

Cefaleea în “ciorchine” (“cluster headache”) și alte cefalalgii vegetative trigeminale

S. Evers¹, J. Áfra², A Frese^{1,3}, P. J. Goadsby⁴, M. Linde⁵, A May⁶, P. S. Sándor⁷

¹University of Münster, Germany; ²National Institute of Neurosurgery, Budapest, Hungary; ³Academy of Manual Medicine, Münster, Germany; ⁴University of California, San Francisco, CA, USA, and UCL, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK; ⁵Cephalea Headache Centre, Läkarhuset Södra vägen, Gothenburg, Sweden; ⁶University of Hamburg Germany; ⁷University of Zurich, Switzerland;

Obiective

Scopul acestor ghiduri este de a elabora recomandări bazate pe dovezi în ceea ce privește tratamentul atacurilor de cefalee în “ciorchine” (de tip “cluster”), profilaxia cefaleei în “ciorchine” (de tip “cluster”), tratamentul hemicraniilor paroxistice și tratamentul sindromului SUNCT. Este inclusă o scurtă descriere clinică a sindroamelor cefalalgice. Sindroamele cefalalgice sunt definite în conformitate cu criteriile de diagnostic ale International Headache Society (IHS).

Context

A doua ediție a clasificării IHS a oferit o nouă grupare a formelor de cefalee primară sub denumirea de cefalalgii vegetative trigeminale (CVT) [1]. Toate aceste sindroame cefalalgice au în comun două trăsături: atacuri de cefalee severă, cu durată relativ scurtă, și simptome craniene vegetative concomitente tipice (deși cele din urmă nu sunt obligatorii). Aceste simptome vegetative apar ipsilateral cefaleei și cuprind lăcrimare, hiperemie conjunctivală, rinoree, mioză și ptoză. Următoarele sindroame fac parte din grupul CVT:

- Cefaleea în “ciorchine” episodică și cronică
- Hemicrania paroxistică episodică și cronică
- Sindromul SUNCT (atacuri de cefalee unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată cu hiperemie conjunctivală și lăcrimare)

Aceste sindroame variază ca durată, frecvență și ritmicitate a atacurilor precum și ca intensitate a durerii și a simptomelor vegetative. Fiziopatologia CVT a fost timp de mai mulți ani unul dintre principalele subiecte de cercetare intensivă [2-4].

Scopul acestei lucrări este de a oferi recomandări bazate pe dovezi pentru tratamentul diferitelor tipuri de cefalee vegetativă trigeminală. Recomandările sunt bazate pe dovezile științifice din studiile clinice precum și pe consensul experților grupului de lucru EFNS. Aspectele legale referitoare la prescrierea medicamentelor și la disponibilitatea acestora în diferite țări europene nu vor fi analizate. Nivelurile de recomandare sunt definite în conformitate cu criteriile EFNS [5].

Strategia de cercetare

Cercetarea în literatura de specialitate a fost efectuată utilizând bazele de date bibliografice MedLine, Science Citation Index și Cochrane Library; cuvintele cheie folosite au fost ‘cefalee în ciorchine’ (tip “cluster”), ‘hemicranie paroxistică’, ‘SUNCT’, ‘tratament’ și ‘studiu’ (ultima căutare în martie 2009). Au fost luate în considerare toate documentele publicate în limbile engleză, germană sau franceză atunci când acestea au prezentat un studiu controlat sau o serie de cazuri referitoare la tratamentul a cel puțin cinci pacienți (sau mai puțini în cazul hemicraniei paroxistice și sindromului SUNCT). În plus, au fost consultate un volum de sinteze [6] și recomandările germane de tratament pentru cefaleea “în ciorchine” [7].

Metodele prin care s-a ajuns la un consens

Toți autorii au efectuat cercetări independente în literatură. Prima schiță a manuscrisului fost redactată de către președintele grupului de lucru. Toți ceilalți membri ai comitetului au citit prima schiță și au discutat modificările prin intermediul poștei electronice. O a doua schiță a fost ulterior redactată de către președintele grupului de lucru și rediscutată prin intermediul poștei electronice. A fost necesar ca toate recomandările să fie aprobate de toți membrii grupului de lucru în unanimitate. Cadrul strategiei de cercetare, metodele prin care s-a ajuns la un consens și definiția nivelurilor de recomandare folosite în acest raport au fost descrise în recomandările EFNS [5].

Sindroame clinice

Diagnosticul unei cefalee ce aparține grupului CVT se bazează pe istoricul pacientului și pe examenul neurologic. Investigațiile electrofiziologice și de laborator, inclusiv examenul lichidului cefalorahidian, nu sunt de ajutor. Pentru diagnosticul inițial și în cazul unui examen neurologic anormal ar trebui efectuată o explorare imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) pentru a exclude modificările structurale cerebrale. În particular la pacienții vârstnici, leziunile cu caracter de masă sau malformațiile situate pe linie mediană se pot asocia cu cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) simptomatică.

Tabelul 11.1 Criteriile de diagnostic pentru cefaleea în “ciorchine”(de tip “cluster”)

- | |
|--|
| A. Cel puțin cinci atacuri ce îndeplinesc criteriile B – D |
| B. Atacuri severe sau foarte severe de cefalee unilaterală, orbitală, supraorbitală și/sau temporală, cu durată de 15-180 minute fără tratament. |

- C. Cefaleea este acompaniată de cel puțin unul din următoarele:
1. hiperemie conjunctivală și/sau lăcrimare ipsilaterale
 2. congestie nazală și/sau rinoree ipsilaterale
 3. edem palpebral ipsilateral
 4. sudorație frontală și facială ipsilaterală
 5. mioză și/sau ptoză ipsilaterală
 6. stare de neliniște și agitație
- D. Atacurile au o frecvență cuprinsă între un atac la două zile și opt atacuri pe zi
- E. Simptomele nu pot fi atribuite altei afecțiuni

Tabelul 11.2 Criteriile de diagnostic pentru hemicrania paroxistică

- A. Cel puțin 20 atacuri ce îndeplinesc criteriile B – D
- B. Atacuri de cefalee severă, unilaterală, orbitală, supraorbitală sau temporală, cu durată de 2-30 minute
- C. Cefaleea este acompaniată de cel puțin unul din următoarele:
1. hiperemie conjunctivală și/sau lăcrimare ipsilaterale
 2. congestie nazală și/sau rinoree ipsilaterale
 3. edem palpebral ipsilateral
 4. sudorație frontală sau facială ipsilaterală
 5. mioză și/sau ptoză ipsilaterale
- D. Atacurile au o frecvență de peste cinci pe zi, pentru mai mult de jumătate din timp, deși pot exista perioade cu frecvență mai scăzută
- E. Atacurile sunt prevenite complet prin administrarea de indometacin în doză terapeutică
- F. Simptomele nu pot fi atribuite altei afecțiuni

Tabelul 11.3 Criteriile de diagnostic pentru sindromul SUNCT

- A. Cel puțin cinci atacuri ce îndeplinesc criteriile B – D
- B. Atacuri de cefalee unilaterală, orbitală, supraorbitală sau temporală, cu caracter pulsatil sau de junghi, cu durată de 5-240 secunde
- C. Durerea este însoțită de hiperemie conjunctivală și lăcrimare ipsilaterale
- D. Atacurile apar cu o frecvență între 3 și 200 pe zi
- E. Simptomele nu pot fi atribuite altei afecțiuni

Cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) episodică și cronică (IHS 3.1)

Criteriile de diagnostic pentru cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) sunt prezentate în tabelul 11.1. Cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) este definită ca o cefalee paroxistică, strict unilaterală, foarte severă, durerea maximă fiind localizată la nivel retroorbital. Este obligatorie prezența simptomelor vegetative craniene ipsilaterale și simultane cu durerea, cum ar fi sindromul Horner, lăcrimarea și rinoreea (dar pot fi înlocuite de neliniște/agitație). Atacurile survin până la de opt ori pe zi, uneori cu o preponderență nocturnă și durează între 15-180 minute, rareori câteva ore. La 80% din pacienții cu formă episodică a cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”) crizele dureroase

durează între 7 și 365 zile, fiind separate de perioade de remisiune fără durere mai lungi de o lună. Uneori pot exista și perioade de remisiune de mai mulți ani. Dacă atacurile de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) durează mai mult de un an fără perioade de remisiune sau cu perioade de remisiune mai scurte de o lună, atunci diagnosticul este de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) cronică. Aceasta survine la 15-20% din pacienți. Aceste două forme nu evoluează neapărat una din cealaltă. Adesea, atacurile încep la același moment al zilei sau al nopții, frecvent la 1-2 ore după ce pacientul adoarme (de cele mai multe ori în timpul primei perioade REM a somnului) sau la prima oră a dimineții. Cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) este privită ca o afecțiune a bioritmului deoarece atacurile apar frecvent cu o periodicitate strictă iar crizele dureroase apar cu regularitate primăvara și toamna. Mai mult, au fost detectate modificări în eliberarea diurnă a hormonilor implicați în bioritmicitate. Prevalența pe viață a cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”) este între 0,06 [8] și 0,4% [9], cu un raport între sexul masculin și cel feminin între 2,5:1 și 7,1:1 [10]. În ultimii ani numărul pacienților de sex feminin cu cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) a crescut [11,12]. Nu este clar dacă acest fapt reprezintă o modificare veritabilă sau este doar urmarea unei îmbunătățiri a recunoașterii acestui tip de cefalee. Nu a fost descrisă o predispoziție genetică pentru cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”), dar este posibil ca aceasta să existe [13]. Cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) poate fi întâlnită și la copii, fiind la fel de devastatoare și la acest grup de vârstă. La 2-7% din pacienți cefaleea are caracter familial. În medie, cefaleea debutează la vârsta de 28-30 de ani (dar poate debuta la orice vârstă). După 15 ani, 80% din pacienții cu cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) încă vor mai prezenta atacuri [10].

Hemicrania paroxistică periodică și cronică (HIS 3.2)

Hemicrania paroxistică a fost descrisă pentru prima dată în 1974 în forma cronică ([14]; pentru o revizie recentă vezi [15]). Atacurile paroxistice de cefalee, caracterul și localizarea durerii și simptomele vegetative sunt similare cu cele observate în cefaleea “în ciorchine”. Spre deosebire de cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”), atacurile sunt mai scurte (2-30 minute) și mai frecvente (mai mult de 5 atacuri pe zi). Simptomatologia vegetativă este de obicei mai puțin severă decât în cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”). Criteriile de diagnostic pentru hemicrania paroxistică sunt prezentate în tabelul 11.2. O parte a pacienților relatează că atacurile pot fi declanșate de iritația zonei gâtului, în principal segmentele cervicale C2 și C3. Similar cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”), există o formă episodică și o formă cronică a hemicraniei paroxistice. Criteriile de diferențiere între cele două forme sunt identice cu cele pentru cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) (vezi mai sus). Cel mai important criteriu pentru diagnosticul hemicraniei paroxistice este răspunsul complet la administrarea de indometacin. La o săptămână (frecvent la 3 zile) după inițierea tratamentului cu indometacin în doză adecvată, atacurile dispar și acest efect se menține pe termen lung. Prevalența este foarte

mică, însă cifrele exacte nu se știu. Se estimează că hemicrania paroxistică reprezintă aproximativ 3-6 % din toate cefalalgiile vegetative trigeminale. Cefaleea debutează de obicei la o vârstă între 20 și 40 ani, deși s-au descris cazuri la copii de 3 ani cu răspuns clar la administrarea de indometacin [16]. Spre deosebire de cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) raportul bărbați: femei este de 1:3.

Sindromul SUNCT (IHS 3.3)

Numele acestui sindrom (“Atacuri de cefalee unilaterală de tip nevralgic, de scurtă durată, cu hiperemie conjunctivală și lăcrimare”) descrie manifestările sale clinice caracteristice. A fost descris pentru prima dată în 1989 [17]; pentru revizuire vezi [18]. Criteriile de diagnostic sunt prezentate în tabelul 11.3. Sindromul SUNCT este caracterizat de atacuri foarte scurte (5-240 secunde) de durere de tip nevralgic cu intensitate severă. Atacurile apar cu o frecvență medie de 60 pe zi (3-200), sunt strict unilaterale (periorbitale) și sunt de obicei declanșate de atingere, vorbit sau mestecat. Atunci când există un stimul declanșator, nu există o perioadă refractară a atacurilor. Simptomele vegetative sunt cel mai adesea limitate la lăcrimare și hiperemie conjunctivală. Formele distincte, episodice și cronice, ale sindromului SUNCT nu sunt încă recunoscute în clasificările oficiale, dar ambele forme pot să apară. Cel mai important diagnostic diferențial este nevralgia trigeminală clasică. Spre deosebire de sindromul SUNCT, în nevralgia trigeminală simptomele vegetative nu sunt atât de proeminente iar atacurile provocate de un factor declanșator au o perioadă refractară clară. Sindromul SUNCT este rar iar adevărata lui frecvență este complet necunoscută. Raportul bărbați:femei este de 1:4. Diagnosticul sindromului SUNCT se bazează pe algoritmul descris pentru cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”).

Tratamentul cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”)

Tratamentul cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”) se bazează mai mult pe date empirice decât pe un concept fiziopatologic al acestei afecțiuni [4,19]. Tratamentul medicamentos poate fi împărțit în tratamentul acut al atacului și profilaxie [7,20]. Tratamentul non-farmacologic este inefficient la aproape toți pacienții. Este totuși de luat în considerare faptul că tratamentul medicamentos al cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”) are o rată de răspuns la placebo similară cu cea observată în tratamentul migrenei [21] (tabelul 11.4).

Tratamentul atacului

Inhalarea de oxigen pur (100%) cu un debit de cel puțin 7l/min (uneori mai mult de 10l/min) este eficientă în suprimarea atacurilor de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) [22-24]. Pacientul ar trebui să inhaleze oxigenul timp de 20 de minute, prin intermediul unei măști faciale, în poziție șezând. Nu există contraindicații cunoscute pentru

oxigenoterapie. Este sigură și fără efecte secundare. Aproximativ 60% din pacienții cu cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) răspund la acest tratament, cu o reducere semnificativă a intensității durerii în 30 minute [25,26].

În studiile placebo-controlate, cu design dublu-orb, agonistul 5-HT_{1B/D} sumatriptan, administrat subcutanat, este eficient la aproximativ 75% din pacienții cu cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) (fără durere după 20 minute de la administrare) [27,28,29]. La majoritatea pacienților tratamentul este sigur și fără efecte adverse, chiar și după folosire frecventă [30,31]. Contraindicațiile sunt reprezentate de bolile cardio și cerebrovasculare și hipertensiunea arterială netratată. Cele mai neplăcute efecte adverse sunt toracalgiile și paresteziile distale. În studii deschise prospective observationale [32,33], la majoritatea pacienților este eficientă chiar și o doză de sumatriptan de 3 mg, administrată subcutanat. În două studii placebo-controlate s-a dovedit că zolmitriptanul, în doză de 5 mg, administrat sub formă de spray nazal, este de asemenea eficient și a fost recent aprobat de EMEA pentru tratamentul acut al cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”) [34,35]. În două studii placebo controlate, unul deschis și unul cu design dublu-orb, sumatriptanul administrat sub formă de spray nazal, în doza de 20 mg [36, 37] și zolmitriptanul administrat oral, în doză de 10 mg [38] au fost și ele eficiente în 30 de minute. În ultimul studiu, au răspuns la tratament numai pacienții cu cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) episodică.

Ergotamina administrată oral este folosită pentru tratamentul atacurilor de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) de peste 50 de ani [39-41] și este eficientă atunci când este administrată chiar la debutul atacului. A fost recomandată pentru tratamentul acut al atacului de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) și sub formă de aerosoli [42-45]. Totuși nu există studii recente. Într-un singur studiu dihidroergotamina administrată intranazal în atacurile de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) nu a fost superioară administrării placebo [46]. Foarte recent, într-un studiu retrospectiv deschis [47], administrarea intravenoasă a 1 mg de dihidroergotamină timp de 3 zile s-a dovedit eficientă în cuparea atacurilor severe de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”).

Ergotamina a fost studiată și pentru tratamentul profilactic pe termen scurt. Supozitoarele cu ergotamină necesită timp îndelungat până la instalarea efectului. A fost propusă doza de 2 mg pentru profilaxia pe termen scurt, administrată seara pentru a preveni atacurile nocturne de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”) [48]. De asemenea, au fost studiate cu succes în prevenția atacurilor nocturne injecțiile intramusculare sau subcutanate cu tartrat de ergotamină 0,25-0,5 mg, administrate regulat [49,50].

Administrarea intranazală a lidocainei (1 ml cu o concentrație de 4-10%; capul ar trebui înclinat la 45 grade și rotat către partea afectată cu 30-40 grade) este eficientă la cel puțin o treime din pacienți [51-55]. Folosirea lidocainei s-a bazat pe constatarea că administrarea cocainei este eficientă în cuparea atacurilor de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”). Acest fapt a fost susținut într-un studiu deschis și necontrolat cu administrare intranazală de cocaină 10% [55].

Recent, într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat [56], octreotidul administrat subcutanat în doză de 100 µg s-a dovedit eficient în tratamentul atacurilor de cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”).

Între timp, a fost demonstrat riscul de dezvoltare a cefaleei prin abuz medicamentos la pacienții cu cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”), în mod particular la cei care au comorbidități sau un istoric familial de migrenă [57].

Tabelul 11.4 Recomandările de tratament pentru cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”), hemicrania paroxistică și sindromul SUNCT. Pentru dozele exacte vezi textul. (A denotă eficient, B denotă probabil eficient, C denotă posibil eficient)

	Cefalee “în ciorchine” (de tip “cluster”)	Hemicranie paroxistică	Sindrom SUNCT
Tratamentul atacurilor	oxigenoterapie (A) sumatriptan 6mg s.c. (A) zolmitriptan 5mg nazal (A) sumatriptan 20 mg nazal (A) zolmitriptan 10 mg oral (B) lidocaină nazal (B) octreotid (B)	nici unul	nici unul
Tratamentul profilactic	verapamil (A) corticosteroizi (A) litiu (B) metilsergidă (B) topiramat (B) tartrat de ergotamină (B) acid valproic (C) melatonină (C) baclofen (C)	indometacin (A) verapamil (C) AINS (C) topiramat (C)	lamotrigină (C)

Tratamentul medicamentos profilactic

Verapamilul administrat în doză zilnică de 240-960 mg este considerat medicamentul de primă alegere în profilaxia cefaleei “în ciorchine” (de tip “cluster”), atât în forma periodică, cât și în forma cronică [7,20], deși sunt disponibile doar câteva studii placebo-controlate, cu design dublu-orb, concepute în mod adecvat și utile pentru dovezi de nivel înalt. Studiile controlate au comparat fie verapamilul și litiul cu placebo, demonstrând eficacitatea ambelor substanțe, cu un debut mai rapid al acțiunii în cazul verapamilului [58], fie verapamilul 360 mg cu placebo, demonstrând superioritatea verapamilului [59]. În unele cazuri poate fi necesară o doză zilnică mai mare de 720 mg [60]. Sunt necesare evaluări electrocardiografice (ECG) periodice pentru a detecta creșterea timpului de conducere cardiac. Uneori poate fi necesară efectuarea unei ecocardiografii, dat fiind efectul inotrop negativ ale verapamilului. Efectele adverse ale verapamilului sunt bradicardia, edemele gambiere, constipația, disconfortul gastrointestinal, hiperplazia

gingivală și cefaleea de tip tensional. Nu există dovezi referitoare la doza optimă de verapamil. Este recomandată creșterea dozei cu 80 mg la fiecare 3 zile. Eficiența maximă a verapamilului apare la 2-3 săptămâni de la inițierea tratamentului. Având în vedere că verapamilul este de obicei bine tolerat, este utilizat ca medicament de primă alegere și pentru tratamentul continuu al formei cronice a cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”). În primele două săptămâni de tratament cu verapamil unii clinicieni administrează și corticosteroizi. În două studii deschise mici, nimodipina a fost de asemenea eficientă [61,62].

Nu există suficiente studii randomizate, placebo-controlate referitoare la utilizarea corticosteroizilor în cefaleea „în ciorchine” (de tip “cluster”). Mai multe studii deschise și serii de cazuri au fost publicate și revizuite de Ekbom [63]. Toate au raportat eficiența corticosteroizilor administrați în diferite scheme terapeutice (30 mg prednison sau chiar mai mult, 2 x 4 mg dexametazonă/zi). Prin consensul experților, corticosteroizii sunt recomandați pentru o perioadă scurtă de utilizare de 2-3 săptămâni când se dorește controlul rapid al atacurilor. Totuși, unii pacienți încetează să mai aibă atacuri numai atunci când primesc tratament cu corticosteroizi, în acest caz fiind necesară administrarea continuă a acestora. Nu există dovezi referitoare la selectarea pacienților ce necesită administrarea de corticosteroizi, însă morbiditatea lor înaltă impune prudență, cure scurte și evitarea administrării în cefaleea „în ciorchine” (de tip “cluster”) cronică. Pentru inițierea tratamentului cu corticosteroizi este recomandat prednisonul în doze de 60-100 mg o dată pe zi pentru cel puțin 5 zile, apoi scăderea dozei cu 10 mg pe zi. Aproximativ 70-80% din toți pacienții cu cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) răspund la tratamentul cu corticosteroizi în doze mari. Se poate administra cu succes și terapie combinată cu steroizi administrați oral și intravenos [64]. Din experiența grupului de lucru, administrarea a 500 mg de metilprednisolon intravenos pe o perioadă de până la 5 zile poate fi chiar mai eficientă.

Litiul (administrat sub formă de carbonat de litiu), în doze zilnice cuprinse între 600-1500 mg, a fost studiat pentru profilaxia cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”) în mai mult de 20 de studii deschise, revizuite de Ekbom [65]. S-a raportat o ameliorare a cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”) cronice în peste 78% din cazuri (63% în cefaleea „în ciorchine” episodică). Totuși, un studiu placebo-controlat recent nu a demonstrat vreun beneficiu al litiului în cefaleea „în ciorchine” (de tip “cluster”) periodică [66]. Într-un studiu comparativ, transversal, dublu-orb, litiul și verapamilul au avut eficacitate similară, cu o ameliorare mai rapidă a simptomatologiei și o mai bună tolerabilitate pentru verapamil [58]. Se recomandă monitorizarea nivelurilor plasmatice de litiu, cu menținerea lor între 0,3-1,2 mmol/l [67]. Este necesar controlul periodic al funcției hepatice, renale și tiroidiene și al electroliților. Efectele secundare majore sunt hipertiroidismul, tremorul și insuficiența renală. Litiul este utilizat frecvent în tratamentul cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”). Acest fapt se bazează totuși pe studii deschise și foarte mici, dovezile fiind mai convingătoare pentru forma cronică a cefaleei „în

ciorchine” (de tip “cluster”). Prin urmare, litiul este recomandat în special pentru cefaleea „în ciorchine” (de tip “cluster”) cronică și numai atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau contraindicate.

Într-un studiu simplu-orb, placebo-controlat mai vechi s-a demonstrat că medicamentul antiserotonergic pizotifen (3 mg/zi) este eficient în profilaxia cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”) [68]. Totuși folosirea acestuia este limitată de reacțiile sale adverse cum ar fi oboseala și creșterea în greutate.

Metilsergida a fost recomandată pentru tratamentul profilactic al formelor episodice de cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) [7, 63]. Totuși, nu sunt disponibile studii placebo-controlate cu design dublu-orb. Ratele de eficiență raportate în studiile clinice deschise au fost revizuite de Ekbom [63]. Numărul de pacienți care au avut un beneficiu după administrarea metilsergidei au variat între 20 și 73%; a fost mai eficientă în formele episodice de cefalee „în ciorchine”. Dozele folosite în studiile deschise au variat între 4 mg și 16 mg. Din experiența grupului de lucru, metilsergida poate fi administrată în doze zilnice de până la 12 mg (se începe cu 1 mg zi). Deoarece există o incidență mică dar importantă de fibroză pulmonară și retroperitoneală, administrarea continuă de metilsergidă este limitată la maximum 6 luni.

Acidul valproic a fost studiat în două studii deschise, cu rezultate acceptabile [69,70] și într-un studiu controlat în care nu s-au evidențiat diferențe față de placebo [71]. Dovezile obiective și experiența noastră demonstrează că acidul valproic este în general ineficient în cefaleea „în ciorchine”(de tip “cluster”), dar poate fi încercat ca medicație de a treia alegere în doze zilnice între 5 și 20 mg/kg corp.

Studii deschise sugerează că topiramatul [72-74] și gabapentinul [75] sunt eficiente în profilaxia cefaleei „în ciorchine”(de tip “cluster”). Doza recomandată este de cel puțin 100 mg pe zi, cu o doză de inițiere de 25 mg. Principalele reacții adverse sunt tulburările cognitive, paresteziile și scăderea în greutate. Este contraindicat în litiaza renală.

Utilizarea preventivă a agoniștilor 5-TH_{1B/D} (triptani) în cefaleea „în ciorchine”(de tip “cluster”) rămâne controversată. Într-un studiu placebo controlat [76], sumatriptanul oral (100 mg) administrat de trei ori pe zi nu a fost eficient pentru prevenirea atacurilor de cefalee “în ciorchine”(de tip “cluster”). În studii deschise, administrarea zilnică de 40 mg eletriptan [77] sau 2.5-5 mg naratriptan [78] a redus numărul atacurilor de cefalee „în ciorchine”(de tip “cluster”).

Referitor la administrarea intranasală ipsilaterală a capsaicinei, au fost publicate două studii deschise [79,80] și un studiu dublu-orb, placebo-controlat [81], care au demonstrat eficacitate după administrări repetate la aproximativ două treimi din pacienți. Într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat recent [82] s-a demonstrat că administrarea intranasală de civamidă are o eficacitate modestă. Deși se pretinde că aceste studii au un design orb, aceasta este o problemă majoră de design având în vedere efectul iritant al medicamentului administrat intranasal.

Melatonina administrată oral, în doză de 10 mg, s-a dovedit eficientă într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat [83]. Totuși, în cefaleea „în ciorchine”(de tip “cluster”) refractară la altă medicație, administrarea în mod deschis a melatoninei nu a produs un efect adițional [84].

Dovezile de eficacitate în profilaxia cefaleei „în ciorchine”(de tip “cluster”) sunt foarte slabe pentru baclofen în doze de 15-30 mg (provin dintr-un studiu deschis mic) [85] și insuficiente pentru toxina botulinică [86] sau clonidina administrată transdermic [87]. Din experiența noastră, aceste abordări nu aduc nici un beneficiu pacienților cu cefalee „în ciorchine”(de tip “cluster”).

Într-un studiu deschis [88] s-a sugerat că inhalarea de oxigen hiperbaric este o metodă eficientă de profilaxie. Totuși, un studiu dublu-orb, placebo-controlat, mai recent nu a putut confirma că oxigenul hiperbaric este eficient în prevenirea atacurilor de cefalee „în ciorchine”(de tip “cluster”) [89].

Nu există dovezi concrete care să ateste superioritatea combinațiilor medicamentoase în tratamentul profilactic al cefaleei „în ciorchine”(de tip “cluster”), dar această problemă nu a fost studiată în mod sistematic.

Tratamentul intervențional și chirurgical

S-a observat că blocul anestezic al nervului occipital mare a determinat o reducere semnificativă a atacurilor de cefalee „în ciorchine”(de tip “cluster”) la aproximativ două treimi din pacienți [90,91] sau mai puțin [92]. Acest rezultat a confirmat observațiile anterioare dar trebuie validat în studii controlate. De asemenea, injectarea suboccipitală de corticosteroizi cu durată scurtă sau lungă de acțiune s-a demonstrat a fi eficientă în profilaxia cefaleei „în ciorchine”(de tip “cluster”) - într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat [93, 94].

Dacă toate medicamentele sunt ineficiente sau contraindicate sau dacă nu sunt tolerate și a fost exclusă o cauză secundară pentru cefaleea „în ciorchine”(de tip “cluster”), poate fi luat în discuție tratamentul chirurgical. Procedurile chirurgicale trebuie abordate cu mare precauție deoarece nu există date solide referitoare la evoluția pe termen lung și deoarece unele proceduri pot induce nevralgie trigeminală sau anestezie dureroasă (anaesthesia dolorosa) [63]. Spre deosebire de nevralgia de trigemen, tratamentul chirurgical în cefaleea „în ciorchine”(de tip “cluster”) nu este un tratament al cauzei, iar persistența cefaleei „în ciorchine”(de tip “cluster”) după procedură se constată frecvent. Au fost sugerate diferite metode pentru prevenția cefaleei „în ciorchine”(de tip “cluster”): injectarea de glicerol sau anestezice locale la nivelul cisternei trigeminale a ganglionului Gasser [95]; rizotomia prin radiofrecvență sau radiochirurgia gamma-knife a ganglionului Gasser [96] sau a nervului trigemen [97]; decompresia microvasculară [98]; rezecția sau blocul anestezic al nervului pietros superficial [99] sau al ganglionului sfenopalatin [100,101]. Totuși, există și raportări de cazuri referitoare la diferite proceduri chirurgicale [102-104] și un studiu prospectiv cu tratament prin gamma knife

[105,106] care arată ineficiența pe termen lung a tratamentului chirurgical la pacienții cu cefalalgii vegetative trigeminale.

Având în vedere că procedurile distructive trigeminale au o morbiditate certă și că secționarea rădăcinii nervoase are o morbiditate bine descrisă, membrii grupului de lucru consideră că aceste proceduri ar trebui înlocuite de procedurile neuromodulatoare. S-a constatat că stimularea cerebrală profundă a hipotalamusului postero-inferior este eficientă la aproximativ jumătate sau chiar mai mult din pacienții cu cefalee „în ciorchine”(de tip “cluster”) rezistentă la tratament [107-111]. Această metodă este utilă doar pentru prevenție și nu pentru cuparea atacurilor [112]. De asemenea, în studii deschise s-a descris că stimularea electrică a nervului occipital mare este eficientă în cefaleea „în ciorchine”(de tip “cluster”) rezistentă la tratamentul medicamentos [113-115]. Aceste două metode par să fie cea mai promițătoare opțiune terapeutică de viitor pentru pacienții cu cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) rezistentă tratamentul medicamentos.

Recomandări

Nivel A Prima opțiune de tratament în atacurile acute de cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) ar trebui să fie inhalarea de oxigen 100%, cu un debit de cel puțin 7l/min, timp de 15 minute (studii de clasă II) sau injectarea subcutană de sumatriptan 6 mg sau administrarea intranasală de zolmitriptan 5 mg (studii de clasă I). Ca medicament de a doua alegere, poate fi folosit sumatriptanul 20 mg, administrat sub formă de spray nazal (Studiu de clasă I cu eficacitate mai redusă sau mai multe efecte adverse).

Pentru profilaxia cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”) ar trebui încercat inițial verapamilul în doză zilnică de cel puțin 240 mg (doza maximă depinde de eficacitate sau tolerabilitate; monitorizarea ECG este obligatorie în cazul în care se cresc dozele). Deși nu sunt disponibile studii de clasă I sau II, corticosteroizii sunt în mod clar eficienți în tratamentul cefaleei „în ciorchine” (de tip “cluster”). Prin urmare, este recomandată administrarea de metilprednisolon, cel puțin 100 mg oral până la 500 mg i.v. zilnic (sau un corticosteroid echivalent) timp de cinci zile (ulterior cu scăderea progresivă a dozelor).

Nivel B Lidocaina (4%) administrată intranasal poate fi încercată în tratamentul atacurilor acute de cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) dacă medicația de nivel A este ineficientă sau contraindicată. Zolmitriptanul administrat oral în doză de 10 mg este eficient la unii pacienți (Studiu de clasă I însă dozele mari determină multe reacții adverse și limitează utilizarea).

Metilsergida și litiul sunt medicamente de a doua alegere în cazul în care verapamilul este ineficient sau contraindicat. Corticosteroizii pot fi utilizați în cure scurte atunci când crizele sunt de scurtă durată sau pentru a ajuta la stabilirea unei alte medicații. Topiramantul este promițător dar la acest moment există doar studii deschise. Melatonina este utilă la unii pacienți. Cu excepția litiului, doza maximă depinde de eficiență și tolerabilitate. Tartratul de ergotamină este recomandat pentru profilaxia pe termen scurt (Studii de clasă III). În ciuda studiilor de clasă II cu rezultate pozitive, pizotifenul și capsaicina administrată intranasal nu ar trebui utilizate din cauza reacțiilor adverse.

Nivel C Baclofenul 15-30 mg și acidul valproic au dovedit o posibilă eficacitate și pot fi încercate ca medicație de a treia alegere. La majoritatea pacienților cu cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) nu sunt recomandate procedurile chirurgicale. Pacienții cu cefalee „în ciorchine” (de tip “cluster”) cronică refractară la tratament ar trebui îndrumați către centre cu experiență atât în intervențiile neurodistructive cât și în cele neuromodulatoare pentru a li se prezenta toate alternativele posibile înainte de efectuarea unei proceduri definitive.

Tratamentul hemicraniei paroxistice

Prin definiție, indometacinul în doză zilnică de până la 200 mg este complet eficient [116-118]. Din același motiv, nu există nici un studiu placebo-controlat. Indometacinul ar trebui administrat în trei sau mai multe doze zilnice, din cauza timpului de înjumătățire scurt de 4 ore. Mulți pacienți necesită o doză mare de indometacin doar pe parcursul primelor săptămâni de tratament, apoi se pot încerca doze mai mici. Foarte rar, sunt necesare doze mai mari de 200 mg/zi. Principala contraindicație este o afecțiune gastrointestinală. Disconfortul abdominal și sângerările gastrointestinale sunt principalele reacții adverse. Prin urmare, ar trebui administrat în asociere un inhibitor de pompă de protoni. Pentru diagnostic și în scop terapeutic rapid a fost sugerat așa numitul indo-test [119]. Indometacinul administrat intramuscular în doză de 50 mg ar trebui să ducă la cuparea atacurilor în 30 de minute.

Nu există un alt medicament cu o eficacitate similară indometacinului pentru tratamentul hemicraniei paroxistice. Totuși, studii deschise (Clasă IV) sugerează o eficacitate moderată a unor medicamente alternative în cazul în care indometacinul nu este tolerat. În aceste studii deschise, cele mai bune dovezi s-au constatat pentru verapamil [118,120]. Au fost publicate câteva raportări cu rezultate pozitive pentru acetazolamidă [121], topiramat [122,123], antiinflamatorul nesteroidian piroxicam [124] și acidul acetilsalicilic [14,118]. Sumatriptanul administrat subcutanat este ineficient [125]. Se consideră că blocul anestezic al nervilor pericranieni [126] este ineficient, însă unul dintre noi a observat un răspuns excelent la blocul anestezic al nervului occipital mare.

În concluzie, hemicrania paroxistică trebuie tratată cu indometacin în doze de până la 200 mg (Nivel A de recomandare). Ca alternativă, pot fi încercate verapamilul, topiramatul și diferite AINS (Nivel C de recomandare).

Tratamentul sindromului SUNCT

Nu se cunoaște un tratament constant eficient în sindromul SUNCT, incluzând și indometacinul în doze mari sau blocurile anestezice [127]. Nu au fost publicate studii controlate, iar raritatea cu care se întâlnește acest sindrom face ca această sarcină să fie dificilă. Totuși, au fost publicate studii de caz cu eficacitate individuală pentru câteva medicamente. Datorită dizabilității extreme induse de această afecțiune ar trebui încercate toate opțiunile de tratament posibile.

Dintre toate medicamentele încercate în sindromul SUNCT, lamotrigina a fost cea mai eficientă în raportările de caz publicate (totuși, majoritatea pacienților nu au răspuns la acest medicament) [128-130]. Alte opțiuni de tratament includ gabapentinul [131-133],

topiramatul [28, 134], oxcarbazepina [135], verapamilul [136], lidocaina administrată intravenos [137] și fenitoinul administrat intravenos [139]. În unele circumstanțe aceste medicamente au fost administrate în combinație.

Recent, a fost descrisă eficiența stimulării hipotalamusului la unii pacienți cu sindrom SUNCT [140,141].

În concluzie, nu poate fi făcută nici o recomandare pentru sindromul SUNCT. Tratamentul cu lamotrigină (cel puțin 100 mg) este considerat opțiunea de primă linie.

Conflicte de interese

Actualul ghid a fost redactat fără sprijin financiar extern. Autorii au raportat următorul sprijin financiar:

Stefan Evers: Salariu de la University of Munster; onorarii și burse de cercetare de la Addex Pharm, AGA Medical, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, CoLucid, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Pharm Allergan, Pierre Fabre, Reckitt-Benckiser, UCB.

Judit Áfra: Salariu de la Ministerul de Sănătate al Ungariei.

Achim Frese: practică privată; onorariu de către Berlin Chemie.

Peter J. Goadsby: Salariu de la University of California, San Francisco; onorarii de la Almirall, Boston Scientific, Colucid, Eli-Lilly, GSK, J&J, MAP Pharmaceuticals MSD, Medtronic, Neuralieve.

Mattias Linde: Salariu plătit de Guvernul suedez; onorarii de la AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MSD, Nycomed, Pfizer.

Arne May: Salariu plătit de University Hospital of Hamburg; onorarii de la Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Glaxo-SmithKline, Janssen Cilag, MSD, Pfizer.

Peter S. Sándor: Salariu plătit de University Hospital of Zurich; onorarii de la AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Pfizer, Pharm Allergan.

Bibliografie

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1): 1-160.
2. Sjaastad O. *Cluster Headache Syndrome*. London: WB Saunders, 1992.
3. Goadsby PJ. Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal automatic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. *Curr Opin Neurol* 1999;12:273-7.
4. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J Neurol* 2003;250:1273-8.
5. 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 Neurol* 2004;11:577-81.
6. Olesen J, Goadsby PI, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*, 3rd edn.

- Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.
7. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. Therapie und Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 2004;23:478-90.
 8. Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002;58:1407-9.
 9. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003;23:528-33.
 10. Baha A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58:354-61.
 11. Ekbom K, Svensson DA, Traff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia* 2002;22:94-100.
 12. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998;18:138-42.
 13. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004;3:279-83.
 14. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?) treatable headache entity. *Headache* 1974;14:105-8.
 15. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:19-26.
 16. Blankenburg M, Hechler T, Dubbel G, Wamsler C, Zernikow B. Paroxysmal hemicrania in children-symptoms, diagnostic criteria, therapy and outcome. *Cephalalgia* 2009;29:873-82.
 17. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting, unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989;9:147-56.
 18. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:308-18.
 19. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003;16:333-40.
 20. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003;63:1637-77.
 21. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C, Goadsby PJ. Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 2003;23:504-10.
 22. Horton BT. Histaminic cephalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1956;31:325-33.
 23. Kudrow L. Response of cluster headache to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21:1-4.
 24. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42:362-3.
 25. Ekbom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia* 1995;15:33-6.
 26. Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. *Headache* 1996;36:105-7.
 27. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand* 1993;88:63-9.
 28. Kuhn J, Vosskaemper M, Bewermeyer H. SUNCT syndrome: a possible bilateral case responding to topiramate. *Neurology* 2005;64:2159.
 29. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:322-6.
 30. Ekbom K, Krabbe A, Micieli G, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995;15:230-6.
 31. Gobel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Peuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998;51:908-11.
 32. Krabbe A. Early clinical experience with GR43175 in acute cluster headache attacks. *Cephalalgia*

- 1989;9(Suppl. 10): 404-5.
33. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Oztiirk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005;45:1069-72.
 34. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, *et al.* Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69:821-6.
 35. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006;63:1537-42.
 36. Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, Einhaupl KM, Arnold G. Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray- an open pilot study. *J Neurol* 2002;249: 94-9.
 37. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, *et al.* Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60:630-3.
 38. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.
 39. Horton BT, Ryan R, Reynolds JL. Clinical observations of the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. *Mayo Clin Proc* 1948;23:104-8.
 40. Kunkle EC, Pfeiffer JB, Wilhoit WM, Hamrick LW. Recurrent brief attacks in cluster pattern. *Trans Am Neurol Assoc* 1952;77:240-3.
 41. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headaches. *Neurology* 1958;8:653-63.
 42. Speed WG. Ergotamine tartrate inhalation: a new approach for the management of recurrent vascular headaches. *Am J Med Sci* 1960;240:327-31.
 43. Graham JR, Malvea BP, Gramm HE. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. *N Engl J Med* 1960;263:802-4.
 44. Duvoisin RC, Parker GW, Kenoyer WL. The cluster headache. *Arch Intern Med* 1961;108:711-6.
 45. Ekblom K, Krabbe AE, Paalzow G, Paalzow L, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. *Cephalalgia* 1983;3:15-20.
 46. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 1986;6:51-4.
 47. Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache* 2004;44:249-55.
 48. Horton BT. Histaminic cephalgia. *Lancet* 1952;ii:92-8.
 49. Schiller F. Prophylactic and other treatment for histaminic, cluster, or limited variant migraine. *JAMA* 1960; 173: 1907-11.
 50. Symonds C. A particular variety of headache. *Brain* 1956;79:217-32.
 51. Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 1985; 42: 496-8.
 52. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:139-43.
 53. Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 914-5.
 54. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995;35:83-4.
 55. Costa A, Pucci E, Antonaci F, *et al.* The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 2000;20:85-91.
 56. Matharu MS, Levy MI, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004;56:488-94.
 57. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006;67:109-13.

58. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, *et al.* Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411-7.
59. Leone M, D'Amico D, Frediani F, *et al.* Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54:1382-5.
60. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29:167-8.
61. Meyer JS, Nance M, Walker M, Zetuský WJ, Dowell RE. Migraine and cluster headache treatment with calcium antagonists supports a vascular pathogenesis. *Headache* 1985;25:358-67.
62. De Carolis P, Baldrati A, Agati R, De Capoa D, D'Alessandro R, Sacquegna T. Nimodipine in episodic cluster headache: results and methodological considerations. *Headache* 1987;27:397-9.
63. Ekbom K, Solomon S. Management of cluster headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott, 2000; pp. 731-40.
64. Mir P, Alberca R, Navarro A, *et al.* Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003;24:318-24.
65. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981;21:132-9.
66. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17: 673-5.
67. Manzoni GC, Bono C, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 1983;3:109-14.
68. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurol Scand* 1969;45:601-10.
69. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:92-4.
70. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989;9:195-8.
71. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002;22:205-8.
72. Forderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia* 2002;22:186-9.
73. Rozen TD. Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache* 2001;41(Suppl. 1):25-33.
74. McGeeney BE. Topiramate in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:135-8.
75. Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol* 2007;14: 694-6.
76. Monstad I, Krabbe A, Micieli G, *et al.* Pre-emptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995;35:607-13.
77. Zebenholzer K, Wober C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004;44:361-4.
78. Mulder LJ, Spierings EL. Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22: 815-7.
79. Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fiore G, Geppetti P. Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain* 1994;59:321-5.
80. Sicuteri F, Fusco BM, Marabini S, *et al.* Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache. *Clin J Pain* 1989;5:49-53.
81. Marks DR, Rapoport A, Padla D, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993;13:114-6.
82. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal civamide for the

- treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol* 2002;59:990-4.
83. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996;16:494-6.
 84. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aube M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002;42:787-92.
 85. Hering-Hanit R, Gadot N. Baclofen in cluster headache. *Headache* 2000;40:48-51.
 86. Evers S. Botulinum toxin and the management of chronic headaches. *Curr Opin Otolaryngol Neck Surg* 2004;12:197-203.
 87. Leone M, Attanasio A, Grazzi L, et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache* 1997;37:559-60.
 88. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacomazzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993;52: 243-5.
 89. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002;22:730-9.
 90. Anthony M. Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve. In: Rose C (ed.) *Migraine*. Basel: Karger, 1985; pp. 169-73.
 91. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:520-2.
 92. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia* 2007;27: 1206-14.
 93. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital (GON) injection with long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2003;23:734.
 94. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005;118:92-6.
 95. Ekblom K, Lindgren L, Nilsson BY, Hardebo JE, Waldenlind E. Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 1987;7: 21-7.
 96. Taha JM, Tew JM Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995;35:193-6.
 97. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998;38:3-9.
 98. Lovely TJ, Kotsiakos X, Jannetta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. *Headache* 1998; 38: 590-4.
 99. Onofrio BM, Campbell JK. Surgical treatment of chronic cluster headache. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:537-44.
 100. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 1997;87:876-80.
 101. Narouze S, Kapural L, Casanova J, Mekhail N. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache* 2009;49:571-7.
 102. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002;125:976-84.
 103. Black DF, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. *Cephalalgia* 2002;22:201-4.
 104. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003;60:1360-2.
 105. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:218-21.

106. McClelland S 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, Neyman G, Suh JH. Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 2006;59:1258-62.
107. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003;52:1095-101.
108. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345: 1428-9.
109. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, *et al.* Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128: 940-7.
110. Starr PA, Barbaro NM, Raskin NH, Ostrem JL. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. *J Neurosurg* 2007;106:999-1005.
111. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, *et al.* Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008;28:285-95.
112. Leone M, Franzini A, Broggi G, Mea E, Cecchini AP, Bussone G. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology* 2006;67:1844-5.
113. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache - long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007;27:153-7.
114. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remade JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007;6:314-21.
115. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009;72:341-5.
116. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of its clinical manifestations. *Headache* 1989;29:648-56.
117. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages - an ominous sign? *Headache* 1995;35:363-7.
118. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996;36: 429-32.
119. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. *Headache* 1998;38:122-8.
120. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994;34:209-10.
121. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1994;34:597-9.
122. Cohen AS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania responding to topiramate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 96-7.
123. Camarda C, Camarda R, Monastero R. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate: two case reports. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:88-91.
124. Sjaastad O, Antonaci F. A piroxiam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Headache* 1995;35:549-50.
125. Dahlof C. Subcutaneous sumatriptan does not abort attacks of chronic paroxysmal hemicrania (CPH). *Headache* 1993;33:201-2.
126. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: anaesthetic blockades of pericranial nerves. *Fund Neurol* 1997;12:11-5.
127. Pareja JA, Kruszewski P, Sjaastad O. SUNCT syndrome: trials of drugs and anaesthetic blockades. *Headache* 1995;35:138-42.
128. D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, Nappi G. Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 2001;57: 1723-5.
129. Malik K, Rizvi S, Vaillancourt PD. The SUNCT syndrome: successfully treated with lamotrigine. *Pain*

- Med* 2002;3: 167-8.
- 130.Chakravarty A, Mukherjee A. SUNCT syndrome responsive to lamotrigine: documentation of the first Indian case. *Cephalalgia* 2003;23:474-5.
 - 131.Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. *Headache* 2002;42:525-6.
 - 132.Etemadifar M, Maghzi AH, Ghasemi M, Chitsaz A, Kaji Esfahani M. Efficacy of gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2008;28:1339-42.
 - 133.Porta-Etessam J, Benito-Leon J, Martinez-Salio A, Berbel A. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. *Headache* 2002;42:523-4.
 - 134.Rossi P, Cesarino F, Faroni J, Malpezzi MG, Sandrini G, Nappi G. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. *Cephalalgia* 2003;23:998-1000.
 - 135.Dora B. SUNCT syndrome with dramatic response to oxcarbazepine. *Cephalalgia* 2006;26:1171-3.
 - 136.Narbone MC, Gangemi S, Abbate M. A case of SUNCT syndrome responsive to verapamil. *Cephalalgia* 2005;25: 476-8.
 - 137.Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia* 2004;24: 985-92.
 - 138.De Lourdes Figuerola M, Bruera O, Pozzo MJ, Leston J. SUNCT syndrome responding absolutely to steroids in two cases with different etiologies. *J Headache Pain* 2009;10:55-7.
 - 139.Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. *Cephalalgia* 2003;23:398-400.
 - 140.Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi, G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 2005;57:924-7.
 141. Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2009;110:279-81.