

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(4), 93-98
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN OPHTHALMOLOGY

Katarzyna Łysiak*†¹, Anna Łysiak², Barbara Maziarz³, Paulina Przywara⁴, Natalia Bogumiłło⁵, Kinga Ściurka⁶, Julia Ignacak⁷, Mikołaj Borek⁸

¹ Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Specialist Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

² Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, ul. Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

³ Independent Public Clinical Hospital named after Prof. Orłowski, Center for Postgraduate Medical Education in Warsaw, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

⁴ Ludwik Rydygier Specialist Hospital in Kraków sp. z o.o., ul. Osiedle Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków

⁵ Medical University of Lublin, al. Racławickie 1, 20-059 Lublin

⁶ University Hospital in Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 36, 31-501 Kraków

⁷ G. Narutowicz Municipal Specialist Hospital, ul. Prądnicka 35-37, 31-202 Kraków

⁸ Stefan Żeromski Specialist Hospital SP ZOZ in Kraków, ul. Osiedle Na Skarpie 66, 31-913 Kraków

† - contributed equally

* Correspondence, e-mail: kas.lysiak@gmail.com

Received: 17.07.2024/ Accepted: 14.10.2024/ Published: 13.12.2024

ABSTRACT

Botulinum toxin is an exotoxin produced by the anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*. It is one of the most potent neurotoxins known and used in medicine. Its versatile use covers various fields of medicine, including ophthalmology. Botulinum toxin is widely used in ophthalmology for both therapeutic and aesthetic purposes. Thanks to its mechanism of action of inhibiting the release of acetylcholine, it leads to muscle paresis and inhibition of the function of the exocrine glands. This makes it effective in treating such conditions as, for example, strabismus, nystagmus, epiphora, and eyelid spasm. On the other hand, in aesthetic medicine it is used to reduce "crow's feet". The properties of botulinum toxin make it a beneficial therapeutic tool used in ophthalmology. Studies show its effectiveness in treating various ocular muscle dysfunctions and excessive tearing. The purpose of this article is to discuss the current indications and potential uses of botulinum toxin in ophthalmology.

KEYWORDS: botulinum toxin; ophthalmology; strabismus; tearing; eyelid spasm.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Toksyna botulinowa to neurotoksyna wytwarzana przez beztlenową Gram-dodatnią bakterię *Clostridium botulinum*, która występuje w formie laseczek wytwarzających przetrwalniki. Bakteria inaczej nazywana jest laseczką jadu kielbasianego - została po raz pierwszy zidentyfikowana na przetomie XVIII/XIX wieku w związku z zatruciami pokarmowymi po spożyciu skażonych produktów mięsnych, szczególnie kielbas. Toksyna botulinowa jest uznawana za jedną z najbardziej śmiertelnych (letalnych) toksyn spośród dotychczas poznanych; wywołuje botulizm, który nieleczony prowadzi do śmierci (dawka śmiertelna toksyny to tylko 1-3 ng na kilogram masy ciała). Istnieje kilka postaci botulizmu, zależnych od drogi wniknięcia toksyny

do organizmu:

1. Botulizm pokarmowy to najczęstsza forma, związana ze spożyciem żywności skażonej toksyną botulinową, najczęściej źle zakonserwowanych produktów, takich jak konserwy domowe, mięsa, ryby lub miód. Objawy obejmują nudności, wymioty, biegunkę, a później paraliż mięśni.

2. Botulizm przyranny rozwija się, gdy bakterie dostaną się do rany i tam wytwarzają toksynę. Objawy są podobne do pokarmowej formy, ale rozwijają się wolniej.

3. Botulizm niemowląt dotyczy dzieci poniżej 1. roku życia, które spożyły przetrwalniki bakterii, np. z miodu. Przetrwalniki rozwijają się w jelitach i produkują toksynę. Objawy obejmują zaparcia, osłabienie mięśni,

trudności z ssaniem oraz wiotkość.

4. Botulizm jelitowy u dorosłych to rzadka forma związana z kolonizacją jelit u osób z zaburzoną mikroflorą jelitową (np. po długotrwałej antybiotykoterapii).

5. Botulizm jatrogeniczny wynika z nadmiernej dawki toksyny podanej w celach leczniczych, np. w medycynie estetycznej lub neurologii. Może prowadzić do osłabienia mięśni w miejscu wstrzyknięcia, a w cięższych przypadkach mogą wystąpić ogólnoustrojowe objawy toksyczne.

6. Rzadziej występują: botulizm inhalacyjny, związany z wdychaniem toksyny (np. w laboratoriach), oraz teoretycznie możliwy botulizm związany z bioterroryzmem.

Każda postać botulizmu wymaga szybkiej interwencji medycznej, w tym podania antytoksyny oraz wsparcia oddechowego w ciężkich przypadkach [1].

W ciągu kilkudziesięciu ostatnich lat na podstawie wielu badań toksyna botulinowa znalazła zastosowanie w medycynie. Obecnie wykorzystywana jest do celów terapeutycznych niemal w każdej dziedzinie medycyny, a najbardziej popularna jest w medycynie estetycznej. Jako pierwsi toksynę botulinową do celów leczniczych wykorzystali w 1963 r. A. Scott i Edward Schantz do leczenia zęza. Do użytku klinicznego została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 1989 r. Toksyna botulinowa występuje pod postacią 8 serotypów A-H, spośród których w medycynie najpowszechniej stosowany jest serotyp A [2,3]. Po podaniu toksyny botulinowej do mięśnia dochodzi do częściowego niedowładu, co skutkuje zmniejszeniem napięcia i sztywności mięśnia. W większości przypadków toksyna botulinowa jest dobrze tolerowana, a skutki uboczne występują rzadko. Zastosowanie toksyny botulinowej w medycynie staje się coraz bardziej popularne, co daje możliwości opracowywania nowych metod leczenia [4,5].

2. Budowa i mechanizm działania

Toksyna botulinowa początkowo występuje w postaci nieaktywnego prekursora (tak zwane białko prekursorowe typu A-B). Musi on zostać przekształcony w aktywną postać, aby wykazać swoje pełne działanie neurotoksyczne. Proces aktywacji obejmuje kilka etapów, w tym proteolityczne rozszczepienie oraz oddzielenie nietoksycznych białek towarzyszących.

Toksyna botulinowa jest złożonym kompleksem białkowym zbudowanym z dwóch łańcuchów - ciężkiego (HC) i lekkiego (LC), połączonych ze sobą mostkiem dwusiarczkowym, a także z nietoksycznych białek towarzyszących. Białka towarzyszące pełnią funkcję stabilizującą toksynę i chronią ją przed degradacją w niesprzyjających warunkach. Aby toksyna mogła wykazać swoje działanie, białka te muszą zostać oddzielone [6,7]. Łańcuch ciężki umożliwia połączenie toksyny z receptorem na powierzchni cholinergicznym zakończeń nerwowych, dzięki czemu dochodzi do wnikięcia toksyny do komórki nerwowej. W kwaśnym środowisku endosomu dochodzi do rozerwania mostka disiarczkowego i odłączenia się łańcucha lekkiego od ciężkiego, co zapewnia pełną aktywność toksyny. Następnie łańcuch lekki toksyny botulinowej rozcina białko SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor) [8], co zapobiega fuzji pęcherzyków synaptycznych z błoną komórkową. Wynikiem tego procesu jest zahamowanie uwalniania do przestrzeni synaptycznej

acetylocholiny, neuroprzebieżnika odpowiadającego za przesyłanie impulsów nerwowych. Prowadzi to do tymczasowego paraliżu mięśni, co powoduje ich rozluźnienie i zmniejszenie napięcia lub do zablokowania funkcji gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Zrozumienie budowy i działania toksyny botulinowej jest kluczowe dla precyzyjnego i skutecznego jej wykorzystania w praktyce klinicznej [9,10].

2.1. Serotypy

Toksyna botulinowa występuje w kilku serotypach, które różnią się m.in. siłą działania, mechanizmem interakcji z komórkami nerwowymi oraz zastosowaniem klinicznym. Każdy z nich ma specyficzne właściwości, jednak ich mechanizm działania pozostaje taki sam. Wszystkie serotypy toksyny botulinowej działają poprzez hamowanie uwalniania acetylocholiny z zakończeń nerwowych, co prowadzi do paraliżu mięśni. Obecnie wyróżnia się siedem głównych serotypów toksyny botulinowej, oznaczanych literami od A do G. Najczęściej stosowane są serotypy A i B. Toksyna typu A jest najbardziej toksyczna i działa najdłużej. Długotrwale blokuje uwalnianie acetylocholiny, co może utrzymywać się nawet kilka miesięcy. Toksyna typu B działa krócej i jest stosowana jako alternatywa w przypadkach oporności na serotyp A. Toksyna botulinowa typu C, która wpływa na różne etapy procesu synaptogenezy, jest wykorzystywana głównie w eksperymentalnych modelach medycznych. Toksyna botulinowa typu D nie znalazła zastosowania w medycynie. Serotypy E i F działają szybciej, ale krócej niż toksyna typu A i są stosowane eksperymentalnie. Z kolei serotyp G jest najmniej poznany i wymaga dalszych badań. Różne serotypy są produkowane przez odmienne szczepy bakterii *Clostridium botulinum* oraz pokrewne gatunki: *C. botulinum* typu I i II produkują toksyny A, B, E i F, natomiast *C. botulinum* typu III - toksyny C, D, G. Inne szczepy, takie jak *C. butyricum* i *C. baratii*, mogą wytwarzać odpowiednio toksyny E i F [11].

3. Pozyskiwanie toksyny botulinowej

Proces pozyskiwania toksyny botulinowej obejmuje kilka kluczowych etapów prowadzonych w sterylnych warunkach laboratoryjnych. Rozpoczyna się od hodowli bakterii na odpowiednich pożywkach w warunkach beztlenowych, które sprzyjają ich wzrostowi i produkcji toksyny. Wydzielona toksyna jest następnie izolowana z pożywki hodowlanej za pomocą filtracji oraz wytrącania białek, w celu oddzielenia toksyny botulinowej od reszty komponentów hodowli. Kolejnym etapem jest oczyszczenie toksyny, które odbywa się przy użyciu technik chromatograficznych, co pozwala na usunięcie zanieczyszczeń bakteryjnych i uzyskanie czystego produktu, charakteryzującego się wysoką aktywnością biologiczną. Po oczyszczeniu, toksyna jest aktywowana poprzez kontrolowane cięcie proteolityczne oraz stabilizowana za pomocą białek nośnikowych, najczęściej albuminy, co chroni jej strukturę i zapewnia długotrwałą stabilność. Każda partia toksyny botulinowej poddawana jest ścisłym testom jakościowym, w tym ocenie czystości, siły działania oraz bezpieczeństwa, aby spełniała rygorystyczne standardy regulacyjne przed zastosowaniem klinicznym [12,13].

4. Zastosowanie toksyny botulinowej w okulistyce

Toksyna botulinowa znajduje szerokie zastosowanie w medycynie, a przyszłe badania mogą jeszcze bardziej zwiększyć jej potencjał terapeutyczny.

W okulistyce jest obecnie wykorzystywana w leczeniu różnych zaburzeń ruchowych, zaburzeń funkcjonowania gruczołu łzowego oraz w celu redukcji zmarszczek okolicy oczu. W kolejnych podpunktach omówione zostaną głównie jej zastosowania [10].

4.1. Zez

Zez jest to choroba polegająca na nieprawidłowym ustawieniu gałek ocznych, wynikającym np. z osłabienia mięśni. U dzieci może objawiać się niedowidzeniem, natomiast u dorosłych podwójnym widzeniem. Leczenie zezu za pomocą toksyny botulinowej jest jednym z jej najważniejszych zastosowań w okulistyce. Jako pierwszy wykorzystał ją w tym celu A. Scott, co już zostało wspomniane we wstępie. Terapia polega na podaniu toksyny botulinowej do określonego mięśnia pod kontrolą EMG. Jeżeli EMG nie jest dostępne, można przeprowadzić bezpośrednią iniekcję po otwarciu spojówki w warunkach sali operacyjnej [10,14,15].

Przed podjęciem leczenia toksyną botulinową warto być świadomym istniejących rozbieżności co do skuteczności tej metody. Nie ma jednoznacznej pewności co do tego, czy toksyna botulinowa może zastąpić operację w leczeniu pewnych typów zezu, ze względu na niską jakość i brak wystarczających badań potwierdzających jej skuteczność. Niektóre badania wskazują na brak statystycznej różnicy w skuteczności tych procedur. Jednakże z uwagi na niskie ryzyko powikłań po zastosowaniu toksyny, procedura może być rozważana do leczenia pacjentów, u których operacja jest aktualnie niemożliwa do przeprowadzenia [16,17]. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego toksynę botulinową wykorzystuje się w leczeniu zezu zbieżnego i rozbieżnego o małym i średnim kącie, zezu resztkowego o małym kącie utrzymującego się po operacji u chorych z widzeniem obuocznym, ostrego zezu porażennego oraz w leczeniu adjuwantowym po operacji zezu o dużym kącie.

Efekt działania toksyny botulinowej uwidacznia się po trzech, czterech dniach i utrzymuje się kilka miesięcy. Kolejne iniekcje toksyny botulinowej wydłużają czas jej działania, a kąt resztkowy po każdej procedurze często maleje. Jest to argument za tym, aby powtarzać zabieg u pacjentów bez potencjału widzenia obuocznego. Można to wykonywać u dorosłych, u których zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym, natomiast u dzieci wymagane jest znieczulenie ogólne. Wielokrotne jego zastosowanie mogłoby wywołać zaburzenia behawioralne [17].

4.2. Oczopląs

Oczopląs to zaburzenie polegające na mimowolnych, niekontrolowanych ruchach gałek ocznych. Często prowadzi do obniżenia ostrości wzroku oraz nieprawidłowego ułożenia głowy, które pacjent przyjmuje w celu zredukowania objawów [18]. Toksyna botulinowa ma swoje zastosowanie w leczeniu m.in. oczopląsu nabytego. Terapia polega na podaniu toksyny bezpośrednio do mięśni prostych lub w okolicę pozagałkową (ta droga podania wymaga większej dawki). Według badań iniekcja pozagałkowa skutkuje poprawą ostrości wzroku u większości

pacjentów. Jednakże mogą wystąpić również poważne działania niepożądane, takie jak: całkowita oftalmoplegia, opadanie powiek i zez.

Aby osiągnąć wymagane rezultaty iniekcje toksyny botulinowej należałoby powtarzać co kilka miesięcy. Nie ma jednak wyników badań, które wskazywałyby na trwałą poprawę [14,19,20].

4.3. Kurcz powiek (blefarospazm)

Kurcz powiek należy do dystonii ogniskowych i jest to zaburzenie ruchowe, które polega na mimowolnym, zwykle obustronnym skurczu mięśnia okrężnego oka, prowadzącym do niekontrolowanego zamykania powiek. Stan ten występuje głównie u kobiet, po 50 roku życia. Kurcz powiek można podzielić na dwie postaci w zależności od charakteru skurczu mięśni okrężnych oka. Skurcze mogą być krótkotrwałe, objawiające się częstym mruganiem, lub długotrwałe, prowadzące do silnego zaciskania szpary powiekowej. W przypadku długotrwałego kurczu, powstaje ryzyko ślepoty czynnościowej [14].

Schorzeniu często towarzyszą inne obawy takie jak: światłowstręt, suchość oka, dolegliwości bólowe, uczucie piasku pod powiekami oraz objawy depresyjne. Charakterystycznym objawem są także tiki sensoryczne, które chwilowo zmniejszają nasilenie objawów dystonii. Przykładami tików sensorycznych mogą być dotyk okolicy oczu, przecieranie brwi, mówienie.

Leczenie kurczu powiek za pomocą toksyny botulinowej polega na podawaniu jej do mięśnia okrężnego oka unikając środkowej części powieki górnej, gdyż może spowodować to jej opadanie. Efekt leczenia utrzymuje się około 12 tygodni, po czym należy powtórzyć dawkę. Nie zaleca się częstszego podawania, ponieważ może rozwinąć się oporność na lek [21-23]. Niemniej jednak, dzięki postępom w uzyskiwaniu bardziej oczyszczonych form toksyny, podejmuje się obecnie próby częstszego podawania preparatu [24].

4.4. Nadmierne łzawienie (epifor), „zespół krokodylich łez”

Zespół krokodylich łez, nazywany inaczej zespołem Bogorada lub łzawieniem smakowym, jest spowodowany idiopatycznym lub urazowym porażeniem nerwu twarzowego. Przyczyną może być porażenie Bella, uraz czy na przykład operacja. Skutkiem jest nieprawidłowe unerwienie gruczołu łzowego, co objawia się nadmiernym wydzielaniem łez po stymulacji smakowej, np. przez żucie, mówienie. Nadmierne łzawienie może powodować niewyraźne widzenie, podrażnienie okotogałkowe lub nawet zakłopotanie społeczne, co obniża jakość życia pacjentów [25].

Zespół należy różnicować z takimi schorzeniami jak przewlekłe zapalenie woreczka łzowego, zapalenie spojówek, niedrożność dróg łzowych lub z obecnością ciała obcego w spojówce [26].

Leczenie polega na podaniu toksyny botulinowej do gruczołu łzowego. Wyróżnia się dwie drogi podania, przezspojówkowo do płata powiekowego gruczołu łzowego lub przezskórnie do płata oczodołowego. Badania wykazują, że podanie przezspojówkowe jest preferowane ze względu na mniejsze ryzyko powikłań oraz możliwość zastosowania mniejszej dawki. Maksymalny efekt

działania toksyny botulinowej manifestuje się zwykle pod koniec pierwszego tygodnia po pierwszej dawce, utrzymując się przez okres około 3-6 miesięcy. Następnie istnieje możliwość powtórzenia dawki. W celu monitorowania skuteczności leczenia oraz efektu terapeutycznego, przydatny może być test Shrimera. Potencjalnymi powikłaniami po zastosowaniu terapii mogą być opadanie powiek, suchość oczu, podwójne widzenie, krwaki powiek [25,27].

4.5. Podwinięcie powieki (entropion)

Entropion to patologiczne wywinięcie powieki do wewnątrz, które zazwyczaj związane jest z procesem starzenia, ale może również mieć charakter wrodzony, wynikać ze stanu zapalnego lub stanowić powikłanie po operacji chirurgicznej. Z reguły dotyka częściej kobiet niż mężczyzn i manifestuje się poprzez nadmierną produkcję łez, uczucie dyskomfortu i obecności obcego ciała. Skutkiem wywinięcia powieki mogą być uszkodzenia rogówki przez stałe drażnienie jej powierzchni przez rzęsy [14].

Zalecanym postępowaniem terapeutycznym w przypadku entropionu jest interwencja chirurgiczna. Toksynę botulinową stosuje się w sytuacjach kiedy przeprowadzenie operacji jest niemożliwe, na przykład z powodu występowania chorób współistniejących, lub aby zminimalizować objawy w trakcie oczekiwania na zabieg i zapobiec powikłaniom rogówkowym. Toksynę podaje się podskórnie w trzech miejscach poniżej brzoju rzęs dolnej powieki. Efekt pojawia się szybko - już w ciągu jednej doby, a średni czas działania wynosi około 12,5 tygodnia. Czas działania toksyny jest odwrotnie proporcjonalny do stopnia zwiotczenia dolnej powieki. A więc zastosowanie toksyny to skuteczne lecz tymczasowe leczenie entropionu. Liczba powikłań po leczeniu jest minimalna i nie wpływa negatywnie na rezultaty operacji przeprowadzanej jako następny krok terapeutyczny [28-30].

4.6. Niedomykalność szpary powiekowej (lagophthalmos)

Lagophthalmos to stan charakteryzujący się częściowym lub całkowicie nieprawidłowym zamknięciem powiek, którego najczęstszą przyczyną jest porażenie nerwu twarzowego. Tego rodzaju zaburzenie może prowadzić do rozwoju keratopatii z ekspozycji, co stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia, mogące skutkować nawet utratą zdolności widzenia. Z tego powodu konieczne jest szybkie rozpoczęcie leczenia w celu zapobiegania powikłaniom [31].

Opadanie powiek, zwykle traktowane jako niepożądany efekt toksyny botulinowej, może w rzeczywistości stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w niedomykalności szpary powiekowej. Jest to alternatywna metoda leczenia w stosunku do interwencji chirurgicznych. Iniekcje podawane są do mięśnia dźwigacza powieki górnej, a efekt terapeutyczny staje się zauważalny po kilku dniach i utrzymuje się przez okres do trzech miesięcy. Dzięki kontrolowanemu opadaniu powiek, powierzchnia oka jest skutecznie zabezpieczona, co zmniejsza ryzyko powikłań rogówkowych oraz ogranicza konieczność stosowania sztucznych łez. Procedura jest ogólnie bezpieczna i charakteryzuje się niewielką liczbą skutków ubocznych, z których najczęstszym jest przejściowe podwójne widzenie ustępujące samoistnie [32,33].

4.7. „Kurze łapki”

Kurze łapki to zmarszczki okołoooczodołowe odchodzące od bocznego kąta oka, powstające w wyniku działania mięśnia okrężnego oka podczas mimiki, takiej jak uśmiechanie się czy mruganie. Zastosowanie toksyny botulinowej do ich redukcji jest jednym z popularnych zabiegów w medycynie estetycznej. Przeprowadzenie badania przed procedurą ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia bezpieczeństwa i precyzji zabiegu. Indywidualne dostosowanie terapii do potrzeb pacjenta jest kluczowe dla osiągnięcia oczekiwanych efektów. Aby skutecznie leczyć "kurze łapki", zazwyczaj konieczne jest podanie 3-4 wstrzyknięć toksyny botulinowej w mięsień okrężny oka. Efekt wygładzenia skóry wokół oczu po podaniu botoksu jest zauważalny po kilku dniach i utrzymuje się przez kilka miesięcy. Najczęstszymi powikłaniami po takiej procedurze mogą być: opadanie powieki górnej lub opadanie warg [20,34-36].

5. Zastosowanie toksyny botulinowej w innych dziedzinach

Toksyna botulinowa znalazła również szerokie zastosowanie w innych dziedzinach medycyny i kosmetologii. Oto kilka przykładów zastosowań toksyny botulinowej:

1. Neurologia: w leczeniu różnego rodzaju dystonii, czyli mimowolnych skurczów mięśni; w redukowaniu nadmiernego napięcia mięśni u pacjentów z porażeniem mózgowym, stwardnieniem rozsianym oraz po udarach oraz w leczeniu migren przewlekłych w celu zapobiegania dolegliwościom bólowym.

2. Urologia: w leczeniu nadreaktywnego pęcherza moczowego - toksyna wstrzykiwana do mięśni pęcherza pomaga w ich rozluźnieniu i zmniejsza częstotliwość oddawania moczu.

3. Dermatologia i medycyna estetyczna: redukcja zmarszczek mimicznych zwłaszcza na czole, w okolicach oczu (kurze łapki) i między brwiami (lwia zmarszczka). W niektórych przypadkach toksyna botulinowa może być stosowana do korekcji asymetrii twarzy, np. spowodowanej porażeniem nerwu twarzowego.

4. Stomatologia: toksyna botulinowa może być używana do leczenia nadmiernego napięcia mięśni szczękowych, a także do redukcji bólu związanego z zabiegami stomatologicznymi.

5. Gastroenterologia: leczenie achalazji przełyku, czyli zaburzenia przetykania wynikającego z dysfunkcji dolnego zwieracza przełyku

6. Laryngologia: leczenie spastyczności strun głosowych - toksyna botulinowa zmniejsza nadmierne napięcie mięśni wokół strun głosowych.

7. Toksyna botulinowa może być również wykorzystywana w leczeniu nadmiernej potliwości, nadmiernego ślinotoku, czy zaburzeń żucia i połykania [4].

6. Podsumowanie

Podsumowując, toksyna botulinowa stanowi wartościowe narzędzie w terapii wielu schorzeń okulistycznych oraz w poprawie wyglądu skóry w okolicach oczu. Zrozumienie mechanizmu jej działania oraz

stosowanie jej przy odpowiednim doświadczeniu pomaga osiągnąć wymagane efekty oraz zminimalizować skutki uboczne. W dalszych badaniach oraz praktyce klinicznej należałoby kontynuować odkrywanie możliwości wykorzystania toksyny botulinowej w okulistyce. Pozwoli to na jeszcze bardziej efektywne i bezpieczne leczenie różnych schorzeń oczu w przyszłości.

Wkład autorów: opracowanie koncepcji, K.Ł., A.Ł.; metodologia, A.Ł., B.M.; walidacja P.P., N.B., K.Ł.; proces badawczy, A.Ł., K.Ł., P.P., N.B., M.B., B.M., J.I., K.Ś.; materiały A.Ł., K.Ł., B.M., P.P., M.B., K.Ś., J.I., N.B.; zasoby, B.M., K.Ł.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, A.Ł., K.Ł., P.P., N.B., M.B., B.M., J.I., K.Ś.; recenzja i redakcja, K.Ł.; wizualizacja A.Ł., B.M.; nadzór A.Ł., K.Ł. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Bibliografia:

1. Sobel, J. Botulism. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, 1167-1173. DOI: 10.1086/444507
2. Wan, M.J.; AlShaker, S.; Hunter, D G. Use of Botulinum Toxin in Ophthalmology. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2021**, *263*, 147-160. DOI: 10.1007/164_2019_325
3. Dressler, D.; Adib Saberi, F. Botulinum Toxin: Mechanisms of Action. *Eur. Neurol.* **2005**, *53*, 3-9. DOI: 10.1159/000083259
4. Nigam, P. K.; Nigam, A. Botulinum toxin. *Indian J. Dermatol.* **2010**, *55*, pp. 8-14. DOI: 10.4103/0019-5154.60343
5. Dutta, S.R.; Passi, D.; Singh, M.; Singh, P.; Sharma, S.; Sharma, A. Botulinum toxin the poison that heals: A brief review. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* **2016**, *7*, 10-16. DOI: 10.4103/0975-5950.196133
6. Lam, K.H.; Jin, R. Architecture of the botulinum neurotoxin complex: a molecular machine for protection and delivery. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2015**, *31*, 89-95. DOI: 10.1016/j.sbi.2015.03.013
7. Montal, M. Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 591-617. DOI: 10.1146/annurev.biochem.051908.125345
8. Breidenbach, M.A.; Brunger, A.T. Substrate recognition strategy for botulinum neurotoxin serotype A. *Nature.* **2004**, *432*, 925-929. DOI: 10.1038/nature03123
9. Dressler, D.; Saberi, F.A.; Barbosa, E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq. Neuropsiquiatri.* **2005**, *63*, 180-185. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000100035
10. Dutton, J.J.; Fowler, A.M. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* **2007**, *52*, 13-31. DOI: 10.1016/j.survophthal.2006.10.003
11. Gregory, S.; Acharya, K.R. A Comprehensive Structural Analysis of Clostridium botulinum Neurotoxin A Cell-Binding Domain from Different Subtypes. *Toxins (Basel).* **2023**, *15*, Art. No: 92. DOI: 10.3390/toxins15020092
12. Montecucco, C.; Molgó, J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 274-279. DOI: 10.1016/j.coph.2004.12.006
13. Simpson, L. L. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2004**, *44*, 167-193. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121554
14. Leszczynska, A.; Nowicka, D.; Pillunat, L.E.; Szepietowski, J.C. Five decades of the use of botulinum toxin in ophthalmology. *Indian J. Ophthalmol.* **2024**, *72*, 789-795. DOI: 10.4103/IJO.IJO_1030_23
15. Binenbaum, G.; Chang, M.Y.; Heidary, G.; Morrison, D.G.; Trivedi, R.H.; Galvin, J.A.; Pineles, S.L. Botulinum Toxin Injection for the Treatment of Strabismus: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **2021**, *128*, 1766-1776 DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.05.009
16. Bort-Martí, A.R.; Rowe, F.J.; Ruiz Sifre, L.; et al. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2023**, *3*, Art. No: CD006499. DOI: 10.1002/14651858.CD006499.pub5
17. Medicine after the diploma. Available online: https://podyplomie.pl/okulistyka/38666,ortoptyka-zastosowanie-toksyny-botulinowej-i-bupiwakainy-w-leczeniu-roznych-typow-zeza?page=4&srsltid=AfmBOoru2GCUBOa_CRUVfqVqCHgmhl-vByJx4T8btQkVyFWN9TyGLf8j (accessed 07.07.2024)
18. Sabetti, L.; Guetti, F.; Pomanti, V.; Murano, G. Botulinum Toxin for the Treatment of Nystagmus Associated with Exotropia. *Open J. Ophthalmol.* **2022**, *12*, Art. No: 4. DOI: 10.4236/ojoph.2022.124036
19. Venturi, N.; Adams, G.; Theodorou, M. The Use of Botulinum Toxin in a Case of Acquired Periodic Alternating Nystagmus. *Br. Ir. Orthopt. J.* **2021**, *17*, 85-90. DOI: 10.22599/bioj.170
20. Başar, E.; Arıç, C. Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology. *Turk. J. Ophthalmol.* **2016**, *46*, 282-290. DOI: 10.4274/tjo.57701
21. Schinwelski, M. Blepharospasm - from diagnosis to proper treatment. *OphthaTherapy.* **2019**, *6(1)*, 43-50. DOI: 10.24292/01.OT.300319.07
22. Hellman, A.; Torres-Russotto, D. Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **2015**, *8*, 82-91. DOI: 10.1177/1756285614557475
23. Scott, A.B.; Fahn, S.; Brin, M.F. Treatment of strabismus and blepharospasm with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine (Baltimore).* **2023**, *102*, Art. No: e32374. DOI: 10.1097/MD.00000000000032374
24. Dressler, D.; Pan, L.; Saberi, F.A. Antibody-induced failure of botulinum toxin therapy: re-start with low-antigenicity drugs offers a new treatment opportunity. *J. Neural. Transm. (Vienna).* **2018**, *125*, 1481-1486. DOI: 10.1007/s00702-018-1911-3
25. Alsuhaibani, A.H.; Eid, S.A. Botulinum toxin injection and tear production. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **2018**, *29*, 428-433. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000506

26. Pattanayak, S.; Sharma, P.K.; Samikhya, S.; et al. Transconjunctival botulinum toxin injection into the lacrimal gland in crocodile tears syndrome. *Indian J. Ophthalmol.* **2022**, *70*, 1339-1342. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2909_21
27. Lima-Fontes, M.; Leuzinger-Dias, M.; Falcão-Reis, F.; Sousa, C. Injection of Botulinum Toxin A in the Lacrimal Gland for Treatment of Epiphora in Crocodile Tears Syndrome - A Case Report. *Int. Med. Case Rep. J.* **2022**, *15*, 537-542. DOI: 10.2147/IMCRJ.S379024
28. Deka, A.; Saikia, S.P. Lower lid entropion correction with botulinum toxin injection. *Oman J. Ophthalmol.* **2010**, *3*, 158-159. DOI: 10.4103/0974-620X.71909
29. Steel, D.H.; Hoh, H.B.; Harrad, R.A.; Collins, C.R. Botulinum toxin for the temporary treatment of involuntal lower lid entropion: a clinical and morphological study. *Eye (Lond).* **1997**, *11*, 472-475. DOI: 10.1038/eye.1997.128
30. Carruthers, J.; Stubbs, H.A. Botulinum Toxin for Benign Essential Blepharospasm, Hemifacial Spasm and Age-Related Lower Eyelid Entropion. *Can. J. Neurol. Sci.* **1987**, *14*, 42 - 45. DOI: 10.1017/s0317167100026159
31. Rita, M.R.H.; Deepa, M.; Gitanjali, V.C.; Tinu, S.R.; et al. Lagophthalmos: An etiological lookout to frame the decision for management. *Indian J. Ophthalmol.* **2022**, *70*, 3077-3082. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3017_21
32. Medicine after the diploma. Available online: <https://podyplomie.pl/okulistyka/33990,mozliwosci-leczenia-niedomykalnosci-szpary-powiekowej-spowodowanej-utrwalonym-porazeniem-nerwu?srsltid=AfmBOoqxhV-w6y9wU2Y3YjEF9pysSSbWF7DQdra8k5dKA0LtRbkWg2Qf> (accessed 10.07.2024).
33. Yücel, O.E.; Artürk, N. Botulinum toxin-A-induced protective ptosis in the treatment of lagophthalmos associated with facial paralysis. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* **2012**, *28*, 256-260. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31824ee702
34. Siastała, P. Methods of revitalization of the eye area with botulinum toxin from the point of view of an ophthalmologist. *Aesthet. Cosmetol.* **2019**, *8(1)*, 111-115.
35. Naik, M.N.; Soparkar, Ch.Ns.; Murthy, R.; Honavar, S.G. Botulinum Toxin in Ophthalmic Plastic Surgery. *Indian J. Ophthalmol.* **2005**, *53*, 279-288. DOI: 10.4103/0301-4738.18915
36. Carruthers, A.; Carruthers, J.; De Boule, K. Treatment of crow's feet lines and forehead lines with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine (Baltimore).* **2023**, *102*, Art. No: e32496. DOI: 10.1097/MD.00000000000032496