

# A MIRTAZAPIN HATÁSA A KRÓNIKUS TENZIÓS TÍPUSÚ FEJFÁJÁSBAN SZENVEDŐ BETEGEKRE. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Tajti János<sup>1</sup>, Almási János<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>Organon Hungary, Orvosi Osztály, Budapest

Érkezett: 2006. ápr. 30. Elfogadva: 2006. máj. 29.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) kritériumrendszere alapján a tenziós típusú fejfájást (TTH) a primer fejfájás csoportba soroljuk. Az önálló fejfájás megbetegedéseket a fejfájás jellegével és a kísérő tünetekkel jellemezzük. Az önálló fejfájások közül legnagyobb prevalenciájú (38,3%) a TTH; nőkben nagyobb (46,9%), mint férfiakban (42,3%), és az előfordulási gyakorisága a 30–39 éves korosztályban a legkiemelkedőbb. A TTH diagnózisa nem jelent egyet a depresszió diagnózisával. Komorbiditásként fordul elő a depresszió. Epi zodikus TTH-ban a depresszió előfordulása 32%, míg krónikus TTH-ban 40%. A krónikus TTH-ban szenvedő betegek profilaktikus kezelése nem megoldott. Kettős-vak, placebo-kontrollált tanulmány alapján a mirtazapin új lehetőséget jelent a krónikus TTH-ban szenvedő betegek kezelésében, mivel a farmakon 34%-kal javította a betegek állapotát (fejfájás időtartama és intenzitásának szorzatából képzett statisztikai paraméter: *area under the headache curve*), továbbá csökkentette a fejfájás számának, intenzitásának, időtartamának nagyságát. A gyógyszer kedvező tulajdonságát a szerotonerg és noradrenerg effektus mellett az antinociceptív hatásával is magyarázzák, melyet feltételezhetően a  $\kappa 3$ -opioid receptoron fejt ki.

**KULCSSZAVAK:** tenziós típusú fejfájás, mirtazapin, profilaktikus kezelés

## EFFECTS OF MIRTAZAPINE IN PATIENTS WITH CHRONIC TENSION-TYPE HEADACHE. LITERATURE REVIEW

On the basis of the criteria of the International Headache Society (IHS) tension-type headache (TTH) is classed among the primary headaches. The independent headache diseases are characterized with the type of headache and with the concomitant symptoms. Among the independent headaches TTH has the highest prevalence (38,3%). The prevalence which is the highest between the age of 30 and 39, in women is higher (46,9%) than is men (42,3%). The diagnosis of TTH is not automatically mean the diagnosis of depression. Depression can occur as a comorbid disease. In episodic TTH the prevalence of depression is 32%, while in chronic TTH it is 40%. The prophylactic treatment of patients suffering from chronic TTH has not been solved yet. On the basis of a double-blind, placebo-controlled study mirtazapine is said to be a good opportunity in the treatment of patients with chronic TTH, as it improved the status of the patients with 34% (AUC: Area Under the headache Curve calculated from the product of the period and the intensity of headache), moreover mirtazapine decreased the frequency, intensity and duration of headache as well. The favourable effects of mirtazapine is explained beyond its serotonergic and noradrenergic dual mode of action with its antinociceptive effects which is presumably fulfilled via 3-opioid receptors.

**KEYWORDS:** tension-type headache, mirtazapine, prophylactic treatment

## Bevezetés

A Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) kritérium rendszere alapján a tenziós típusú fejfájást (TTH) a primer fejfájás csoportba soroljuk (Headache Classification Committee, Cephalalgia, 2004). Az önálló fejfájás megbetegedéseket a fejfájás jellegével és a kísérő tünetekkel jellemezzük. A tenziós típusú fejfájást sapka-, pánt-szerű lokalizáció, tompa-nyomó fájdalom jellemzi, melyhez időszakosan foto- vagy fonophobia csatlakozhat, valamint a pericranialis izomzat feszülése (Olesen et al. 2000). A fejfájás intenzitása enyhétől a közepesen súlyos fokozatig terjedhet. Napközben fluktuáló jellegű is lehet, a beteg hangulata befolyásolhatja: a fejfájást erősebbnek találták deprimált hangulatú betegeknél (Hunter, Philips 1981). Epizodikusnak tekintjük, ha a fejfájások száma a havi 15 napot nem haladja meg, egy fél éven belül pedig 180-nál kevesebb a fejfájásos napok száma. Ezen frekvenciákat meghaladó esetben krónikus formáról beszélünk. Az önálló fejfájások közül legnagyobb prevalenciájú (38,3 %) a TTH. A prevalencia nőkben magasabb (46,9 %), mint férfiakban (42,3 %), és az előfordulási gyakorisága a 30–39 éves korosztályban a legmagasabb. Éves prevalenciája 30-78% (Rasmussen et al. 1991, Schwartz et al. 1998). A krónikus TTH nagymértékben rontja az életminőséget (Rasmussen et al. 1991), jelentős társadalmi-gazdasági hatása van az elvesztett munkanapok és a ráfordított költségek miatt (Schwartz et al. 1998). A TTH diagnózisa nem jelent egyet a depresszió diagnózisával. Komorbiditásként fordul elő a depresszió. Epizodikus TTH-ban a depresszió előfordulása 32%, míg krónikus TTH-ban 40% (Matta, Mrieira 2003, Silberstein et al. 1998).

A tenziós fejfájás a primer fejfájás-betegségek leggyakoribb formája. Az előfordulási gyakoriság a tanultsági szinttel együtt nő mind a két nemből (Schwartz et al. 1998). Krónikus TTH-ban szenvedők esetén találtak több munkából kiesett, illetve kevésbé hatékony munkanapot, összehasonlítva az epizodikus tenziós fejfájósokkal (Szok et al. 2002). Családi halmozódás: a tenziós fejfájós nőbetegek mintegy 18%-ának családjában fordul elő migrén, ami megfelel az átlag populációban tapasztaltaknak. A tenziós fejfájás 40%-ban társul egyéb típusú fejfájással (Szok et al. 2002).

Négy formáját különböztetjük meg: a ritka epizodikus (<1 roham/hónap), a gyakori epizodikus (1-14 roham/hónap), a krónikus (<15 roham/hó-

nap), valamint a feltételezhetően tenziós típusú fejfájást.

A tenziós fejfájás diagnosztikai kritériumai (az IHS által):

- A. Legalább 10 olyan roham, amely kielégíteni a B-E kritériumokat. A havonta átélt fejfájásos napok számától függően az alábbi altípusok különböztethetők meg: <1 (ritka epizodikus), 1-14 (gyakori epizodikus), >15 (krónikus).
- B. A fejfájás időtartama 30 perc és 8 nap között mozog.
- C. Az alábbi jellegzetességek közül legalább 2 jellemzi a fejfájást:
  - 1) Nyomó/feszítő (nem lüktető) jelleg
  - 2) Enyhe vagy mérsékelt erős fájdalom (akadályozhatja, de nem teszi lehetetlenné a fizikai aktivitást)
  - 3) Kétoldali lokalizáció
  - 4) Séta, lépcsőzés vagy egyéb hétköznapi fizikai aktivitás hatására nem súlyosbodik
- D. Az alábbi két feltétel maradéktalanul teljesül:
  - 1) Nem jelentkezik hányinger vagy hányás (de anorexia lehet)
  - 2) Foto- és fonophobia nincs vagy legfeljebb az egyik jelentkezhet
- E. A fejfájás nem egyéb betegség következménye.

A TTH pathomechanizmusa nem ismert, felmerült a perikraniális izmok fokozott nyomásérzékenysége alapján a mio-faszciális nocicepció szerepe, különösen a krónikus TTH-ban (Jensen et al. 1998, Ashina et al. 1999). Több kutatócsoport alacsonyabb fájdalomküszöböt mért TTH-ban szenvedőknél, különböző inger-stimulusokra, mely a centrális fájdalom mechanizmusok érintettségét veti fel (Langemark et al. 1989, Jensen, Olesen 1996). A trigeminalis terület elektromos ingerlésére védekező reflexválaszként az állkapocsízület összezáródik. EMG-vel két csendes periódust lehet regisztrálni: exteroceptív szuppresszió 1 és 2 (ES1 és ES2). A TTH-ban szenvedő betegekben az ES2 időtartama szignifikánsan rövidebb volt, mint az aura nélküli migrénesekben és a kontroll csoporthoz viszonyítva. A centralis szenzitivizáció folyamata szintén szerepet játszhat a krónikus TTH patofiziológiájában. Kimutatták, hogy a nitrogénmonoxid (NO) donor a nitroglicerin adására egy erősebb azonnali, valamint egy késleltetett fejfájás keletkezik a krónikus TTH-ban, összevetve az egészséges kontroll csoporttal (Ashina et al. 2000). Az elmúlt években intenzív vizsgálat tár-

gya volt a thrombocyták szerotonin (5-HT) koncentrációja. Az eredmények azonban nem egyértelműek. Egyes tanulmányok alacsony thrombocytá 5-HT szintet találtak (Rolf et al. 1981, Shimomura, Takahashi 1990, Antony, Lance 1989), míg más vizsgálatok normál szintet tapasztaltak (Ferrari et al. 1990, Shukla et al. 1987). Az alacsony thrombocytá 5-HT koncentráció esetlegesen szerotonin deficiencia jele lehet, mely eltérést okozhat a fájdalom kontroll mechanizmusában.

A hazai és nemzetközi szakmai irodalom állásfoglalása a megoldandó kérdésekről a következő: A krónikus tenziós fejfájásban szenvedő betegek krónikus profilaktikus kezelése nem megoldott (Mathew, Bendtsen 2000, Vécsei et al. 1997; Szok et al. 2002). Ezért kihívást jelent a gondozó orvosok számára a megfelelő terápia bevezetése. Az eddigi nemzetközi terápiás protokollok az amitriptylin adását javasolták, melynek használatát azonban a széles mellékhatás profil gyakran gátolja (Bendtsen et al. 1996; Bendtsen and Jensen 2000; Holroyd et al. 2001; Bendtsen L. 2003). További problémát jelent a moderált hatása a fejfájás indexet kb. csak 30%-kal csökkenti a placebohoz képest (Holroyd et al. 2001). Az amitriptylin analgetikus hatásának mechanizmusa ismeretlen. Feltételezhetően a szerotonin és a noradrenalin újrafelvételének gátlása ebben fontos szerepet játszik. Az amitriptylin analgetikus hatását azonban nem kizárólag az említett neurotransmitterek visszavételének gátlásával éri el. Feltételezik, hogy NMDA antagonistá hatása, valamint a muszkarinerg receptorok és az ioncsatornák blokkolása is hozzájárul fájdalomcsillapító potenciáljához (Ashina et al. 2004). Számos szelektív 5-HT újrafelvétel-gátlót (SSRI-k) vizsgáltak különböző krónikus fájdalom szindrómákban, közöttük TTH-ban (Bendtsen et al. 1996, Smith 1998). Ezen klinikai vizsgálatok egyértelműen demonstrálták, hogy az SSRI vegyületeknek nincs, vagy csak igen kicsiny analgetikus hatásuk van (Bendtsen 2003, Sindrup, Jensen 1999, Atkinson et al. 1999).

Kettős-vak, placebo-kontrollált tanulmány szerint a mirtazapin, egy modern, noradrenerg és specifikus szerotonerg kettős hatású antidepresszívum új lehetőséget jelenthet a krónikus tenziós fejfájásban szenvedő betegek kezelésében. A mirtazapin 2-auto- és heteroreceptorok gátlásával fo-

kozza a noradrenerg és szerotonerg ingerületátvitelt. Emellett  $\alpha$ 1-adrenerg heteroreceptorok közvetítésével közvetetten is növeli a szerotonerg neuron kisülési frekvenciáját. A mirtazapin szelektíven serkenti az 5-HT<sub>1</sub>-receptorfüggő ingerületátvitelt, ugyanis gátolja az 5-HT<sub>2</sub>- és az 5-HT<sub>3</sub>-receptorok működését, mely kedvezően befolyásolja mellékhatás-profilját. Csekély affinitással kötődik az  $\alpha$ 1-adrenerg, cholinerg és domapinerg receptorokhoz, ezért ritkán okoz adrenerg (orthostaticus hypotonia, tachycardia), cholinerg (szájszárazság, homályos látás, székrekedés) vagy dopaminerg mellékhatásokat. A központi H1-antihisztaminerg profilja markáns, főleg a kezelés első 7-10 napjában (Montgomery 1995; Almási és Rihmer 2004).

A gyógyszer kedvező tulajdonságát specifikus szerotonerg (posztszinaptikus 5-HT<sub>2</sub> antagonizmus) és noradrenerg effektusa mellett az antinociceptív hatásával is magyarázzák, melyet feltételezhetően a  $\kappa$ 3-opioid receptoron fejt ki (Schreiber et al. 2002).

Jól ismert, hogy a tenziós típusú fejfájásban szenvedő betegek nyaki-tarkótáji izomzata kórosan feszült állapotban van, és ez oka lehet fejfájásuknak (Ashina et al. 1999). A Szegedi Tudományegyetem és a Bajai Kórház Pszichiátriai Osztálya Fejfájás Ambulanciájának közreműködésével, major depresszióban szenvedő betegek bevonásával jelenleg folyik egy obszervációs vizsgálat, melynek során a mirtazapin hatását tanulmányozzák a pericranialis izomzat feszülésére feltételezvé, hogy a mirtazapin esetleges relaxáló hatása is hozzájárulhat fejfájáscsökkentő spektrumához. Az első eredmények 2006 év végére várhatóak.

Jelen közlemény megírásakor a szerzők célja az volt, hogy egyrészt áttekintsék a tenziós típusú fejfájás kezelésének irodalmát, másrészt a mirtazapinnal végzett ilyenirányú vizsgálatok legfontosabb eredményeit bemutassák.

### **Eszközök, módszerek**

A szerzők irodalmi áttekintésük összeállításakor a National Library of Medicine PubMed rendszerének segítségével dolgoztak. Az újonnan megjelent farmakonokat tekintették át a depressziós, nem-depressziós, krónikus tenziós típusú fejfájás, pro-

filaktikus terápia címszavakkal beszűkített adatbázisok alapján.

### Eredmények, megbeszélés

Randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollált tanulmány alapján a mirtazapin statisztikailag szignifikánsan csökkentette a fejfájás időtartamának és intenzitásának szorzatát („area under the headache curve”), a fejfájás frekvenciáját, időtartamát és intenzitását a placebohoz képest.

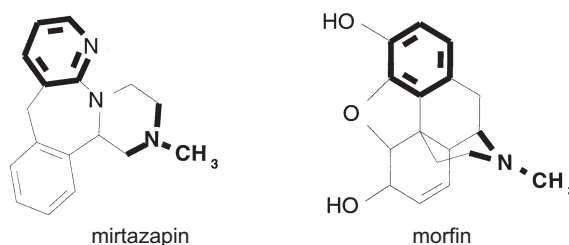
A páciensek aktív medikációként 15 mg mirtazapint és placebót kaptak, 8 héten át, 2 hetes gyógyszerkimosási időszakokkal elválasztva. Vizsgálták a fejfájás intenzitását, a kezelés hatáosságát, a fejfájások frekvenciáját, időtartamát és az egyéb analgetikumok mennyiségét, melyeket 500 mg Aspirin egységhez mértek. A fejfájás intenzitásának mérésére 10 pontos verbális becslő-skálát alkalmaztak, ahol a „0” jelentette a fejfájásmentes állapotot, az „5”-ös jelezte a közepesen erős, míg a „10”-es a legsúlyosabb fejfájást tükrözte. A fejfájás frekvenciáját és időtartamát 4 hetes időközökre bontva elemezték. A tanulmány alapján a mirtazapin 34%-kal javította a krónikus TTH-ban szenvedő betegek állapotát (fejfájás időtartama és intenzitásának szorzatából képzett statisztikai paraméter: „area under the headache curve”), továbbá csökkentette a fejfájás számának, intenzitásának, időtartamának nagyságát (Bendtsen, Jensen 2004). Mellékhatásként a leggyakrabban álmoságérzés, szédülés, súlynövekedés, szájszárazság, fokozott étvágy, oedema-készség, hányinger jelentkeztek, melyek azonban csak enyhék és átmenetiek voltak.

A gyógyszer kedvező tulajdonságát a krónikus TTH profilaxisában a szerotonerg és a noradrenerg effektus mellett az antinociceptív hatásával is magyarázzák. Patkányokban forrólap (hotplate) teszt segítségével dózisfüggő (1 mg/kg i.p. adása mellett 20%-os, míg 7,5 mg/kg i.p. adminisztrációval 70%-os) antinociceptív hatást igazoltak. Effektív dózis – 50 (ED50) kísérletek alapján, melyek során a mirtazapint különböző opioid receptor agonistákkal együttesen alkalmazták (morfin:  $\mu$ , DPDPE:  $\delta$ , nalorfin:  $\kappa_3$ , U50, 488H:  $\kappa_1$ ) egyértelműen arra a következtetésre jutottak, hogy a

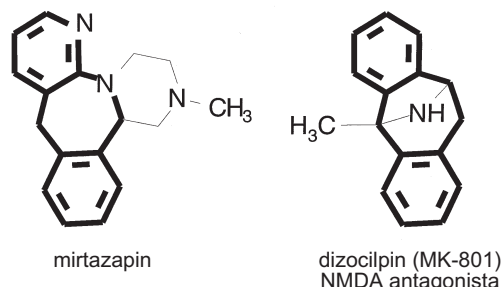
$\kappa_3$ -opioid receptoron fejti ki opioid-szerű analgetikus hatását (Schreiber et al. 2002). A mirtazapin ópiát agonista hatása részben magyarázza jó hatékonyságát addiktológiai kórképek kezelésében (Funk és mtsai 2004). Az említett tények szerkezet-hatás értelmezéseként, jelen irodalmi áttekintés szerzői bizonyos kémiai szerkezeti hasonlóságokat is feltételeznek a mirtazapin és a morfin között (1. ábra).

A mirtazapin analgetikus hatása tehát az amitriptylinéhez hasonlóan egy széles spektrumú, komplex farmakodinámia eredménye. Ennek része az antidepresszív hatékonyságot eredményező noradrenerg és szerotonerg forgalomnövelés, az antihisztaminerg profil, valamint a közvetlen már igazolást nyert ópiát agonizmus. Jelen irodalmi áttekintés szerzői feltételezik továbbá, hogy a mirtazapin fájdalomcsillapító hatékonyságában szerepe lehet még NMDA antagonistá hatásának, melyre szintén utalhat szerkezeti hasonlóság a mirtazapin és a dizocilpin között (2. ábra), valamint a mirtazapin posztzinaptikus 5-HT<sub>2</sub> antagonistá hatásának is. Ez utóbbi azért valószínű, mert a nitrogén-monoxid felszabadulását a szerotonin az 5-HT<sub>2B-C</sub> receptorok izgatása révén fokozza.

1. ábra. Feltételezett hasonlóságok a mirtazapin és a morfin kémiai szerkezetében



2. ábra Feltételezett hasonlóságok a mirtazapin és a dizocilpin kémiai szerkezetében



A mirtazapin fájdalomcsillapító hatását megfigyelték daganatos betegekben (Theobald et al. 2002), migrénben (Brannon et al. 2000), cluster fejfájásban (Nutt, Law 1999) és gerincoszlop eredetű fájdalmakban (Brannon, Stone 1999).

adatai ismertek (OGYI 2002). Randomizált, ket-tősvak placebo kontrollált tanulmány igazolta a mirtazapin hatékonyságát TTH-ban szenvedő betegek rohammegelőző kezelésében.

## Következtetés

A mirtazapin hazánkban törzskönyvezett, a major depresszió kezelésére használt antidepresszív farmakon, melynek farmakológiai és toxikológiai

Levelező szerző:

Dr. Tajti János

SZTE Neurológiai Klinika

6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

Tel: 62/545-355, Fax: 62/545-597

E-mail: tajti@nepsy.szote.u-szeged.hu

## IRODALOM

- Almási J, Rihmer Z, Az antidepresszívumok áttekintése a TCA-któl a harmadik generációs szerekig. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 6(4): 185-194, 2004.
- Anthony M, Lance J.W, Plasma serotonin in patients with chronic tension headaches. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 52:182-184, 1989.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J, Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 79:201-205, 1999.
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J, Possible mechanisms of glyceryl-trinitrate-induced immediate headache in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 20:919-924, 2000.
- Ashina S, Bendtsen L, Jensen R, Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 108: 108-114, 2004.
- Atkinson J.H, Slater M.A, Wahlgren D.R, Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 83:137-145, 1999.
- Bendtsen L, Amitriptyline in the treatment of primary headaches. *Expert. Rev. Neurother.* 3:165-173, 2003.
- Bendtsen L, Jensen R, Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 20:603-610, 2000.
- Bendtsen L, Jensen R, Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 62:1706-1711, 2004.
- 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. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 61:285-290, 1996.
- Brannon G.E, Rolland P.D, Gary J.M, Use of mirtazapine as prophylactic treatment for migraine headache. *Psychosomatica* 41:153-154, 2000.
- Brannon G.E, Stone K.D, The use of mirtazapine in a patient with chronic pain. *J. Pain Symptom Manage* 18:382-385, 1999.
- Ferrari M.D, Odink J-J, Fröhlich M., Portielje JEA, Bruyn G.W, Methionine-enkephalin in migraine and tension headache. Differences between classic migraine, common migraine and tension headache, and changes during attacks. *Headache* 30:160-164, 1990.
- Funk S, Molnár B, Izzeldin A, Petke Zs: Mirtazapin (Remeron®): Új lehetőség a nyugtató- és alátószerfüggő betegek kezelésében. Orális prezentáció, MPT, 2004, Szeged.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 24:1-160, 2004.
- Holroyd K.A, O'Donnell F.J, Stensland M, Lipchik G.L, Gordingley G.E, Carlson B.W, Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2208-2215, 2001.
- Hunter M, Philips C, The experience of headache – an assessment of the qualities of tension headache pain. *Pain* 10:209-219, 1981.
- Jensen R, Bendtsen L, Olesen J, Muscular factors are of importance in tension-type headache. *Headache* 38:10-17, 1998.
- Jensen R, Olesen J, Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia* 16:175-182, 1996.
- Langemark M, Jensen K, Jensen T.S, Olesen J, Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain* 38:203-210, 1989.
- Mathew N.T, Bendtsen L, Prophylactic pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M. eds. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 667-673, 2000.
- Matta A.P, Mrieira Filho P.F, Depressive symptoms and anxiety in patients with chronic and episodic tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr.* 61:991-994, 2003.
- Montgomery S.A, Safety of mirtazapine: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 10:37-45, 1995.
- Nutt D, Law J, Treatment of cluster headache with mirtazapine. *Headache* 39:586-587, 1999.
- Országos Gyógyszerészeti Intézet. Alkalmazási előírások hivatalos gyűjteménye, Gyógyszerkompendium, Medi Media Információs Kft., Budapest, 99. 1153-1154, 2002.
- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K.M, *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Rasmussen B.K, Jensen R, Schroll M, Olesen J, Epidemiology of headache in a general population. A prevalence study. *J. Clin. Epidemiol.* 44:1147-1157, 1991.
- Rolf L.H, Wiele G, Brune G.G, 5-Hidroxitriptamine in platelets of patients with muscle contraction headache. *Headache* 21:10-11, 1981.
- Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick C.G, The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res. Bull.* 58:601-605, 2002.

- Schwartz BS, Stewart W.F, Simon D, Lipton R.B, Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 279:381-383, 1998.
- Shimomura T, Takahashi K, Alteration of platelet serotonin in patients with chronic tension-type headache during cold pressor test. *Headache* 30:581-583, 1990.
- Shukla R, Shanker K, Nag, D, Verma M, Bhargava K.P, Serotonin in tension headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 50:1682-1684, 1987.
- Silberstein S.D, Lipton R.B, Goadsby P.J, Headache in Clinical Practice. Oxford, ISIS Medical Media pp. 91-100, 1998.
- Sindrup S.H, Jensen T.S, Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83:389-400, 1999.
- Smith A.J, The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Psychopharmacol.* 12:407-413, 1998.
- Szok D, Tajti J, Vécsei L, A tenziós típusú fejfájás. In: *Fejfájás - válogatott fejezetek*, Ed: Vécsei L, B+V (medical&technical) Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest, 2002.
- Theobald D.E, Kirsh K.L, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik S.D, An open-label, crossover trial of migrazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J. Pain Symptom Manage* 23:442-447, 2002.
- Vécsei L, Tajti J, Szok D, Amines, purines and amino acids in tension-type headache and cluster headache. In: *Messenger Molecules in Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides and Nitric oxide*. (Eds: Olsen, J., Edvinsson, L.) Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, pp. 145-152, 1997.