

## Методика инъекций онаботулотоксина типа А (Ботокс) при хронической мигрени — протокол PREEMPT в реальной практике

© Н.В. ЛАТЫШЕВА<sup>1,2</sup>, М.В. НАПРИЕНКО<sup>1,2</sup>, Е.Г. ФИЛАТОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика Вейна, Москва, Россия

### Резюме

Хроническая мигрень (ХМ) — расстройство, при котором частота головной боли (ГБ) превышает 15 дней в месяц, — была выделена в отдельное заболевание в 3-й бета-редакции Международной классификации головной боли (МКГБ). В 2010 г. после обширной программы клинических исследований PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) онаботулоксин типа А был зарегистрирован для лечения ХМ. Эффективность онаботулотоксина типа А была показана в многочисленных исследованиях при ХМ и лекарственно-индуцированной головной боли. В статье изложена методика инъекций ботулинического токсина А по протоколу PREEMPT для успешного и безопасного лечения ХМ.

**Ключевые слова:** мигрень, онаботулоксин типа А, головная боль, хроническая мигрень.

### Информация об авторах:

Латышева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Наприенко М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>

Филатова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Автор, ответственный за переписку: Латышева Н.В. — e-mail: [ninalat@gmail.com](mailto:ninalat@gmail.com)

### Как цитировать:

Латышева Н.В., Наприенко М.В., Филатова Е.Г. Методика инъекций онаботулотоксина типа А (Ботокс) при хронической мигрени — протокол PREEMPT в реальной практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):93–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108193>

## Method of onabotulinumtoxin type A injection in chronic migraine: the PREEMPT protocol in clinical practice

© N.V. LATYSHEVA<sup>1,2</sup>, M.V. NAPRIENKO<sup>1,2</sup>, E.G. FILATOVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia

### Abstract

Chronic migraine (CM), a condition where patients experience over 15 days of headache per month, was identified as a separate disease in the International Classification of Headache Disorders 3-beta version. Onabotulinumtoxin type A was approved for the treatment of CM in 2010 after the completion of the extensive PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) clinical program. The efficacy of onabotulinumtoxin type A was demonstrated in numerous studies in CM and medication-overuse headache. The paper focuses on the PREEMPT injection paradigm and provides guidance for successful and safe treatment of CM.

**Keywords:** migraine, onabotulinumtoxin type A, headache, chronic migraine/

### Information about the authors:

Latysheva N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Naprienko M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>

Filatova E.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Corresponding author: Latysheva N.V. — e-mail: [ninalat@gmail.com](mailto:ninalat@gmail.com)

### To cite this article:

Latysheva NV, Naprienko MV, Filatova EG. Method of onabotulinumtoxin type A injection in chronic migraine: the PREEMPT protocol in clinical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):93–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108193>

Хроническая мигрень (ХМ) — состояние, при котором частота головной боли (ГБ) превышает 15 дней в месяц, — была выделена в отдельное заболевание в 3-й бета-редакции

Международной классификации ГБ (МКГБ) [1]. Текущие критерии диагноза ХМ в соответствии с МКГБ 3-й версии 2018 г. следующие [2]:

А. ГБ с частотой  $\geq 15$  дней в месяц в течение, как минимум, 3 месяцев в году, соответствующая критериям Б и В;

Б. Минимум 5 приступов мигрени без ауры или мигрени с аурой в анамнезе;

В. С частотой  $\geq 8$  дней в месяц ГБ соответствует одному из следующих критериев:

- 1) мигрени без ауры;
- 2) мигрени с аурой;
- 3) купируется триптанами/эрготаминами.

Г. Не соответствует другим диагнозам МКГБ-III.

В популяции распространенность ХМ колеблется от 1,4 до 2,3%, при этом в России этот показатель может достигать 6,8% [3]. ХМ в 3 раза чаще встречается у женщин, а пик заболеваемости приходится на возраст 40–49 лет [4]. При этом высокая распространенность ХМ сохраняется на протяжении двух десятков трудоспособных лет жизни — от 30 до 49 лет.

ХМ является самой частой формой хронической ежедневной ГБ, ее доля среди всех видов хронической ГБ составляет более 80% [5]. На мигрень приходится 5,6% всех лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, во всем мире, при этом в подгруппе людей младше 50 лет по данному показателю мигрень занимает первое место [6].

В 2010 г. после обширной программы клинических исследований PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) онаботулотоксин типа А (Ботокс) был зарегистрирован для лечения ХМ. В этих испытаниях было показано, что инъекции Ботокса приводят к значительному урежению ГБ. После первой инъекции частота ГБ снизилась на 30% у 71% пациентов, после второй инъекции — у 80% [7–10].

В профилактическом лечении ХМ на протяжении, как минимум, первого года инъекции необходимо проводить каждые 12 нед, затем интервалы можно удлинять каждый раз на 4 нед при условии устойчивого эффекта, отслеживаемого по дневнику ГБ.

ХМ также является основной причиной лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ). Этот диагноз ставится на основании оценки объемов употребления анальгетиков. В настоящее время границами злоупотребления является прием простых анальгетиков более 15 дней в месяц, комбинированных анальгетиков, триптанов, эрготаминов и опиатов более 10 дней в месяц [2].

ЛИГБ крайне устойчива к лечению. Однако в целом ряде исследований было показано, что применение Ботокса позволяет достичь урежения ГБ даже у пациентов, не способных отменить вызывающий ЛИГБ анальгетик. На 24-й неделе исследования PREEMPT было отмечено урежение ГБ на 8,2 дня в месяц, а также снижение числа дней мигрени и интенсивной ГБ [11]. В двухлетнем проспективном открытом исследовании у пациентов с ХМ и ЛИГБ также было продемонстрировано значительное урежение ГБ (в среднем, на 18,1 дней в месяц) [12]. По результатам данных исследований Ботокс был включен в международные рекомендации по профилактическому лечению ЛИГБ и должен применяться в лечении данных пациентов [13, 14].

#### Механизм действия и безопасность инъекций

Механизм анальгетического действия Ботокса, наиболее вероятно, связан с блокадой выброса ноцицептивных медиаторов в окончаниях сенсорных волокон, что снижает вход периферических болевых импульсов в головной мозг и активность менингеальных ноцицепторов [15, 16]. 7 мышечных групп, в область которых выполняются инъ-

екции, соответствуют зоне распределения ветвей тройничного, затылочных и цервикальных чувствительных нервов.

Выполнение инъекций в соответствии с протоколом PREEMPT безопасно [17, 18]. В то же время в регистрационном исследовании наблюдались нежелательные явления, в частности, слабость в мышцах шеи с частотой 6,7%, боль в шее с частотой 5,5% и опущение бровей с частотой 3% [10]. Однако вероятность этих нежелательных явлений напрямую зависит от анатомии инъецируемых структур. Точное понимание механизма развития этих редких побочных эффектов позволит минимизировать риск их развития. Необходимо отметить недопустимость снижения дозы препарата, инъецируемого в каждую точку, пропуска некоторых зон инъекций, а также превышения необходимых 12-недельных межинъекционных интервалов, так как это может привести к снижению эффективности лечения.

#### Методика введения препарата Ботокс при ХМ

Для лечения ХМ препарат Ботокс вводится в 31 стандартную точку инъекций в область 7 мышечных групп в дозе 5 единиц в каждую точку с интервалом 12 нед [19, 20]. Рекомендуется также введение препарата в максимум 8 дополнительных точек, что позволит повысить эффективность терапии. Точки инъекций препарата Ботокс по официально одобренному по результатам крупномасштабных регистрационных исследований протоколу PREEMPT изображены на рисунке.

#### Мышца, нахмуривающая бровь (*m. corrugator*)

Мышца начинается от кости в медиальной части надглазничного края лобной кости и идет латерально и немного вверх, где вплетается в кожу [21, 22]. Через толщу мышцы проходят ветви надглазничного и надблокового нервов. Мышца тянет брови вниз и медиально (нахмуривает брови).

Для поиска места инъекции необходимо попросить пациента нахмурить брови. Затем врач должен захватить мышцу между большим и указательным пальцами. Инъекция выполняется под углом 90° неглубоко. После введения игла встречает сопротивление кожи, которое снижается при попадании иглы в толщу мышцы. Для того, чтобы избежать возникновения ГБ, игла не должна упираться в надкостницу. Инъекция должна производиться именно в толщу мышцы, нахмуривающую бровь, так как более высокое расположение инъекции (в нижнюю часть лобно-затылочной мышцы) может привести к опущению брови. В рамках протокола PREEMPT выполняется по одной инъекции с каждой стороны.

#### Мышца гордецов (*m. procerus*)

Мышца гордецов располагается между мышцами, нахмуривающими бровь, сверху ее волокна вплетаются в нижнюю часть переднего брюшка лобно-затылочной мышцы [21, 22]. Через толщу мышцы проходит надблоковый нерв. Мышца при сокращении также тянет брови вниз. Для выполнения инъекции необходимо попросить пациента нахмурить брови и захватить пальцами мышцу. В область *m. procerus* выполняется одна инъекция на середине расстояния между инъекциями в *m. corrugator* и немного ниже этой линии под углом 90°, не затрагивая надкостницу. Слишком высокие инъекции (в нижнюю часть лобно-затылочной мышцы) могут привести к опущению бровей.

#### Лобное брюшко лобно-затылочной мышцы (*m. frontalis*)

Плоское переднее брюшко лобно-затылочной мышцы не прикрепляется к костям черепа [22]. Ее волокна пе-



Протокол введения Ботокса по протоколу PREEMPT.  
PREEMPT Onabotulinumtoxin Injection Protocol.

реходят в мышцы, нахмуривающие брови, и мышцу гордецов вниз и апоневроз черепа наверх. В толще мышцы проходят надблоковый и надглазничный нерв. Лобная мышца поднимает брови. В область лобного брюшка лобно-затылочной мышцы выполняется 4 инъекции на одной линии. Для выполнения инъекции необходимо попросить пациента поднять брови (продемонстрировать удивление). Инъекции выполняются под углом  $45^\circ$  подкожно, в области верхней трети лба, не касаясь надкостницы. Инъекции, выполненные на оптимальную глубину, приводят к формированию папул розового цвета. Медиальные инъекции выполняются над точками инъекций в *m. corrugator*, латеральные инъекции выполняются по линии, идущей вертикально от латерального края радужки.

#### Височные мышцы (*m. temporalis*)

Височные мышцы иннервируются ушно-височной и скуло-височной ветвями тройничного нерва [21, 22]. В область височной мышцы с каждой стороны выполняется по 4 инъекции. Первая инъекция выполняется по линии от козелка уха примерно на два сантиметра выше ушной раковины. Вторая точка располагается на 1—2 пальца выше первой. Область третьей инъекции определяется пальпаторно. Необходимо попросить пациента сжать зубы, найти передний край височной мышцы и выполнить инъекцию немного кзади от этой точки за линией роста волос. Четвертая точка инъекции располагается примерно на 1 палец назад от второй точки инъекции на уровне середины ушной раковины (завитка). Все инъекции выполняются под углом  $45^\circ$ , игла вводится по направлению кзади (от лица).

#### Затылочное брюшко лобно-затылочной мышцы (*m. occipitalis*)

Заднее брюшко лобно-затылочной мышцы иннервируется задней ушной ветвью лицевого нерва [22]. По внешним границам мышцы проходят большой и малый затылочные нервы.

В область затылочного брюшка лобно-затылочной мышцы выполняется по 3 инъекции в форме галочки с каждой стороны. Для определения места расположения нижней точ-

ки необходимо поставить большой палец на наиболее выпуклую точку по линии на середине черепа сзади (затылочный бугор, инион), а указательный палец на кончик сосцевидного отростка. Точка инъекции располагается на середине данной линии над верхней выйной линией. Вторая инъекция расположена примерно на 1,5 см (ширину одного пальца) выше и медиальнее первой. Третья инъекция выполняется на аналогичном расстоянии выше и латеральнее первой. Игла вводится под углом  $45^\circ$  и должна быть направлена вверх, инъекция выполняется поверхностно, не касаясь надкостницы.

#### Шейные параспинальные мышцы

В группу шейных параспинальных мышц входят трапециевидная мышца, ременные мышцы головы и шеи, а также полуостистая мышца головы. В толще данных мышц проходят большой, малый и третий затылочные нервы [21, 22].

В область шейных параспинальных мышц производится 2 инъекции с каждой стороны. Первая инъекция выполняется примерно на расстоянии 1 см от центральной линии шейного отдела позвоночника и примерно на 3 см ниже затылочного выступа. Вторая инъекция выполняется примерно на 1,5 см выше и латеральнее первой. Игла должна быть направлена вверх под углом  $45^\circ$ . Пациента необходимо попросить не наклонять голову вперед, что даст возможность выполнить неглубокие инъекции. Слишком низкое расположение инъекций может привести к развитию слабости и боли в шее. Инъекции должны располагаться выше линии, расположенной на 3 см ниже затылочных выступов, и всегда в пределах зоны роста волос.

#### Трапециевидные мышцы

Трапециевидные мышцы иннервируются добавочным нервом (11 черепной нерв), а также спинальными нервами C3 и C4 (чувствительность и боль); чувствительные ветви нервов C2, C3 и C4 проходят в толще этих мышц [21, 22]. В области трапециевидных мышц выполняется по 3 инъекции с каждой стороны. Первая инъекция выполняется на середине расстояния от места перехода шеи в плечо («линии ожерелья») до акромиона. Вторая инъекция выполняется на

середине расстояния между первой инъекцией и акромионом. Третья инъекция располагается на середине расстояния между первой инъекцией и линией ожерелья. Инъекции выполняются в надключичной части трапецевидной мышцы, игла водится под углом 45°.

Всего вводится 155 единиц Ботокса (31 стандартная точка по 5 единиц).

### Дополнительные точки (парадигма «следуй за болью»)

В дополнение к 31 стандартной точке инъекций на усмотрение врача возможно выполнить до 8 инъекций в 3 группах мышц (височные, затылочные и/или трапецевидные). Распределение этих точек инъекций может зависеть от зоны максимальной болезненности мышц или преимущественной локализации ГБ. Возможно выполнение до 2 дополнительных инъекций в височную мышцу с каждой стороны, 2 инъ-

екций в затылочную мышцу с одной стороны или по одной инъекции с каждой стороны, а также до 2 инъекций в трапецевидные мышцы с каждой стороны. Максимально применение инъекций в 8 точек по 5 единиц, а также 155 единиц Ботокса, введенные в стандартные точки, то есть всего используется 195 единиц препарата.

Ботокс является безопасным и эффективным методом лечения ХМ и входит в международные рекомендации по лечению ЛИГБ. Точное понимание анатомии инъекируемых структур и тщательное следование хорошо изученному протоколу PREEMPT позволит выполнять инъекции с минимальным риском нежелательных явлений и достичь благоприятного косметического результата.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Steiner TJ. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):758-765. <https://doi.org/10.1111/ene.12380>
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428-432. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>
- Senthil C., Gunasekaran N. Clinical profile of patients with chronic headache in a tertiary care hospital. *Int J Adv Med*. 2016;3(3):721-726. <https://doi.org/10.5455/ijppp.2018.8.083201102018>
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:793-803. <https://doi.org/10.1177/0333102410364676>
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:804-814. <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>
- Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51:1358-1373. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x>
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>
- Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331:48-56. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.003>
- Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0591-3>
- Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, Kristoffersen ES, Tassorelli C, Ryliskiensi K, Petersen JA. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020;27(7):1102-1116. <https://doi.org/10.1111/ene.14268>
- Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, Porreca F, Silberstein S, Schwedt T. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019;18(9):891-902. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30146-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30146-2)
- Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34:853-869. <https://doi.org/10.1177/0333102414527648>
- Ramachandran R, Yaksh TL. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: Mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 2014;171:4177-4192. <https://doi.org/10.1111/bph.12763>
- Davies B, Gaul C, Martelletti P, García-Moncó JC, Brown S. Real-life use of onabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data. *J Headache Pain*. 2017;18(1):93. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0802-6>
- Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):13. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0840-8>
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. 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):1406-18. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x>
- Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Brin MF, Binder WJ. Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache*. 2017;57(5):766-777. <https://doi.org/10.1111/head.13074>
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice (40th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.

Поступила 03.06.2021

Received 03.06.2021

Принята к печати 15.07.2021

Accepted 15.07.2021