

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ
ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TÁI PHÁT CƠN ĐAU ĐẦU MIGRAINE
BẰNG TOPIRAMATE

Đỗ Thị Kim Phượng*, Nguyễn Trung Kiên, Nguyễn Thị Như Trúc

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: Phuongthd95@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Migraine là bệnh lý thường gặp, ảnh hưởng 14% dân số toàn cầu, chiếm 1/3 gánh nặng bệnh lý thần kinh. Topiramate là một trong những lựa chọn đầu tiên để dự phòng cơn Migraine trên bệnh nhân bởi những lợi ích tối ưu. Do đó, Việt Nam nói chung và đồng bằng sông Cửu Long nói riêng cần có thêm nghiên cứu nhằm làm rõ lâm sàng và đánh giá hiệu quả của Topiramate trong điều trị đau đầu Migraine. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng bệnh đau đầu Migraine và đánh giá hiệu quả của Topiramate trong điều trị dự phòng cơn Migraine. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang và can thiệp lâm sàng không nhóm chứng 70 bệnh nhân được chẩn đoán đau đầu Migraine. Đối tượng tham gia được đánh giá đặc điểm lâm sàng và điều trị bằng Topiramate khởi đầu 50mg/ngày. Hiệu quả điều trị được xác định khi tần số cơn giảm $\geq 50\%$ sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần. **Kết quả:** Tỷ lệ nữ/nam: 3/1; tuổi trung bình $43,5 \pm 12,3$; tuổi khởi phát Migraine trung bình $38,9 \pm 10,3$; số cơn Migraine/28 ngày: $4,7 \pm 1,5$. Tỷ lệ hiệu quả Topiramate là 86,4%, cụ thể liều Topiramate 50mg, 100mg, 200mg lần lượt là 40%, 30,5% và 15,9%. Tác dụng phụ chủ yếu của là sụt cân (52,5%), giảm ngon miệng (25,4%), dị cảm (22,1%). Không có tác dụng phụ trầm trọng hoặc tử vong. **Kết luận:** Migraine chủ yếu ở phụ nữ (75,7%), tuổi trung niên. Topiramate có hiệu quả cao trong điều trị Migraine, chủ yếu ở liều 50mg. Topiramate an toàn và dung nạp tốt.

Từ khóa: Migraine, Topiramate, điều trị dự phòng Migraine.

ABSTRACT

CLINICAL CHARACTERISTICS AND THE EFFICACY OF
TOPIRAMATE IN MIGRAINE PREVENTION

Do Thi Kim Phuong*, Nguyen Trung Kien, Nguyen Thi Nhu Truc

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Migraine is a common disease that globally affects about 14% of the population, accounting for 1/3 of the burden of neurological disease. Topiramate is considered one of the first-line options for the prevention of Migraine because of its optimal benefits. Therefore, Vietnam in general and the Mekong Delta, in particular, need more studies to clarify the clinical symptoms of Migraine and evaluate the effectiveness of Topiramate in the treatment of migraine headaches. **Objectives:** To describe the clinical characteristics of migraine headaches and to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study and clinical intervention without a control group of 70 patients diagnosed with Migraine headaches. Study participants were evaluated for clinical characteristics of Migraine and Topiramate treatment was initiated at 50 mg/day. The primary efficacy measure was defined as $\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency after 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks. **Results:** The ratio of female/male: 3/1; mean age 43.5 ± 12.3 ; the mean age of Migraine onset was 38.9 ± 10.3 with the mean monthly number of Migraine episodes (28 days) being 4.7 ± 1.5 . The effective rate of Topiramate in the treatment of Migraine is 86.4%, specifically at doses of Topiramate 50mg, 100mg, 200mg, 40%, 30.5%, and 15.9%, respectively. The main side effects of the drug are weight loss (52.5%), loss of appetite (25.4%), paresthesia (22.1%). There were no serious adverse events or death. **Conclusions:** Migraine mainly affects women (75.7%), the age of

onset is usually middle-aged. Topiramate treatment at daily doses of approximately 50mg resulted in statistically significant improvements in mean monthly Migraine. Topiramate is safe and well-tolerated in patients with Migraine headaches.

Keywords: Migraine headaches, Topiramate, Prevention treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Migraine là một trong những bệnh được biết sớm nhất trong lịch sử nhân loại, do nguyên nhân thần kinh-mạch máu, gặp ở mọi giới, mọi lứa tuổi, mọi thành phần chủng tộc với những tỷ lệ khác nhau, ảnh hưởng đến khoảng 14% dân số toàn cầu, chiếm 1/3 gánh nặng bệnh lý thần kinh, là nguyên nhân đứng thứ bảy ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của con người và được công nhận là một trong những bệnh thần kinh phổ biến nhất ở trẻ em và thanh thiếu niên trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến 5%-10% dân số nhi khoa ở nhiều khu vực [2],[8]. Tuy nhiên, sự kỳ thị và thiếu hiểu biết đã ảnh hưởng đến thái độ xã hội đối với bệnh Migraine, tích lũy thêm gánh nặng cho những người mắc bệnh và cách ly họ khỏi xã hội. Chính vì vậy, nền y tế hiện nay cần có chiến lược chẩn đoán sớm, điều trị tích cực nhằm hạn chế tối đa các biến chứng, giảm thiểu sự ảnh hưởng đối với nền kinh tế, góp phần giảm gánh nặng của nền y tế mỗi quốc gia.

Migraine cần phát hiện và điều trị tích cực ngay từ giai đoạn ban đầu. Trong những nhóm thuốc được FDA và Hiệp hội đau đầu Quốc Tế công nhận hiệu quả trong dự phòng cơn Migraine thì Topiramate được xem là một trong những thuốc lựa chọn hàng đầu bởi tác dụng làm giảm tần suất, cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm thiểu khuyết tật ở bệnh nhân Migraine. Tuy nhiên, ở Việt Nam vấn đề sử dụng và theo dõi Topiramate trong điều trị dự phòng vẫn chưa nhận được nhiều sự quan tâm, số lượng các nghiên cứu chưa nhiều dẫn đến thiếu cơ sở trong việc theo dõi hiệu quả cũng như tác dụng phụ trong quá trình sử dụng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán Migraine từ 16 tuổi trở lên đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán Migraine không tiền triệu hoặc tiêu chuẩn chẩn đoán Migraine có tiền triệu, phù hợp chỉ định dùng thuốc dự phòng [11].

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không trả lời phỏng vấn được; phụ nữ có thai; đau đầu thứ phát do: chấn thương, rối loạn tâm thần, thiếu năng trí tuệ; bệnh lý kèm theo có chống chỉ định dùng thuốc Topiramate; kết quả CT Scan sọ não hoặc MRI sọ não có tổn thương thực thể là nguyên nhân gây đau đầu thứ phát.

- **Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 5 năm 2020 đến cuối tháng 2 năm 2022.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang và can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

- **Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{\rho(1-\rho)}{d^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu;

Z: hệ số tin cậy; với độ tin cậy 95% thì = 1,96;

d: sai số cho phép; chọn $d = 10\%$;

p: tỷ lệ tần số cơn đau đầu giảm ít nhất 50% ở bệnh nhân Migraine điều trị bằng Topiramate. Theo nghiên cứu Stephen D. Silberstein [10], $p = 0,37$. Có 70 bệnh nhân có chuẩn đoán phù hợp với điều trị dự phòng, không nằm trong nhóm tiêu chuẩn loại trừ, phỏng vấn và ghi nhận đặc điểm lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần.

- **Nội dung nghiên cứu:** Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới. Lâm sàng của bệnh trên đối tượng nghiên cứu: Tuổi khởi phát, số cơn đau/28 ngày, vị trí đau, cường độ đau, độ dài cơn đau, tính chất cơn đau, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Hiệu quả điều trị dự phòng bằng Topiramate: tỷ lệ giảm $\geq 50\%$ tần số cơn so với trước điều trị, liều điều trị hiệu quả, tác dụng phụ, thời điểm và lý do ngưng sử dụng thuốc.

- **Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:** Công cụ thu thập số liệu: mẫu thu thập số liệu soạn sẵn, bệnh án; Phương pháp thu thập số liệu: trực tiếp phỏng vấn, hỏi bệnh, thăm khám, ghi nhận các thuốc điều trị đã điều trị (quá trình phỏng vấn được thực hiện tại phòng khám và nếu còn thiếu dữ liệu sẽ được bổ sung qua điện thoại); Xử lý số liệu: phân tích số liệu bằng chương trình SPSS 18.0.

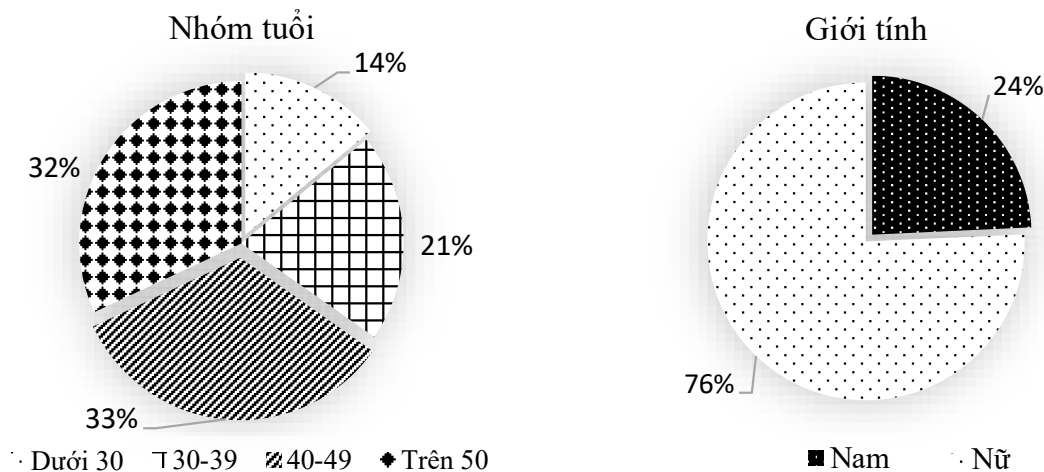
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu (N=70)

| Đặc tính mẫu nghiên cứu | Lớn nhất | Nhỏ nhất | Trung bình | Độ lệch chuẩn |
|-------------------------|----------|----------|------------|---------------|
| Tuổi khởi phát đau đầu | 60 | 12 | 38,9 | 10,3 |
| Số cơn đau /28 ngày | 8 | 2 | 4,7 | 1,5 |

Nhận xét: Tuổi khởi phát đau đầu Migraine trung bình là $38,9 \pm 10,3$, trong đó nhỏ nhất là 12 tuổi, lớn nhất là 60 tuổi. Trung bình có $4,7 \pm 1,5$ cơn đau đầu Migraine/28 ngày.



Biểu đồ 1. Đặc điểm phân bố tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu (N=70)

Nhận xét: Tuổi của đối tượng nghiên cứu chủ yếu từ 40-49 (34,3%), tuổi trung bình là 43,5. Trong mẫu nghiên cứu, tỷ lệ nữ giới cao hơn 3 lần so với nam giới (75,7% với 24,3%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh Migraine trên đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của Migraine (n=70)

| Đặc điểm nghiên cứu | | Tần số | Tỷ lệ (%) |
|--------------------------------|--------------------------|--------|-----------|
| Vị trí đau | Đau nửa bên | 46 | 65,7 |
| | Đau 2 bên | 18 | 25,7 |
| | Đau thay đổi | 6 | 8,6 |
| Tính chất đau | Đau theo nhịp mạch | 66 | 94,3 |
| | Đau không theo nhịp mạch | 4 | 5,7 |
| Độ dài cơn | Từ 4 giờ đến 24 giờ | 13 | 18,6 |
| | Từ 24 giờ đến 72 giờ | 45 | 64,3 |
| | Trên 72 giờ | 12 | 17,1 |
| Cường độ đau | Trung bình | 24 | 34,3 |
| | Nặng | 46 | 65,7 |
| Ảnh hưởng chất lượng cuộc sống | Ít | 5 | 7,1 |
| | Trung bình | 28 | 40,0 |
| | Nặng | 37 | 52,9 |

Nhận xét: Trong nghiên cứu cho thấy có 65,7% bệnh nhân đau nửa bên đầu, chủ yếu đau theo nhịp mạch (94,2%). Có 64,3% bệnh nhân có cơn đau kéo dài từ 24 giờ đến 72 giờ với mức độ cơn đau nặng chiếm 65,7%. Mức độ ảnh hưởng của bệnh đến chất lượng cuộc sống trước điều trị chủ yếu từ trung bình đến nặng (92,9%).

3.3. Hiệu quả điều trị dự phòng Migraine bằng Topiramate

Bảng 3. Hiệu quả dự phòng Migraine bằng Topiramate (n=70)

| Đặc điểm nghiên cứu | | Tần số | Tỷ lệ (%) | |
|----------------------------|-----------------------|--------|-----------|------|
| Không hoàn thành phác đồ | | 11 | 15,7 | |
| Hoàn thành đủ phác đồ (59) | Không hiệu quả | | 8 | 13,6 |
| | Đạt hiệu quả dự phòng | 50 mg | 23 | 40 |
| | | 100 mg | 18 | 30,5 |
| | | 200 mg | 10 | 15,9 |

Nhận xét: Trong suốt quá trình nghiên cứu, có 15,7% bệnh nhân không hoàn thành quá trình điều trị. Trong số những bệnh nhân hoàn thành đủ phác đồ có 13,6% không đạt hiệu quả dự phòng cơn Migraine. Tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả dự phòng đau đầu Migraine (giảm \geq 50% tần số cơn đau) ở các liều Topiramamate 50mg, 100mg, 200mg lần lượt là 40%, 30,5% và 15,9%.

Bảng 4. Nguyên nhân ngừng điều trị theo phác đồ (n=11)

| Đặc điểm nghiên cứu | | Tần số | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|----------------------|--------|-----------|
| Thời điểm ngừng | Trong 4 tuần đầu | 2 | 18,2 |
| | Trong 4 tuần kế tiếp | 4 | 36,4 |
| | Trong 4 tuần cuối | 5 | 45,4 |
| Lý do ngừng | Tác dụng phụ | 2 | 18,2 |
| | Điều kiện kinh tế | 6 | 54,5 |
| | Giảm đau nhiều | 6 | 54,5 |
| | Kém hiệu quả | 3 | 27,3 |

Nhận xét: Có 11 bệnh nhân không hoàn thành phác đồ điều trị trong đó tỷ lệ lớn ngừng sử dụng thuốc từ tuần thứ 5 trở đi (81,8%). Lý do ngừng điều trị chủ yếu do điều kiện kinh tế (54,5%) và cơn đau đầu giảm nhiều nên bệnh nhân ngưng thuốc (54,5%).

Bảng 5. Tác dụng phụ của Topiramate (n=59)

| Tác dụng phụ | Sau 4 tuần N(%) | Sau 8 tuần N(%) | Sau 12 tuần N(%) | |
|-----------------|-----------------|----------------------------|------------------|-----------|
| Giảm ngon miệng | 7 (11,9%) | 16 (27,2%) | 15 (25,4%) | |
| Dị cảm | 5 (8,5%) | 14 (23,7%) | 13 (22,1%) | |
| Giảm trí nhớ | 1 (1,7%) | 4 (6,8%) | 7 (11,9%) | |
| Sụt cân | N (%) | Trung bình (Độ lệch chuẩn) | Cao nhất | Thấp nhất |
| | 31 (52,5%) | 1,77 (1,2 – 2,34) | 4 | 1 |

Nhận xét: Tác dụng phụ của thuốc Topiramate thay đổi theo thời gian sử dụng, trong đó giảm ngon miệng và dị cảm cao có tỷ lệ mắc cao nhất ở 4 tuần giữa phác đồ, trong khi giảm trí nhớ lại tăng tỷ lệ thuận theo thời gian dùng, cao nhất ở 4 tuần cuối (11,9%). Sụt cân là tác dụng phụ hay gặp nhất, chiếm 52,5%, số cân nặng giảm trung bình $1,77 \pm 0,54$ kg.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Migraine có tỷ lệ cao nhất trong nhóm tuổi 40-49 tuổi với tuổi trung bình là $43,5 \pm 12,5$. Theo tác giả Nguyễn Văn Chương ghi nhận độ tuổi bệnh cao nhất có sự tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu trong nhóm 40-49 tuổi (30,6%) [3]. Ngược lại, theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hùng, Migraine phân bố cao nhất ở nhóm tuổi dưới 30-39 [7]. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm của đối tượng tại nơi nghiên cứu, sự quan tâm đến các vấn đề sức khỏe của đối tượng trung niên lớn hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh cao ở nữ giới (75,7%). Trong các nghiên cứu của Nguyễn Văn Chương (83,9%), David W Dodick (84,9%), Chuan Hu (84%) có sự tương đồng về kết quả [3,5,6]. Sự phân bố giới tính trong bệnh Migraine đã được ghi nhận trong y văn luôn nghiêng về nữ giới, có lẽ do đặc điểm liên quan đến sinh lý bệnh, ví dụ nồng độ Estrogen.

Tuổi khởi phát đau đầu Migraine trung bình là $38,9 \pm 10,3$ trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này có sự tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Văn Chương, David W Dodick, Hui Zheng [3,5,12].

Về đặc điểm lâm sàng của cơn Migraine, kết quả của chúng tôi cho thấy chủ yếu đau nửa bên đầu (65,7%), theo mạch đập (94,3%), mức độ nặng (65,7%) với thời gian cơn từ 24 giờ đến 72 giờ (64,3%) và ảnh hưởng nặng đến chất lượng cuộc sống (52,9%). Điều này hợp lý theo đặc điểm bệnh Migraine mà chúng ta đã biết trước đây trong các y văn.

Hiệu quả dự phòng Migraine bằng Topiramate ở nghiên cứu chúng tôi rất cao (86,4%), tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu dự phòng cơn đau đầu (giảm $\geq 50\%$ tần số cơn đau) ở các liều Topiramate 50mg, 100mg, 200mg lần lượt là 40%, 30,5% và 15,9%. Trong 2 nghiên cứu kinh điển là MIGR-001 của tác giả JL Brandes cho thấy hiệu quả cao nhất ở liều 100mg (49%), tương tự với kết quả của nghiên cứu MIGR-002 của Silberstein ở liều 100mg là 54% [1,9]. Sự khác biệt này có thể giải thích do đặc điểm dân số nghiên cứu, đặc biệt là cân nặng ở người Việt Nam thấp hơn nhiều so với đối tượng nghiên cứu là người châu Mỹ, Âu ở 2 nghiên cứu trên. Do đó, có lẽ sự đáp ứng của thuốc theo cân nặng xảy ra ở mức liều thấp hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 15,7% bệnh nhân không hoàn thành quá trình điều trị với nguyên nhân chính là điều kiện kinh tế (54,5%) và cơn đau đầu giảm nhiều (54,5%). Điều này có thể được lý giải do hầu hết bệnh nhân tham gia nghiên cứu có kinh tế

trung bình trong khi mức chi phí điều trị không thấp, ngoài ra có sự góp phần của trình độ học vấn không cao và mức kiến thức tuân thủ điều trị thấp.

Tác dụng phụ chủ yếu của thuốc ở nghiên cứu chúng tôi là sụt cân (52,5%), giảm ngon miệng (25,4%), dị cảm (22,1%), giảm trí nhớ (11,9%). Cân nặng giảm trung bình $1,77 \pm 0,54$ kg. Không có tác dụng phụ trầm trọng hoặc chết. Theo tác giả Hans-Christoph Diener dị cảm (50%), giảm trí nhớ (32,4%) là 2 tác dụng phụ phổ biến nhất trong khi sụt cân (9%) [4]. Sự khác biệt này có thể do quy mô nghiên cứu, các yếu tố chủ quan khi bệnh nhân trả lời bảng câu hỏi.

V. KẾT LUẬN

Migraine chủ yếu mắc ở phụ nữ (75,7%), độ tuổi khởi bệnh thường là trung niên. Topiramate có hiệu quả cao trong điều trị dự phòng cơn đau đầu Migraine (86,4%), chủ yếu ở liều 50mg (40%). Tác dụng phụ chủ yếu của Topiramate là sụt cân, giảm ngon miệng, dị cảm và giảm trí nhớ. Topiramate an toàn và dung nạp tốt trên bệnh nhân đau đầu Migraine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jan Lewis Brandes, Joel R Saper, Merle Diamond, James R Couch, Donald W Lewis và cộng sự. (2004), Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *Jama*. 291(8), 965-973.
2. Nguyễn Văn Chương (2013). Nghiên cứu lâm sàng và điều trị Migraine ở người lớn. *Tạp chí Y Dược học quân sự*, số 2, 107-113.
3. Nguyễn Văn chương và Dương Tạ Hải Ninh (2017). Nhận xét tỷ lệ một số yếu tố kích hoạt cơn đau đầu ở bệnh nhân Migraine. *Tạp chí Y – Dược học quân sự*, số 2, 100-104.
4. Hans-Christoph Diener, Reto Agosti, Gianni Allais, Paul Bergmans, Gennaro Bussone và cộng sự (2007). Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 6(12), 1054-1062.
5. David W Dodick, Fred Freitag, James Banks, Joel Saper, Jim Xiang và cộng sự (2009). Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clinical therapeutics*. 31(3), 542-559.
6. Chuan Hu, Yixin Zhang và Ge Tan (2021). Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain and Behavior*. 11(10), e2290.
7. Lý Thanh Hùng và Lê Văn Tuấn (2018). Phân loại đau đầu nguyên phát tại phòng khám thần kinh bệnh viện Nguyễn Trãi. *Tạp chí nghiên cứu y học -chuyên đề nội khoa phụ bản* 22. 01, 179-187.
8. Kai Le, Dafan Yu, Jiamin Wang, Abdoulaye Idriss Ali và Yijing Guo (2017). Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of headache and pain*. 18(1), 69.
9. Stephen D Silberstein, Walter Neto, Jennifer Schmitt, David Jacobs và MIGR-001 Study Group (2004), Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Archives of Neurology*. 61(4), 490-495.
10. Stephen Silberstein, Richard Lipton, David Dodick, Fred Freitag, Ninan Mathew và cộng sự (2009). Topiramate treatment of chronic migraine: A randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 49(8), 1153-1162.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013). The international classification of headache disorders, (beta version) Cephalalgia. 33(9), 629-808.
12. Hui Zheng, Shi-Le Huang, Yao-Yao Chen, Tai-Chun Tang, Di Qin và cộng sự (2020). Effectiveness of botulinum neurotoxin A, topiramate, and acupuncture in preventive treatment of chronic migraine: a network meta-analysis.

(Ngày nhận bài: 10/3/2022 – Ngày duyệt đăng: 26/4/2022)
