

A triciklusos antidepresszívumok helye a fejfájások kezelésében

MAGYAR MÁTÉ^{1,2}, CSÉPÁNY ÉVA^{1,2}, GYÜRE TAMÁS¹, BOZSIK GYÖRGY², BERCZKI DÁNIEL²
ÉS ERTSEY CSABA²

¹ Semmelweis Egyetem Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, Budapest

² Semmelweis Egyetem ÁOK Neurológiai Klinika, Budapest

A primer fejfájások két leggyakoribb képviselője a migrén és a tenziós típusú fejfájás. A populáció több mint 10%-a szenved migrénes, és még ennél is nagyobb része, kb. 30-40%-a tenziós típusú fejfájásban. E két fejfájástípus mind az egyénre, mind a társadalomra nagy kihatással van. Kezelésük két pillére a roham-, illetve a profilaktikus terápia. Profilaktikus terápiát gyakori, és/vagy nehezen kezelhető fejfájásrohamok esetén alkalmazunk. Bár mind a migrén, mind a tenziós típusú fejfájás gyakran társul depresszióval, kezelésükre – az általános orvosi vélekedéssel ellentétben – nem minden antidepresszívumot találtak hatékonynak. A triciklusos antidepresszívumok közé tartozó amitriptylint már 1968 óta használják fejfájás megelőző kezelésként, számos kettős vak, placebo-kontrollált tanulmány során igazolták hatékonyságát. Az újabb típusú, szerotonin visszavétel gátló, illetve szerotonin-noradrenalin visszavétel gátló antidepresszívumok ugyan a triciklusos antidepresszívumoknál kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkeznek, de az eddigi vizsgálatok nem tudták egyértelműen igazolni, hogy alkalmasak a fejfájások profilaktikus kezelésére.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2015; 17(4):177–182)

Kulcsszavak: migrén, tenziós típusú fejfájás, profilaktikus kezelés, antidepresszívum, TCA

A fejfájás olyan gyakori dolog, hogy az a csoda, ha valakinek nincs – az első tudományos igénynyel megírt hazai orvosi mű szerzőjének, Pápai Páriz Ferencnek tulajdonított mondás ma is megállja helyét. Bár a fejfájások gyakorisága valószínűleg csak nőtt az azóta eltelt időben, az egyénre és a társadalomra gyakorolt hatásait gyakran alábecsülik. A fejfájások gyakran korlátozzák a beteget mindennapi életvitelében, szociális funkciói betöltésében és a munkavégzésében, illetve gyakran fájdalomcsillapító túlfogyasztáshoz vezethetnek. Etiológiájuk alapján a fejfájásokat önálló (primer) és tüneti (szekunder) fejfájásokra oszthatjuk fel (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988a; International Headache Society, 1988b). A primer fejfájások két leggyakoribb képviselője a migrén és a tenziós típusú fejfájás. A fejfájás-gyakoriság alapján mindkét fejfájástípuson belül elkülönítenek epizodikus, illetve krónikus altípust. A hosszabb időn át havonta legalább 15 napon előforduló, az adott fejfájás diagnosztikus kritériumait teljesítő fejfájást nevezik krónikusnak (pl. krónikus tenziós típusú fejfájás), míg

az ennél ritkábban előforduló fejfájást epizodikusnak. A Nemzetközi Fejfájás Társaság diagnosztikus kritériumrendszerének figyelembevételével készült epidemiológiai vizsgálatok alapján a nyugati országok felnőtt lakossága körében a migrén prevalenciája 4-9,5% volt a férfiak és 11,2-25% a nők között (Rasmussen, 2001; Hagen et al., 2000; Breslau et al., 1991; Lipton et al., 2003; Lipton et al., 2001; Stewart et al., 1992). A migrén prevalenciáját a magyar lakosságban eddig csupán egy tanulmány vizsgálta, amely alapján a migrén egy éves prevalenciája 9.6% volt (Bánk és Márton, 2000). A migrén jelentős egyéni és globális terheléssel járó megbetegedés, amely nem csak az egyénre, de a családtagokra és a társadalomra is jelentős terhet ró és súlyosan befolyásolja az egyén általános, illetve betegségspecifikus életminőségét (Manhalter et al., 2012). Mind a migrén, mind a tenziós típusú fejfájás esetén gondot jelenthet a rendszeres fájdalomcsillapító-fogyasztás, függetlenül attól, hogy erre a fejfájás, vagy egyéb fájdalom-szindróma miatt kerül sor. Kémiai szerkezetüktől függetlenül a jelenleg használatos fájdalomcsillapítók gyakori használata

fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás (FTTF) kialakulását idézheti elő. A krónikus tenziós típusú fejfájás az FTTF rizikótényezőjének tekinthető (1988; Granella et al., 1987; Society, 1988a); szintén fokozott a rizikó obesitas, hangulatzavar, nikotin-, illetve alkoholfüggőség fennállása esetén (Magyar et al., 2015). Ismert továbbá az a tény, hogy a migrén és a súlyos tenziós típusú fejfájás gyakran társul mentális megbetegedésekkel, mint például depresszióval (14,6%), pánikzavarral (5,6%), generalizált szorongással (5,7%) (Kalaydjian és Merikangas, 2008). A fejfájós betegek jelentős részét sohasem diagnosztizálják, és ebből kifolyólag megfelelő, rendszeres kezelésben sem részesülnek, annak ellenére, hogy a migrénes és a tenziós típusú fejfájásban szenvedő betegek esetében a fejfájás nagymértékben rontotta a munkahelyi teljesítményüket, vagy éppen megakadályozta a munkavégzést (Rasmussen et al., 1991; Lipton et al., 1998). A migrén, illetve a tenziós típusú fejfájás kezelésének két alapvető lehetősége az aktuális fájdalom megszüntetése (rohamkezelés vagy akut kezelés), illetve a fejfájások megelőzése (preventív vagy profilaktikus kezelés). Rohamkezelésre minden olyan esetben szükség van, ahol a fejfájás a tevékenységet zavaró vagy gátló mértékű, a rohamkezelés célja a fejfájásos rohamok mihamarabbi oldása. Preventív kezelés migrénben akkor indokolt, ha a betegnek egy hónapban négy vagy annál több migrénes rohama van, illetve ha ennél kevesebb, de elhúzódó és/vagy akut szerekekkel nem befolyásolható rohamot észlel. A profilaktikus kezelés lehetőségei migrén esetén szélesebbek: béta-blokkolókat, antidepresszívumokat, kalciumcsatorna-blokkolókat, antiepileptikumokat, szerotonin antagonistákat használhatunk. A tenziós fejfájás profilaktikus kezeléséként antidepresszívumokat, izomrelaxánsokat, és maximum egy hónapig folyamatos NSAID kezelést lehet alkalmazni. A migrén korszerű roham- és preventív kezelését Csépany és munkatársai a jelen lapszám egy másik közleményében foglalják össze (Csépany et al., 2015).

A TCA-K TÖRTÉNETE FÁJDALOM SZINDRÓMÁKBAN

A triciklusos antidepresszívumok (TCA) fejfájás kezelésére történő 1964-es bevezetésük óta (Lance és Curran, 1964) a leggyakrabban használt készítmények a migrén és a tenziós típusú fejfájás megelőzésére (Lipton et al., 2007). A fejfájások kezelésére specializálódott orvosok széles körű klinikai tapasztalatai alapján a TCA-k közé tartozó amitriptylin hatékony migrén profilaktikum, annak ellenére, hogy nem

rendelkezünk elegendő számú, jó minőségű, kettős vak, placebo-kontrollált tanulmánnyal az amitriptylin migrénmegelőző hatásával kapcsolatban. Ennek hátterében az állhat, hogy a TCA-k bevezetése idején a klinikai gyógyszervizsgálatok módszertana még nem állt a mai szinten, és ezért a TCA-k hatékonyságával kapcsolatos vizsgálatok tekintélyes része mai módszertanunk szerint csak korlátozottan értékelhető (Pringsheim et al., 2012).

A TCA-K FELTÉTELEZETT HATÁSMECHANIZMUSA

A TCA-k fájdalom megelőző hatásának pontos hatásmechanizmusa mind a mai napig nem tisztázott. Liang és munkatársai a sinus sagittalis superiort körülvevő dura mater elektromos ingerlésével – mely a migrén egyik állatkísérletes modellje – végzett vizsgálat során arra a következtetésre jutottak, hogy a TCA-k közé tartozó amitriptylin a nociceptív trigeminalis neuronokban található feszültségfüggő, illetve a tetrodotoxin rezisztens nátriumcsatornák (Nav1.9 és Nav1.8) blokkolásán, és így az aktivációs és inaktivációs kinetika befolyásolásán keresztül fejti ki különböző fájdalommodalitásokat, például migrént befolyásoló hatását (Liang et al., 2014; Liang et al., 2013). Dick és munkatársai különböző típusú antidepresszívumok (TCA-k, SSRI-ok) perifériás nátriumcsatorna (Nav1.7) blokkoló hatását vizsgálták. Vizsgálataik eredménye alapján a TCA-k terápiás plazmakoncentráció mellett hatékonyan gátolták a perifériás nátriumcsatornákat (Nav1.7), míg ugyan ez a hatás az SSRI-k esetében szignifikánsan a terápiás plazmakoncentráció feletti plazmakoncentrációval volt elérhető (Dick et al., 2007). Bräu és munkatársai patkány hátsó gyökér neuronokon végzett patch-clamp kísérletek során azt figyelték meg, hogy az amitriptylin intravénás adagolás esetében reverzibilisen blokkolja a tetrodotoxin-rezisztens nátriumcsatornákat, amelyek a perifériás idegrendszerben a fájdalomérzet kialakulásában szerepet játszanak. Az amitriptylin ezen hatása megmagyarázhatja, hogy a tüzelési frekvencia csökkentésén keresztül hogyan enyhíti a fájdalmat (Bräu et al., 2001). Egy további elképzelés szerint a TCA-k feltehetően a szerotoninreceptorok downregulációján keresztül fejtik ki hatásukat (Goadsby, 1997), amely downreguláció körülbelül két héttel a TCA kezelés elindítását követően kezdődik (Couch és Hassanein, 1979). Ennélfogva körülbelül két hét után figyelhető meg szignifikáns, migrénprofilaktikus hatás, amely függetlennek tűnik az antidepresszívum hatástól (Couch

és Hassanein, 1979), és amely rövidebb időn belül jelentkezik, mint a béta-blokkolók migrénprofilaktikus hatása (amely legalább egy hónap) (Maizels, 1998; Couch et al., 1976).

A TCA-K HATÉKONYSÁGÁNAK KLINIKAI VIZSGÁLATA

Nem randomizált vizsgálatok

Az amitriptylint elsőként 1968-ban használták migrén megelőzésére (Lance és Anthony, 1968), és ez az egyetlen olyan antidepresszívum, amelynek konzisztens migrénmegelőző hatása van (Couch és Hassanein, 1979; Ziegler et al., 1987; Ziegler et al., 1993). Egy nyílt vizsgálatban, mely 110, súlyos migrénes fejfájásban szenvedő beteg bevonásával készült, az amitriptylin a betegek 70%-ában több mint 50%-kal, míg a betegek 57%-ában több mint 80%-kal javította a migrénes tüneteket. A depressziós tüneteket a Zung-féle Önkitöltős Depresszió Skála alapján mérték fel: a betegek 36%-ának nem volt, további 48%-ának csak enyhe fokban volt hangulatzavara. A kezelés után a depresszív tünetek csak kismértékű javulást mutattak: ennek alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az amitriptylin migrénmegelőző hatása relatíve független az antidepresszív hatásától (Couch et al., 1976). Egy retrospektív (Adelman et al., 2000) vizsgálat alapján a szerotonin- és noradrenalin visszavétel gátlók (SNRI) csoportjában tartozó, elnyújtott hatású (XR) venlafaxin hatékony migrénmegelőző szernek bizonyult.

Placebo-kontrollos randomizált vizsgálatok

Egy kis betegszámú, randomizált, crossover elrendezésű placebo-kontrollált vizsgálat során 27 hetes megfigyelési periódus alatt az amitriptylinnel kezelt betegcsoportban a migrénes fejfájásos epizódok gyakoriságának jelentős csökkenését figyelték meg (Gomersall és Stuart, 1973). Az új típusú antidepresszívumok közül fejfájás-profilaktikumként a szelektív szerotonin visszavétel gátlókat (SSRI) vizsgálták leggyakrabban. A fluoxetin egy kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat során hatékonynak bizonyult a krónikus tenziós típusú fejfájás kezelésében (Saper et al., 1994), azonban a migrénmegelőző hatása szintén kettős vak, placebo-kontrollált tanulmányok során kedvezőtlenebb volt, mint várták (Steiner et al., 1998; d'Amato et al., 1999). Szintén hatékonynak bizonyult a krónikus tenziós típusú fejfájás kezelésében a fluvoxamin egy kettős vak, placebo-kontrollált vizs-

gálat során (Manna et al., 1994). Egy szintén kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat során a citalopram hatástalannak bizonyult a krónikus tenziós fejfájás kezelésében (Bendtsen et al., 1996). Az elnyújtott hatású (XR) venlafaxin hatékony migrénmegelőző szernek bizonyult egy placebo-kontrollált, kettős vak elrendezésű vizsgálat során (Ozylcin et al., 2005), az EFNS az antidepresszívumok között másodvonalszerű szerként ajánlja migrén megelőzés céljából (Evers et al., 2009).

Összehasonlító vizsgálatok

A béta-blokkolók közé tartozó propranolollal összehasonlítva az amitriptylin kevésbé bizonyult hatékonynak a tisztán migrénes fejfájás megelőzésében, azonban hatékonyabban előzte meg a kevert, migrénes és tenziós jegyeket is mutató fejfájásokat (Mathew, 1981). Dodick és munkatársai által végzett randomizált kettős vak vizsgálat során az amitriptylin migrénmegelőző hatása a topiramáéhoz hasonló volt (Dodick et al., 2009). Bánk és munkatársai súlyos migrénes fejfájásban szenvedő betegek bevonásával végeztek kettős vak vizsgálatot, ahol a venlafaxin hatását amitriptylinnel hasonlították össze és azt találták, hogy a venlafaxin kedvezően befolyásolta a migrénes fejfájások gyakoriságát, az amitriptylinre jellemző álmosító mellékhatás nélkül (Bánk, 1994).

Metaanalízisek

Két Cochrane tanulmány keretében Banzi és munkatársai az SSRI-k, illetve az SNRI-k krónikus tenziós típusú és migrénes fejfájást megelőző hatását vizsgálták. A két összefoglaló tanulmány végső konklúziója az volt, hogy sem a migrénes (Banzi et al., 2015a), sem a krónikus tenziós típusú (Banzi et al., 2015b) fejfájás megelőzésében nem hatékonyabbak ezek az antidepresszívum vegyületek, mint a placebo-terápia. Jackson és munkatársai egy szakirodalmi áttekintés során a TCA-k megelőző hatását vizsgálták migrén, tenziós jellegű és kevert fejfájás esetén. Ezen metaanalízis során 2010-ig bezárólag 37 olyan vizsgálatot tekintettek át, amelyek során a TCA-k (amitriptylin, opipramol, doxepin, clomipramin) hatékonyságát placebo, illetve SSRI (citalopram, sertralín, fluoxetin, fluvoxamin, venlafaxin) terápiával hasonlították össze. Vizsgálataik eredménye alapján a TCA-k hatékonyabbnak bizonyultak a placebo és SSRI terápiánál mind a migrénes, mind a tenziós jellegű fejfájás esetében (Jackson et al., 2010). Egy további, az antidepresszívumok fejfájásra gyakorolt hatását

1. táblázat Antidepresszívumok helye az amerikai, kanadai és európai epizodikus migrén fejfájás kezelési irányelvekben

	AHS/AAN irányelvek	Kanadai irányelvek	EFNS irányelvek
Amitriptylin (TCA)	Másodvonalbeli (B)	Elsővonalbeli (A)	Másodvonalbeli (B)
Venlafaxin (SNRI)	Másodvonalbeli (B)	Harmadvonalbeli (C)	Másodvonalbeli (B)
Fluoxetin (SSRI)	Feltehetően hatástalan	Nem vizsgálták	Nem vizsgálták
Fluvoxamin (SSRI)	Feltehetően hatástalan	Nem vizsgálták	Nem vizsgálták

AHS – American Headache Society, AAN – American Academy of Neurology, EFNS – European Federation of Neurological Societies

vizsgáló számos tanulmányt elemző meta-analízis során a TCA-k ugyanolyan hatékonynak bizonyultak a tenziós típusú, mint a migrénes fejfájás preventív kezelésében (Tomkins et al., 2001) és a krónikus tenziós típusú fejfájás kezelése tekintetében viselkedés terápiai módszerekkel kiegészítve ez a hatás még tovább növelhető volt (Holroyd et al., 2001).

A TCA-K HELYE A FEJFÁJÁSKEZELÉS MAI GYAKORLATÁBAN

Annak ellenére, hogy a klinikai gyakorlatban már több mint 25 éve használják a TCA-kat, és az egyik leghatékonyabb és legmegbízhatóbb antidepresszívumok közé tartoznak a migrén és a krónikus fájdalom szindrómák kezelése tekintetében (O'Malley et al., 1999; Silberstein, 2000), egy amerikai felmérés szerint, azon férfiak és nők körében, akik számára hatékony lehetne a TCA terápia, a férfiak 43%-a, míg a nők 34%-a nem részesült ezen terápiában (Rapoport, 1994). Ennek hátterében a TCA-k profilaktikus hatásának alábecsülése, a mellékhatásoktól való félelem, illetve az a tévhit állhat, hogy a TCA-k preventív hatása csak a migrénes fejfájásokra korlátozódik (Jackson et al., 2010). További érveként emelhető ki a TCA-k jelentősége mellett, hogy a fejfájások kezelését tárgyaló szakmai irányelvek kivétel nélkül tárgyalják ezt a gyógyszercsoportot, bár a különböző szakmai irányelvek már eltérnek annak megítélésben, hogy első- vagy másodvonalbeli szerként ajánlottak-e (1. táblázat). Az amitriptylint az Amerikai Egyesült Államokban a másodvonalbeli migrén megelőző szerek közé sorolják (Loder et al., 2012), az EFNS (European Federation of Neurological Societies) ajánlása pedig B szintű evidenciával ajánlja migrén megelőző kezelésként (Evers et al., 2009), és felhívja a figyelmet centrális mellékhatásaira (szájszárazság, fáradtság). Migrén-profilaktikus adagjukban (amitriptylin esetében napi 25-75 mg) a TCA-k

jól tolerálható készítmények, a leggyakoribb mellékhatásuk a szájszárazság, a szedáció, vizeletretenció, székrekedés és az étvágy stimulálás (O'Malley et al., 1999; Redillas és Solomon, 2000). Vesebetegség, veseelégtelenség, kardiovaszkuláris megbetegedések és kamrai ingerületvezetési zavarok esetén körültekintően kell alkalmazni, glaukóma esetében pedig kontraindikált a használatuk (Redillas és Solomon, 2000; O'Malley et al., 1999).

Összefoglalva tehát elmondható, hogy mind a tenziós típusú, mind pedig a migrénes fejfájás igen gyakori, az egyén életét nagymértékben befolyásoló, korlátozó betegség. A megelőző terápiák előnyeiből azok a betegek részesülnek, akiknek gyakori és/vagy súlyos tenziós, vagy migrénes jellegű fejfájásos epizódjai vannak. Az 1968-ban bevezetett triciklusos antidepresszívumok mindkét fejfájástípus megelőzésére hatékonyan bizonyultak több tanulmány alapján is, míg az újabb típusú antidepresszívum vegyületek (SSRI-k, SNRI-k) esetén az eddigi vizsgálatokkal nem lehetett érdemi preventív hatást igazolni, ezért a használatukat csak a fejfájós betegek szorongásos és depressziós tüneteinek kezelésére kell szorítani, nem pedig a magának a fejfájásnak a megelőzésére (Smitherman et al., 2011).

PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS: KTIA-NAP-13-1-2013-0001.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Ertsey Csaba, 1083 Budapest, Balassa u. 6. Tel.: 06-1-2100330
E-mail: ertsey.csaba@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, 8 Suppl 7:1-96.

2. Adelman, L. C., Adelman, J. U., Von Seggern, R., Mannix, L. K. (2000) Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache*, 40:572-80.
3. Bánk, J. (1994) A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*, 34:476-8.
4. Bánk, J., Márton, S. (2000) Hungarian migraine epidemiology. *Headache*, 40:164-9.
5. Banzi, R., Cusi, C., Randazzo, C., Sterzi, R., Tedesco, D., Moja, L. (2015a) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002919.
6. Banzi, R., Cusi, C., Randazzo, C., Sterzi, R., Tedesco, D., Moja, L. (2015b) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 5:CD011681.
7. Bendtsen, L., Jensen, R., Olesen, J. (1996) A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61:285-90.
8. Bräu, M. E., Dreimann, M., Olschewski, A., Vogel, W., Hempelmann, G. (2001) Effect of drugs used for neuropathic pain management on tetrodotoxin-resistant Na(+) currents in rat sensory neurons. *Anesthesiology*, 94:137-44.
9. Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P. (1991) Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res*, 37:11-23.
10. Couch, J. R., Hassanein, R. S. (1979) Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*, 36:695-9.
11. Couch, J. R., Ziegler, D. K., Hassanein, R. (1976) Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*, 26:121-7.
12. Csépany, É., Magyar, M., Gyüre, T., Bozsik, Gy., Ertsey, Cs. (2015) A migrén korszerű farmakoterápiája. *Neuropsychopharmacol Hung*, 17(4):169-176.
13. d'Amato, C. C., Pizza, V., Marmolo, T., Giordano, E., Alfano, V., Nasta, A. (1999) Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*, 39:716-9.
14. Dick, I. E., Brochu, R. M., Purohit, Y., Kaczorowski, G. J., Martin, W. J., Priest, B. T. (2007) Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain*, 8:315-24.
15. Dodick, D. W., Freitag, F., Banks, J., Saper, J., Xiang, J., Rupnow, M., Biondi, D., Greenberg, S. J., Hulihan, J., Group, C.-I. (2009) Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*, 31:542-59.
16. Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M., May, A., Sándor, P. S., Societies, E. F. o. N. (2009) EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 16:968-81.
17. Goadsby, P. J. (1997) How do the currently used prophylactic agents work in migraine? *Cephalalgia*, 17:85-92.
18. Gomersall, J. D., Stuart, A. (1973) Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 36:684-90.
19. Granello, F., Farina, S., Malferrari, G., Manzoni, G. C. (1987) Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia*, 7:15-9.
20. Hagen, K., Zwart, J. A., Vatten, L., Stovner, L. J., Bovim, G. (2000) Prevalence of migraine and non-migrainous headache-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia*, 20:900-6.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988a) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 8 Suppl 7:1-96.
22. Holroyd, K. A., O'Donnell, F. J., Stensland, M., Lipchik, G. L., Cordingley, G. E., Carlson, B. W. (2001) Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285:2208-15.
23. International Headache Society (1988b) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 8 Suppl 7:1-96.
24. Jackson, J. L., Shimeall, W., Sessums, L., Dezee, K. J., Becher, D., Diemer, M., Berbano, E., O'Malley, P. G. (2010) Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341:c5222.
25. Kalaydjian, A., Merikangas, K. (2008) Physical and mental comorbidity of headache in a nationally representative sample of US adults. *Psychosom Med*, 70:773-80.
26. Lance, J. W., Anthony, M. (1968) Clinical trial of a new serotonin antagonist, BC105, in the prevention of migraine. *Med J Aust*, 1:54-5.
27. Liang, J., Liu, X., Pan, M., Dai, W., Dong, Z., Wang, X., Liu, R., Zheng, J., Yu, S. (2014) Blockade of Nav1.8 currents in nociceptive trigeminal neurons contributes to anti-trigeminovascular nociceptive effect of amitriptyline. *Neuromolecular Med*, 16:308-21.
28. Liang, J., Liu, X., Zheng, J., Yu, S. (2013) Effect of amitriptyline on tetrodotoxin-resistant Nav1.9 currents in nociceptive trigeminal neurons. *Mol Pain*, 9:31.
29. Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L., Stewart, W. F., Group, A. A. (2007) Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 68:343-9.
30. Lipton, R. B., Dodick, D., Sadovsky, R., Kolodner, K., Endicott, J., Hettiarachchi, J., Harrison, W., study, I. M. v. (2003) A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*, 61:375-82.
31. Lipton, R. B., Stewart, W. F., Scher, A. I. (2001) Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin*, 17 Suppl 1:s4-12.
32. Lipton, R. B., Stewart, W. F., Simon, D. (1998) Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache*, 38:87-96.
33. Loder, E., Burch, R., Rizzoli, P. (2012) The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*, 52:930-45.
34. Magyar, M., Hajnal, B., Gyüre, T., Ertsey, C. (2015) [Medication-overuse headache]. *Orv Hetil*, 156:1195-202.
35. Maizels, M. (1998) The clinician's approach to the management of headache. *West J Med*, 168:203-12.
36. Manhalter, N., Bozsik, G., Palásti, A., Csépany, E., Ertsey, C. (2012) The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. *Cephalalgia*, 32:668-82.
37. Manna, V., Bolino, F., Di Cicco, L. (1994) Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine. *Headache*, 34:44-9.
38. Mathew, N. T. (1981) Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*, 21:105-9.
39. O'Malley, P. G., Jackson, J. L., Santoro, J., Tomkins, G., Balden, E., Kroenke, K. (1999) Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract*, 48:980-90.
40. Ozyalcin, S. N., Talu, G. K., Kiziltan, E., Yucel, B., Ertas, M.,

- Disci, R. (2005) The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*, 45:144-52.
41. Pringsheim, T., Davenport, W., Mackie, G., Worthington, I., Aubé, M., Christie, S. N., Gladstone, J., Becker, W. J., Group, C. H. S. P. G. D. (2012) Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*, 39:S1-59.
 42. Rapoport, A. M. (1994) Recurrent migraine: cost-effective care. *Neurology*, 44:S25-8.
 43. Rasmussen, B. K. (2001) Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 21:774-7.
 44. Rasmussen, B. K., Jensen, R., Olesen, J. (1991) A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 11:129-34.
 45. Redillas, C., Solomon, S. (2000) Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache*, 40:83-102.
 46. Saper, J. R., Silberstein, S. D., Lake, A. E., Winters, M. E. (1994) Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache*, 34:497-502.
 47. Silberstein, S. D. (2000) Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 55:754-62.
 48. Smitherman, T. A., Walters, A. B., Maizels, M., Penzien, D. B. (2011) The use of antidepressants for headache prophylaxis. *CNS Neurosci Ther*, 17:462-9.
 49. Steiner, T. J., Ahmed, F., Findley, L. J., MacGregor, E. A., Wilkinson, M. (1998) S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 18:283-6.
 50. Stewart, W. F., Lipton, R. B., Celentano, D. D., Reed, M. L. (1992) Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*, 267:64-9.
 51. Tomkins, G. E., Jackson, J. L., O'Malley, P. G., Balden, E., Santoro, J. E. (2001) Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med*, 111:54-63.
 52. Ziegler, D. K., Hurwitz, A., Hassanein, R. S., Kodanaz, H. A., Preskorn, S. H., Mason, J. (1987) Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol*, 44:486-9.
 53. Ziegler, D. K., Hurwitz, A., Preskorn, S., Hassanein, R., Seim, J. (1993) Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol*, 50:825-30.

Tricyclic antidepressant therapy in headache

The two most important representatives of the primary headaches are migraine and tension-type headache. More than 10% of the population suffer from migraine and even a greater part, approximately 30-40% from tension-type headache. These two headache types have a great effect both on the individual and on the society. There are two types of therapeutic approaches to headaches: the abortive and the prophylactic therapy. Prophylactic treatment is used for frequent and/or difficult-to-treat headache attacks. Although both migraine and tension-type headache are often associated with depression, for their treatment – in contrast to the widespread medical opinion – not all antidepressants were found to be effective. Amitriptyline, which is a tricyclic antidepressant, is used as a prophylactic therapy for headache since 1968. Its efficacy has been demonstrated in several double-blind, placebo-controlled studies. Although the newer types of antidepressant, such as selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, have a more favorable side-effect profile than tricyclic antidepressants, their headache prophylactic effect has not been proven yet.

Keywords: migraine, tension-type headache, prophylactic treatment, antidepressant, tricyclic antidepressant