

Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A

Magdalena Boczarska-Jedynak¹, Jarosław Sławek^{2, 3}

¹Neuro-Care Klinika Neurologii w Katowicach

²Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku

STRESZCZENIE

Przewlekła migrena jest ciężką i trudną do leczenia chorobą, znacznie upośledzającą funkcjonowanie dotkniętych nią osób. Ze względu na możliwość współistnienia polekowych bólów głowy farmakoterapia przewlekłej migreny jest szczególnie trudna i często kończy się niepowodzeniem. Toksyna botulinowa typu A jest wysoce skutecznym i bezpiecznym lekiem, rekomendowanym w profilaktycznym leczeniu przewlekłej migreny. Jej stosowanie wiąże się jednak z koniecznością właściwej kwalifikacji chorych do zabiegu oraz z umiejętnością prawidłowego wykonania iniekcji. W artykule przedstawiono najnowsze dowody naukowe, wskazania i przeciwwskazania, a także protokół leczenia przewlekłej migreny toksyną botulinową typu A.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 189–198

Słowa kluczowe: ból głowy, przewlekła migrena, toksyna botulinowa

Migrena — epidemiologia, przyczyny i rozpoznanie

Szacuje się, że w Polsce na migrenę cierpi około 10% populacji [1]. Schorzenie to występuje u osób w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na 30.–50. rok życia. Przewlekła postać migreny występuje u około 1,4–2,2% ludzi na

świecie, w Polsce więc może dotyczyć 0,5–0,8 mln osób [1, 2].

Bóle migrenowe zdecydowanie negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów, zaburzając ich codzienne funkcjonowanie. Badanie kwestionariuszowe „Migrena w Polsce” przeprowadzone w 2012 roku wykazało, że aż 80% polskich chorych z migreną rezygnuje ze swoich planów życiowych czy zawodowych z powodu bólu głowy. Około 70% osób stara się opanować ból dostępnymi lekami bez recepty, ale tylko u 21% z nich przynosi to satysfakcjonujący efekt terapeutyczny. Ponad połowa pacjentów chce wypróbować nowe metody leczenia, lecz wciąż nie mają na ten temat wystarczających informacji [3].

Przyczyna migreny wciąż nie jest dokładnie poznana. Uważa się, że u jej podłoża leży nadwrażliwość układu nerwowego na bodźce środowiskowe i sensoryczne, modyfikowana przez czynniki genetyczne. Główną strukturą nerwową odpowiedzialną za patogenezę migreny jest układ nerwu trójdzielnego zbierający informacje czuciowe z opon mózgowych i naczyń mózgowych. Impulsy bólowe są przekazywane drogą nerwu trójdzielnego do zwoju trójdzielnego, a następnie do wyższych pięter układu sensorycznego — wzgórza i kory mózgu. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających, co aktywuje układ nerwu trójdzielnego i wywołuje napad bólu migrenowego. W myśl jednej z nich centrum rozrusznikowym migreny jest pień mózgu i znajdujące się w nim jądra szwu. Wpływają one modulująco (głównie hamująco) na jądro nerwu trójdzielnego i to właśnie dysfunkcja tych struktur wywołuje nieprawidłowości funkcjonowania

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
 Neuro-Care Klinika Neurologii
 ul. Pawła Kołodziejca 8, 40-749 Katowice
 tel. 32 353 93 59, faks 32 205 32 88
 e-mail: m.boczarskajedynak@gmail.com
 Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 189–198
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2017 Via Medica

układu trójdzielnego. Sam bodziec bólowy jest wynikiem wydzielania neuromediatorów bólu na zakończeniach nerwu V (tzw. neuropeptydów wazoaktywnych), zwłaszcza białka związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), a także substancji P i innych neurokinin [4, 5]. Powoduje to pojawienie się jałowego zapalenia wokół naczyń mózgowych i opon mózgowo-rdzeniowych, czego skutkiem jest silny, tętniący ból nasilający się wraz z aktywnością fizyczną chorego. Wielokrotne, powtarzające się napady bólu migrenowego powodują trwałe uwrażliwienie wymienionych struktur nerwowych (tzw. sensytyzację) i zmianę aktywności układów modulujących w pniu mózgu i wzgórzu. Daje to podstawę do centralizacji bólu i przechożenia formy epizodycznej migreny w jej postać przewlekłą.

Struktury neuronalne, czyli połączenia nerwu trójdzielnego z wymienionymi jądrami pnia mózgu, a także jądrami czuciowymi pierwszych nerwów rdzeniowych (C1–C3), są celem anatomicznym i funkcjonalnym terapii toksyną botulinową (BoNT, *botulinum neurotoxin*) w przypadku przewlekłej migreny.

Chronifikacja migreny

Proces chronifikacji migreny dotyczy 2,5–4,6% chorych/rok i polega na stopniowej intensyfikacji nasilenia oraz częstości występowania bólów głowy, najczęściej współistniejącej z komponentą polekową (tzw. polekowe bóle głowy z nadużycia [MOH, *medication overuse headache*]) [6]. Bóle MOH definiuje się jako stan, w którym chory przyjmuje tryptany, pochodne ergotaminy lub opioidy ponad 10 dni w ciągu miesiąca lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) powyżej 15 dni w miesiącu bądź kombinację minimum 2 leków [7]. Co ciekawe, u około 50% chorych z przewlekłą migreną odstawienie leków przeciwbólowych powoduje redukcję częstości bólu głowy i powrót do migreny epizodycznej. Dane te wskazują na groźne zjawisko generowania polekowych bólów głowy przez samych pacjentów lub lekarzy. Obecnie chorzy mają nieograniczony dostęp do leków bez recepty, ale są też nieświadomi zagrożeń wynikających ze stosowania takich preparatów.

Polekowe bóle głowy utrudniają stworzenie jednoznacznej definicji przewlekłej migreny. W codziennej praktyce bowiem najczęściej ma się do czynienia z chorymi nadużywającymi leków przeciwbólowych, które bardzo trudno odstawić w warunkach ambulatoryjnych.

Definicja przewlekłej migreny obejmuje ból głowy, który występuje co najmniej przez 15 dni w miesiącu, z czego przez co najmniej 8 dni podlega definicji migrenowych bólów głowy, ustępuje pod wpływem leczenia tryptanami lub ergotaminą i spełniał wcześniej kryteria migreny epizodycznej z aurą lub bez aury (tab. 1). Przez resztę z dni bólowych charakter dolegliwości może przypominać stałe, tępe, napięciowe bóle głowy. Ważny jest czas trwania objawów — aby rozpoznać przewlekłą migrenę, taki stan musi się utrzymywać przynajmniej przez 3 miesiące. Rozpoznanie przewlekłej migreny nie wyklucza również współistnienia MOH — wówczas stawiane są obie diagnozy [7].

Leczenie migreny

Leczenie migreny często jest wyzwaniem dla neurologa. W przypadku **migreny epizodycznej** rekomendowanymi lekami o najwyższym poziomie dowodów naukowych (klasa zaleceń A) są leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen, diklofenak, paracetamol i metamizol) oraz tryptany [8]. **Wskazania do podjęcia leczenia profilaktycznego** istnieją wtedy, gdy napady bólu głowy znacząco pogarszają jakość życia, występują co najmniej 2 razy w miesiącu, nie ustępują pod wpływem leczenia doraźnego, współistnieją z trwającą bardzo długo lub uciążliwą aurą.

Warto podkreślić, że zapobiegawcze leczenie migreny uważa się za skuteczne, jeżeli częstość napadów migreny w miesiącu zmniejszy się co najmniej o 50%. W **leczeniu profilaktycznym** najwyższy poziom zaleceń uzyskało tylko kilka leków: beta-adrenolityki (propranolol i metoprolol), antagonisty kanałów wapniowych (flunaryzyna) i leki przeciwspadaczkowe (kwas walproinowy i topiramata) [8]. Leki drugiego rzutu to leki przeciwdepresyjne (amitryptylina i wenlafaksyna). Niestety ze względu na liczne działania niepożądane tych leków 23–45% chorych rezygnuje ich stosowania w ciągu pół roku od rozpoczęcia leczenia [9]. Dla tych chorych alternatywą może być BoNT.

Toksyna botulinowa typu A w leczeniu przewlekłej migreny

Toksyna botulinowa to substancja białkowa, wytwarzana przez bakterie *Clostridium botulinum* [10]. Od lat 80. XX wieku stosuje się ją w neurologii, a pierwsze oficjalne rekomendacje w kurczu powiek i połowicznym kurczu twarzy amerykańska

Tabela 1. Kryteria rozpoznania migreny (na podstawie [7])

| Kryteria rozpoznania migreny (wg ICHD-3) |
|--|
| Migrena bez aury A. Przynajmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D B. Napad bólu trwa 4–72 godzin (nieleczony lub nieskutecznie leczony) C. Ból ma ≥ 2 charakterystyczne cechy: <ul style="list-style-type: none"> • jednostronna lokalizacja • pulsujący charakter • średni lub duży stopień nasilenia • zwykła aktywność fizyczna nasila ból D. Podczas bólu występuje ≥ 1 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • nudności i/lub wymioty • nadwrażliwość na światło i dźwięki E. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (nie mogą być wytłumaczone innym schorzeniem) |
| Migrena z aurą A. Przynajmniej 2 napady spełniające kryteria B i C B. Występuje ≥ 1 z następujących w pełni odwracalnych objawów aury: <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia wzrokowe • zaburzenia czucia • zaburzenia mowy/językowe • zaburzenia ruchowe • zaburzenia z pnia mózgu • zaburzenia siatkówkowe C. Ból ma ≥ 2 charakterystyczne cechy: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 objaw aury nasila się stopniowo w czasie ≥ 5 min i/lub ≥ 2 objawy występują kolejno po sobie • każda aura trwa 5–60 min • ≥ 1 objaw aury jest jednostronny • ból głowy po aurze pojawia się w czasie < 60 min D. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (nie mogą być wytłumaczone innym schorzeniem) |
| Migrena przewlekła A. Ból głowy (typu napięciowego i/lub migrenowego) w czasie ≥ 15 dni/miesiący przez > 3 miesiące spełniający kryteria B i C B. U chorych, u których wystąpiły ≥ 5 ataków spełniających kryteria B–D dla migreny bez aury i/lub kryteria B i C dla migreny z aurą C. W czasie ≥ 8 dni/miesiący przez > 3 miesiące występują jakiegokolwiek z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> • kryteria C i D dla migreny bez aury • kryteria B i C dla migreny z aurą • przekonanie, że na początku trwania choroby napady miały charakter migrenowy i reagowały na tryptany lub pochodne ergotaminy D. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (nie mogą być wytłumaczone innym schorzeniem) |

ICHD-3 — *International Classification of Headache Disorders*

Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała już w 1990 roku. Rozróżnia się kilka typów serologicznych BoNT — oznaczane są literami od A do G, zastosowanie

kliniczne jednak ma jedynie BoNT typu A i typu B (BoNT-A, BoNT-B). Na rynku polskim dostępne są trzy preparaty BoNT-A: onabotulinumtoxinA (preparat Botox[®]), abobotulinumtoxinA (preparat Dysport[®]) i incobotulinumtoxinA (preparat Xeomin[®]). W Polsce nie jest na razie dostępna BoNT-B — rimabotulinumtoxinB (preparat Myobloc[®] i Neurobloc[®] — dwie różne nazwy stosowane w Stanach Zjednoczonych i Europie) [10]. Rejestrację w leczeniu przewlekłej migreny uzyskał tylko jeden z preparatów: Botox[®], produkowany przez firmę Allergan. Oznacza to, że stosowanie któregośkolwiek z pozostałych preparatów BoNT-A w terapii migreny przewlekłej jest leczeniem pozarejestracyjnym (*off-label*).

Wskazaniami rejestracyjnymi do stosowania produktu Botox[®] u dorosłych są: ogniskowa spastyczność kończyny górnej i dolnej u pacjentów dorosłych po udarze, idiopatyczny kręcz karku, kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy oraz profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę. Lek ten jest zarejestrowany i stosowany również u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym (spastyczność kończyny dolnej), u osób z zaburzeniami czynności pęcherza moczowego (idiopatyczną i neurogenną nadreaktywnością pęcherza moczowego w stwardnieniu rozsianym oraz po urazach rdzenia kręgowego), a także w medycynie estetycznej w leczeniu uporczywej, ciężkiej, pierwotnej nadpotliwości pach oraz w leczeniu zmarszczek gładziny czoła i zmarszczek wokół oczu typu „kurze łapki” [11].

Według najnowszych rekomendacji Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) onabotulinumtoxin A (preparat Botox[®]) jest skuteczny w redukcji liczby dni z występującą migreną (poziom zaleceń A), prawdopodobnie skuteczny w poprawie jakości życia podczas trwania migreny (poziom zaleceń B), ale nieefektywny w migrenie epizodycznej (poziom zaleceń A) i prawdopodobnie nieskuteczny w napięciowych bólach głowy (poziom zaleceń B) [12].

Mechanizm działania przeciwbólowego BoNT-A nie jest do końca poznany. Najpewniej wynika ze zdolności leku do blokowania uwalniania mediatorów stanu zapalnego i mediatorów bólu z zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego. Antynocycyptywny efekt leku uzyskuje się przez redukcję uwalniania kwasu glutaminowego, substancji P, CGRP oraz ekspresji receptora uczulającego nocycyptory (TRPV, *transient receptor potential vanilloid 1*) [13]. Prowadzi to

do długotrwałego odnerwienia nadwrażliwych zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego i hamowania reakcji prowadzących do eskalacji bólu migrenowego. Powtarzane wstrzyknięcia leku (nie jest on zawsze skuteczny już po pierwszym podaniu) prowadzą do ośrodkowej desensytyzacji i w ten sposób zmniejszają zarówno nasilenie, jak i częstość napadów migrenowych. Podobny mechanizm najpewniej odpowiada za skuteczność tego leku w terapii innych zespołów bólowych, takich jak neuralgia nerwu trójdzielnego czy neuralgia popółpaścowa [14]. Anatomicznym celem terapii BoNT-A nie są zatem mięśnie, jak w przypadku leczenia spastyczności czy dystonii, a nerwy czaszkowe: nerw trójdzielny, i nerwy obwodowe: potyliczny większy, potyliczny mniejszy, potyliczny trzeci, uszno-skroniowy, uszny wielki, nadobojczykowe [15].

Skuteczność BoNT-A w terapii migreny przewlekłej na podstawie dowodów naukowych

Efektywność BoNT-A w leczeniu przewlekłej migreny została udowodniona w randomizowanych badaniach klinicznych. Wiodącym badaniem, na którego podstawie lek uzyskał rejestrację, jest **PREEMPT Study** (*Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania onabotulinumtoxin-A (preparat Botox®) w czasie 56-tygodniowej obserwacji [16]. Pierwsza faza badania (podwójnie zaślepienia) trwała 24 tygodnie, 1384 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej onabotulinumtoxinA oraz do grupy placebo i przeprowadzono dwa cykle terapii, w odstępach 12-tygodniowych. Następnie przez kolejne 32 tygodnie prowadzono fazę otwartą, gdzie wszyscy chorzy byli leczeni onabotulinumtoxin-A, w kolejnych trzech cyklach, również w 12-tygodniowych odstępach. Schemat podania leku był ujednolicony i obejmował od 31 do 39 iniekcji w łącznej dawce od 155 j. do 195 j. Grupa 1005 chorych ukończyła wszystkie 5 cykli terapii (513 w grupie od początku leczonej onabotulinumtoxinA i 492 w grupie otrzymującej placebo w pierwszej fazie terapii) [16]. Wyniki badania nie pozostawiają wątpliwości co do skuteczności BoNT-A w leczeniu przewlekłej migreny [16]. Po zakończeniu fazy podwójnie zaślepienia odnotowano statystycznie istotną różnicę między badanymi grupami na korzyść grupy leczonej BoNT-A, zarówno w zakresie redukcji liczby dni migrenowych, jak i zmniejszenia czasu trwania bólu, a także liczby dawek przyjmowanych tryp-

tanów. Skuteczność terapii po zakończeniu 5 cykli leczenia w badaniu PREEMPT — definiowaną jako redukcję o co najmniej 50% w zakresie występowania liczby dni migrenowych, godzin z bólem głowy czy łącznej liczby epizodów migren — udowodniono u blisko 70% chorych. W badaniu wykazano także celowość wczesnego rozpoczęcia terapii lekiem, gdyż po zakończeniu fazy otwartej, w grupie leczonej od początku BoNT-A utrzymywała się większa poprawa kliniczna [16].

Autorzy badania PREEMPT przeanalizowali również brak efektu terapii, który był powodem rezygnacji jedynie u 2,7% chorych [16]. W tym celu oceniono liczbę badanych, którzy odpowiedzieli na lek, czyli osiągnęli co najmniej 50-procentową redukcję liczby dni i godzin z bólem głowy, a także nie mniejszą niż 5-punktową poprawę w skali *Headache Impact Test* (HIT-6) w pierwszym cyklu leczenia [17]. Następnie oszacowano liczbę osób, którzy odpowiedzieli na lek dopiero w drugim lub trzecim cyklu terapii. Okazało się, że 49,3–56,3% chorych odpowiedziało na leczenie już w pierwszym cyklu leczenia [17]. U kolejnych 11,3–14,5% pacjentów lek okazał się skuteczny dopiero w drugim cyklu, a u 7,7–10,3% — w trzecim [17]. W praktyce oznacza to, że lek wykazuje skuteczność u około 70% badanych, którzy otrzymali minimum 3 cykle terapii. Spostrzeżenia te są również niezwykle istotne z perspektywy konieczności przekazania właściwej i wiarygodnej informacji choremu. Pacjent powinien wiedzieć, jakie są szanse na uzyskanie efektu w sytuacji, gdy po pierwszym cyklu leczenia nie zauważa poprawy. Lek nie wywołuje żadnej tak zwanej blokady zakończeń bólowych (jak np. lidokaina) i nie przynosi szybkiego, doraźnego efektu. Wynika to z mechanizmu jego działania, czyli ośrodkowej desensytyzacji. Podobnie jak rozwój przewlekłej migreny dokonuje się powoli (czas potrzebny na rozwój sensytyzacji), tak „oduczenie” układu nerwowego (desensytyzacja) odbywa się stopniowo. Część chorych, którym nie udzieli się stosownej informacji już na początku leczenia, wobec stosunkowo wysokiej ceny jednorazowego (ale rozłożonego na 3 miesiące) kosztu leku skłonna jest zrezygnować z dalszego leczenia. Dla wielu z nich oznacza to powrót do poprzedniego stanu i ponowne ryzyko rozwoju polekowego (z nadużycia) zespołu bólów głowy.

Podczas stosowania BoNT-A w leczeniu przewlekłej migreny warto zatem pamiętać, że w większości przypadków nie jest możliwe całkowite ustąpienie napadów bólu. Można jednak znacznie

zmniejszyć częstość występowania dni z bólem, nasilenie bólu oraz liczbę godzin z bólem głowy w tak zwanych „dniach bólowych”.

Przeciwwskazania do leczenia za pomocą BoNT-A

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia są: nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (albumina ludzka i 0,9-proc. chlorek sodu), zakażenie w miejscu podania leku, a także wszelkie stany kliniczne, w których zastosowanie BoNT-A może spowodować nadmierne osłabienie mięśni (zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego, jak w *myasthenia gravis* czy zespole Lamberta-Eatona). Względne przeciwwskazania to: obwodowe neuropatie ruchowe, choroba neuronu ruchowego, leczenie antybiotykami aminoglikozydowymi lub lekami wpływającymi na płytkę nerwowo-mięśniową. Ze względu na brak danych klinicznych nie należy stosować leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz u osób poniżej 18. roku życia [11].

Kwalifikacja do leczenia za pomocą BoNT-A w migrenie przewlekłej

Przewlekła migrena jest ciężką i skomplikowaną jednostką chorobową, a jej rozpoznanie i właściwe leczenie mogą stwarzać duże problemy. Kwalifikacja do leczenia BoNT-A powinna być przeprowadzona wyłącznie przez specjalistę neurologa. Po upewnieniu się, że pacjent rzeczywiście choruje na przewlekłą migrenę i jest dobrym kandydatem do leczenia BoNT-A, procedurę iniekcji może wykonać ten sam lekarz lub też inny specjalista, pod warunkiem że ma doświadczenie z zakresu leczenia BoNT-A.

Procedura kwalifikacji opiera się przede wszystkim na analizie wywiadu chorobowego, wyników badań dodatkowych, potwierdzeniu rozpoznania migreny przewlekłej i analizie liczby dni z bólem głowy, ich stopnia nasilenia oraz ewentualnej komponenty polekowej. Szczególnie pomocnym narzędziem w kwalifikacji, a następnie w monitorowaniu efektów terapii jest prowadzenie przez chorego dzienniczka migreny.

W procesie ustalania rozpoznania warto zapytać pacjenta ile dni w miesiącu nie odczuwa bólów, a nie o to, ile ma w miesiącu bólów głowy. Chorzy często pomijają bóle o słabszym lub nieco innym charakterze niż migrenowy. Należy także wcześniej ustalić, co rozumie się pod pojęciem migrenowy ból głowy — powinien on bowiem

spełniać kryteria takiego bólu, dodatkowo takich napadów powinno być co najmniej 8 w miesiącu. Należy pamiętać, że w sytuacjach wątpliwych, nietypowych bólów należy niekiedy poszerzyć diagnostykę różnicową przed przystąpieniem do terapii, choć większość chorych z przewlekłą migreną ma już wcześniej wykonane badanie neuroobrazowe. Niemniej jednak są inne jednostki chorobowe z napadowymi bólami głowy, które mogą wymagać innego specyficznego leczenia.

Przygotowanie leku do podania

OnabotulinumtoxinA jest substancją w postaci białego proszku, zamkniętego w szklanej fiolce. Przed rozcieńczeniem lek należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2–8°C) lub w zamrażarce (–5°C lub niższej) [11]. Lek przygotowuje się bezpośrednio przed podaniem przez dodanie do ampułki zawierającej 100 j. produktu leczniczego Botox®, 2 ml jałowego, pozbawionego konserwantów roztworu soli fizjologicznej (0,9-proc. roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań). Do wykonania jednego cyklu leczenia konieczne jest rozcieńczenie 2 ampułek leku, tak aby uzyskać wymaganą ilość BoNT-A. Powstały roztwór leku należy pobrać do 4 strzykawk o pojemności 1 ml (tzw. insulinówek lub tuberkulinówek). W ten sposób uzyskuje się ogółem 200 j. produktu leczniczego Botox® w 4 strzykawkach 1 ml (łącznie 4 ml leku). Lek należy wykorzystać natychmiast po rozcieńczeniu.

Protokół podawania produktu leczniczego Botox® w terapii migreny przewlekłej

Opracowany dla potrzeb badania PREEMPT i aktualnie obowiązujący protokół leczenia powstał na bazie ponad 10-letnich doświadczeń i obserwacji chorych, efektów terapeutycznych i możliwych działań niepożądanych wynikających z lokalizacji miejsc iniekcji. Dzięki temu stworzono ujednolicony schemat wykonywania iniekcji, który jednak należy rozpatrywać w odniesieniu do indywidualnej anatomii mięśni twarzy, głowy i szyi pacjenta. Protokół obejmuje 31 koniecznych iniekcji (w stałych miejscach i w stałej dawce, łącznie 155 j. — *fixed-site, fixed-dose*) oraz 8 dodatkowych, opcjonalnych dawek dodatkowych (łącznie 40 j. w miejsca największego bólu i tkliwości — schemat *follow-the pain*) (tab. 2). Całkowita dawka terapeutyczna wynosi zatem 155–195 j. W każde miejsce iniekcji należy wstrzyknąć taką samą dawkę leku wynoszącą 5 j. (0,1 ml). Poza mięśniem podłużnym (*musculus*

Tabela 2. Dawkowanie produktu leczniczego Botox® u pacjentów z przewlekłą migreną (źródło [11])

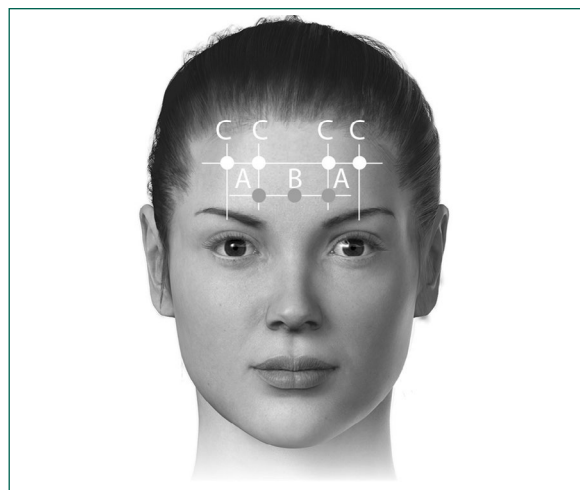
| Okolica mięśnia głowy/szyi | Dawka całkowita (łącznie liczba iniekcji*) |
|--------------------------------|--|
| Mięsień marszczący brwi | 10 j. (2) |
| Mięsień podłużny nosa | 5 j. (1) |
| Mięsień czołowy | 20 j. (4) |
| Mięsień skroniowy | 40 j. (8) do 50 j. (10)** |
| Mięsień potyliczny | 30 j. (6) do 40 j. (8)** |
| Mięśnie przykręgosłupowe | 20 j. (4) |
| Mięsień czworoboczny | 30 j. (6) do 50 j. (10)** |
| Łącznie w czasie jednego cyklu | 155 j. (31) do 195 j. (39)** |

*1 iniekcja: 0,1 ml = 5 j.; **dawka wg schematu *follow-the-pain*

procerus), wszystkie pozostałe mięśnie ostrykiwane są obustronnie [15].

Przed podaniem leku należy dokładnie zbadać chorego — wizualnie i palpacyjnie ocenić potencjalne miejsca iniekcji. Należy też poprosić pacjenta o aktywację poszczególnych mięśni, a następnie przeanalizować i przedyskutować ich funkcję po potencjalnym podaniu BoNT-A, czyli po ich osłabieniu. To pozwoli choremu przygotować się na ewentualną zmianę mimiki twarzy i wynikającą z tego czasowy dyskomfort po zastosowaniu leku. Obszar iniekcji należy dokładnie zdezynfekować. Po nakłuciu skóry, przed zdeponowaniem leku, wykonuje się aspirację, aby uniknąć donaczyniowego podania preparatu. Lek podaje się płytko — podskórnie lub jedynie w powierzchowną warstwę mięśnia (jak np. w okolicy gładziny). Należy unikać podawania leku do mięśni, aby nie wywołać efektu ich nadmiernego osłabienia (np. w przypadku mięśni karku częstą skargą może być wtedy trudność unoszenia głowy z poduszki, podczas mycia i innych czynności). Lek powinno się podawać podskórnie, ustawiając igłę skośnie, a nie prostopadle do powierzchni skóry. Należy też unikać bolesnego drażnienia igłą okostnej, co może wywołać ból głowy lub go nasilić [15].

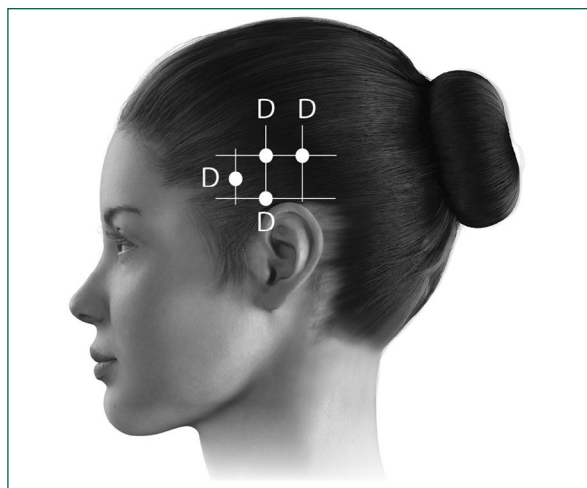
W okolicę gładziny i czoła należy wykonać 7 iniekcji, podając łącznie 35 j. preparatu Botox® (ryc. 1). Celem podania leku w tę okolicę jest wywołanie wpływu neuromodulacyjnego na zakończenia pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego — nerw nadczołowy i nadbłoczkowy. Oba te nerwy przechodzą przez mięsień marszczący brwi



Rycina 1. Miejsca iniekcji w okolicy gładziny i czoła: mięsień marszczący brwi — 5 j. na każdą stronę (A), mięsień podłużny — 5 j. (jedno miejsce; B), mięsień czołowy — 10 j. na każdą stronę (C) (na podstawie [11]). Opublikowano za zgodą firmy Allergan

i biegną ku górze do okolicy czołowej. Pierwszą iniekcję wykonuje się do **mięśnia marszczącego brwi** (*musculus corrugator superciliaris*). Przed jej wykonaniem należy ocenić położenie mięśnia i jego grubość, polecając pacjentowi zmarszczyć brwi. Ruch mięśnia powoduje powstawanie pionowych zmarszczek w okolicy gładziny. Miejsce wkłucia określone jest na około 1,5 cm powyżej dolno-przyśrodkowego brzegu górnej krawędzi oczodołu, w miejscu, gdzie zwykle lokalizuje się przyśrodkowy brzusiec mięśnia marszczącego brwi. Iniekcji dokonuje się płytko, pod kątem 90°, docierając tylko do powierzchownych warstw mięśnia. Po zdeponowaniu 5 j. preparatu tę samą czynność powtarza się po przeciwnej stronie [15]. Następnie wkłucie wykonuje się do **mięśnia podłużnego nosa** (*musculus procerus*), zlokalizowanego na gładzynie czoła pomiędzy mięśniami marszczącymi brwi. Mięsień ten odpowiada za powstawanie poziomej zmarszczki u nasady nosa. Iniekcję wykonuje się pod kątem 90°, unikając głębokiej penetracji igłą, tak aby nie podrażnić okostnej.

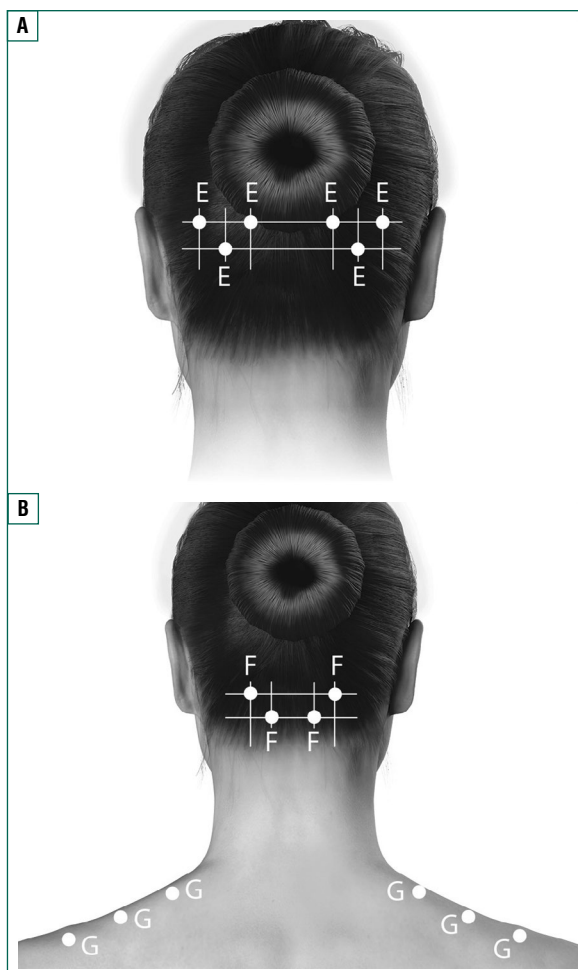
Kolejne wkłucia są wykonywane symetrycznie do **mięśnia czołowego** (*musculus frontalis*). Ruch tych mięśni powoduje powstawanie poprzecznych zmarszczek czoła. Lek należy podać w okolicę 1/3 górnej części czoła, nigdy poniżej, tak aby nie spowodować nadmiernego osłabienia mięśni czołowych, mogącego skutkować opadnięciem brwi. Pierwsze przyśrodkowe wkłucie jest wykonywane w linii przebiegającej pionowo



Rycina 2. Miejsca iniekcji w okolicy skroniowej, tj. mięsień skroniowy — 20 j. na każdą stronę (D) (na podstawie [11]). Opublikowano za zgodą firmy Allergan

przez miejsce iniekcji do mięśnia marszczącego brwi, na wysokości 1/3 górnej części czoła. Drugie boczne wklucie wykonuje się w linii przebiegającej pionowo przez boczny brzeg tęczówki, na tej samej wysokości, na której wykonywano pierwszą iniekcję do mięśnia czołowego, nie bliżej od niej niż 1,5 cm [15].

Celem podania preparatu Botox® w okolicę skroniową jest wywołanie neuromodulacyjnego wpływu na nerw uszno-skroniowy, pochodzącego od trzeciej gałęzi nerwu V. Nerw ten jest zlokalizowany w dole skroniowym i biegnie ku górze, przebijając swymi rozgałęzieniami cały **mięsień skroniowy** (*musculus temporalis*). W okolicy skroniowej wykonuje się symetrycznie po 4 iniekcje, deponując za każdym razem po 5 j. preparatu Botox® (łącznie 20 j. na stronę) (ryc. 2). W celu wykonania pierwszego wklucia należy przeprowadzić pionową linię przebiegającą przez skrawek ucha. W odległości co najmniej 3 cm od skrawka deponuje się pierwszą dawkę leku. Drugą iniekcję należy wykonać w tej samej linii, w odległości 1,5–3 cm od miejsca pierwszego wklucia. Trzecia dawka leku jest deponowana między poprzednimi iniekcjami, ku przodowi, w odległości około 1,5 cm od poprzednich miejsc wkluć, ostatnia dawka zaś w odległości około 1,5 cm ku tyłowi od miejsca drugiej iniekcji, w linii przechodzącej przez środek płatka ucha. Wszystkie iniekcje wykonuje się pod kątem 45°, przebijając igłą skórę i powieź pokrywającą mięsień i docierając do jego powierzchniowych warstw, tak aby nie podrażnić okostnej.



Rycina 3A, B. Miejsca iniekcji w okolicy potylicznej: **A.** Mięsień potyliczny — 15 j. na każdą stronę (E); **B.** Mięśnie przykręgosłupowe — 10 j. na każdą stronę (F) i mięsień czworoboczny — 15 j. na każdą stronę (G) (na podstawie [11]). Opublikowano za zgodą firmy Allergan

Ze względu na silne unaczynienie tej okolicy należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność aspiracji podczas wykonywania wkluć [15].

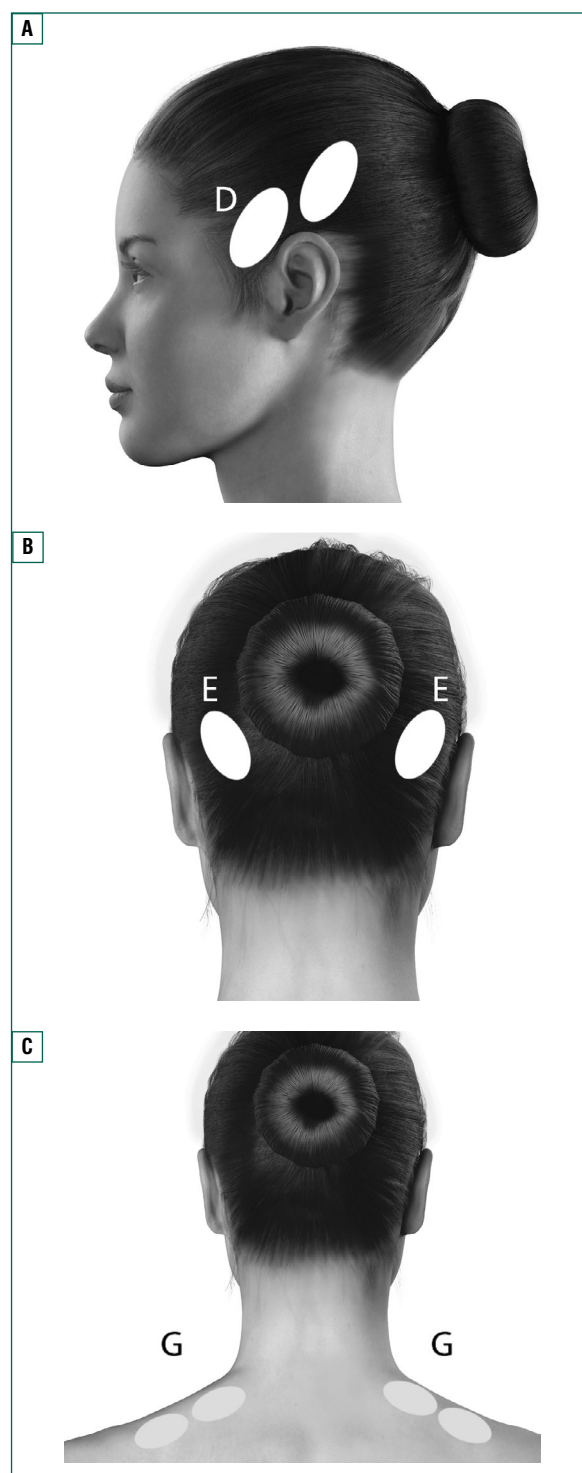
W okolicę potyliczną należy podać łącznie 30 j. preparatu Botox® (po 15 j. na stronę), wykonując po 3 wklucia z każdej strony (ryc. 3A). Celem podania leku w tym miejscu jest wywołanie terapeutycznego wpływu obustronnie na nerw potyliczny większy (pochodzący z gałęzi tylnych nerwów rdzeniowych C2). Przed przystąpieniem do iniekcji tej okolicy należy dokładnie palpacyjnie zlokalizować guzowatość potyliczną oraz jej najbardziej wysunięty ku tyłowi punkt (łac. *inion*), a także palpacyjnie określić położenie wyrostka sutkowatego. Następnie wyznacza się linię łączącą *inion* z wyrostkiem sutkowatym. W tej linii w połowie

jej odległości należy wykonać pierwsze wkłucie. Kolejne dwa — skośnie na godzinach 10:00 i 14:00 w odległości około 1,5 cm od pierwszego. W takim samym schemacie przeprowadza się iniekcję po stronie przeciwnej. Lek należy podawać płytko, pamiętając o aspiracji, obustronnie w **mięsień potyliczny** (*musculus occipitalis*), pod kątem 45°, tak aby nie dotknąć okostnej, której podrażnienie może wywołać silny ból [15].

Następnie należy wykonać iniekcje w **okolicę przykręgosłupową** — wpływa ona na nerw potyliczny trzeci (pochodzący z gałęzi tylnych nerwów rdzeniowych C3). Należy tam podać łącznie 20 j. preparatu Botox® (po 10 j. na stronę), stosując obustronnie po 2 iniekcje (ryc. 3B). Pierwsze wkłucie należy wykonać w odległości około 3 cm w dół od dolnego brzegu guzowatości potylicznej i około 1 cm bocznie od linii środkowej, biegnącej wzdłuż wyrostków kolczystych kręgosłupa. W praktyce miejsce iniekcji pokrywa się z linią włosów. Drugie wkłucie odmierza się w odległości około 1,5 cm od pierwszego, skośnie, na godzinie 14.00 (po prawej stronie głowy) i na godzinie 10.00 (po lewej). Wszystkie wkłucia powinny być podane płytko, pod kątem 45°, należy unikać głębokiej penetracji leku do mięśni przykręgosłupowych (*musculus paraspinalis*).

W **okolicy karku** iniekcje są wykonywane w skórę nad górnym brzegiem mięśnia czworobocznego (*musculus trapezius*). Podaje się tam łącznie 30 j. preparatu Botox® (po 15 j. na każdą stronę) w 3 wkłuciach na stronę (ryc. 3B). Celem terapii jest wpływ na zakończenia nerwów nadobojczykowych (pochodzących od splotu szyjnego). Lek deponuje się bardzo płytko, pod kątem prawie 0°, podskórnio lub nawet śródskórnio [15].

Dawka minimalna preparatu Botox® podawana w przedstawionym obligatoryjnym schemacie (31 wkłuć) wynosi **155 j.** leku. Można jednak zastosować **dotywną dawkę 40 j.** leku w schemacie *follow-the-pain* w zależności od obrazu klinicznego (np. predylekcja do bólu jednostronnego lub w szczególnej okolicy). W tym celu wykonuje się dodatkowo po 1 iniekcji obustronnie w okolicę skroniową (łącznie 10 j.), po 1 iniekcji obustronnie w okolicę potyliczną (łącznie 10 j.), po 2 iniekcje obustronnie w okolicę karku (łącznie 20 j.) (ryc. 4). Wyniki badań klinicznych wyraźnie wskazują, że efekt terapeutyczny BoNT-A zależy od dawki [18]. **Pełna dawka** — wynosząca **195 j.** — powinna być



Rycina 4A–C. Miejsca dodatkowych iniekcji preparatu Botox® w zależności od obrazu klinicznego (schemat *follow-the-pain*): **A.** Mięsień skroniowy — 5 j. na stronę (≤ 2 dodatkowe miejsca wstrzyknięć; D); **B.** Mięsień potyliczny — 5 j. na stronę (< 2 dodatkowe miejsca wstrzyknięć; E); **C.** Mięśnie przykręgosłupowe — 5 j. na stronę (< 4 dodatkowe miejsca wstrzyknięć; G) (na podstawie [11]). Opublikowano za zgodą firmy Allergan

Tabela 3. Praktyczne uwagi dotyczące techniki podawania leku

| | |
|------------------------------|--|
| Rozcieńczenie leku | 100 j. preparatu Botox®/2 ml 0,9-proc. NaCl |
| Igła | 27 G lub 30 G |
| Strzykawka | 1 ml (insulinówka lub tuberkulinówka) |
| Pojedyncza dawka na iniekcję | 5 j. (0,1 ml) |
| Łączna liczba iniekcji | 31–39 |
| Dawka całkowita | 155–195 j. |
| Głębokość wklucia igły | Powierzchnowe warstwy mięśnia (<i>glabella</i>), śródskórne (okolica karku), podskórne (pozostałe okolice) |
| Aspiracja | Wymagana |

NaCl — roztwór chlorku sodu

zatem podawana każdemu choremu, zwłaszcza w początkowym etapie leczenia [15].

W tabeli 3 podsumowano najważniejsze aspekty techniczne terapii przewlekłej migreny za pomocą BoNT-A.

Działania niepożądane leczenia za pomocą BoNT-A

Podobnie jak w przypadku innych zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, w trakcie leczenia BoNT-A może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia, związanych z podaniem leku. Mogą się pojawić następujące objawy: miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulica, tkliwość uciskowa, obrzęk, rumień lub krwawienie czy zasinienie. Ból i lęk związany z podaniem mogą również spowodować reakcje wazowagalne, na przykład omdlenia i niedociśnienie [11]. Zgłaszano także przypadki gorączki i objawów grypopodobnych. Wymienione działania niepożądane występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy. Liczba tych działań niepożądanych w fazie podwójnie zaślepionej badania PREEMPT wynosiła, odpowiednio: 28,5% i 12,4% w grupie leczonej BoNT-A i placebo oraz 38,5% w czasie trwania fazy *open-label*. Jedynie 4,6% chorych zrezygnowało z terapii z tego powodu [16]. Najczęściej obserwowano: ból szyi (4,3%), osłabienie mięśni szyi (1,6%), ból w miejscu iniekcji (2,1%) oraz opadanie powieki (1,9%) [16]. Najistotniejsze działanie niepożądane, rzadko występujące, ale jednak sprawiające choremu dyskomfort, to opadnięcie powieki (ptoza) lub obniżenie brwi. Przy prawidłowym podawaniu

leku, zgodnie z przedstawionym już protokołem PREEMPT, ptoza nie powinna wystąpić. Przyśrodkowe obniżenie brwi można czasem jednak wywołać przez zbyt wysokie podanie leku do mięśnia marszczącego brwi (deponując lek poza tym mięśniem, we wpłatającym się mięśniu czołowym) [15].

Okres terapii

Zdecydowanie kluczowym aspektem terapii przewlekłej migreny z użyciem BoNT-A jest **regularne stosowanie leku w opisanym schemacie w 12-tygodniowych odstępach**, aż do momentu powrotu przewlekłej migreny do postaci epizodycznej lub całkowitego ustąpienia dolegliwości. Aby uzyskać trwałą, pożądaną efekt, zaleca się **nie przerywać terapii do czasu wykonania minimum 3 cykli**. W sytuacji gdy dolegliwości ustąpią lub napady migreny występują sporadycznie, można zwiększyć czas pomiędzy cyklami, na przykład do 6 miesięcy lub dłużej.

Niedawno zakończyło się badanie **COMPEL** (*A Long-term Efficacy, Safety, and Tolerability Study of BOTOX® in Patients With Chronic Migraine*) (NCT01516892), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długofalowego stosowania BoNT-A w przewlekłej migrenie. Pacjenci otrzymywali preparat Botox® w schemacie co 12 tygodni przez 9 cykli (108 tygodni). Choć pełne dane nie są jeszcze opublikowane, to wstępne wyniki są bardzo obiecujące i wskazują na pełne bezpieczeństwo długotrwałej terapii [19, 20].

Podsumowanie

Procedura kwalifikacji i oceny efektu leczenia przewlekłej migreny z użyciem BoNT-A powinna być przeprowadzona wyłącznie przez specjalistę neurologa. Obecnie w Polsce takie leczenie jest również prowadzone przez lekarzy medycyny estetycznej, którzy niewątpliwie mają duże doświadczenie w wykonywaniu iniekcji BoNT-A, ale jako że nie są neurologami — nie potrafią właściwie ocenić efektu klinicznego czy modyfikować farmakoterapii. Niestety nie istnieją jasne wytyczne wskazujące na bezwzględną konieczność konsultacji neurologicznej przed rozpoczęciem terapii w gabinecie medycyny estetycznej. Prowadzi to do sytuacji, że terapii poddają się również pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia BoNT-A. W wielu przypadkach lek stosuje się w niewłaściwej, często zbyt małej dawce, a także w sposób niezgodny z protokołem PREEMPT. Skutkuje to brakiem efektu klinicznego i zaniechaniem

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania BoNT-A w migrenie przewlekłej

| |
|--|
| Kwalifikacja do leczenia przez specjalistę neurologa |
| Wykonywanie iniekcji zgodnie z protokołem PREEMPT |
| Rozpoczynanie terapii od dawki 195 j. preparatu Botox® |
| Regularne leczenie w odstępach 12-tygodniowych dawką 155–195 j. preparatu Botox® |
| Ocena efektu terapii po wykonaniu min. 3 cykli leczenia |
| Kontynuowanie terapii do momentu powrotu migreny do postaci epizodycznej lub całkowitego ustąpienia dolegliwości |

PREEMPT — Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

dalszego leczenia. Brak przeszkolenia i nieznamość terapii powodują również, że stosowane są inne, niezarejestrowane preparaty BoNT-A, których efekt terapeutyczny jest nieznan, a ewentualne działania niepożądane — nieprzewidywalne. Podsumowanie zaleceń dotyczących terapii przedstawiono w tabeli 4.

Należy pamiętać, że BoNT-A jest wysoce skutecznym i bezpiecznym lekiem rekomendowanym w profilaktycznym leczeniu przewlekłej migreny. Jej stosowanie wiąże się jednak z koniecznością właściwej kwalifikacji chorych do zabiegu oraz z umiejętnością prawidłowego wykonania iniekcji. Po zabiegu zawsze konieczne należy dokonać oceny efektu klinicznego i ewentualnej modyfikacji farmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO

- Stępień A, Prusiński A, Suwała A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból*. 2003; 4(3): 9–12.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010; 30(5): 599–609, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x), indexed in Pubmed: [19614702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614702/).
- Migrena w Polsce — badanie kwestionariuszowe, MEC GLOBAL 2012.
- Lacković Z, Filipović B, Matak I, et al. Activity of botulinum toxin type A in cranial dura: implications for treatment of migraine and other headaches. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(2): 279–291, doi: [10.1111/bph.13366](https://doi.org/10.1111/bph.13366), indexed in Pubmed: [26493010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493010/).
- Goadsby P. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012; 15(5): 15–22, doi: [10.4103/0972-2327.99993](https://doi.org/10.4103/0972-2327.99993).
- Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009; 72(5 Suppl): S3–S7, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181974b19](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181974b19), indexed in Pubmed: [19188564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188564/).
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629–808, doi: [10.1177/0333102413485658](https://doi.org/10.1177/0333102413485658).
- Evers S, Afra J, Frese A, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16(9): 968–981, doi: [10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x), indexed in Pubmed: [19708964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708964/).
- Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the Pharmacological Treatment of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016; 20(1): 6, doi: [10.1007/s11916-015-0533-9](https://doi.org/10.1007/s11916-015-0533-9), indexed in Pubmed: [26728188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26728188/).
- Dashtipour K, Pedouim F. Botulinum Toxin: Preparations for Clinical Use, Immunogenicity, Side Effects, and Safety Profile. *Semin Neurol*. 2016; 36(1): 29–33, doi: [10.1055/s-0035-1571213](https://doi.org/10.1055/s-0035-1571213), indexed in Pubmed: [26866493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866493/).
- Botox®. Toksyna botulinowa typu A. Charakterystyka produktu leczniczego. Allergan 2015.
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(19): 1818–1826, doi: [10.1212/WNL.0000000000002560](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560), indexed in Pubmed: [27164716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27164716/).
- Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, et al. Botulinum Toxin Type a as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(9): 3818–3844, doi: [10.3390/toxins7093818](https://doi.org/10.3390/toxins7093818), indexed in Pubmed: [26404377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404377/).
- Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins—an evidence-based review. *Pain Med*. 2011; 12(11): 1594–1606, doi: [10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x), indexed in Pubmed: [21958302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21958302/).
- Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache*. 2017; 57(5): 766–777, doi: [10.1111/head.13074](https://doi.org/10.1111/head.13074), indexed in Pubmed: [28387038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387038/).
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA 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(1): 61–70, doi: [10.1111/ane.12171](https://doi.org/10.1111/ane.12171), indexed in Pubmed: [24107267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107267/).
- Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(9): 996–1001, doi: [10.1136/jnnp-2013-307149](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307149), indexed in Pubmed: [25500317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500317/).
- Negro A, Curto M, Lionetto L, et al. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2016; 17: 1, doi: [10.1186/s10194-016-0591-3](https://doi.org/10.1186/s10194-016-0591-3), indexed in Pubmed: [26792662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26792662/).
- Blumenfeld AM, Aurora SK, Laranjo K, et al. Unmet clinical needs in chronic migraine: Rationale for study and design of COMPEL, an open-label, multicenter study of the long-term efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA for headache prophylaxis in adults with chronic migraine. *BMC Neurol*. 2015; 15: 100, doi: [10.1186/s12883-015-0353-x](https://doi.org/10.1186/s12883-015-0353-x), indexed in Pubmed: [26133547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133547/).
- Blumenfeld A, Stark R, Reppine A, et al. (464) Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headaches in adult chronic migraine patients: an interim analysis of the prospective, long-term, multicenter, open-label study, COMPEL. *J Pain*. 2015; 16(4): S92, doi: [10.1016/j.jpain.2015.01.383](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.01.383).