

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. 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 2022;

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

Received: 05.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 22.08.2022.

Botulinum toxin (BoNT) in the correction of mimic wrinkles - the most common complications

Monika Szwed ¹, Jakub Szwed ², Michał Dzikowski ³

¹. Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

². Department of Urology, Independent Public Healthcare Center in Lubartów, Cicha 14, 21-100 Lubartów

³. 1st Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, 20-439 Lublin, Poland

Monika Szwed

<https://orcid.org/0000-0002-5711-2172> monika.pi3karska@gmail.com

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Jakub Szwed

<https://orcid.org/0000-0003-4480-4265> jszwed128@wp.pl

Department of Urology, Independent Public Healthcare Center in Lubartów, Cicha 14, 21-100 Lubartów

Michał Dzikowski

<https://orcid.org/0000-0002-4252-7308> michaldzikowski@umlub.pl

1st Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, 20-439 Lublin, Poland

Abstract:

Introduction and purpose

Botulinum toxin (BoNT) products are commonly used to treat muscle spasms such as cervical dystonia as well as to treat expression lines. Serotype A of botulinum toxin is the strongest and is used in aesthetic medicine procedures. It provides predictable results while having few side effects. Nevertheless, complications may occur, such as: ptosis of the upper eyelid, drooping eyebrows, ectropia, double vision, xerophthalmia, falling corners of the mouth, dysphagia, hoarseness, local swelling, erythema, bruising, pain at the injection site, asymmetry.

The aim of the study is to discuss the most common complications after injection of the botulin toxin in the correction of mimic wrinkles.

Description of the state of knowledge

BoNT is a neurotoxin that acts on the neuromuscular junctions, inhibits the release of acetylcholine, consequently causing temporary chemical denervation. Muscle function begins to return approximately 3 months after injection and fully returns after 6 months. Comparison of clinical trials of botulinum toxin type A in aesthetic allowed for the quantification of the frequency of adverse effects: drooping eyelids (2.5%), drooping eyebrows (3.1%), disturbed eye sensation (3%) and lip asymmetry (6.9%). Complications after cosmetic botulinum toxin injections are rare, and those that do occur are usually mild and transient. These complications are technique dependent; the incidence decreases as the injection ability improves.

Summary

Side effects are rare, nevertheless, thorough knowledge of the patient's anatomy, medical history, possible complications related to the specific product and site of administration, and close monitoring are essential for safe, effective treatment and the achievement of satisfactory results.

Key-words: botulinum toxin, BoNT, wrinkles, aesthetic medicine

Wstęp i cel pracy

Toksyna botulinowa służy do blokowania sygnałów nerwowych, które powodują skurcze mięśni. Produkty zawierające toksynę botulinową są powszechnie stosowane w celu leczenia skurczów mięśni, takich jak np. dystonia szyjna, a także w celu leczenia zmarszczek mimicznych [1]. Bakteria *Clostridium botulinum* wytwarza osiem serotypów białka toksyny botulinowej (A, B, C α , C β , D, E, F i G). Serotyp A toksyny botulinowej jest najsilniejszy i jest stosowany w zabiegach medycyny estetycznej [3]. Wyróżnić możemy różne produkty toksyny botulinowej o serotypie A: onabotulinę (Botox Cosmetic, Vistabel, Vistabex i Botox Vista), abotulinę (Dysport i Azzalure), a także incobotulinę (Xeomin, Xeomeen i Bocouture). Preparaty te są zarejestrowane głównie do leczenia zmarszczek gładziny czoła. Dodatkowe wskazania w niektórych krajach obejmują leczenie bocznych zmarszczek okolicy oka, zmarszczek hiperkinetycznych twarzy i/lub zmarszczek górnej części twarzy. Powszechnie jest stosowanie toksyny botulinowej offlabel w obszarach, w których produkt nie ma oficjalnej rejestracji [2].

Wstrzykiwanie toksyny botulinowej w celu leczenia zmarszczek mimicznych twarzy jest jedną z najczęściej wykonywanych procedur z zakresu medycyny estetycznej w Stanach Zjednoczonych. Zapewnia ona przewidywalne wyniki, jednocześnie mając niewiele działań niepożądanych [3]. Mimo to, może dojść do powikłań, m.in. takich jak: opadanie powieki górnej, opadanie brwi, ektropia, podwójne widzenie, kseroftalmia, padanie kąćków ust, dysfagia, chrypka, miejscowy obrzęk, rumień, zasinienie i ból w miejscu wstrzyknięcia, asymetria [4].

Celem pracy jest omówienie najczęstszych powikłań po iniekcji toksyny botulinowej w korekcji zmarszczek mimicznych.

Opis stanu wiedzy

Toksyna botulinowa jest neurotoksyną, która działając na złącza nerwowo-mięśniowe, hamuje uwalnianie acetylocholino, w konsekwencji powodując czasowe odnerwienie chemiczne. Na poziomie komórkowym toksyna botulinowa działa poprzez rozszczepianie białka dokującego (SNAP-25) na wewnętrznej powierzchni błon neuronalnych, hamując w ten sposób fuzję pęcherzyków i uwalnianie acetylocholino [5]. Działanie toksyny botulinowej na mięśnie słabnie, gdy SNAP-25 regeneruje się; powstają nowe połączenia nerwowo-mięśniowe i kurczliwość mięśni zostaje przywrócona [3]. Funkcja mięśni zaczyna powracać po około 3 miesiącach od iniekcji i całkowicie wraca po 6 miesiącach [8,9].

Obecnie wstrzyknięcia z toksyny botulinowej są najczęściej wykonywanym nieinwazyjnym zabiegiem odmładzania górnej części twarzy. Hiperdynamiczna mimika, szczególnie górnej części twarzy, może być nie tylko niepożądana wizualnie, ale również powodować atrofię skóry i zmarszczki statyczne [7].

Podczas pandemii SARS-CoV2, przy nieustannej potrzebie noszenia maseczek, zaobserwowano wyjątkowe znaczenie górnej partii twarzy. Region ten umożliwia wyrażenie zaskoczenia, złości, czy radości. W tym kontekście odnotowano istotny wzrost liczby pacjentów poszukujących technik odmładzania tej okolicy twarzy [7].

Pełna ocena przed wdrożeniem leczenia toksyną botulinową obejmuje analizę anatomiczną i funkcjonalną umięśnienia twarzy. Takie podejście pozwala na wybór najbezpieczniejszej i najskuteczniejszej opcji leczenia zarówno u starszych pacjentów, jak i profilaktycznego leczenia u młodszych pacjentów [6].

Przy przestrzeganiu stref bezpieczeństwa i zalecanych dawek prawdopodobieństwo wystąpienia jakichkolwiek powikłań jest praktycznie zerowe. Jednak komplikacje mogą wystąpić poprzez dyfuzję toksyny do mięśni innych niż docelowe, w zależności od użytego produktu i leczonego obszaru. Może to przyczynić się do zmiany efektu klinicznego i nasilić działania niepożądane. Do czynników mających wpływ na migrację toksyny botulinowej zaliczamy: obszar aplikacji, objętość rozcieńczenia, specyficzne cechy stosowanego produktu, a także dawki i technikę aplikacji [7].

Porównano [10] 31 badań klinicznych nad toksyną botulinową typu A w zabiegach estetycznych, co umożliwiło ilościowe określenie częstości występowania efektów niepożądanych: opadanie powiek (2,5%), opadanie brwi (3,1%), zaburzenia czucia oka (3%) i asymetria warg

(6,9%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uznano za wtórne do nadmiernego działania leku lub dyfuzji do pobliskich struktur [10].

Opadanie brwi jest częstym powikłaniem powstającym w wyniku iniekcji preparatu do brzośca czołowego mięśnia potyliczno-czołowego w celu usunięcia poziomych zmarszczek czoła. Powikłania tego można uniknąć, podając preparat co najmniej 2-3 cm nad oczodołem lub 1,5-2 cm nad brwią [11,12]. Uniesiony wygląd zewnętrznych części brwi może wystąpić przez niezablokowanie brzośca czołowego bocznie w połączeniu z iniekcją mięśnia czołowego przyśrodkowo [7]. Sethi i wsp. w swoim badaniu stwierdzili, że ogólna częstość opadania powiek wynosi 0,71%, a opadania brwi 0,98% [14].

Opadanie powieki górnej jest również obserwowane podczas wstrzykiwania toksyny w okolicy gładziny czołowej z powodu migracji wstrzykniętej toksyny przez przegrodę oczodołu, co prowadzi do osłabienia mięśnia dźwigacza powieki górnej. Jest to powszechnie obserwowane, gdy toksyna botulinowa jest wstrzykiwana w pobliżu kostnego brzegu nadoczodołowego w linii środkowej źrenicy oraz gdy duże ilości rozcieńczonej toksyny wstrzykuje się w ten obszar [4]. Częstość występowania blefaroptozy zmniejsza się, stosując iniekcje z toksyny botulinowej co najmniej 1 cm powyżej oczodołu, na linii źrenicy środkowej podczas ostrzykiwania mięśnia marszczącego brwi [3]. Ferreira i wsp. zalecają stosowanie kropli do oczu z agonistą receptorów alfa-adrenergicznych, takich jak apraklonidyna, jako sposób poszerzenia szczeliny powiekowej [13]. Lek ten powoduje skurcz mięśnia Müllera, adrenergicznego mięśnia dźwigacza powieki górnej, co powoduje uniesienie górnej powieki [3].

Kolejnym możliwym powikłaniem jest asymetria brwi, która może wynikać z różnicy miejsca podania i ilości preparatu lub zmian anatomicznych u pacjenta. Objaw Mefisto to asymetria brwi, która objawia się uniesieniem zewnętrznej części brwi z powodu braku równowagi wynikającej z dezaktywacji centralnego obszaru czołowego i aktywności bocznego obszaru tego mięśnia. To powikłanie można skorygować dostrzykując BoNT w aktywnym obszarze mięśnia, czyli w obszarze bocznym [15,16]. Odpowiednia technika i zwracanie szczególnej uwagi na objętości wstrzyknięć w czasie leczenia mogą zmniejszyć częstość występowania asymetrii [3].

Wstrzyknięcie dużych dawek toksyny botulinowej w okolice kąta bocznego oka może powodować powikłania, takie jak ektropia, podwójne widzenie, czy suchość oczu. Do ektropii dochodzi z powodu osłabienia mięśnia okrężnego oka z powodu dyfuzji toksyny. Podwójne widzenie może wystąpić w wyniku dyfuzji toksyny przez przegrodę oczodołu, co prowadzi do osłabienia mięśni zewnątrzgałkowych. Kseroftalmia może wystąpić, jeśli toksyna zostanie wstrzyknięta zbyt głęboko w górną, boczną część obszaru okołogałkowego, wpływając tym samym na wydzielanie gruczołów łzowych. Utrata funkcji mięśnia okrężnego oka i osłabienie powiek może

wystąpić, gdy toksyna dyfunduje do części powiekowej mięśnia okrężnego oka. Ryzyko tych powikłań można zmniejszyć, wstrzykując toksynę podskórną [4].

Opadanie ust i asymetria - jest to rzadkie powikłanie, obserwowane gdy toksyna jest wstrzykiwana poniżej górnego brzegu łuku jarzmowego lub zbyt nisko wzdłuż ścian bocznych nosa, przez co dyfunduje do dźwigacza wargi górnej, prowadząc do asymetrii i opadania wargi górnej, a nawet trudności w mówieniu i jedzeniu [17,18,19]. Może także wystąpić niemożność całkowitego zamknięcia ust, w konsekwencji nietrzymanie płynów, a nawet nietrzymanie moczu i ślinotok [4].

Leczenie toksyną botulinową zmarszczek na szyi jest bezpieczne, ale mogą wystąpić powikłania z powodu niewłaściwej techniki podania preparatu. Ponieważ leżące poniżej mięśnie połykania, fonacji i zgięcia szyi są również cholinergiczne, wyższe dawki toksyny botulinowej lub głębsze wstrzyknięcie mogą powodować dysfagię, dyzartrię i osłabienie szyi [12]. Niewielka liczba pacjentów może skarżyć się na trudności lub rzadko niemożność podniesienia głowy i utrzymania jej nieruchomej i wyprostowanej [4].

Do powikłań zaliczyć należy również: miejscowy obrzęk, rumień, siniaki i ból w miejscu wstrzyknięcia. Użycie igły o małym rozmiarze i zwrócenie szczególnej uwagi na naczynia powierzchowne może ograniczyć powstawanie siniaków. U niektórych pacjentów po wstrzyknięciu może wystąpić tępy i przejściowy ból głowy z ogólnym złym samopoczuciem. Poważne reakcje, takie jak anafilaksja, pokrzywka, obrzęk tkanek miękkich i duszność występują rzadko [4]. Łagodny rumień, obrzęk i tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ustępują w ciągu jednego dnia. Siniaki są powszechne i wahają się od śladów wkłucia igły po wybroczyny, których ustąpienie może zająć do dwóch tygodni. Przykładanie lodu może zminimalizować ich rozmiar [3].

Istnieją doniesienia o silnych bólach głowy trwających od dwóch do czterech tygodni. W zależności od nasilenia bólu głowy można stosować niesteroidowe leki przeciwzapalne lub opioidy [3].

Powikłań wtórnych po wstrzyknięciu toksyny botulinowej można uniknąć dzięki odpowiedniemu planowaniu i właściwemu wytyczeniu obszarów podawania preparatu [7].

Leczenie BoNT daje przewidywalne rezultaty, ma niewiele skutków ubocznych i wiąże się z dużą satysfakcją pacjenta. Powikłania po kosmetycznych wstrzyknięciach toksyny botulinowej są rzadkie, a te, które występują, są zwykle łagodne i przemijające [7].

Powikłania związane z działaniem toksyny botulinowej występują rzadziej niż reakcje na wstrzyknięcie i są głównie spowodowane czasowym odnerwieniem sąsiednich mięśni poza obszarem leczenia. Te powikłania są zależne od techniki; częstość występowania zmniejsza się wraz z poprawą umiejętności wstrzykiwania [3].

Podsumowanie

Iniekcje z toksyny botulinowej to zabiegi estetyczne, które zyskują na popularności ze względu na stosunkowo szybkie efekty przy krótszym czasie rekonwalescencji w porównaniu z zabiegiem chirurgicznym. Działania niepożądane zdarzają się rzadko, niemniej jednak dogłębna wiedza na temat anatomii, historii medycznej pacjenta, możliwych powikłań związanych z konkretnym produktem i miejscem podania oraz ścisła obserwacja mają kluczowe znaczenie dla bezpiecznego, skutecznego leczenia i osiągnięcia zadowolających wyników.

Contribution of authors:

M. Szwed - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

J. Szwed - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

M. Dzikowski - acquisition of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

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

List of references:

1. Solish N, Carruthers J, Kaufman J, Rubio RG, Gross TM, Gallagher CJ. Overview of DaxibotulinumtoxinA for Injection: A Novel Formulation of Botulinum Toxin Type A. *Drugs*. 2021; 81(18): 2091–2101. doi: 10.1007/s40265-021-01631-w
2. Sundaram H, Signorini M, Liew S, Trindade de Almeida AR, Wu Y, Braz AV, Fagien S, Goodman GJ, Monheit G, Raspaldo H. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A—Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar; 137(3): 518–529 doi: 10.1097/01.prs.0000475758.63709.23
3. Small R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. *Am Fam Physician*. 2014;90(3):168-175.
4. Kassir M, Gupta M, Galadari H, Kroumpouzou G, Katsambas A, Lotti T, Vojvodic A, Grabbe S, Juchems E, Goldust M. Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:570-573
5. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*. 2007;29(23):1761-1768.

6. Sundaram H, Liew S, Signorini M, et al. Global Aesthetics Consensus Group: Hyaluronic acid fillers and botulinum toxin type A: Recommendations for combined treatment and special considerations to optimize outcomes in diverse patient populations. *Plast Reconstr Surg* [PMC free article]
7. Borba A, Matayoshi S, Rodrigues M. Avoiding Complications on the Upper Face Treatment With Botulinum Toxin: A Practical Guide. *Aesthetic Plast Surg*. 2022; 46(1): 385–394. doi: 10.1007/s00266-021-02483-1
8. Qaqish C. Botulinum toxin use in the upper face. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin*. 2016;24:95–103. doi: 10.1016/j.cxom.2016.05.006.
9. Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol*. 2004;22:66–75. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.026.
10. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:961.e1–970.e1.
11. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg*. 1998; 24: 1189- 1194.
12. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Dis Mon*. 2002; 48: 336- 356.
13. Ferreira MC, Salles AG, Gimenez R, Soares MFD. Complications with the use of Botulinum Toxin Type A in facial rejuvenation: report of 8 Cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2004;28:441–444. doi: 10.1007/s00266-004-0031-7.
14. Sethi N, Singh S, DeBouille K, Rahman E. A review of complications due to the use of Botulinum Toxin A for cosmetic indications. *Aesthetic Plast Surg*. 2020 doi: 10.1007/s00266-020-01983-w.
15. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of Botulinum A Exotoxin. *Dermatologic Surg*. 1998;24:1189–1194. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04097.x.
16. Vartanian AJ, Dayan SH. Complications of botulinum toxin A use in facial rejuvenation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2005;13:1–10. doi: 10.1016/j.fsc.2004.04.008.
17. Matarasso A. Discussion: new indications for botulinum toxin type A in cosmetics: mouth and neck. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 110: 86S- 87S.
18. Goldwyn R, Rohrich R. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Supplement to Plast Reconstr Surg*. 2004; 114: 1S- 22S.

19. Matarasso SL, Matarasso A. Treatment guidelines for botulinum toxin type A for the periocular region and a report on partial upper lip ptosis following injections to the lateral canthal rhytides. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108: 208- 214.