

Tratamentul cefaleei de tensiune

L. Bendtsen¹, S. Evers², M. Linde³, D. D. Mitsikostas⁴, G. Sandrini⁵ si J. Schoenen⁶

¹ Spitalul Glostrup, Universitatea din Copenhaga, Copenhaga, Danemarca; ² Universitatea din Munster, Munster, Germania; ³ Universitatea din Gothenburg și Spitalul St. Olav, Trondheim Norvegia și Universitatea Norvegiana de Știință și Tehnologie, Trondheim, Norvegia; ⁴ Spitalul Naval din Athena, Athena, Grecia; ⁵ Universitatea Catolica IRCCS din Pavia, Pavia, Italia; ⁶ Universitatea din Liege, Liege, Belgia

Obiective

Aceste ghiduri au scopul de a oferi recomandări bazate pe dovezi pentru tratamentul medicamentos acut și profilactic al cefaleei de tensiune (CT). În plus, aceste ghiduri urmăresc să ofere o scurtă descrierea terapierii non-medicamentoase ale CT bazându-se pe cele mai bune studii controlate, revizii și meta-analize, întrucât cantitatea vastă de rapoarte necontrolate referitoare la tratamentele non-medicamentoase nu va fi luată în considerare. Este inclusă o scurtă descriere clinică a sindroamelor cefalgice. Definițiile urmăresc criteriile Societății Internaționale pentru Studiul Cefaleei (IHS) [1].

Generalități

Cefaleea tensională este clasificată în trei subtipuri în funcție de frecvența cefaleei: CT rară, episodică (mai puțin de o zi de cefalee pe lună), CT frecventă, episodică (1-14 zile de cefalee pe lună) și cefalee cronică (≥ 15 zile pe lună) [1] (Tabel 16.1). Această clasificare poate părea artificială dar s-a dovedit a fi foarte eficientă din diverse motive. În primul rând, impactul asupra calității vieții diferă considerabil între subtipuri. O persoană cu cefalee zilnică din momentul trezirii, ce persistă până la culcare, lună de lună este invalidată. La cealaltă extremă, o durere blândă, o dată la câteva luni are un impact foarte mic asupra sănătății sau asupra capacității funcționale și necesită puțină sau deloc îngrijire medicală. În al doilea rând, mecanismele fiziopatologice pot diferi semnificativ între subtipuri; mecanismele periferice sunt probabil cele mai importante în CT episodică, pe când mecanismele centrale ale durerii sunt pivot în CT cronică [2]. În al treilea rând, tratamentele diferă între subtipuri, tratamentele simptomatice și profilactice fiind mai potrivite pentru CT episodică și respectiv cronică. Așadar, un diagnostic precis este obligatoriu și ar trebui stabilit folosind un jurnal al cefaleei completat pentru cel puțin 4 săptămâni.

Recomandările din această lucrare sunt bazate pe dovezi științifice din studii clinice și pe consensurile experților din grupul de lucru respectiv al Federației Europene a Societăților de Neurologie (EFNS). Aspectele legale ale prescrierii medicamentelor și disponibilitatea medicamentelor în diferite țări europene nu va fi luată în considerare. Definițiile nivelurilor de recomandare respectă criteriile EFNS [4]. Pe scurt, un nivel A de evidență (stabilit ca eficient, ineficient sau dăunător) necesită cel puțin un studiu convingător clasă I sau cel puțin două studii consistente, convingătoare clasă II. Un nivel B de evidență (probabil eficient, ineficient sau dăunător) necesită cel puțin un studiu convingător clasă II sau o dovadă copleșitoare de clasă III, pe când un nivel C de evidență (posibil eficient, ineficient sau dăunător) necesită cel puțin două studii convingătoare clasă III [4].

În general, managementul non-farmacologic ar trebui întotdeauna luat în considerare în CT [5]. Când intră în discuție managementul farmacologic, regula generală este aceea că pacienții cu CT [1] sunt tratați cu medicamente simptomatice (acut), în timp ce medicamentele profilactice ar trebui luate în considerare pentru pacienții cu CT foarte frecventă, episodică și CT cronică. Analgezicele sunt adesea inefficiente la pacienții cu CT cronică. În plus, utilizarea lor frecventă produce riscul toxicității (ex. afecțiuni renale sau hepatice) precum și cefaleea datorată abuzului de medicamente [6].

Strategia de căutare

O căutare în literatură a fost efectuată utilizând bazele de date de referință MedLine, Science Citation Index și Cochrane Library; cuvintele cheie folosite au fost 'cefaleea de tensiune' (ultima căutare octombrie 2009). În plus, au fost luate în considerare o carte de review-uri [7] și recomandări de tratament ale Asociației Britanice pentru Studiul Cefaleei [8]. Au fost luate în considerare studii publicate în limba engleză și efectuate în rândul pacienților adulți (peste vârsta de 18 ani) cu criterii rezonabile proiectate pentru a distinge între CT și migrenă. Pentru tratamentele medicamentoase, studii placebo-control randomizate și trialuri comparând diferite tratamente au fost luate în considerare. Pentru terapiile non-medicamentoase s-au luat în considerare studii clinice controlate.

Metoda pentru a ajunge la un consens

Toți autorii au realizat o căutare independentă a datelor din literatură. Prima variantă a manuscrisului a fost scrisă de președintele grupului de lucru. Toți ceilalți membrii au citit prima variantă și au discutat schimbările prin email. Încă trei variante au fost apoi scrise de către președinte și de fiecare dată discutate prin email. Toate recomandările au trebuit să fie aprobate de toți membrii grupului de lucru în unanimitate. Istoricul strategiei de căutare și a găsirii unui consens și definirea nivelelor de recomandare folosite în această lucrare au fost descrise în recomandările EFNS [4].

Epidemiologie

Prevalența în timpul vieții a fost de 78% într-un studiu populațional din Danemarca, dar majoritatea au avut CT rară episodică (o zi pe lună sau mai puțin) fără nevoi speciale de îngrijiri medicale [9]. Cu toate acestea, 24-37% au avut CT de câteva ori pe lună, 10% au avut episoade săptămânale și 2-3% din populație a avut CT cronică de obicei durând mare parte din viață [9, 10].

Raportul femei:bărbați a CT e 5:4, indicând că, spre deosebire de migrenă, femeile sunt doar puțin mai mult afectate comparativ cu bărbații [11, 12]. Vârsta medie de debut a CT este mai mare ca în migrenă, și anume 25-30 de ani în studiile epidemiologice transversale [10]. Vârfurile de prevalență sunt între 30 și 39 de ani și scad puțin cu vârsta. Slaba auto-apreciere a sănătății, incapacitatea de relaxare după serviciu și somnul de câteva ore pe noapte au fost raportați ca factori de risc pentru dezvoltarea CT [13].

O revizie recentă în ceea ce privește prevalența globală și încărcătura cefaleei [11] a arătat că dizabilitatea CT ca și povară a societății a fost mai mare ca a migrenei, ceea ce indică că și costul total al CT este mai mare ca al migrenei. Două studii daneze au arătat că numărul

de zile de muncă pierdute în populație a fost de trei ori mai mare ca pentru migrenă [10,14] și un studiu american a arătat deasemenea că absenteismul determinat de CT e considerabil [15]. Povara e în mod particular mai mare pentru minoritatea care are comorbidități substanțiale și complicate[16].

Aspecte clinice

CT este caracterizată de o durere bilaterală, apăsătoare, cu caracter constrictiv de intensitate mică-moderată ce apare fie în episoade scurte cu durată variabilă (forma episodică), fie continuu (forma cronică). Cefaleea nu e asociată cu caracteristicile tipice migrenei precum vărsături, fotofobia sau fonofobia severă. În forma cronică numai una din cele două simptome însoțitoare sau greața ușoară sunt acceptate [1] (vezi tabelul 16.1). Datorită lipsei unor simptome de însoțire și a intensității relativ ușoare a durerii, pacienții sunt rareori sever incapacitați de durere. CT e cea mai lipsită de caracteristici dintre cefaleele primare și oricât de multe cefalee secundare ar putea mima CT, diagnosticul de CT necesită excluderea altor afecțiuni organice.

Tabel 16.1 Criterii de diagnostic ale cefaleei de tensiune din clasificarea IHS [1].

2.1 Cefaleea de tensiune rară, episodică

- A. Cel puțin 10 episoade cu o frecvență de < de o zi pe lună în medie (<12 zile pe an) și îndeplinind criteriile B-D
- B. Cefaleea durează între 30 minute și 7 zile
- C. Cefaleea are cel puțin două din următoarele caracteristici:
 - (1) localizare bilaterală
 - (2) caracter de presiune/strângere (non-pulsatil)
 - (3) intensitatea durerii ușoară-moderată
 - (4) nu e agravată de activitatea fizică obișnuită precum mersul sau urcatul scărilor
- D. Ambele din următoarele:
 - (1) fără greață sau vărsătură (anorexia poate surveni)
 - (2) nu mai mult de una din fotofobie sau fonofobie
- E. Nu e atribuită unei alte patologii

2.2 Cefaleea de tensiune frecventă, episodică

La fel cu 2.1 cu excepția:

- A. Cel puțin 10 episoade cu o apariție ≥ 1 dar <15 zile pe lună pentru cel puțin 3 luni (≥ 12 și <180 zile pe an) și îndeplinind criteriile B-D

2.3 Cefaleea de tensiune cronică

La fel cu 2.1 cu excepția:

Cefaleea cu o apariție ≥ 15 zile pe lună în medie pentru > 3 luni (≥ 180 zile pe an) și îndeplinind criteriile B-D

B. Cefaleea durează ore sau poate fi continuă

D. Ambele din următoarele:

- (1) nu mai mult de una din fotofobie sau fonofobie sau discretă greață
- (2) fără greață moderată sau severă sau vărsături

Diagnostic

Diagnosticul CT se bazează pe istoricul tipic al pacientului și un examen neurologic normal. Un diagnostic corect ar trebui stabilit folosind un jurnal al durerii înregistrat pentru ultimele 4 săptămâni. Problema diagnostică cea mai des întâlnită este aceea de a discrimina între CT și migrena ușoară. Dacă cefaleea e strict unilaterală trebuie luată în discuție și entitatea cefaleea cervicogenă [17]. Jurnalul poate deasemenea dezvălui triggerii și supramedicația, și va stabili punctul de referință față de care să se măsoare eficacitatea tratamentului. Identificarea unui aport crescut de analgezice este esențială deoarece abuzul medicamentos necesită tratament specific [6].

Sunt necesare investigații paraclinice, în special imagistică cerebrală dacă este suspectată o cefalee secundară (ex. dacă caracteristicile cefaleei sunt atipice), dacă istoricul atacurilor cefalalgice se modifică sau dacă sunt prezente anomalii neurologice persistente sau psihopatologice. Comorbidități semnificative, ex anxietate sau depresie trebuie identificate și tratate concomitent. Complanța redusă la tratamentul profilactic poate fi o problemă în CT cronică la fel cum este și în migrenă [18]. Trebuie explicat pacientului că CT frecventă poate fi rareori vindecată, dar că o îmbunătățire semnificativă poate fi adesea obținută cu combinația de tratament medicamentos și non-medicamentos.

Tratamentul medicamentos acut al CT

Terapia medicamentoasă acută se referă la tratamentul individual al atacului cefalalgic la pacienții cu CT episodică sau cronică. Majoritatea cefaleelor la pacienții cu CT episodică sunt ușoare spre moderate și pacienții pot să își administreze analgezice simple (paracetamol sau aspirină) sau antiinflamatoare nonsteroidiene. Eficacitatea analgezicelor simple tinde să scadă cu creșterea frecvenței durerilor. La pacienților cu CT cronică cefaleea este adesea asociată cu stresul, anxietatea și depresia, și de obicei analgezicele simple sunt inefficiente și trebuie folosite cu prudență din cauza riscului de apariție a cefaleei de supramedicație la o utilizare regulată a analgezicelor simple de peste 14 zile pe lună sau triptani și combinații de analgezice pentru mai mult de 9 zile pe lună [19]. Alte intervenții precum tratamentele non-medicamentoase și farmacoterapia profilactică ar trebui luate în considerare.

Efectul terapiei acute în CT a fost examinat în multe studii, acestea folosind numeroase metode diferite pentru măsurarea eficacității. Ghidurile pentru studiile medicamentoase în CT ale Societății Internaționale de Cefalee recomandă dispariția durerii după 2 ore ca primă măsură de eficacitate [20]. Aceasta a fost folosită în câteva studii în timp ce multe studii au folosit alte măsurători pentru eficacitate precum diferența de intensitate a durerii, timpul până la o ameliorare semnificativă. Acest lucru face compararea studiilor dificilă.

Analgezicele simple și AINS

Paracetamol 1000 mg a fost semnificativ mai eficient ca placebo în majoritatea [21-27] dar nu toate [28,29] studiile, în timp ce trei studii nu au găsit nici un efect semnificativ al paracetamolului 500-650 mg comparat cu placebo [21, 28, 30].

Aspirina a fost în mod repetat raportată ca fiind mai eficientă ca placebo în doze de 1000 mg [21, 31, 32], 500-650 mg [21, 32-34] și 250 mg [32]. Un studiu nu a găsit nici o diferență în eficacitatea dintre aspirina solidă și efervescentă [34].

Ibuprofen 800 mg [33], 400 mg [24, 25, 33, 35, 36] și 200 mg [37] este mult mai eficient ca placebo, la fel și ketoprofen 50 mg [28, 37], 25 mg [27, 29, 37] și 12.5 mg [29]. Un studiu nu poate demonstra un efect semnificativ al ketoprofenului 25 mg posibil din cauza unui număr mic de pacienți [28]. Diclofenac 25 mg și 12.5 mg a fost raportat ca eficient [35], în schimb nu există studii pentru dozele mai mari de 50-100 mg care să dovedească eficacitatea lor în migrenă. Naproxen 375 mg [26] și 550 mg [30, 38] și metamizole 500 mg și 1000 mg [31] s-au dovedit de asemenea a fi eficiente. Acesta din urmă nu e disponibil în multe țări, deoarece poartă un minim (aproape absent) risc de a cauza agranulocitoză. Tratamentul cu injecții intramusculare cu ketorolac 60 mg într-un departament de urgență a fost raportat ca fiind eficient [39].

Doza optimă

Există doar câteva studii care să investigheze doza ideală pentru medicamentele folosite în terapia acută a CT. Un studiu a demonstrat o corelație semnificativă doză-răspuns la aspirină, cu doza de 1000 mg ca fiind superioară dozei de 500 mg și cea de 500 mg superioară dozei de 250 mg [32]. Ketoprofen 25 mg tinde să fie mai eficient ca 12.5 mg [29], în timp ce alte studii au găsit efecte similare între dozele de 25 și 50 mg de ketoprofen [37]. Paracetamol 1000 mg pare să fie superior celui de 500 mg, deoarece numai prima doză s-a demonstrat a fi eficientă. În caz de lipsă a dovezilor ar trebui aleasă cea mai eficientă doză a unui medicament bine tolerată de către pacient. Sugestii ale dozelor sunt prezentate în tabelul 16.2.

Tabel 16.2 Medicamente recomandate pentru tratamentul cefaleei tensionale			
Substanța	Doza (mg)	Nivelul de recomandare	Comentarii
Ibuprofen	200-800	A	Reacții adverse gastrointestinale, risc de sângerare
Ketoprofen	25	A	Reacții adverse la fel cu cele pentru Ibuprofen
Aspirină	500-1000	A	Reacții adverse la fel cu cele pentru Ibuprofen
Naproxen	375-550	A	Reacții adverse la fel cu cele pentru Ibuprofen
Diclofenac	12.5-100	A	Reacții adverse la fel cu cele pentru Ibuprofen, doar dozele de 12.5-25 mg au fost testate în cefaleea tensională.
Paracetamol	1000 (oral)	A	Risc mai mic de reacții adverse gastrointestinale comparativ cu AINS.
Combinații de cafeină	65-200	B	^a
Nivelul de recomandare ia în considerare reacțiile adverse și consistența studiilor. Există dovezi rare pentru dozele optime. Trebuie aleasă cea mai eficientă doză a unui medicament bine tolerat de pacient.			
^a Combinațiile cu cafeina 65-200 mg cresc eficacitatea ibuprofenului [40] și paracetamolului [23,41], dar posibil și riscul			

de a dezvolta cefalee de supramedicație [42, 43]. Nivelul de recomandare al combinațiilor de medicamente conținând cafeina este prin urmare nivelul B.

Comparație a analgezicelor simple

Cinci studii au raportat AINS ca fiind semnificativ mai eficiente ca paracetamolul [24, 25, 28-30], în timp ce 3 studii nu au putut demonstra o diferență [21, 26, 27]. Cinci studii au comparat eficacitatea diferitelor AINS, și nu a fost posibil să se demonstreze o superioritate clară a unui anumit drog [31, 33, 35, 37, 44].

Reacții adverse

O analiză amănunțită a tratamentului medicamentos acut al CT nu a putut detecta nicio diferență a evenimentelor adverse între paracetamol și AINS sau între aceste droguri și placebo [45]. Totuși, este bine cunoscut faptul că AINS au mai multe efecte adverse gastrointestinale ca paracetamolul, în timp ce utilizarea de cantități mari de paracetamol poate cauza disfuncție hepatică. Printre AINS, ibuprofen pare să aibă cel mai favorabil profil de siguranță [45].

Combinațiile analgezice

Eficacitatea analgezicelor simple și a AINS e crescută de asocierea cafeinei 64-200 mg [22, 23, 40, 41, 46, 47]. Nu există studii comparative care să examineze eficacitatea combinației cu codeină. Este bine cunoscut în clinică faptul că sevrajul cafeinei poate cauza cefalee și cefalee cronică zilnică a fost raportată în asociere cu utilizarea fără prescripție a produselor ce asociază cafeină [42]. Prin urmare este probabil ca și combinațiile de analgezice simple sau AINS cu cafeină să producă mai degrabă cefalee prin abuz medicamentos față de analgezicele simple sau AINS singure. Până la apariția altor dovezi recomandăm ca analgezicele simple și AINS să fie medicamentele de primă linie și combinații ale acestora cu cafeina să fie medicație de linia a doua pentru tratamentul acut al CT. Combinațiile de analgezice simple cu codeina și barbituricele nu ar trebui folosite, deoarece acestea din urmă cresc riscul de apariție a cefaleei medicamentoase [42].

Triptanii, miorelaxantele și opioidele

Triptanii au fost raportați a fi eficienți pentru tratamentul cefaleelor intermitente [48], care adesea sunt migrene ușoare [49], la pacienții cu migrene. Triptanii nu au cel mai probabil un efect relevant clinic la pacienții cu CT [50, 51] și nu pot fi recomandați. Miorelaxantele nu au fost demonstrate a fi eficiente în CT episodică [52]. Utilizarea opioidelor crește riscul de a dezvolta cefalee de abuz medicamentos [42]. Opiodele nu sunt recomandate pentru tratamentul CT.

Concluzii

Analgezicele simple și AINS sunt pilonii în terapia acută a CT (vezi tabelul 16.2). Paracetamolul 1000 mg e probabil mai puțin eficient ca AINS, dar are un profil de siguranță gastric mai bun [53]. Ibuprofen 400 mg poate fi recomandat ca medicament de elecție printre AINS datorită profilului de siguranță gastrointestinal favorabil comparativ cu alte AINS [53]. Combinațiile de analgezice conținând cafeină sunt mai eficiente ca analgezicele simple sau

AINS singure, dar sunt considerate de către unii experți [43] ca fiind mai probabile în inducerea cefaleei de abuz medicamentos. Clinicienii trebuie să fie conștienți de existența riscului de a dezvolta cefalee de supra-medicație ca și rezultat al folosirii frecvente și excesive a tuturor tipurilor de analgezice în terapia acută [6]. Triptanii, miorelaxantele și opioidele nu joacă un rol în tratamentul CT.

Deși analgezicele simple și AINS sunt eficiente în CT episodică, gradul de eficiență trebuie să fie pus în perspectivă. De exemplu, proporția de pacienți care au fost fără durere la 2 ore după tratamentul cu paracetamol 1000 mg, naproxen 375 mg și placebo a fost de 37%, 32% și respectiv 26% [26]. Ratele corespunzătoare de paracetamol 1000 mg, ketoprofen 25 mg și placebo au fost de 22%, 28% și 16% în alte studii, cu 61%, 70% și 36% din participanți raportând un efect favorabil notabil [27]. Astfel, eficacitatea este modestă și există cu siguranță loc pentru un tratament acut mai bun al CT episodice.

Recomandări

Analgezicele simple și AINS sunt recomandate pentru tratamentul CT episodice. Combinațiile de analgezice ce conțin cafeină sunt droguri de linia a doua. Este crucial să fie evitată utilizarea frecventă și excesivă a analgezicelor pentru a preveni dezvoltarea cefaleei de abuz medicamentos.

Tratamentul profilactic medicamentos al CT

Farmacoterapia profilactică ar trebui luată în considerare la pacienții cu CT cronică, și poate fi luată, de asemenea, în considerare la pacienții cu episoade foarte frecvente de CT. Trebuie ținut cont de comorbiditățile asociate, ex supraponderabilitatea sau depresia. Pentru mulți ani a fost folosit antidepresivul triciclic amitriptilina. Mai târziu, alte antidepresive, AINS, miorelaxante, anticonvulsivante și toxina botulinică au fost testate în CT cronică. Efectul profilactic al medicamentelor în CT a fost examinat în surprinzător de puține studii placebo controlate, care au folosit metode diferite de măsurare a eficacității. Ghidurile pentru studiile medicamentoase în CT de la IHS recomandă ca zilele fără cefalee sau aria de sub curba cefaleei (AUC) să fie folosite ca măsuri de siguranță primare [20]. Acești parametri au fost utilizați în câteva studii, în timp ce alte studii au folosit alte metode de măsurare a eficacității precum reducerea durerii de la valoarea inițială, intensitatea cefaleei. Aceasta face dificilă comparația între studii.

Amitriptilina

Lance și Curan [54] au raportat amitriptilina 10-25 mg de trei ori pe zi ca fiind eficientă, în timp ce Diamond și Bahes [55] au găsit amitriptilina 10 mg/zi, dar nu 60 mg/zi ca fiind eficientă. Amitriptilina 75 mg/zi a fost raportată a reduce durata cefaleei în ultima săptămână într-un studiu de 6 săptămâni [56], în timp ce într-un studiu nu a existat nici o diferență a eficienței între amitriptilina 50-75 mg/zi sau amitriptilinoxid 60-90 mg/zi și placebo [57]. Totuși, în plus, frecvența efectelor adverse a fost similară pentru amitriptilină și placebo în studiul de mai sus. Inabilitatea de a detecta efectele adverse bine-cunoscute ale amitriptilinei sugerează o sensibilitate redusă a studiului din motive care rămân obscure. Bendtsen *et al.*

[58] a găsit că amitriptilina 75 mg în doză zilnică reduce AUC (calculată ca și durata cefaleei ori intensitatea cefaleei) cu 30% comparativ cu placebo, ceea ce a fost înalt semnificativ. Holroyd și colegii [59] au tratat pacienții cu antidepresive (83% au primit amitriptilină în doză medie 75 mg/zi și 17% au primit nortriptilină în doză medie 50 mg/zi) și au comparat aceste tratamente cu terapia prin managementul stresului și combinația între managementul stresului cu tratamentul antidepresiv. După 6 luni, toate cele trei tratamente au redus severitatea cefaleei cu aproximativ 30% mai mult ca placebo, ceea ce a fost înalt semnificativ.

Alte antidepresive

Antidepresivul triciclic clomipramina 75-150 mg zilnic [60] și antidepresivul tetraciclic maprotilina 75 mg/zi [61] și mianserina 30-60 mg/zi [60] au fost raportate ca fiind mai eficiente decât placebo. Interesant, câteva din antidepresivele noi, mai selective, cu acțiune pe serotonină și noradrenalină, par să fie la fel de eficiente ca amitriptilina, cu avantajul că sunt tolerate în doze necesare pentru tratamentul concomitent al depresiei. Astfel, mirtazapina, antidepresivul noradrenergic și serotoninergic specific 30 mg/zi reduce indexul cefalalgic cu 34% mai mult ca placebo la pacienții dificil de tratat fără depresie, inclusiv pacienți care nu au răspuns la amitriptilină [62]. Eficacitatea mirtazapinei a fost comparabilă cu a amitriptilinei, fapt raportat de același grup [58]. O analiză sistematică a concluzionat că cele două tratamente pot fi la fel de eficiente pentru tratamentul CT cronice [63]. Inhibitorul de recaptare al serotoninei și noradrenalinei, venlafaxina 150 mg/zi [64] reduce zilele cu cefalee de la 15 pe lună la 12 pe lună într-un grup mixt de pacienți cu CT cronică sau episodică frecventă. Doza mică de mirtazapină 4.5 mg/zi singură sau în combinație cu ibuprofen 400 mg/zi nu a fost eficientă în CT cronică. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) citalopram [58] și sertralina [65] nu au fost găsiți a fi mai eficienți ca placebo. SSRIs au fost comparați cu alte antidepresive în șase studii, care au fost revizuite într-o analiză Cochrane care a concluzionat că SSRIs sunt mai puțin eficiente ca antidepresivele triciclice pentru tratamentul cronic al CT [66].

Alți agenți

Au existat rezultate controversate pentru tratamentul cu miorelaxantul tiazidină [61, 67], în timp ce antagonistul NMDA (acidul N-metil-D-aspartic), memantina, nu a fost eficient [68]. Toxina botulinică a fost intens studiată [69-79]. Într-o revizie sistematică s-a concluzionat că este probabil să fie ineficientă sau nocivă pentru tratamentul CT [63]. Efectul profilactic al aportului zilnic de analgezice simple nu a fost evaluat în studii care să aibă acest obiectiv ca și parametru primar de eficacitate, dar analize explicative au indicat că ibuprofenul 400 mg/zi nu a fost eficient într-un studiu [80]. Dimpotrivă, ibuprofenul a intensificat cefaleea comparativ cu placebo, indicând un posibil debut precoce al cefaleei prin abuz medicamentos [80]. Topiramatul [81] și buspirona [82] au fost raportate ca fiind eficiente în studii deschise.

Concluzii

Amitriptilina are un efect profilactic relevant la pacienții cu CT cronică și ar trebui aleasă ca medicament de primă linie (Tabel 16.3) Mirtazapina sau venlafaxina sunt probabil eficiente în timp ce antidepresivele triciclice sau tetraciclice mai vechi, clomipramina, maprotilina și

mianserina pot fi eficiente. O revizie sistematică recentă [63] a concluzionat că amitriptilina și mirtazapina sunt singurele forme de tratament care pot fi considerate a avea dovezi benefice pentru tratamentul CT cronice. Totuși, ultima căutare a fost efectuată în 2007 înainte de publicării studiului cu venlafaxina [64].

Tabel 16.3 Medicamente recomandate în tratamentul profilactic al cefaleei tensionale. Nivelul de recomandare ia în considerare efectele adverse și numărul și calitatea studiilor.

Substanța	Doza zilnică (mg)	Nivelul de recomandare
<i>Medicamente de primă linie</i>		
Amitriptilina	30-75	A
<i>Medicamente de linia a doua</i>		
Mirtazapina	30	B
Venlafaxina	150	B
<i>Medicamente de linia a treia</i>		
Clomipramina	75-150	B
Maprotilina	75	B
Mianserina	30-60	B

Amitriptilina trebuie inițiată în doze mici (10-25 mg/zi) și titrată cu 10-25 mg săptămânal până ce pacientul are un efect bun terapeutic sau apar reacțiile adverse. Este important ca pacienții să fie informați de faptul că acesta este un agent antidepresiv dar că are acțiune independentă asupra durerii. Doza de întreținere este în general 30-75 mg zilnic administrată cu 1-2 ore înainte de culcare pentru a evita orice efect advers sedativ. Efectul nu este corelat cu prezența depresiei [58]. Un efect semnificativ al amitriptilinei poate fi observat deja din prima săptămână la doza terapeutică [58]. Este așadar indicată schimbarea cu altă terapie profilactică dacă pacientul nu răspunde după 4 săptămâni de menținere a dozei. Efectele adverse ale amitriptilinei includ uscăciunea gurii, somnolență, amețea, constipație și creștere în greutate. Mirtazapina, ale cărei reacții adverse majore sunt amețea și creșterea în greutate, sau venlafaxina, ale cărei reacții adverse principale sunt vărsăturile, greața, amețea și scăderea libidoului, ar trebui luate în considerare dacă amitriptilina nu e eficientă sau nu e tolerată. Întreruperea ar trebui încercată la fiecare 6-12 luni. Clinicianul trebuie să țină cont de faptul că eficacitatea terapiei profilactice în CT este adesea modestă, și că beneficiul trebuie să depășească riscurile.

Recomandări

Amitriptilina este un medicament de elecție pentru tratamentul profilactic al CT. Mirtazapina și venlafaxina sunt medicamente de linia a doua.

Tratamentul non-medicamentos al CT

Informații legate de factorii declanșatori, conștientizarea și identificarea factorilor declanșatori

Managementul non-medicamentos trebuie luat în considerare pentru toți pacienții cu CT și este utilizat pe scară largă (Tabel 16.4).

Tabel 16.4 Tratamente non-medicamentoase pentru cefaleea tensională

Tratament	Nivel de recomandare
<i>Tratamente psihocomportamentale</i>	
EMG biofeedback	A
Terapia cognitiv-comportamentală	C
Tehnici de relaxare	C
Fizioterapie	C
Acupunctură	C
Nivelul de recomandare ia în considerare numărul și calitatea studiilor	

Totuși, dovezile științifice pentru eficacitatea majorității modalităților de tratament sunt rare [83-86]. Însuși faptul în sine că clinicianul abordează problema cu seriozitate poate avea un efect terapeutic, în special dacă pacientul este îngrijorat asupra unei afecțiuni grave, ex. tumoră cerebrală și poate fi reasigurat printr-o examinare detaliată. Identificarea factorilor declanșatori trebuie realizată, deoarece îndepărtarea factorilor trigger poate fi un beneficiu [87]. Cei mai frecvenți factori trigger raportați ai CT sunt stresul (mental sau fizic), mese neregulate sau necorespunzătoare, aport crescut de cafea sau sevrajul la cafea și băuturi ce conțin cafeină, deshidratarea, tulburările de somn, prea mult sau prea puțin somn, exercițiul fizic redus sau nepotrivit și problemele psihocomportamentale, ca și variațiile din timpul ciclului menstrual și substituția hormonală [88-90]. A fost demonstrat că stresul induce mai multe dureri de cap la pacienții cu CT cronică ca în cazul martorilor sănătoși probabil prin efecte hiperalgice pe căile deja sensibilizate [91].

Informația despre natura bolii este importantă. Se poate explica faptul că durerea musculară poate conduce la o dereglare a mecanismelor cerebrale de modulare a durerii [2, 92, 93], astfel că, stimuli în mod normal inofensivi sunt percepuți ca și dureroși, cu perpetuarea secundară a durerii musculare și a riscului de anxietate și depresie. Prognosticul pe termen lung a fost favorabil într-un studiu populațional epidemiologic cu timp de urmărire de 12 ani, deoarece aproximativ jumătate din toți indivizii cu CT frecventă sau cronică au avut remisia cefaleei [13]. Nu se știe dacă același lucru este valabil și pentru indivizii care cer consult medical.

Tratamentele psihocomportamentale

Un număr mare de strategii de tratament psihocomportamental a fost folosit pentru a trata CT cronică. Biofeedback-ul electromiografic, terapia cognitiv-comportamentală și tehnicile de relaxare au fost investigate cel mai mult. Totuși, doar câteva studii au fost controlate pentru a

avea suficientă putere statistică și măsurători clare în ceea ce privește rezultatul [85]. Hipnoterapia a fost raportată ca și eficientă [94] dar nu există nici o dovadă convingătoare pentru efectul ei în CT [85, 95].

Biofeedback-ul EMG

Scopul biofeedbackului EMG este să ajute pacientul să recunoască și să controleze tensiunea musculară prin furnizarea unui feedback continuu despre activitatea musculară. Tipic, sesiunile includ o fază de adaptare, o fază de bază, o fază de pregătire în care feedback-ul e furnizat și faza de auto-control în care pacientul practică controlul tensiunii musculare fără ajutorul feedback-ului [96]. O revizie recentă ce a inclus 11 studii a concluzionat că, din cauza unei puteri scăzute există dovezi contradictorii pentru a susține sau a respinge eficiența biofeedback-ului EMG comparativ cu placebo sau oricare alte tratamente [85]. Totuși, o meta-analiză recentă și amănunțită, incluzând 53 de studii, a concluzionat că biofeedbackul are un efect mediu-mare. Efectul a fost găsit a fi de lungă durată și potențat de asocierea cu terapia de relaxare [97]. Majoritatea studiilor au inclus biofeedback-ul EMG. Nu a existat posibilitatea elaborării unor concluzii de încredere în ceea ce privește efectul diferit între pacienții cu CT episodică sau cronică.

Terapia cognitiv-comportamentală

Scopul terapiei cognitiv-comportamentale este să învețe pacientul să identifice gândurile și concepțiile care generează stress și agravează durerile. Aceste gânduri sunt apoi provocate, și sunt luate în considerare instrucțiuni alternative de adaptare. O varietate de exerciții pot fi folosite pentru a contesta gânduri și concepții, inclusiv experiența adoptării perspectivei unei alte persoane asupra situației, generarea activă a unor alte posibile vizualizări ale situației și elaborarea unui experiment comportamental pentru a testa validitatea unei anumite convingeri [96]. Un studiu a dovedit că terapia cognitiv-comportamentală, tratamentul cu antidepressive triciclice și o combinație a celor două tratamente sunt mai bune ca placebo, fără nici o diferență semnificativă între tratamente [59], deși alt studiu nu a raportat nicio diferență între terapia cognitiv-comportamentală și amitriptilină [98]. Terapia cognitiv-comportamentală poate fi eficientă dar nu există nici o dovadă convingătoare [63, 85].

Tehnici de relaxare

Scopul tehnicilor de relaxare este să ajute pacientul să recunoască și să controleze tensiunea ce apare în cursul activităților zilnice. Tehnicile de relaxare implică o gamă de tehnici afective, cognitive și comportamentale, precum exercițiile de respirație și meditația. Tehnicile de relaxare au fost comparate cu lipsa tratamentului sau ctemporizarea tratamentului [99-103] și cu alte intervenții [104-107]. O revizie recentă a concluzionat că există dovezi contradictorii care susțin că relaxarea e mai bună decât lipsa oricărui tratament, temporizarea tratamentului sau decât placebo [85].

Concluzii

Biofeedbackul EMG are un efect în CT, în timp ce terapia cognitiv-comportamentală și tehnicile de relaxare posibil să nu aibă niciun efect în CT, dar la acest moment nu există nicio dovadă convingătoare care să susțină acest lucru [63, 85]. Aceste tratamente sunt relativ

consumatoare de timp, dar din păcate nu există ghiduri documentate pentru tratamentele psihocomportamentale necesare pentru fiecare pacient în parte. Astfel, până ce vor fi prevăzute dovezi științifice trebuie utilizat bunul simț. Astfel, este de exemplu, probabil ca terapia cognitiv-comportamentală să fie cea mai benefică pentru pacientul la care problemele psihocomportamentale sau afective joacă un rol major [96], în timp ce biofeedbackul și tehnicile de relaxare pot fi de preferat pentru pacientul tensionat.

Terapia fizică non-invazivă

Terapia fizică este larg folosită pentru tratamentul CT și include îmbunătățirea posturii, masajul, tehnici de manipularea coloanei, tratamentul oromandibular, programe de exerciții, împachetări calde și reci, stimulare cu ultrasunete și stimulare electrică, dar cele mai multe modalități nu au fost evaluate corespunzător [108]. Strategiile active de tratament sunt în general recomandate [108]. O revizie recentă a concluzionat că exercițiul poate avea o valoare pentru CT [109]. Carlson și colab. [110] a raportat un efect mai bun al fizioterapiei comparativ cu acupunctura. Un studiu controlat [111] combină diverse tehnici precum masajul, relaxarea și exercițiile realizate la domiciliu, și descoperă un efect modest. A fost raportat faptul că adăugarea exercițiului craniocervical la fizioterapia clasică a fost mai eficientă ca fizioterapia singură [112]. Un studiu recent nu a găsit nicio diferență de lungă durată printre tehnicile de relaxare, exercițiul fizic și acupunctura [113]. Manipularea coloanei nu are niciun efect în CT episodică [114] și niciun efect convingător în CT cronică [115, 116]. Tratamentul oromandibular cu atele ocluzive este adesea recomandat dar nu a fost încă testat în studii de calitate rezonabilă și nu poate fi recomandat la scară largă [117]. Nu există nici o dovadă fermă pentru masajul terapeutic, electroterapia craniană sau stimularea electrică nervoasă transcraniană [84].

Se poate concluziona că există un contrast uriaș între folosirea extinsă a terapiilor fizice și lipsa dovezilor științifice robuste pentru susținerea acestor terapii și că sunt necesare studii de calitate îmbunătățită pentru a susține sau a respinge eficacitatea modului de acțiune a fizioterapiei în CT [84, 108, 118, 119].

Acupunctura și blocul nervos

Efectul profilactic al acupuncturii a fost investigat în diferite studii la pacienți cu CT frecventă episodică sau cronică. O revizie [63] și o meta-analiză [120] au concluzionat că nu există nicio dovadă pentru eficacitatea acupuncturii în CT. Două studii au raportat un efect mai bun al acupuncturii față de îngrijirea bazală sau temporizarea tratamentului dar fără nicio diferență între acupunctura chinezească și cea falsă [121, 122], în timp ce o revizie Cochrane recentă [86] a concluzionat că există un efect discret mai bun al acupuncturii comparativ cu al celei false, bazându-se pe rezultatele din cinci studii [122-126]. Patru studii compară acupunctura cu fizioterapia [110, 113, 127], tehnicile de relaxare [113] și o combinație între masaj și tehnici de relaxare [128]. Per total aceste studii sugerează rezultate discret mai bune pentru anumite efecte folosind ultimele tehnici, conform reviziei recente Cochrane [86]. Împreună, dovezile existente sugerează că acupunctura poate fi o opțiune valoroasă pentru pacienții cu CT frecventă dar sunt necesare mai multe studii înainte de a fi formulate concluziile finale.

Un studiu recent nu a raportat niciun beneficiu al blocului nervos al nervului occipital mare la pacienții cu CT cronică [129].

Recomandări

Managementul non-medicamentos trebuie întotdeauna luat în considerare deși baza științifică este limitată. Informarea, conștientizarea și identificarea factorilor declanșatori poate fi benefică. Biofeedbackul EMG are un efect documentat în CT, în timp ce terapia cognitiv-comportamentală și tehnicile de relaxare sunt probabil benefice dar nu există nicio dovadă convingătoare. Fizioterapia și acupunctura pot fi opțiuni valoroase pentru pacienții cu CT frecventă, dar nu există dovezi științifice robuste pentru eficacitate.

Actualizări necesare

Aceste recomandări trebuie reînnoite în următorii 5 ani.

Conflicte de interese

Ghidurile actuale au fost concepute fără suport financiar extern. Autorii au menționat următoarele ajutoare financiare:

Lars Bendtsen: salariat la Spitalul Universitar Glostrup. Onorarii în 2009 de la MSD și Pfizer.

Stefan Evers: salariat la Universitatea Munster. Onorarii sau granturi de la Addex Pharma, AGA Medical Corporation, Allergan, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, CoLucid, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen, Janssen-Cilag, Merz, MSD, Novartis, Pfizer, Reckitt-Benckiser și UCB.

Mattias Linde: salariat la Centrul de Cefalee și Universitatea Gothenburg, Suedia. Onorarii sau granturi în 2009 de la Allergan, AstraZeneca, MSD și Asociația pentru migrenă suedeză.

Dimos D. Mitsikostas: salariat la Spitalul Naval Atena. Onorarii și granturi în 2009 de la Bayer-Schering, Janssen-Cilag, Lilly, Merk-Serono, Novartis, MSD și UCB.

Giorgio Sandrini: salariat la Universitatea Pavia. Onorarii și granturi în 2009 de la Allergan, Solvay Pharma și Newrons Alpha.

Jean Schoenen: salariat la Universitatea din Liege. Onorarii și granturi în 2009 de la Janssen-Cilag, GSK, Cohere, Medtronic și STX-Med.

Bibliografie

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1):1-160.
2. Bendtsen, L. Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20:486-508.
3. Russell, MB, Rasmussen, BK, Brennum, J, Iversen, HK, Jensen, R, Olesen, J. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 1992; 12: 369-74.
4. Brainin, M, Barnes, M, Baron, JC. *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neural* 2004; 11:577-81.

5. Bendtsen, L. Tension-type headache. In: MacGregor, A, Jensen, R. (eds), *Migraine and Other Headaches*. Oxford: Oxford University Press, 2008; pp. 103-12.
6. Katsarava, Z, Jensen, R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neural* 2007; 20: 326-30.
7. Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, N, Tfelt-Hansen, P, Welch, KM. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp. 1-1169.
8. Steiner, TJ, MacGregor, EA, Davies, PTG. *Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-overuse Headache*, 3rd edn. British Association for the Study of Headache, 2007; pp. 1-52.
9. Lyngberg, AC, Rasmussen, BK, Jorgensen, T, Jensen, R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:243-9.
10. Rasmussen, BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15:45-68.
11. Stovner, L, Hagen, K, Jensen, R. *et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193-210.
12. Andlin-Sobocki, P, Jonsson, B, Wittchen, HU, Olesen, J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neural* 2005; 12(suppl 1):1-27.
13. Lyngberg, AC, Rasmussen, BK, Jorgensen, T, Jensen, R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology* 2005; 65: 580-5.
14. Lyngberg, AC, Rasmussen, BK, Jorgensen, T, Jensen, R. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population based study. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:1007-14.
15. Schwartz, BS, Stewart, WF, Lipton, RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med* 1997; 39:320-7.
16. Jensen, R, Stovner, LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008; 7:354-61.
17. Haldeman, S, Dagenais, S. Cervicogenic headaches: a critical review. *Spine J* 2001; 1:31-46.
18. Mulleners, WM, Whitmarsh, TE, Steiner, TJ. Noncompliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia* 1998; 18:52-6.
19. Olesen, J, Boussier, MG, Diener, HC. *et al.* New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:742-6.
20. Bendtsen, L, Bigal, ME, Cerbo, R. *et al.* Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia* 2010; 30:1-16.
21. Steiner, TJ, Lange, R, Voelker, M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59-66.
22. Schachtel, BP, Thoden, WR, Konerman, JP, Brown, A, Chaing, DS. Headache pain model for assessing and comparing the efficacy of over-the-counter analgesic agents. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:322-9.
23. Migliardi, JR, Armellino, JJ, Friedman, M, Gillings, DB, Beaver, WT. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:576-86.
24. Schachtel, BP, Furey, SA, Thoden, WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:1120-5.
25. Packman, B, Packman, E, Doyle, G. *et al.* Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000; 40:561-7.
26. Prior, MJ, Cooper, KM, May, LG, Bowen, DL. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: *Cephalalgia* 2002; 22: 740-8.
27. Steiner, TJ, Lange, R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998; 18:38-43.
28. Dahlöf, CGH, Jacobs, LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 16:117-23.
29. Mehlisch, DR, Weaver, M, Fladung, B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1998; 38:579-89.
30. Miller, DS, Talbot, CA, Simpson, W, Korey, A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1987; 27:392-6.

31. Martinez-Martin, P, Raffaelli, E. Jr, Titus, F, *et al.* Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001; 21:604-10.
32. Von Graffenried, B, Nuesch, E. Non-migrainous headache for the evaluation of oral analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10(suppl 2):225S-31S.
33. Diamond, S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23:206-10.
34. Langemark, M, Olesen, J. Effervescent ASA versus solid ASA in the treatment of tension headache. A double-blind, placebo controlled study. *Headache* 1987; 27:90-5.
35. Kubitzek, F, Ziegler, G, Gold, MS, Liu, JM, Ionescu, E. Low-dose didofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003; 7:155-62.
36. Schachtel, BP, Thoden, WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988; 28:471-4.
37. van Gerven, JM, Schoemaker, RC, Jacobs, LD, *et al.* Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42:475-81.
38. Pini, LA, Del, BE, Zanchin, G, *et al.* Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain* 2008; 9: 367-73.
39. Harden, RN, Rogers, D, Fink, K, Gracely, RH. Controlled trial of ketorolac in tension-type headache. *Neurology* 1998; 50:507-9.
40. Diamond, S, Balm, TK, Freitag, FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:312-19.
41. Ward, N, Whitney, C, Avery, D, Dunner, D. The analgesic effects of caffeine in headache. *Pain* 1991; 44:151-5.
42. Scher, AI, Lipton, RB, Stewart, WF, Bigal, M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia* 2009; 13: 59-63.
43. Bigal, ME, Lipton, RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13:301-7.
44. Lange, R, Lentz, R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21:89-96.
45. Verhagen, AP, Damen, L, Berger, MY, Passchier, J, Merlijn, V, Koes, BW. Is any one analgesic superior for episodic tension-type headache? *J Fam Pract* 2006; 55:1064-72.
46. Diener, HC, Pfaffenrath, V, Pageler, L, Peil, H, Aicher, B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005; 25:776-87.
47. Cerbo, R, Centonze, V, Grazioli, I, *et al.* Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache: a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol* 2005; 12:759-67.
48. Cady, RK, Gutterman, D, Sakers, JA, Beach, ME. Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan. *Cephalalgia* 1997; 17:588-90.
49. Lipton, RB, Cady, RK, Stewart, WF, Wilks, K, Hall, C. Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology* 2002; 58:S27-31.
50. Brennum, J, Brinck, T, Schriver, L, *et al.* Sumatriptan has no clinically relevant effect in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Neurol* 1996; 3:23-8.
51. Brennum, J, Kjeldsen, M, Olesen, J. The 5-HT₁-like agonist sumatriptan has a significant effect in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1992; 12:375-9.
52. Mathew, N, Ashina, M. Acute pharmacotherapy of tension-type headaches. In: Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, N, Tfelt-Hansen, P, Welch, KM. (eds), *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 727-33.
53. Langman, MJ, Weil, J, Wainwright, P, *et al.* Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:1075-8.

54. Lance, JW, Curran, DA. Treatment of chronic tension headache, *Lancet* 1964; i:1236-9.
55. Diamond, S, Bakes, BJ. Chronic tension headache - treated with amitriptyline - a double-blind study. *Headache* 1971; 11:110-16.
56. Göbel, H, Hamouz, V, Hansen, C, *et al.* Chronic tension-type headache: amitriptyline reduces clinical headache duration and experimental pain sensitivity but does not alter pericranial muscle activity readings. *Pain* 1994; 59: 241-9.
57. Pfaffenrath, V, Diener, HC, Isler, H, *et al.* Efficacy and tolerability of amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-centre controlled study. *Cephalalgia* 1994; 14:149-55.
58. Bendtsen, L, Jensen, R, Olesen, J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 285-90.
59. Holroyd, KA, O'Donnell, FJ, Stensland, M, Lipchik, GL, Cordingley, GE,- Carlson, BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2208-15.
60. Langemark, M, Loldrup, D, Bech, P, Olesen, J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache* 1990; 30:118-21.
61. Fogelholm, R, Murros, K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind crossover study. *Headache* 1992; 32:509-13.
62. Bendtsen, L, Jensen, R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62:1706-11.
63. Silver, N. Headache (chronic tension-type). *Clinical Evidence* 2007; 1-21.
64. Zissis, N, Harmoussi, S, Vlaikidis, N, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia* 2007; 27:315-24.
65. Singh, NN, Misra, S. Sertraline in chronic tension-type headache. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:873-8.
66. Moja, PL, Cusi, C, Sterzi, RR, Canepari, C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD002919.
67. Murros, K, Kataja, M, Hedman, C, *et al.* Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 2000; 40:633-7.
68. Lindelof, K, Bendtsen, L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache - a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia* 2009; 29:314-21.
69. Padberg, M, de Bruijn, SF, de Haan, RJ, Tavy, DL. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24:675-80.
70. Relja, M, Telarovic, S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neural* 2004; 251(suppl 1):12-14.
71. Rollnik, JD, Tanneberger, O, Schubert, M, Schneider, U, Dengler, IL. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40:300-5.
72. Schmitt, WJ, Slowey, E, Fravi, N, Weber, S, Burgunder, JM. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001; 41:658-64.
73. Schulte-Mattler, WJ, Krack, P, BoNTTH Study Group. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 2004; 109:110-14.
74. Smuts, JA, Baker, MK, Smuts, HM. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neural* 1999; 6(suppl 4):S99-102.
75. Gabel, H, Lindner, V, Krack, PK. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin, a double blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 1999; 19:455.
76. Silberstein, SD, Göbel, H, Jensen, R, *et al.* Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26:790-800.
77. Kokoska, MS, Glaser, DA, Burch, CM, Hollenbeck, CS. Botulinum toxin injections for the treatment of frontal tension headache. *J Headache Pain* 2004; 5:103-9.

78. Harden, RN, Cottrill, J, Gagnon, CM, *et al.* Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* 2009; 49:732-43.
79. Straube, A, Empl, M, Ceballos-Baumann, A, Tolle, T, Stefanelli, U, Pfaffenrath, V. Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension-type headache - a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2008; 15:205-13.
80. Bendtsen, L, Buchgreitz, L, Ashina, S, Jensen, R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur J Neurol* 2007; 14:187-93.
81. Lampl, C, Marecek, S, May, A, Bendtsen, L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1203-8.
82. Mitsikostas, DD, Gatzonis, S, Thomas, A, Ilias, A. Buspirone vs amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache. *Acta Neural Scand* 1997; 96:247-51.
83. Vernon, H, McDermaid, CS, Hagino, C. Systematic review of randomized clinical trials of complementary/alternative therapies in the treatment of tension-type and cervicogenic headache. *Complement Ther Med* 1999; 7:142-55.
84. Bronfort, G, Nilsson, N, Haas, M, *et al.* Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001878.
85. Verhagen, AP, Damen, L, Berger, MY, Passchier, J, Koes, BW. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial? *CNS Neurosci Ther* 2009; 15:183-205.
86. Linde, K, Allais, G, Brinkhaus, B, Manheimer, E, Vickers, A, White, AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD007587.
87. Martin, PR, MacLeod, C. Behavioral management of headache triggers: avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clin Psycho! Rev* 2009; 29:483-95.
88. Nash, JM, Theborge, RW. Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache* 2006; 46:1377-86.
89. Ulrich, V, Russell, MB, Jensen, R, Olesen, J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in nonmigraineurs: a population-based study. *Pain* 1996; 67: 501-6.
90. Rasmussen, BK, Jensen, R, Schroll, M, Olesen, J. Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch Neurol* 1992; 49:914-18.
91. Cathcart, S, Petkov, J, Winefield, AH, Lushington, K, Rolan, P. Central mechanisms of stress-induced headache. *Cephalalgia* 2009; 9:411-27.
92. Fumal, A, Schoenen, J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008; 7:70-83.
93. Bendtsen, L, Jensen, R. Tension-type headache. *Neurol Clin* 2009; 27:525-535.
94. Hammond, DC. Review of the efficacy of clinical hypnosis with headaches and migraines. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 55:207-19.
95. Kroner-Herwig, B. Chronic pain syndromes and their treatment by psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22:200-4.
96. Holroyd, KA, Martin, PR, Nash, JM. Psychological treatments of tension-type headache. In: Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, N, Tfelt-Hansen, P, Welch, KM. (eds), *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 711-19.
97. Nestoriuc, Y, Rief, W, Martin, A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 379-96.
98. Holroyd, KA, Nash, JM, Pingel, JD, Cordingley, GE, Jerome, A. A comparison of pharmacological (amitriptyline HCL) and nonpharmacological (cognitive-behavioral) therapies for chronic tension headaches. *J Consult Clin Psycho!* 1991; 59:387-93.
99. Wojciechowski, FL. Behavioural treatment of tension headache: a contribution to controlled outcome research methodology. *Tijdschr Psychol* 1984; 12:16-30.
100. Chesney, MA, Shelton, JL. A comparison of muscle relaxation and electromyogram biofeedback treatments for muscle contraction headache. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1976; 7:221-5.
101. Schlutter, LC, Golden, CJ, Blume, HG. A comparison of treatments for prefrontal muscle contraction headache. *Br Med Psychol* 1980; 53:47-52.

102. Janssen, K. Differential effectiveness of EMG-feedback versus combined EMG-feedback and relaxation instructions in the treatment of tension headache. *J Psychosom Res* 1983; 27:243-53.
103. Hutchings, DF, Reinking, RH. Tension headaches: what form of therapy is most effective? *Biofeedback Self Regul* 1976; 1:183-90.
104. Arena, JG, Bruno, GM, Hannah, SL, Meador, KJ. A comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius electromyographic biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. *Headache* 1995; 35:411-19.
105. Gada, MT. A comparative study of efficacy on EMG biofeedback and progressive muscular relaxation in tension headache. *Indian J Psychiatry* 1984; 26:121-7.
106. Murphy, AI, Lehrer, PM, Jurish, S. Cognitive coping skills training and relaxation training as treatments for tension headaches. *Behavioral Therapy* 1990; 21:89-98.
107. Finn, T, DiGiuseppe, R, Culver, C. The effectiveness of rational-emotive therapy in the reduction of muscle contraction headaches. *J Cogn Psychother* 1991; 5: 93-103.
108. Jensen, R, Roth, JM. Physiotherapy of tension-type headaches. In: Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, N, Tfelt-Hansen, P, Welch, KM. (eds), *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 721-6.
109. Friction, J, Velly, A, Ouyang, W, Look, JO. Does exercise therapy improve headache? A systematic review with meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13:413-19.
110. Carlsson, J, Fahlcrantz, A, Augustinsson, LE. Muscle tenderness in tension headache treated with acupuncture or physiotherapy. *Cephalalgia* 1990; 10:131-41.
111. Torelli, P, Jensen, R, Olesen, J. Physiotherapy for tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia* 2004; 24:29-36.
112. van Etteken, H, Lucas, C. Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache; a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2006; 26:983-91.
113. Soderberg, E, Carlsson, J, Stener-Victorin, E. Chronic tension-type headache treated with acupuncture, physical training and relaxation training. Between-group differences. *Cephalalgia* 2006; 26:1320-9.
114. Bove, G, Nilsson, N. Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1576-9.
115. Boline, PD, Kassak, K, Bronfort, G, Nelson, C, Anderson, AV. Spinal manipulation vs. amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headaches: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1995; 18:148-54.
116. Hoyt, WH, Shaffer, F, Bard, DA, et al. Osteopathic manipulation in the treatment of muscle-contraction headache. *J Am Osteopath Assoc* 1979; 78:322-5.
117. Graff-Radford, SB, Canavan, DW. Headache attributed to orofacial/temporomandibular pathology. In: Olesen, Goadsby, PJ, Ramadan, N, Tfelt-Hansen, P, Welch, KM. (eds), *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 1029-35.
118. Biondi, DM. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005; 45:738-46.
119. Lenssinck, ML, Damen, L, Verhagen, AP, Berger, MY, Passchier, J, Koes, BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. *Pain* 2004; 112:381-8.
120. Davis, MA, Kononowech, RW, Rolin, SA, Spierings, EL. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain* 2008; 9:667-77.
121. Jena, S, Witt, CM, Brinkhaus, B, Wegscheider, K, Willich, SN. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia* 2008; 28:969-79.
122. Melchart, D, Streng, A, Hoppe, A, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331:376-82.
123. Tavola, T, Gala, C, Conte, G, Invernizzi, G. Traditional Chinese acupuncture in tension-type headache: a controlled study. *Pain* 1992; 48:325-9.
124. Endres, HG, Bowring, G, Diener, HC, et al. Acupuncture for tension-type headache: a multicentre, sham-controlled, patient-and observer-blinded, randomised trial. *J Headache Pain* 2007; 8:306-14.
125. Karst, M, Reinhard, M, Thum, P, Wiese, B, Rollnik, J, Fink, M. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21:637-642.
126. White, AR, Resch, KL, Chan, JC, et al. Acupuncture for episodic tension-type headache: a multicentre randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2000; 20:632-7.

127. Ahonen, E, Hakumaki, M, Mahlamaki, S, Partanen, J, Riekkinen, P, Sivenius, J. Effectiveness of acupuncture and physiotherapy on myogenic headache: a comparative study. *Acupunct Electrother Res* 1984; 9:141-50.
128. Wylie, KR, Jackson, C, Crawford, PM. Does psychological testing help to predict the response to acupuncture or massage/relaxation therapy in patients presenting to a general neurology clinic with headache? *J Tradit Chin Med* 1997; 17:130-9.
129. Leinisch-Dahlke, E, Jurgens, T, Bogdahn, U, Jakob, W, May, A. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia* 2005; 25:704-8.