

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 27, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2018

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Ν. Γρηγοριάδης
Αντιπρόεδρος: Θ. Αβραμίδης
Γ. Γραμματείς: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Κ. Κυλιντρίδης
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. Βικελής
Σ. Γιαννόπουλος
Ε. Δαρδιάτσης
Γ. Δερετζή
Ε. Καπάκη
Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

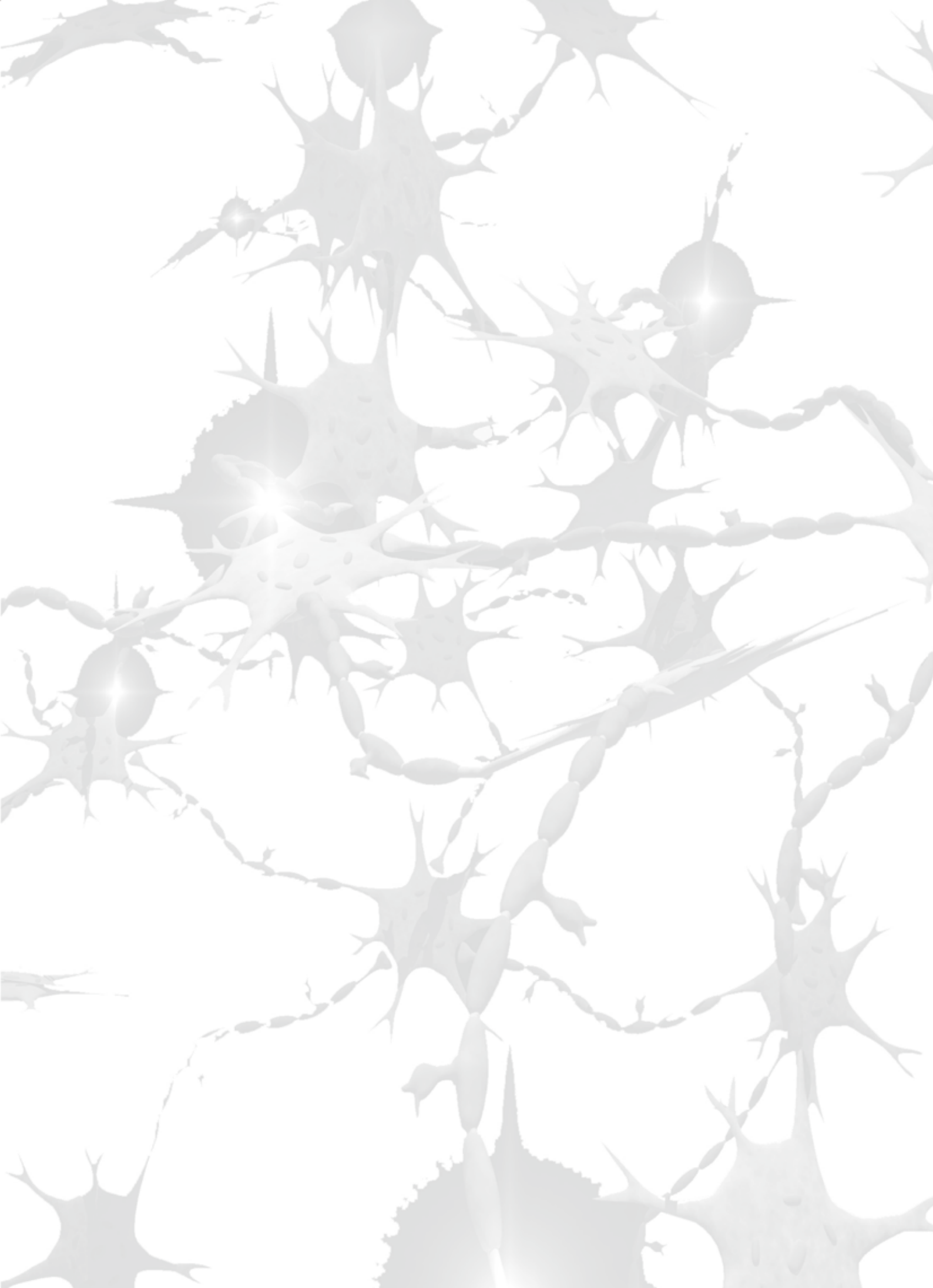
Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP
– ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ
Βικελής Μ., Ραρορορτ Μ. Α. 6
- ▲ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ
Δερμιτζάκης Ε., Γεωργιάδης Γ. 14
- ▲ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ.
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΙΝΙΑΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ
(OCCIPITAL NERVE BLOCKS)
Αρβανίτη Χ., Μπατιστάκη Χ. 21
- ▲ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ
ΚΑΙ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ
Μπουγέα Α., Καραρίζου Ε. 27
- ▲ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
Ξιφαράς Μ., Ηλιόπουλος Π. 40
- ▲ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΑ – ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Σπίγγος Χ. Κ. 46

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 27:4 July - August 2018

Official Journal of the
Hellenic Neurological Society
10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: N. Grigoriadis
Vice President: T. Avramidis
Gen Secretary: K. Vadikolias
Treasurer: J. Rudolf
Members: K. Voumvourakis
K. Kilintireas
N. Triantafyllou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

M. Vikelis
S. Giannopoulos
E. Dardiotis
G. Deretzi
E. Kapaki
G Rudolf

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
115 28 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

REVIEWS

- ▲ TARGETING CGRP FOR MIGRAINE TREATMENT: A NEW ERA
Vikelis M., Rapoport M. A. 6
- ▲ CURRENT MIGRAINE TREATMENTS
Dermitzakis E., Georgiadis G. 14
- ▲ INTERVENTIONAL MANAGEMENT OF HEADACHE
OCCIPITAL NERVE BLOCKS
Arvaniti C., Batistaki C. 21
- ▲ NON-INVASIVE MEDICAL DEVICES, DIETARY SUPPLEMENTS
AND OTHER NON-PHARMACOLOGIC BEHAVIORAL THERAPIES
IN MIGRAINE AND TENSION-TYPE HEADACHE
Bougea A., Kararizou E. 27
- ▲ CLUSTER HEADACHE AND RELATED DISORDERS
Xifaras M., Iliopoulos P. 40
- ▲ MIGRAINE: DIAGNOSTIC METHOD, FUNCTIONALITY IMPAIRMENT
AND DISEASE BURDEN ON PATIENTS AND SOCIETY – A REVIEW
Spingos C. K. 46

NEWS

Εισαγωγικό σημείωμα

Οι κεφαλαλγίες αποτελούν σημαντικό κομμάτι της καθημερινής εργασίας ενός νευρολόγου, είτε όταν προσεγγίζονται ως σύμπτωμα μιας πιθανής υποκείμενης πάθησης, είτε όταν –στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες– ο νευρολόγος καλείται να δώσει μια λύση σε έναν ασθενή που ζει με υποτροπιάζοντα, χρόνια επεισόδια πόνου, κάτι που είναι και η πιο πιθανή περίπτωση, ειδικά στο πλαίσιο ενός τακτικού ιατρού.

Η προσέγγιση στις κεφαλαλγίες τα τελευταία χρόνια αλλάζει με γρήγορα βήματα. Όπως και άλλες παθήσεις που προκαλούν διαταραχή της ποιότητας ζωής και αναπηρία, με την έννοια της χαμένης λειτουργικότητας –έστω με διαλείποντα τρόπο– οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες σαφώς και συγκαταλέγονται στις παθήσεις για τις οποίες πρέπει, με κάθε επιστημονικά τεκμηριωμένο τρόπο, να βρούμε λύσεις και να βελτιώσουμε την ποιότητα ζωής των ασθενών μας. Επιπρόσθετα, η έλευση μιας νέας γενιάς αντι-ημικρανικών φαρμάκων μέσα στα επόμενα χρόνια, με στόχο το νευροπεπτίδιο CGRP, θα αποτελέσει το έναυσμα ώστε να αυξηθεί το ενδιαφέρον στις κεφαλαλγίες, τόσο από την πλευρά των γιατρών, όσο και από την πλευρά των ασθενών και τελικά να οδηγήσει στο ότι περισσότεροι ασθενείς θα βρουν την καλύτερη δυνατή λύση στο πρόβλημά τους.

Το παρόν τεύχος επικεντρώνεται στο θέμα των κεφαλαλγιών. Περιλαμβάνοντας άρθρα για την διαγνωστική προσέγγιση, αλλά και τις ποικίλες λύσεις, σύγχρονες ή μελλοντικές για την ημικρανία, τη σημαντικότερη πρωτοπαθή κεφαλαλγία, αλλά και την αθροιστική κεφαλαλγία, το τεύχος αυτό σκοπεύει να αποτελέσει ένα χρήσιμο βοήθημα στην κλινική πράξη των κλινικών νευρολόγων.

Εκ της Σύνταξης

δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP – ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ

Βικελής Μ.^{1,2}, Ραποपोर्ट Μ. Α.³

¹ Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας, Γλυφάδα

² Ιατρείο Κεφαλαλγίας Νοσοκομείου Mediterraneo, Γλυφάδα

³ University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Περίληψη

Η εισαγωγή μια νέας γενιάς θεραπειών της ημικρανίας, που στοχεύουν στο μονοπάτι του CGRP αναμένεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο το CGRP ή τον υποδοχέα του αναμένεται να αποτελέσουν τις συνηθέστερες προφυλακτικές θεραπείες, ενώ μικρού μοριακού βάρους χημικές ενώσεις που αποκλείουν τους υποδοχείς του CGRP θα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ημικρανικών κρίσεων, προσφέροντας, όπως τα ως τώρα στοιχεία δείχνουν, εξειδικευμένες και κυρίως ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις ευρετηρίου: Ημικρανία, θεραπεία, πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης

TARGETING CGRP FOR MIGRAINE TREATMENT: A NEW ERA

Vikelis M.^{1,2}, Rapoport M. A.³

¹ Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece

² Mediterraneo Hospital Headache Clinic, Glyfada, Greece

³ University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Abstract

The introduction of treatments blocking calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor is anticipated to begin a new era in migraine treatment. Monoclonal antibodies shall be used as migraine preventives and small molecules as acute treatment for migraine attacks, offering targeted but, more importantly, safe therapeutic choices for our migraine patients.

Key words: Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Monoclonal antibodies, Headache treatment, Neuromodulation, Neurostimulation, Magnetic stimulation, Headache devices

Εισαγωγή

Παρά την εισαγωγή στην κλινική πράξη θεραπειών όπως η βοτουλινική τοξίνη για την προφύλαξη της χρόνιας ημικρανίας [1,2], αλλά και ιατρικών συσκευών όπως η συσκευή ηλεκτρικού διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού για την προφύλαξη της ημικρανίας, αλλά και για τη θεραπεία των κρίσεων [3,4], στις περισσότερες περιπτώσεις η ημικρανία, όπως και οι υπόλοιπες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίας, θεραπεύεται ως τώρα κυρίως με από του στόματος θεραπείες. Αυτό ισχύει τόσο για την αντιμετώπιση των κρίσεων, όσο και για καθημερινή, προφυλακτική χρήση, όταν αυτό απαιτείται. Οι θεραπείες αυτές, αν και έχουν τεκμηριωμένη

αποτελεσματικότητα, συχνά δεν λαμβάνονται σωστά. Πολλοί ημικρανικοί συνθιζούν να καθυστερούν τη λήψη μιας τριπτάνης που τους έχει συστηθεί για τη θεραπεία των κρίσεων, ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν την λαμβάνουν και προτιμούν τη λήψη απλών αναλγητικών, παρά το ότι δεν έχουν ικανοποιητικό αποτέλεσμα [5]. Όσον αφορά τις προληπτικές θεραπείες, τα πράγματα είναι ακόμη πιο δυσώιωνα. Το ποσοστό παραμονής στη θεραπεία που έχει συστηθεί είναι χαμηλό και μπορεί να φτάνει μόνο στο 12%, μετά 12μηνιαία θεραπεία, ενώ ακόμη και οι ασθενείς που παραμένουν στη θεραπεία φαίνεται πως την λαμβάνουν μερικώς, αφού μόνο 35-56% δεν παραλείπει δόσεις

του φαρμάκου [6,7]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή ο φόβος για ανεπιθύμητες ενέργειες παίζουν βασικό ρόλο στην κακή συμμόρφωση και παραμονή στη θεραπεία, παράλληλα με πρακτικούς λόγους που σχετίζονται με την λήψη από του στόματος θεραπειών, όπως το να ξεχαστεί μια δόση ή η «κούραση» που προκαλεί μια πολύμηνη θεραπεία που απαιτεί καθημερινή λήψη φαρμάκου στους ασθενείς [5-7].

Με αυτά τα δεδομένα, τα τελευταία 15 χρόνια η θεραπεία της ημικρανίας είναι πεδίο ενεργούς και εκτεταμένης έρευνας. Νέες ουσίες και ιατρικές συσκευές δοκιμάζονται εκτενώς με βάση τις εξελίξεις στην ιατρική τεχνολογία, αλλά και τις προόδους στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ημικρανίας και του κρίσιμου ρόλου του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP).

Το CGRP είναι ένα νευροπεπτίδιο που αποτελείται από 37 αμινοξέα και βρίσκεται σε σημεία του νευρικού συστήματος, όπως στο τρίδυμο νεύρο, στους αισθητικούς νευρώνες, στον νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου, αλλά και σε άλλα σημεία. Κύρια δράση του θεωρείται η αγγειοδιαστολή που προκαλείται από φλεγμονή. Έχει μελετηθεί εκτεταμένα τα τελευταία 30 χρόνια, με αφετηρία τις δημοσιεύσεις του Lars Edvinsson, από το Πανεπιστήμιο Lund της Σουηδίας [8]. Τα επίπεδα του είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια κρίσεων ημικρανίας, ενώ στη χρόνια ημικρανία παραμένουν αυξημένα και μεσοκρτικά, αλλά υποχωρούν μετά από επιτυχημένη θεραπεία [9,10].

Η στόχευση στο CGRP έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη δύο νέων ομάδων εξειδικευμένων για την ημικρανία φαρμάκων. Η πρώτη ομάδα είναι μικρά μόρια, αναστολείς του υποδοχέα του CGRP, που αποκλείουν μόνο τον υποδοχέα CGRP και ονομάζονται «gerants». Η δεύτερη και ίσως σημαντικότερη ομάδα, μια και έχει πολλά μέλη που έφτασαν ή βρίσκονται πιο κοντά στην έγκριση και κυκλοφορία, είναι μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται είτε στο CGRP, είτε στον υποδοχέα του. Η εισαγωγή τέτοιων φαρμάκων στην κλινική πρακτική αναμένεται να ξεκινήσει μια νέα εποχή στη θεραπεία της ημικρανίας [11,12].

Μικρά μόρια κατά του υποδοχέα του CGRP (gerants)

Οι μελέτες μικρών μορίων-ανταγωνιστών του υποδοχέα του CGRP –η φαρμακολογική κατηγορία των gerants– για τη θεραπεία της κρίσης της ημικρανίας ξεκίνησαν προ 15 περίπου ετών. Η έρευνα στόχευε θεραπείες που δεν θα προκαλούσαν αγγειοσύσπαση, όπως οι τριπτάνες, σε μια προσπάθεια αποφυγής ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τις τριπτάνες και αντενδείξεων που αναμφισβήτητα περιορίζουν τη χρήση τους. Όλα τα δοκιμασμένα gerants έδειξαν θετικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα και κλινικές μελέτες φάσης II και III, χωρίς να προκαλέσουν αγγειοσύσπαση [13].

Το olcegepant ήταν ο πρώτος παράγοντας της ομάδας των gerants που απέδειξε την αποτελεσματικότητά του στην θεραπεία της κρίσης της ημικρανίας [14]. Στην πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη δοκιμή, το olcegepant σε ενδοφλέβια (IV) δόση των 2,5mg οδήγησε σε ανακούφιση από τον πόνο στο 66% των ασθενών στις 2 ώρες μετά τη δόση, σε σύγκριση με το 27% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ($p=0.001$). Μεταξύ του ποσοστού 25% των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το 12,5% για το εικονικό φάρμακο, η συννηθέστερη ήταν η παραισθησία. Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες τύπου τριπτάνων ή από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρά αυτά τα πολλά υποσχόμενα στοιχεία, το olcegepant δεν αναπτύχθηκε περαιτέρω, καθώς δεν μπορούσε να μετατραπεί σε μορφή για από στόματος χορήγηση.

Το telcagepant, επίσης γνωστό ως MK0974, μελετήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της ημικρανικής κρίσης. Στις πρώτες κλινικές μελέτες έδειξε ανακούφιση από τον πόνο στις 2 ώρες για περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών (68% με 300mg, 48,2% για 400mg και 67,5% για 600mg). Παράλληλα, δείχθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη ριζατριπτάνη 10 mg (69,5%), ενώ το εικονικό φάρμακο είχε αποτέλεσμα στο 46,3% ($p=0.015$) [15]. Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, μεγάλη μελέτη 1380 ασθενών, το telcagepant 300mg ήταν εξίσου αποτελεσματικό με 5mg ζολμιτριπτάνης στην κρίση της ημικρανίας, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το telcagepant [16,17]. Σε μετα-ανάλυση των Cui και συνεργατών για την αποτελεσματικότητα του telcagepant έναντι του εικονικού φαρμάκου και των τριπτάνων ζολμιτριπτάνης και ριζατριπτάνης [18], στη θεραπεία της ημικρανικής κρίσης, συμπεριλήφθηκαν στοιχεία από 8 μελέτες. Το τελικό σημείο της πλήρους ελευθερίας από τον πόνο στις 2 ώρες επιτεύχθηκε με περισσότερους χρήστες telcagepant έναντι εικονικού φαρμάκου (odds ratio=2,70, CI 95%= 2,27-3,21, $p\leq 0,001$). Επίσης, δείχθηκε μη κατωτερότητα για το telcagepant έναντι της ζολμιτριπτάνης και της ριζατριπτάνης (odds ratio=0,68, CI 95%= 0,56-0,83, $p\leq 0,001$). Η ανακούφιση από τον πόνο στις 2 ώρες ήταν επίσης ευνοϊκή για το telcagepant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (odds ratio= 2,48, CI 95%= 2,18-2,81, $p\leq 0,001$, αλλά όχι όταν το telcagepant συγκρίθηκε με τριπτάνες (odds ratio= 0,76, CI 95%= 0,57-1,01, $p= 0,061$) [18].

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία και λόγω των καλών αποτελεσμάτων στις μελέτες για την ημικρανική κρίση, αποφασίστηκε από την φαρμακευτική εταιρεία η δοκιμή του telcagepant ως καθημερινή, προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας. Ωστόσο, η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα από την επιτροπή παρακολούθησης της ασφάλειας, λόγω προβλημάτων ηπατοτοξικότητας. Από τους 656 ασθενείς που έλαβαν μία ή περισσότερες δόσεις telcagepant στη μελέτη αυτή, δεκατρείς ασθενείς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα

αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), σε επίπεδα τρεις ή και περισσότερες φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Σε δύο περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν πολύ υψηλές αυξήσεις τρανσαμινασών εντός 2-6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας [19]. Σε μια μετέπειτα πρόσθετη μελέτη παρακολούθησης που ζητήθηκε από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και έγινε σε γυναίκες ασθενείς με καταμηνία ημικρανία που χρησιμοποίησαν telcagepant για 7 συνεχόμενες ημέρες, παρατηρήθηκαν επίσης περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής, και ως εκ τούτου, οι δοκιμές για το telcagepant σε οποιαδήποτε ένδειξη για την ημικρανία διακόπηκαν οριστικά [20].

Το BMS-92771 (rimegepant), μία επίσης από του στόματος χορηγούμενη ουσία, μελετήθηκε ως και σε μια μεγάλη μελέτη φάσης 2 [21]. Σε αυτή τη μελέτη, 885 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες ομάδες δοσολογίας: BMS-927711 (από 10mg έως 600mg), σουματριπτάνη 100mg (ενεργό μέτρο σύγκρισης) και εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μίας και μόνο κρίσης ημικρανίας. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελευθερία πόνου σε 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στις ομάδες BMS-927711 75mg (31,4%, $p=0,002$), 150mg (32,9%, $p<0,001$) και 300mg (29,7%, $p=0,002$) και στην ομάδα της σουματριπτάνης (35% $p <0,001$) είχαν ελευθερία πόνου στις 2 ώρες μετά τη δόση έναντι του εικονικού φαρμάκου (15,3%). Για το δευτερεύον τελικό σημείο της πλήρους ελευθερίας από τον πόνο στις δύο ώρες και διατήρησης του αποτελέσματος για 24 ώρες (Sustained Pain Free), οι περισσότερες δόσεις BMS-927711 (25-600mg) ήταν επίσης ανώτερες σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με τη θεραπεία και κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη μελέτη λόγω ΑΕ. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το BMS-927711 είναι ανώτερο από το εικονικό φάρμακο σε αρκετές δόσεις (75 mg, 150 mg και 300 mg) και έχει εξαιρετικό προφίλ ανοχής.

Σε μια μελέτη ενός άλλου από στόματος χορηγούμενου gepant, του B144370TA, στο ίδιο ερευνητικό επίπεδο (φάση 2), 341 ασθενείς με ημικρανία έλαβαν θεραπεία με μία από τις 5 επιλογές: 50, 200 ή 400mg B144370TA, ελετριπτάνη 40mg ή εικονικό φάρμακο [22]. Το κύριο τελικό σημείο, η ελευθερία από τον πόνο στις δύο ώρες, επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερα άτομα στις ομάδες B144370TA 400mg (20/73 = 27,4%) και ελετριπτάνης 40mg (24/69 = 34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (6/70 = 8,6%, $p=0,0016$), αλλά όχι από τα άτομα στην ομάδα B144370TA 200mg (14/65 = 21,5%). Το αποτέλεσμα των 50mg B144370TA (5/64 = 7,8%) ήταν παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες που συμμετείχαν. Για το συγκεκριμένο μόριο, δεν έχει προγραμματιστεί ακόμη μελέτη φάσης 3.

Μία πιο πρόσφατη, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή,

ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για τη χρήση ενός άλλου gepant, του ubrogepant για την θεραπεία της ημικρανικής κρίσης διεξήχθη από τους Voss και συνεργάτες [23]. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη φάσης 2 (διερεύνησης δόσης) έλαβαν είτε 1, 10, 25, 50 ή 100mg του δραστικού φαρμάκου ή εικονικό φάρμακο. Συνολικά 640 ασθενείς εισήλθαν στη μελέτη, 527 έλαβαν ubrogepant και 113 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ubrogepant 100mg ήταν σημαντικά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο για ελευθερία πόνου στις δύο ώρες (25,5% έναντι 8,9%). Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ του ubrogepant και του εικονικού φαρμάκου. Μια κλινική δοκιμή φάσης 3 βρίσκεται σε εξέλιξη (clinicaltrials.gov NCT02828020).

Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το CGRP ή τον υποδοχέα του

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το CGRP ή τον υποδοχέα του έχουν ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των gepants στην χρήση τους στην ημικρανία, ειδικά όταν γίνεται προληπτική αγωγή, καθώς ο μεταβολισμός τους δεν περιλαμβάνει το ήπαρ. Μια άλλη διαφορά είναι ο πολύ μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής τους σε σύγκριση με τα gepants ή οποιαδήποτε άλλη διαθέσιμη από του στόματος προληπτική θεραπεία για την ημικρανία. Έχουν επίσης ένα μεγάλο μοριακό μέγεθος που δεν τους επιτρέπει να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και καθιστά απαραίτητη μια ενδομυϊκή, υποδόρια ή ενδοφλέβια οδό χορήγησης [24].

Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP και ένα έναντι του υποδοχέα του CGRP έχουν αναπτυχθεί μέχρι τώρα. Την εποχή που γράφεται το κείμενο αυτό τα δεδομένα φάσης III ή IIb έχουν δημοσιευθεί για το erenumab (AMG 334, Amgen/Novartis [25,26,27], το οποίο έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ και έχει λάβει θετική γνωμοδότηση στην ΕΕ για πρόληψη της ημικρανίας και το fremanezumab (TEV48125, Teva) στη χρόνια ημικρανία [27]. Τα δεδομένα φάσης II έχουν δημοσιευθεί για το erenumab [28,29] eptinezumab (ALD 403, Alder) [30], galcanezumab (LY2951742, Eli-Lilly) [31] και fremanezumab [32] (Πίνακας 1). Συνολικά, από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του παρουσιάζουν μια καλή αποτελεσματικότητα, χωρίς όμως αυτή να φαίνεται πως θα διαφοροποιείται σημαντικά από αυτήν των υπάρχουσών θεραπειών. Αναμφίβολα, το πλεονέκτημα τους, σύμφωνα με τα ως τώρα στοιχεία θα είναι η ασφάλεια και η ανοχή, τα οποία φαίνεται ότι είναι εξαιρετικά. Όσον αφορά το πιθανό πλεονέκτημα της καλύτερης σε σχέση με τις από του στόματος θεραπείες συμμόρφωσης, αυτό μένει να αποδειχθεί και στην πράξη, καθώς υπό συνθήκες κλινικής μελέτης η συμμόρφωση είναι αναμενόμενα καλή ή και εξαιρετική, αλλά στην κλινική πράξη πολλές

Μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του				
	Erenumab (AMG 334, Aimovig)	Fremanezumab (TEV48125)	Eptinezumab (ALD 403)	Galcanezumab (LY2951742)
Εταιρεία	Amgen/Novartis	TEVA	Alder	Elli-Lilly
Τύπος	Ανθρώπινο	Ανθρωποποιημένο	Ανθρωποποιημένο	Ανθρωποποιημένο
Στόχος	Υποδοχέας CGRP	CGRP	CGRP	CGRP
Οδός χορήγησης	SC	SC	IV	SC
Χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες)	21	31	32	28
Συχνότητα χορήγησης	Μία φορά το μήνα	Μία φορά το μήνα ή μία φορά το τρίμηνο	Μία φορά το τρίμηνο	Μία φορά το μήνα
Φάση εξέλιξης	Εγκεκριμένο σε ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας	Εγκεκριμένο σε ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας	Αναμένεται δημοσίευση φάσης III σε ημικρανία	Εγκεκριμένο σε ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας

φορές αυτό μπορεί να διαφοροποιηθεί, όπως έχουν δείξει στοιχεία για την άλληλη προφυλακτική ενέσιμη θεραπεία, τη βοτουλινική τοξίνη [2].

Erenumab

Το erenumab, το μοναδικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα του CGRP και όχι στο ίδιο το μόριο, έχει μελετηθεί για την προφύλαξη της επεισοδιακής και της χρόνιας ημικρανίας. Τον Μάιο του 2018 η χρήση του Erenumab με την εμπορική ονομασία Aimovig εγκρίθηκε στις ΗΠΑ για την προφύλαξη επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας, ενώ τον Ιούνιο του 2018 δόθηκε θετική γνωμοδότηση από την αρμόδια επιτροπή του ευρωπαϊκού οργανισμού φαρμάκων. Το erenumab είναι ένα IgG αντίσωμα που δεσμεύεται επιλεκτικά στον υποδοχέα του CGRP. Όπως υποδηλώνει το όνομά του, είναι πλήρως ανθρώπινο σε αντίθεση με τα άλλα τρία προληπτικά μονοκλωνικά αντισώματα που δοκιμάζονται στην ημικρανία, τα οποία είναι ανθρωποποιημένα. Ο στόχος του erenumab είναι ένας συζευγμένος με G πρωτεΐνη υποδοχέας που αποτελείται από δύο υπο-μονάδες. Η μία υπομονάδα είναι υποδοχέας τύπου υποδοχέα της καλσιτονίνης (calcitonin receptor-like receptor – CRLR) και ο άλλος είναι η receptor activity modifying protein 1 subunit (RAMP1). Το erenumab έχει χρόνο ημιζωής 21 ημερών, και έτσι η χορήγηση μία φορά το μήνα είναι επαρκής [28,29].

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του erenumab για την πρόληψη της ημικρανίας μελετήθηκε αρχικά σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 [28]. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή των ημερών με ημικρανία ανά μήνα από την αρχική τιμή στις τελευταίες 4 εβδομάδες της διπλά τυφλής φάσης θεραπείας των 12 εβδομάδων. Στη μελέτη εισήχθησαν 483 ασθενείς με ημικρανία, με 4-14 ημέρες ημικρανίας το μήνα, ηλικίας 18-60 ετών, από 59 κέντρα στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη. Οι ασθενείς που έλαβαν erenumab 70mg είχαν μέση μείωση κατά 3,4 ημέρες ανά μήνα μετά από 3 μήνες σε σύγκριση με 2,3 ημέρες σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,021$). Ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν στο 54% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε ακριβώς ίδιο ποσοστό όσων έλαβαν erenumab.

Τα δεδομένα μιας από τις δύο μεγάλες μελέτες φάσης 3 του erenumab σε επεισοδιακή ημικρανία δημοσιεύθηκαν σχετικά πρόσφατα [25]. Σε αυτή τη μελέτη (μελέτη STRIVE), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηνιαία με υποδόρια ένεση είτε erenumab, σε δόση 70mg ή 140mg ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες. Περίπου το ένα τρίτο των συμμετεχόντων κατανεμήθηκε σε κάθε ομάδα. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αλλαγή από την αρχική τιμή στους μήνες 4 έως 6 στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα. Κατά τη διάρκεια αρχικής περιόδου παρατήρησης, ο μηνιαίος αριθμός ημερών ημικρανίας το μήνα ήταν 8,3 για ολόκληρη την ομάδα της μελέτης. Αυτός ο αριθμός μειώθηκε κατά 3,2 ημέρες στην ομάδα των 70mg erenumab και κατά 3,7 στην ομάδα των 140mg erenumab, σε σύγκριση με 1,8 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p\leq 0,001$ για κάθε δόση έναντι εικονικού φαρμάκου). Ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία, (οριζόμενο ως 50% ή μεγαλύτερη μείωση του μέσου αριθμού ημερών ημικρανίας ανά μήνα), ήταν 43,3% των ασθενών στην ομάδα των 70mg erenumab και 50,0% των ασθενών στην ομάδα των 140 mg erenumab, σε σύγκριση με το 26,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$ για κάθε δόση, έναντι του εικονικού φαρμάκου). Ο αριθμός ημερών χρήσης οξείας φαρμακευτικής αγωγής για ημικρανία μειώθηκε κατά 1,1 ημέρες στην ομάδα των 70 mg erenumab και κατά 1,6 ημέρες στην ομάδα των 140 mg erenumab, σε σύγκριση με 0,2 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p\leq 0,001$ για κάθε

δόση, έναντι του εικονικού φαρμάκου). Είναι σημαντικό ότι το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων ενεργού και εικονικού φαρμάκου. Δεδομένων των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης, η τόσο η δόση των 70mg, όσο και η δόση των 140 mg έχουν εγκριθεί στις ΗΠΑ.

Η δεύτερη μεγάλη, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του erenumab στην πρόληψη της ημικρανίας (μελέτη ARISE) δημοσιεύτηκε πρόσφατα [26]. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν και ερευνητικά κέντρα στην Ελλάδα. Το κύριο κριτήριο έκβασης ήταν η μεταβολή της μέσης συχνότητας της ημικρανίας ανάμεσα στην αρχική περίοδο παρατήρησης και τον μήνα 3 (τρίμηνη-μόνο- μελέτη). Εισήχθησαν ασθενείς επεισοδιακή ημικρανία, με ή χωρίς αύρα. Το erenumab χορηγήθηκε 70mg υποδόρια μία φορά το μήνα (ή εικονικό φάρμακο) για τις πρώτες 12 εβδομάδες και ακολούθησε ανοικτή φάση για 28 εβδομάδες με επίσης μηνιαία χορήγηση. Οι ασθενείς που έλαβαν erenumab παρουσίασαν μείωση κατά 2,9 ημέρες στις μηνιαία συχνότητα ημικρανίας, σε σύγκριση με -1,8 ημέρες για το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Μείωση $\geq 50\%$ στη μηνιαία συχνότητα ημικρανίας πέτυχε το 39,7% που έλαβε erenumab και το 29,5% που έλαβε εικονικό φάρμακο (Odds Ratio 1.59, CI: 1,12-2,27, $p=0.010$).

Όσον αφορά τη χρήση του erenumab σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία, τα αποτελέσματα μιας μάλλον μεγάλης μελέτης φάσης 2β δημοσιεύθηκαν το 2017 [27]. Σε αυτή τη διπλή-τυφλή, τρίμηνη μελέτη σε 667 ασθενείς με χρόνια ημικρανία (περισσότερες από 15 ημέρες κεφαλαλγίας το μήνα, εκ των οποίων 8 ή περισσότερες ήταν ημέρες ημικρανίας) τυχαίοποιήθηκαν σε erenumab 70mg, erenumab 140mg ή εικονικό φάρμακο χορηγούμενα υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Και οι δύο δόσεις erenumab μείωσαν τις μηνιαίες ημέρες ημικρανίας κατά 6,6, ενώ η χρήση εικονικού φαρμάκου είχε σαν αποτέλεσμα μείωση των ημερών κεφαλαλγίας κατά 4,2 ($p \leq 0.0001$). Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν εξίσου συχνά και στις 3 ομάδες της μελέτης, ενώ δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές ανωμαλίες σε ζωτικά σημεία, εργαστηριακά αποτελέσματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα.

Eptinezumab

Το Eptinezumab (ALD 403), ένα ανθρωποποιημένο αντίσωμα IgG1 που δεσμεύεται άμεσα με τις μορφές άλφα και βήτα του ανθρώπινου CGRP [24], μελετάται στην πρόληψη τόσο της επεισοδιακής, όσο και της χρόνιας ημικρανίας. Είναι το μόνο από τα 4 αντισώματα που μελετώνται για την ημικρανία που χορηγείται ενδοφλεβίως. Σε δόση 1000 mg, έχει χρόνο ημιζωής 31 ημερών.

Μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο proof of concept μελέτη κατέγραψε

την ασφάλεια, την ανοχή και την αποτελεσματικότητα του eptinezumab σε ασθενείς με μέσης ως υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία (5-14 ημέρες ημικρανίας ανά 28 ημέρες) [30]. Μεταξύ 163 ασθενών, 81 έλαβαν μία και μόνη δόση (1000 mg) eptinezumab και οι λοιποί έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις 5-8 εβδομάδες, υπήρξε μια μέση μείωση των ημερών ημικρανίας κατά 5,6 στην ομάδα του eptinezumab και 4,6 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($p=0,0306$). Δεν υπήρξαν προβλήματα ασφάλειας, καθώς όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κρίθηκαν ότι δεν σχετίζονται με το φάρμακο μελέτης. Σε μια Post-hoc ανάλυση, το 24% και το 28% των ασθενών πέτυχαν ποσοστό ανταπόκρισης 75% και 50% αντίστοιχα, ενώ αξιοσημείωτο είναι πως 16% των ασθενών είχε 100% ύφεση, δηλαδή πλήρη καταστολή των κρίσεων ημικρανίας.

Τα αποτελέσματα των μελετών φάσης 3 δεν έχουν δημοσιευθεί πλήρως, αλλά τον Ιανουάριο του 2018, η Alder BioPharmaceuticals ανακοίνωσε ότι στην πρώτη από αυτές, σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, το eptinezumab πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p \leq 0,0001$) και για τις δύο δόσεις που εξετάστηκαν μετά από μία έγχυση [43]. Πιο συγκεκριμένα, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας της ημικρανίας κατά 75%, κάτι που πέτυχε το 33% των ασθενών, ενώ περίπου 25% των ασθενών που έλαβαν eptinezumab δεν είχαν καμία κρίση ημικρανίας καθόλη τη διάρκεια της εξάμηνης μελέτης (με δύο χορηγήσεις eptinezumab, αρχικά και στη συνέχεια, στον μήνα 3) [34].

Galcanezumab

Το galcanezumab (LY2951742), ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται επιλεκτικά με το CGRP, μελετάται στην επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, αλλά και στην επεισοδιακή και χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία. Χορηγείται ως μηνιαία υποδόρια ένεση και έχει χρόνο ημιζωής 28 ημερών [24,31]. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή αξιολόγησης δόσεων [35], 410 ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών με 4-14 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα τυχαίοποιήθηκαν είτε σε μηνιαίες υποδόριες ενέσεις galcanezumab (5, 50, 120 ή 300mg) ή εικονικό φάρμακο για περίοδο θεραπείας 3 μηνών. Το galcanezumab 120mg μείωσε σημαντικά τις ημέρες ημικρανίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-4,8 ημέρες έναντι -3,7 ημέρες). Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν από το 5% ή περισσότερο των ασθενών σε τουλάχιστον 1 ομάδα δόσης galcanezumab και συχνότερα από το εικονικό φάρμακο περιλάμβαναν πόνο στην περιοχή της ένεσης, ρινοφαρυγγίτιδα, δυσμηνόρροια και ναυτία. Δεν δημιουργήθηκαν ανησυχίες για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες Σε μια πιο πρόσφατη, ξεχωριστή δημοσίευση [36], δημοσιεύθηκαν λεπτομερώς τα αποτελέσματα της ασφάλειας της προαναφερθείσας

μελέτης. Ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας με το galcanezumab ήταν κοιλιακός πόνος, διαταραχή της όρασης και κάταγμα άνω άκρου, καθένα από τα οποία αναφέρθηκε από έναν ασθενή και κρίθηκε ότι δεν σχετίζεται με τη θεραπεία. Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (galcanezumab 10%, εικονικό φάρμακο 8,8%) και ρινοφαρυγγίτιδα (galcanezumab 7%, εικονικό φάρμακο 2,2%) εμφανίστηκαν συχνότερα με τη θεραπεία με galcanezumab. Η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του galcanezumab (4.6% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας) δεν φαίνεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ασφάλεια, τη φαρμακοκινητική του galcanezumab ή την ικανότητά του να δεσμεύεται με τον στόχο.

Οι μελέτες φάσης 3 για την αξιολόγηση του galcanezumab στην επεισοδιακή και χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία βρίσκονται σε εξέλιξη (Clinical-trial.gov NCT02397473 και NCT02438826). Παρά τις αρχικές εκτιμήσεις για ολοκλήρωση στο πρώτο τρίμηνο του 2018, φαίνεται πως υπάρχει σημαντική καθυστέρηση, καθώς η εισαγωγή των συμμετεχόντων δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Ωστόσο, έχει ανακοινωθεί πως οι μελέτες στη χρόνια ημικρανία διακόπηκαν, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

Fremanezumab

Το fremanezumab (TEV48125) μελετάται στην επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, αλλά και στην αθροιστική κεφαλαλγία. Είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG2a μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται άμεσα στο CGRP και χορηγείται ως υποδόρια ένεση κάθε έναν ή τρεις μήνες, κάτι που επιτρέπει ο μακρός χρόνος ημίσειας ζωής, που κυμαίνεται μεταξύ 39 και 47 ημερών [24]. Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 297 ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία ηλικίας 18-65 ετών, με 8-14 ημέρες κεφαλαλγίας το μήνα [32], 95 από αυτούς έλαβαν δόση 225mg fremanezumab, 96 έλαβαν τη δόση των 675mg και 104 εικονικό φάρμακο. Η μείωση του αριθμού των ημερών ημικρανίας μετά από 12 εβδομάδες ήταν 6,09 ημέρες με τη δόση των 675mg και 6,27 ημέρες με τη δόση των 225mg, σε σύγκριση με 3,46 ημέρες με εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 59% των ασθενών που έλαβαν 675mg, στο 46% των ασθενών που έλαβαν 225mg και στο 56% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Το fremanezumab έχει δημοσιευμένα στοιχεία στη χρόνια ημικρανία [37]. Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, διπλή-ανδρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2b εισήχθησαν 264 ενήλικες με χρόνια ημικρανία. Μία ομάδα ασθενών έλαβε fremanezumab κάθε 28 μέρες για τρεις μήνες. Οι δόσεις ήταν 675mg στον πρώτο και 225mg σε κάθε άλλο θεραπευτικό κύκλο. Μια άλλη ομάδα έλαβε 900mg και στους τρεις κύκλους θεραπείας και

μία τρίτη ομάδα έλαβε εικονικό φάρμακο. Το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας έδειξε περίπου 68, 60 και 37 λιγότερες συνολικές ώρες κεφαλαλγίας από την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9-12, δηλαδή κατά τον τρίτο κύκλο θεραπείας στην ομάδα 900mg, 675/225mg και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η ασφάλεια και η ανοχή αξιολογήθηκαν επίσης ως πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 47% των ασθενών στην ομάδα των 900mg, στο 53% στην ομάδα των 675/225mg και στο 40% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια μεγάλη μελέτη φάσης 3 που δημοσιεύτηκε πρόσφατα [27], 1130 ασθενείς με χρόνια ημικρανία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ανά 3 μήνες fremanezumab (μία εφάπαξ δόση 675 mg στην αρχική χορήγηση και εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 4 και 8), μηνιαίως fremanezumab (675mg κατά την έναρξη και 225mg τις εβδομάδες 4 και 8) ή εικονικό φάρμακο – όλες ως υποδόριες ενέσεις. Στις 12 εβδομάδες, η μέση μείωση του αριθμού των ημερών ημικρανίας το μήνα ήταν $4,3 \pm 0,3$ με την τριμηνιαία χορήγηση fremanezumab, $4,6 \pm 0,3$ με τη μηνιαία χορήγηση fremanezumab και $2,5 \pm 0,3$ με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$ για τις συγκρίσεις και των δύο σχημάτων ενεργού φαρμάκου με το εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών απόκριση 50% (μείωση κατά τουλάχιστον 50% του μέσου αριθμού ημερών κεφαλαλγίας ανά μήνα) ήταν 38% στην ομάδα της ανά τρίμηνο χορήγησης fremanezumab, 41% στη ομάδα μηνιαίας χορήγησης fremanezumab και 18% την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p \leq 0,001$ για τις δύο ομάδες, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο). Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς σε κάθε ομάδα fremanezumab (1%) και σε 3 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($\leq 1\%$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του fremanezumab ως προληπτική θεραπεία για τη χρόνια ημικρανία κατέληξε σε χαμηλότερη συχνότητα κεφαλαλγίας από το εικονικό φάρμακο, αλλά η μακροπρόθεσμη ανθεκτικότητα και ασφάλεια του fremanezumab απαιτεί περαιτέρω μελέτη. Φαίνεται πως υπάρχει σημαντική καθυστέρηση, ενώ έχει ανακοινωθεί πως οι μελέτες στη χρόνια ημικρανία διακόπηκαν, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (Clinicaltrial.gov NCT02945046 και NCT02964338).

Συμπεράσματα

Με βάση την καλύτερη κατανόηση στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας, αλλά και την πρόοδο της ιατρικής τεχνολογίας, μια σειρά από νέα φάρμακα, που στοχεύουν το CGRP, κομβικό νευρομεταβιβαστή στις κεφαλαλγίες, δοκιμάζονται. Τα επόμενα χρόνια, η θεραπεία των κεφαλαλγιών αναμένεται να μεταβληθεί σημαντικά, καθώς μπαίνουμε σε αυτή τη νέα, συναρπαστική εποχή. Ωστόσο, βάση των υπάρχοντων στοιχείων και παρά το

πλεονεκτήματα τους, τα νέα αυτά μόρια δεν αναμένεται να μπορούν να καλύψουν πλήρως την ανάγκη των ημικρανικών ασθενών για θεραπεία των κρίσεων ή για προληπτική θεραπεία. Νέες μελέτες που στοχεύουν σε άλλα σημεία του μονοπατιού της ημικρανίας, πέρα από το CGRP, αναμένονται με ενδιαφέρον.

Δήλωση συμφερόντων

Μ. Βικελής: Αμοιβές ερευνητή, ή/και για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και συμμετοχή σε συνέδρια από Amgen, Allergan, Brain Therapeutics, Novartis, Reckitt Beckinser.

A Rapoport is on the speakers' bureau for Amgen, Depomed, Promius division of Doctor Reddy's and TEVA. He is a consultant for Amgen, Autonomic Technologies, Depomed, Promius, Impax, Teva and Zosano.

Το άρθρο γράφτηκε σε αγγλική γλώσσα από τους δύο συγγραφείς, με σκοπό τη δημοσίευση στη «Νευρολογία». Η μετάφραση του στα ελληνικά έγινε από τον πρώτο συγγραφέα, για διευκόλυνση των Ελλήνων αναγνωστών.

References

- Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55(52):103-122.
- Vikelis M, Argyriou, AA, Dermitzakis EV, Spingos, KC, Mitsikostas DD. Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *Journal of Headache and Pain* 2016 Dec;17(1):84.
- Bigal ME, Krymchantowski AV, Lipton RB. Barriers to satisfactory migraine outcomes. What have we learned, where do we stand? *Headache*. 2009;49(7):1028-1041.
- Vikelis M, Dermitzakis EV, Spingos, KC, Vlachos GS, Vasiliadis GG, Kararizou E. Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or who are intolerant to topiramate: a single arm prospective exploratory clinical study. *BMC Neurol*. 2017 May 18;17(1):97.
- Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G (2015) Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 55(Suppl 4):221-235.
- Hepp, Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):477-88.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017 37(5):470-485.
- Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, Nilsson E, de Vries R, Saveland H, Dirven CM, Danser AH. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalalgia* 2010 30(10):1233-40.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990 28:183-187.
- Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011 69:635-645.
- Maasumi K, Tepper SJ, Rapoport AM. New treatments for headache. *Neurol Sci* 2017; 38 (Suppl 1):S145-S156.
- Vikelis M, Spingos KC, Rapoport AM. A new era in headache treatment. *Neurological Sciences* (2018) 39 (Suppl 1):S47-S58.
- Yao G, Yu T, Han X, Mao X, Li B. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: a meta-analysis. *Neural Regen Res* 2013 8:938-947.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004 350:1104-1110.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008 70:1304-1312.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Lei-bensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008 372:2115-2123.
- Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009 73:970-977.
- Cui XP, Ye JX, Lin H, Mu JS, Lin M. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepant in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Pain Pract* 2015 15:124-131.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for

- migraine prevention. *Neurology* 2014 83:958-966.
20. Ho TW, Ho AP, Ge YJ, Assaid C, Gottwald R, MacGregor EA, Mannix LK, van Oosterhout WP, Koppenhaver J, Lines C, Ferrari MD, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia* 2016 36:148-161.
 21. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014 34:114-125.
 22. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, Habbeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011 31:573-584.
 23. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016 36:887-898.
 24. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008 84:548-558
 25. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017 377(22):2123-2132.
 26. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018 Jan 1:333102418759786. doi: 10.1177/0333102418759786. [Epub ahead of print]
 27. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017 377(22):2113-2122.
 28. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016 15:382-390.
 29. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, Immke DC, Wild KD, Xu C. Pharmacologic characterization of AMG 334, a potent and selective human monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2016 356:223-231.
 30. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohrman B, Bargar R, Hirman J, Smith J. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014 13:1100-1107.
 31. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014 13:885-892.
 32. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015 14:1081-1090.
 33. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017 16(6):425-434.
 34. <http://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-biopharmaceuticals-announces-positive-eptinezumab-phase-3>. Last accessed online on 15/3/2018.
 35. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, Johnson KW, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby PJ, Dodick DW. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017 Dec 18. [Epub ahead of print].
 36. Oakes TMM, Skljarevski V, Zhang Q, Kielbasa W, Hodsdon ME, Detke HC, Camporeale A, Saper JR. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. *Cephalalgia* 2018 1:333102417747230.
 37. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, Silberstein SD (2015) Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 14:1091-1100.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Δερμιτζάκης Ε., Γεωργιάδης Γ.

Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Οι τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται στην οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας είναι τόσο τα παυσίπονα και τα ΜΣΑΦ αλληλά και φάρμακα ειδικά σχεδιασμένα για τον ημικρανικό πόνο (τριπτάνες). Η πρόληψη της ημικρανίας περιλαμβάνει φάρμακα από διαφορετικές κατηγορίες (αντιεπιληπτικά, τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, αντιυπερτασικά κ.λπ.) που αρχικά δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για την ημικρανία, αλλά είναι φάρμακα με καλή επιστημονική τεκμηρίωση και με πολυετή εμπειρία από τους νευρολόγους. Παραμένει πρόκληση η υποθεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας. Εν αναμονή των νέων, ειδικά σχεδιασμένων, θεραπειών για την πρόληψη της επεισοδιακής αλληλά και της χρόνιας ημικρανίας, στο παρόν άρθρο θα γίνει μια συνοπτική αναφορά στις τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές για την οξεία αντιμετώπιση και για την πρόληψη της ημικρανίας.

Λέξεις ευρετηρίου: Επεισοδιακή ημικρανία, χρόνια ημικρανία, πρόληψη, φάρμακα

CURRENT MIGRAINE TREATMENTS

Dermitzakis E., Georgiadis G.

Thessaloniki

Abstract

Current medications used in the acute treatment of migraine pain are common painkillers but also triptans (drugs made for migraine). The preventive treatment of episodic migraine include drugs from different categories (antiepileptics, tricyclic antidepressant, antihypertensives, etc.) not designed for this reason. However, they are options with scientific evidence and with years of experience from neurologists. But episodic migraine still remains undertreated. In anticipation of the new specially designed treatment of both episodic and chronic migraine, this article will make a brief reference to current medications for the acute treatment and for the prevention of migraine.

Key words: episodic migraine, chronic migraine, preventive treatment, medication

Εισαγωγή

Οι ημικρανικοί ασθενείς με συχνές και δυνατές ημικρανίες θα χρειαστούν τόσο θεραπεία οξείας φάσης, όσο και προληπτική φαρμακευτική αγωγή για την ημικρανία τους με στόχο να μειωθεί η συχνότητα, η ένταση του πόνου αλληλά και για να γίνουν ευκολότερα αντιμετωπίσιμες οι κρίσεις. Υψηλής συχνότητας θεωρείται η επεισοδιακή ημικρανία με 4-14 ημέρες πόνου τον μήνα. Αν και στις κλινικές μελέτες η μείωση στη συχνότητα των κρίσεων είναι πρωτεύων στόχος –σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [1]–, και οι δυο άλληλοι παράγοντες θα πρέπει να θεωρηθούν σημαντικοί στην καθημερινή κλινική πρακτική. Γιατί

παραμένει γεγονός ότι εκτός από το ότι η νευρολογική πάθηση ημικρανία παραμένει υπο-διαγνωσμένη, ένα μικρό ποσοστό ασθενών στους οποίους τίθεται η διάγνωση, λαμβάνει προληπτική αγωγή. Υπολογίζεται ότι αυτό το ποσοστό είναι 13 % [2], ενώ τουλάχιστον στους τριπλάσιους ασθενείς (38,8%) θα έπρεπε να προταθεί προληπτική αγωγή [3].

Προληπτική αγωγή στην ημικρανία

Αν και δεν υπάρχει κοινή αποδοχή για το πότε θα έπρεπε να προταθεί προληπτική αγωγή σε ένα ασθενή με επεισοδιακή ημικρανία, ο γενικός κανόνας είναι: όταν ο ασθενής υποφέρει και η ποιότητα ζωής του

μειώνεται εξαιτίας της ημικρανίας. Άλλες συνθήκες οι οποίες σε πολλές κατευθυντήριες οδηγίες είναι κοινές για να ξεκινήσει προληπτική ημικρανική αγωγή είναι:

- Όταν ο ασθενής είναι οριακός για κατάχρηση παυσίπονων (>14 ημέρες) και τριπτανών (>9 ημέρες) ή συνδυασμό τους (>9 ημέρες) για δυο συνεχόμενους μήνες. Υπολογίζονται οι ημέρες που ο ασθενής κάνει χρήση φαρμάκων και όχι η ποσότητα.
- Έντονες παρενέργειες στα φάρμακα οξείας φάσης.
- Επανελημμένες ημικρανικές κρίσεις που διαρκούν > 72 ώρες.
- Σε ημικρανικές κρίσεις επιπλεγμένες (ημιπληγική ημικρανία, αμφιβληστροειδική ημικρανία, στελεχαία αύρα, σπασμοί λόγω ημικρανίας, ημικρανικό έμφρακτο) [4,5].

Το επόμενο σημαντικό ερώτημα είναι: πόσο μεγάλο χρονικό διάστημα θα πρέπει να περιμένει κανείς μετά την έναρξη μιας προληπτικής αγωγής για να τη θεωρήσει πετυχημένη ή αποτυχημένη και με ποια κριτήρια; Χωρίς να υπάρχει κοινή αποδοχή, η πιο συνηθισμένη πρακτική είναι ο ασθενής να βρίσκεται

σε θεραπευτική δοσολογία για τουλάχιστον 2 μήνες και να τηρεί ημερολόγιο κεφαλαλγίας. Στη συνέχεια μπορεί, μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, να επανεκτιμηθεί η μεταβολή στη συχνότητα, στην ένταση και στην αντιμετώπιση των κρίσεων.

Τα φάρμακα για την πρόληψη της ημικρανίας είναι γνωστό, μετά από την πολυετή εμπειρία που υπάρχει, ότι έχουν σταθερή αποτελεσματικότητα και καλή επιστημονική τεκμηρίωση. Επίσης το κόστος της μηνιαίας αγωγής είναι από πολύ χαμηλό μέχρι χαμηλό. Οι τρέχουσες φαρμακευτικές επιλογές πρώτης γραμμής αναφέρονται στον πίνακα 1.

Προπρανολόλη

Οι β-αποκλειστές έχουν αποδεδειγμένη προφυλακτική δράση στην ημικρανία. Για την προπρανολόλη και την μετοπρολόλη υπάρχουν περισσότερες από 50 μελέτες. Αλλά και μεταναλύσεις επιβεβαιώνουν την προφυλακτική δράση της προπρανολόλης [6,7]. Στη δοσολογία των 160 mg υπήρξε μείωση κατά 44% στη συχνότητα των κρίσεων [6]. Σε μια ανάλυση Cochrane

Πίνακας 1. Φάρμακα πρώτης γραμμής στην πρόληψη της ημικρανίας [4]

Δραστική ουσία	Ημερήσια Δοσολογία (mg)	Επίπεδο Σύστασης (ΕΕΚ)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (Σ = συχνές, Ο = όχι συχνές, ΣΠ = σπάνιες)	Αντενδείξεις (Α = απόλυτη, Σ = σχετική)
Προπρανολόλη (β-αναστολέας)	40-240	A	ΣΠ: υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος, ΓΕΣ ενοχλήσεις	A: βρογχικό άσθμα Σ: ορθοστατική υπόταση, ΣΔ, κατάθλιψη
Φλουναραζίνη (αναστολέας διαύλου Ca ⁺⁺)	5-10	A	Σ: υπνηλία, αύξηση βάρους Ο: κατάθλιψη ΣΠ: υπερκινησίες, τρόμος	A: δυστονία, εγκυμοσύνη, θηλασμός, κατάθλιψη Σ: Νόσος Πάρκινσον στο οικογενειακό περιβάλλον
Τοπιραμάνη (αντιεπιληπτικό)	25-125	A	Σ: δυσαισθησίες στα άκρα, απώλεια βάρους, διαταραχές συγκέντρωσης Ο: δυσγευσία, κατάθλιψη ΣΠ: γλαύκωμα κλειστής γωνίας	A: νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εγκυμοσύνη
Βαλπροϊκό οξύ (αντιεπιληπτικό)	500-1500	A	Σ: υπνηλία, τρόμος, ζάλη Ο: τριχόπτωση, ακμή, αύξηση βάρους ΣΠ: ηπατική δυσλειτουργία	A: ηπατική δυσλειτουργία, εγκυμοσύνη, πολυκυστικές ωοθήκες, κατάχρηση αλκοόλη
Αμιτριπτυλίνη (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό)	25-100	A	Σ: υπνηλία, ξηροστομία, ζάλη, αύξηση βάρους	A: γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αδένωμα προστάτη
Φροβατριπτάνη (τριπτάνη-MONO στην καταμήνια ημικρανία)	2,5-5	A	Ο: δυσφορία στο στήθος	A: ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ΑΕΕ, ΠΙΕ Σ: αρτηριακή υπέρταση
Αθλητική τοξίνη τύπου A (MONO στη χρόνια ημικρανία)	155-195 IU	A	Ο: αυχενάλγια	A: μυασθένεια

η προπρανολόλη είχε πιθανότητα 1,94 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο να ανταποκριθεί ο ασθενής σε δοσολογία 60-320 mg/ημέρα (χωρίς όμως να είναι σε όλες τις μελέτες σαφώς καθορισμένο τι σημαίνει ανταπόκριση) [8]. Η προπρανολόλη δεν υπερίσχυε των άλλων προληπτικών φαρμάκων της ημικρανίας.

Ο αριθμός ασθενών που πρέπει να πάρουν το φάρμακο για να επωφεληθεί ο πρώτος, αφαιρώντας το φαινόμενο του εικονικού φαρμάκου, (Number Needed to Treat – NNT) είναι 4, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 2,1 και ο αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να διακόψει ο πρώτος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 16 [9].

Φλουναριζίνη

Η φλουναριζίνη είναι ο μόνος αναστολέας διαύλων ασβεστίου που απέδειξε την αποτελεσματικότητα του στην πρόληψη της ημικρανίας [10-14] αλλά και στη μείωση της συχνότητας της αύρας [15]. Ανήκει στην κατηγορία «calcium overload blocker» [16]. Άλλοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, που ακόμη και σήμερα χρησιμοποιούνται, όπως νιφεδιπίνη [17], νιμοδιπίνη [18] και βεραπαμίλη δεν είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη της ημικρανίας.

Η δόση της φλουναριζίνης είναι 5-10 mg το βράδυ, και οι γυναίκες φαίνεται να επωφελούνται με τα 5 mg [14]. Υπάρχει και μελέτη σε παιδιά με καλό αποτέλεσμα στα 5 mg το βράδυ ή μέρα παρά μέρα [19].

Τοπιραμάτη

Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης (25-100 mg ημερησίως) στην πρόληψη της ημικρανίας είναι καλά τεκμηριωμένη από πολλές μελέτες με εικονικό φάρμακο [20-22]. Ακόμη και δοσολογία 125 mg ημερησίως μπορεί να γίνει ανεκτή και να έχει αποτέλεσμα. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην αργή τιτλοποίηση του φαρμάκου και στην καταγραφή των παρενεργειών. Από μικρότερες μελέτες και από ανάλυση υπομάδων υπάρχουν ενδείξεις για όφελος σε ημικρανικούς με κατάχρηση παυσίπονων και σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία [23,24].

Το NNT είναι 3, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 1,8 και ο αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να διακόψει ο πρώτος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 16 [9].

Η τοπιραμάτη έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικότερη του εικονικού φαρμάκου σε δυο μελέτες με παιδιά [25,26] και σε μια μελέτη με εφήβους [27]. Η δοσολογία είναι 1,4 mg/kg/ημέρα, ξεκινώντας με 25 mg/ημέρα και αυξάνοντας ανά 2-3 εβδομάδες σε ένα μέγιστο 2,0 mg/Kgr/ημέρα. Και πάλι συνιστάται η καταγραφή των κρίσεων σε ημερολόγιο και ειδικά των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως της επίδρασης στις

νοντικές λειτουργίες και κυρίως στην λεκτική ροή και την πιθανή απώλεια βάρους.

Βαλπροϊκό οξύ/διβαπλοϊκό νάτριο

Στις μελέτες μείωσε τη συχνότητα των ημικρανικών κρίσεων, αλλά όχι την ένταση τους [28, 29]. Σε παιδιά και σε εφήβους δεν ήταν αποτελεσματικό [30, 31].

NNT είναι 4, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 1,2 [9].

Αμιτριπτυλίνη

Η αμιτριπτυλίνη είναι το μόνο αντικαταθλιπτικό το οποίο έχει αποδεδειγμένα θέση στην προφύλαξη της ημικρανίας. Είναι το ίδιο αποτελεσματικό με την τοπιραμάτη [32], αν και η προφυλακτική της δράση έχει τεκμηριωθεί από παλιότερες, όχι μεθολογικά άριστες, μελέτες [33-38]. Σήμερα αποτελεί την πιο συχνή φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιούν στις ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας. Μπορεί να προτιμηθεί ειδικά όταν συνυπάρχουν καταθλιπτικά στοιχεία στον ασθενή ή/και διαταραχή έλλειψης ή διατήρησης του ύπνου. Η έναρξη γίνεται με 25 mg το βράδυ και σταδιακά μπορεί να αυξηθεί μέχρι και τα 75 mg πάλι σε μια δόση το βράδυ. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν ασθενείς που και με δόση 10 mg την ημέρα έχουν αποτέλεσμα, ενώ αύξηση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς προκαλεί έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες.

NNT είναι 4, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι 1,9 και ο αριθμός ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο για να διακόψει ο πρώτος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 19 [9].

Φροβατριπτάνη

Μόνο στην καταμηνία ημικρανία, όταν η ασθενής έχει σταθερό κύκλο και μπορεί να υπολογίσει τις ημέρες πριν από την έμμηνο ρύση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φροβατριπτάνη 2,5 mg, μία με δυο φορές την ημέρα για 3-5 ημέρες. Την αποτελεσματικότητά την απέδειξαν δυο μελέτες με εικονικό φάρμακο [39, 40].

Αλλαντική τοξίνη τύπου Α

Τρεις δημοσιεύσεις που στηρίχθηκαν στις δυο μεγάλες (φάσης III) μελέτες PREEMPT 1 & 2 με 1600 ασθενείς απέδειξαν την αποτελεσματικότητά της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α στην αντιμετώπιση της χρόνιας ημικρανίας (που είναι επιπλοκή της επεισοδιακής ημικρανίας) [41-43]. Η αλλαντική τοξίνη δεν είναι αποτελεσματική στην επεισοδιακή ημικρανία ή στην κεφαλαλγία τύπου τάσεως. Υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο έγχυσης του φαρμάκου σε 31 σημεία στο μέτωπο, στον κροταφίτη και στους ραχιαίους και παρασπονδυλικούς μύες στον αυχένα και μέχρι και

Πίνακας 2. Συμπτωματική αντιμετώπιση της ημικρανίας

Θεραπεία με αναλγητικά:	<ul style="list-style-type: none"> • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASS) ως 1000 mg pO ή ASS 900 mg + μετοκλοπραμίδη 10 mg pO • Ιβουπροφαίνη 200-800 mg pO • Τολφαιναμικό οξύ 200 mg pO • Δικλοφαινάκη 50-100 mg pO • Συνδυασμός ASS 250 mg και/ή παρακεταμόλη 500 mg + καφεΐνη 65 mg pO 	Σε αντένδειξη ΜΣΑΦ: Παρακεταμόλη 1000 mg pO
Θεραπεία με τριπτάνες:	<p>Γρήγορης έναρξης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σουματριπτάνη 6 mg sc • Σουματριπτάνη 50 mg/100 mg pO • Ριζατριπτάνη 10 mg, επιγλώσσιο • Ελετριπτάνη 20 mg/40 mg pO <p>Παρατεταμένης δράσης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Φροβατριπτάνη 2,5 mg pO 	Σε περίπτωση επανεμφάνισης του πόνου: Συνδυασμός τριπτάνης + ΜΣΑΦ (ναπροξένη [55])
Αντιμετώπιση ναυτίας ή/και εμετού:	<ul style="list-style-type: none"> • Μετοκλοπραμίδη 10 mg pO ή supp. 	Σε περίπτωση μη-ανοχής pO: Μετοκλοπραμίδη, ρινικό εκνέφωμα

8 σημεία όπου γίνεται έγχυση με το μοτίβο «follow the pain». Θα πρέπει να επαναλαμβάνεται, τουλάχιστον στην αρχή, κάθε τρεις μήνες. Απαιτείται μια απλή εκπαίδευση του νευρολόγου και αποζημιώνεται από τα ασφαλιστικά ταμεία όταν γίνεται από εκπαιδευμένο νευρολόγο.

Η ελληνική εμπειρία είναι ενθαρρυντική και έδειξε ότι υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών που μπορεί να ανταποκριθεί και μετά την τρίτη έγχυση [44].

Συμμόρφωση στην προληπτική θεραπεία

Η συμμόρφωση και η συνέχιση της προληπτικής αγωγής για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2-3 μηνών είναι χαμηλή. Μια ανασκόπηση 33 δημοσιεύσεων έδειξε ότι η συμμόρφωση ήταν 21-80% στους 6 μήνες και μόνο 35-56% στους 12 μήνες, ενώ στις μελέτες το 77% των ασθενών που λάμβαναν προπρανολόλη και μόνο το 55% των ασθενών με αμιτριπτιλίνη και το 57% των ασθενών με τοπιραμάτη συνέχισαν τη θεραπεία τους τις εβδομάδες 16-26 [45].

Συμπτωματική αντιμετώπισης της ημικρανίας

Τα απλά αναλγητικά, τα ΜΣΑΦ [46-53] και οι τριπτάνες [54] έχουν εδώ και πολλά έτη καταξιωθεί ως αποτελεσματικές επιλογές στην αντιμετώπιση του ημικρανικού πόνου. Ένα σχήμα χρήσης τους φαίνεται στον πίνακα 2 (τροποποίηση από [5] μόνο με δραστικές ουσίες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα). Οι τριπτάνες θα πρέπει να αποφεύγονται στην αρτηριακή υπέρταση, σε σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, όταν υπάρχει βεβαρημένο ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, στην εγκυμοσύνη και στον θηλασμό. Γενικά είναι μια ασφαλής επιλογή και δεν δικαιολογείται ο

δισταγμός στη χρήση τους: είναι ειδικά φάρμακα, αλλά δεν είναι «βαριά» φάρμακα.

Συμπεράσματα

Η επιλογή της προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής για την ημικρανία είναι μεταξύ φαρμάκων που δεν είχαν αρχικά σχεδιαστεί για την ημικρανία. Τα φάρμακα αυτά είναι όμως με καλή επιστημονική τεκμηρίωση και υπάρχει πολυετής εμπειρία από την χρήση τους στην πρόληψη της επεισοδιακής ημικρανίας. Θα παραμείνουν φάρμακα πρώτης γραμμής στην ημικρανία ακόμη και τα επόμενα χρόνια που νέες θεραπείες (πιο εξειδικευμένες) θα πάρουν σχετική ένδειξη, μιας και το πιο πιθανό σενάριο χορήγησης των νέων θεραπειών θα απαιτεί την αποτυχία ενός αριθμού από τις τρέχουσες θεραπείες. Επίσης, είναι σημαντικό οι νευρολόγοι να αναλογιστούν ότι μόνο ένας στους δέκα ημικρανικούς λαμβάνει σήμερα προληπτική αγωγή για την νευρολογική πάθηση που έχει, ενώ θα έπρεπε ο αριθμός αυτός να είναι τουλάχιστον τριπλάσιος. Είναι επίσης αποδεδειγμένη η χαμηλή συμμόρφωση στις αγωγές αυτές, ειδικά όταν η λήψη είναι μακροχρόνια. Βασικές αρχές στη χορήγηση προληπτικής αγωγής θα μπορούσαν να είναι:

- Ισχύει γενικά: «go slow and low» και σε μεγαλύτερες ηλικίες «stay low»
- Θα πρέπει να δοθεί ένα χρονικό διάστημα 2-3 μηνών σε κάθε καινούργια αγωγή εκτός αν υπάρχουν έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Θα πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή πριν την έναρξη οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Θα πρέπει να τίθενται από τον θεράποντα και από τον ασθενή ρεαλιστικοί θεραπευτικοί στόχοι μετά

από συζήτηση. Η ημικρανία παραμένει μια νόσος που δε θεραπεύεται.

- Θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή τί είναι κατάχρηση παυσίπονων και τριπτανών.
- Καταγραφή σε ημερολόγιο κεφαλαλγιών, ειδικά μετά την έναρξη προληπτικής αγωγής.

Στόχος της προληπτικής αγωγής είναι η μείωση της συχνότητας, της έντασης των ημικρανικών κρίσεων και η πιο εύκολη αντιμετώπιση τους.

Όσο αφορά στην συμπτωματική αντιμετώπιση του ημικρανικού πόνου και των συνοδών συμπτωμάτων ισχύει γενικά: «hit strong and hit fast» – αποτελεσματική αντιμετώπιση από την αρχική εκδήλωση του πόνου. Αν ληφθούν υπ' όψη οι αντενδείξεις των τριπτανών, η χορήγηση τους είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Επίσης υπάρχουν διαφορές μεταξύ των τριπτανών, ώστε ο νευρολόγος να μπορεί να επιλέξει την κατάλληλη αγωγή για τον εκάστοτε ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlföf C, D'Amico D, Diener HC et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012;32(1):6-38.
2. Lipton RB, Diamond M, Freitag F et al; Migraine prevention patterns in a community sample: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2005;45:792-3.
3. Silberstein SD, Latsko M, Schoenen J. Prevalence of migraine sufferers who are candidates for preventive therapy: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2005;45:770-1.
4. Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Σπίγγος Κ, Φάκας Ν, Σπαντιδίας Α, Χαρμούση Σ και συν. εκ μέρους της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας. www.kefalalgia.gr/images/PDF/KO_HMIKRANIA_2017.pdf (τελευταία πρόσβαση: 7/2018).
5. Κατευθυντήριες οδηγίες της Γερμανικής Νευρολογικής Εταιρείας για την ημικρανία: http://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Empfehlungen/030057_LL_Migra%CC%88ne_2018.pdf (τελευταία πρόσβαση 7/2018).
6. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31(5):333-40.
7. Linde K, Rosnagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003225. doi: 10.1002/14651858.CD003225.pub3.
8. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2:CD003225.
9. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med*. 2015;13:279.
10. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31(10):650-7.
11. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnett WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci*. 1992;19(3):340-5.
12. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache*. 1981;21(6):235-9.
13. Manzoni GC, Bono G, Sacquegna T, Manna V, Lanfranchi M, Micieli G et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. I. Short-term results and responders' definition. *Cephalalgia*, 1985;5 Suppl 2:149-53.
14. Diener HC. Efficacy and tolerability of flunarizine and propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 374.
15. D'Amato CC, De Marco N, Pizza V. Migraine with and without aura as same or two different disorders: clinical evidence and response to flunarizine. *Headache Quarterly* 1996;7:43-7.
16. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, ed. *Drug Treatment of Migraine and Other Headaches*. Basel: Karger; 2000: 269-78.
17. McArthur JC, Marek K, Pestronk A et al. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: A crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989;39: 284-6.
18. Migraine Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Headache* 1989;29: 633-8.
19. Lewis D, Ashwal S, Hershey A et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63: 2215-24.
20. Brandes J, Saper J, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2004; 291: 965-73.
21. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlföf C et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-50.

22. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-180.
23. Diener HC, Agosti R, Allais G et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6: 1054-62.
24. Diener HC, Bussone G, Van Oene J et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27: 814-23.
25. Winner P, Pearlman EM, Linder SL et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304-12.
26. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray MJ Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *Child Neurol.* 2007;22(7):829-35.
27. Lewis KS. Chronic daily headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16: 31-3.
28. Klapper J on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-8.
29. Freitag F, Collins S, Carlson H et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-9.
30. Apostol G, Lewis DW, Laforet GA et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. *Headache* 2009;49: 45-53.
31. Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA et al. Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches: results of an open-label extension trial in adolescents. *Headache* 2009;49:36-44.
32. Dodick DW, Freitag F, Banks J et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009; 31: 542-59.
33. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695-9.
34. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant drugs. *Neurology* 1976; 26: 121-7.
35. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486-9.
36. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S et al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 1993;50: 825-30.
37. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36: 684-90.
38. Lampl C, Huber G, Adl J et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol* 2009;16: 943-8.
39. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C et al. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004;63: 261-9.
40. Brandes JL, Poole A, Kallela M et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009; 29: 1133-48.
41. Aurora S, Dodick D, Turkel C et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30: 793-803.
42. Diener H, Dodick D, Aurora S et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804-14.
43. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50: 921-36.
44. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Mitsikostas DD. Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *J Headache Pain.* 2016;17(1):84.
45. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2015;35(6):478-88.
46. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995; 15: 531-5.
47. Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*,2004;24: 947-954.
48. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992; 12:169-71.
49. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N et al.

- Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. *Headache* 1992; 32:98-100.
50. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 117-23.
51. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenacpotassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232-40.
52. Myllylä VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998; 38: 201-7.
53. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3486-92.
54. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668-75.55. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1443-54.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΙΝΙΑΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ (OCCIPITAL NERVE BLOCKS)

Αρβανίτη Χ.¹, Μπατιστάκη Χ.²

¹ Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

² Β' Πανεπιστημιακή Ανασθησιολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

Περίληψη

Οι αποκλεισμοί των περιφερικών νεύρων (blocks) κεφαλής – τραχήλου αποτελούν πολύτιμα διαγνωστικά και θεραπευτικά εργαλεία στην κεφαλαλγία και στο στοματοπροσωπικό πόνο. Χρησιμοποιούνται τόσο στην οξεία φάση του πόνου, όσο και σαν προφύλαξη στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες και κυρίως σε κεφαλαλγίες ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή.

Οι περισσότερες μελέτες για τους νευρικούς αποκλεισμούς αφορούν σειρές περιστατικών και εμφανίζουν καλά αποτελέσματα στην ημικρανία, στην αθροιστική κεφαλαλγία και την κατάχρηση αναλγητικών.

Το αναλγητικό αποτέλεσμά τους δεν περιορίζεται στη διάρκεια της τοπικής αναισθησίας, καθώς η ύφεση της κεφαλαλγίας μπορεί να διαρκέσει για εβδομάδες ή και μήνες. Αυτή η παρατεταμένη ανακούφιση από την κεφαλαλγία οφείλεται πιθανά σε μηχανισμούς κεντρικής νευροτροποποίησης και όχι μόνο στην περιφερική τοπική δράση του αναισθητικού παράγοντα.

Οι νευρικοί αποκλεισμοί αφορούν κυρίως το μείζον και το έλασσον ινιακό νεύρο, το υπερκόγχιο, το υπερτροχήλιο, το γενειακό, το ωτοκροταφικό και το μείζων ωτιαίο νεύρο.

Λέξεις ευρητηρίου: Αποκλεισμοί, νεύρα, κεφαλαλγία, επεμβατικές θεραπείες

INTERVENTIONAL MANAGEMENT OF HEADACHE OCCIPITAL NERVE BLOCKS

Arvaniti C.¹, Batistaki C.²

¹ 2nd Department of Neurology, School of Medicine, University of Athens, «Attikon» Hospital, Athens, Greece

² 2nd Department of Anaesthesiology, School of Medicine, University of Athens, «Attikon» Hospital, Athens, Greece

Abstract

Peripheral nerve blocks (PNBs) are valuable diagnostic and therapeutic tools in head and face pain syndromes and they have been used for the acute and preventive treatment of a variety of primary headache disorders for decades. They can be also beneficial in intractable headache disorders.

Most studies have been case series and many show benefit for patients with migraine, cluster headache, and overuse medication headache.

Their analgesic effect typically lasts beyond the duration of anesthesia caused by the nerve blockade, and the pain relief lasts for several weeks or even months. This prolonged analgesia after nerve blockade may be due to an effect on central pain modulation.

Targets of these nerve blocks include usually the greater occipital nerve (GON) the lesser occipital nerve (LON), the supraorbital nerve, supratrochlear nerve, mental nerve, auriculotemporal nerve and greater auricular nerve.

Key words: Blocks, nerve, headache, interventional treatment

Εισαγωγή

Περίπου το 20% των ασθενών με κεφαλαλγία δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή (ανθεκτική κεφαλαλγία). Επίσης υπάρχουν ασθενείς που έχουν σοβαρές αντενδείξεις για κάποια από τα προτεινόμενα φαρμακευτικά σκευάσματα και έχουν ανάγκη από μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση. Η εξέλιξη των επεμβατικών θεραπειών για την κεφαλαλγία έχει προσφέρει περισσότερες επιλογές στην αντιμετώπιση αυτών των περιπτώσεων [1].

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τις επεμβατικές θεραπείες έχει αυξηθεί πολύ όπως φαίνεται από την πληθώρα των δημοσιευμένων επιστημονικών μελετών, αλλά και τις παρουσιάσεις σε διεθνή συνέδρια. Οι επεμβατικές θεραπείες του χρόνιου πόνου και της κεφαλαλγίας έχουν ένα ευρύ φάσμα που κυμαίνεται από τις ελάχιστες έως πολύ επεμβατικές.

Οι ελάχιστες επεμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν αποκλεισμούς (διηθήσεις) με τοπικά αναισθητικά και/ή στεροειδή περιφερικών νεύρων και γαγγλίων κεφαλής – τραχήλου (ινιακών νεύρων, κλάδων του τριδύμου νεύρου, σφηνοϋπερώιου και γασσέριου γαγγλίου), καθώς επίσης και την εφαρμογή παλμικής ραδιοσυχνότητας στα ινιακά νεύρα. Οι μείζονες επεμβάσεις αφορούν την εφαρμογή ραδιοσυχνότητας επί του σφηνοϋπερώιου γαγγλίου, αλλά κυρίως τη νευροδιέγερση, τόσο περιφερική (ινιακών νεύρων) όσο και κεντρική (υποθαλάμου).

Αποκλεισμός (block) περιφερικών νεύρων

Η εφαρμογή τοπικού αναισθητικού κατά μήκος του νευράξονα με σκοπό την αναλγησία, ορίζεται ως περιοχική αναισθησία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του οξέος ή του χρόνιου πόνου.

Η εφαρμογή των τεχνικών της περιοχικής αναισθησίας απαιτεί ειδικούς χώρους (Μονάδες Πόνου), οι οποίοι θα πρέπει να διαθέτουν πλήρη εξοπλισμό αναζωογόνησης, έτσι ώστε να είναι κανείς προετοιμασμένος για κάθε επείγουσα κατάσταση που μπορεί να προκύψει [2].

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται λεπτομερώς για όλη τη διαδικασία και να υπογράφει το έντυπο συγκατάθεσης [2].

Ο δίσκος που θα χρησιμοποιηθεί για τον νευρικό αποκλεισμό θα πρέπει να περιλαμβάνει τον κατάλληλο εξοπλισμό (αντισηπικά διαλύματα, βελόνες, σύριγγες, τοπικά αναισθητικά, γάζες, αποστειρωμένα γάντια) και φυσικά θα πρέπει να τηρούνται σχολαστικά οι κανόνες αποστείρωσης και αντισηπίας [1,2].

Το σκεπτικό πίσω από την εφαρμογή του αποκλεισμού των περιφερικών νεύρων για την ανακούφιση του πόνου βασίζεται στην ικανότητα των τοπικών αναισθητικών να αποκλείουν επιλεκτικά αισθητικές ίνες σε μικτά νεύρα, σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις [1,3,4].

Η διάρκεια της αναλγησίας από τον νευρικό αποκλεισμό εξαρτάται από τη δοσολογία και τις φαρ-

μακοκινητικές ιδιότητες του συγκεκριμένου τοπικού αναισθητικού και κυμαίνεται από ημέρες μέχρι μήνες. Σημαντικό ρόλο στη διάρκεια του αναλγητικού αποτελέσματος παίζουν οι επαναλήψεις της έγχυσης (2-3 φορές, ανάλογα με τις ανάγκες) [1,3].

Οι διηθήσεις πραγματοποιούνται συνήθως στα ινιακά νεύρα (μείζον και έλασσον), αλλά μπορούν να γίνουν και σε άλλα περιφερικά και προσπελάσιμα νεύρα της κεφαλής, όπως τα υπερκόγχια, τα υπερτροχίλια, τα γυνεϊακά, το ωτοκροταφικό νεύρο, το μείζον ωτιαίο, το γλωσσοφαρυγγικό, ανάλογα με την εντόπιση του πόνου και την τοπική ευαισθησία που εμφανίζουν. Γενικά, αποτελούν εύκολες και ασφαλείς τεχνικές με ήπιες και παροδικές συνήθως επιπλοκές [5].

Τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά απαντούν σε δυο χημικές μορφές, τους αμινο-εστέρες και τα αμινο-αμίδια. Οι αμινο-εστέρες είναι εστερικά παράγωγα του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος, μεταβολίζονται από την χολινεστεράση του πλάσματος και το μεταβολικό παραπροϊόν της αντίδρασης αυτής είναι το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ το οποίο είναι ισχυρό αλλεργιογόνο. Τα αμινο-αμίδια μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ και σπάνια προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις [2,4,6].

Με βάση τις κλινικές ιδιότητες τα τοπικά αναισθητικά ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες:

1. Ασθενούς δράσης/βραχείας διάρκειας (προκαΐνη, χλωροπροκαΐνη).
2. Μέσης δράσης/μέσης διάρκειας (λιδοκαΐνη, μεπιβακαΐνη, πριλοκαΐνη).
3. Ισχυρής δράσης/μακράς διάρκειας (βουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη, τετρακαΐνη, ετιδοκαΐνη) [2,6].

Τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες των τοπικών αναισθητικών

Η τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών περιλαμβάνει τις αλλεργικές αντιδράσεις και τις αντιδράσεις από την είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία [2,4].

Οι αλλεργικές αντιδράσεις στα τοπικά αναισθητικά είναι σπάνιες και αφορούν δερματίτιδα, ουρτικάρια, αναφυλαξία, κνησμό και βρογχόσπασμο [2,4,6]. Απαραίτητο σε κάθε περίπτωση είναι το καλό ιστορικό από τον ασθενή για αλλεργίες στο παρελθόν.

Η συστηματική τοξικότητα οφείλεται είτε σε κατά λάθος ενδαγγειακή έγχυση, είτε σε χορήγηση μεγάλης δόσης και συστηματική απορρόφηση και αφορούν κυρίως το ΚΝΣ (σπασμοί) και το καρδιαγγειακό σύστημα [2,4,6].

Αποκλεισμός ινιακών νεύρων (Occipital nerve blocks)

Τα ινιακά νεύρα (μείζον και έλασσον) αποτελούν κλάδους του αυχενικού πλέγματος.

Πίνακας 1. Πιθανές ενδείξεις για τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς στη θεραπεία της κεφαλαλγίας

Ημικρανία	GON, STN, SON
Αθροιστική κεφαλαλγία	GON
Χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία	GON
Hemicrania continua	GON, SON
Αυχενογενής κεφαλαλγία	GON, LON, SON
Μετατραυματική κεφαλαλγία	GON
Κεφαλαλγία μετά από ΟΝΠ	GON, LON
Υπερκόγχια νευραλγία	SON
Νευραλγία ωτοκροταφικού νεύρου	ATN

ATN: auriculotemporal nerve (ωτοκροταφικό νεύρο), GON: greater occipital nerve (μείζον ινιακό νεύρο), SON: supraorbital nerve (υπερκόγχιο νεύρο), LON: lesser occipital nerve (έλασσον ινιακό νεύρο), STN: supratrochlear nerve (υπετροχίλιο νεύρο)

Το έλασσον ινιακό νεύρο (A2, A3) περνά από το πρόσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς και διαιρείται σε δυο δερματικούς κλάδους που νευρώνουν την άνω έξω επιφάνεια του τραχήλου, τον άνω πόλο του ωτός και την ινιακή περιοχή του δέρματος του κρανίου [2].

Το μείζον ινιακό νεύρο αποτελεί κλάδο του δεύτερου αυχενικού νεύρου και ανέρχεται πάνω από το οπίσθιο τμήμα του δέρματος του κρανίου, νευρώνοντας το δέρμα του κρανίου προς τα εμπρός μέχρι την κορυφή του. Ο αποκλεισμός των ινιακών νεύρων χρησιμοποιείται στην κεφαλαλγία για περισσότερο από μισό αιώνα με τις τεχνικές και τα φάρμακα (είδος φαρμάκων, δόσεις και αναλογία) να ποικίλλουν [7]. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν σειρές περιστατικών που δείχνουν καλά αποτελέσματα στην ημικρανία και την αθροιστική κεφαλαλγία.

Παρά την μέχρι τώρα μεγάλη κλινική εμπειρία, τα τεκμηριωμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες για τις ανθεκτικές μορφές κεφαλαλγίας. Επίσης δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τα φάρμακα και τις συγκεντρώσεις που πρέπει να χρησιμοποιούνται αλλά και τον αριθμό των επαναλήψεων που απαιτούνται [1,3].

Μελέτες για τον αποκλεισμό των ινιακών νεύρων έχουν δείξει καλά αποτελέσματα στην ημικρανία [7-11], στην αθροιστική κεφαλαλγία [12,13], και στην μετατραυματική κεφαλαλγία [14], ενώ φαίνεται επίσης να είναι αποτελεσματικός και στην ινιακή νευραλγία [15].

Οι ενδείξεις αποκλεισμού περιφερικών νεύρων αφορούν κυρίως την ημικρανία, την αθροιστική κεφαλαλγία, την χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, την αυχενογενή κεφαλαλγία, τη μετατραυματική κεφαλαλγία την κεφαλαλγία μετά από ΟΝΠ καθώς και κρανιακές νευραλγίες [3] (Πίνακας 1).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην οξεία φάση για την άμεση ανακούφιση από τον πόνο, σαν προφύλαξη σε χρόνια κεφαλαλγία, αλλά και σαν εναλλακτική θεραπεία κατά τον απογαλακτισμό από τα αναλγητικά στην κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών [1,3].

Ο μηχανισμός δράσης τους είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού των προσαγωγών αλγαισθητικών ινών των ινιακών νεύρων (αυχενικό πλέγμα) προς το τριδυμοαυχενικό σύμπλεγμα, όπου καταλήγουν και οι προσαγωγές ίνες από το τρίδυμο νεύρο. Πρόκειται δηλαδή για νευροτροποποίηση σε κεντρικό επίπεδο, στο εγκεφαλικό στέλεχος, τουλάχιστον σε πρώτη φάση. Αυτός ο μηχανισμός εξηγεί πιθανά τη μεγάλη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος, δεδομένου ότι η δράση των τοπικών αισθητικών είναι άμεση και μικρής διάρκειας [1,3,7,8].

Η ανακούφιση από την κεφαλαλγία με τον νευρικό αποκλεισμό διαρκεί πολύ περισσότερο από τη διάρκεια της αναισθησίας, συνήθως για αρκετές εβδομάδες ή μήνες.

Τα τελευταία χρόνια, γίνεται ολοένα και πιο σαφές ότι ο αποκλεισμός του μείζονος ινιακού νεύρου είναι αποτελεσματικός στην ημικρανία και την αθροιστική κεφαλαλγία, ενώ, παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ινιακής νευραλγίας [12,16]. Ωστόσο, η αυχενική και η ημικρανία μπορεί να συνυπάρχουν. Είναι γνωστό ότι στο 92% των ασθενών με κεφαλαλγία συνυπάρχει και πόνος στον αυχένα [16]. Επίσης ασθενείς με ημικρανία ή κεφαλαλγία τύπου τάσης έχουν συχνά ενεργά σημεία πυροδότησης (trigger points) στον αυχένα και συχνά η ημικρανία συνδυάζεται με μυοσκελετικούς πόνους [17-19].

Τεχνική

Για τον αποκλεισμό του μείζονος και του έλασσονος

Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



ινιακού νεύρου ο ασθενής θα πρέπει να είναι καθισμένος με την κεφαλή και τον αυχένα σε ουδέτερη θέση ή σε ελαφρά κάμψη [1,3].

Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται καλός καθαρισμός του δέρματος και αντισηψία (Εικόνα 1). Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι: λιδοκαΐνη 1%-2% (10-20 mg/mL) και/ή βουπιβακαΐνη 0,25%-0,5% (2,5-5 mg/mL) ή ροπιβακαΐνη 0,2-0,5% (3-5 mg/mL). Εάν χρησιμοποιείται συνδυασμός 2 φαρμάκων, η αναλογία είναι συνήθως 1:1-1:3. (λιδοκαΐνη/βουπιβακαΐνη) Ο όγκος έγχυσης είναι συνήθως 1,5-3 ml ανά νεύρο. Η προσθήκη κορτικοστεροειδών στα τοπικά

Εικόνα 3.



αναισθητικά εφαρμόζεται κυρίως στην αθροιστική κεφαλαλγία [1,3].

Για τον αποκλεισμό του ελάσσονος ινιακού νεύρου εισάγεται μια λεπτή βελόνη 1,5-3,75 εκ. επί τα εντός της πρόσφυσης του στερνοκλειδομαστοειδούς μύος, επάνω από τη μαστοειδή απόφυση [1,3].

Η βελόνη έχει φορά κεφαλική και προς τα έσω και προωθείται μέχρι να έρθει σε επαφή με τη βάση του κρανίου και στη συνέχεια αποσύρεται κατά 1-2 χιλ. Μετά από προσεκτική αναρρόφηση γίνεται έγχυση 2-3 ml τοπικού αναισθητικού (Εικόνα 2).

Για τον αποκλεισμό του μείζονος ινιακού νεύρου εισάγεται μια μικρή βελόνη 1,5-3,75 εκ. επί τα εκτός της πρόσφυσης του τραπεζοειδούς μύος στη βάση του κρανίου. Όπως και με το έλασσον ινιακό νεύρο η βελόνη προωθείται με κεφαλική φορά μέχρι να έρθει σε επαφή με τη βάση του κρανίου. Ακολουθεί προσεκτική αναρρόφηση και στη συνέχεια έγχυση 2-3 ml τοπικού αναισθητικού [1,3] (Εικόνες 3, 4).

Ο αποκλεισμός μπορεί να γίνει και στα δύο ινιακά νεύρα ταυτόχρονα ή να γίνει και αμφοτερόπλευρα. Ο επιτυχής αποκλεισμός των ινιακών νεύρων προκαλεί στην αρχή αιμωδία στην περιοχή κατανομής των νεύρων και στη συνέχεια αναισθησία που διαρκεί μερικές ώρες.

Για τους ασθενείς που χρειάζονται επανειλημμένες εγχύσεις η συχνότητα είναι μία φορά κάθε 2-4 εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση. Για την έγχυση κορτικοστεροειδών το διάστημα είναι μεγαλύτερο και όχι λιγότερο από 3 μήνες. [1,3,20].

Εικόνα 4.

Ενδαγγειακή έγχυση μπορεί να συμβεί σε μια από τις φλέβες του δέρματος του κρανίου ή στην ινιακή αρτηρία, αλλά συνήθως λόγω του μικρού όγκου των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως δεν υπάρχουν σοβαρές συνέπειες.

Πρόκειται για θεραπευτικές τεχνικές που μπορούν να γίνουν με ασφάλεια, είναι καλά ανεκτές και δεν χρειάζονται νοσηλεία. Απαραίτητη προϋπόθεση όμως είναι η καλή γνώση της ανατομικής για την αποφυγή έγχυσης φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία.

Προφυλάξεις και αντενδείξεις σχετικά με τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς στη θεραπεία των διαταραχών κεφαλαλγίας

Η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν αναφέρει σαφείς και απόλυτες ή σχετικές ενδείξεις. Ωστόσο, για να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να τηρούνται απαραίτητα οι μέγιστες επιτρεπτές ημερήσιες δόσεις των τοπικών αναισθητικών ανά kg σωματικού βάρους ασθενούς (π.χ < 3 mg/kg λιδοκαΐνης, < 2 mg/kg βουπιβακαΐνης, < 2 mg/kg ροπιβακαΐνης κτλ) [3]. Ανάλογα με την περίπτωση (π.χ. ηλικιωμένοι ασθενείς, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα) οι δόσεις θα πρέπει να τροποποιούνται [21]. Ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς, είναι καλύτερο να χρησιμοποιούνται μικρότερες δόσεις αναισθητικών φαρμάκων και να γίνονται λίγες εγχύσεις σε κάθε συνεδρία [1,3]. Πάντα θα πρέπει να προηγείται ένα λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς (αλλεργίες,

καρδιαγγειακά νοσήματα, διαταραχές πήκτικότητας του αίματος, λήψη αντιπηκτικών κ.α.). Σε περίπτωση αναφερόμενης αλλεργίας στα τοπικά αναισθητικά, μπορεί να γίνει αποκλεισμός μόνο με κορτικοστεροειδή [3].

Στην κύηση θα πρέπει να αποφεύγονται τα κορτικοστεροειδή και να προτιμάται η λιδοκαΐνη (FDA Category B) από τη βουπιβακαΐνη (FDA Category C). Σε ασθενείς με ιστορικό βαγοτονικών ή συγκοπτικών επεισοδίων, θα πρέπει να προτιμάται η ύπτια θέση τοποθέτησης του ασθενούς και η ρουπιβακαΐνη αντί για λιδοκαΐνη [3].

Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν γενικά για τις επεμβατικές τεχνικές.

Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγονται τα κορτικοστεροειδή σε περιοχές που μπορεί να προκαλέσουν αλωπεκία ή δερματική ατροφία (υπερκόγχιο και υπερτροχίλιο νεύρο, ωτοκροταφικό νεύρο) [3].

Συζήτηση

Ο αποκλεισμός των ινιακών νεύρων (ONBs) χρησιμοποιείται στη θεραπεία της κεφαλαλγίας από το 1948 [22].

Παρ' όλο ότι δεν υπάρχουν ακόμη διπλές τυφλές μελέτες και με χρήση εικονικού φαρμάκου για την αποτελεσματικότητα των νευρικών αποκλεισμών στην κεφαλαλγία, υπάρχουν αρκετές σειρές περιστατικών που δείχνουν μείωση της έντασης και της συχνότητας της κεφαλαλγίας για μεγάλα διαστήματα. Επίσης, οι διηθήσεις των ινιακών νεύρων με κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικές στην αθροιστική κεφαλαλγία.

Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2010 και έγινε από την Αμερικάνικη Εταιρεία Κεφαλαλγίας (AHS) μεταξύ των γιατρών που αποτελούν μέλη της εταιρείας και ασχολούνται στην κλινική πράξη με την κεφαλαλγία, διαπιστώθηκε ότι από τους γιατρούς που ανταποκρίθηκαν στην έρευνα το 69% εφαρμόζει αποκλεισμούς περιφερικών νεύρων και το 75% διηθήσεις στα σημεία ενεργοποίησης ή πυροδότησης (trigger points) [23].

Οι πιο συχνές ενδείξεις για την εφαρμογή του αποκλεισμού περιφερικών νεύρων ήταν η ινιακή νευραλγία και η χρόνια ημικρανία (CM), ενώ οι πιο συχνές ενδείξεις για τη χρήση των trigger points (TPI) ήταν η χρόνια κεφαλαλγία τύπου τάσης και η χρόνια ημικρανία. Το πιο συχνό σύμπτωμα που ώθησε τον κλινικό γιατρό για να κάνει τις εγχύσεις ήταν η τοπική ευαισθησία. Τα πιο συννηθισμένα τοπικά αναισθητικά που χρησιμοποιήθηκαν για αυτές τις διαδικασίες ήταν η λιδοκαΐνη και η ρουπιβακαΐνη. Τα δοσολογικά σχήματα, οι όγκοι έγχυσης και ο αριθμός των επαναλήψεων παρουσίαζαν διαφορές. Διαφοροποίηση υπήρχε επίσης στη χρήση κορτικοστεροειδών, αλλά σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα ήταν καλά [23].

Από τη δική μας εμπειρία οι αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων αποτελούν εξαιρετικά χρήσιμα εργαλεία στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας και του στοματο-

προσωπικού πόνου, είναι ασφαλή, γίνονται σε κλινική ημέρα (Μονάδα Πόνου) και ο ασθενής δεν χρειάζεται να νοσηλευθεί.

Είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε ασθενείς με κατάχρηση αναλγητικών κατά τη διακοπή των αναλγητικών, σε αθροιστικές κεφαλαλγίες και σε χρόνιες ημικρανίες.

Βιβλιογραφία

1. Samer N. Narouze, MD, PhD, *Interventional Management of Head and Face Pain Nerve Blocks and Beyond*, Springer Science+Business Media New York 2014.
2. M. B. Hahn, P. M. McQuillain, G. J. Sheplock, *Περιοχική Αναισθησία, Μετάφραση-Επιμέλεια Σ. Αναγνωστοπούλου*, Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ, 2003.
3. Andrew Blumenfeld, MD; Avi Ashkenazi, MD; Uri Napchan, MD, et al. *Expert Consensus Recommendations for the Performance of Peripheral Nerve Blocks for Headaches – A Narrative Review*. *Headache* 2013; 53 : 437-446.
4. Morris Levin, *Nerve Blocks in the Treatment of Headache*, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, Vol. 7, 197-203, April 2010.
5. Ashkenazi A, Levin M, Dodick DW: *Peripheral procedures: nerve blocks, peripheral neurostimulation and botulinum neurotoxin injections*. In *Wolff's Headache and Other Head Pain*, edn 8. Edited by Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. New York: Oxford University Press; 2007:767-792.
6. Chad S. Crystal, MD, Robert B. Blankenship, MD, *Local Anesthetics and Peripheral Nerve Blocks in the Emergency Department*, *Emerg Med Clin N Am* 23 (2005) 477-502.
7. William B. Young, MD; al. *Greater Occipital Nerve and Other Anesthetic Injections for Primary Headache Disorders*, *Headache* 2008;48:1122-1125.
8. Afridi SK, Shields KG, Bholra R, Goadsby PJ: *Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes: prolonged effects from a single injection*. *Pain* 2006, 122:126-129.
9. Ashkenazi A, Young WB: *The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine*. *Headache* 2005, 45:350-354.
10. Caputi CA, Firetto V: *Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients*. *Headache* 1997, 37:174-179.
11. Gale GD, Caputi CA, Firetto V: *Therapeutic blockade of the greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients*. *Headache* 1998, 38:57.
12. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, et al.: *Greater occipital nerve blockade for cluster headache*. *Cephalalgia* 2002, 22:520-522.
13. Scattoni L, Di Stani F, Villani V, et al.: *Great occipital nerve blockade for cluster headache in the emergency department: case report*. *J Headache Pain* 2006, 7:98-100.
14. Hecht JS: *Occipital nerve blocks in postconcussive headaches: a retrospective review and report of ten patients*. *J Head Trauma Rehabil* 2004, 19:58-71.
15. Naja et al. [17] (17. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, et al.: *Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: a double-blind randomized controlled clinical trial*. *Pain Pract* 2006, 6:89-95.
16. Raskin NH: *Headache*, edn 2. New York: Churchill-Livingstone; 1988.
17. Kaniecki RG: *Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis*. *Neurology* 2002, 58(9 Suppl 6):S15-S20.
18. Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC: *Musculoskeletal abnormalities in chronic headache: a controlled comparison of headache diagnostic groups*. *Headache* 1999, 39:21-27.
19. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, et al.: *The occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway*. *Eur J Neurol* 2002, 9:527-533.
20. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. *Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: A randomised, double-blind, placebo controlled trial*. *Lancet Neurol*. 2011;10:891-897.
21. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. *Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept*. *Reg Anesth Pain Med*. 2004; 29:564-575. discussion 524.
22. Wolff HG, ed: *Wolff's Headache and Other Head Pain*, edn 1. New York: Oxford University Press; 1948.
23. Andrew Blumenfeld MD, Avi Ashkenazi MD, Brian Grosberg MD, Uri Napchan MD, Samer Narouze MD; MSc, Bob Nett MD, Traci DePalma MD et al. *Patterns of Use of Peripheral Nerve Blocks and Trigger Point Injections Among Headache Practitioners in the USA: Results of the American Headache Society Interventional Procedure Survey (AHS-IPS) Headache* 2010;50:937-942.

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	Τυχαιοποιημένη 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	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	42 ασθενείς με χρόνια ΤΗΗ	1. Πρόγραμμα της ενσυνειδητότητας (n=23) 2. Ομάδα ελέγχου (n=19) για 3 εβδομάδες	Μείωση της συχνότητας της ΤΗΗ στην ομάδα παρέμβασης
Bougea et al., 2013	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	35 ασθενείς με επεισοδιακή ΤΗΗ	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	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	127 ασθενείς με ημικρανία και ΤΗΗ	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	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	36 ασθενείς με ΤΗΗ 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	Τυχαιοποιημένη 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	Τυχαιοποιημένη 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	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	60 ασθενείς με ΤΗΗ	1. Πρόγραμμα ενσυνειδητότητας (n=30) 2. Ομάδα ελέγχου συνήθη φαρμακευτική αγωγή (n=30)	Η τεχνική μείωσε σημαντικά το στρες των ασθενών με ΤΗΗ
Sorbi et al., 2015	Τυχαιοποιημένη 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, αλλά 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-τυφή 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 ομάδα 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 πολύ 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 ΚΚΤ 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 ΚΚΤ, 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.

ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Ξιφάρης Μ.¹, Ηλιόπουλος Π.²

¹ Νευρολογική Κλινική, ΝΘΠ «Η Παμμακάριστος»

² Νευρολόγος, Καλαμάτα

Περίληψη

Η αθροιστική κεφαλαλγία ανήκει στις πρωτοπαθείς τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτονόμου. Πρόκειται για μια ομάδα κεφαλαλγιών που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια, μεγάλης έντασης ετερόπλευρου πόνου στην περιοχική κατανομή του τριδύμου νεύρου σε συνδυασμό πάντα με ένα ή περισσότερα κраниακά συμπτώματα δυσαυτονομίας σύστοιχα με αυτόν. Η διάγνωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας είναι κλινική και γίνεται με βάση το ιστορικό του ασθενούς και τα κριτήρια ταξινόμησης που έχει θεσπίσει η Διεθνής Εταιρία Κεφαλαλγίας. Αποτελεί μια διαταραχή που αρκετά συχνά υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται. Προσβάλλει συχνότερα άντρες νεαρής ηλικίας. Συνήθως εκδηλώνεται κατά περιόδους με χαρακτηριστική και στερεότυπη εμφάνιση των επεισοδίων σε συγκεκριμένες ώρες στον κάθε ασθενή, κυρίως τις νυκτερινές ώρες. Κατά τη διάρκεια των κρίσεων, ο πάσχων βιώνει ανυπόφορο άλγος, είναι ανήσυχος και κινείται συνεχώς. Με τα σημερινά δεδομένα, αγωγή που να οδηγεί στην ίαση δεν υπάρχει, όμως οι διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις βραχύνουν τα επεισόδια πόνου και μειώνουν τη συχνότητα των καθημερινών κρίσεων σε ικανοποιητικό βαθμό. Χρησιμοποιείται θεραπεία οξείας δράσης για την αντιμετώπιση των κρίσεων όπως είναι η υποδόρια σουματριπτάνη, το ρινικό εκνέφωμα ζοιμιτριπτάνης και η εισπνοή οξυγόνου υψηλής ροής και προφυλακτική θεραπεία όπως η βεραπαμίλη, το λίθιο και τα κορτικοστεροειδή. Νεότερες μέθοδοι όπως η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και η διέγερση του μείζονος ινιακού νεύρου αποτελούν υποσχόμενες επιλογές που μπορεί να συντελέσουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής ακόμα και των πιο ανθεκτικών περιπτώσεων.

Λέξεις ευρητηρίου: Αθροιστική κεφαλαλγία, Τριδυμικές κεφαλαλγίες αυτονόμου, διάγνωση, θεραπεία

CLUSTER HEADACHE AND RELATED DISORDERS

Xifaras M.¹, Iliopoulos P.²

¹ Neurological clinic, Pammakaristos Hospital

² Neurologist, Kalamata

Abstract

Cluster headache belongs to Trigeminal Autonomic Cephalalgias (TAC). They are a group of primary headache disorders that are characterized by recurrent attacks of unilateral trigeminal distribution pain accompanied by one or more ipsilateral cranial autonomic symptoms. Diagnosis is based on patient's headache history in association with diagnostic criteria provided by International Headache Society. Cluster headache is often misdiagnosed and undertreated. It affects predominantly young males. Headache attacks are clustered in bouts and may occur at precise hours especially at nights. During the attacks, sufferers feel excruciatingly severe pain and report restlessness and aggressiveness. Up to now, curative treatment is not available. The management of this disorder consists of acute treatment to alleviate pain and prophylactic treatment to reduce the number of attacks during bouts. Acute therapy is based on subcutaneous sumatriptan, nasal spray zolmitriptan and high flow oxygen. Verapamil, lithium and corticosteroids remain the main prophylactic treatment. Newer therapeutic choices like deep brain stimulation and greater occipital nerve stimulation are promising especially in some refractory patients.

Key words: Cluster headache, Trigeminal autonomic cephalalgias, diagnosis, treatment

Αθροιστική κεφαλαλγία

Εισαγωγή

Η αθροιστική κεφαλαλγία ανήκει στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες και αποτελεί την πιο συχνή τριδυμική κεφαλαλγία του αυτονόμου. Χαρακτηρίζεται από μικρής διάρκειας επαναλαμβανόμενα επεισόδια πολύ έντονου άλγους που συνοδεύεται από συμπτώματα κρνιακής δυσαυτονομίας. Παλαιότερα, χρησιμοποιούνταν όροι όπως ερυθροπροσωπαλγία του Bing, ισταμινική κεφαλαλγία, κεφαλαλγία Horton, νόσος Harris-Horton, ημικρανική νευραλγία (του Harris), νευραλγία λιθοειδούς (του Gardner), νευραλγία του Sluder, σφηνουπερώσιονευραλγία, νευραλγία του νεύρου του πτερυγοειδούς πόρου (Vidian).

Η νόσος επηρεάζει περίπου ένα άτομο στα 1000, είναι σαφώς πιο συχνή στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (3-4 φορές) [1] αλλα αυτή η κυριαρχία φαίνεται να μειώνεται με τα χρόνια, εξαιτίας της αυξανόμενης αναγνώρισης της νόσου στις γυναίκες [2]. Στον παιδιατρικό πληθυσμό έχουν καταγράψει ελάχιστα περιστατικά [3]. Ο κίνδυνος εμφάνισης της παρουσιάζεται αυξημένος κατά 14-39 φορές σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού και κατά 2-8 φορές στους 2^{ου} βαθμού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [4] [5]. Συνήθως ξεκινά σε ηλικία ανάμεσα στα 20 και στα 40 έτη, αν και υπάρχουν καταγεγραμμένες περιπτώσεις εκτός αυτών των ορίων.

Ταξινόμηση

Ταξινομείται σε:

A) **Επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία**, όπου οι κρίσεις εμφανίζονται για περιόδους που διαρκούν από 7 ημέρες έως ένα έτος και χωρίζονται μεταξύ τους από περιόδους ύφεσης που διαρκούν τουλάχιστον ένα μήνα

B) **Χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία**, όπου οι κρίσεις εμφανίζονται για περιόδους που διαρκούν περισσότερο από ένα χρόνο ή οι περίοδοι ύφεσης διαρκούν λιγότερο από μήνα[6].

Η κύρια πηλοσηψία των ασθενών με χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία ξεκίνησε με την επεισοδιακή μορφή της νόσου.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Χαρακτήρας του Πόνου

Ο πόνος έχει αιφνίδια έναρξη φτάνοντας στην κορύφωση της έντασης του μέσα σε 10-15 λεπτά, διαρκεί 15-180 λεπτά[6], συνήθως 30-45 λεπτά. Έχει ακραία μεγάλη ένταση και μετά από ένα χρονικό διάστημα υφέσεων και εξάρσεων, υποχωρεί αιφνίδια, αφήνοντας τον ασθενή εξαντλημένο. Ο πόνος είναι ανυπόφορος, περιγράφεται σαν μια από πιο επώδυνες καταστάσεις που μπορεί να βιώσει το άτομο, σαν «τρύπημα από μαχαίρι», σαν «να βγαίνει ο οφθαλμός από τον κόγχο».

Ο πόνος εντοπίζεται σχεδόν πάντα στην περιοχική κατανομή του πρώτου κλάδου του τριδύμου, πάντα μονόπλευρα και σχεδόν πάντα στην ίδια πλευρά. Σπάνια, ο πόνος μπορεί να αλληλαξει πλευρά κυρίως σε ασθενείς με χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία [7]. Ο ασθενής μπορεί να πονά στον οφθαλμό, περιοφθαλμικά, κροταφικά, στην άνω γνάθο, στο αυτί ενώ σχετικά σπάνια, ο πόνος μπορεί να ακτινοβολεί στον αυχένα και στα δόντια.

Τυπικά, κατά τη διάρκεια των κρίσεων, οι ασθενείς διακατέχονται από αίσθημα ανησυχίας και διέγερσης, είναι σε όρθια θέση κρατώντας το κεφάλι τους πιέζοντας τον οφθαλμό, τοποθετώντας πάνω του πάγο ή υγρό ύφασμα, βηματίζοντας ακατάπαυστα καθώς η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να τους ανακουφίζει. Στους περισσότερους ασθενείς, ο πόνος επιδεινώνεται όταν κάθονται ή ξαπλώνουν. Στην κορύφωση των κρίσεων, οι πάσχοντες, μπορεί να συμπεριφέρονται παράξενα, να είναι ευερέθιστοι, να κλαίνε, να φωνάζουν, να απειλούν με αυτοκτονία και όπως αναφέρουν χαρακτηριστικά λόγω της έντασης του πόνου να θέλουν «να χτυπήσουν το κεφάλι τους στον τοίχο» [8]. Μεταξύ των κρίσεων, οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, αλλα περίπου το 30% αναφέρει ένα, χαμηλής έντασης, αίσθημα δυσφορίας [9].

Συχνότητα

Η νόσος έχει λάβει το όνομα της από τον ιδιαίτερο τρόπο εκδήλωσης της στο χρόνο. Χαρακτηριστικά, η κεφαλαλγία εμφανίζεται σε ομάδες (αθροίσματα - κύκλοι) χρονικών περιόδων. Κατά τη διάρκεια αυτών των κύκλων, οι κρίσεις εκδηλώνονται με συχνότητα από μέρα παρ' ημέρα έως 8 φορές την ημέρα [6]. Παρουσιάζουν σχετική στερεοτυπία καθώς παρουσιάζονται τις ίδιες ώρες της κάθε ημέρας. Συνήθως ξυπνούν τον ασθενή λίγες ώρες αφού κοιμηθεί και σε κάποιες περιπτώσεις συμπίπτουν χρονικά με την έναρξη του REM ύπνου. Ο φόβος της πιθανής κρίσης κατά τον ύπνο οδηγεί τους ασθενείς σε προσπάθεια αποφυγής του. Αυτή όμως η συμπεριφορά καταλήγει στην γρήγορη επέλευση REM δραστηριότητας και νέας κρίσης μέσα σε λίγα λεπτά, όταν τελικά οι ασθενείς κοιμηθούν. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έλλειψη νυχτερινού ύπνου εξαιτίας των αλληλεπάληλων κρίσεων οδηγεί σε συχνούς ημερήσιους ύπνους που συνεπάγονται ακόμα περισσότερες κρίσεις.

Συμπτώματα δυσαυτονομίας

Η υπερδραστηριότητα του παρασυμπαθητικού έχει σαν αποτέλεσμα σύστοιχη δακρύρροια, ένεση του επιπεφυκότα και ρινική συμφόρηση ή ρινόρροια. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού οδηγεί σε πτώση του άνω βλέφαρου και μύση της κόρης του οφθαλμού. Άλλα συχνά συμπτώματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια μιας κρίσης είναι η ερυθρότητα/ωχρότητα του προσώπου, η ευαισθησία του προσώπου, του

τριχωτού της κεφαλής και της περιοχής της σύστοιχης καρωτίδας και η βραδυκαρδία. Τα συμπτώματα από το αυτόνομο μπορεί να είναι ξεκάθαρα στους περισσότερους πάσχοντες υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου αυτά είναι πολύ ήπια ή απουσιάζουν σε ποσοστό 3-7% [10] [7]. Σε καταστάσεις αβεβαιότητας θα πρέπει οι ασθενείς να καθοδηγούνται και να τα παρατηρούν κατά τη διάρκεια των κρίσεων.

Πυροδότηση των κρίσεων

Το αλκοόλ είναι ο μόνος διαιτητικός παράγοντας που μπορεί να πυροδοτήσει κρίσεις, γι' αυτό και οι πάσχοντες σταματούν τη χρήση του μόλις αντιλαμβάνονται ότι έχει ξεκινήσει η ενεργός φάση της νόσου. Σε αντίθεση με την ημικρανία, οι κρίσεις αθροιστικής μπορούν να πυροδοτηθούν από οποιοδήποτε είδος αλκοόλ. Η νιτρογλυκερίνη [11], η άπνοια στον ύπνο [12], το μεγάλο υψόμετρο [13], οι έντονες οσμές όπως του τσιγάρου και ο ύπνος θεωρούνται ότι μπορεί να προκαλέσουν κρίσεις αθροιστικής κεφαλαλγίας. Το αξιοπερίεργο είναι ότι αυτοί οι παράγοντες δρουν μόνο κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου. Τον υπόλοιπο καιρό, οι ασθενείς καπνίζουν και καταναλώνουν αλκοόλ χωρίς να πυροδοτείται κρίση. Στην αθροιστική κεφαλαλγία, σε αντίθεση με άλλες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, ψυχολογικοί παράγοντες όπως το άγχος, η κατάθλιψη δε φαίνεται να είναι σημαντικοί στην παθογένεσή της.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διάγνωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας βασίζεται στο ιστορικό και στα κλινικά κριτήρια της Διεθνούς Εταιρίας Κεφαλαλγίας και στον αποκλεισμό οποιασδήποτε δευτεροπαθούς αιτίας. Όταν το ιστορικό είναι τυπικό με έναν επαρκή αριθμό περιόδων, κρίσεων και η νευρολογική εξέταση είναι φυσιολογική κατά τη διάρκεια των επεισοδίων τότε η διερεύνηση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν είναι απαραίτητη.

Διαγνωστικά κριτήρια:

A. Τουλάχιστον 5 κρίσεις που πληρούν τα κριτήρια B-Δ.

B. Σοβαρό ή πολύ σοβαρό, ετερόπλευρο, κοχλικό, υπερκοχλικό και/ή κροταφικό άλγος, διάρκειας 15-180 λεπτών, αν μείνει χωρίς θεραπεία.

Γ. Η κεφαλαλγία συνοδεύεται από ένα ή και τα δύο από τα ακόλουθα:

1. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα ή σημεία σύστοιχα με την κεφαλαλγία:

- α) ένεση επιπεφυκότα και/ή δακρύρροια.
- β) ρινική συμφόρηση και/ή ρινόρροια.
- γ) οίδημα βλεφάρου.
- δ) εφίδρωση μετώπου και προσώπου
- ε) μύση και/ή πτώση βλεφάρου.

2. Αίσθημα ανησυχίας ή ευερεθιστότητας.

Δ. Οι κρίσεις έχουν συχνότητα από 1 κάθε δεύτερη ημέρα ως 8 την ημέρα για περισσότερο από το μισό διάστημα, όταν η διαταραχή είναι ενεργή.

E. Να μην αντιπροσωπεύεται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD-3 [6].

Διαγνωστική καθυστέρηση

Στην αθροιστική κεφαλαλγία παρατηρείται μια σημαντική καθυστέρηση από την έναρξη της νόσου μέχρι τη διάγνωση της που κυμαίνεται από 3-5 χρόνια [14]. Οι ασθενείς φαίνεται να εξετάζονται από αρκετές ειδικότητες όπως από γενικούς ιατρούς, οφθαλμιάτρους, ΩΡΛ, νευροχειρουργούς, οδοντιάτρους ακόμα και νευρολόγους χωρίς να λαμβάνουν τελικά τη σωστή διάγνωση. Το φαινόμενο της καθυστέρησης της διάγνωσης έχει βελτιωθεί σε σχέση με τις προηγούμενες 10ετίες καθώς η διάγνωση μπορεί να καθυστερούσε ακόμα και κατά 20 χρόνια όταν η έναρξη της κεφαλαλγίας ήταν πριν το 1990 [7]. Αξίζει να τονιστεί ότι αρκετοί ασθενείς παύουν να αναζητούν ιατρική βοήθεια μόλις η αθροιστική περίοδος σταματήσει.

Διαφοροδιάγνωση

Το πρώτο επεισόδιο πιθανής αθροιστικής πρέπει να διερευνάται ενδελεχώς και πιο συγκεκριμένα θα πρέπει να γίνει έλεγχος για αρτηριακό διαχωρισμό και για χωροκατακτητικές εξεργασίες στην υπόφυση και στις γειτονικές περιοχές [15] με μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία. Παθήσεις των οφθαλμών όπως το γλαύκωμα και η κερατίτιδα βρίσκονται πάντα στη διαφορική διάγνωση της αθροιστικής.

Η ημικρανία και η αθροιστική έχουν κάποια κλινικά χαρακτηριστικά που μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση. Στις ημικρανικές κρίσεις, ο πόνος διαρκεί πολύ περισσότερο, τα συνοδά συμπτώματα όπως η ήχο-φωτοφοβία και η ναυτία είναι συνήθη, ενώ τα συμπτώματα από το αυτόνομο είναι σημαντικά μικρότερης έντασης και συχνά αμφοτερόπλευρα. Στην ημικρανία δεν υπάρχει η χαρακτηριστικά κυκλική και στερεοτυπική συχνότητα των κρίσεων ούτε η στενή συσχέτιση με το αλκοόλ και τον ύπνο. Τέλος, η τυπική εικόνα των ασθενών κατά τη διάρκεια των κρίσεων απέχει σημαντικά, καθώς οι ημικρανικοί προτιμούν ένα ήσυχο και σκοτεινό μέρος να αναπαυτούν.

Κάποιες φορές, λόγω της έντασης και της εντόπισης του πόνου, η αθροιστική συγχέεται με τη νευραλγία τριδύμου. Σε αυτή, ο πόνος είναι πιο συχνός, πιο σύντομος, σαν χτύπημα από ηλεκτρικό ρεύμα και πυροδοτείται είτε από κάποιες δραστηριότητες όπως η μάσηση και η ομιλία είτε από το άγγιγμα ευαίσθητων περιοχών του προσώπου.

Τέλος διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να γίνει ανάμεσα στην αθροιστική και στις υπόλοιπες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου με βάση τη διάρκεια και τη συχνότητα των κρίσεων και την ανταπόκριση τους στην ινδομεθακίνη.

Αντιμετώπιση

Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης της αθροιστικής κεφαλαλγίας δεν διαφέρουν από τις υπόλοιπες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες. Χρησιμοποιείται τόσο η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την οξεία αντιμετώπιση των κρίσεων, όσο και η προφυλακτική αγωγή που στόχο έχει τη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων κατά τη διάρκεια των αθροιστικών περιόδων. Ο τελικός καθορισμός της φαρμακευτικής αγωγής θα προκύψει αφού ληφθούν υπόψη η ηλικία, η συννοσηρότητα, οι αντενδείξεις και οι πιθανές παρενέργειες των διαθέσιμων φαρμάκων.

Σημαντικό ρόλο θα παίξει η ενημέρωση του ασθενούς για την ιδιαίτερη φύση της συγκεκριμένης κεφαλαλγίας αλλά και η εκπαίδευση του στην αναγνώριση και αποφυγή παραγόντων και συνθηκών που μπορεί να πυροδοτήσουν μια κρίση.

Εκπαίδευση ασθενή

Ο ασθενής είναι εξαιρετικά ανήσυχος για τη σοβαρότητα της νόσου εξαιτίας της έντασης των επεισοδίων και γι' αυτό θα πρέπει, αρχικά, να ενημερωθεί για τον καλοήγη χαρακτήρα της, ώστε να καθησυχαστεί, και έπειτα για τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου και τις διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Πολύ σημαντικό είναι να διατηρεί, ο ασθενής, ημερολόγιο για τα επεισόδια κεφαλαλγίας καταγράφοντας την ώρα, τη διάρκεια, την ένταση της κρίσης και τη φαρμακευτική αγωγή που έλαβε έτσι ώστε να βελτιωθεί η στρατηγική αντιμετώπισης των επεισοδίων από τον ιατρό του.

Σημαντική είναι επίσης η εκπαίδευση του ασθενή στο να αποφεύγει τους γνωστούς παράγοντες πυροδότησης κρίσεων κατά τη διάρκεια της αθροιστικής περιόδου, όπως η κατανάλωση αλκοόλ, το μεγάλο υψόμετρο και οι αλλαγές στο ωράριο του ύπνου. Μέχρι σήμερα δεν έχουν τεκμηριωθεί παράγοντες που να προκαλούν την έναρξη μιας αθροιστικής περιόδου.

Άμεση αντιμετώπιση

Κατά τη διάρκεια μιας κρίσης απαιτείται φαρμακευτική αγωγή που να δρα ταχέως ώστε να τερματιστεί άμεσα ο ανυπόφορος πόνος. Η από του στόματος χορηγούμενη αγωγή είναι εξαιρετικά αργή για τη συγκεκριμένη περίπτωση και γι' αυτό σπάνια χρησιμοποιείται. Για να επιτευχθεί η όσο το δυνατό ταχύτερη αναλγητική δράση χρησιμοποιούνται υποδόριες και ενδορινικές θεραπείες. Οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες για την οξεία αντιμετώπιση των κρίσεων είναι η υποδόρια σουματριπτάνη, το ρινικό εκνέφωμα ζολμιτριπτάνης και η εισπνοή οξυγόνου υψηλής ροής.

Η σουματριπτάνη είναι ένας 5HT₁ B/D αγωνιστής της σερετονίνης, ο οποίος δρα στα αγγεία και στους υποδοχείς του στελέχους και προκαλεί αγγειοσυστολή. Χρησιμοποιείται από το 1991 στην Ευρώπη και από το 1993 στις Η.Π.Α. Η υποδόρια ένεση σουματριπτάνης 6mg φαίνεται να μειώνει αποτελεσματικά τον πόνο της

κρίσης και να βελτιώνει δραματικά τη αντιμετώπιση της νόσου. Μελέτες έδειξαν αποτελεσματικότητα έως και 88% στα επεισόδια που χορηγήθηκε καθώς ο πόνος υποχώρησε σε 15 λεπτά ενώ η αποτελεσματικότητα δεν μειώθηκε σε επαναχορήγηση στις επόμενες κρίσεις [16]. Μετά την ένεση, μπορεί να αναφερθεί ένα αίσθημα καύσους και πίεσης στο στήθος, συμπτώματα τα οποία υποχωρούν σε λίγα λεπτά και ακολουθεί ταχεία ανακούφιση από τον πόνο μέσα σε 5 λεπτά [17]. Αντένδειξη στη χρήση της είναι η εγκυμοσύνη, η γαλουχία, η στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αρτηριοπάθεια. Σε ασθενείς που δεν προτιμούν τις ενέσεις, υπάρχουν και οι επιλογές της ενδορινικής χορήγησης σουματριπτάνης και ζολμιτριπτάνης. Είναι πολύ σημαντικό να επισημανθεί στον ασθενή να μην ξεπερνά τη μέγιστη επιτρεπτή δόση που είναι τα 12mg υποδόρια και τα 40 mg ενδορινικά στο 24ωρο. Μεγαλύτερες δόσεις δεν είναι αποτελεσματικότερες ενώ έχουν σαφώς περισσότερες παρενέργειες [18]. Η ενδορινική μορφή είναι καλύτερα ανεκτή αλλά λιγότερο αποτελεσματική από την ενέσιμη μορφή [19].

Η εισπνοή οξυγόνου πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τον Horton το 1952. Το εισπνεόμενο οξυγόνο 100% σε υψηλή ροή (10-15lt/min) για 15-20 λεπτά είναι πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των κρίσεων της αθροιστικής κεφαλαλγίας και χρήσιμο ειδικά όταν αντενδείκνυται οι τριπτάνες [20]. Αυτή η θεραπεία σταματά τον πόνο μέσα σε 15 λεπτά και δεν έχει κανένα περιορισμό ή αντένδειξη στη χρήση της. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ηλικιωμένους, από ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα ή με αρρυθμιστη υπέρταση, ακόμα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μόνη δυσκολία που μπορεί να αντιμετωπίσουν οι ασθενείς είναι το πρακτικό ζήτημα της προμήθειας οικιακής συσκευής χορήγησης οξυγόνου ώστε να αντιμετωπίζουν όλα τα επεισόδια.

Η εργοταμίνη και η διυδροεργοταμίνη μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιούνταν στην αντιμετώπιση της αθροιστικής κεφαλαλγίας αλλά λόγω των σοβαρών παρενεργειών η χρήση της έχει περιοριστεί σημαντικά. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ενδορινικές σταγόνες λιδοκαΐνης (1 ml λιδοκαΐνης 4%) [21].

Προφυλακτική θεραπεία

Σκοπός της προφυλακτικής θεραπείας είναι να μειώσει τη συχνότητα των επεισοδίων μέσα σε μια αθροιστική περίοδο. Η συνεχής χρήση προφυλακτικής αγωγής δε συνιστάται καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ότι προλαμβάνει την επομένη αθροιστική περίοδο. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά το ξεκίνημα της αθροιστικής περιόδου και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά το τέλος της, ενώ η διακοπή της θεραπείας πρέπει να γίνεται σταδιακά. Η προφυλακτική θεραπεία χρησι-

μποιείται σε ασθενείς που έχουν συχνά επεισόδια με μεγάλης έντασης πόνο, τα οποία διαρκούν λίγο και δεν προλαβαίνει να δράσει η οξεία αγωγή, σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση της οξείας θεραπείας και σε περιπτώσεις που η αθροιστική περίοδος διαρκεί αρκετούς μήνες.

Το φάρμακο εκλογής για την πρόληψη της αθροιστικής κεφαλαλγίας είναι η βεραπαμίλη σε δόσεις που φτάνουν ακόμα και τα 960 mg/ημέρα. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται συνήθως με 240 mg ημερησίως και η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 80 mg κάθε 10 με 14 ημέρες. Θεωρείται απαραίτητο να υπάρχει ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα αναφοράς και μια μέτρηση αρτηριακής πίεσης πριν την έναρξη, πριν από την αύξηση κάθε δόσης αλλά και 2 εβδομάδες μετά από κάθε αύξηση επειδή οι ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες ενδέχεται να καθυστερήσουν να εμφανιστούν [22]. Άλλες επιλογές που μπορεί να είναι χρήσιμες σε κάποιους ασθενείς είναι η τοπιραμάτη (100-200mg/ημέρα), το λίθιο (600-900 mg/ημέρα) και η μελατονίνη (έως 9 mg) [21].

Για να γεφυρωθεί το χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη της δράσης της προφυλακτικής αγωγής χρησιμοποιούνται βραχείας διάρκειας φαρμακευτικές θεραπείες όπως η πρεδνιζόνη σε δόση έναρξης 60-80 mg (1mg/Kg σωματικού βάρους) και σταδιακή μείωση κατά 10 mg ανά δυο ημέρες και ο αποκλεισμός του μείζονος ινιακού νεύρου με διάλυμα 3 ml βουπιβακαΐνη 0,5% και μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg.

Πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές

Αρκετοί είναι οι ασθενείς με χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία που δεν ανταποκρίνονται στις διαθέσιμες φαρμακευτικές θεραπείες μόνες ή σε συνδυασμό. Οι χειρουργικές επεμβάσεις στο τρίδυμο νεύρο στο σφηνουπερώιο γάγγλιο ή στο μείζον επιπολής λιθοειδές νεύρο προσφέρουν μάλιστα διφορούμενα και όχι ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αντίθετα, υποσχόμενες θεωρούνται η διέγερση εν τω βάθει εγκεφαλικών δόμων όπως του υποθαλάμου, του ινιακού νεύρου, του πνευμονογαστρικού νεύρου και του σφηνουπερώιου γαγγλίου [23][24][25][26].

Πρόγνωση

Η αθροιστική κεφαλαλγία έχει απρόβλεπτη πορεία στο χρόνο. Κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν μόνο μια αθροιστική περίοδο, ενώ σε άλλους η νόσος εξελίσσεται από επεισοδιακή σε χρόνια. Συνήθως με την αύξηση της ηλικίας υπάρχει η τάση να μειώνεται η συχνότητα των επεισοδίων ενώ μετά τα 75 έτη σπάνια απαντάται ενεργός αθροιστική κεφαλαλγία.

Άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτονόμου

Οι τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτονόμου (TAC)

αποτελούν μια ομάδα σχετικά σπάνιων κεφαλαλγιών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από μικρής διάρκειας επαναλαμβανόμενες κρίσεις ετερόπλευρης κεφαλαλγίας που εμφανίζονται πάντα σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα κρανιακά συμπτώματα δυσαυτονομίας όπως η βλεφαρόπτωση, η δακρύρροια, η ρινική συμφόρηση, σύστοιχα με τον πόνο. Η ομάδα αυτή αποτελείται εκτός από την αθροιστική κεφαλαλγία και από: την *παροξυσμική μονόπλευρη κεφαλαλγία (Paroxysmal Hemicrania)*, την *συνεχή μονόπλευρη κεφαλαλγία (Hemicrania Continua)*, τις *βραχείας διάρκειας ετερόπλευρες κρίσεις νευραλγικόμορφης κεφαλαλγίας (SUNCT)* και τις *βραχείας διάρκειας ετερόπλευρες κρίσεις νευραλγικόμορφης κεφαλαλγίας με κρανιακά συμπτώματα του αυτονόμου (SUNA)*. Οι ανωτέρω νοσολογικές οντότητες παρουσιάζουν χαρακτηριστικές διαφορές στη συχνότητα και τη διάρκεια των κρίσεων καθώς και στην ανταπόκριση τους σε συγκεκριμένες θεραπείες. Στο ένα άκρο είναι οι *SUNCT* και *SUNA* στις οποίες οι πάσχοντες εμφανίζουν τις πιο συχνές και με μικρότερη διάρκεια κρίσεις και στο άλλο άκρο η *αθροιστική κεφαλαλγία* στην οποία οι κρίσεις είναι λιγότερο συχνές και διαρκούν περισσότερο από τις υπόλοιπες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτονόμου, ενώ η *παροξυσμική μονόπλευρη κεφαλαλγία* βρίσκεται κάπου ανάμεσα. Η *συνεχής μονόπλευρη κεφαλαλγία* δεν χαρακτηρίζεται από επεισόδια αλλά από συνεχόμενο άλγος με εξάρσεις σοβαρής αύξησης της έντασης του, που διαρκεί από ώρες έως ημέρες. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της *παροξυσμικής* και της *συνεχούς μονόπλευρης κεφαλαλγίας* είναι η θετική ανταπόκριση τους στη θεραπεία με ινδομεθακίνη.

Βιβλιογραφία

1. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S (2008). The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 28:614-618.
2. Broner SW, Sun-Edelstein C, Lay CL. Cluster headache in women. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:127-130.
3. Lampl C. Childhood-onset cluster headache. *Pediatr Neurol*. 2002;27: 138-140.
4. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, et al. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology* 2001;56(9):1233Y1236.
5. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004;3: 279-83.
6. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211.
7. Vikelis M, Rapoport AM. Cluster headache in Greece: an observational clinical and demographic study of 302 patients. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):88.
8. Torelli P, Manzoni GC. Pain and behaviour in cluster

- headache. A prospective study and review of the literature. *Funct Neurol*. 2003;18: 205-210.
9. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58(3):354Y361.
 10. Ekblom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1990;10:195-197.
 11. Ekblom K (1968). Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 19: 487-493.
 12. Kudrow L, McGinty DJ, Philips ER et al. (1984). Sleep apnea in cluster headache. *Cephalalgia* 4: 33-38.
 13. Kudrow L (1982). Natural history of cluster headache. Part 1. Outcome of drop-out patients. *Headache* 22: 203-206.
 14. Van Vliet JA, Eekers PJ, Haan J, Ferrari MD. Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2003;74:1123-1125.
 15. Edvardsson: Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. SpringerPlus. 2014 3:64.
 16. Gobel H, Lindner V, Heinze A et al. (1998). Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 51: 908-911.
 17. Ekblom K, Mastad I, Prusinski A et al. (1993). Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache. A dose comparison study. *Acta NeurolScand* 88: 63-69.
 18. McGeeney BE (2005). Cluster headache pharmacotherapy. *Am J Ther* 12: 351-358.
 19. Hardebo JE, Dahlof C (1998). Sumatriptan nasal spray (20mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 18: 487-489.
 20. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache*. 1981:1-4.
 21. Goadsby P. Treatment of Cluster Headache. American Headache Society. www.american-headachesociety.org.
 22. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on Verapamil therapy. *Neurology* 2007;69(7):668Y675.
 23. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006;67(1):150Y152.
 24. Sillay KA, Sani S, Starr PA. Deep brain stimulation for medically intractable cluster headaches. *Neurobiol Dis* 2010;38(3):361Y368.
 25. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. PathwayCH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33(10):816Y830.
 26. Nesbitt AD, Marin JCA, Tomkins E, et al. Initial use of a novel noninvasive vagal nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015;84(12):1249Y1253.

ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΟΙΝΩΝΙΑ – ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Σπίγγος Χ. Κ.

Νευρολόγος

Περίληψη

Ανάμεσα στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, η ημικρανία ξεχωρίζει, ως η συχνότερα απαντώμενη οντότητα, αλλά και ως προκαλούσα σημαντική επιβάρυνση στην καθημερινή λειτουργικότητα των πασχόντων. Ο διαγνωστικός έλεγχος σίγουρα ενδείκνυται σε κάθε περίπτωση αμφιβολίας, αλλά και σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενα ημικρανικά σύνδρομα, που δεν έχουν ελεγχθεί κατά το παρελθόν. Παράλληλα, υπάρχουν ορισμένα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση ή σημεία από το ιστορικό, τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα ύπαρξης μιας δευτεροπαθούς διαταραχής που μιμείται την ημικρανία, ώστε να γεννάται η ανάγκη διαγνωστικού ελέγχου ανεξαρτήτως της λοιπής κλινικής εντύπωσης. Η ημικρανία μπορεί να προκαλέσει λειτουργική έκπτωση, αλλά ποικίλει σημαντικά ως προς τη συχνότητα και την ένταση από άτομο σε άτομο. Δεν είναι σαφές ποια κλινικά χαρακτηριστικά έχουν τις μεγαλύτερες επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής ενός ατόμου με ημικρανία. Οι μη μεταδοτικές παθήσεις, που προκαλούν περισσότερο μείωση λειτουργικότητας παρά θνησιμότητα, όπως είναι τα σύνδρομα πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, ουσιαστικά παραμένουν αόρατες σε μετρήσεις που βασίζονται μόνο στην θνησιμότητα και τη νοσοκομειακή νοσηρότητα. Από το 2004 και μετά, η πλήρωση των κενών των επιδημιολογικών μετρήσεων, ιδιαίτερα σε περιοχές εκτός της Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης, έγινε η πρώτη προτεραιότητα της Παγκόσμιας Εκστρατείας κατά της Κεφαλαλγίας. Εμπειρικά δεδομένα αντικατέστησαν πολλές από τις παραδοχές στις οποίες βασίζονταν οι προηγούμενες εκτιμήσεις, που έγιναν δυνατές κατά χώρα και από μεγάλες περιοχές του πλανήτη. Έτσι, δεν υπάρχει πλέον η αμφιβολία ότι η ημικρανία αποτελεί μείζονα παράγοντα κακής δημόσιας υγείας μόνο σε μερικές χώρες, κλίματα ή πολιτισμούς, κατατάσσεται σταθερά στην πέμπτη έως την όγδοη θέση μεταξύ των κορυφαίων αιτιών λειτουργικής έκπτωσης σε όλες τις περιοχές του κόσμου και περαιτέρω, η αντίληψη ότι η ημικρανία είναι μια ασθένεια που επηρεάζει κατά προτίμηση τις πλούσιες βιομηχανικές χώρες διαλύθηκε, κατόπιν της σύγκρισης μεταξύ των χωρών με χαμηλό και αυτών με υψηλό εισόδημα. Αν και δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σύνδεσης, όπως και οι πιθανοί μηχανισμοί, η συσχέτιση της ημικρανίας με ψυχιατρική και καρδιαγγειακή συνοσηρότητα είναι επιβεβαιωμένη στη βιβλιογραφία.

Λέξεις ευρητηρίου: Ημικρανία, διάγνωση, λειτουργικότητα, επιβάρυνση

MIGRAINE: DIAGNOSTIC METHOD, FUNCTIONALITY IMPAIRMENT AND DISEASE BURDEN ON PATIENTS AND SOCIETY – A REVIEW

Spingos C. K.

Corfu Headache Clinic

Abstract

Among the primary headaches, migraine stands out as the most common one. It also stands out as a significant burden on the daily functioning of patients. A differential diagnosis is certainly indicated in all cases of a clinical doubt, but also in patients with their first occurrence of symptoms not been tested in the past. At the same time, there are some findings from the examination and/or history which increase the likelihood of a secondary cause, which pose a need for diagnostic testing regardless of the clinical picture.

Migraine can cause functional impairment, but it varies considerably in its frequency and intensity from person to person. It is not clear which symptoms have the greatest impact on the quality of life of a patient with migraine. In general, non-communicable diseases, which cause greater impairment in functionality and mortality, such as major headache syndromes, are essentially invisible to measurements based only on mortality and morbidity. Since 2004, the filling of the gaps in epidemiological data, particularly in areas outside North America and Western Europe, has become the top priority of the Global Campaign against Headache. Empirical data has replaced many of the assumptions on which previous estimates had been made, now possible by country from large areas of the globe. According to them, there is no doubt that migraine has a negative influence on the public health in all countries, climates or cultures, as it is consistently ranked in the fifth to eighth place among the leading causes of functional impairment. Migraine is no longer considered as a disease of the wealthy industrialized countries, after the comparison between low- and high-income countries. The correlation of migraine with psychiatric and cardiovascular coherence is now confirmed in the medical literature, although there is no evidence of etiology, as well as the possible mechanisms.

Key words: Migraine, diagnosis, functionality, burden

Εισαγωγή

Η κεφαλαλγία είναι σύμπτωμα και όχι νόσος και ως τέτοιο συνήθως έχει καλοήγη αιτία. Συχνότερα υπεύθυνο είναι κάποιο σύνδρομο πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, ανάμεσα στα οποία η ημικρανία ξεχωρίζει, ως η συχνότερα απαντώμενη οντότητα, αλλήλα και ως προκαλούσα σημαντική επιβάρυνση στην καθημερινή λειτουργικότητα των πασχόντων.

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ημικρανία

Το ιστορικό, η εξοικείωση του κλινικού με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρίας Κεφαλαλγίας [1] η αντικειμενική νευρολογική εξέταση και κάποιες φορές και η συστηματική αντικειμενική εξέταση συνήθως θα επιτρέψουν σημαντικό βαθμό βεβαιότητας ως προς τη διάγνωση της ημικρανίας.

Ο διαγνωστικός έλεγχος σίγουρα ενδείκνυται σε κάθε περίπτωση αμφιβολίας, αλλά και σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενα ημικρανικά σύνδρομα, που δεν έχουν ελεγχθεί κατά το παρελθόν. Παράλληλα, υπάρχουν ορισμένα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση ή σημεία από το ιστορικό, τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα ύπαρξης μιας δευτεροπαθούς διαταραχής που μιμείται την ημικρανία, ώστε να γεννάται η ανάγκη διαγνωστικού ελέγχου ανεξαρτήτως της λοιπής κλινικής εντύπωσης. Σε αυτά, γνωστά και ως «κόκκινες σημαίες», περιλαμβάνονται (1) ο πρόσφατος τραυματισμός στην κεφαλή ή στον αυχένα και/ ή τον τράχηλο, (2) η νέα, χειρότερη όλων, επιδεινούμενη ή αιφνίδιας έναρξης κεφαλαλγία, (3) η κεφαλαλγία που εμφανίζεται κατά το χειρισμό Valsalva ή κατά το βήχα, (4) η κεφαλαλγία που εμφανίζεται κατά τη σωματική άσκηση, (5) η κεφαλαλγία που σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα, (6) η κεφαλαλγία στην εγκυμοσύνη, (7) η κεφαλαλγία σε ασθενή ηλικίας άνω

των 50, περίπου ετών, (8) η ύπαρξη νευρολογικών ευρημάτων και / ή συμπτωμάτων, (9) η ύπαρξη συστηματικών σημείων και / ή συμπτωμάτων και (10) οι παράγοντες κινδύνου για δευτεροπαθείς καταστάσεις, όπως ο καρκίνος ή η λοίμωξη από τον ιό της ανθρωπίνης ανοσοανεπάρκειας (HIV) [2].

Λιγότερο ανησυχητικά, αν και προβληματίζουν, είναι τα χαρακτηριστικά της αφηνιστικής κεφαλαλγίας, της αυστηρής πηλαγίωσης και της απαντητικότητας του άλγους στην αλλαγή θέσης του σώματος [3].

Ο προηγούμενος τραυματισμός της κεφαλής ή του αυχένα μπορεί να σημαίνει, αναλόγως της χρονικής απόστασης, την επισκληρίδια, υποσκληρίδια, υπαρχνοειδή ή ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία ή το διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας. Ο τελευταίος έχει αναφερθεί και μετά από τραυματισμούς που διαλάθουν της αξιολόγησης του ασθενούς ως σημαντικών [4].

Κατά την πρόσφατη έναρξη κεφαλαλγίας, ιδίως εντός του πρόσφατου εξαμήνου ή την πρόσφατη επιδείνωση ή αλλαγή του τύπου μιας προϋπάρχουσας κεφαλαλγίας, η ύπαρξη χωροκατακτητικής εξεργασίας, υποσκληρίδιου αιματώματος, κατάχρησης αναλγητικών και μνηγιγοεγκεφαλίτιδας θα πρέπει να αποκλείονται [5] Ιδίως σε άλγος που περιγράφεται «χειρότερο από ποτέ» θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα υπαρχνοειδούς αιμορραγίας [6].

Η κεραυνοβόλος έναρξη της κεφαλαλγίας (μέγιστη ένταση άλγους εντός δευτερολέπτου από την έναρξή του) προκαλεί επίσης σημαντική υποψία ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας ή αιμορραγίας εντός κάποιας χωροκατακτητικής εξεργασίας ή σε έδαφος αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας, καθώς και διαχωριστικού ανευρύσματος, κεντρικής φλεβικής θρόμβωσης, αιμορραγίας (αποπληξίας) της περιοχής της υπόφυσης, αυτόματης ενδοκράνιας υπότασης, συνδρόμου αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης ή οξείας υπερτασικής κρίσης [6].

Η πυροδότηση από δραστηριότητες που συνεπάγονται αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (του τύπου του χειρισμού Valsalva) ή από βήχα μπορεί να σημαίνει την ύπαρξη δυσπλασίας Chiari ή χωροκατακτητικής εξεργασίας (ιδίως του οπίσθιου κρανιακού βόθρου), ενώ η έκλιση από σωματική προσπάθεια έχει συσχετιστεί με υπαραχνοειδή αιμορραγία, διαχωριστικό ανεύρυσμα, αλλά και με εξωεγκεφαλικά αίτια, όπως ισοδύναμη στηθάγχης και φαιοχρωμοκύτωμα. Η έκλιση από σεξουαλική δραστηριότητα (είτε προοργασμικά είτε οργασμικά) έχει συσχετιστεί με υπαραχνοειδή αιμορραγία και με διαχωριστικό ανεύρυσμα [7].

Η κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή λοχείας θα πρέπει να θέτει την υποψία προς αποκλεισμό θρόμβωσης φλοιώδους φλέβας ή φλεβώδους εγκεφαλικού κόλπου, καθώς και της αποπληξίας της υπόφυσης [8]. Η ηλικία έναρξης της κεφαλαλγίας άνω των 50 ετών αυξάνει τις πιθανότητες πρωτοπαθούς ή μεταστατικής νεοπλασίας του εγκεφάλου, όπως και αγγειοεγκεφαλικών συνδρόμων και ειδικότερα της γιγαντοκυτταρικής (κροταφικής) αρτηρίτιδας [9,10].

Η διαπίστωση νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων σε ασθενή με κεφαλαλγία (ενδεικτικά: επιληπτικές κρίσεις, συγχυτική εικόνα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, μυϊκή αδυναμία, οίδημα οπτικής θηλής κ.ά.) μπορεί να σημαίνουν αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία, αυτοάνοση νόσο, καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση ή μηνιγγιοεγκεφαλίτιδα, ενώ η παρουσία συστηματικής νόσου μπορεί να σημαίνει συστηματική λοίμωξη με επινέμηση του νευρικού συστήματος, όπως και η παρουσία ειδικότερα πυρετού θα πρέπει να οδηγεί στον αποκλεισμό της μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας. Η αυχενική δυσκαμψία, εκτός από υπαραχνοειδή αιμορραγία που θα χαρακτηρίζεται και από σοβαρή ένταση του άλγους, μπορεί να σημαίνει μηνιγγική καρκινωμάτωση, νόσο του Lyme ή αγγειακή αυτοάνοση νόσο. Η ευαισθησία κατά την ψηλάφηση κρανιακών αρτηριών μπορεί να σημαίνει γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα [3].

Το ιστορικό απώλειας σωματικού βάρους μπορεί να σημαίνει κακοήθεια, όπως και το ιστορικό καρκίνου την παρουσία μεταστατικής εγκεφαλικής νόσου, ενώ η ανοσοκαταστολή (HIV, λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής κλπ.) θα πρέπει να οδηγεί στον αποκλεισμό ευκαιριακών εγκεφαλικών ιογενών και παρασιτικών λοιμώξεων. Ένα πρόσφατο ταξίδι ανεξαρτήτως προορισμού μπορεί επίσης να σημαίνει μηνιγγιοεγκεφαλίτιδα.

Ως λιγότερο σημαντικής αλλά όχι αμελητέας διαγνωστικής αξίας (κίτρινες σημαίες) για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας σε ασθενή με εικόνα ημικρανιακού ή άλλου συνδρόμου θεωρείται η αφύπνιση του ασθενούς από το άλγος κατά τη νύχτα, που μπορεί να εμφανίζεται σε διαταραχές σχετιζόμενες με τον ύπνο (για παράδειγμα, αποφρακτική άπνοια του ύπνου), παλίνδρομη κεφαλαλγία από απόσυρση κάποιας φαρμακευτικής ουσίας και η φτωχά ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση. Καθώς η αφύπνιση κατά τη

νύχτα είναι συχνή στην ημικρανία, στην παροξυσμική ημικρανία, στην αθροιστική κεφαλαλγία, στα βραχεία διάρκειας μονόπλευρα νευραλγικόμορφα επεισόδια κεφαλαλγίας με ένεση επιπεφυκότα και δακρύρροια (σύνδρομο SUNCT), στην υπνική κεφαλαλγία και στο «σύνδρομο εκρηκτικής κεφαλαλγίας», η αφύπνιση κατά τη νύχτα θα πρέπει να λογαριάζεται πάντα μέσα στη συνολική εικόνα της κεφαλαλγίας του ασθενούς [11].

Από τις λοιπές κίτρινες σημαίες, η νέα έναρξη κεφαλαλγίας αυστηρά μονόπλευρης εντόπισης μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό διαχωριστικό ανεύρυσμα, ενδοκράνιο ανεύρυσμα και σε καρκίνωμα του πνεύμονα, ενώ η ορθοστατική εμφάνιση της κεφαλαλγίας την αυτόματη ενδοκράνια υπόταση καθώς και την κεφαλαλγία μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση [3].

Οι διαγνωστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν την απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των εγκεφαλικών αγγείων, την ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και τις εξετάσεις αίματος, που επιλέγονται ανάλογα με το ιστορικό και τα ευρήματα. Για τους περισσότερους ασθενείς, η διαγνωστική εξέταση επιλογής είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου. Η υπολογιστική τομογραφία (CT) εγκεφάλου συνήθως χρειάζεται όταν το ιστορικό περιλαμβάνει τραυματισμό ή υπάρχει αιφνίδια έναρξη της κεφαλαλγίας [12]. Η εξέταση του ENY συνήθως είναι απαραίτητη στην ισχυρή υποψία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας με αρνητική CT, λοίμωξης, καθώς και συνδρόμων υψηλής ή χαμηλής πίεσης του ENY προκειμένου να διενεργηθεί μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης [3,13].

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ

Η ημικρανία μπορεί να προκαλέσει λειτουργική έκπτωση, αλλά ποικίλει σημαντικά ως προς τη συχνότητα και την ένταση από άτομο σε άτομο. Δεν είναι σαφές ποια κλινικά χαρακτηριστικά έχουν τις μεγαλύτερες επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής ενός ατόμου με ημικρανία, αν και στις περισσότερες μελέτες, η ένταση της κεφαλαλγίας εμφανίζεται ως ο βασικότερος καθοριστικός παράγων της σχετικής με την κεφαλαλγία αναπηρίας, ενώ επίσης συσχετίζεται, με το βαθμό κατάθλιψης και λοιπής ψυχικής συνοσηρότητας. Η συχνότητα της κεφαλαλγίας δε συσχετίσθηκε εμφανώς με την αναπηρία ή με ψυχολογικούς παράγοντες [14].

Η επιβάρυνση ως προς την λειτουργική έκπτωση που σχετίζεται με την κεφαλαλγία εξαρτάται σημαντικά από τον τρόπο μέτρησης που ακολουθούμε. Η κεφαλαλγία είναι μια από τις πιο συχνές διαταραχές του νευρικού συστήματος, ενώ αρκετοί από τους υποτύπους της –κεφαλαλγία τάσης, ημικρανία, αθροιστική κεφαλαλγία και τα αποκαλούμενα χρόνια σύνδρομα καθημερινής κεφαλαλγίας– προκαλούν σημαντική απώλεια λειτουργικότητας.

Πέρα από τις επιδημιολογικές διαφορές, η ίδια

η επιβάρυνση από την ημικρανία ποικίλει και αυτή σημαντικά στα διάφορα μέρη του κόσμου, καθώς υπάρχουν διαφορές ως προς τα γενετικά χαρακτηριστικά, τις κλιματικές συνθήκες, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τον τρόπο καθημερινής ζωής, αθλή και τη συνοσπρότητα.

Οι εκτιμήσεις αναπηρίας λόγω νόσου αποτελούν τον κύριο στόχο των μελετών Παγκόσμιας Επιβάρυνσης από Νόσο (Global Burden of Disease: GBD) που διεξάγονται επαναληπτικά από το 1990. Στο πλαίσιο των GBD, η αναπηρία μετράται σε έτη ζωής με αναπηρία (YLDs) και σε έτη απώλειας ζωής λόγω πρόωρης θνησιμότητας (YLLs). Οι μη μεταδοτικές παθήσεις που προκαλούν περισσότερο μείωση λειτουργικότητας παρά θνησιμότητα, όπως είναι η κεφαλαλγία, ουσιαστικά παραμένουν αόρατες σε μετρήσεις που βασίζονται μόνο στην θνησιμότητα και τη νοσοκομειακή νοσπρότητα. Το προσαρμοσμένο ως προς τη λειτουργικότητα έτος ζωής (DALY) καλύπτει αυτό το κενό, συνδυάζοντας τον πρόωρο θάνατο από μια πάθηση με μη θανατηφόρες συνέπειες αυτής στο σύνολο του προσδόκιμου ζωής και αποτελεί ένα διεπιστημονικό νόμισμα για χρήση μεταξύ γιατρών και οικονομολόγων της υγείας που αποφασίζουν για την ορθολογική κατανομή πόρων περίθαλψης. Τα DALY είναι η άθροιση των YLD και των YLLs. Καθώς η ημικρανία δεν έχει θνησιμότητα, η ιδιαιτερότητα που συνδέεται με αυτή, όπως και με άλλες λειτουργικές διαταραχές, είναι ότι νοσπρό φορτίο προέρχεται μόνο από προσαρμοσμένα απωλεσθέντα έτη ζωής [15].

Η ημικρανία εμφανίστηκε για πρώτη φορά στο GBD 2000 [16] και μέσα σε περίπου 13 χρόνια ανέβηκε στις τάξεις των κορυφαίων αιτιών των YLD παγκοσμίως, από το 19ο στο GBD 2000 [16] έως το έβδομο στο GBD 2010 [17,18] και το έκτο στο GBD 2013 [19,20], που επιβεβαίωσε τις διαταραχές κεφαλαλγίας συνολικά ως την τρίτη μεγαλύτερη αιτία των YDL.

Τα DALY που αφορούν την ημικρανία έχουν δείξει σταθερή αύξηση, ωστόσο αυτή δεν είναι ενδεικτική αυξανόμενου επιπολασμού. Το GBD εξαρτάται από τα διαρκώς εμπλουτιζόμενα δεδομένα από ολόκληρο τον κόσμο, ενώ και η επιδημιολογία της κεφαλαλγίας είναι μια αναπτυσσόμενη ακόμη επιστήμη [21].

Η πλήρωση των κενών ιδιαίτερα σε περιοχές εκτός της Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης έγινε η πρώτη προτεραιότητα της Παγκόσμιας Εκστρατείας κατά της Κεφαλαλγίας μετά την έναρξη της το 2004. Με εμπειρικά δεδομένα, που αντικατέστησαν πολλές από τις παραδοχές στις οποίες βασίζονται οι προηγούμενες εκτιμήσεις του GBD και με μια προσέγγιση για τον υπολογισμό του YLD με βάση τον επιπολασμό αντί της επίπτωσης και της διάρκειας όπως στο GBD 2000, οι εκτιμήσεις έγιναν δυνατές κατά χώρα και όχι από μεγάλες περιοχές του κόσμου.

Οι διαταραχές κεφαλαλγίας αντιπροσωπεύουν περισσότερα DALY από όλες τις άλλες νευρολογικές διαταραχές σε συνδυασμό (συμπεριλαμβανομένης

της άνοιας), παρά το γεγονός ότι δεν επιβαρύνουν τη θνησιμότητα [21]. Λόγω αυτού του γεγονότος, ο συγκριτικός αντίκτυπος των διαταραχών κεφαλαλγίας στη δημόσια υγεία αντιπροσωπεύεται από τα YLD.

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται συγκριτικά τα έτη με αναπηρία (YLDs) που αποδίδονται σε ημικρανία και στις κύριες διαταραχές κεφαλαλγίας συνολικά (ημικρανία, κεφαλαλγία τάσης και κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών) ανά φύλο, ηλικία και περιοχή παγκοσμίως, με βάση τη GBD 2015.

Στην Ελλάδα, όπως και στις άλλες νοτιοευρωπαϊκές χώρες, δεν διαπιστώνονται σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές στις πρόσφατες συγκριτικές μελέτες, τόσο ως προς την ημικρανία όσο και ως προς άλλες σημαντικές νευρολογικές νόσους [22].

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ημικρανία αποτελεί μείζονα παράγοντα κακής δημόσιας υγείας σε όλες τις χώρες, το κλίμα και τους πολιτισμούς. Ο Πίνακας 1 δείχνει ότι κατατάσσεται σταθερά στην πέμπτη έως την όγδοη θέση μεταξύ των κορυφαίων αιτιών αναπηρίας σε όλες τις περιοχές του κόσμου. Περαιτέρω, η αντίληψη ότι η ημικρανία είναι μια ασθένεια που επηρεάζει κατά προτίμηση τα πλούσια βιομηχανικά έθνη διαλύεται από τη σύγκριση μεταξύ των χωρών με χαμηλό και υψηλό εισόδημα.

Αξίζει να προστεθεί εδώ ότι η GBD λαμβάνει υπόψη επί του παρόντος μόνο το βάρος της αναπηρίας που συνδέεται με την οξεία φάση (κρίση) των διαταραχών κεφαλαλγίας, ενώ υπάρχουν ενδείξεις και μεσοκρικής επιβάρυνσης σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ημικρανία [23]. Η σημασία του μεσοκρικής φορτίου είναι ότι, παρόλο που μπορεί να είναι σε σχετικά χαμηλό επίπεδο, εμφανίζεται για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους από το κριτικό φορτίο.

Αν και δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σύνδεσης, όπως και οι πιθανοί μηχανισμοί, η συσχέτιση της ημικρανίας με ψυχιατρική και καρδιαγγειακή συνοσπρότητα είναι επιβεβαιωμένη στη βιβλιογραφία. Οι διαταραχές άγχους και διάθεσης έχουν υψηλό επιπολασμό στον πληθυσμό των πασχόντων από ημικρανία και σχετίζονται με σοβαρότερο αντίκτυπο στην ένταση των συμπτωμάτων και τη λειτουργικότητα [24]. με ποσοστά κατάθλιψης, άγχους και μετατραυματικής διαταραχής της τάξης του 41-47%, 51-58% και 9-43%, αντίστοιχα, ενώ συχνή φαίνεται πως είναι η αναφορά ψυχοπαιστικού συμβάντος της παιδικής ηλικίας (58%) και κακοποίησης στην ενήλικη ζωή (33%) [25].

Τέλος, σύμφωνα με όλες τις πρόσφατες μελέτες, η ημικρανία συσχετίζεται με καρδιαγγειακή συνοσπρότητα. Ενδεικτικά, πρόσφατη προοπτική και βασισμένη στον πληθυσμό μελέτη διάρκειας 8 ετών από τη Δανία επί 51.000 πασχόντων και δεκαπλάσιων μαρτύρων έδειξε αύξηση του σχετικού κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου, ισχαιμικού ΑΕΕ, αιμορραγικού ΑΕΕ, φλεβικού θρομβοεμβολισμού και κοιλιακής μαρμαρυγής [26].

Πίνακας 1. Έτη με αναπηρία (YLDs) που αποδίδονται σε ημικρανία και σε κύριες διαταραχές κεφαλαλγίας συνολικά (ημικρανία, κεφαλαλγία τάσης και κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών) ανά φύλο, ηλικία και περιοχή (προσαρμογή) [21]

Περιοχή	Φύλο	Ηλικιακό Φάσμα	YLDs ανά 100,000		Ποσοστό επί του συνόλου		Θέση ταξινόμησης	
			Ημικρανία	Κεφαλαλγία	Ημικρανία	Κεφαλαλγία	Ημικρανία	Κεφαλαλγία
Παγκόσμια	Αμφότερα	Όλοι	446	601	4,17	5,61	7	6
		15-49	615	813	6,16	8,13	3	3
		50-69	495	732	3,03	4,67	8	6
	Άντρες	Όλοι	311	438	3,09	4,35	8	7
		15-49	432	597	4,70	6,49	3	3
		50-69	324	516	2,05	3,25	13	6
	Γυναίκες	Όλοι	584	767	5,15	6,76	4	5
		15-49	805	1,036	7,46	9,59	3	3
		50-69	659	940	3,91	5,58	7	6
Δυτική Ευρώπη	Αμφότερα	Όλοι	580	783	4,69	6,32	5	4
Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και Κεντρική Ασία			515	778	4,25	6,41	6	4
Βόρεια Αφρική και Μέση Ανατολή			498	702	4,83	6,80	5	3
Νότια Ασία			569	730	5,11	6,55	5	5
Νοτιοανατολική και Ανατολική Ασία και Ωκεανία			334	443	3,39	4,48	8	7
Υψηλού εισοδήματος Ασία και Ειρηνικός			434	607	3,82	5,34	5	5
Υψηλού εισοδήματος Βόρεια Αμερική			473	646	3,68	5,01	8	6
Λατινική Αμερική και Καραϊβική			497	688	4,89	6,76	7	4
Υποσαχάρια Αφρική			312	449	3,12	4,27	6	6

Βιβλιογραφία

1. International Classification of Headaches-III. <https://www.ichd-3.org/>, Τελευταία προσπέλαση 21/3/2018.
2. Becker WJ, Findlay T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Taenzer P. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician*. 61(8):670-9, 2015.
3. De Luca G.C., Bartleson J.D. When and How to Investigate the Patient with Headache. *Semin Neurol* 30:131-144, 2010.
4. Dzierwas R, Konrad C, Drager B, et al. Cervical artery dissection – clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 250(10):1179-1184, 2003.
5. Duarte J, Sempere AP, Delgado JA, Naranjo G, Sevillano MD, Claverá LE. Headache of recent onset in adults: a prospective population-based study. *Acta Neurol Scand* 94(1):67-70, 1996.
6. Dodick DW. Thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(1):6-11, 2002.
7. Pascual J, Gonzalez-Mandly A, Martin R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain* 9(5):259-266, 2008.
8. Menon R, Bushnell CD. Headache and pregnancy.

- Neurologist 14(2):108-119, 2008.
9. Edmeads J. Headaches in older people. How are they different in this age-group? *Postgrad Med* 101(5):91-94, 98-100, 1997.
 10. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 287(1):92-10179, 2002.
 11. Cohen AS, Kaube H. Rare nocturnal headaches. *Curr Opin Neurol* 17(3):295-299, 2004.
 12. Sandrini G, Friberg L, Janig W, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *Eur J Neurol* 11(4): 217-224, 2004.
 13. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 342(1): 29-36, 2000.
 14. Robbins MS, Lipton RB. The Epidemiology of Primary Headache Disorders. *Semin Neurol* 30:107-119, 2010.
 15. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *Headache Pain* 17(1): 104, 2016.
 16. World Health Organization. The world health report 2001. Geneva: WHO 2001 pp. 19-45, 2001.
 17. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380:2163-2196, 2012
 18. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. *J Headache Pain* 14:1, 2013.
 19. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 16:58, 2015.
 20. Stovner LJ, Al Jumah M, Birbeck GL, et al. The methodology of population surveys of headache prevalence, burden and cost: Principles and recommendations from the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 15:5, 2014.
 21. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1603-1658, 2016.
 22. Raggi A, Leonardi M. Burden and cost of neurological diseases: a European North-South comparison. *Acta Neurol Scand* 132(1):16-22, 2015.
 23. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Láinez JMA, Steiner TJ et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain* 17:9, 2016.
 24. Seng EK, Seng CD. Understanding migraine and psychiatric comorbidity. *Curr Opin Neurol* 29(3):309-13, 2016.
 25. Minen MT Migraine and its psychiatric comorbidities., Begasse De Dhaem O, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(7):741-9, 2016.
 26. K Adelborg, S Komjáthiné Szépligeti, L Holland-Bill, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 360, 2018.

δραστηριότητες
συνεδριολο-
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

2018

- ❖ **10-12 October 2018: ECTRIMS**, Berlin, Germany
- ❖ **17-20 October 2018: 11th World Stroke Congress, World Stroke Organization**, Canada
- ❖ **18-21 Οκτωβρίου 2018: 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας**, Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Ηράκλειο Κρήτης
- ❖ **1-4 Νοεμβρίου 2018: 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων**, Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη
- ❖ **23-25 Νοεμβρίου 2018: Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο: Ύπνος - Εγρήγοραση: Ευεξία - Λειτουργικότητα - Ασφάλεια**, Ελληνική Εταιρεία για την Προαγωγή της Ψυχιατρικής και των Συναφών Επιστημών, Ναύπλιο
- ❖ **24 Νοεμβρίου 2018: 3^η Επιστημονική Ημερίδα με θέματα: Μέρος Α': Αναστρέψιμες Άνοιες Μέρος Β': Θεραπευτικές και Διαιτητικές Παρεμβάσεις στην Άνοια**, Νευρολογική Κλινική, Ιατρείο Άνοιας, ΓΝΘ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- ❖ **26-27 Ιανουαρίου 2019: Σχολείο Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας**
- ❖ **9-10 Μαρτίου 2019: Σχολείο Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας**
- ❖ **16-19 Μαΐου 2019: 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, Ξενοδοχείο Άθως Παλάς, Χαλκιδική
- ❖ **22-24 May, 2019, The 5th European Stroke Organisation Conference, ESOC 2019**, Milan, Italy,
- ❖ **29 June - 2 July, 5th Congress of the European Academy of Neurology**