazzi S., Benemei S., Fusi C., Gualdani R., De Siena G., Vastani N., et al, «Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigeminovascular system by targeting the TRPA1 channel», *Pain* 154(12):2750-8, 2013.
23. Pareek A., Suthar M., Rathore G.S., Bansal V., «Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review», *Pharmacogn Rev* 5:103-110, 2011.
24. Pfaffenrath V., Diener H.C., Fischer M., Friede M., Henneicke-von Zepelin H.H. «The efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis – A double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study», *Cephalalgia* 22:523-532, 2002.
25. Murphy J.J., Heptinstall S., Mitchell J.R., «Randomised double blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention», *Lancet* 2:189-192, 1988.
26. Diener H.C., Pfaffenrath V., Schnitker J., Friede M., Henneickevon Zepelin H.H., «Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention – A randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study», *Cephalalgia* 25:1031-1041, 2005.
27. De Weerd C.J., Bootsma H.P., Hendriks H., «Herbal medicines in migraine prevention: Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation», *Phytomedicine* 3:225-230, 1996.
28. Lipton R.B., Gobel H., Einhaupl K.M., Wilks K., Mauskop A., «*Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine», *Neurology* 63:2240-2244, 2004.
29. Grossmann M, Schmidramsl H: An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38:430-435, 2000.
30. Diener H.C., Rahlfs V.W., Danesch U., «The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: Reanalysis of efficacy criteria», *Eur Neurol* 51: 89-97, 2004.
31. Schoenen J., «Migraine treatment with external trigeminal nerve stimulation: current knowledge

- on mechanisms», *Internal Medicine Review* (3)4, 2017.
32. Russo A., «Functional Changes of the Perigenual Part of the Anterior Cingulate Cortex after External Trigeminal Neurostimulation in Migraine Patients», *Front Neurol* 8:282, 2017.
 33. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeangette S., Herroelen L., Vandenheede M., Gérard P., et al., «Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial», *Neurology* 80(8):697-704, 2013.
 34. Russo A., Tessitore A., Conte F., Marcuccio L., Giordano A., Tedeschi G., «Transcutaneous supraorbital neurostimulation in "de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience», *J Headache Pain* 16:69, 2015.
 35. Di Fiore P., Bussone G., et al., «Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial», *Neurol. Sc* 38 (Suppl 1):201-206, 2017.
 36. Vikelis M., Dermitzakis E.V., Spingos K.C., Vasiliadis G.G., Vlachos G.S., Kararizou E., «Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or with migraine and intolerance to topiramate: a prospective exploratory clinical study», *BMC Neurol* 17(1):97, 2017.
 37. Gérardy P., Fabry D., Fumal A., Schoenen J., «A pilot study on supra-orbital surface electrotherapy in migraine», *Cephalalgia* 29:134, 2009.
 38. Magis D., Sava S., «Safety and patients' satisfaction of transcutaneous Supraorbital Neuro-Stimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population», *J Headache Pain* 14:95, 2013.
 39. Basler HD., Jakle C., Kroner-Herwig B., «Cognitive-behavioral therapy for chronic headache at German pain centers», *Int J Rehabil Health* 2:235-52, 1996.
 40. Bromberg J., Wood ME., Black RA., et al., «A randomized trial of a web-based intervention to improve migraine self-management and coping», *Headache* 52:244-61, 2012.
 41. Cathcart S., Galatis N., Immink M., et al., «Brief mindfulness-based therapy for chronic tension-type headache: a randomized controlled pilot study», *Behav Cogn Psychother* 42:1-15, 2014.
 42. Cousins SR., Ridsdale L., Goldstein LH., et al., «A pilot study of cognitive behavioral therapy and relaxation», *J Neurol* 262:2764-72, 2015.
 43. D'Souza PJ., Lumley MA., Kraft CA., et al., «Relaxation training and written emotional disclosure for tension or migraine headaches: a randomized, controlled trial», *Ann Behav Med* 36:21-32, 2008.
 44. Day MA., Thorn BE., Ward LC., et al., «Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: a pilot study», *Clin J Pain* 30:152-61, 2014.
 45. Devineni T., Blanchard EB., «A randomized controlled trial of an internet-based treatment for chronic headache», *Behav Res Ther* 43:277-92, 2005.
 46. Mahmoudzadeh Zarandi F., Raiesifar A., Ebadi A., «The effect of Orem's Self-Care Model on Quality of Life in Patients with Migraine: a Randomized Clinical Trial», *Acta Med Iran* 54:159-64, 2016.
 47. Martin PR., Reece J., Callan M., et al., «Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial», *Behav Res Ther* 61:1-11, 2014.
 48. Matchar DB., Harpole L., Samsa GP., et al., «The headache management trial: a randomized study of coordinated care», *Headache* 48:1294-310, 2008.
 49. Mo'tamedi H., Rezaiemaram P., Tavallaie A., «The effectiveness of a group-based acceptance and commitment additive therapy on rehabilitation of female outpatients with chronic headache: preliminary findings reducing 3 dimensions of headache impact», *Headache* 52:1106-19, 2012.
 50. Mosley HT., Grothues AC., Meeks WM., «Treatment of Tension Headache in the elderly: a controlled evaluation of relaxation training and relaxation training combined with cognitive-behavioural therapy», *J Clin Geropsychol* 1(3):175-88, 1995.
 51. Omidi A., Zargar F., «Effects of mindfulness-based stress reduction on perceived stress and psychological health in patients with tension headache», *J Res Med Sci* 20:1058-63, 2015.
 52. Sorbi MJ., Kleiboer AM., van Silfhout HG., et al., «Medium-term effectiveness of online behavioral training in migraine self-management: a randomized trial controlled over 10 months», *Cephalalgia* 35:608-18, 2015.
 53. Ström L., Pettersson R., Andersson G., «A controlled trial of self-help treatment of recurrent headache conducted via the Internet», *J Consult Clin Psychol* 68:722-7, 2000.
 54. ter Kuile MM., Spinhoven P., Linszen AC., et al., «Autogenic training and cognitive self-hypnosis for the treatment of recurrent headaches in three different subject groups», *Pain* 58:331-40, 1994.
 55. Bougea A., Spantideas N., Alexopoulos EC., Thomaides T., Chrousos GP., Darviri C., «Effect of the emotional freedom technique on perceived stress, quality of life, and cortisol salivary levels in tension-type headache sufferers: a randomized controlled trial», *Explore (NY)* 9(2):91-9, 2013.
 56. Blanchard E.B., Appelbaum K.A., Radnitz C.L., et al., «A controlled evaluation of thermal biofeed-

- back and thermal biofeedback combined with cognitive therapy in the treatment of vascular headache», *J Consult Clin Psychol*; 58(2): 216-224, 1990.
57. Wells RE., Burch R., Paulsen RH., Wayne PM., Houle TT., Lober E., «Meditation for migraines: a pilot randomized controlled trial», *Headache* 54(9):1484-95, 2014.
58. 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* 2;285(17):2208-15, 2002.