

Marzęda, Magdalena, Swatko, Tomasz, Blicharz, Agnieszka, Stachura, Tomasz, Kamieniak, Maciej, Jarosz, Piotr, Kobialka, Izabela. Effect of botulinum toxin on improving quality of life in patients with chronic migraine. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):933-938. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.107>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40097>  
<https://zenodo.org/record/7113910>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022.  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 01.09.2022. Revised: 18.09.2022. Accepted: 26.09.2022.

## Effect of botulinum toxin on improving quality of life in patients with chronic migraine Wpływ toksyny botulinowej na poprawę jakości życia pacjentów z migreną przewlekłą

Magdalena Marzęda  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0003-4397-5214>  
mmarzeda@gmail.com

Tomasz Swatko  
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo Leczniczym SPZOZ w Poznaniu  
<https://orcid.org/0000-0002-6519-5676>  
swatko\_tomasz@wp.pl

Agnieszka Blicharz  
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0003-4536-0651>  
agnieszkablicharz9603@gmail.com

Tomasz Stachura  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0002-6419-8090>  
lek.stachura@gmail.com

Maciej Kamieniak  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0003-0082-2218>  
Mkamieniak70@gmail.com

Piotr Jarosz  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0001-8029-8481>  
Piotrjar150@gmail.com

Izabela Kobialka  
5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Krakowie im. gen. bryg. prof. dr hab. med. Mariana Garlickiego  
<https://orcid.org/0000-0001-6657-6692>  
ikobialka8@gmail.com

### Abstract:

**Introduction and purpose:** Migraine is a chronic condition affecting up to 10% of the adult population in Poland. Migraine pain is severe and may be accompanied by nausea or vomiting, as well as hypersensitivity to light, sounds or smells. Chronic form of migraine means the occurrence of headache a minimum of 15 days per

month, for a period of at least three months, of which eight days or more of pain meet the criteria for migraine pain. The chronic form of migraine is targeted for treatment with botulinum toxin, a neurotoxin secreted by the bacteria *Clostridium botulinum*.

**Brief description of the state of knowledge:** The pathogenesis of migraine is still unknown. There are many hypotheses explaining the origin of migraine pain, of which the most plausible seems to be the theory involving the trigeminal nerve system, as well as trigger points in the head and neck area. Their activation leads to the triggering of pain. Botulinum toxin has been used to treat migraine for several years. The only registered drug is Botox, the effectiveness of which has been confirmed in clinical studies. The preparation is administered by injection into the muscles of the head and neck region in cycles with an interval of 12 weeks. Botulinum toxin works by blocking the release of inflammatory and pain mediators from the trigeminal nerve endings.

**Summary:** Chronic migraine refers to the occurrence of headache for more than half of the month, which significantly reduces the quality of life of people worldwide. Migraine headaches often refractory to pharmacological treatment may respond well to botulinum toxin type A. Therapy should be under the supervision of a neurologist, who will familiarise the patient with the expected effects of botulinum toxin treatment before starting treatment.

**Keywords:** migraine headaches; chronic migraine; botulinum toxin type A

## Abstrakt

**Wstęp:** Migrena jest przewlekłą chorobą, dotyczącą nawet 10% populacji osób dorosłych w Polsce. Ból migrenowy jest silny, utrudnia codzienne funkcjonowanie. Mogą towarzyszyć mu nudności lub wymioty, a także nadwrażliwość na światło, dźwięki czy zapachy. Przewlekła postać migreny oznacza występowanie bólu głowy minimum 15 dni w miesiącu, przez okres co najmniej 3 miesięcy, z których osiem dni lub więcej, ból spełnia kryteria bólu migrenowego. Przewlekła forma migreny jest celem leczenia toksyną botulinową, czyli neurotoksyną wydzielaną przez bakterie *Clostridium botulinum*.

**Stan wiedzy:** Patogeneza migreny jest wciąż nieznana. Istnieje wiele hipotez tłumaczących pochodzenie bólu migrenowego, z których najbardziej prawdopodobna wydaje się być teoria dotycząca układu nerwu trójdzielnego, a także punktów spustowych w obszarze głowy i szyi. Ich aktywacja prowadzi do wyzwolenia bólu. Toksyna botulinowa wykorzystywana jest do leczenia migreny od kilkunastu lat. Jedynym zarejestrowanym lekiem jest preparat Botox, którego skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicznych. Preparat podaje się w postaci iniekcji do mięśni okolicy głowy i szyi w cyklach, z zachowaniem odstępu 12 tygodni. Toksyna botulinowa działa poprzez blokowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego i mediatorów bólu z zakończeń nerwu trójdzielnego.

**Podsumowanie:** Migrena przewlekła oznacza występowanie bólu głowy przez ponad połowę miesiąca, co znacząco obniża jakość życia ludzi na całym świecie. Migrenowe bóle głowy często odporne na leczenie farmakologiczne, mogą dobrze reagować na toksynę botulinową typu A. Terapia powinna odbywać się pod kontrolą lekarza neurologa, który przed rozpoczęciem leczenia zaznajomi pacjenta ze spodziewanymi efektami leczenia toksyną botulinową.

**Słowa kluczowe:** migrenowe bóle głowy; przewlekła migrena; toksyna botulinowa typu A

## Wstęp

Migrena jest chorobą przewlekłą, zaliczaną do grupy pierwotnych bólów głowy. Charakteryzuje się spontanicznym, silnym i nawracającym bólem głowy, któremu mogą towarzyszyć nudności, wymioty, a także nadwrażliwość na światło, głośne dźwięki lub zapachy [1]. Szacuje się, że z powodu migreny cierpi około 10% populacji w Polsce. Może występować w każdym wieku, jednak szczyt zachorowań występuje między 30. a 50. rokiem życia[2]. Mianem przewlekłej migreny określa się ból głowy występujący przez minimum 15 dni w miesiącu, z czego przez co najmniej 8 dni ból spełnia kryteria rozpoznania migreny, ustępuje pod wpływem leczenia tryptanami albo ergotaminą oraz spełniał wcześniej kryteria migreny epizodycznej z aurą lub bez aury (tab.1). Stan taki musi utrzymywać się przez kolejne 3 miesiące[3]. Postać przewlekła występuje u około 1,4-2,2% ludzi na świecie, natomiast w Polsce cierpi na nią od 0,5 do 0,8 mln osób. Patogeneza tej choroby nie jest znana[2]. Do leczenia przewlekłej postaci migreny wykorzystywana jest między innymi toksyna botulinowa (BoNT, *botulinum neurotoxin*). Jest ona naturalnie występującym białkiem – egzotoksyną wytwarzaną przez bakterie *Clostridium botulinum* w warunkach beztlenowych [4]. Toksyna botulinowa została po raz pierwszy odkryta w 1817 roku przez lekarza Justyna Kenera, opisał on objawy zatrucia tą substancją. W 1897 roku wyizolowano beztlenowe, Gram dodatnie laseczki *Clostridium botulinum*, zaś w 1978 roku zastosowano toksynę w celach medycznych – do leczenia pacjentów z zezem [5]. Obecnie wyróżnia się kilka typów serologicznych toksyny botulinowej, które oznacza się literami A-G. Kliniczne zastosowanie ma jedynie typ A i B (BoNT-A, BoNT-B). W Polsce dostępne są między innymi następujące preparaty BoNT-A: onabotulinumtoxinA (preparat Botox®), abobotulinumtoxinA (preparat Dysport®) i incobotulinumtoxinA (preparat Xeomin®), natomiast BoNT-B nie jest dostępna na rynku polskim [4]. W leczeniu przewlekłej migreny rejestrację uzyskał tylko jeden

preparat - Botox®, produkowany przez firmę Allergan [6]. Leczenie toksyną botulinową przewlekłej migreny ma na celu zmniejszenie liczby dni, podczas których występują migrenowe bóle głowy oraz poprawienie jakości życia pacjentów cierpiących na tę chorobę.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania migreny (na podstawie [2, 7])

Kryteria rozpoznania migreny (wg ICHD-3)
<p>Migrena bez aury</p> <p>A. Przynajmniej 5 napadów bólu głowy spełniających kryteria B–D</p> <p>B. Napad bólu trwa 4–72 godzin (nieleczony lub nieskutecznie leczony)</p> <p>C. Ból ma co najmniej dwie z czterech charakterystycznych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednostronne umiejscowienie</li> <li>• pulsujący charakter</li> <li>• umiarkowane lub ciężkie natężenie</li> <li>• ból nasila się w trakcie zwykłej aktywności fizycznej</li> </ul> <p>D. Podczas bólu występuje co najmniej jeden z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności i/lub wymioty</li> <li>• nadwrażliwość na światło i dźwięki</li> </ul> <p>E. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (inne rozpoznanie nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń)</p>
<p>Migrena z aurą</p> <p>A. Przynajmniej 2 napady spełniające kryteria B i C</p> <p>B. Występuje co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia widzenia</li> <li>• zaburzenia czucia</li> <li>• zaburzenia mowy/językowe</li> <li>• zaburzenia ruchowe</li> <li>• zaburzenia czynności pnia mózgu</li> <li>• zaburzenia czynności siatkówki</li> </ul> <p>C. Ból ma co najmniej dwie z czterech charakterystycznych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej jeden objaw aury nasila się stopniowo w czasie <math>\geq 5</math> min i/lub co najmniej dwa objawy występują kolejno po sobie</li> <li>• każda aura trwa 5–60 min</li> <li>• co najmniej jeden objaw aury jest jednostronny</li> <li>• ból głowy po aurze pojawia się w ciągu 60 min od jej ustąpienia</li> </ul> <p>D. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (inne rozpoznanie nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń oraz wykluczono napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, <i>transient ischaemic attack</i> ))</p>
<p>Migrena przewlekła</p> <p>A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy ból głowy) w czasie co najmniej 15 dni w miesiącu przez <math>&gt; 3</math> miesiące spełniający kryteria B i C</p> <p>B. Występuje u chorych, u których wystąpiło co najmniej pięć napadów spełniających kryteria B–D dla migreny bez aury i/lub kryteria B i C dla migreny z aurą</p> <p>C. W czasie co najmniej 8 dni w miesiącu przez <math>&gt; 3</math> miesiące występują jakiegokolwiek z wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryteria C i D dla migreny bez aury</li> <li>• kryteria B i C dla migreny z aurą</li> <li>• w ocenie pacjenta przekonanie, że na początku trwania choroby napady miały charakter migrenowy i reagowały na tryptany lub pochodne ergotaminy</li> </ul> <p>D. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (inne rozpoznanie nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń)</p>

ICHD-3 — *International Classification of Headache Disorders*

Celem pracy jest przegląd aktualnych danych dotyczących leczenia i profilaktyki przewlekłej migreny toksyną botulinową typu A.

#### Patogeneza migreny

Przyczyny tej choroby wciąż nie są dokładnie poznane. Uważa się, że na migrenę mają wpływ czynniki genetyczne przy współdziałaniu nadwrażliwości układu nerwowego na bodźce środowiskowe i sensoryczne. Jedną z teorii powstawania bólu migrenowego, jest istnienie funkcjonalnego układu trójdzielno-naczyniowego, do

którego należy mózg, naczynia mózgowe, nerw trójdzielny i jądra w pniu mózgu [8]. Uzupełnieniem tej teorii jest koncepcja występowania punktów spustowych obejmujących gałęzie nerwu trójdzielnego i nerwu potylicznego większego oraz otaczających ich mięśni i innych struktur. Podrażnienie punktu spustowego, prowadzące do mechanicznej stymulacji nerwu, prowadzi do uwolnienia neuromediatorów z zakończeń nerwu, które następnie przemieszczają się proksymalnie, powodując lokalne zapalenie opon mózgowych i rozszerzenie naczyń unerwionych przez nerw V, a następnie rzutują do jądra nerwu trójdzielnego [9]. Do neuromediatorów uwalnianych z zakończeń nerwowych należą: peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancja P, polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową 38 (PACAP38, *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), neurokinina A, syntaza tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) [10, 11, 12, 13]. Skutkiem uwolnieniauropeptydów jest wspomniane jałowe zapalenie neurogenne wokół naczyń mózgowych i opon mózgowo-rdzeniowych, rozszerzenie naczyń tętniczych i zwiększenie przepływu mózgowego. Powoduje to tętniący ból, który nasila się podczas aktywności fizycznej chorego. Nawracające napady migreny przyczyniają się do zmiany aktywności układów w pniu mózgu i wzgórzu, a także uwrażliwienia tych struktur mózgowych (sensytyzacji), czego rezultatem jest przechodzenie epizodycznej postaci migreny w przewlekłą. Leczenie przewlekłej migreny toksyną botulinową opiera się na jej działaniu na połączenia neuronalne nerwu V z jądrami pnia mózgu oraz jądrami czuciowymi pierwszych nerwów rdzeniowych [2].

### **Toksyna botulinowa w leczeniu migreny**

Leczenie toksyną botulinową jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia migreny przewlekłej, jednak wciąż nierozpowszechnioną w Polsce. W USA stosowana jest w tym celu od ponad 10 lat [14]. Uważa się, że mechanizm działania toksyny botulinowej polega na blokowaniu uwalniania mediatorów stanu zapalnego i mediatorów bólu – substancji P, CGRP oraz kwasu glutaminowego z zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego [15, 16]. Prowadzi to do odnerwienia nadwrażliwych zakończeń nerwu V oraz hamowania reakcji bólowych. Ze względu na zmienną skuteczność substancji po pierwszym podaniu, powtarzanie tej czynności pozwala na ośrodkową desensytyzację i w konsekwencji zmniejszenie nasilenia i częstości ataków migreny. Mechanizm ten jest prawdopodobnie odpowiedzialny za skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu innych zespołów bólowych, np. neuralgii nerwu trójdzielnego, neuralgii półpaścowej [17].

Wiodącym badaniem klinicznym, potwierdzającym pozytywne działanie toksyny botulinowej w leczeniu migreny było badanie PREEMPT, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatu Botox® podczas 56-tygodniowej obserwacji. Podczas badania wykonywano 31-39 iniekcji, co 12 tygodni w łącznej dawce 155-195j. U badanych pacjentów, w porównaniu z placebo wyraźnie zmniejszyła się liczba dni z migreną w ciągu miesiąca, uzyskano także skrócenie trwania bólu i ilości przyjmowanych tryptanów. U niemal 70% chorych, którzy otrzymali minimum 3 cykle iniekcji, uzyskano skuteczność terapii określaną jako zmniejszenie o co najmniej 50% liczby dni z migreną. Po pierwszym cyklu poprawa nastąpiła u 49,3–56,3% chorych, u 11,3–14,5% pacjentów po drugim, u 7,7–10,3% dopiero po trzecim – co wskazuje na korzyść z kontynuacji leczenia w przypadku niepowodzenia po pierwszej podaży toksyny [1, 18]. Zagadnienie to jest istotne, ze względu na konieczność przekazania pacjentowi wiarygodnej informacji dotyczącej efektu leczenia, w przypadku braku poprawy po jednym cyklu. Warto podkreślić, że lek ten nie przynosi szybkiego i doraźnego efektu, ponieważ nie blokuje zakończeń nerwowych. Jego działanie opiera się na stopniowej desensytyzacji układu nerwowego, który w przypadku migreny przewlekłej ulegał uwrażliwieniu w długim czasie [2]. Na podstawie wyników badania PREEMPT, preparat Botox® uzyskał rejestrację i do dzisiaj jest jedynym lekiem zaakceptowanym przez amerykańską rządową Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej. Innymi badaniami, które potwierdziły skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu migreny były COMPEL oraz REPOSE [3, 19]. Preparat Botox®, według najnowszych rekomendacji Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) wykazuje skuteczność w redukcji liczby dni z migrenowymi bólami głowy, poprawie jakości życia pacjentów, natomiast nie jest skuteczny w migrenie epizodycznej i napięciowych bólach głowy [2, 16]

Aktualny schemat podawania BoNT-A w leczeniu migreny jest zgodny z metodologią badania PREEMPT. Lek podaje się w 31-39 punktów, w dawce 155-195j., w siedmiu okolicach głowy i szyi, w cyklach co 12 tygodni. Pojedyncza iniekcja to 5 j. toksyny, zawieszona w 0,1 ml 0,9% NaCl [1, 2]. Iniekcje wykonuje się w określonej ilości do różnych mięśni z uwzględnieniem indywidualnej anatomii mięśni twarzy, głowy i szyi chorego oraz punktów spustowych [H8, T20]. Mięśnie, w które wykonywane są wstrzyknięcia toksyny botulinowej, to: mięsień podłużny (*m. procerus*), mięsień marszczący brwi (*m. corrugator*), mięsień czołowy (*m. frontalis*), mięsień skroniowy (*m. temporalis*), mięsień potyliczny (*m. occipitalis*), mięśnie przykręgowce (*mm. paraspinalis*) oraz mięsień czworoboczny (*m. trapezius*). Jeżeli bóle głowy są wyjątkowo silne w konkretnym obszarze głowy, można podać kilka wstrzyknięć więcej w lokalizacje, w których pacjent odczuwa największy ból. Terapia powinna być prowadzona wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa. Jak każdy lek, preparat BoNT-A może powodować działania niepożądane. W badaniach klinicznych ich częstość wyniosła 26% podczas pierwszego cyklu, ze spadkiem do 11% podczas drugiego. Do najczęstszych należą: miejscowe zakażenie, ból w miejscu podania, stan zapalny, wysypka, rumień, parestezje, tkliwość uciskowa, krwawienie lub zasinienie. Zazwyczaj

występują one w ciągu pierwszych kilku dni po iniekcji i mają charakter przejściowy. Rzadkim, ale istotnym działaniem niepożądanym jest ptouza, czyli opadnięcie powieki lub opadnięcie brwi, jednak przy prawidłowym podaniu leku, nie powinno ono wystąpić [2,21].

Istnieje kilka przeciwwskazań do zastosowania BoNT-A, do których należą: nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na substancję pomocniczą (albuminę ludzką i 0,9% chlorek sodu), zakażenie w miejscu iniekcji oraz stany kliniczne, w których zastosowanie toksyny botulinowej może powodować nadmierne osłabienie mięśni, jak w *myasthenia gravis* czy zespół Lamberta-Eatona. Brak jest danych dotyczących użycia BoNT-A u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz u osób poniżej 18. roku życia [21]

Efektywność BoNT-A w profilaktyce migreny przewlekłej została porównana z innymi lekami stosowanymi w tym celu, w badaniu FORWARD. Uzyskano wynik ponad 50-procentowej redukcji dni z migreną w przypadku pacjentów leczonych toksyną botulinową, w porównaniu z pacjentami leczonymi toporamatem, a także lepszą tolerancję BoNT-A [22].

#### **Podsumowanie**

W leczeniu przewlekłej migreny, toksyna botulinowa ma istotne znaczenie. Jest rekomendowanym lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Kwalifikacja chorych do terapii, powinna odbywać się pod kontrolą specjalisty neurologa, w celu właściwej oceny efektu klinicznego i ewentualnej modyfikacji terapii. Użycie preparatu niezgodnie z protokołem PREEMPT lub w zbyt małej dawce, może prowadzić do braku efektu i odstąpienia od dalszego leczenia. Ważne jest, aby przed rozpoczęciem terapii omówić z pacjentem na czym ona polega oraz jakich efektów można się spodziewać. Prawidłowe zastosowanie terapii toksyną botulinową zmniejsza liczę napadów bólu i łagodzi objawy. Ma to bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia i codzienne funkcjonowanie osób cierpiących na przewlekłą postać migreny.

#### **Disclosures:**

**Financial support: No financial support was received.**

**Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.**

#### **List of references**

- [1] Marta Waliszewska-Prosół, Marcin Straburzyński, Marcin Kopka, Magdalena Nowaczewska. Migrena — współczesne metody leczenia, przyszłe terapie. [Migraine - current treatments, future therapies]. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2021;17(1):19–35. Polish.
- [2] Magdalena Boczarska-Jedynak, Jarosław Sławek. Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. [Practical aspects treatment of chronic migraine with botulinum toxin type A]. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2017;13(4):189-198. Polish.
- [3] Jacek J. Roźniński, Adam Stępień, Izabela Domitrz. Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. [Treatment of chronic migraine - recommendations developed by the Expert Group of the Polish Headache Society and the Pain Research Section of the Polish Neurological Society on the basis of international recommendations and the latest literature]. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018;14(2):60-66. Polish.
- [4] Dashtipour K, Pedouim F. Botulinum Toxin: Preparations for Clinical Use, Immunogenicity, Side Effects, and Safety Profile. *Semin Neurol*. 2016;36(1):29–33.
- [5] Marta Drożdżyńska, Izabela Sobieraj-Garbiak, Anna Chlasta, Maria Jastrzębska. Toksyna botulinowa i jej zastosowanie w medycynie. [Botulinum toxin and its clinical applications]. *Diagn Lab*. 2015;51(2):139-146.
- [6] Escher CM, Paracka L, Dressler D, et al. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(2):127–135.
- [7] 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.
- [8] Digre KB. What’s new in the treatment of migraine? *J Neuroophthalmol*. 2019;39(3):352–359.
- [9] Danielle Olla, Justin Sawyer, Nicole Sommer, John B Moore 4th. Migraine Treatment. *Clin Plast Surg*. 2020;47(2):295-303.
- [10] Goadsby P. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(5):15–22.
- [11] 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.
- [12] Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445–458.
- [13] Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018; 391(10127):315–1330.
- [14] Becker, W. J. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*. 2020;12(12):803.

- [15] Wojciech Kozubski, Izabela Domitrz. Współczesne poglądy na patogenezę migreny – implikacje terapeutyczne. [Contemporary concepts of migraine pathogenesis – therapeutic implications]. *CNS Reviews*. 2018;2(1):27–41. Polish.
- [16] Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, et al. Mechanism of action of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a narrative review. *Headache*. 2020;60(7):1259–1272.
- [17] Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review. *Pain Med*. 2011;12(11): 594–1606.
- [18] 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.
- [19] Aurora S, Stark R, Reppine A, et al. A descriptive comparison of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or headache prophylaxis in adult chronic migraine patients from two long-term, multicenter studies: COMPEL vs. PREEMPT. Meeting of American Headache Society. 2015: PF18.
- [20] Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50(9):1406–1418.
- [21] Botox®. Toksyna botulinowa typu A. Charakterystyka produktu leczniczego. Allergan 2015.
- [22] Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD Study Investigative Group. FORWARD study: evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache*. 2019;59(10):1700–1713.