

Kronik Gerilim Tipi Baş ağrısının Proflaktik Tedavisinde Amitriptilin İle Venlafaksinin Karşılaştırılması

Venlafaxine Versus Amitriptyline in The Prophylactic Treatment of Chronic Tension-Type Headache

Mehmet Kemal DEMİRKIRKAN¹, Mehmet YAMAN², Hülya ELLİDOKUZ³,
Özge YILMAZ², Serdar ORUÇ²

¹ Afyon Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. Afyonkarahisar

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D. Afyonkarahisar

ÖZET: Bilimsel Zemin: Kronik gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde kullanılan Trisiklik antidepresanların istenmeyen yan etkileri, bu ilaçların kullanımlarını sınırlamaktadır. Selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan Venlafaksin değişik tipteki kronik ağrılarda kullanılan ve yan etkileri görece daha az olan bir ilaçtır.

Amaç: Bu çalışmada kronik gerilim tipi baş ağrılarının proflaktik tedavisinde Venlafaksin ve Amitriptilin'in etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya 41 hasta alındı. 20 hasta Amitriptilin, 21 hasta Venlafaksin kullandı. Hamilton Depresyon skalasıyla depresyon tanısı dışlanan hastaların tedavi öncesi aylık ağrı sıklığı, ağrı süresi ve ağrı şiddeti kaydedildi. Hastalar 3 ay boyunca ayda bir kez kontrole çağrılarak tedavi sırasındaki değişimler ve yan etkiler belirlendi.

Bulgular: Çalışma tamamlandığında Amitriptilin grubunda ortalama ilaç dozu 25.75±8.47 mg/gün, Venlafaksin grubunda 101.62±33.9 mg/gün olarak saptandı. Her iki tedavi grubunda 3. ay sonunda başlangıç değerlerine göre baş ağrısının sıklık, şiddet ve sürelerinde istatistiksel olarak çok anlamlı azalma saptandı (p:0.000). %50'nin üzerinde iyileşme temel alındığında ağrı sıklığı, süresi ve şiddeti Amitriptilin grubunda sırasıyla %100, %95 ve %25, Venlafaksin grubunda %95, %90 ve %20 hastada azalma gösterdi. Yan etki profilinde ise Venlafaksin'in Amitriptilin'e göre daha güvenilir olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışma Venlafaksin'in kronik gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde düşük yan etki profili ve etkin ağrı kontrolü ile iyi bir alternatif ilaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Gerilim Tipi Baş ağrısı, tedavi, Amitriptilin, Venlafaksin

ABSTRACT: Scientific Background: The adverse effects of tricyclic antidepressant drugs for the treatment of chronic tension-type headache limit its usage. Venlafaxine is a selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor and it can be used for various types of headache because of its less adverse effects.

Objectives: In this study, we compared the effects of Venlafaxine versus Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Chronic Tension-Type Headache.

Materials and Methods: Fortyone patients were selected for this prospective study. Twenty patients were chosen for amitriptyline and 21 patients were chosen for venlafaxine. The number of attack, duration and severity of headache in a month were listed before treatment for the patients which was excluded for depression with Hamilton Depression Scale. The patients were examined once a month for 3 months to observe the adverse effects of drugs.

Results: The average drug dosages were 25.75±8.47 mg/day for amitriptyline and 101.62±33.9 mg/day for venlafaxine. The number of attack, duration and severity of headaches were significantly decreased after 3 months as compared to pretreatment levels for both drug groups (p<0.001). When we based on 50% cure, the number of attack, duration and severity of headache were decreased 100%, 95% and 25% for amitriptyline group and 95%, 90% and 20% for venlafaxine group, respectively. Adverse effect profile was more safety in venlafaxine group as compared to amitriptyline group.

Conclusions: This study showed that venlafaxine can be chosen as an alternative drug in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache because of its less adverse effects and effectiveness in pain control.

Key Words: Chronic tension-type headache, Treatment, Amitriptyline, Venlafaxine

GİRİŞ

Primer baş ağrılarında olan kronik gerilim tipi baş ağrısı (KGBT); Uluslararası Baş ağrısı Derneği (UBD) tarafından yapılan sınıflamaya göre en az 3 aydan beri devam eden ve her ayın en az 15 günü

baskı ve sıkışma tarzında, kaba, dolgun, iki taraflı, hafif ve orta şiddette hissedilen, fizik aktiviteyle kötüleşmeyen, bulantı, fonofobi veya fotofobi görülebilen baş ağrısı tipi şeklinde tanımlanmaktadır (1). KGTB saptanma sıklığı %7.53, yaşam boyu prevalansı %1.3 olarak bildirilmiştir (2-4). Türkiye Baş Ağrısı çalışma grubunun yaptığı çalışmada ülkemizde KGTB sıklığı %6.2 saptanmıştır (5).

KGTB'nın profilaktik tedavisi oldukça zor olmakla birlikte, antidepresanlar, myorelaksanlar, valporik asid, nonsteroid-antiinflamatuvar ilaçlar, propranolol, barbitüratlar tedavide kullanılmaktadır (4,6). Antidepresanlar KGTB tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (7). Trisiklik antidepresanların, özellikle Amitriptilin'in (Amytryptline, Laroxyl, Roche) KGTB tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (8-10). Etki mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın, eldeki veriler, bu ilacın esas olarak beyindeki nöronların serotonin (5-HT) ve norepinefrin (NE) geri alımını baskılayarak etki gösterdiğini ve bu etkinin antidepresan etkisinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (9). Sedasyon, iştah ve kilo artışı, kardiyotoksikite gibi iyi bilinen yan etkileri, trisiklik antidepresanların kullanımlarını sınırlamaktadır. Dolayısıyla son yıllarda yeni jenerasyon antidepresanlar KGTB tedavisinde denenmektedir.

Venlafaksin (Venlafaxine, Efexor) 5-HT, NE ve dopamin geri alımını bloke eden bisiklik antidepresandır (11). Venlafaksin tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin azlığı yanında fibromyalji, nöropatik ağrı, migren gibi kronik ağrı durumlarında etkin olduğu bildirilmiştir (12-14). Ayrıca KGTB'nın profilaktik tedavisinde etkin olduğu öne sürülmüştür (13).

Bu çalışmada KGTB tanısı alan hastalarda, etkinliği kanıtlanmış bir ilaç olan Amitriptilin ile Venlafaksin'in etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve UBD sınıflamasına göre KGTB tanısı alan 41 poliklinik hastası alındı. Venlafaksin grubu 21 (3 erkek, 18 kadın, yaş ortalaması 33.18±10.39), Amitriptilin grubu 20 (2 erkek, 18 kadın, yaş ortalaması 34.7±7.8) hastadan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastaların seçiminde aşağıdaki dışlama kriterleri kullanıldı: a) anormal nörolojik muayene bulgusu saptanması; b) kalp, karaciğer, böbrek, solunum, endokrin, hematolojik ve gastroenterolojik sistemleri içeren ciddi dahili hastalıkların

olması; c) epilepsi, kardiyopati, kalp iletim defekti, idrar retansiyonu veya glokom hikayesi; d) Hamilton Depresyon derecelendirme skalasında 18'den fazla bir skor; e) son bir ay içinde antidepresan, antiepileptik, beta bloker, myorelaksan ilaçlar kullanılmak; f) Amitriptilin ve Venlafaksin'e karşı bilinen allerjik reaksiyon hikayesi; g) KGTB dışında başka başağrısı tanısı almak; h) KGTB için başka herhangi bir profilaktik tedavi alıyor olmak.

Çalışmaya alınan 20 hastaya Amitriptilin, 21 hastaya Venlafaksin açık etiketli ve randomize olarak başlandı. Amitriptilin için 10 ve 25 mg, Venlafaksin için 37.5 ve 75 mg olan formları kullanıldı. Amitriptilin, ilk üç gün 10mg/gün, daha sonraki üç gün 25mg/gün ve daha sonrada 50mg/gün dozları ile devam edilmesi planlandı. Venlafaksin ilk üç gün 75mg/gün, daha sonrada 150mg/gün dozları ile devam edilmesi planlandı. Her iki ilacın idame dozları günlük ikiye bölünerek verildi. Venlafaksin'in extended release (XR) formu tercih edildi. Tedavi öncesi başağrılarının sıklığı, süresi ve şiddeti kaydedildi. Ağrı sıklığı bir aydaki ağrılı gün sayısı, ağrı süresi ise saatle ifade edildi. Ağrı şiddetini değerlendiren skalada 0; hiç ağrı yok, 1; günlük aktiviteyi etkilemeyen, analjezik kullanımı gerektirmeyen başağrısı, 2; günlük aktiviteyi etkilemeyen ancak analjezik kullanımı gerektiren baş ağrısı, 3; günlük aktiviteyi etkileyen baş ağrısı şeklinde derecelendirme yapıldı. Tüm hastalar başlangıç muayenesi sonrası 3 ay boyunca ayda bir kez çağrıldı. Her ziyarette hastalar tarafından bildirilen ağrı sıklığı, süresi ve şiddeti kaydedildi. Hastalar tarafından bildirilen yan etkiler ve objektif veriler (kan basıncı, nabız sayısı vb.) kaydedildi. Ziyetlerde hekim tarafından gerekli görüldükçe doz artımı yapıldı. Çalışma süresince başka bir profilaktik ajan kullanımına izin verilmedi, ancak ihtiyaç halinde analjezik kullanıldı. Venlafaksin grubundaki bir hastada tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkan yaygın cilt reaksiyonları ilaç allerjisi olarak değerlendirildi ve hasta çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel değerlendirme çalışmadan çıkarılan bir hasta nedeniyle 40 hasta üzerinde yapıldı. İstatistiksel analizde nonparametrik testler uygulandı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İki grup ortalaması karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grup çok tekrarlayan ölçümlerin analizinde Friedman testi yapıldı. Friedman testinde anlamlı olan değişkenler için anlamlılık düzeyi düzeltilerek Wilcoxon testi ile ikili analizler yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de gösterildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve ortalama hastalık süresi, ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, ağrı sürelerinin başlangıç değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma sonucunda ortalama ilaç dozu Amitriptilin alan grupta 25.75 ± 8.47 mg/gün, Venlafaksin grubunda 101.62 ± 33.9 mg/gün olarak saptandı. Her iki grupta üçüncü ay sonunda başlangıç değerlerine göre baş ağrısının sıklık, şiddet ve sürelerinde istatistiksel olarak çok anlamlı azalma saptandı, $p: 0.000$ (Tablo 2). Başlangıç ve üçüncü aydaki değerlerin farkı alınarak saptanan delta değerleriyle yapılan istatistiksel analizde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, sırasıyla $p > 0.4$, $p > 0.96$, $p > 1.0$ (Tablo 3).

Tedavi süresince en az %50 düzelme temel alınarak yapılan analizde, ağrı sıklığı Amitriptilin grubunda tüm hastalarda %50 veya üzeri düzelme gösterirken, Venlafaksin grubunda bu oran %95 olarak saptandı. Benzer olarak ağrı süresinde Amitriptilin grubunda %95, Venlafaksin grubunda %90 hastada %50'nin üzerinde düzelme gözlemlendi. Ağrı şiddeti

için yapılan değerlendirmede Amitriptilin grubunda %25, Venlafaksin grubunda %20 hastada %50'nin üzerinde iyileşme saptandı (Tablo 4). %50'nin üzerinde düzelme gösteren hasta oranlarına iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışma sonunda her iki grupta 4 hastanın (%25) ağrıları tamamen sonlandı.

Çalışma başlangıcında ilaç allerjisi nedeniyle çalışmadan çıkartılan hasta dışında tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Amitriptilin grubunda ağız kuruluğu, uyku hali, konstipasyon, sersemlik, bulanık görme ve kilo alma gibi bilinen yan etkiler Venlafaksin grubuna göre oldukça yüksek oranlarda gözlemlendi. Venlafaksin grubunda %25 oranında gözlenen mide bulantısı en sık rastlanan yan etkiydi ve Amitriptilin grubuna göre yüksek oranda saptandı (Tablo 5). Venlafaksin grubunda bir hastada tedavinin ikinci ayında geçici hipertansif atak ($165/95$ mmHg) saptandı. Bilinen hipertansiyonu olmayan bu hastada arteriyel tansiyon değerlerini yükseltebilecek başka bir neden saptanamamasına rağmen, geçici hipertansif atağın Venlafaksin kullanımı ile ilişkisi de gösterilemedi. Çalışmayı tamamlayan hastada tekrar hipertansif atak gözlemlenmedi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Amitriptilin	Venlafaksin	Toplam
Hasta Sayısı	20	20	40
Yaş (ort±ss)	34.7±7.8	33.42±10.58	34.04±9.23
Kadın / Erkek	18/2	18/2	36/4
Evli / Bekar	18/1	14/6	33/7
Çocuk sayısı (ort±ss)	2.05±1.27	1.7±1.58	1.87±1.43
Hastalık süresi (ort±ss), yıl	3.72±3.17	3.69±3.05	3.70±3.07
Ağrı sıklığı/ay (ağrı±ss)	23±5.23	25±5.84	24±5.57
Ağrı şiddeti (ort±ss)	1.65±0.58	1.7±0.47	1.67±0.52
Ağrı süresi (ort±ss)	19.55±8.64	21.1±14.29	20.32±11.68
Başlangıç dozu	10 mg	75 mg	-
Etkin doz (ort±ss)	25.75±8.47	101.62±33.9	-

Tablo 2: Tedavi süresince saptanan ağrı sıklığı, şiddeti ve süresinin ortalamaları

	Başlangıç	1. ay	2. ay	3. ay	p
<i>Venlafaksin</i>					
Ağrı Sıklığı	25±5.84	20.35±7.79	7.9±7.06	3.7±3.59	0.000
Ağrı Şiddeti	1.7±0.472	1.5±0.6	1.2±0.52	0.9±0.55	0.000
Ağrı Süresi	21±14.29	9.7±4.43	5.9±5.67	2.25±3.05	0.000
<i>Amitriptilin</i>					
Ağrı Sıklığı	23±5.23	17.4±5.28	8.05±6.22	3.1±2.61	0.000
Ağrı Şiddeti	1.65±0.587	1.4±0.50	1.0±0.0	0.75±0.44	0.000
Ağrı Süresi	19.55±8.64	10.2±5.4	5.4±5.82	2.6±5.28	0.000

Friedman test

Tablo 3: Başlangıç ve 3. ay sonunda ağrı sıklık, süre ve şiddetinin karşılaştırılması

	Amitriptilin	Venlafaksin	p
Delta, ağrı sıklığı	19.9±4.82	21.3±6.22	0.472
Delta, ağrı şiddeti	0.9±0.71	0.8±0.61	0.960
Delta, ağrı süresi	16.95±10.28	18.85±14.95	1.00

Mann-Whitney U test

Tablo 4: Her iki grupta %50'nin üzerinde iyileşme gösteren hasta sayıları

	Amitriptilin n (%)	Venlafaksin n (%)	p
Ağrı Sıklığı	20 (%100)	19 (%95)	0.2
Ağrı Şiddeti	5 (%25)	4 (%20)	0.7
Ağrı Süresi	19 (%95)	18 (%90)	0.5

Chi-Square Testi.

Tablo 5: Çalışma sırasında gözlenen yan etkiler ve gözlenme sıklıkları

Yan etkiler	Amitriptilin	Venlafaksin
Ağız kuruluğu	11 (%55)	2 (%10)
Uyku hali	8 (%40)	2 (%10)
Konstipasyon	7 (%35)	0
Sersemlik hissi	5 (%25)	2 (%10)
Bulanık görme	3 (%15)	1 (%5)
Kilo alma	3 (%15)	0
Çarpıntı hissi	1 (%5)	2 (%10)
Mide bulantısı	1 (%5)	5 (%25)
Geçici Hipertansiyon	0	1 (%5)
Tremor	0	1 (%5)

TARTIŞMA

KGTB kadınlarda ve 20-50 yaşlar arasında daha sık gözlenmektedir, (15). Önemli düzeyde iş gücü kaybının yanısıra kronik ağrıların aşırı miktarda analjezik kullanımına neden olması KGTB'nin tedavisine önem kazandırmaktadır (16).

KGTB'na genellikle depresyon ve anksiyete de eşlik etmektedir, ancak bu semptomlar sıklıkla tanı konacak düzeyde değildir. Gerilim tipi baş ağrısının perikranial kaslarının aşırı kontraksiyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (6). Yapılan çalışmalarda perikranial kas gerginliğine trombosit serotonin düzeylerinde azalma, GABA düzeylerinde artma (17) ve serebrospinal sıvıda azalmış β -endorfin düzeyleri gibi biyokimyasal bozuklukların eşlik ettiği bildirilmiştir (6).

Antidepresanlar KGTB'nda depresif semptomlar olsun veya olmasın yararlı olmaktadır ve bu nedenle KGTB'nin tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar (6,18). Trisiklik antidepresanlar

(TCA) en sık kullanılan ilaçlar olurken, Amitriptilin genellikle ilk tercih edilen TCA'dır (6). Doxepin, imipiramin, nortriptilin, desipramin'de KGTB tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca SSRI'ların da etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır(6). İlaç tedavisinin yanında psikolojik ve davranış teknikleri ile fizyoterapi de tedavide kullanılmaktadır (6,19).

TCA'larla yapılan çalışmalarda, bu ajanların etkinliğinin en önemli nedeni olarak 5-HT ve NE üzerindeki bileşik aktiviteleri gösterilmektedir (9,20-22). KGTB tedavisinde antidepresanların etki mekanizmasını değerlendiren bir çalışmada 5-HT ve NE geri alım reseptörleri üzerindeki etkilerin kombinasyonunun, bunlardan biri ya da diğeri baskılanarak elde edilemeyecek kadar güçlü bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (23). Amitriptilin gibi ilaçların aktivitesinden sorumlu olan faktör, hem 5-HT hem NE üzerine olan etkilerin dengeli bir biçimde düzenlenmesidir (22).

Venlafaksin azalan etkinlik sıralamasına göre 5-HT, NE ve dopamin geri alımını önleyen bisiklik

antidepresandır. Düşük dozlarda 5-HT, orta düzeydeki dozlarda NE daha yüksek dozlarda ise dopamin gerilim inhibisyonu sağlamaktadır (24). Çalışmamızda kullanılan ortalama dozlarda Venlafaksin'in NE üzerine etkisinin belirginleştiği düşünüldüğünde bu ilacın sadece bir monoamin üzerine etkinlik gösteren SSRI'lara üstünlüğü olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada 3 aylık tedavi sonrası Venlafaksin kullanan hastalardaki iyileşme oranı, Amitriptilin kullanan hastalarla benzerdi. Her iki grupta baş ağrısı sıklığı, şiddeti ve süresi istatistiksel anlamlı azalma gösterdi. Venlafaksin kullanan grupta ağrı sıklığı %50'nin üzerinde düzelen hasta oranı %90 idi. Literatürde KGTB tedavisinde Venlafaksin'in etkinliği araştıran az sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada KGTB alt grubunda 16 hasta bulunan retrospektif ve kontrolsüz çalışmada hastalar ortalama 6 ay süreyle 150 mg/gün Venlafaksin kullanılmıştır. Aylık ortalama baş ağrısı sayısı tedavi sonrası anlamlı olarak azalan çalışmada, %50 ve üzeri düzelmeye gösteren hasta oranı %58 saptanmıştır (13).

Çalışmamızda %50 iyileşme temel alındığında, her iki hasta grubunda ağrı sıklığı ve süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ağrı şiddetinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmasına rağmen, bu düzelmelerin diğer parametreler kadar belirgin olmaması ilginçti.

Venlafaksin TCA'lar kadar etkinlik gösterebilmekle birlikte yan etki profili daha iyi gözükmektedir. Bu çalışmada yan etki sayısının az olması, Venlafaksin'in iyi tolere edildiğini göstermiştir. Olgular 3 ay süreyle Venlafaksin kullandılar. Bu süreçte sadece bir hasta allerjik reaksiyon nedeniyle tedaviyi bıraktı. Venlafaksin kullanan hastalarda tedavi bırakmayı gerektirmeyen yan etkiler TCA'ların yan etki profiliyle karşılaştırıldığında belirgin olarak düşüktür. Bazı çalışmalarda Venlafaksin'in tolerabilitesinin TCA'lardan ve bazı SSRI'lerden daha iyi olduğu gösterilmiştir (25-27). Migrenli hastalar üzerinde de Amitriptilin – Venlafaksin karşılaştırmalı bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi her iki ilaç ağrı parametreleri bakımından benzer etki gösterirken, yan etkilerde Venlafaksin'in daha güvenilir olduğu bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda Venlafaksin kullanan hastalarda en sık rastlanan yan etki mide bulantısıydı. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir (11,13). Venlafaksin (150mg/gün) kullanan bir hastada geçici olarak saptanan yüksek arteriyel tansiyon değeri çalışma süresince sebat etmedi. Literatürde 200 mg'ı aşan dozlarda kan basıncı ve kalp atım hızında hafif artışlar olabileceği bildirilmiştir (11). Bu bilgiler ışığında

özellikle hipertansif hastalarda kullanımı sırasında arteriyel tansiyon değerlerinin takibi gerekebilir.

Sonuç olarak Venlafaksin KGTB'nda ağrı sıklığı, süresi ve şiddetini en az Amitriptilin kadar azaltmakta ve daha az yan etkiye neden olmaktadır. Aynı zaman da KGTB'na eşlik edebilecek depresyon ve anksiyete gibi semptomlar üzerine olan etkileri de göz önüne alındığında Venlafaksin KGTB tedavisinde kullanılabilir bir alternatifir. Venlafaksin'in KGTB'ndaki etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında çift kör, plasebo kontrollü çalışmayla ortaya konulması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24 (suppl 1): 9-160.
2. da Costa MZ, Soares CB, Heinisch LM, Heinisch RH. Frequency of headache in the medical student of Santa Catarina's Federal University. Headache. 2000; 40 (9): 740-744.
3. Svensson DA, Ekblom K, Larsson B, Waldenlind E. Lifetime prevalence and characteristic of recurrent primary headache in a population-based sample of Swedish twins. Headache. 2002; 42(8): 754-765.
4. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilization of medical services: a Danish population study. J Epidemiol Comm health. 1992, 46: 443-446.
5. Türkiye baş ağrısı epidemiyoloji Çalışması (1997-1998). Bayer Türk A.Ş tanıtım kitabı. 2000; 10-18.
6. Stephan D.S, Richard B, Peter J.G. Headache in Clinical Practise. First edition, ISIS Medikal Media, Oxford. 1998; 93-100.
7. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta analysis. Am J Med. 2002; 111 (1): 54-63.
8. Cerbo R, Barbanti P, Fabbri G. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. Headache. 1998; 38: 453-457.
9. 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. 1996; 61: 285-290.
11. Barkin RL, Fawcett J. The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. Am J Ther. 2000; 7(1): 31-47.

12. Nascimento ED. Prophylaxis of migraine: open study with venlafaxine in 42 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56(4): 744-746.
13. Leon C, James U, Randal V.S. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A Retrospective study in a clinic setting. *Headache.* 2000; 40 (7): 572-580.
14. Songer DA, Schulte H. Venlafaxine hydrochloride and choronic pain (letters). *Am J Psychiatry.* 1996; 153: 737.
15. Stephan D.S, Richard B, Peter J.G. Headache in Clinical Practise. First edition, ISIS Medikal Media, Oxford.1998; 27-28.
16. Jensen R, Sandrini G. Chronic tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM, eds. *The Headache.* Raven Press Ltd, Newyork. 1993; 503-508.
17. Kowa H. Shimomura T, Takahashi K. Platelet gamma-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache.*1992, 32: 229-232.
18. Anthony M, Lance JW: Headache. In: Eadie MJ: *Drug Therapy in Neurology.* London, Churchill Livingstone. 1992; 335-374.
19. Diener HC, Edmeads J. General approach to treatment. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headache.* Raven Press Ltd, Newyork. 1993; 537-542.
20. Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, et all. Long term safety and clinical acceptability of venlafaksine and imipiramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1994, 14: 322-329.
21. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol.* 1979, 36: 695-699.
22. Goadsby PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine? *Cephalalgia.* 1997, 17: 85-92.
23. Walker Z, Walker RW, Robertson MM. Antidepressant treatment of chronic tension-type headache: a comparison between fluoksetin and desipramine. *Headache.* 1998, 38: 523-528.
24. Holliday SM, Benfield P: Venlafaksin: A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs.* 1995, 49: 280-294.
25. Silberstein SD. Comprehensive management of headache and depression. *Cephalalgia.* 1998, 18 (Suppl 21) 50-55.
26. Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry.* 1996, 153: 737-8.
27. Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 169-75
28. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004; 107: 44-8