

<https://doi.org/10.17116/jnevro20171178144-48>

Эффективность разных доз препарата ботокс при лечении хронической мигрени

М.В. НАПРИЕНКО^{1, 2*}, Л.В. СМЕКАЛКИНА², Е.А. СУРНОВА¹

¹Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия; ²Кафедра интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности применения препарата ботокс в дозах 155 и 195 ЕД для профилактического лечения хронической мигрени (ХМ). **Материал и методы.** Обследованы 39 женщин с ХМ; пациенткам 1-й группы вводили 155 ЕД препарата, 2-й — 195 ЕД. Исследование проводилось в течение 9 мес, состояние пациенток оценивалось до лечения и после повторных введений ботокса (каждые 3 мес). **Результаты и заключение.** В отношении частоты приступов головной боли 1-е и 2-е введение препарата было в равной степени эффективным. После 3-го введения частота приступов стала достоверно меньшей во 2-й группе (195 ЕД ботокса). После 2-го и 3-го введения во 2-й группе было достоверно выше влияние на дезадаптацию пациентов по шкале MIDAS, кроме того отмечалась более высокая удовлетворенность лечением. Результаты исследования свидетельствуют о дозозависимой эффективности повторных введений ботокса и позволяют рекомендовать в профилактическом лечении ХМ дозу в 195 ЕД ботокса как более эффективную.

Ключевые слова: хроническая мигрень, профилактическое лечение, ботулинический токсин типа А, ботокс.

Efficacy of different doses of botox in treatment of chronic migraine

M.V. NAPRIENKO, L.V. SMEKALKINA, E.A. SURNOVA

Alexander Vein Clinic of Headache and Vegetative Frustratin, Moscow, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Objective. To compare the efficacy of botox used in doses of 155 U and 195 U for preventive treatment of chronic migraine (CM). **Material and methods.** Thirty-nine women with CM were stratified into two groups according to the dose of botox. The duration of the study was 9 month, patient's state was assessed before treatment and after repeated injections (every 3 month). **Results and Conclusion.** With regard to the frequency of migraine attacks, the 1st and 2nd injections of botox were equally effective. After the 3rd injection, the frequency was significantly lower in group 2 (195 U). After 2nd and 3rd injections, an effect on patient's adaptation assessed with the MIDAS and patient's satisfaction with treatment were higher. The results suggest the dose-dependent efficacy of repeated injections of botox. The dose of 195 U can be recommended in preventive treatment of CM as more effective.

Keywords: chronic migraine, preventive treatment, botulinum toxin type A, botox.

Наиболее сложными для курации являются пациенты с хронической мигренью (ХМ). В мире ХМ страдают 1,4—2,2% общей популяции [1], в нашей стране — 6,8% пациентов, т.е. порядка 10 млн больных [2].

Для лечения ХМ в Клинике головной боли (ГБ) и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна (Клиника ГБ), являющейся научной базой Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, применяются различные методы с высоким уровнем доказательности: ботулинотерапия, психотерапия (в том числе когнитивно-поведенческая терапия), биологическая обратная связь (электромиографический тренинг с обратной связью по электрической активности мышц скальпа и шеи) [3].

В лечении ГБ препарат ботокс используется с 1994 г. [4]. Опыт применения ботокса в Клинике ГБ явился отражением тенденции использования препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в лечении ГБ. В 2000 г. были опубликованы работы W. Binder и соавт. [5] и S. Sil-

berstein и соавт. [6] по лечению мигрени, в 2001 г. — первое российское руководство по ботулинотерапии [7], которые показали возможность применения метода при различных видах ГБ. Проведены многочисленные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по поиску видов ГБ, наиболее чувствительных к лечению БТА [8, 9], определению эффективных доз и точек введения препарата [10, 11]. Окончательное понимание этого вопроса наступило в 2010 г. после публикации результатов III фазы исследования PREEMPT, которое состояло из 24-недельной рандомизированной двойной слепой плацебо-контролируемой фазы с последующей 32-недельной открытой фазой [12]. В исследование были включены 1384 пациента с ХМ из 66 центров США и Европы. Пациенты были рандомизированы на получение инъекций ботокса (155 или 195 ЕД) или плацебо каждые 12 нед. Ботокс (155 ЕД) или плацебо вводили в виде 31 инъекции в фиксированные точки 7 конкретных мышц головы и шеи. По усмотрению исследователя могли ввести дополнительно

еще 40 ЕД, согласно стратегии «следования за болью». Максимальная суммарная доза составляла 195 ЕД.

На сегодняшний день ботокс является уникальным препаратом для профилактики ГБ у взрослых пациентов с ХМ¹. В настоящее время описаны следующие механизмы противоболевого действия БТА при ХМ: периферический сенсорный эффект [13, 14], транскраниальный афферентный эффект [15–17], влияние на тригемино-вегетативный рефлекс [18, 19]. В настоящее время по зарегистрированным показаниям в соответствии с инструкцией и результатами исследования PREEMPT применяются дозы 155–195 ЕД.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности ботокса в дозах 155 ЕД и 195 ЕД для профилактического лечения ХМ.

Материал и методы

В 2014–2015 гг. в Клинике ГБ проведено рандомизированное открытое постмаркетинговое исследование, в которое были включены 39 женщин (средний возраст $38,1 \pm 11,2$ года, длительность заболевания $12,1 \pm 4,3$ года). Пациентки страдали ХМ без ауры, которая определялась как ГБ, возникающая 15 дней или более в месяц, более чем в 50% случаев она носила мигренозный или вероятно мигренозный характер: не менее 4 различных эпизодов ГБ с продолжительностью каждого 4 ч и более [20]. Дополнительное профилактическое лечение пациенткам не проводилось. Все больные до включения в исследование заполнили информированное согласие и были обследованы для исключения других видов ГБ.

Исследование проводилось в течение 9 мес, состояние пациенток оценивалось до лечения и после повторных инъекций ботокса (каждые 3 мес), который вводился в мышцы головы и шеи методом фиксированных точек. Обследуемые были разделены на две группы: 20 больным 1-й группы ботокс вводился по 155 ЕД, 19 пациенткам 2-й группы — по 195 ЕД. Во 2-й группе использовалась модифицированная парадигма «следование за болью» с дополнительным введением 40 ЕД ботокса в зоны максимальной болезненности: в *m. trapezius* 20 ЕД, в *m. temporalis* 10 ЕД, в *m. occipitalis* 10 ЕД. Дозы и точки введения ботокса представлены на **рис. 1**.

Эффективность терапии оценивалась по дневникам ГБ пациенток с регистрацией частоты всех приступов ГБ (фоновых и приступообразных), количества принимаемых анальгетических препаратов, нежелательных явлений; анкетам оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность при мигрени (MIDAS) за 3 мес; анкетам субъективной оценки удовлетворенности лечением.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm SD$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании $p < 0,05$.

Результаты

Все участники закончили лечение. До лечения все пациентки предъявляли жалобы на практически ежеднев-

ные ГБ — фоновые и приступообразные (мигрень). В исследовании оценивали частоту всех видов боли, так как на первом этапе лечения трансформация хронических болей в эпизодические является приоритетна, и пациентки не ставят задачу снижения частоты конкретного вида боли. После 1-го введения БТА в обеих группах достоверно снижалась частота приступов ГБ: в 1-й группе с $19,8 \pm 6,2$ до $13,2 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) приступа в месяц, во 2-й — с $19,6 \pm 6,7$ до $11,4 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), достоверной разницы между группами не выявили (**рис. 2**). Максимального снижения частота приступов достигла ко 2-му месяцу в обеих группах, к концу 3-го месяца показатели вновь повышались, однако были достоверно ($p < 0,05$) ниже фоновых значений: в 1-й группе $3,4 \pm 0,02$ приступа в месяц, во 2-й группе $12,3 \pm 0,9$.

После 2-го введения препарата частота приступов в обеих группах продолжала снижаться: в 1-й группе $9,3 \pm 0,04$ приступа против $13,2 \pm 0,01$ после 1-го введения ($p < 0,05$), во 2-й группе — $7,2 \pm 0,2$ приступа в месяц против $11,4 \pm 0,6$ приступа ($p < 0,05$), достоверного различия между группами не отмечено.

Достоверные отличия относительно исходного уровня сохранялись и на 5-м месяце исследования: $7,4 \pm 0,08$ приступа ГБ в 1-й группе ($10,3 \pm 0,4$ на 2-м месяце), $6,1 \pm 0,51$ приступа в месяц во 2-й группе ($8,6 \pm 1,02$ на 2-м месяце) ($p < 0,05$). Через 6 мес наблюдения частота приступов ГБ в обеих группах была сопоставима с данными после 2-го введения. Достоверных различий не получено.

После 3-го введения ботокса отмечено снижение частоты приступов в обеих группах без достоверной разницы с показателями после 2-го введения и между группами. Такая же ситуация отмечена и в следующем месяце. На заключительном этапе отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты приступов ГБ до $12,1 \pm 0,06$ и $8,6 \pm 0,3$ в 1-й и 2-й группах соответственно, что свидетельствует о превентивной роли ботокса в дозе 155 ЕД в отношении частоты приступов ГБ.

Показатели дезадаптации по шкале MIDAS до лечения у всех пациенток были больше 21 балла, что соответствовало 4-й, наивысшей, степени расстройства и характеризовалось наличием сильной боли и значительным снижением повседневной активности. Через 3 мес от начала терапии эти показатели достоверно ($p < 0,05$) снижались в 1-й и 2-й группах с $47,2$ до $22,4$ и с $46,9$ до $22,1$ балла соответственно (**рис. 3**).

После 2-го введения ботокса показатели повседневной активности и трудоспособности были достоверно ($p < 0,05$) выше во 2-й группе — $14,1$ балла (в 1-й группе $22,4$ балла). Эта тенденция сохранилась и после 3-го введения ботокса и составила $18,1$ балла в 1-й группе (3-я степень расстройства), $10,3$ балла во 2-й группе (2-я степень расстройства с умеренной/выраженной болью и незначительным ограничением повседневной активности).

Пациентки обеих групп принимали большое количество анальгетиков до начала исследования. Уже после 1-го введения ботокса в обеих группах достоверно ($p < 0,05$) снижалось количество потребляемых анальгетиков вплоть до окончания периода наблюдений (**табл. 1**). При анализе дневников ГБ, пациентки 2-й группы принимали меньшее количество лекарственных препаратов, но достоверной разницы с 1-й группой не отмечено.

Данные зафиксированных нежелательных явлений (НЯ) во время исследования представлены в **табл. 2**. Корреляции между дозой препарата и количеством НЯ не вы-

¹Краткая характеристика препарата «Allergan Ltd.».

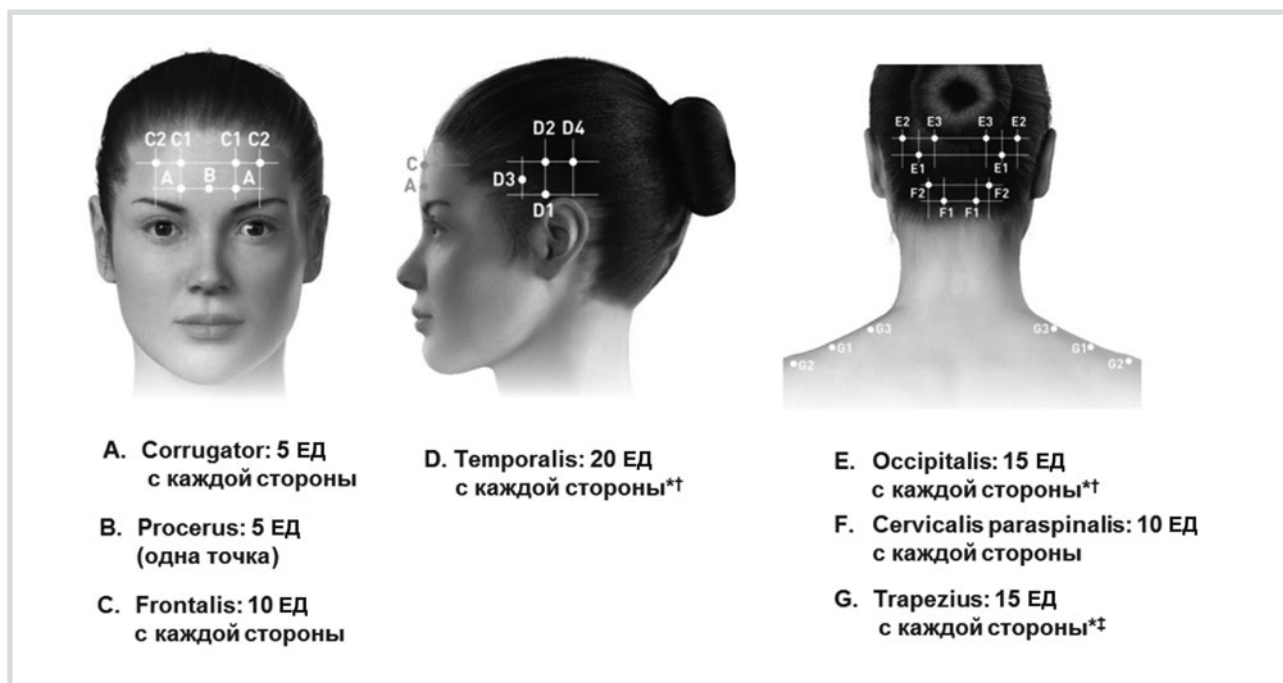


Рис. 1. Дозы и точки введения препарата ботокс.

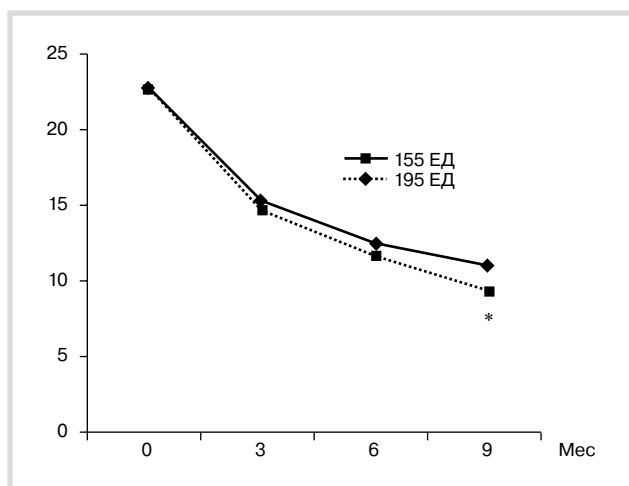


Рис. 2. Динамика частоты приступов мигрени на фоне применения препарата ботокс (число дней в месяц).

По оси ординат — частота приступов ГБ в месяц; по оси абсцисс — этапы введения препарата. * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

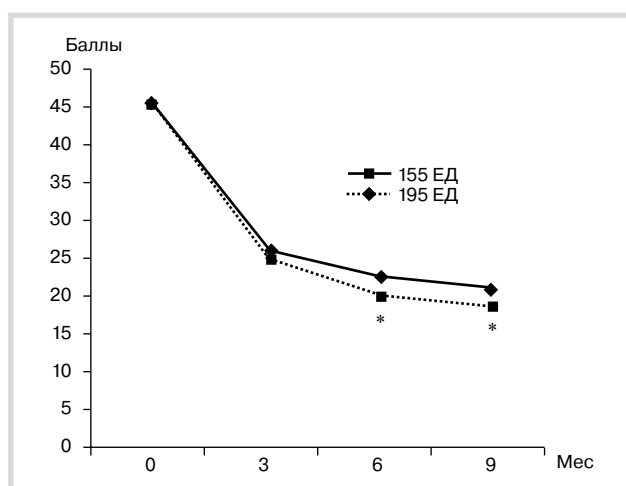


Рис. 3. Динамика показателей выраженности дезадаптации при ХМ на фоне введения препарата ботокс по шкале MIDAS.

По оси ординат — шкала MIDAS; по оси абсцисс — этапы введения препарата. * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика количества принимаемых анальгетиков в месяц на фоне введения ботокса

Группа (дозировка)	До лечения	Введение		
		1-е (3-й месяц)	2-е (6-й месяц)	3-е (9-й месяц)
1-я (155 ЕД)	20±5,7	13±0,6*	10±0,3*	9±0,9*
2-я (195 ЕД)	21±2,4	11±0,2*	8±0,1*	6±0,1*

Примечание. * — различия между группами до и после лечения достоверны ($p < 0,05$).

явлено. Чаще остальных фиксировались жалобы на головную боль и асимметрию бровей. Все НЯ были редкими и редуцировались в течение 2—3 нед после процедуры. Отмечено снижение количества НЯ от процедуры к процедуре.

Удовлетворенность лечением, по данным анкетного тестирования, после 1-го введения ботокса составила 55% в 1-й группе и 58% во 2-й, т.е. была достаточно высокой. Дальнейшие наблюдения показали, что при введении 195 ЕД ботокса отмечалось прогрессирующее нарастание

Таблица 2. НЯ, отмеченные в обеих группах после введения препарата ботокс (n)

НЯ	Введение					
	1-е		2-е		3-е	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ГБ	1	1	1	—	—	—
Боль в шее	—	1	—	—	—	—
Слабость мышц шеи	—	—	—	1	—	—
Асимметрия бровей	1	—	—	1	1	—

удовлетворенности лечением в течение всего исследования до 82% (рис. 4).

Обсуждение

ХМ отличаются тяжелым течением, распространенностью и длительной потерей трудоспособности [9]. В Клинике ГБ накоплен большой опыт по применению БТА в профилактическом лечении ХМ, однако вопрос дозирования является предметом дискуссий. Это связано с несколькими аспектами: ценой препарата (чем выше доза, тем выше цена), отсутствием готовности пациентов и врачей к широкому применению БТА и зарегистрированными показаниями, регламентирующими применение ботокса. Согласно инструкции, ботокс является единственным зарегистрированным в России токсином для «облегчения симптомов мигрени, отвечающим критериям ХМ (ГБ присутствует 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости»

В настоящем исследовании сравнивали эффективность двух доз ботокса, опираясь на собственный длительный опыт и рекомендованную в инструкции дозировку 155—195 ЕД. В результате проведенной терапии достоверно снижалась частота приступов ГБ в обеих группах уже после 1-го введения. На этом этапе количество вводимого препарата существенного не влияло на результат. После 3-го введения ботокса частота приступов стала достоверно меньшей во 2-й группе, что является отражением дозозависимости эффектов БТА [21, 22]. По данным S. Auroga и соавт. [23], повторные инъекции ботокса оказывают кумулятивный лечебный эффект. S. Silberstein и соавт. [24] показали, что для получения достаточного ответа на лечение БТА необходимо проведение как минимум двух, а желательно трех повторных процедур. Имеющиеся данные соответствуют результатам, полученным в настоящем исследовании, и, вероятно, связаны с большим снижением периферической и центральной сенситизации при повторном введении препарата в зависимости от его количества. При лечении ХМ ботоксом рекомендовано проведение последовательно трех курсов инъекций с интервалом 12 нед. ХМ отрицательно влияют на качество жизни пациентов [12], что ведет к высокому уровню дезадаптации и значительному снижению повседневной активности (значения выше 40 баллов по шкале MIDAS у пациенток, включенных в исследование). В настоящее время накоплены определенные данные [25], подтверждающие возможность коррекции психоэмоциональных нарушений путем введения ботулотоксинов. Достоверное снижение дезадаптации у наших пациенток на-

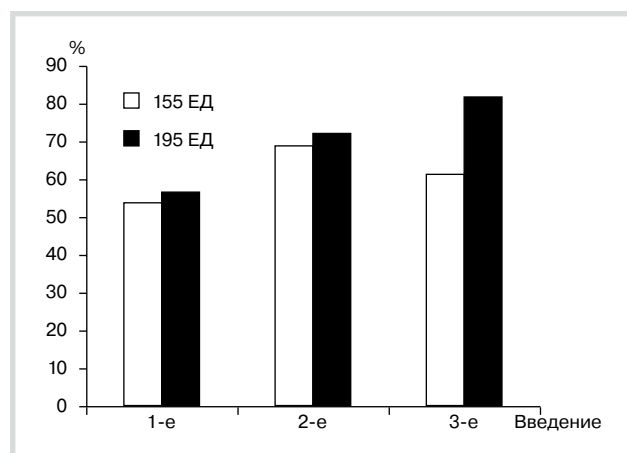


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов эффективностью ботокса при лечении ХМ.

ступало на фоне 1-го введения ботокса в обеих группах, после 2-го и 3-го введения отмечалось достоверно большее влияние 195 ЕД ботокса на боль и трудоспособность пациентов, что важно для повышения качества жизни. Таким образом, влияние на дезадаптацию в проведенном исследовании было также дозозависимым.

НЯ являются самой частой причиной прекращения терапии пациентками с ХМ [26]. В представленной работе НЯ были редкими и обратимыми, что повышает приверженность ботулинотерапии. Важный параметр любого лечения — удовлетворенность пациенток результатом. Данный показатель был высоким в обеих группах после каждого введения ботокса, что дает возможность повышать приверженность пациенток терапии, которая у больных ХМ чрезвычайно низка — только $\frac{1}{2}$ пациентов доводит лечение до конца [27]. Тем не менее во 2-й группе удовлетворенность лечением была более выраженной и стабильной, т.е. при введении 195 ЕД ботокса достигался хороший клинический эффект.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности повторных введений ботокса и позволяют рекомендовать к использованию в профилактическом лечении ХМ 195 ЕД ботокса как более эффективную дозу. Профилактическое лечение должно включать не менее трех повторных циклов и продолжаться до тех пор, пока у пациентки сохраняется польза от введения ботокса и отсутствуют серьезные НЯ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30:599-609. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>
2. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Yakhno N, Steiner TJ. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32:373-381. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>
3. Наприенко М.В., Смекалкина Л.В. Стратегии повышения эффективности терапии хронической мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;12:70-73. [Naprienko MV, Smekalkina LV. Strategies on the improvement of chronic migraine treatment efficacy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;12:70-73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/inevro201511511270-73>
4. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache*. 1994;34:458-462. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3408458.x>
5. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headache: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(6):669-676. <https://doi.org/10.1067/mhn.2000.110960>
6. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache*. 2000;40:445-450.
7. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. *Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике*. М.: Каталог; 2001. [Orlova OR, Yakhno N. *The use of Botox (botulinum toxin type A) in clinical practice*. М.: Каталог; 2001. (In Russ.)].
8. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2005;45(4):315-324. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05068.x>
9. Наприенко М.В., Окнин В.Ю., Сазонова А.Г., Кудяева Л.М. Ботулотоксин типа А (Диспорт) в лечении хронических форм первичной головной боли. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;5:270-275. [Naprienko MV, Oknin VU, Sazonova AG, Kudaeva LM. Type A botulinum toxin (dysport) in treatment of chronic forms of primary headache. *Byulleten' suburskoi meditsiny*. 2008;5:270-275. (In Russ.)].
10. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(4):293-307. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05066.x>
11. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, DeGryse RE, Turkel CC. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(9):1126-1137.
12. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>
13. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache*. 2006;46:182-191. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x>
14. Aoki KR, Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(suppl 1):28-33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.013>
15. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol*. 2009;515:331-348. <https://doi.org/10.1002/cne.22049>
16. Ramachandran R, Yaksh LT. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 2014;171(18):4177-4192. <https://doi.org/10.1111/bph.12763>
17. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34:853-869. <https://doi.org/10.1177/0333102414527648>
18. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: Current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257-270. <https://doi.org/10.1056/NEJMr010917>
19. Ozcan C, Vayisoglu Y, Doğu O, Görür K. The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(5):314-318. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2006.01.008>
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS); The International Classification of Headache Disorders: 3rd Edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
21. Abbasoglu OE, Sener EC, Sanac AS. Factors influencing success and dose-effect relation of botulinum A treatment. *Eye (Lond)*. 1996;10(Pt 3):385-391. <https://doi.org/10.1038/eye.1996.78>
22. Stone AV, Ma J, Callahan MF, Smith BP, Garrett JP, Smith TL, Koman LA. Dose- and Volume Dependent-Response to Intramuscular Injection of Botulinum Neurotoxin-A Optimizes Muscle Force Decrement in Mice. *J Orthop Res*. 2011;29(11):1764-1770. <https://doi.org/10.1002/jor.21434>
23. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, Degryse RE, Turkel CC, Lipton RB, Silberstein SD. Onabotulinumtoxin A for chronic migraine: efficacy, safety and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129:61-70. <https://doi.org/10.1111/ane.12171>
24. Silberstein SD, Dodick WD, Aurora SK, Diener H-C, DeGryse RE, Lipton RB, Turkel CC. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:996-1001. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307149>
25. Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg*. 2006;32(5):645-650. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32136.x>
26. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *J Manag Care Pharm*. 2014;20:22-33. <https://doi.org/10.1177/0333102414547138>
27. Linde M, Jonsson P, Hedenrud T. Influence of disease features on adherence to prophylactic migraine medication. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(6):367-372. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01042.x>