

JAREMEK, Anna, KĘPA, Joanna, KANDEFER, Norbert, WYSZKOWSKI, Michał, GRABARCZYK, Aleksandra, PAWLAK, Anna, GRAD, Sylwia, GREGOREK, Małgorzata and GREGOREK, Paweł. The Use of Botulinum Toxin in Medicine: Safety and Efficacy Based on the Latest Research. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;44(1):35-55. eISSN 2391-8306.  
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.44.01.003>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44146>  
<https://zenodo.org/record/8240037>

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 17.07.2023 No. 32318. 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 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
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: 17.07.2023. Revised:10.08.2023. Accepted: 11.08.2023. Published: 18.08.2023.

## **The Use of Botulinum Toxin in Medicine: Efficacy and Safety Based on the Latest Research**

### **Zastosowanie Toksyny Botulinowej w Medycynie: Skuteczność i Bezpieczeństwo na Podstawie Najnowszych Badań**

Anna Jaremek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-7787-7938>

jaremek.ann@gmail.com

Joanna Kępa

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0007-2951-6018>

joannakepa93@gmail.com

Norbert Kandefer

Medical University of Lublin, 1 Al. Raławickie, 20-059 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0007-3743-5939>

norbert.kandefer@gmail.com

Michał Wyszowski

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0003-1125-4014>

mwyszowski93@gmail.com

Aleksandra Grabarczyk

Steafan Kardynał Wyszyński Province Specialist Hospital in Lublin, 100 Aleja Kraśnicka, 20-718 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-2232-2265>

grabarczykaleksandra@wp.pl

Anna Pawlak

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0009-8502-4987>

annagul238@gmail.com

Sylwia Grad

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0008-3833-5398>

sgrad971111@gmail.com

Małgorzata Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0009-5964-6897>

malkurek.94@gmail.com

Paweł Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0000-0001-5678-2054>

paw.greq.konta@gmail.com

## **Abstract**

**Introduction and aim of the study:** Botulinum toxin, produced by anaerobic bacteria of the Clostridium botulinum family, is one of the most potent organic compounds known to man. Despite its toxicity, it has found widespread use in medicine. From applications in aesthetic medicine, through the treatment of various disease entities, botulinum toxin has become an extremely valuable tool in the hands of doctors. The aim of this study is to review the latest research on the use of botulinum in medicine, with an emphasis on its safety and effectiveness.

**Methodology:** The review work is mainly based on articles searched in the Pubmed and Google Scholar databases in the years 2016-2023. The study was conducted by reviewing keywords such as "botulin", "botulin toxin", "botulin treatment", "botulin aesthetic".

**Current state of knowledge:** Botulinum is used in the treatment of such disease entities as hyperhidrosis, cervical dystonia, migraines, neurogenic bladder, as well as in the treatment of scars and wrinkles. The use of botulinum in medicine is safe, provided that it is used by qualified specialists and in appropriate doses. An area that requires further research is the impact of long-term botulinum therapy on the antibodies produced against the toxin. Additionally, an important area for further research is patient monitoring, appropriate dose adjustment and frequency of administration, which in turn can increase the effectiveness of treatment.

**Summary:** Botulinum toxin is an effective tool in medicine, which has many applications. However, as with any drug, it requires appropriate use and understanding of potential side effects. Further research and education are key to fully exploiting its potential and assessing the risk associated with long-term use.

**Keywords:** botulinum; botulinum toxin; botulinum treatment; botulinum aesthetic.

## **Abstrakt**

**Wprowadzenie i cel pracy:** Toksyna botulinowa, produkowana przez beztlenowe bakterie z rodziny Clostridium botulinum, jest jednym z najpotężniejszych związków organicznych znanych człowiekowi. Pomimo swojej toksyczności, znalazła ona szerokie zastosowanie w

medycynie. Od zastosowań w medycynie estetycznej, poprzez leczenie różnych jednostek chorobowych, toksyna botulinowa stała się niezwykle cennym narzędziem w rękach lekarzy. Celem tej pracy jest przegląd najnowszych badań dotyczących zastosowania botuliny w medycynie, z naciskiem na jej bezpieczeństwo i skuteczność.

**Metodologia:** Praca przeglądowa oparta jest głównie na artykułach wyszukiwanych w bazie Pubmed oraz Google Scholar w latach 2016-2023. Badanie zostało przeprowadzone poprzez przeglądanie słów kluczowych takich jak „botulin”, „botulin toxin”, „botulin treatment”, „botulin aesthetic”.

**Aktualny stan wiedzy:** Botulina jest stosowana w leczeniu takich jednostek chorobowych jak nadpotliwość, dystonia szyjna, migreny, pęcherz neurogeny, a także w leczeniu blizn i zmarszczek. Zastosowanie botuliny w medycynie jest bezpieczne, pod warunkiem, że jest stosowana przez wykwalifikowanych specjalistów i w odpowiednich dawkach. Obszarem, który wymaga dalszych badań, jest wpływ długotrwałej terapii botuliną na wywarzane przeciwciała przeciw toksynie. Dodatkowo, istotnym obszarem do dalszych badań jest monitorowanie pacjentów, odpowiednie dostosowanie dawkowania i częstości podawania, co z kolei może zwiększyć skuteczność leczenia.

**Podsumowanie:** Toksyna botulinowa jest skutecznym narzędziem w medycynie, które ma wiele zastosowań. Jednakże, jak w przypadku każdego leku, wymaga ona odpowiedniego stosowania i zrozumienia potencjalnych działań niepożądanych. Dalsze badania i edukacja są kluczowe dla pełnego wykorzystania jej potencjału oraz ocenę ryzyka związanego z długotrwałym stosowaniem.

**Słowa kluczowe:** jad kielbasiany; toksyna botulinowa; leczenie botuliną; estetyka botuliny.

## **Wstęp**

Według International Society of Aesthetic Plastic Surgery, tylko w roku 2021 przeprowadzono ponad 7,3 miliona zabiegów z użyciem toksyny botulinowej typu A (BoNT-

A), co czyni ją najpopularniejszym zabiegiem w dziedzinie medycyny estetycznej i chirurgii plastycznej. [1]

Toksyna botulinowa, jedna z najsilniej działających substancji organicznych znanych nauce, jest białkiem produkowanym przez beztlenowe bakterie z rodziny Clostridium botulinum. Bakterie te rozwijają się w warunkach niskiego poziomu tlenu. Produkowana przez nie botulina posiada zdolność do blokowania funkcji nerwów, zaburzając przewodzenie nerwowe skutkujące m.in. porażeniem wiotkim mięśni. [3][4] Niekontrolowane spożycie dużych ilości toksyny lub infekcja rany określana jest potocznie zatruciem jadem kiełbasianym, które bez odpowiedniej interwencji medycznej może zakończyć się śmiercią w mechanizmie niewydolności oddechowej spowodowanej porażeniem mięśni oddechowych. [5] Mimo swojej toksyczności, toksyna botulinowa znalazła szerokie zastosowanie w medycynie. Ze znanych ośmiu głównych serotypów, tylko serotyp A i B są stosowane w praktyce klinicznej. [4] Po zarejestrowaniu przez Food and Drug Administration (FDA), toksyna botulinowa typu A doświadczyła gwałtownego wzrostu popularności, zwłaszcza w procedurach estetycznych. Popularność i różnorodność zastosowań toksyny botulinowej w medycynie z roku na rok jest coraz większa, co daje szansę na odkrywanie nowych, innowacyjnych metod leczenia oraz poprawę jakości życia wielu pacjentów na całym świecie.[6]

### **Rys historyczny**

Toksyna botulinowa i jej wykorzystanie w medycynie ma swoją długą i ciekawą, już ponad 200-letnią historię. Prace o jej działaniu i możliwym potencjale leczniczym w hiperkinetycznych zaburzeniach ruchowych i dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego opisał w swoich pracach z lat 1820 -1822, niemiecki lekarz, Justinus Kerner. Badacz zbudował swoje wnioski obserwując i analizując objawy pacjentów zatrutych jadem kiełbasianym po spożyciu skażonego mięsa. Jednak do wyodrębnienia botuliny jako konkretnej substancji przyczynił się Emil van Ermengema, prof. bakteriologii na Uniwersytecie w Genewie. W 1897 r. Profesor zidentyfikował toksynę botulinową z przesłanych mu próbek szynki i organów zmarłych po zatruciu trzech mężczyzn. Należeli oni do grupy 34 uczestników pogrzebu, wspólnie spożywających wędzone mięso, wszyscy rozwinęli objawy zatrucia toksyną botulinową, z czego trzech z nich zmarło. Do wyizolowania i oczyszczenia toksyny przyczynili się pracujący podczas II wojny światowej Carl Lamanna i Edward Schantz. Dr. Schantz, jako pierwszy zsyntezował jej oczyszczoną formę w warunkach laboratoryjnych. [7]

Przełomem było zatwierdzenie do wykorzystania w badaniach u ludzi toksyny botulinowej przez Food and Drug Administration (FDA) w 1979 r, po tym jak okulista dr Allan Scott użył botuliny do leczenia zezów. Natomiast w 1989 r. toksyna botulinowa po raz pierwszy została zatwierdzona do leczenia kurczu powiek i zezów przez Agencję ds. Żywności i Leków.[8]

### **Budowa molekularna i mechanizm działania**

Toksyna botulinowa to duża jednoniciowa toksyna białkowa o budowie krystalicznej i masie cząsteczkowej wynoszącej 150 kDa. Toksyna produkowana przez bakterie występuje w formie nieaktywnej do czasu przecięcia przez enzymy proteolityczne na ciężki łańcuch (100 kDa) i lekki łańcuch (50 kDa), połączone wiązaniem disiarczkowym. [9] Ciężki łańcuch jest odpowiedzialny za wiązanie się z receptorami na błonie presynaptycznej komórek nerwowych, co prowadzi do uwolnienia lekkiego łańcucha do cytoplazmy. Lekki łańcuch, będący członkiem rodziny metaloproteaz (M27), odpowiada za rozszczepianie białek SNARE w neuronach. [10]

Toksyna botulinowa działa poprzez rozszczepienie kluczowych białek, niezbędnych do aktywacji neuronów. Dzieje się to za sprawą specyficznych wiązań na błonie presynaptycznej neuronu i hamowaniu uwolnienia acetylocholinoz z połączeń nerwowo-mięśniowych. Po związaniu z błoną presynaptyczną, toksyna na drodze endocytozy jest pobierana do wnętrza komórki, a powstały pęcherzyk endocytarny wędruje wzdłuż neuronu. Stopniowe zakwaszanie pęcherzyka w czasie jego wędrówki, powoduje aktywację toksyny, a dokładniej jej łańcucha lekkiego i uwolnienie jej do cytoplazmy. [11] [12] [13] W cytoplazmie toksyna uszkadza enzymatycznie kompleks białek SNARE, które odpowiadają za transport pęcherzykowy, rozpoznawanie i fuzję pęcherzyków z błoną komórkową, co w konsekwencji hamuje uwolnienie acetylocholinoz z zakończeń presynaptycznych. Zablokowana w ten sposób motoryczna funkcja płytki nerwowo-mięśniowej doprowadza do porażenia wiotkiego. Porażenie jest w pełni odwracalne wraz z upływem czasu, stopniowej utracie aktywności toksyny i regeneracji kompleksu białek SNARE. [14]

## Wyniki

Toksyna botulinowa wyłoniła się jako wszechstronny środek terapeutyczny o szerokim zakresie zastosowań w różnych dziedzinach medycyny. W kolejnych sekcjach zagłębimy się w szczególne stany zdrowotne leczone za pomocą botuliny, oferując szczegółowy przegląd jej roli i skuteczności w każdym kontekście na podstawie aktualnych wyników badań naukowych.

### Zmarszczki mimiczne

Toksyna botulinowa typu A w medycynie estetycznej jest przede wszystkim stosowana w celu usuwania zmarszczek, ze szczególnym uwzględnieniem zmarszczek mimicznych gładziny czoła. Różne preparaty BoNT-A wykazują zróżnicowane profile skuteczności i tolerancji, co stanowi istotny obszar badań. Istnieją różne rodzaje botuliny, takie jak onabotulinotoksyna A, abobotulinotoksyna A, incobotulinotoksyna A, daxibotulinotoksyna A, prabotulinotoksyna A, których wybór jest dostosowany w zależności od potrzeb pacjenta i specyfiki zabiegu. Wśród wymienionych, daxibotulinotoksyna A nie posiada jeszcze pełnej akceptacji FDA, natomiast prabotulinotoksyna A posiada rejestrację jedynie do zabiegów estetycznych. [20] Badania pokazują, że onabotulinotoksyna A, abobotulinotoksyna A i incobotulinotoksyna A są porównywalne pod względem skuteczności klinicznej. [21] Nowe badania nad daxibotulinotoksyną A, sugerują iż nowy preparat BoNT-A, wykazał znacząco większą skuteczność w porównaniu do innych preparatów BoNT-A, co potwierdza metaanaliza sieciowa randomizowanych badań kontrolowanych. W szczególności daxibotulinotoksyna A zwiększyła odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę o co najmniej 1 punkt według skali Global Line Severity Scale (GLS). Dodatkowo, zauważono wzrost odsetka osób, które uzyskały poprawę o co najmniej 2 punkty na tej samej skali. [15] W przypadku badań nad roztworem abobotulinotoksyny A (aboBoNT-A), preparat wykazał obiecujące wyniki w badaniach fazy III. Miesiąc po leczeniu, 88% pacjentów miało zerowe lub łagodne lwie zmarszczki przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, a 93% miało poprawę o  $\geq 1$  stopień w skali Improvement Line Assessment, czyli Skali Oceny Poprawy (ILA). Wskaźniki odpowiedzi na leczenie zmarszczek gładziny czołowej pozostawały wyższe niż w przypadku placebo przez cały miesiąc 6 ( $p < 0,001$ ). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem nie były poważne i były łagodne lub umiarkowane. [16] Badania wskazują, że stosowanie toksyny botulinowej A skutecznie redukuje zmarszczki w ciągu czterech tygodni

od zabiegu, ale jednocześnie sugerują iż wykonywane w okolicy czoła zabiegi mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak opadanie powiek. Stopień pewności dowodów co do skuteczności leczenia BoNT-A jest różny – od wysokiej do niskiej lub umiarkowanej pewności. W przypadku zdarzeń niepożądanych, pewność dowodów waha się od bardzo niskiej do umiarkowanej. [17] Pacjenci otrzymujący onabotulinotoksynę A wykazali poprawę w zakresie wpływu psychologicznego związanego z wyglądem (FLO-11) i wysoką satysfakcją (FLSQ i SASA), utrzymującą się przez  $\geq 150$  dni [18]. Leczenie górnych zmarszczek mimicznych twarzy przy użyciu onabotulinotoksyny A jest skuteczne, a zatwierdzona skumulowana dawka 64 U daje trwalsze efekty. [19]

### **Leczenie blizn**

Coraz więcej badań naukowych wskazuje na skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A w kontekście terapii blizn. Główny nacisk kładziony jest zarówno na leczenie istniejących blizn patologicznych, jak i prewencję powstawania nowych, zwłaszcza po zabiegach operacyjnych. Pierwszym z kluczowych dowodów na to, że BoNT-A może przynieść korzyści w tej dziedzinie, jest metaanaliza obejmująca 23 badania i 1513 pacjentów. [22] Przeprowadzona analiza skupiła się na ocenie efektywności różnych terapii, w tym zastrzyków z samą botuliną typu A, jej kombinacji z 5-fluorouracilem (5-FU) oraz połączenia botuliny typu A i kortykosteroidów. Wyniki były zgodne – najwyższą skuteczność wykazało właśnie to ostatnie połączenie. Warto jednak zauważyć, że pomimo obiecujących wyników, konkluzje metaanalizy wymagają dalszego potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych [22]. Wyniki te znajdują potwierdzenie w kolejnej metaanalizie dziewięciu badań klinicznych. Wykazała ona, że iniekcje BoNT-A mogą znacząco poprawić ogólny wygląd blizn pooperacyjnych oraz zredukować ich szerokość. [24] Ten sam przegląd dostarczył również informacji na temat bezpieczeństwa terapii - pacjenci otrzymujący BoNT-A wykazywali wyższą satysfakcję z terapii, a zgłoszonych powikłań było niewiele. [24] Inne badanie naukowe, skupiające się na metodach zapobiegania bliznom pooperacyjnym, polegające na miejscowym wstrzykiwaniu BoNT-A, dostarcza dowodów na wysoką skuteczność tej metody. [23] W analizie uwzględniono 267 pacjentów, którym podano miejscowo BoNT-A lub placebo. Pacjenci leczeni BoNT-A wykazali poprawę w skali blizn Vancouver w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje na pozytywny wpływ terapii na jakość gojenia się ran i estetykę powstałych blizn. Dodatkowo, znacząca poprawa wyglądu blizn leczonych BoNT-A została potwierdzona na podstawie skali wizualnej oceny. [23]



## Nadpotliwość

Na podstawie dostępnych badań, toksyna botulinowa (BTX) prezentuje wysoką skuteczność w leczeniu różnych typów nadpotliwości. Metaanaliza obejmująca osiem badań (937 pacjentów) wykazała, że iniekcje BTX powodują znaczące zmniejszenie produkcji potu, na poziomie przekraczającym 50% wartości wyjściowej. [25] Pacjenci zaobserwowali także poprawę w ocenie nasilenia choroby i jakości życia, mierzoną na podstawie skali Hyperhidrosis Disease Severity Score (HDSS) i indeksu Dermatology Life Quality Index (DLQI). [25] Wyniki te wskazują na wysoką efektywność BTX w skupionej nadpotliwości pachowej. W przeglądzie Galadari i współpracowników wyniki leczenia nadpotliwości za pomocą abobotulinotoksyny A (aboBoNT-A), okazały się obiecujące. Badania dotyczyły różnorodnych form nadpotliwości: pachowej, dłoniowej, czołowej, kompensacyjnej potliwości pleców, zespołu Freya, jak również potliwości gustatorycznej u diabetyków. [26] Co istotne, skuteczność leczenia wzrastała wraz z powtarzaniem iniekcji toksyny botulinowej typu A. [26] Z przeglądu przeprowadzonego przez Heckmann, Ceballos-Baumann, Plewig i innych wynika, że toksyna botulinowa A okazała się skuteczna w leczeniu nadpotliwości pachowej, dłoniowej, a także czołowej [27]. Badania wskazują na unikalną zdolność toksyny botulinowej do efektywnego leczenia różnorodnych typów nadpotliwości, zauważając jednak, że istotnym czynnikiem może być kompensacyjne pocenie, które może wystąpić po leczeniu. [27] Inne badanie porównujące efektywność różnych technik leczenia nadpotliwości pachowej, tj. ablacji mikrofalowej, iniekcji toksyny botulinowej i liposukcji-łyżeczkowania, pokazało, że wszystkie trzy metody były skuteczne i bezpieczne [28]. Najlepsze wyniki w krótkim okresie obserwacji uzyskano po zastosowaniu ablacji mikrofalowej i iniekcji toksyny botulinowej. [28] Dodatkowo, w przypadku leczenia zespołu Freya, iniekcje toksyny botulinowej A przyniosły znaczącą poprawę. Symptomy pocenia i zaczerwienienia u pacjentów zniknęły całkowicie w ciągu tygodnia po pierwszym podaniu BTX, bez obserwacji żadnych skutków ubocznych. [29]

Analiza leczenia pierwotnej nadpotliwości dłoniowej również wskazuje na toksynę botulinową jako potencjalną, skuteczną opcję terapeutyczną. [30] Zastosowanie BTX skutkowało poprawą objawów u aż 90% pacjentów, co wskazuje na duże możliwości tej metody w łagodzeniu objawów nadmiernego pocenia. [30] Mimo obiecujących wyników, istotne jest podkreślenie, że ogólna jakość dowodów dotyczących skuteczności BTX jest umiarkowana, a większość badań dotyczy krótkoterminowych okresów prób. [25] Wskazana

jest potrzeba dalszych badań, zwłaszcza oceniających długoterminowe wyniki leczenia. [25] Niemniej jednak, nawet biorąc pod uwagę te ograniczenia, toksyna botulinowa wydaje się przynosić znaczącą ulgę pacjentom z nadpotliwością, jednocześnie poprawiając ich jakość życia. [25][26][29][30]

## **Migreny**

W Polsce około 10% populacji cierpi na migrenę. Choroba ta może występować u osób w różnym wieku, ale najczęściej przypadków przypada na grupę wiekową między 30. a 50. rokiem życia. Przewlekła forma migreny dotyczy około 1,4-2,2% populacji światowej, co sugeruje, że w Polsce może być około 0,5-0,8 miliona osób dotkniętych tym schorzeniem.[31] Wnioski płynące z metanalizy przeprowadzonej przez Affatato i współpracowników sugerują, że wykorzystanie onabotulinotoksyny A, jako metody leczenia przewlekłej migreny i zaburzeń depresyjnych, przynosi znaczące korzyści dla pacjentów. Leczenie toksyną botulinową prowadzi do znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów obu schorzeń. [32] W odniesieniu do migreny, zauważono zmniejszenie o 4,10 punktu w skali Oceny Wpływu Bólu Głowy (Headache Impact Test - HIT6), o 32,05 punktu w skali Migraine Disability Assessment Score (MIDAS), o 1,7 punktu w skali Wizualnej Oceny Bólu (Visual Analog Scale - VAS), a także o 6,27 epizodu migreny na miesiąc. [32] Kolejne badania potwierdzają skuteczność onabotulinotoksyny A w leczeniu migren. Analiza 10-letnich danych z codziennej praktyki klinicznej wskazuje na wyraźne korzyści w profilaktyce migreny. [33] W innym przeglądzie, obejmującym 15 randomizowanych badań kontrolowanych, BoNT-A wykazała niewiele słabszą skuteczność w zapobieganiu migreny w porównaniu do topiramatu, który powodował wiele działań niepożądanych, skutkujących dużym odsetkiem rezygnacji z badania przez pacjentów.[34] Dodatkowe potwierdzenie skuteczności toksyny botulinowej w terapii migreny dostarcza porównanie z placebo. Metaanaliza obejmująca 17 badań klinicznych przyniosła przekonujące dowody na znacznie większą efektywność zastrzyków z toksyny botulinowej typu A w porównaniu z placebo w leczeniu przewlekłej migreny. Poprawa związana ze złagodzeniem objawów migreny przełożyła się znacząco na jakość życia pacjentów. [35]

## **Dystonia szyjna**

W ciągu ostatnich lat, zastosowanie toksyny botulinowej w leczeniu dystonii szyjnej (CD), znanej również jako kręcz szyi, stało się przedmiotem intensywnych badań. Ta innowacyjna terapia otworzyła nowe perspektywy w zarządzaniu tą skomplikowaną i często niezwykle uciążliwą chorobą, przynosząc nadzieję dla wielu pacjentów na całym świecie. Badanie opublikowane przez Alberto Albanese i współpracowników dotyczyło wykorzystania incobotulinotoksyny A (incoBoNT-A) w celu zmniejszenia bólu związanego z CD. W ich badaniu przeanalizowano dane dotyczące 678 pacjentów, z których 384 nie przyjmowali jednocześnie leków przeciwbólowych. Wyniki wykazały znaczącą redukcję bólu po 4 tygodniach od pierwszej iniekcji incoBoNT-A. Uzyskano także utrzymanie tej odpowiedzi na ból przez pięć cykli iniekcji, z tendencją do stopniowej poprawy z każdym kolejnym cyklem. Wyniki te wskazują na długotrwałe korzyści z leczenia incoBoNT-A w zakresie łagodzenia bólu. [36] Systematyczny przegląd literatury przeprowadzony przez inny zespół badawczy skupił się na zastosowaniu abobotulinotoksyny A w leczeniu CD. Wyniki badań wskazały na dobrą skuteczność i tolerancję rutynowego stosowania aboBoNT-A w leczeniu CD, z korzyściami utrzymującymi się przez 8-12 tygodni. Zauważono, że zdarzenia niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane, przemijające i związane z dawką, co nie wymagało dodatkowej interwencji. Dodatkowo, badanie wskazało na stosunkowo niski koszt leczenia CD za pomocą aboBoNT-A, biorąc pod uwagę inne kosztowne procedury. Potwierdzono również, że wpływ aboBoNT-A na poprawę funkcji zdrowotnych i redukcję upośledzenia wzrasta po pierwszym roku leczenia, co sugeruje kumulatywny efekt kliniczny, który może obniżyć całkowity koszt leczenia po pierwszym roku stosowania terapii. [37]

## **Drżenie samoistne**

Jedna z metaanaliz oceniła zastosowanie toksyny botulinowej w łagodzeniu drżenia samoistnego oraz drżenia rąk powiązanego z różnymi chorobami neurologicznymi. Wyniki sugerują, że botulina skutecznie zmniejsza drżenie zarówno w krótkim, jak i długim okresie.[38] Skutki uboczne, w tym osłabienie mięśni, były minimalne i tolerowane przez pacjentów. Wnioski z badania zalecają botulinę jako preferowaną terapię dla pacjentów z opornymi drżeniami, choć zauważono, że pełne korzyści mogą nie być dostrzeżone w badaniach RCT, a optymalizacja leczenia często wymaga 2-3 zabiegów. [39]

## **Pęcherz neurogeny**

Badania na temat zastosowania toksyny botulinum w leczeniu pęcherza neurogenego wykazują obiecujące rezultaty. Zgodnie z badaniami z użyciem metody kontrolowanych randomizowanych prób, BoNT-A, poprzez iniekcje do pęcherza moczowego, potrafi zwiększyć pojemność pęcherza i zmniejszyć napięcie mięśnia wypieracza, co skutkuje poprawą objawów u pacjentów. Taka interwencja przynosi znaczącą poprawę w jakości życia pacjentów, co jest kluczowym aspektem w kontekście trudności i dyskomfortu związanego z przewlekłymi schorzeniami takimi jak pęcherz neurogeny. [40]

## **Inne zastosowania w dermatologii**

W kontekście przeglądu zastosowań toksyny botulinowej w medycynie, nie można pominąć jej istotnej roli w dziedzinie dermatologii. Przegląd literatury pokazuje, że istnieją dobrze udokumentowane dowody na skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu takich schorzeń jak: łysienie, ropne zapalenie gruczołów potowych, choroba Dariera, notalgia paresthetica, choroba Raynauda, łuszczyca, ogniskowa idiopatyczna nadpotliwość, tłusta skóra, rumień i zaczerwienienie twarzy, akwageniczna keratoza, wrodzone zgrubienie paznokci, choroba Haileya-Haileya, a także procesów oddzielania skóry w przebiegu pęcherzowym oddzielaniu się naskórka. [41]

## **Powikłania**

Pomimo licznych korzyści wynikających z zastosowania toksyny botulinowej, istotne jest zrozumienie potencjalnych powikłań, które mogą wystąpić po jej użyciu. Podobnie jak efekty zabiegów kosmetycznych, które zazwyczaj utrzymują się przez kilka miesięcy, skutki uboczne toksyny botulinowej, takie jak niezamierzony paraliż mięśni, mogą trwać równie długo. Paraliż ten może wynikać z podania toksyny do niewłaściwej grupy mięśni lub z jej zbyt szerokiego rozprzestrzenienia się w miejscu iniekcji. Czas trwania tych skutków ubocznych jest związany z czasem działania tej substancji. [42][43] Badania wykazały, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu BoNT-A w celach estetycznych są bóle głowy (6,3% przypadków), siniaki i krwiaki w miejscu nakłucia (3,8%), a także inne objawy nerwowo-mięśniowe twarzy, takie jak sztywność, niedowład mięśni twarzy i ptoza (3,3%). Działania niepożądane w jakiegokolwiek postaci zaobserwowano ogółem u 16% pacjentów. [44] Ból i lęk związane z podawaniem mogą czasami wywoływać reakcje wazowagalne, takie jak omdlenia i niedociśnienie. W niektórych przypadkach zgłaszano również wystąpienie gorączki i objawów grypopodobnych. Te niepożądane

działania zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni po podaniu i mają charakter przejściowy. [31] Mimo, że stosowanie toksyny botulinowej jest zazwyczaj bezpieczne, w rzadkich przypadkach może dojść do bardzo poważnych powikłań, zwłaszcza gdy substancja ta jest przypadkowo zaaplikowana donaczyniowo. Te poważne skutki uboczne mogą obejmować arytmie, wstrząs, zawał serca, drgawki a nawet zatrzymanie oddechu i śmierć. [45]

### **Immunogenność toksyny botulinowej**

Wytwarzanie przeciwciał przeciw botulinie przez organizm może mieć zasadnicze konsekwencje. Przeciwciała te mogą neutralizować botulinę, zniweczyć efekt terapeutyczny i prowadzić do nieskuteczności leczenia. W konsekwencji, pacjenci mogą doświadczać zahamowania postępów, które początkowo zauważyli w odpowiedzi na terapię botulinową, co może prowadzić do powrotu objawów. [46] Jedna z metaanaliz obejmująca 43 badania z 8833 pacjentami skoncentrowała się na problemie przeciwciał i wykazała, że ogólna częstość występowania przeciwciał neutralizujących (NAbs) po wstrzyknięciach BTX-A wynosiła 1,8%. Okazało się, że dłuższy czas stosowania BTX-A jest istotnie związany ze zwiększoną częstością występowania NAbs. Pacjenci z dystonią mieli najwyższą częstość występowania NAbs (7,4%), następnie pacjenci ze spastycznością (6,7%) oraz ze wskazań urologicznych (6,2%). Abobotulinotoksyna A była związana z najwyższą częstością występowania NAbs (7,4%), podczas gdy incobotulinotoksyna A i onabotulinotoksyna A wykazały częstość występowania NAbs na poziomie 0,3%. Mimo że ogólna częstość występowania NAbs jest stosunkowo niska, pacjenci, którzy wykazują wtórny brak odpowiedzi na BTX-A bez wyraźnych przyczyn, powinni być badani pod kątem NAbs. Istnieje potrzeba wypracowania konsensusu dotyczącego optymalnego postępowania z takimi pacjentami. [47]

### **Wnioski**

Toksyna botulinowa, pomimo swojej toksyczności, znalazła szerokie zastosowanie w medycynie, rzucając nowe światło na leczenie chorób z zakresu dermatologii, neurologii, urologii i wielu innych. Mimo że toksyna botulinowa jest związkem toksycznym, jej zastosowanie w medycynie jest bezpieczne, pod warunkiem, że jest stosowana przez wykwalifikowanych specjalistów i w odpowiednich dawkach.

Obszarem, który wymaga dalszych badań, jest wpływ długotrwałej terapii botuliną na wywarzane przeciwciała przeciw toksynie. Monitorowanie pacjentów, odpowiednie dostosowanie dawkowania i częstości podawania, a także wprowadzenie alternatywnych terapii, mogą pomóc w zmniejszeniu ryzyka tworzenia przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej, co z kolei może zwiększyć skuteczność leczenia. W związku z tym, aspekt immunologiczny toksyny botulinowej ma kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjentów poddawanych tej terapii. Podsumowując, toksyna botulinowa jest skutecznym narzędziem w medycynie, które ma wiele zastosowań, jednakże, jak w przypadku każdego leku, wymaga ona odpowiedniego stosowania i zrozumienia potencjalnych działań niepożądanych. Dalsze badania i edukacja są kluczowe dla pełnego wykorzystania jej potencjału oraz ocenę ryzyka związanego z długotrwałym stosowaniem.

### **Wkład autorski**

Koncepcja: Małgorzata Gregorek

Metodologia: Paweł Gregorek

Oprogramowanie: Norbert Kandefer

Sprawdzenie: Michał Wyszkowski

Analiza formalna: Anna Jaremek

Badania: Anna Pawlak

Zasoby: Anna Jaremek

Poprawa danych: Paweł Gregorek

Przygotowanie wstępne tekstu: Sylwia Grad

Recenzja i edycja tekstu: Joanna Kępa

Wizualizacja: Aleksandra Grabarczyk

Nadzór naukowy: Małgorzata Gregorek

Administracja projektu: Małgorzata Gregorek

Pozyskanie finansowania: Nie dotyczy

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

### **Oświadczenie dotyczące finansowania**

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych lub niefinansowych, które mogłyby wpływać na interpretację wyników badania ani treść niniejszego manuskryptu. Praca ta została przeprowadzona niezależnie, bez zewnętrznego finansowania ani wsparcia.

### **Oświadczenie Komisji Etycznej**

Nie dotyczy

### **Oświadczenie o świadomym wyrażeniu zgody**

Nasza praca nie obejmowała bezpośrednich badań na osobach ani uzyskiwania ich zgody na udział w badaniu.

### **Oświadczenie dotyczące dostępności danych**

Nasza praca jest przeglądem literatury i nie prezentuje nowych danych ani analiz. Dlatego nie ma konkretnych zbiorów danych ani dostępności danych do zgłoszenia. Informacje i wyniki przedstawione w tym przeglądzie opierają się na wcześniej opublikowanych badaniach, do których można uzyskać dostęp poprzez odpowiednie źródła, jak podano w sekcji bibliograficznej.

### **Oświadczenie o konflikcie interesów**

Autorzy oświadczają, że nie ma istotnych konfliktów interesów związanych z tą pracą badawczą.

## **Bibliografia:**

- [1] International Society of Aesthetic Plastic Surgery. (2022). Międzynarodowe badanie dotyczące procedur estetycznych/kosmetycznych. Pobrano 17 lipca 2023, z [https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey\\_2021.pdf](https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf)
- [2] Shukla HD, Sharma SK. Clostridium botulinum: a bug with beauty and weapon. *Critical Reviews in Microbiology*. 2005;31(1):11-8. DOI: 10.1080/10408410590912952. English.
- [3] World Health Organization. (2018). Botulizm. Dostępne na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism> (dostęp: 17.07.2023)
- [4] Figgitt DP, Noble S. Botulinum Toxin B: A Review of its Therapeutic Potential in the Management of Cervical Dystonia. *Adis Drug Evaluation*. 2002;62:705–722. English.
- [5] Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(8):1167–1173. DOI: 10.1086/444507. English.
- [6] Łyżwa, M. (2023). The mechanism of action of botulinum neurotoxin type A and post-treatment recommendations - taming the myths. *Akademia Medycyny Estetycznej i Anti-Aging Medicine*, 2/2023, 2-4.
- [7] Hermjakob, H., Montecchi-Palazzi, L., Bader, G., Wojcik, J., Salwinski, L., Ceol, A., Moore, S., Orchard, S., Sarkans, U., von Mering, C., Roechert, B., Poux, S., Jung, E., Mersch, H., Kersey, P., Lappe, M., Li, Y., Zeng, R., Rana, D., Nikolski, M., Husi, H., Brun, C., Shanker, K., Grant, S.G.N., Sander, C., Bork, P., Zhu, W., Pandey, A., Brazma, A., Jacq, B., Vidal, M., Sherman, D., Legrain, P., Cesareni, G., Xenarios, I., Eisenberg, D., Steipe, B., Hogue, C., & Apweiler, R. (2004). The HUPO PSI's molecular interaction format--a community standard for the representation of protein interaction data. *Nature Biotechnology*, 22(2), 177-83. DOI: 10.1038/nbt926.
- [8] Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., Comella, C.L., Green, M.W., Gronseth, G.S., Armstrong, M.J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., Karp, B.P., Naumann, M., So, Y.T., & Yablon, S.A. (2016). 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*, 86(19), 1818-26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.



- [9] Li, B., Peet, N.P., Butler, M.M., Burnett, J.C., Moir, D.T., & Bowlin, T.L. (2011). Small Molecule Inhibitors as Countermeasures for Botulinum Neurotoxin Intoxication. *Molecules*, 16(1), 202-220. DOI: 10.3390/molecules16010202.
- [10] Montecucco, C., & Molgó, J. (2005). Botulinal neurotoxins: revival of an old killer. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(3), 274-9. DOI: 10.1016/j.coph.2004.12.006.
- [11] Nigam, PK (2010). „TOKSYNA BOTULINOWA” . *Indian Journal of Dermatology* . 55 (1): 8–14. doi : 10.4103/0019-5154.60343 . PMC 2856357 . PMID 20418969 .
- [12] Ni, S. A., & Brady, M. F. (2023). *Botulism Antitoxin*. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Aktualizacja 5 września 2022. Dostępne w: [link do źródła]. PMID: 30521228. Bookshelf ID: NBK534807.
- [13] Mierzejewski, J. (1989). Budowa, działanie i zastosowanie kliniczne toksyny botulinowej. *Życie Weterynaryjne*, 64(06), 166-170.
- [14] Zbrojkiewicz, M., Lebedowska, A., & Błońska-Fajfrowska, B. (2018). Botulinum toxin in medicine and cosmetology – two hundred years’ history and new perspectives. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 72, 278-289. e-ISSN 1732-2693.
- [15] Li, X., Sui, C., Xia, X., & Chen, X. (2023). Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Treatment of Glabellar Lines: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesthetic Plastic Surgery*, 47(1), 365-377. DOI: 10.1007/s00266-022-03018-y.
- [16] Hilton, S., Kestemont, P., Sattler, G., Volteau, M., Thompson, C., Andriopoulos, B., Prygova, I., Berg, A-K., & Ascher, B. (2022). Liquid AbobotulinumtoxinA: Pooled Data From Two Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Studies of Glabellar Line Treatment. *Dermatologic Surgery*, 48(11), 1198-1202. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003594.
- [17] Camargo, C.P., Xia, J., Costa, C.S., Gemperli, R., Tatini, M.D., Bulsara, M.K., & Riera, R. (2021). Botulinum toxin type A for facial wrinkles. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD011301. DOI: 10.1002/14651858.CD011301.pub2.
- [18] Cohen, J.L., Fagien, S., Ogilvie, P., De Bouille, K., Carruthers, J., Cox, S.E., Kelly, R., Garcia, J.K., & Sangha, S. (2022). High Patient Satisfaction for up to 6 Months With

OnabotulinumtoxinA Treatment for Upper Facial Lines. *Dermatologic Surgery*, 48(11), 1191-1197. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003585.

[19] Rahman, E., Mosahebi, A., Carruthers, J.D., & Carruthers, A. (2023.). The Efficacy and Duration of Onabotulinum Toxin A in Improving Upper Facial Expression Lines With 64-Unit Dose Optimization: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Aesthetic Surgery Journal*. DOI: 10.1093/asj/sjac253.

[20] Carr, W.W., Jain, N., & Sublett, J.W. (2021). Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Advances in Therapy*, 38(10), 5046-5064. DOI: 10.1007/s12325-021-01882-9.

[21] Frevert, J. (2015). Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. *Drugs in R&D*, 15(1), 1-9. DOI: 10.1007/s40268-014-0077-1.

[22] Sun, P., Lu, X., Zhang, H., & Hu, Z. (2021). The Efficacy of Drug Injection in the Treatment of Pathological Scar: A Network Meta-analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*, 45(2), 791-805. DOI: 10.1007/s00266-019-01570-8.

[23] Chen, S., Yang, Y., Zhang, D., Liu, Y., & Li, Y. (2020). Local Injection of Botulinum Toxin Type A to Prevent Postoperative Scar. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 31(2), 440-443. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006144.

[24] Wang, Y., Wang, J., Zhang, J., Hu, C., & Zhu, F. (2019). Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A Injection for Scar Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43(5), 1241-1249. DOI: 10.1007/s00266-019-01358-w.

[25] Obed, D., Salim, M., Bingoel, A.S., Hofmann, T.R., Vogt, P.M., & Krezdorn, N. (2021). Botulinum Toxin Versus Placebo: A Meta-Analysis of Treatment and Quality-of-life Outcomes for Hyperhidrosis. *Aesthetic Plastic Surgery*, 45(4), 1783-1791. DOI: 10.1007/s00266-021-02140-7.

[26] Galadari, H., Galadari, I., Smit, R., Prygova, I., & Redaelli, A. (2021). Treatment approaches and outcomes associated with the use of abobotulinumtoxinA for the treatment of hyperhidrosis: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(5), 1121-1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.123.

- [27] Nicholas, R., Quddus, A., & Baker, D.M. (2015). Treatment of Primary Craniofacial Hyperhidrosis: A Systematic Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 16(5), 361-70. DOI: 10.1007/s40257-015-0136-6.
- [28] Nasr, M.W., Jabbour, S.F., Haber, R.N., Kechichian, E.G., & Hachem, L.E. (2017). Comparison of microwave ablation, botulinum toxin injection, and liposuction-curettage in the treatment of axillary hyperhidrosis: A systematic review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy: Official Publication of the European Society for Laser Dermatology*, 19(1), 36-42. DOI: 10.1080/14764172.2016.1248438.
- [29] Li, C., Wu, F., Zhang, Q., Gao, Q., Shi, Z., & Li, L. (2015). Interventions for the treatment of Frey's syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3):CD009959. DOI: 10.1002/14651858.CD009959.pub2.
- [30] Chudry, H. (2022). The treatment of palmar hyperhidrosis - a systematic review. *International Journal of Dermatology*, 61(11), 1303-1310. DOI: 10.1111/ijd.15937.
- [31] Boczarska-Jedynak, M., & Sławek, J. (2023). Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. *Farmakoterapia Chorób Układu Nerwowego*. Pobrano z [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/download/55244/41550](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/download/55244/41550) na dzień 17,07.2023.
- [32] Affatato, O., Moulin, T.C., Pisanu, C., Babasieva, V.S., Russo, M., Aydinlar, E.I., Torelli, P., Chubarev, V.N., Tarasov, V.V., Schiöth, H.B., & Mwinyi, J. (2021). High efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in patients with comorbid migraine and depression: a meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1):133. DOI: 10.1186/s12967-021-02801-w.
- [33] Lanteri-Minet, M., Ducros, A., Francois, C., Olewinska, E., Nikodem, M., & Dupont-Benjamin, L. (2022). Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 42(14), 1543-1564. DOI: 10.1177/03331024221123058.
- [34] Zheng, H., Huang, S.L., Chen, Y.Y., Tang, T.C., Qin, D., & Chen, M. (2021). Topiramate, acupuncture, and BoNT-A for chronic migraine: a network meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143(5), 558-568. DOI: 10.1111/ane.13391.

- [35] Bruloy, E., Sinna, R., Grolleau, J. L., Bout-Roumazeilles, A., Berard, E., & Chaput, B. (2019). Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 143(1), 239-250. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005111.
- [36] Albanese, A., Wissel, J., Jost, W. H., Castagna, A., Althaus, M., Comes, G., Scheschonka, A., Vacchelli, M., & Jinnah, H. A. (2023). Pain Reduction in Cervical Dystonia Following Treatment with IncobotulinumtoxinA: A Pooled Analysis. *Toxins (Basel)*, 15(5), 333. DOI: 10.3390/toxins15050333.
- [37] Fasano, A., Paramanandam, V., & Jog, M. (2020). Use of AbobotulinumtoxinA in Adults with Cervical Dystonia: A Systematic Literature Review. *Toxins (Basel)*, 12(8), 470. DOI: 10.3390/toxins12080470.
- [38] Mittal, S. O., Machado, D., Richardson, D., Dubey, D., & Jabbari, B. (2018). Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. *Parkinsonism & Related Disorders*, 56, 65-69. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.019.
- [39] Liao, Y. H., Hong, C. T., & Huang, T. W. (2022). Botulinum Toxin for Essential Tremor and Hands Tremor in the Neurological Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Toxins (Basel)*, 14(3), 203. DOI: 10.3390/toxins14030203.
- [40] Bapir, R., Bhatti, K. H., Eliwa, A., García-Perdomo, H. A., Gherabi, N., Hennessey, D., Magri, V., Mourmouris, P., Ouattara, A., Perletti, G., Philipraj, J., Stamatiou, K., Trinchieri, A., & Buchholz, N. (2022). Efficacy of overactive neurogenic bladder treatment: A systematic review of randomized controlled trials. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 94(4), 492-506. DOI: 10.4081/aiua.2022.4.492.
- [41] Martina, E., Diotallevi, F., Radi, G., Campanati, A., & Offidani, A. (2021). Therapeutic Use of Botulinum Neurotoxins in Dermatology: Systematic Review. *Toxins (Basel)*, 13(2), 120. DOI: 10.3390/toxins13020120.
- [42] Nigam, P. K., & Nigam, A. (2010). Botulinum toxin. *Indian Journal of Dermatology*, 55(1), 8-14. DOI: 10.4103/0019-5154.60343.
- [43] Witmanowski, H., & Błochowiak, K. (2020). The whole truth about botulinum toxin - a review. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 37(6), 853-861. DOI: 10.5114/ada.2019.82795.

- [44] Zargarán, D., Zoller, F., Zargarán, A., Rahman, E., Woollard, A., Weyrich, T., & Mosahebi, A. (2022). Complications of Cosmetic Botulinum Toxin A Injections to the Upper Face: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Surgery Journal*, 42(5), NP327–NP336. <https://doi.org/10.1093/asj/sjac036>
- [45] Coté, T. R., Mohan, A. K., Polder, J. A., Walton, M. K., & Braun, M. M. (2005). Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(3), 407-415. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.06.011
- [46] Charles, D., Brashear, A., Hauser, R. A., Li, H. I., Boo, L. M., & Brin, M. F. (2012). Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxin A in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clinical Neuropharmacology*, 35(5), 208-214. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31826538c7
- [47] Rahman, E., Alhitmi, H. K., & Mosahebi, A. (2022). Immunogenicity to Botulinum Toxin Type A: A Systematic Review With Meta-Analysis Across Therapeutic Indications. *Aesthetic Surgery Journal*, 42(1), 106-120. DOI: 10.1093/asj/sjab058