

## ZASTOSOWANIE TOKSYNY BOTULINOWEJ W PROFILAKTYCZNYM LECZENIU MIGRENY

Dominika Kuźmiuk<sup>1)</sup>, Paulina Pawłowska<sup>1)</sup>, Aleksandra Skorupa<sup>1)</sup>, Natalia Marko<sup>1)</sup>, Barbara Nieradko-Iwanicka<sup>1)</sup>, Małgorzata Witkowska-Zimny<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Zakład Higieny i Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2)</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny

### STRESZCZENIE

#### Wstęp

Migrena to powszechne schorzenie, które dotyka około 2% populacji ogólnej, z częstością występowania 7% u mężczyzn, 24% u kobiet i 4% u dzieci. Migrena jest czwartym najbardziej upośledzającym schorzeniem wśród kobiet i siódmym na świecie. Charakteryzuje się napadowym, pulsującym bólem głowy, często jednostronnym, któremu towarzyszą nadwrażliwość na hałas, światło, nudności i wymioty. Migrenę dzieli się na epizodyczną i przewlekłą, z czego przewlekła oznacza ból głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, z 8 dniami migrenowymi. Leczenie obejmuje metody nefarmakologiczne oraz farmakologiczne, jednak często nieskuteczne i obciążone skutkami ubocznymi. Przewlekła migrena może prowadzić do znacznej niepełnosprawności.

#### Material i metody

Celem artykułu jest omówienie leczenia migreny toksyną botulinową. Informacje zebrano z anglojęzycznych baz danych Google Scholar, Scopus i PubMed.

#### Wyniki

Toksyna onabotulinowa A, zaakceptowana do leczenia migreny, działa poprzez blokowanie uwalniania acetylocholino na poziomie synapsy, co prowadzi do odwracalnego paraliżu wiotkiego i blokowania neuroprzekazników takich jak CGRP. Miejsca iniekcji obejmują mięśnie około czaszkowe i szyi, co umożliwia transport toksyny do opon mózgowo-rdzeniowych i zwoju trójdzielnego. W ostatnich latach preferuje się iniekcje w okolicy szwów czaszkowych. Terapia BTX-A wykazuje skuteczność w zmniejszaniu częstości i nasilenia bólu migrenowego, z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do topiramatu. Działania niepożądane, takie jak krwiaki czy ptoza, są rzadkie i ich częstość zmniejsza się z kolejnymi sesjami. Koszty leczenia migreny są wysokie, ale toksyna botulinowa redukuje dni bólu głowy i jest opłacalna.

**Słowa kluczowe:** Migrena, toksyna botulinowa, leczenie.

---

### ARTICLE INFO

PolHypRes 2024 Vol. 85 Issue 4 pp.63 – 72

ISSN: 1734-7009 eISSN: 2084-0535

DOI: 10.2478/phr-2023-0022

Pages: 10, figures: 0, tables: 0

page **www of the periodical:** [www.phr.net.pl](http://www.phr.net.pl)

**Typ artykułu: oryginalny**  
**Original article**

**Termin nadestania: 14.08.2023 r.**

**Termin zatwierdzenia do druku: 13.09.2023 r.**

#### Publisher

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society



## WSTĘP

Migrena jest powszechnie występującą chorobą, która dotyka około 2% populacji ogólnej. Częstość jej występowania wynosi około 7% u mężczyzn, około 24% u kobiet i około 4% dzieci. Badanie Światowej Organizacji Zdrowia Global Burden of Disease Study 2010 wykazało, że migrena była czwartym najbardziej upośledzającym schorzeniem wśród kobiet i siódmym najbardziej upośledzającym schorzeniem na całym świecie. Dotyczy przede wszystkim młodych dorosłych, bo w przeważającej liczbie przypadków (90%) pierwszy napad migrenowy ma miejsce przed ukończeniem 40 lat [1].

Migrena definiowana jest jako napadowy, pulsujący ból głowy, któremu mogą towarzyszyć nadwrażliwość na hałas, zapachy i światło, nudności i wymioty. Ból głównie lokalizuje się jednostronnie o natężeniu umiarkowanym lub znacznym, a nasila się w trakcie rutynowej aktywności fizycznej i silnych emocji. Migrenę można podzielić ze względu na występowanie aury lub jej brak, a także w zależności od czasu trwania objawów na epizodyczną lub przewlekłą. Przewlekła migrena jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS) jako "ból głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przez ponad 3 miesiące, a 8 z tych dni musi być migrenowym bólem głowy lub złagodzonej przez tryptan lub pochodną sporyszu i bez nadużywania leków [2].

Leczenie obu postaci migren skupia się na leczeniu ostrych ataków i zapobieganiu im. Można wyróżnić leczenie nefarmakologiczne i farmakologiczne. Do leczenia nefarmakologicznego można zaliczyć leżenie w ciemnym pokoju, zimne okłady lub ucisk na bolesne obszary oraz unikanie czynników wywołujących migrenę. Natomiast do leczenia farmakologicznego wykorzystywane są tryptany, aerozole do nosa lub zastrzyki z dihydroergotaminy, neuroleptyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne i kortykosteroidy. Jednak stosowanie tych preparatów jest mało skuteczne i często można odnotować znaczne skutki uboczne tych terapii. U części pacjentów, którzy nadużywają tych leków może wystąpić wtórny ból głowy inaczej zwany jako ból głowy z odbicia. Może to powodować częstsze występowanie epizodów migreny i ich nasilenie. Migrena, jeśli nie jest skutecznie leczona, może prowadzić do znacznej niepełnosprawności. Główne cele leczenia migreny obejmują łagodzenie bólu, zmniejszenie częstotliwości bólów głowy i zapobieganie progresji do przewlekłej migreny [3]. Na świecie dostępnych jest ponad 40 terapii lekowych, ale do tej pory tylko pięć środków zostało zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do zapobiegania napadom migrenowym. Są to leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, propranolol i tymolol oraz leki przeciwdrgawkowe - walproinian sodu i topiramate [3].

Ponadto jedynymi terapiami zatwierdzonymi do zapobiegania napadom migrenowym są toksyna botulinowa A (BoNT-A), oraz przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) [3].

## CEL

Celem tego artykułu jest omówienie przeglądu leczenia migren z użyciem toksyny botulinowej, z uwzględnieniem przydatnych informacji klinicznych. Może to stanowić przewodnik dotyczący stosowania toksyny botulinowej w profilaktycznym leczeniu migreny, w tym miejsc i dawek wstrzyknięć, zatwierdzonych wskazań do stosowania, zgłaszanych zdarzeń niepożądanych i wpływu na problemy społeczne.

## METODY

Informacje zebrano na podstawie przeglądu angielskojęzycznych pozycji w bazach danych: Google Scholar, Scopus i Pubmed. Wyszukiwane słowa kluczowe obejmowały: migrenę, toksynę botulinową i leczenie.

## DYSKUSJA

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Inicjacja bólu migrenowego ma miejsce na obwodzie. Aktywowane są nocyceptory włókien C i włókna bólowe A-delta, a następnie neurony czuciowe kompleksu trójdzielno-szyjnego w pniu mózgu [4]. Poprzez aktywację i uwalnianie wazoaktywnych i prozapalnych neuropeptydów/neuroprzebieżników, neurony nocyceptywne unerwiający oponę twardą stają się aktywne. Uwalniane są mediatory zapalne takie jak bradykinina, histamina, serotonina, prostaglandyna E2 i interleukiny 1, 6 i 8 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa. Ten proces jest możliwy dzięki CGRP, który odgrywa kluczową rolę w chronifikacji migreny. W związku z powyższym celem terapii toksyna botulinowa jest przerwanie uwalniania CGRP i innych neuroprzebieżników [5].

Forma toksyny, która została zaakceptowana do leczenia migreny to toksyna onabotulinowa A. Mechanizm działania polega na zablokowaniu uwolnienia presynaptycznego neuroprzebieżnika acetylocholino na poziomie synapsy w złączu nerwowo-mięśniowym. W konsekwencji dochodzi do odwracalnego paraliżu wiotkiego. Dodatkowo, blokowane jest uwalnianie neuropeptydów, peptydów zapalnych oraz CGRP co wykazuje istotną rolę terapeutyczną w tym schorzeniu. Jest to możliwe dzięki blokowaniu kompleksu SNARE, odpowiedzialnego za endocytozę i przebieżnictwo w złączu synaptycznym neuroprzebieżników [5].

## MIEJSCE PODAWANIA LEKU

Najczęstszymi miejscami, które są zaakceptowane przez organy regulacyjne oraz stosowane w ciągu ostatnich 10 lat, iniekcji toksyny są mięśnie około czaszkowe i mięśnie szyi. Dzięki tej lokalizacji możliwy jest transport wsteczny przez szwy czaszkowe do opon mózgowo-rdzeniowych, zwoju trójdzielnego i nerwów potylicznych. Możliwe jest to dzięki kolateralą przechodzącym przez kości czaszki do tkanki zewnątrzczaszkowej, aby unerwić okostną i mięśnie zewnątrzczaszkowe [6].

Ostatnie lata wykazały tendencję do podawania toksyny w mięśnie okolicy skroniowej w odległości >45 mm powyżej łuku jarzmowego. Jednakże, niedawne a przemawiają za większą skutecznością terapii, jeśli miejsca iniekcji są zlokalizowane w okolicy szwów czaszkowych. Ponadto, strategia ta jest mniej inwazyjna (mniejsza liczba iniekcji) i mniej kosztowna w porównaniu do stosowanej strategii PREEMPT [4].

## PRZEGLĄD DOTYCHCZASOWYCH BADAŃ

Porównanie wyników różnych badań jest trudne ze względu na różne projekty badań i ich populacje. Wiele badań przeprowadzono na pacjentach cierpiących na bóle głowy związane z nadużywaniem leków, ale niekoniecznie na przewlekłą migrenę. W oparciu o przegląd badań nad leczeniem bólu migreny, wykazano, że większość pacjentów z przewlekłą migreną nadużywa leków na ostry ból głowy. Wielu pacjentów i lekarzy niechętnie rozpoczyna odstawianie leków, obawiając się ostrego objawów odstawienia. W badaniu z udziałem pacjentów z nadużywaniem leków, z których 60% spełniało kryteria przewlekłej migreny, ostre odstawienie leku spowodowało zmniejszenie średniej miesięcznej liczby dni migreny i powrót do migreny epizodycznej [7].

W badaniach PREEMPT wykluczono pacjentów z codziennymi bólami głowy i/lub współistniejącą depresją, ponieważ są oni bardziej oporni na leczenie. Z kolei w badaniu *Aurora et al., 2019* włączono takich pacjentów, ponieważ w praktyce klinicznej codzienne bóle głowy i współistniejąca depresja są częstymi cechami pacjentów z przewlekłą migreną. Wykluczenie pacjentów z codziennymi bólami głowy i/lub współistniejącą depresją mogło przyczynić się do wyższego wskaźnika odpowiedzi na BTX-A, ale także placebo. W rzeczywistości wskaźnik odpowiedzi na BTX-A w badaniach PREEMPT był niezwykle wysoki, co podkreślono w autorytatywnych raportach [8].

Porównanie ostatnich badań testujących przeciwciała anty-CGRP w przewlekłej migrenie jest podobnie skomplikowane ze względu na znaczne różnice w projekcie badania, kryteriach włączenia i wykluczenia. Wskaźniki odpowiedzi na placebo dla pierwszorzędowych punktów końcowych w tym badaniu były znacznie niższe w porównaniu z badaniami PREEMPT. W tym przypadku należy także zwrócić uwagę na znacznie wyższe koszty związane z terapią anty-CGRP [9].

Zrozumienie perspektywy pacjentów jest niezwykle istotną częścią praktyki klinicznej i ma wpływ na podjęcie ostatecznej decyzji terapeutycznej. Wykazano, że niektórzy pacjenci reagują w drugim lub trzecim cyklu leczenia z użyciem BTX-A, wykazując potrzebę kontynuowania leczenia, nawet jeśli pacjenci początkowo nie reagują. Lepsza komunikacja z pacjentami na temat tych rosnących korzyści w czasie może okazać się pomocna, aby zachęcić do przestrzegania zaleceń poza kilkoma pierwszymi zabiegami, dopóki nie pojawi się efekt terapeutyczny [9].

W badaniu FORWARD odnotowano porównywalny profil terapeutyczny onabotulinumtoxinA i topiramatu z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych z powodu onabotulinumtoxinA. Zwraca się uwagę na skuteczność BTX-A wykazaną wraz z jego profilem bezpieczeństwa i zmniejszeniem wykorzystania opieki zdrowotnej [10].

Wyniki badania COMPEL wskazują na to, iż częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem BTX-A znacznie zmniejszała się wraz z wielokrotnym podawaniem leku. Ponadto, wybranie tej terapii w leczeniu migreny przewlekłej ma pozytywny wpływ na leczenie chorób przewlekłych współistniejących, takich jak sen, zmęczenie i lęk [11].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, badania wykazały, że działania niepożądane związane z leczeniem były znacznie zwiększone w przypadku stosowania BTX-A w porównaniu z próbą placebo. Różnice te pozostały znaczące, biorąc pod uwagę specyficzne powikłania, takie jak ból głowy, ból w miejscu wstrzyknięcia, sztywność mięśniowo-szkieletową, bóle mięśni, ból szyi, parestezje oraz osłabienie mięśni [12]. Biorąc pod uwagę intensywność działań niepożądanych, wykazano, że BTX-A zwiększa działania niepożądane związane z leczeniem, jednak typy zdarzeń były łagodne i krótkotrwałe [13]. Często zgłaszanym problemem związanym z samym sposobem podania leku było występowanie w miejscu wstrzyknięcia niewielkiego krwiaka. Dodatkowo niewielki odsetek osób badanych zgłaszał ptozę pojawiającą się wskutek podania leku. Należy zaznaczyć, że te działania niepożądane występowało tak samo często w przypadku z podaniem BTX-A czy placebo [7]. Inne długoterminowe rzeczywiste badania wykazały, że wśród zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem OnaBoNt-A występuje migrena lub pogorszenie migreny oraz niewyraźne widzenie. Jednak trzeba zaznaczyć, że były to rzadkie działania niepożądane, a u pacjentów kontynuujących zastrzyki ich częstość występowania zmniejszyła się w kolejnych sesjach leczenia, wykazując zadowalający efekt terapeutyczny [14]. Do tej pory onabotulinumtoxinA jest jedyną profilaktyczną metodą leczenia przewlekłej migreny, która ma długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa w rzeczywistych warunkach, zgłaszające zdarzenia niepożądane związane z leczeniem trwające do 3 lat [15].

## PRZEGLĄD LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO

Leczenie profilaktyczne migreny polega na codziennym przyjmowaniu leków, których celem jest zmniejszenie liczby napadów bólu głowy. Najczęściej stosowane są leki kardiologiczne, takie jak propranolol czy flunarizyna, leki przeciwpadaczkowe, takie jak kwas walproinowy czy topiramate oraz leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina. Od niedawna bezpiecznym sposobem leczenia migreny przewlekłej jest leczenie toksyną botulinową. Porównując wyżej wymienione leki, toksyna botulinowa A miała bardziej znaczący wpływ na zmniejszenie nasilenia bólu głowy oraz częstości występowania napadów, ale nie na częstość występowania zawrotów głowy niż pozostałe substancje [16]. Zawiązując porównania wyłącznie do toksyny botulinowej A i topiramatu, toksyna botulinowa miała zdecydowanie większą użyteczność kliniczną niż topiramate, ze względu na skuteczniejsze leczenie, mniej działań niepożądanych [17], zmniejszenie nasilenia bólu głowy i depresji, a także na polepszenie wydajności pracy i funkcjonowania na co dzień [18].

## KOSZT LECZENIA

Przewlekłe leczenie migreny wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Generuje nie tylko wysokie koszty związane z przyjmowaniem leków, ale także z hospitalizacją i wizytami lekarskimi. Dodatkowo towarzyszący migrenie silny ból głowy ma negatywny wpływ na życie prywatne i zawodowe, ponieważ powoduje absencję w pracy, a przez to utratę wynagrodzenia. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród chorych z Norwegii i Szwecji zauważono wyraźną korelację między zmniejszoną jakością życia i zwiększonymi kosztami wraz ze wzrostem miesięcznych dni bólu głowy. Jednocześnie wykazano, że toksyna botulinowa wyraźnie zmniejsza liczbę dni bólu głowy i jest opłacalnym sposobem leczenia przewlekłej migreny [19], a także zmniejsza wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i związane z tym koszty [20].

## CIĄŻA

Jeśli chodzi o wpływ toksyny botulinowej na przebieg ciąży nie jest on do końca poznany. W 2020 roku przedstawiono wyniki badań mówiące, że w ciągu 9 lat, na 32 kobiety leczone toksyną botulinową w czasie ciąży, tylko u jednej doszło do poronienia. Pozostałe pacjentki urodziły zdrowe dzieci w terminie, z prawidłową masą urodzeniową i bez wad wrodzonych [21].

## PODSUMOWANIE

Migrena oscyluje się w 10 najbardziej upośledzających schorzeń na całym świecie i dotyka głównie młodych dorosłych. Definicja wskazuje, że objawia się ona jako napadowy, pulsujący ból głowy, któremu mogą towarzyszyć nudności, wymioty czy nadwrażliwość na hałas, zapachy i światło. Dzielimy ją według czasu trwania objawów na migrenę epizodyczną lub migrenę przewlekłą, bądź migrenę z występowaniem aury lub jej brakiem. Ważna jest informacja od IHS o tym, że przewlekła migrena to ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, przez ponad 3 miesiące, a 8 z tych dni musi być migrenowym bólem głowy lub złagodzone farmakologicznie lub bez nadużywania leków. Należy pamiętać, że leczenie migreny polega na leczeniu ostrych ataków i zapobieganiu im wystąpienia. Obecnie stosowane preparaty są mało skuteczne i wiążą się z licznymi skutkami ubocznymi terapii. Co więcej, nadużywanie leków przeznaczonych do leczenia migreny może być związane z występowaniem wtórnego bólu głowy zwanym jako ból głowy z odbicia. Natomiast migrena nieleczone bądź leczona nieskutecznie może prowadzić do znacznej niepełnosprawności. Obecnie z kilkudziesięciu terapii farmakologicznych tylko pięć środków zostało zatwierdzonych przez FDA do zapobiegania napadom - leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, propranolol i tymolol, leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina oraz leki przeciwdrgawkowe - walproinian sodu i topiramate. Dostępna jest forma toksyny, która została zaakceptowana do leczenia migreny to toksyna onabotulinowa A. Dzięki zablokowaniu uwolnienia presynaptycznego neuroprzekaźnika acetylocholiny na poziomie synapsy możliwe jest odwrócenie wiotkiego paraliżu wywołanego przez tą substancję. Obserwacja 10 lat iniekcji toksyny nadzorowana przez organy regulacyjne zaakceptowała miejsca iniekcji - mięśnie około czaszkowe i mięśnie szyi. Ta lokalizacja zapewnia transport wsteczny przez szwy czaszkowe do opon mózgowo-rdzeniowych, zwoju rdzeniowego i nerwów potylicznych. W ostatnich latach toksyna botulinowa była najczęściej podawana w mięśnie okolicy skroniowej, jednak najnowsze badania wykazały większą skuteczność terapii z iniekcją w okolicy szwów czaszkowych. Należy pamiętać, że niektórzy pacjenci reagują w drugim lub trzecim cyklu leczenia z użyciem BTX-A, wykazując potrzebę kontynuowania leczenia, nawet jeśli pacjenci początkowo nie reagują. Ponadto częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem BTX-A znacznie zmniejsza się wraz z wielokrotnym podawaniem leku. Terapia toksyną botulinową ma pozytywny wpływ na leczenie chorób przewlekłych współistniejących, takich jak sen, zmęczenie i lęk. W porównaniu z najczęściej przyjmowanymi lekami na migrenę, toksyna botulinowa A miała bardziej znaczący wpływ na zmniejszenie nasilenia bólu głowy oraz częstości występowania napadów, ale nie na częstość występowania zawrotów głowy niż pozostałe substancje. Toksyna botulinowa miała zdecydowanie większą użyteczność kliniczną niż topiramate. Mimo szeregu zalet wynikających z terapii toksyną botulinową ma ona także niepożądane działania wynikające ze sposobu podania leku - krwaki lub ptoza. Trzeba zaznaczyć, że były to rzadkie działania niepożądane, a u pacjentów kontynuujących zastrzyki ich częstość występowania zmniejszyła się w kolejnych sesjach leczenia, wykazując zadowalający efekt terapeutyczny.

## OŚWIADCZENIE KONFLIKTU INTERESÓW

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

## BIBLIOGRAFIA

1. Raciti L, Raciti G, Militi D, Casella C, Calabrò RS. Chronic Migraine: A Narrative Review on the Use of Botulinum Toxin with Clinical Indications and Future Directions. *J Integr Neurosci*. 2022 Aug 10;21(5):141. doi: 10.31083/j.jin2105141. PMID: 36137961.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
3. Kępczyńska K, Domitrz I. Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins (Basel)*. 2022 Sep 5;14(9):619. doi: 10.3390/toxins14090619. PMID: 36136557; PMCID: PMC9501363.
4. Loredana Raciti, Gianfranco Raciti, David Militi, Carmela Casella, Rocco Salvatore Calabrò. Chronic Migraine: A Narrative Review on the Use of Botulinum Toxin with Clinical Indications and Future Directions. *J. Integr. Neurosci*. 2022, 21(5), 141.
5. Burstein, R., Blumenfeld, A.M., Silberstein, S.D., Manack Adams, A. and Brin, M.F. (2020), Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60: 1259-1272.
6. Stovner LJ, Hagen K, Tronvik E, Bruvik Gravdahl G, Burstein R, Dodick DW. FollowTheSutures: Piloting a new way to administer onabotulinumtoxinA for chronic migraine. *Cephalalgia*. 2022;42(7):590-597.
7. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1203-1214. doi: 10.1093/brain/awz052. PMID: 30982843; PMCID: PMC6511115.
8. Aurora SK, Zwycięzca P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA do leczenia przewlekłej migreny: zbiorcze analizy 56-tygodniowego programu klinicznego PREEMPT. *Ból głowy*. 2011 Oct;51(9):1358-73. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x. EPUB 2011 29 sierpnia. PMID: 21883197.
9. Wilderman I, Tallarigo D, Pugacheva-Zingerman O. A Qualitative Study to Explore Patient Perspectives of Prophylactic Treatment with OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine. *Pain Ther*. 2021 Dec;10(2):1523-1536. doi: 10.1007/s40122-021-00316-2. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34523107; PMCID: PMC8586057.
10. Blumenfeld AM, Patel AT, Turner IM, Mullin KB, Manack Adams A, Rothrock JF. Patient-Reported Outcomes from a 1-Year, Real-World, Head-to-Head Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720959936. doi: 10.1177/2150132720959936. PMID: 32985341; PMCID: PMC7536482.
11. Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos AC, Mirjah DL, Adams AM, Brin MF. Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study. *Drug Saf*. 2019 Aug;42(8):1013-1024. doi: 10.1007/s40264-019-00824-3. PMID: 31102144; PMCID: PMC6647876.
12. Shen B, Wang L. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *J Integr Neurosci*. 2020 Mar 30;19(1):201-208. doi: 10.31083/j.jin.2020.01.1240. PMID: 32259898
13. Herd, Clare P., et al. "Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine." *BMJ open* 9.7 (2019): e027953.
14. Raciti L, Raciti G, Militi D, Casella C, Calabrò RS. Przewlekła migrena: przegląd narracyjny na temat stosowania toksyny botulinowej ze wskazaniami klinicznymi i przyszłymi wskazówkami. *J Integr Neurosci*. 2022 Sie 10;21(5):141. Doi: 10.31083/j.jin2105141. PMID: 36137961.
15. Blumenfeld AM, Kaur G, Mahajan A, Shukla H, Sommer K, Tung A, Kniewel KL. Effectiveness and Safety of Chronic Migraine Preventive Treatments: A Systematic Literature Review. *Pain Ther*. 2023 Feb;12(1):251-274. doi: 10.1007/s40122-022-00452-3. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36417165; PMCID: PMC9845441.
16. Görür K, Gür H, İsmi O, Özcan C, Vayisoğlu Y. The effectiveness of propranolol, flunarizine, amitriptyline and botulinum toxin in vestibular migraine complaints and prophylaxis: a non-randomized controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022 Nov-Dec;88(6):975-981. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.02.005. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33722518; PMCID: PMC9615515.
17. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, Blumenfeld AM; FORWARD Study investigative group. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache*. 2019 Nov;59(10):1700-1713. doi: 10.1111/head.13653. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31559634; PMCID: PMC6899480.
18. Blumenfeld AM, Patel AT, Turner IM, Mullin KB, Manack Adams A, Rothrock JF. Patient-Reported Outcomes from a 1-Year, Real-World, Head-to-Head Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720959936. doi: 10.1177/2150132720959936. PMID: 32985341; PMCID: PMC7536482.
19. Hansson-Hedblom A, Axelsson I, Jacobson L, Tedroff J, Borgström F. Economic consequences of migraine in Sweden and implications for the cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA (Botox) for chronic migraine in Sweden and Norway. *J Headache Pain*. 2020 Aug 12;21(1):99. doi: 10.1186/s10194-020-01162-x. PMID: 32787820; PMCID: PMC7424684.
20. Kollwe K, Gaul C, Gendolla A, Sommer K. Real-life use of onabotulinumtoxinA reduces healthcare resource utilization in individuals with chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2021 Jun 2;22(1):50. doi: 10.1186/s10194-021-01260-4. PMID: 34078259; PMCID: PMC8173963.
21. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020 Oct 29;21(1):129. doi: 10.1186/s10194-020-01196-1. PMID: 33121432; PMCID: PMC7599093.

**Barbara Nieradko-Iwanicka**

Zakład Higieny i Epidemiologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul Chodźki 7, 20-093 Lublin  
e-mail: barbara.nieradko-iwanicka@umlub.pl

