

SERWIK-TRANDASIR, Aleksandra, KANIA, Agata, GONET, Malwina, MISZCZYK, Karolina, WŁODARCZYK-CYBULSKA, Karolina, MAJ, Patrycja, SERGIEL, Natalia, MOZER, Piotr, MATERNIA, Jakub and LAZAR, Michał. Wide range applications of botulinum toxin in medicine - literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;45(1):203-214. eISSN 2391-8306.
<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.014>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45315>
<https://zenodo.org/record/8273378>

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: 24.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 22.08.2023. Published: 24.08.2023.

Wide range applications of botulinum toxin in medicine - literature review Szerokie zastosowanie toksyny botulinowej w medycynie- przegląd literatury

Aleksandra Serwik-Trandasir

<https://orcid.org/0009-0005-7671-889X>

a.serwiktrandasir@gmail.com

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,

Agata Kania

<https://orcid.org/0009-0008-2685-5126>

agata.kania95@gmail.com

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,

Malwina Gonet

<https://orcid.org/0009-0008-8254-8681>

malwina.k.gonet@gmail.com,

Poznan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Poznan, Poland

Karolina Miszczyk

<https://orcid.org/0009-0005-4210-489X>

karolinamiszczyk23@gmail.com

Nowodworskie Centrum Medyczne, Nowy Dwór Mazowiecki

Karolina Włodarczyk-Cybulska

<https://orcid.org/0009-0004-8600-0040>

kwlodarczykcybulska@gmail.com

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Patrycja Maj

<https://orcid.org/0009-0008-4867-1715>

patym2381@gmail.com

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Natalia Sergiel

<https://orcid.org/0000-0003-3253-4800>

natalia.sergiel@gmail.com

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Piotr Mozer

<https://orcid.org/0009-0009-2529-4117>

piotrmozer23@gmail.com

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Jakub Maternia

<https://orcid.org/0009-0004-4535-7211>

jj.maternia@onet.pl

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Michał Lazar

<https://orcid.org/0009-0004-9470-1955>

lazamicha@gmail.com

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2. im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie.

Abstract

Introduction and purpose :

Botulinum toxin is one of the most dangerous natural toxins. Botulinum toxin poisoning causes botulism. Botulism is a set of systemic symptoms resulting from flaccid muscle paralysis. The first symptomatology of toxin poisoning was described at the beginning of the 19th century. After more than 200 years, botulinum toxin is associated primarily with aesthetic medicine treatments, where it is used to temporarily improve the appearance, mainly by reducing mimic wrinkles.

Aim of the study:

The aim of the study is to collect information available in PubMed, Google Scholar, academic textbooks and characteristics of botulinum toxin medicinal products, especially regarding its wide

use, mechanism of action, adverse events and contraindications. As a result, the presentation of the versatile use of botulinum toxin as a medicinal product in many fields of medicine.

Brief description of the state of knowledge:

Botulinum toxin is produced by the anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*. Its mechanism of action consists in flaccid muscle paralysis. Most preparations with botulinum toxin are only registered for strictly defined aesthetic medicine treatments. Other registered indications for the use of medicinal products with botulinum toxin include overactive bladder, various types of spasticity and prevention of headaches. In addition, in medicine, botulinum toxin is commonly used off-label.

Summary:

Botulinum toxin is widely used not only in aesthetic medicine. Intramuscular injections of botulinum toxin are successfully used in various fields of medicine, such as: urology, neurology, ophthalmology, gastroenterology, dermatology, gynecology, otolaryngology, dentistry and even psychiatry.

keywords: botulinum toxins; botulism; treatment;

Wprowadzenie:

Toksyna botulinowa jest jedną z najsilniejszych naturalnych toksyn. W przebiegu zatruciem toksyną dochodzi do zespołu ogólnoustrojowych objawów wynikających z wiotkiego porażenia mięśni. Pierwszą symptomatologię zatrucia toksyną opisano na początku XIX wieku. Po przeszło 200 latach toksyna botulinowa kojarzona jest przede wszystkim z zabiegami medycyny estetycznej, gdzie stosuje się ją w celu przejściowego poprawienia wyglądu głównie poprzez redukcję zmarszczek mimicznych. Większość preparatów z toksyną botulinową posiada jedynie rejestrację do ściśle określonych zabiegów medycyny estetycznej. Z innych zarejestrowanych wskazań do zastosowania produktów leczniczych z toksyną botulinową są schorzenia urologiczne pod postacią pęcherza nadreaktywnego, różnego typów spastyczności oraz profilaktyka bólów głowy. Ponadto, w medycynie toksyna botulinowa jest powszechnie stosowana poza rejestracją tzw „off label”.

Cel pracy:

Celem pracy jest zebranie informacji o toksynie botulinowej, szczególnie dotyczących jej szerokiego zastosowania, mechanizmu działania, zdarzeń niepożądanych i przeciwwskazań. A

rezultacie przedstawienie wszechstronnego zastosowania toksyny botulinowej jako produktu leczniczego w wielu dziedzinach medycyny.

Metody:

Przegląd materiałów o toksynie botulinowej i jej zastosowaniu dostępnych w PubMed, Google Scholar, podręcznikach akademickich oraz charakterystykach produktów leczniczych.

Opis stanu wiedzy

Rys historyczny:

W 1817r. Niemiecki naukowiec Justin Kerner opisał dokładną symptomatologię zatrucia toksyną wyekstrahowaną z zepsutych kiełbas. Po kilkudziesięciu latach w 1897r. Mikrobiolog Emil Pierre Marie van Enmergem wyizolował bakterię odpowiedzialną za produkcję jadu kiełbasianego. Pierwsze udokumentowane zastosowanie terapeutyczne toksyny botulinowej pod zanotowano dopiero w roku 1977r. kiedy to dr Alan B. Scott przeprowadził pilotażowe badanie wykonując iniekcje oczyszczonej toksyny do mięśni zewnątrzgałkowych celem leczenia zezów. FDA dopuściła zastosowanie toksyny botulinowej w terapii zezów w 1989r., co doprowadziło do gwałtownego wzrostu badań nad BoNT oraz rozszerzenia wskazań do jej zastosowania [1,2]. Już w 1990r. Amerykańska Akademia Neurologii zaprezentowała raport o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania toksyny botulinowej w leczeniu dystonii i kurczu połowiczego twarzy. W Irlandii w 1997r. Zarejestrowano iniekcje toksyny botulinowej A w leczeniu stopy końsko szpotawej u chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym. [8,9,10]

Toksyna botulinowa

Toksyna botulinowa to jedna z najsilniejszych naturalnych toksyn, która produkowana jest przez bezwzględnie beztlenowe laseczki *Clostridium botulinum*. Spory *C.botulinum* występują w glebie oraz akwenach wodnych na całym świecie. Wyróżnia się 7 serotypów BoNT: A, B, C1, D, E, F, G z nich zatrucia u ludzi wywołują A, B, E, F. [3,4] W zastosowanie terapeutycznym aktualnie wykorzystuje się serotyp A oraz serotyp B. Należy nadmienić, że aktualnie jedynym wskazaniem do stosowania preparatów zawierających BoNT typu B jest leczenie dystonii szyjnej u osób dorosłych. [10,19]

Zatrucie jadem kiełbasianym powoduje zespół ogólnoustrojowych objawów klinicznych nazywanych botulizmem. Wyróżnia się 4 postaci botulizmu: pokarmową, niemowlęcą, przyranną oraz jatrogenną. Do zatrucia dochodzi najczęściej drogą pokarmową. Postać pokarmowa powstaje w wyniku spożycia produktów zawierających formy przetrwalnikowe *C.botulinum* -są to przede

wszystkim pasteryzowane przetwory spożywcze produkowane w warunkach domowych oraz przeterminowana lub nieprawidłowo przechowywana żywność np. konserwy mięsne i rybne (postać pokarmowa). Pokarm zanieczyszczony toksyną ma niezmienny wygląd i smak a spożycie nawet małej ilości może spowodować rozwinięcie pełnoobjawowego botulizmu. Toksyna botulinowa jest ciepłochwiejna, ulega inaktywacji w temperaturze 100°C zaś spory *C.botulinium* ulegają inaktywacji w 121°C.

Postać niemowlęca jest najczęściej wynikiem podania zanieczyszczonego sporami miodu bądź połknięcia gleby lub kurzu z przetrwalnikami. Postać przyrana rozwija się poprzez zanieczyszczenie ran przetrwalnikami lub w wyniku stosowania środków odurzających pod postacią iniekcji, które również mogą być zanieczyszczone sporami *C.botulinium*. Rzadką formą botulizmu jest postać jatrogena powstająca w wyniku iniekcji zbyt dużej dawki BoNT w celach terapeutycznych. Ponadto toksyna botulinowa może być użyta w formie areozolu jako bardzo niebezpieczna broń biologiczna. [3,4,5]

Obraz kliniczny niezależnie od postaci jest podobny i wynika z wiotkiego porażenia mięśni. Objawy rozwijają się nagle i symetrycznie. Dominują objawy porażenia mięśni unerwianych przez opuszkę takie jak podwójne widzenie, zaburzenia mowy, dysfagia oraz dysfonia. W ponad 90% przypadków występuje kserostomia. Ponadto, często opisywane są objawy takie jak nadmierne zmęczenie, osłabienie mięśni kończyn, ptosis i zaparcia. Nie obserwuje się natomiast podwyższonej temperatury ciała ani zaburzeń świadomości. Obraz kliniczny jest różnorodny, od łagodnego do niewydolności oddechowej. [4,5]

Toksyna botulinowa wytwarzana przez *C.botulinium* jest białkiem prekursorowym o masie 150kD zbudowanym z dwóch łańcuchów (łańcuch lekki i ciężki) połączonych ze sobą wiązaniem disiarczkowych. Łańcuch lekki wykazuje aktywność endopeptydazy cynkowej. Toksyna połączona jest z nietoksycznymi białkami, które chronią ją przed enzymami trawiennymi. Poprzez połączenie się łańcucha ciężkiego z receptorami neuronów ruchowych dochodzi do endocytozy cząsteczki toksyny gdzie następnie dochodzi do zahamowanie uwalniania acetylocholinę poprzez proteolityczne rozszczepienie kompleksu białkowego SNARE5 przez łańcuch lekki toksyny. Białka docelowe kompleksu SNARE5 są różne dla poszczególnych serotypów. BT-A rozszczepia SNAP-25, które jest białkiem związanym z synaptosomami, zaś BT-B rozszczepia białko błonowe związane z pęcherzykami -synaptobrewinę II (VAMP). Rozszczepienie kompleksu białkowego SNARE uniemożliwia połączenie się pęcherzyka acetylocholinę z wewnętrzną powierzchnią błony komórkowej przez co nie dochodzi do fuzji pęcherzyków i uwolnienia acetylocholinę do przestrzeni synaptycznej. Klinicznie proces ten objawia się porażeniem wiotkim mięśnia. [3,4,6,7]

ZASTOSOWANIE

Medycyna estetyczna

Dziś toksyna botulinowa przede wszystkim kojarzy się z zabiegami medycyny estetycznej gdzie stosowana jest w celu przejściowej redukcji zmarszczek mimicznych. W Polsce dostępnych jest 8 produktów handlowych z toksyną botulinową lecz nie każdy posiada takie same zarejestrowane wskazania do użycia. Neurotoksynę można stosować w celu tymczasowego porażenia mięśni odpowiedzialnych za postawanie zmarszczek: pionowych między brwiami (tzw. lwia zmarszczka), poziomych czoła oraz tzw. kurzych łapek czyli zmarszczek okolicy bocznego kąta oka. Efekt utrzymuje o się do pełnej odbudowy czynności płytki nerwowo-mięśniowej jest to czas około 3-4 miesiące od wstrzyknięcia.[11,12,13,14,15]

Ponadto, off label toksynę botulinową stosuje się w celu redukcji uśmiechu dziąsłowego, uniesienia brwi, powiększenia szpary powiekowej, redukcji zmarszczek powieki dolnej oraz w tzw. brodzie brukowanej [16,17,18]. Pierwsze efekty widoczne są już po 2-3 dniach od iniekcji, pełny efekt działania widoczny jest po ok. 4 tygodniach. W medycynie estetycznej toksyna botulinowa sprawdza się również w leczeniu nadpotliwości pach oraz innych okolic ciała. [12]

Neurologia

Toksyna botulinowa jest szeroko stosowana w neurologii. Od lat dziewięćdziesiątych toksynę botulinową wykorzystuje się w terapii dystonii i połowiczego kręczy twarzy. [10,35] Neurotoksyna stosowana jest w leczeniu objawowym zaburzeń spastycznych: takich jak spastyczność mięśni kończyny górnej oraz stawu skokowego u osób dorosłych po udarach, spastyczność stawu skokowego u pacjentów do 2 r.ż z mózgowym porażeniem dziecięcym. Botulinę stosuje się także w blefarospazmie i idiopatycznym kręczy karku. [12,19,20] Dużym zainteresowaniem cieszy zastosowanie iniekcji z toksyną w profilaktyce bólów głowy u osób cierpiących na przewlekłą migrenę. W badaniach wykazano, redukcje epizodów migreny o 2 dni w miesiącu w porównaniu z placebo. Należy zaznaczyć, że zastosowanie toksyny botulinowej w migrenie jest wskazane u osób dorosłych u których ból głowy występuje co najmniej 15 dni w miesiącu z czego 8 dni wykazuje charakter migrenowy lub kiedy bóle wymagają farmakoterapii tryptanami bądź pochodnymi sporyszu. [12,19, 21,22]

Urologia

W urologii botulinę wykorzystuje się z powodzeniem w zaburzeniach czynności pęcherza moczowego pod postacią pęcherza nadreaktywnego. Iniekcje wykonuje się w obrębie mięśnia wypieracza. Poprawa kliniczna zauważalna jest w ciągu 2 tygodni. W trakcie badań jest zastosowanie botuliny w terapii wielu schorzeń urologicznych takich jak: śródmiąższowe zapalenie

pęcherza, neurogenna dyssynergia zwieracza wypieracza u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego, nieneurogenna dysfunkcja miki, przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego a także nadreaktywność wypieracza u dzieci. [12]

Okulistyka

Tak jak wspomniano we wstępie pierwsze zarejestrowane użycie botuliny dotyczyło terapii zezów. Współcześnie w okulistyce nadal wstrzykuje się botulinę A do mięśni gałkowych celem porażenia nadczynnego mięśnia i wyrównania ustawienia oczu w efekcie redukując strabismus. [1,24]

Otolaryngologia

Toksyna botulinowa jest bezpieczną i skuteczną metodą terapii wielu schorzeń otolaryngologicznych wynikających z zaburzeń mięśniowych bądź gruczołowych. Poprzez blokowanie płytki nerwowo-mięśniowej botulinę wykorzystuje się w terapii dysfonii spastycznej, dysfagii, mioklonii podniebiennych oraz w redukcji asymetrii twarzy przy porażeniu nerwu czaszkowego VII. Schorzenia otolaryngologiczne, gdzie wykorzystuje się mechanizm działania botuliny polegający na blokowaniu płytki gruczołowej to przede wszystkim: Zespół Łucji Fray, przetoki ślinowe, oporny na leczenie idiopatyczny nieżyt nosa, ślinotok i nadmierne łzawienie. Iniekcje toksyny botulinowej są leczeniem pierwszego rzutu w dystoniach krtaniowych, asymetrii twarzy oraz Zespole Łucji Fray. [25, 26].

Gastroenterologia

W gastroenterologii toksyna botulinowa jest stosowana przede wszystkim przy nadmiernym skurczu dolnego zwieracza przełyku czyli w terapii achalazji. W leczeniu szczeliny odbytu również stosuje się preparaty hamujące przewodnictwo mięśniowe celem poprawy warunków do gojenia się rany poprzez rozluźnienie napięcia zwieracza odbytu i polepszenie ukrwienia tej okolicy. [1,27,28]

Stomatologia

Zastosowanie iniekcji w mięsień żwacz jest terapią uzupełniającą podczas złożonego procesu leczenia bruxizmu. Iniekcje stosuje się w połączeniu z szynoterapią, farmakoterapią oraz fizjoterapią. Oprócz redukcji objawów bruxizmu często w skutek relaksacji mięśnia żwacza, mięsień zmniejsza się a twarz staje się bardziej owalna [29]

Ginekologia

Istnieją schorzenia ginekologiczne w których również można zastosować toksynę botulinową z zadowalającym efektem. Jednym z nich jest przewlekły ból sromu bez znanej przyczyny, trwający powyżej 3 miesięcy czyli wulwodynia.. [30]

Botulina jest też skuteczną metodą w terapii przewlekłych bólów miednicy mniejszej. Wykazano, że iniekcje z toksyną botulinową u kobiet z tą dolegliwością miało istotny wpływ na złagodzenie bólu oraz poprawę jakości życia. [31]

Dermatologia

Łysienie androgenowe jest najczęstszą przyczyną utraty włosów zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. Uważa się, że toksyna botulinowa może w przyszłości mieć zastosowanie w leczeniu łysienia androgenowego poprzez swój hamujący wpływ na TGF-beta1 (które hamuje wzrost komórek nabłonkowych w mieszkach włosowych) oraz poprzez zwiększenie ukrwienia i utleniania tkanek. Jedno z badań wykazało przyrost nowych włosów po iniekcji botuliny w owłosioną skórę głowy o 18% w stosunku do stanu wyjściowego. Aktualnie jednak, brak jest wystarczających dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność tej metody. [32, 33]. Toksyna botulinowa może mieć potencjał w łagodzeniu objawów wielu chorób dermatologicznych takich jak: łuszczyca, genodermatozy, koloidy i blizny przerostowe i wielu innych. Są to zastosowania off-label, którym aktualnie brakuje sprecyzowanych protokołów podawania toksyny. [33]

Psychiatria

Interesującym doniesieniem jest zastosowanie toksyny botulinowej w zaburzeniach psychicznych. Terapia botuliną najprawdopodobniej normalizuje aktywność ciała migdałowatego. Botulina może mieć ogromny potencjał w leczeniu wielu schorzeń psychiatrycznych w których występuje dysfunkcja tej struktury w mózgu. Wstępne badania wykazały, że iniekcje toksyny botulinowej w okolicę glabelli mogą wspomagać terapię depresji dwubiegunowej, zespołu lęku społecznego oraz zaburzeń osobowości typu borderline. [34]

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Iniekcje z toksyną botulinową są przeciwwskazane u osób ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi takimi jak miastenia gravis, zespół Lamberta-Eatona. Obwodowe neuropatie ruchowe do których należy między innymi stwardnienie zanikowe boczne, również stanowią przeciwwskazanie do stosowania toksyny botulinowej. Zabiegu z botuliną nie przeprowadza się u osób z alergią na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum oraz przy nadwrażliwości na substancje pomocnicze zawarte w produkcie leczniczym. Do zabiegów w ramach medycyny estetycznej

powinno dyskwalifikować się osoby z dysmorfia ciała. Iniekcji z toksyną botulinową nie wykonuje w miejscach z ostrym zakażeniem lub stanem zapalnym. Dlatego też w terapii schorzeń urologicznych przeciwskazaniem do zabiegu są zakażenia układu moczowego. Nie należy stosować produktów leczniczych z toksyną butolinową u ciężarnych a także u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. [12,13,36]

Działania niepożądane mogą wynikać z samej procedury podawania toksyny botuliowej. W wyniku iniekcji może dojść do powstania tymczasowego zasinienia i krwawień dlatego też należy zachować szczególną ostrożność przy kwalifikacji do zabiegu osób zaburzeniami krzepnięcia krwi. Wstrzyknięcie może powodować miejscowo ból, obrzęk, zapalenie i zakażenie a podczas zabiegów urologicznych także dysurię i krwimocz. U pacjentów z lękiem związanym z iniekcją może dojść do reakcji wazowagalnych takich jak omdlenie i przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Powikłania związane z działaniem botuliny są rzadsze od tych związanych z samą iniekcją. Najczęściej są to efekty wiotkiego paraliżu sąsiadujących mięśni, poprzez nieprawidłowo dobrane miejsce wkłucia lub podanie zbyt dużej dawki toksyny, która dyfunduje poza wybrany obszar. W medycynie estetycznej w wyniku tego może do: opadnięcia powieki (najczęściej jednostronne), asymetrii twarzy oraz podniesienia brwi. Działanie toksyny botulinowej jest przejściowe dlatego też powikłania te z czasem samoistnie ulegają regresji. Stosowanie preparatów z botuliną może powodować produkcję przeciwciał, które ją neutralizują, co może być przyczyną braku efektu terapeutycznego. Bardzo rzadko dochodzi do anafilaksji. [12,36]

Podsumowanie:

Toksyna botulinowa jest powszechnie stosowana nie tylko w medycynie estetycznej. Oprócz przejściowej redukcji zmarszczek mimicznych, botulinę wykorzystuje się w zaburzeniach czynności pęcherza moczowego, ogniskowych spastycznościach, blefarospazmie, dystonii szyjnej, połowicznym kureczu twarzy oraz w profilaktyce bólów głowy u osób cierpiących na migrenę. [12] Poza tym iniekcje domięśniowe toksyny botulinowej z powodzeniem wykorzystuje się „off label” w różnych dziedzinach medycyny takich jak: okulistyka, gastroenterologia, dermatologia, ginekologia, otolaryngologia, stomatologia a nawet psychiatria.

Author's contribution

Conceptualization, Agata Kania and Malwina Gonet; methodology, Aleksandra Serwik-Trandasir; check, Karolina Włodarczyk-Cybulska and Karolina Miszczyk; formal analysis, Piotr Mozer; investigation, Michał Lazar; resources, Karolina Włodarczyk-Cybulska; data curation, Jakub Maternia; writing - rough preparation, Agata Kania; writing - review and editing, Patrycja Maj; supervision, Natalia Sergiel; project administration, Piotr Mozer; All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Disclosures: No disclosures.

Financial support: No financial support was received.

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

Bibliografia:

1. Zbrojkiewicz, M., Lebedowska, A., & Błońska-Fajfrowska, B. B. F. B. (2018). Toksyna botulinowa w medycynie i kosmetologii–dwustuletnia historia i nowe perspektywy. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 72, 278-289.
2. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins (Basel)*. 2021 Jan 14;13(1):58. doi: 10.3390/toxins13010058. PMID: 33466571; PMCID: PMC7828686.
3. Patrick R. Murray, Michael A. Pfaller, Ken S. Rosenthal, *Mikrobiologia* wyd. Edra Urban & Partner, 2016, 373-374.
4. Heczko PB, Pietrzyk A, Wróblewska M. *Mikrobiologia lekarska* Warszawa 2016, wyd. PZWL. 133-134.
5. Szczeklik A., *Interna Szczeklika.*, wyd. Medycyna Praktyczna, 2020. „Zatrucie toksyną botulinową (botulizm, zatrucie jadem kiełbasianym)”, 2460-2461
6. Dressler, D., & Adib Saberi, F. (2005). Botulinum toxin: mechanisms of action. *European neurology*, 53(1), 3-9.
7. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev*. 2000 Apr;80(2):717-66. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717. PMID: 10747206.
8. Muthane UB. Botulinum toxin: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurologica*; 2/2006.
9. American Academy of Neurology Assessment. The clinical usefulness of botulinum toxin A in treating neurologic disorders. *Neurology* 1990; 40: 1332-1336.
10. Wolska, O., Kiebzak, W., Tomaszewski, W., Kowalski, I. M., Majewski, M., Szarek, J., & Zaborowska-Sapeta, K. (2008). Zastosowanie toksyny botulinowej w praktyce klinicznej.
11. Gąsowski, M., Guzik-Makaruk, E. M., & Kuligowska, A. (2022). Wybrane aspekty stosowania toksyny botulinowej z perspektywy prawa karnego i kryminologii. *Studia Prawnoustrojowe*, (56).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego BOTOX firmy Allergan. Dostępne online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/26784/characteristic> (dostęp 13.06.2023r.)
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letybo. Dostępne online:

- <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43731/characteristic>
(dostęp 13.06.2023r.)
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alluzience. Dostępne online:
<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42946/characteristic>
(dostęp 13.06.2023r.)
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bocuture. Dostępne online:
<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23816/characteristic>
(dostęp 13.06.2023r.)
16. Mostafa D.: A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:169-174. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.055. Epub 2017 Dec 1.
17. Przybylska, P., Morawska, A., Ortarzewska, M., & Parvanov, M. (2021). The use of botulinum toxin injection into the mentalis muscle in aesthetic medicine procedures. *Journal of Face Aesthetics*, 4(1), 58-64.
18. Siastała, P. "Metody rewitalizacji okolic oczu toksyną botulinową z punktu widzenia lekarza okulisty." *Kosmetologia Estetyczna* 1/2019/vol.8: 111-114.
19. Drożdżyńska, M., Sobieraj-Garbiak, I., Chlasta, A., & Jastrzębska, M. (2015). Toksyna botulinowa i jej zastosowanie w medycynie. *Diagn. Lab*, 51, 139-146.
20. Wheeler, A., & Smith, H. S. (2013). Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*, 306, 124-146.
21. Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N., ... & Sinclair, A. (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
22. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins (Basel)*. 2020 Dec 17;12(12):803. doi: 10.3390/toxins12120803. PMID: 33348571; PMCID: PMC7766412.
23. Kuo HC. Botulinum Toxin Brings a Light to the Shadow of Functional Urology. *Toxins (Basel)*. 2023 May 6;15(5):321. doi: 10.3390/toxins15050321. PMID: 37235356; PMCID: PMC10222981.
24. Grzybowski A. *Okulistyka*, Edra Urban & Partner, 2020: 285.
25. Dołomisiewicz, D., Lipiec, M., Mielniczek, K., & Rzepakowska, A. (2022). Toksyna botulinowa—przegląd zastosowań w otorynolaryngologii. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny*, 11(3), 30-38.
26. Rohrbach S, Junghans K, Köhler S, Laskawi R. Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis. *Head Face Med.* 2009 Oct 16;5:18. doi: 10.1186/1746-160X-5-18. PMID: 19835591; PMCID: PMC2770996.

27. Albanese A, Bentivoglio AR, Cassetta E, Viggiano A, Maria G, Gui D. Review article: the use of botulinum toxin in the alimentary tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995 Dec;9(6):599-604. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00428.x. PMID: 8824646.
28. Bielecki, K. (2006). Anal fissure. *Postępy Nauk Medycznych.*
29. Piech, P., Sudzińska, H., Pietrak, J., Koziół, M., Maślanko, M., Wilczyńska, K., ... & Łuczyk, R. (2017). Botulinum toxin in bruxism treatment. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(7), 398-411.
30. Schlaeger JM, Glayzer JE, Villegas-Downs M, Li H, Glayzer EJ, He Y, Takayama M, Yajima H, Takakura N, Kobak WH, McFarlin BL. Evaluation and Treatment of Vulvodinia: State of the Science. *J Midwifery Womens Health.* 2023 Jan;68(1):9-34. doi: 10.1111/jmwh.13456. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36533637; PMCID: PMC10107324.
31. Spruijt MA, Klerkx WM, Kelder JC, Kluivers KB, Kerkhof MH. The efficacy of botulinum toxin a injections in pelvic floor muscles in chronic pelvic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022 Nov;33(11):2951-2961. doi: 10.1007/s00192-022-05115-7. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35362767; PMCID: PMC9569307.
32. Kaiser M, Abdin R, Gaumont SI, Issa NT, Jimenez JJ. Treatment of Androgenetic Alopecia: Current Guidance and Unmet Needs. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 May 31;16:1387-1406. doi: 10.2147/CCID.S385861. PMID: 37284568; PMCID: PMC10239632.
33. Campanati, A., Martina, E., Giuliadori, K., Consales, V., Bobyr, I., & Offidani, A. (2017). Botulinum toxin off-label use in dermatology: a review. *Skin appendage disorders*, 3(1), 39-56.
34. Finzi E. Botulinum Toxin Treatment for Depression: A New Paradigm for Psychiatry. *Toxins (Basel).* 2023 May 14;15(5):336. doi: 10.3390/toxins15050336. PMID: 37235370; PMCID: PMC10224294.
35. Kozubski W, Liberski P, *Neurologia*, wyd. PZWL, wyd. II, tom 2, 322.
36. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician.* 2014 Aug 1;90(3):168-75. PMID: 25077722.