

AUTOREFERAT



dr n. med. Anna Przeklasa-Muszyńska

**ZAKŁAD BADANIA I LECZENIA BÓLU
KATEDRY ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII
COLLEGIUM MEDICUM UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO,
KRAKÓW**

**Optymalizacja postępowania terapeutycznego
- zastosowanie farmakoterapii i neuromodulacji nieinwazyjnej
w wielokierunkowym leczeniu bólu przewlekłego**

**Cykl 7 publikacji naukowych opublikowanych w recenzowanych
czasopismach naukowych**

Kraków 2017

I . DANE PERSONALNE I ŻYCIORYS NAUKOWY

1. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko Anna Przekłasa-Muszyńska

2. WYKSZTAŁCENIE

- 1983** Ukończyłam naukę w IV Liceum Ogólnokształcące im. Stanisława Anioła w Tarnowie i otrzymałam świadectwo dojrzałości
- 1983-1990** Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Krakowie, gdzie uzyskałam dyplom lekarza medycyny.
- 1993** Uzyskałam I stopień specjalizacji w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii
- 1997** Uzyskałam II stopień specjalizacji w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii
- 1999-2001** Kurs F.E.E.A Foundation for European Education in Anaesthesiology
- 2004** Obroniłam pracę doktorską pt: "Wpływ metyloprednizolonu i pentoksyfiliny stosowanych miejscowo na skuteczność zabiegów termolezji zwoju Gassera" W Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum w Krakowie. Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Jan Dobrogowski
- 2007-2009** Studia podyplomowe "Medycyna bólu" Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- 2008** 2nd European Interactive Paincourse (EIPC) Autumn Pain School of EFIC (Klagenfurt)

3. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

- 1990-1991** Staż podyplomowy w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie
- 1991-1995** Pracowałam jako asystent w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie w Zakładzie Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego
- 1995-2005** Pracowałam jako starszy asystent w Zakładzie Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
- 2005-2015** Pracowałam jako adiunkt w Zakładzie Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
- Od 2015** Pełnię obowiązki kierownika w Zakładzie Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

4. WYKAZ POSIADANYCH DYPLOMÓW I STOPNI NAUKOWYCH

- 1990** Dyplom ukończenia Akademii Medycznej w Krakowie , Wydział Lekarski
- 1993** Dyplom specjalizacji I stopnia z anestezjologii i intensywnej terapii
- 1997** Dyplom specjalisty II stopnia z anestezjologii i intensywnej terapii
- 2001** Dyplom ukończenia kursu F.E.E.A Foundation for European Education in Anaesthesiology
- 2004** Dyplom doktora nauk medycznych wydany przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie na podstawie pracy: "Wpływ metyloprednizolonu i pentoksyfiliny stosowanych miejscowo na skuteczność zabiegów termolezji zwoju Gassera." Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Jan Dobrogowski
- 2009** Dyplom ukończenia studiów podyplomowych „Medycyna bólu”

5. OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE I JEGO OMÓWIENIE

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Optimalizacja postępowania terapeutycznego - zastosowanie farmakoterapii i neuromodulacji nieinwazyjnej w wielokierunkowym leczeniu bólu przewlekłego

Cykl 7 oryginalnych publikacji naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Publikacje składające się na osiągnięcie zostały opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych.

1. Przeklasa-Muszynska A, Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine for the treatment of moderate to severe chronic pain : results from a large multicenter, non-interventional post-marketing study in Poland. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011 : Vol. 27, nr 6, s. 1109-1117.

**Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 2.380
Punktacja MNiSW: 30**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, nadzorowaniu jego przebiegu, z uwzględnieniem monitorowania ew. działań niepożądanych, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku jako pierwszy autor i autor korespondencyjny. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

2. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients. *Pharmacol. Rep.* 2016 : Vol. 68, nr 5, s. 1069-1075.

**Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 2.251
Punktacja MNiSW: 25**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, bezpośrednim nadzorze nad przebiegiem badania, rekrutacji pacjentów, nadzorem nad pacjentami biorącymi udział w badaniu, interpretacji uzyskanych wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

3. Przeklasa-Muszyńska A. Przewczaszkowa stymulacja prądowa w leczeniu bólu fantomowego - opis przypadku. *Transcranial direct current stimulation (tDCS) for phantom limb pain - case report. Ból:* 2014 : T. 15, nr 1, s. 50-53.

Punktacja MNiSW: 4

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania , kierowaniu projektem, bezpośrednim nadzorze nad przebiegiem badania, prowadzeniu obserwacji i monitorowania w trakcie badania, interpretacji uzyskanych wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

4. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Czy bezpośrednia przezczaszkowa stymulacja prądowa (tDCS) może zmniejszać ból? Whether the transcranial direct current stimulation (tDCS) can help to relieve pain?

Med. Paliatywna Prakt.2015 : T. 9, nr 1, s. 16-22.

Punktacja MNiSW: 6

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu założeń teoretycznych manuskryptu, zebraniu piśmiennictwa, przeprowadzeniu analizy, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

5. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. Pharmacological Reports, Volume 69, Issue 4, August 2017, Pages 714-721.

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 2.251

Punktacja MNiSW: 25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, bezpośrednim nadzorze nad przebiegiem badania, rekrutacji pacjentów, nadzorem nad pacjentami biorącymi udział w badaniu, interpretacji uzyskanych wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

6. Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Neuromodulacja w bólach głowy - kliniczne zastosowanie neurostymulacji nerwów obwodowych u pacjentów z migrenowym bólem głowy. Neuromodulation in headache treatment - clinical use of peripheral nerves stimulation for patients with migraine headache. Ból : 2014 : T. 15, nr 2, s. 31-38.

Punktacja MNiSW: 4

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, bezpośrednim nadzorze nad przebiegiem badania, rekrutacji pacjentów, nadzorem nad pacjentami biorącymi udział w badaniu, interpretacji uzyskanych wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

7. Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Non-invasive transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) using Cefaly device in prevention of primary headaches. Neurol. Neurochir. Pol. : 2017 : Vol. 51, nr 2, s. 127-134.

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI:

0.747Punktacja MNiSW: 15

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu badania, kierowaniu projektem, bezpośrednim nadzorze nad przebiegiem badania, rekrutacji pacjentów, nadzorem nad pacjentami biorącymi udział w badaniu, interpretacji uzyskanych wyników, pisaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Sumaryczny Impact Factor cyklu prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi 8,411 punktów, natomiast Punktacja MNiSW cyklu prac składających się na osiągnięcie naukowe wynosi: 114 punktów.

6. OMÓWIENIE PRAC BĘDĄCYCH PODSTAWĄ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

WSTĘP – PODSTAWY TEORETYCZNE

Zasady leczenia bólu

Według definicji International Association for the Study of Pain (IASP) opublikowanej w roku 1979 „Ból to nieprzyjemne czuciowe i emocjonalne doznanie związane z faktycznym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki lub opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia [Bonica, 1979]. Definicja bólu ukazuje potrzebę uwzględniania czynników emocjonalno-afektywnych jako uzupełnienie czynników fizycznych i patofizjologicznych, stanowiących podstawę biopsychospołecznego rozumienia bólu [Wall i Melzack, 1999]. Z punktu widzenia mechanizmu powstawania wyróżniamy ból receptorowy „normalny” (fizjologiczny, kliniczny- około 95%wszystkich doznań bólowych), który może mieć charakter trzewny lub somatyczny oraz ból niereceptorowy: neuropatyczny (obwodowy, ośrodkowy), zależny od układu współczulnego, czy ból dysfunkcyjny [Dobrogowski i wsp. 2017]. Ból zawsze jest zjawiskiem subiektywnym, bo jego nasilenie i charakterystyka jest różnie oceniana przez poszczególne osoby. Ból jest najczęstszym objawem występującym w medycynie, skłaniającym każdego człowieka do poszukiwania pomocy lekarskiej. Najczęściej odgrywa rolę ostrzegawczo-obronną i jest sygnałem potencjalnego czy istniejącego zagrożenia czy objawem choroby [Dobrogowski i wsp. 2017]. Jeżeli trwa zbyt długo, to traci rolę ostrzegawczo-obronną i staje się źródłem cierpienia prowadzącym do obniżenia jakości życia.

Ból przewlekły to utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące uporczywe lub nawracające dolegliwości o różnej etiologii, a jego opanowanie wymaga stałego leczenia przeciwbólowego. Postępowanie terapeutyczne ma na celu przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale również poprawę jakości życia pacjentów. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu zaleca wielodyscyplinarne leczenie chorych z bólem przewlekłym, zwracając uwagę nie tylko na aspekt fizyczny (somatyczny), lecz także na potrzebę postępowania psychologicznego [Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2014]. Wskazane jest postępowanie wielokierunkowe z uwzględnieniem leczenia przyczynowego (chirurgicznego), farmakologicznego (analgetyki nieopiodowe, opioidy, ko-analgetyki), blokad terapeutycznych, metod nefarmakologicznych m.in terapii poznawczo-behawioralnej i innych metod psychologicznych, programów rehabilitacyjnych, technik neuromodulacyjnych, a w wybranych przypadkach stymulatorów układu nerwowego, czy technik neuroablacyjnych. Wymienione metody leczenia mają na celu nie tylko zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale także poprawę sprawności pacjenta i jakości jego życia [Kollątaj i wsp. 2014].

W ostatnich latach wyjaśniono wiele zjawisk i mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie bólu, dzięki czemu możliwa jest terapia zorientowana na mechanizm powstawania bólu. Pomimo to leczenie bólu wciąż stanowi problem. Często wybór i dawkowanie leków jest nieadekwatne do potrzeb. Składa się na to wiele czynników: przekonania kulturowe, osobiste doświadczenia, historia bólu, natężenie bólu, ograniczenie zdolności do pracy, zaburzenie sprawności intelektualnej, współistniejące schorzenia, interakcje lekowe, działania niepożądane stosowanych leków, podatność pacjenta na leczenie, a często względy ekonomiczne [*Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2008; Woron i wsp. 2008*].

W modelu wielokierunkowego leczenia bólu ważną rolę spełnia skojarzona farmakoterapia. Ze względu na złożony patomechanizm bólu przewlekłego kiedy proponowane jest leczenie farmakologiczne powinno opierać się ono na farmakoterapii multimodalnej. Terapia ta polega na racjonalnym kojarzeniu leków, które w poprzez oddziaływanie na różne mechanizmy powstawania bólu mogą nie tylko uzupełniać swoje mechanizmy działania, ale także wzmacniać nawzajem swoje działanie analgetyczne [*Dobrogowski i wsp. 2007*]. Schemat przyjęty w 1986 roku przez Światową Organizację Zdrowia tzw. trójstopniowa drabina analgetyczna, systematyzujący farmakoterapię bólu nowotworowego przyjął się w światowej medycynie, jest powszechnie stosowany w terapii bólu nowotworowego i pozwala skutecznie uśmierzać ból u 80-90% chorych [*WHO, 1996; Przeklasa-Muszyńska i Dobrogowski, 2009*]. W ciągu ostatnich lat coraz częściej podnoszona jest jednak konieczność stosowania tego schematu również u chorych z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego [*Dobrogowski i wsp. 2015*].

Zasady leczenia farmakologicznego bólu przewlekłego opierają się na trójstopniowej drabinie analgetycznej, która uwzględnia stosowanie indywidualnie dobieranych leków, początkowo nieopiodowych analgetyków, a w przypadku braku skuteczności dodatkowo słabego opioиду, który na trzecim szczeblu drabiny zastępowany jest silnym opioidem. Według tego schematu na każdym etapie leczenia bólu stosowane są także leki wspomagające (uzupełniające), które obejmują adjuwanty analgetyczne (ko-analgetyki) - leki które nie należą do grupy leków przeciwbólowych, ale stwierdzono ich działanie przeciwbólowe w określonych rodzajach bólu (np. ból neuropatyczny) oraz leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu objawów niepożądanych związanych ze stosowanymi analgetykami (najczęściej opiodowymi), a także w terapii objawów innych niż ból [*Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2011; 2014*].

Zgodnie z obowiązującymi zasadami leczenie adiuwantami podejmuje się w celu optymalizacji leczenia opiodami, również u pacjentów opornych na to leczenie [*Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2011*]. Leczenie farmakologiczne uzupełniane jest innymi metodami leczenia, stosownie do sytuacji klinicznej. Są to najczęściej blokady terapeutyczne, zabiegi

neuromodulacyjne (różne formy stymulacji nieinwazyjne i inwazyjne, psychoterapia, akupunktura lub metody neurodestrukcyjne) [Dobrogowski i wsp. 2017; Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2015]. O ile stosowanie leków opioidowych, zwłaszcza silnych, w przypadku bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej nie budzi zastrzeżeń, to ich stosowanie w leczeniu bólu pochodzenia nienowotworowego pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Zdaniem wielu autorów istnieje grupa pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego o znacznym nasileniu, u których jeżeli zawiodły wszystkie możliwości leczenia przyczynowego i objawowego, zastosowanie silnych analgetyków opioidowych może spowodować nie tylko zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale również poprawę jakości życia i codziennego funkcjonowania, przy akceptowalnych działaniach niepożądanych [Dobrogowski i wsp. 2015]. Dotyczy to zarówno bólu receptorowego, najczęściej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, jak i niektórych zespołów bólu neuropatycznego. Badania randomizowane, w których wykazano korzyści zastosowania silnych opioidów dotyczyły pacjentów z bólem mięśniowo-szkieletowym (chorobą zwyrodnieniową stawów, bólami krzyża), bólem neuropatycznym (neuralgia po półpaścu, bolesna neuropatia).

Ból neuropatyczny jest szczególnym rodzajem bólu przewlekłego o charakterystycznym obrazie klinicznym (najczęstsze objawy kliniczne zgłaszane przez pacjenta to: pieczenie, pełzanie, mrowienie, rażenie prądem, kłucie, uczucie zimna) i odmiennej od innych zespołów bólowych reaktywności na leki, co wyraża się m.in. małą skutecznością leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Mimo stosunkowo częstego występowania, jest rozpoznawany rzadko, a jeszcze rzadziej odpowiednio i skutecznie leczony. Ból neuropatyczny może wystąpić w następstwie uszkodzenia lub choroby, zarówno obwodowego (obwodowy ból neuropatyczny), jak i ośrodkowego (ośrodkowy ból neuropatyczny) somatosensorycznego układu nerwowego [Szczudlik i wsp. 2014a,b]. Przyczyna bólu neuropatycznego może być znana, np. infekcja, uszkodzenie czy choroba metaboliczna lub nieznana. To uszkodzenie lub choroba może jednocześnie powodować powstawanie bólu somatycznego a nawet psychogenne. Z tego powodu ból neuropatyczny może być tylko jedną z komponent występującego u chorego bólu. W farmakoterapii bólu neuropatycznego udokumentowano skuteczność działania leków należących do grupy leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych, analgetyków opioidowych, leków stosowanych miejscowo (lidokaina, kapsaicyna), a także antagonistów receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) [Szczudlik i wsp. 2014a,b]. Jednak mimo stosowania właściwie dobranych leków tylko u około 40-60% pacjentów z bólem neuropatycznym uzyskuje się satysfakcjonujący efekt terapeutyczny i także w tym rodzaju bólu poszukuje się wciąż nowych rozwiązań w leczeniu wielokierunkowym z wykorzystaniem metod nefarmakologicznych [Finnerup i wsp. 2015].

CELE PRACY

1. Określenie możliwości leczenia farmakologicznego bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu, zastosowanie:

1a. buprenorfiny transdermalnej w bólu przewlekłym pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego

1b. lidokainy w formie dożylniej w bólu przewlekłym opornym na leczenie celem uzupełnienie farmakoterapii doustnej

2. Określenie możliwości leczenia nefarmakologicznego bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu, zastosowanie neurostymulacji nieinwazyjnej:

2a. przezczaszkowej stymulacji prądowej (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)

2b. nieinwazyjnej neurostymulacji nerwów obwodowych transcutaneous Nerve stimulation (tNS) (transcutaneous Supraorbital Neuro Stimulation, tSNS, transcutaneous Occipital Nerve Stimulation tONS),

Ad. 1a. Leczenie farmakologiczne bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu, poprzez zastosowanie buprenorfiny transdermalnej w bólu przewlekłym pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego

Wprowadzenie do obrotu przezskórnej buprenorfiny w 2001 roku spowodowało zainteresowanie tym lekiem w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o średnim i dużym nasileniu. Zalecenia EAPC (European Association for Palliative Care, 2012) potwierdzają ważną rolę leków przezskórnych w sytuacji, kiedy rozpoczynanie leczenia opioidami doustnymi nie jest możliwe lub niezalecane [*Caraceni i wsp. 2012*]. Buprenorfina stosowana jest także u pacjentów z bólem pochodzenia nienowotworowego o znacznym nasileniu, kiedy inne metody leczenia nie przynoszą efektu [*Dobrogowski i wsp. 2015; Kocot-Kępska i wsp. 2016*]

Buprenorfina wykazuje wysokie powinowactwo do receptora μ (μ), z niską aktywnością wewnętrzną. Najnowsze badania dowodzą, że jest raczej czystym niż częściowym agonistą receptora opioidowego μ , wykazuje także powinowactwo do receptora nocycetynowego. Dodatkowo buprenorfina jest antagonistą receptora kappa oraz blokerem napięciowo zależnych kanałów sodowych. W badaniach z zastosowaniem przezskórnej buprenorfiny u pacjentów z bólem neuropatycznym, wykazano jej skuteczność analgetyczną z dodatkowym silnym efektem zmniejszenia hiperalgezji i alodynii [*Pergolizzi J. i wsp.: 2010*].

W pracy Anna Przeklasa-Muszyńska i Jan Dobrogowski „Transdermal buprenorphine for the treatment of moderate to severe chronic pain: results from a large multicenter, non-interventional post-marketing study in Poland” opublikowanej w *Curr. Med. Res. Opin.* 2011 zostały przedstawione wyniki badania otwartego, post-marketingowe, wieloośrodkowego przeprowadzonego łącznie u 4030 (1923 kobiet, 2024 mężczyzn), średni wiek pacjentów wynosił 62,8 lat. Badanie ukończyło 3283 pacjentów. Badany lek był zastosowany u tych pacjentów w celu leczenia bólu o średnim i dużym nasileniu występującego u chorych na nowotwór, a także u pacjentów z bólem o dużym nasileniu w przebiegu innych schorzeń, jeśli ból ten nie był dobrze kontrolowany po zastosowaniu analgetyków nieopiodowych. Włączono do badania 3254 (81%) pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej oraz 757 (18,1%) pacjentów z bólem pochodzenia nienowotworowego (mięśniowo-szkieletowym, neuropatycznym, a także innym). Podstawowym celem obserwacji była ocena skuteczność terapeutycznej buprenorfiny w postaci plastrów w praktyce klinicznej ze zwróceniem uwagi na dawkowanie, wskazania, jakość życia oraz objawy niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia przez pacjentów, lub odnotowane przez lekarza w czasie wizyt kontrolnych. Skuteczność badanego preparatu wykazano przede wszystkim poprzez zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych po zastosowaniu buprenorfiny, w porównaniu do poprzedniego leczenia przeciwbólowego u większości badanych pacjentów. W trakcie prowadzenia naszej obserwacji odnotowano istotne zmniejszenie natężenia bólu mierzone w skali wzrokowo-analogowej (VAS). Podczas wizyty inicjującej badanie średnie natężenie bólu u pacjentów wynosiło 62,3 mm, natomiast w czasie wizyty kończącej badanie wartość VAS wynosiła średnio 16,5 mm, tak więc średnio dolegliwości bólowe zmniejszyły się o 73,5% w stosunku do sytuacji wyjściowej. Skuteczność po zakończeniu badania oceniana była przez pacjentów jako bardzo dobra u 1630 (41,4%), dobra u 1749 (44,5%), zadowolająca u 250 (6,4%), niska u 64 (1,6%). Natomiast brak skuteczności pod koniec badania odnotowano u 45 (1,3%) badanych. Ocena ta była przeprowadzona łącznie dla pacjentów z

bólem w przebiegu choroby nowotworowej, jak też dla pacjentów z bólem nienowotworowym.

Podkreślić należy także fakt, iż w ciągu całego okresu prowadzenia obserwacji niewielu pacjentów 133 (3,3%) wycofano z badania z powodu braku skuteczności preparatu, natomiast z powodu objawów niepożądanych wycofano z badania łącznie 33 pacjentów (0,8%). W naszym badaniu dobra i bardzo dobra skuteczność była odnotowana łącznie u 85,9% pacjentów i była porównywalna z wynikami obserwacji dotyczących buprenorfiny stosowanej przezskórnie prezentowanych wcześniej przez innych autorów, gdzie skuteczność dobra i bardzo dobra odnotowana była w 2005 roku u 86,6% pacjentów według danych z pracy *Grissinger i wsp.*, u 84% pacjentów w badaniach przeprowadzanych przez *Likar i wsp. [2006]* oraz u 65,3 % pacjentów w publikacji *Muriel i wsp. [2007]*. Należy podkreślić, że w naszym badaniu obserwacja prowadzona była na znacznie liczniejszej populacji niż we wcześniej prezentowanych badaniach. Wpływ na tak wysoką skuteczność preparatu i tak niewielki odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z zaproponowanego leczenia odnotowane w naszym badaniu miał odpowiedni dobór skutecznej dawki leku. W czasie wizyty inicjującej dawką najczęściej zastosowaną było 35 µg/godz., którą zastosowano u 2959 (73,5%) pacjentów. Podczas kolejnych wizyt modyfikowano dawki preparatu, zmieniając je indywidualnie dla każdego pacjenta, stosownie do odczuwanych dolegliwości bólowych, biorąc pod uwagę możliwość progresji choroby nowotworowej i konieczność zwiększania dawki leku. Dawka buprenorfiny została zwiększona łącznie u 1802 (44,7%) pacjentów podczas całego okresu obserwacji. Najczęściej modyfikowano dawkę na wyższą i u większości pacjentów wprowadzoną wyższą dawką było 52,5µg/godz., którą zastosowano u 983 (54,5%) pacjentów. Wielu pacjentów przez cały okres prowadzenia obserwacji pozostawało na stałej dawce buprenorfiny przezskórnej. W prowadzonej przez nas obserwacji [*Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2011*] poddawano także ocenie łatwość użycia preparatu buprenorfiny w postaci plastrów i możliwość stosowania go samodzielnie przez pacjenta. Podczas całego okresu obserwacji zmiana plastra była oceniana jako bezproblemowa i łatwa przez większość pacjentów (95%) uczestniczących w naszym badaniu. W prowadzonej przez nas obserwacji objawy niepożądane wystąpiły u 33 pacjentów, spośród raportowanych objawów niepożądanych najczęściej wystąpiły miejscowe reakcje skórne, które stanowiły 50% wszystkich raportowanych objawów niepożądanych (0,42% populacji objętej badaniem). Drugim co do częstości występowania objawem były wymioty i nudności, które stanowiły 20,5% raportowanych objawów niepożądanych (0,17% populacji objętej badaniem), w dalszej kolejności były nadmierna potliwość i zawroty głowy, każdy po 8,25% objawów

(po 0,07% populacji objętej badaniem), objawy splątania stanowiły 5,88% (0,04% populacji objętej badaniem), natomiast zaparcia stanowiły zaledwie 2,94% raportowanych objawów niepożądanych (0,02% populacji objętej badaniem). W naszej obserwacji nie wystąpiły objawy depresji oddechowej, co jest największą obawą wśród lekarzy zalecających leki opioidowe. Przeprowadzona przez nas obserwacja na dużej grupie pacjentów, potwierdza badania przeprowadzone w innych ośrodkach dotyczące skuteczności buprenorfiny w postaci plastra stosowanej zarówno u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej, jak też u pacjentów z bólem nienowotworowym jest lekiem przynoszącym ulgę w dolegliwościach bólowych [*Muriel i wsp. 2007; Likar i wsp. 2006; Grissinger i wsp. 2005*].

W naszym badaniu [*Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2011*] wykazano również, że profil bezpieczeństwa buprenorfiny jest korzystniejszy w stosunku do innych leków opioidowych. Szczególnie na podkreślenie zasługuje fakt, wykazany w naszym badaniu na tak licznej populacji pacjentów, że lek ten w nieznacznym stopniu powoduje zaparcia, które stanowią dość poważny problem szczególnie u pacjentów przyjmujących przewlekle opioidy drogą doustną. Preparat przezskórnej buprenorfiny poddawanej przez nas ocenie okazał się także łatwy w użyciu przez większość pacjentów, a sposób jego aplikacji nie sprawiał większych trudności. Prowadzona przez nas obserwacja była pierwszym badaniem postmarketingowym po wprowadzeniu buprenorfiny w formie transdermalnej na polski rynek.

Ad. 1b. Leczenie farmakologiczne bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu, zastosowanie lidokainy w formie dożylniej w bólu przewlekłym opornym na leczenie celem uzupełnienie farmakoterapii doustnej

Lidokaina jest lekiem znieczulenia miejscowego, należącym do grupy amino-amidów. Jej działanie polega na czasowym zablokowaniu napięciowo-zależnych kanałów sodowych we włóknie nerwowym w celu przerwania w nim przewodnictwa [*Lirk i wsp. 2014*]. Jak wykazano w badaniach eksperymentalnych błona komórkowa w uszkodzonym nerwie może zawierać znacznie większą liczbę kanałów sodowych, ich różnych subpopulacji (np. Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8), które ulegają up-regulacji w bólu neuropatycznym. Powoduje to zwiększenie ich ilości w neuropatii co jest niekorzystne ponieważ kanały sodowe są źródłem samoistnych wyładowań we włóknach nerwowych i odpowiadają za podtrzymywanie wzmożonej pobudliwości na wyższych poziomach układu nerwowego. Wyładowania ektopowe mogą powstawać w miejscu uszkodzenia nerwu, w zwoju rdzeniowym lub na poziomie tworzącego się w miejscu uszkodzenia nerwiaka [*Attal i wsp. 2004*]. Analgezja

indukowana przez lidokainę zastosowaną w postaci wlewów dożylnych odbywa się poprzez zaangażowanie zarówno mechanizmów bezpośrednich jak i pośrednich, ponieważ może ona oddziaływać również inne receptory biorące udział w procesie nocyciepcji. Lidokaina może działać jak agonista receptorów muskarynowych, inhibitor glicyny, zwiększać uwalnianie endogennych opioidów, adenozy-5'-trifosforanu (ATP), zmniejszać produkcję aminokwasów pobudzających, neurokinin i tromboksanu A₂ [Amir i wsp. 2006]. Badania na zwierzętach wykazały możliwy wpływ lidokainy podawanej systemowo, a także jej metabolitów na modulację funkcji receptorów NMDA [Lirk i wsp. 2014]. Co ciekawe aktywność lidokainy poprzez inne mechanizmy niż blokada kanałów sodowych odbywa się przy stężeniach znacznie niższych, niż te które powodują blokadę kanałów sodowych [Kirillova i wsp. 2011]. W bólu ostrym wykazano przeciwzapalne, przeciwbólowe, zapobiegające powstaniu hiperalgezji właściwości lidokainy [Sun i wsp. 2012]. Co ważne badania wykazały istotne klinicznie obniżenie markerów stanu zapalnego u pacjentów otrzymujących wlewy dożylne lidokainy w okresie okołoperacyjnym [Kuo i wsp. 2006]. Zastosowanie wlewów dożylnych lidokainy działa nie tylko przeciwbólowo, przeciwzapalnie, ale także zapobiega wystąpieniu niedrożności w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej [Eipe i wsp. 2016]. Dożylne wlewy lidokainy stosowane w leczeniu opornego na terapię bólu neuropatycznego były stosowane od 1950-tych. W meta-analizach opublikowanych w latach 2005 i 2014 wykazano skuteczność stosowanej dożylnie lidokainy w leczeniu różnych zespołów bólu neuropatycznego, zarówno po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, w neuropatii cukrzycowa, ból ośrodkowym, neuralgii popółpaścowej, neuralgii trójdzielnej oraz w zespole bólu wielomiejskowego [de Souza i wsp. 2014; Tremont-Lukats i wsp. 2005].

W naszej pracy Anna Przekłasa-Muszyńska i wsp. „Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients” opublikowanej w 2016 roku w *Pharmacol. Rep.* podaliśmy retrospektywnej analizie skuteczność i bezpieczeństwo wlewów dożylnych lidokainy u pacjentów z bólem neuropatycznym. Proponowane wlewy dożylne były elementem leczenia wielokierunkowego, u pacjentów wcześniej leczonych zgodnego z aktualnie obowiązującymi zasadami leczenia tego rodzaju bólu, były uzupełnieniem stosowanej u tych pacjentów farmakoterapii [Szczudlik i wsp. 2014a,b].

Wlewy dożylne lidokainy zastosowano u 85 pacjentów z różnymi zespołami bólu neuropatycznego. Szczegółowej analizie poddano 81 pacjentów, u których wykonano 3-25 wlewów. U 4 pacjentów po jednorazowym wlewie, odstąpiono od kontynuacji wlewów ze względu na brak efektu i brak akceptacji leczenia przez pacjentów. Wlewy wykonano u

pacjentów z następującymi dolegliwościami: neuralgia trójdzielna u 18, polineuropatia po chemioterapii u 6, neuralgia po półpaścu u 16, polineuropatia cukrzycowa u 7, przetrwały ból pooperacyjny u 21 oraz inne takie jak bóle fantomowe, mononeuropatie, zespoły z ucisku, ból ośrodkowy, zespół bólu wielomiejscowego, neuropatia w obrębie twarzy u 17 osób. Średnia ulga w dolegliwościach bólowych po dożylnych wlewach lidokainy w dawce 5 mg/kg obliczona w oparciu o NRS w zależności od wieku pacjentów poddanych analizie wskazuje, że im starszy pacjent tym lepszy efekt terapeutyczny uzyskujemy po zastosowaniu dożylnych wlewów lidokainy. Najmniej efektywne wlewy lidokainy okazały się w najmłodszej grupie wiekowej, czyli między 20-31 rokiem życia. Efektywność istotnie zwiększała się w grupie wiekowej między 31-70 rokiem życia, natomiast była najlepsza w najstarszej grupie biorącej udział w badaniu tj. między 71-90 rokiem życia. To spostrzeżenie jest szczególnie istotne, gdyż u osób w wieku podeszłym trudno jest skutecznie leczyć ból ze względu na schorzenia współistniejące i stosowaną polifarmakoterapię, która może być powodem objawów niepożądanych i niekorzystnych interakcji lekowych [Dobrogowski i wsp. 2002; 2004; Wordliczek i wsp. 2017]. Nasze obserwacje dotyczące skuteczności wlewów dożylnych lidokainy u osób w wieku podeszłym potwierdziły się w przeglądzie piśmiennictwa opublikowanym w 2017r [Daykin H 2017]. W tym opracowaniu skuteczność przeciwbólową wlewów dożylnych wykazano u pacjentów w wieku podeszłym poddawanych zabiegom w obrębie jamy brzusznej i urologicznym, opornych na leczenie opioidami, z bólem neuropatycznym, bólem w przebiegu niedokrwienia kończyn.

W naszym badaniu najlepszy efekt terapeutyczny obserwowano w zespołach bólowych, w których wyjściowe natężenie bólu mierzone w NRS było największe. Dla zespołów bólu neuropatycznego, w których natężenie bólu przed leczeniem było większe, uzyskano bardziej znaczące zmniejszenie dolegliwości po zakończeniu leczenia. W przypadku neuralgii trójdzielnej dolegliwości bólowe mają znaczne nasilenie i może dochodzić do okresowego ich zaostrzenia, opornego na stosowaną systemowo farmakoterapię [Przekłasa-Muszyńska i wsp. 2007]. W prowadzonym przez nas badaniu wykonano wlewy lidokainy u 18 pacjentów z neuralgią trójdzielną. Jako, że w tym rodzaju bólu dolegliwości mają bardzo duże natężenie, uzyskano najbardziej spektakularną poprawę. Natężenie bólu średnio zmniejszyło się o 66% w stosunku do stanu wyjściowego. Są dostępne informacje dotyczące stosowania lidokainy w postaci wlewów dożylnych w leczeniu bólu towarzyszącego zaawansowanej chorobie nowotworowej [Woroń i wsp. 2012; Sharma i wsp. 2009]. Jednak informacje dotyczące zastosowania tej metody leczenia w neuropatii po chemioterapii mają charakter kazuistyczny [Papapetrou i wsp. 2015]. W naszym opracowaniu

tą metodę zastosowaliśmy u 6 pacjentów z obwodową neuropatią po chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby nowotworowej. Chociaż dolegliwości bólowe przed zastosowanym leczeniem u wszystkich pacjentów, którym zaproponowaliśmy to leczenie miały umiarkowane nasilenie, to jednak były one powodem znacznego obniżenia ich jakości życia. Po zastosowanym leczeniu uzyskano znaczącą ulgę w dolegliwościach bólowych u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania. Pacjenci subiektywnie wysoko ocenili skuteczność tej metody leczenia. Tak więc, jak wynika z naszego opracowania można rozważać wlewy dożylnie lidokainy, jako uzupełnienie farmakoterapii stosowanej systemowo u pacjentów z neuropatią po chemioterapii w celu poprawy jakości życia w tej grupie pacjentów. Co ciekawe, jak wynika z naszych obserwacji, efekt przeciwbólowy zastosowanej dożylnie lidokainy przekracza znacznie okres jej półtrwania w organizmie. Wyraźne zmniejszenie dolegliwości bólowych po pojedynczej infuzji lidokainy utrzymuje się przez więcej niż 6 godzin [Sindrup i wsp. 2007]. Jak okazało się w naszym badaniu, wykonane wlewy dożylnie lidokainy przyniosły efekt przeciwbólowy, który znacznie przekraczał okres połowicznego rozpadu leku, co więcej, lepszy efekt uzyskano u pacjentów, u których wykonano więcej wlewów. Podkreślić należy także bezpieczeństwo zastosowanej w badaniu dawki leku i sposobu jego podania. Zastosowana dożylnie lidokaina w dawce 5 mg/kg wagi ciała podawana w ciągu 30 min nie spowodowała istotnych objawów niepożądanych. Tylko u 5 badanych wystąpiły nieznaczne zawroty głowy po wykonanym wlewie, które nie wymagały dodatkowych interwencji lub konieczności pozostania pacjenta w ośrodku. W prowadzonym przez nas badaniu, nie było konieczności przerywania wlewu, czy zmniejszania dawki. Ponadto pacjenci, którzy widzieli skuteczność terapii wyrażali chęć kontynuacji leczenia. Wyniki naszych badań Fig. 1 jednoznacznie wskazują, że lidokaina u 81 pacjentów okazała się bardzo skuteczna, a jej sumaryczny procent wpływu to $60,8 \pm 11,2\%$.

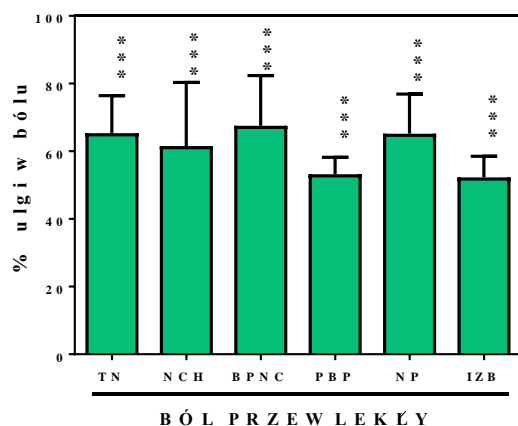


Fig. 1. Procent ulgi po zastosowaniu lidokainy w bólu przewlekłym, tj. Neuralgii Trójdzielnej (TN), Neuropatii po CHEMIOTERAPII (NCH), Bolesnej PoliNeuropatii Cukrzycowej (BPNC), Przetrwającym Bólu Pooperacyjnym (PBP), Neuralgii Popółpaścowa (NP) i Innych Zespołach Bólowych (IZB; takich jak fantomowe, mononeuropatie, zespoły z ucisku, ból ośrodkowy, zespół bólu wielomiejskowego, neuropatia w obrębie twarzy).

Podsumowując, lidokaina podawana dożylnie może stanowić cenne uzupełnienie farmakoterapii stosowanej systemowo w sytuacjach zaostrzenia bólu, kiedy nie można zwiększać dawek leków ze względu na objawy niepożądane [Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2016].

Ad. 2a. Leczenie nefarmakologiczne, zastosowanie stymulacji nieinwazyjnej w wielokierunkowej terapii bólu przewlekłego; przezczaszkowa stymulacja prądowa (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS).

Metody neuromodulacji stanowią jeden z elementów w wielokierunkowym leczeniu bólu. W wielu przypadkach pozwalają lepiej kontrolować ból i poprawiać jakość życia również u pacjentów opornych na inne metody leczenia [Jürgens i wsp. 2012; Guleyupoglu i wsp. 2013]. W leczeniu bólu wykorzystywane są inwazyjne i nieinwazyjne metody oddziaływania na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy. Techniki inwazyjne stosowane w leczeniu bólu mogą być wykonywane na poziomie nerwów obwodowych, nerwów czaszkowych, nerwów rdzeniowych, zwojów nerwowych, czy mózgowia [Ebel i wsp. 2002]. Najczęściej stosowana metoda nieinwazyjna na poziomie obwodowym to przezskórna elektrostymulacja nerwów (TENS). Spośród metod nieinwazyjnych działających ośrodkowo stosowane są najczęściej: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS), przezczaszkowa stymulacja prądowa (tDCS). TMS- fale elektromagnetyczne generowane w czasie stymulacji wnikają do tkanek mózgu na głębokość ok. 2 cm powodując depolaryzację komórek nerwowych, generując efekty motoryczne, poznawcze oraz afektywne. TMS ma zdolność pobudzania i hamowania aktywności stymulowanych obszarów kory mózgowej w zależności od zastosowanej częstotliwości impulsów. Mechanizm działania TMS nie jest znany. Prawdopodobnie ma związek ze zwiększeniem wydzielania neuroprzekaźników w mózgu, modulacją aktywności szlaków transdukcji sygnału w OUN, wpływem na transkrypcję genów i wydzielanie substancji o właściwościach neuroprotekcyjnych. Zastosowanie przezczaszkowej stymulacji prądowej (tDCS) w leczeniu różnych zespołów bólu przewlekłego przynosi obiecujące wyniki. Badania fizjologiczne przeprowadzone w czasie stymulacji wskazują na wielokierunkowy mechanizm działania tDCS. W technice tej wykorzystywany jest słaby prąd stały, powodujący polaryzację i umiarkowaną zmianę stopnia wzbudzenia kory położonej pod miejscem przyłożenia elektrody stymulującej. Stymulacja anodowa zwiększa poziom wzbudzenia, a stymulacja katodowa powoduje hamowanie

wzbudzenia [*Canavero I wsp. 2002; Nitsche i wsp. 2008; Guleyupoglu i wsp. 2013; DaSilva i wsp. 2012*].

Jak wynika z licznych publikacji z ostatnich lat, zastosowanie przezczaszkowej stymulacji prądowej (tDCS) w leczeniu różnych zespołów bólu przewlekłego przynosi obiecujące wyniki [*Soler i wsp. 2010; Boggio i wsp. 2009*]. Zastosowanie bezpośredniej przezczaszkowej stymulacji prądowej w leczeniu opornego na farmakoterapię bólu fantomowego opisano w pracy Przeklasa-Muszyńska i wsp. pt. „Przezczaszkowa stymulacja prądowa w leczeniu bólu fantomowego - opis przypadku” opublikowanej w czasopiśmie *Ból* w 2014 roku. W opracowaniu przedstawiono przypadek pacjentki z bólem fantomowym po urazie, która pomimo skojarzonego leczenia farmakologicznego odczuwała dolegliwości o znacznym nasileniu. W przypadku bólu fantomowego, którego mechanizmy powstawania nie są do końca wyjaśnione, podobnie jak w przypadku bólu ośrodkowego, czy bólu w przebiegu CRPS, dochodzi do zaburzeń w zakresie plastyczności ośrodkowego układu nerwowego, przejawiającej się głównie poprzez reorganizację kory motorycznej i pierwotnej kory somatosensorycznej. W przypadku bólu fantomowego dochodzi między innymi do wzrostu pobudliwości neuronów, zmniejszenia aktywności GABA, szczególnie w obrębie kory motorycznej [*Chen i wsp. 1998; Cohen i wsp. 1991*]. Złożony charakter bólu fantomowego powoduje, że jest on bardzo trudny do leczenia, a większość metod farmakologicznych zawodzi [*Manchikanti i Singh i wsp. 2004*]. Ze względu na zaburzenia plastyczności neuronalnej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przydatne mogą być techniki neuromodulacyjne, które pozwalają zahamować i odwrócić zaburzone procesy. Jedną z nowszych możliwości jest zastosowanie przezczaszkowej stymulacji prądowej, która może oddziaływać na aktywność neuronalną [*Fregni i wsp. 2006*]. U pacjentki, która trafiła do Poradni Leczenia Bólu z powodu dolegliwości bólowych o znacznym nasileniu, które pojawiły się po amputacji kończyny zmiężdżonej w wypadku komunikacyjnym. Ból miał charakter nawracający, nasilał się wieczorem i w nocy, przy większym stresie, niekiedy wrażenie „wysuwania się” stopy poza obręb nogi tzw. objaw teleskopowy. Natężenie bólu w skali numerycznej (NRS) było na poziomie 5-8. Innym rodzajem bólu odczuwanym przez pacjentkę, był stały ból kikuta o charakterze piekącym, mrowiącym, o natężeniu 3-5 NRS. W 10 miesięcy po urazie wykonano rewizję kikuta, która nie przyniosła poprawy. Dotychczasowe leczenie nie przynosiło efektu. Podczas pierwszej wizyty leczenie farmakologiczne zostało zmodyfikowane, pacjentka rozpoczęła także psychoterapię. Na kolejnej wizycie pacjentka podaje, że dolegliwości bólowe utrzymywały się w dalszym ciągu choć miały nieco mniejsze nasilenie. Zaproponowano pacjentce zabiegi przezczaszkowej

stymulacji prądowej (tDCS). Wykonano 10-cio krotnie zabiegi (tDCS): elektroda anodowa (aktywna) zlokalizowana była nad korą motoryczną (pole C3 systemu EEG 10/20 lewej półkuli mózgowej u praworęcznych), elektroda katodowa (nieaktywna) umieszczana była nad prawym łukiem brwiowym. Każdorazowo stymulacja trwała 20 min, zastosowano prąd stały o natężeniu 2 mA. W trakcie zabiegu pacjentka odczuwała delikatne mrowienie w miejscu przyłożenia elektrody aktywnej. Dwukrotnie po wykonanym zabiegu u pacjentki wystąpiła senność w godzinach popołudniowych, natomiast nie obserwowano innych objawów niepożądanych. Po zastosowaniu przezczaszkowej stymulacji prądowej zmniejszyła się znacząco ilość dni, kiedy pacjentka odczuwała ból fantomowy, zmniejszyło się także natężenie doznań maksymalnie do NRS 4. Pozostał ból kikuta na małym obszarze. Zmniejszono dawki leków stosowanych systemowo. W tym przypadku zastosowanie tDCS przyczyniło się do zwiększenia efektywności stosowanej farmakoterapii i innych elementów leczenia wielokierunkowego u pacjentki z bólem fantomowym opornym dotychczas na leczenie. Nasze spostrzeżenie, które jest pierwszym dostępnym w polskojęzycznej literaturze doniesieniem dotyczącym zastosowania tDCS w leczeniu bólu fantomowego znajduje potwierdzenie w innych publikacjach [*Bolognini i wsp. 2015*].

W publikacji Przeklasa-Muszyńska i wsp. pt. „Czy bezpośrednia przezczaszkowa stymulacja prądowa (tDCS) może zmniejszać ból?” opublikowanej w czasopiśmie *Medycyna Paliatywna w Praktyce* w roku 2015 po raz pierwszy w Polsce przedstawiono w oparciu o dostępne we współczesnej literaturze informacje na temat możliwości zastosowania tDCS w leczeniu różnych zespołów bólowych w wielokierunkowym leczeniu bólu przewlekłego, szczególnie opornych na leczenie innymi metodami. W prezentacji przedstawiono także potencjalny mechanizm działania tDCS w oparciu o aktualną wiedzę. Pierwsze doniesienia o skuteczności stymulacji przezczaszkowej w leczeniu bólu dotyczyły leczenia bólu po przebytym udarze [*Nguyen i wsp. 2000; Antal i wsp. 2001*]. W kolejnych latach publikowane były doniesienia o skuteczności przezczaszkowej stymulacji prądowej w innych zespołach bólowych, w literaturze dostępne są doniesione, w których udokumentowano skuteczność tDCS w leczeniu: migrenowego bólu głowy, bólu trzewnego towarzyszącego guzom trzustki, w bólu rdzeniowym, fibromialgii, bólu fantomowym, zespole bólu wielomiejscowego (CRPS). W tych przypadkach zastosowanie tDCS może przyczynić się do reorganizacji nadpobudliwej, w przypadku tych schorzeń, kory motorycznej [*Antal i wsp. 2010*]. Na przestrzeni lat w publikowanych badaniach stosowano różne pozycjonowanie elektrody aktywnej, umieszczano ją nad korą wzrokową, motoryczną, przedczołową, natomiast pozycjonowanie elektrody nieaktywnej to najczęściej okolica czołowa lub ramię [*Penolazzia i*

wsp. 2013]. Najlepsze efekty obserwowano po umieszczeniu elektrody nad korą motoryczną dominującej półkuli mózgu (M1). W stymulacji przezczaszkowej elektroda aktywna umieszczana jest nad półkulą dominującą (pole C3 systemu EEG 10/20 lewej półkuli mózgowej u praworęcznych), a elektroda nieaktywna nad drugą półkulą (okolica czołowa po stronie prawej) [*Penolazzia i wsp. 2013*]. W czasie trwania stymulacji generowany jest prąd stały o natężeniu 2 mA. W badaniach z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) analizowano potencjalne mechanizmy działania w strukturach ośrodkowego układu nerwowego stymulacji przezczaszkowej [*Antal i wsp. 2008; Aguirre i wsp. 2002*]. Potwierdzono możliwość oddziaływania tDCS poprzez system opioidowy, na przykład odnotowano wzrost uwalniania endogennych opioidów których analgetyczny wpływ na procesy nocyceptywne jest dobrze udokumentowany [*Zaghi i wsp. 2010*]. Wykazano również, że metoda ta może oddziaływać także poprzez napięciowo zależne kanały sodowe, receptory dopaminergiczne typu drugiego (D2), a także poprzez receptory serotoninerdyczne (5-HT) [*Zheng i wsp. 2011*]. Na procesy neuroplastyczności korowej ma wpływ aktywacja receptora NMDA i następowy proces długotrwałego wzmacniania synaptycznego (long-term potentiation – LTP). Badania u zdrowych ochotników wykazały, że zablokowanie receptora NMDA wywoływane przez dekstrometorfan (DMO) hamuje efekt działania zarówno anodowej, jak i katodowej stymulacji tDCS. Te badania sugerują, że receptor NMDA ma znaczenie w mechanizmie działania tDCS [*Nitsche i wsp. 2003*]. Obserwowano także wzrost aktywności glutaminergicznej i GABAergicznej, szczególnie wyraźnie zaznaczony po wykonaniu u pacjentów stymulacji anodowej [*Nitsche i wsp. 2008*]. Chociaż w przeglądzie literatury z 2017 roku nie ma mocnych rekomendacji Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM, od ang. evidence-based medicine) – zalecających stosowanie tDCS w różnych jednostkach chorobowych podkreśla się jednak możliwą przydatność tej metody w wielokierunkowym leczeniu bólu przewlekłego takich jak: ośrodkowy i obwodowy ból neuropatyczny, ból mięśniowo-szkieletowy (z wyjątkiem bólu dolnego odcinka kręgosłupa), fibromialgii, migrenie, bólu twarzy, bólu miednicy i brzucha, a także w bólu fantomowym, bólach stawów, bólu w stwardnieniu rozsianym i bólu pooperacyjnym [*Lefaucheur I WSP. 2017*].

Bóle głowy są jedną z najczęstszych dolegliwości bólowych, jakie występują we współczesnym świecie i mogą dotyczyć ok. 45% populacji. Opisanych jest około 300 bólów głowy, a większość z nich występuje rzadko. Najczęściej występujące pierwotne zespoły bólowe w obrębie głowy to napięciowy ból głowy, migrenowy ból głowy i klastrerowy ból głowy. Jednym z częściej występujących pierwotnym bólem głowy jest migrenowy ból głowy

(różne jego odmiany), który dotyczy częściej kobiet około 13–18% populacji, niż mężczyzn 5–10% populacji [Buse i wsp. 2012]. Migrenowe bóle głowy mogą mieć istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie osób na nie chorujących. Przeprowadzono i opublikowano liczne badania randomizowane, kontrolowane pozwalające ustalić najbardziej skuteczne i bezpieczne leczenie farmakologiczne. W leczeniu objawowym bólu towarzyszącego migrenie często stosowane są proste analgetyki: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, metamizol; tryptany; pochodne ergotaminy; preparaty złożone zawierające aspirynę, paracetamol, kofeinę. Profilaktyczne leczenie jest przydatne u pacjentów, u których występują częste i/lub silne, uniemożliwiające funkcjonowanie napady. Wiele różnych środków farmakologicznych o różnym mechanizmie działania testowanych w randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazało korzystne efekty w porównaniu z placebo i są wykorzystywane w leczeniu. Propranolol, topiramata, kwas walproinowy, flunarizyna, amitriptylina są przykładami leków, które są często stosowane i mają potwierdzoną skuteczność [Gallagher i wsp. 2003; Goadsby i Sprenger 2010].

W wielu przypadkach zastosowane leczenie (objawowe, profilaktyczne; farmakologiczne/niefarmakologiczne) nie spełnia oczekiwań pacjenta ze względu na niedostateczną skuteczność, lub występujące objawy niepożądane. Wciąż poszukuje się nowych możliwości leczenia zarówno farmakologicznego, jak i metod niefarmakologicznych dla tej grupy pacjentów. W leczeniu migreny wykorzystywane są także opisane wcześniej techniki neuromodulacyjne. Jedną z takich metod jest tDCS, niewątpliwą zaletą tej metody odróżniającą ją od innych jest łatwość zastosowania, nieinwazyjny charakter, niewielkie ryzyko działań niepożądanych. Jak wynika z badań opublikowanych w 2016 tDCS może być przydatnym niefarmakologicznym sposobem w leczeniu bólów głowy, a także może wpływać na zmniejszenie ilości przyjmowanych leków [Shirahige i wsp. 2016].

W publikacji Anna Przeklasa-Muszyńska i wsp. pt. “Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache” opublikowanej w *Pharmacological Reports* 2017 przedstawiono wpływ stymulacji anodowej tDCS kory motorycznej na częstotliwość, natężenie, czas trwania napadów bólu w grupie pacjentów z migrenowym bólem głowy (z aurą i bez aury), u których leczenie farmakologiczne nie przynosiło zadowalających efektów, lub powodowało objawy niepożądane. Badanie przeprowadzono łącznie na grupie 50 osób (30 migrena z aurą, 20 bez aury). Grupę badaną poddawaną stymulacji tDCS stanowiło 30 pacjentek (18 z aurą i 12 bez aury), grupą kontrolną byli pacjenci, u których nie wykonywano stymulacji (12 z aurą, 8 bez aury). Analizie poddano także zużycie leków stosowanych objawowo w czasie prowadzenia

obserwacji, zarówno tryptanów, jak również innych analgetyków. Wyniki w obu grupach porównano z okresem przed stymulacją tDCS. Nasze badania wykazały, że tDCS może być przydatnym narzędziem w profilaktyce migrenowego bólu głowy w modelu leczenia wielokierunkowego. W naszym badaniu wykazano po zastosowaniu tDCS zmniejszenie częstości występowania epizodów bólów głowy (dni z bólem) zarówno u pacjentów z migreną z aurą, jak i bez aury (Fig. 2).

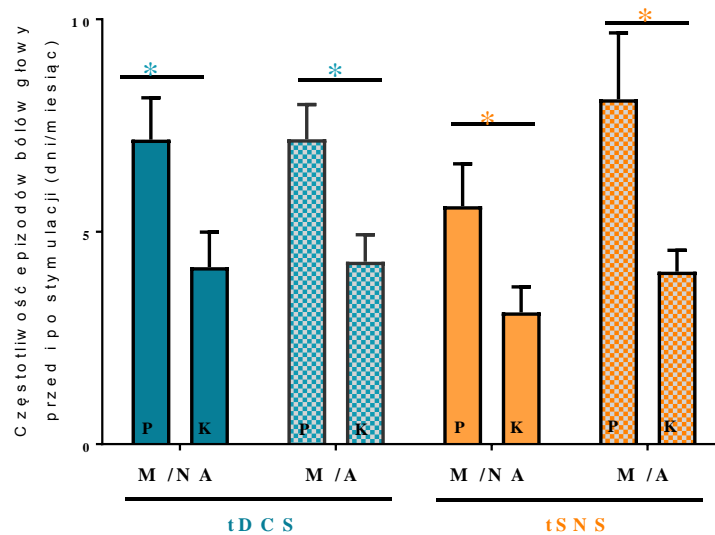


Fig. 2. Wpływ stymulacji nieinwazyjnej przed (P) i na końcu (K) tDCS lub tSNS na częstość epizodów bólu (ilość dni z bólem) u pacjentów z migrenowym bólem głowy.

Ponadto po zastosowaniu tDCS obserwuje się zmniejszenie natężenia bólu w czasie napadu jak i czasu jego trwania i jest to porównywalne u pacjentów z migreną z aurą, jak i bez aury (Fig. 3).

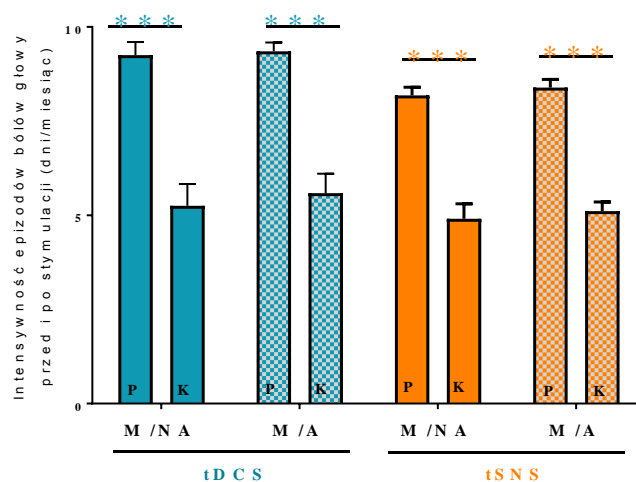


Fig. 3. Wpływ stymulacji nieinwazyjnej przed (P) i na końcu (K) tDCS lub tSNS na natężenie bólu mierzone w skali numerycznej u pacjentów z migrenowym bólem głowy.

Badania nasze potwierdzają skuteczność tDCS w profilaktyce migreny opisywaną przez innych autorów w 2012 by Auvichayapat et al., [*Auvichayapat i wsp. 2012; Viganò I wsp. 2013*]. Jednak autorzy tych opracowań nie różnicowali skuteczności metody w zależności od rodzaju migreny, czyli tej poprzedzonej aurą lub nie, a w naszym badaniu taka analiza została przeprowadzona. Zużycie analgetyków stosowanych objawowo po leczeniu tDCS uległo znaczącej redukcji. Zastosowanie analgetyków nieopiodowych zmniejszyło się o ok. 72% u pacjentów z migreną bez aury, o ok. 49% u pacjentów z aurą w porównaniu z okresem przed leczeniem. Zmniejszyło się także zużycie tryptanów po leczeniu tDCS u pacjentów z migreną bez aury o 59% a z aurą 58%. Obniżenie zużycia leków stosowanych objawowo było istotne statystycznie w porównaniu z okresem przed leczeniem i w porównaniu z grupą kontrolną. Zmniejszenie zużycia leków opisał także Viganò i wsp. [2013], ale podana jest tylko liczba tabletek użytych leków, natomiast w naszym badaniu wykazaliśmy jakie leki były zastosowane i jak zmniejszyło się procentowo ich zastosowanie po przeprowadzeniu tDCS zarówno u pacjentów z migreną z aurą, jak i bez aury [*Viganò i wsp. 2013*].

Warto podkreślić, że w czasie prowadzenia przez nas badania z zastosowaniem tDCS nie obserwowano istotnych objawów niepożądanych, co dodatkowo podkreśla jej wartość jako nieinwazyjnej i bezpiecznej opcji terapeutycznej u pacjentów z trudnym do leczenia migrenowym bólem głowy. Podkreśla się przydatność różnych metod neuromodulacyjnych w wielokierunkowym leczeniu bólów głowy [*Jenkins i wsp. 2011; Jürgens I wsp. 2012; Lamburu i Matharu 2014*]. Jedną z najczęściej stosowanych nieinwazyjnych metod neuromodulacyjnych jest przezskórna elektrostymulacja nerwów (TENS). Przy stosowaniu tej metody efekt jest uzyskiwany poprzez stymulację elektryczną skóry w obszarze bólu. Prądy TENS wywołują wyraźne impulsy czuciowe, które hamują docieranie do mózgu innych impulsów bólowych z tego samego obszaru (według teorii bramki Melzacka - gdy spotkają się dwa impulsy do mózgu dociera tylko ten silniejszy). Dodatkowo TENS działa poprzez zwiększenie produkcji endogennych opioidów [*Rokyta i Fricová 2012*].

W zakresie nerwów rdzeniowych wykorzystywanych jest wiele technik przezskórnej elektrostymulacji, różniące się częstotliwością i natężeniem generowanego impulsu elektrycznego. Najczęściej stosowane są: TENS niskiej częstotliwości (APL-TENS / Acupuncture Like TENS / AL-TENS), to impulsy, które mają stosunkowo niską częstotliwość (niższą niż 10 Hz, a zazwyczaj 2 - 4 Hz) oraz dość duże natężenie - do 100 mA; TENS wysokiej częstotliwości, czyli TENS konwencjonalny (C-TENS) charakteryzuje stosunkowo wysoka częstotliwość impulsu - pomiędzy 10 a 200 Hz oraz małe natężenie - od 25 do 30

mA; TENS uderzeniowy (BURST) – czyli uderzenia seriami impulsów, polegająca najczęściej na aplikacji dwóch uderzeń po kilka impulsów, najczęściej częstotliwość impulsów 200 Hz. Intensywna TENS (Brief Intense lub HI-FI TENS), stosuje się tu częstotliwość impulsów 100 Hz, o dużym natężeniu a czas ich trwania to 200 mikrosekund.

Ad. 2b. Leczenie niefarmakologiczne, zastosowanie stymulacji nieinwazyjnej w wielokierunkowej terapii bólu przewlekłego; neurostymulacja nerwów obwodowych (tNS).

Migrena i inne pierwotne bóle głowy takie jak napięciowy ból głowy, trójdzielno-autonomiczne bóle głowy, inne pierwotne bóle głowy mogą znacząco wpływać na jakość życia pacjentów na nie chorujących [Berg i Stovner, 2005]. Zastosowanie stymulacji nerwów obwodowych za pomocą zaimplantowanych elektrod przynosi obiecujące rezultaty u pacjentów z migrenowym oraz klastrowym bólem głowy [Magis i Schoenen, 2012]. U około 50% pacjentów uzyskano dobry efekt terapeutyczny. Elektrody były implantowane w okolicy nerwów nadoczodołowych i nadbłoczkowych w przypadku migrenowego bólu głowy, natomiast w klastrowych bólach głowy w okolicy nerwów potylicznych [Silberstein i wsp. 2012]. Jednak konieczność podskórnego umieszczenia elektrod powoduje, że ta metoda jest zalecana w przypadku pacjentów ze szczególnie nasilonym bólem. Podkreśla się w ostatnich latach istotną rolę różnych nieinwazyjnych technik neuromodulacyjnych w wielokierunkowym leczeniu pierwotnych bólów głowy, choć nie zostało to na razie udokumentowane dobrej jakości badaniami kontrolowanymi [Miller i Matharu 2017]. W zakresie nerwów czaszkowych wykorzystywana jest technika Transcutaneous Nerve Stimulation Cefaly (tNS). Stosując odpowiednie elektrody wykonywać można stymulację nerwów nadoczodołowych i nadbłoczkowych (transcutaneous Supraorbital Neuro Stimulation, tSNS) lub nerwów potylicznych transcutaneous Occipital Nerve Stimulation (tONS). Generowane przez urządzenie impulsy elektryczne wybiórczo pobudzają włókna nerwowe. Urządzenie używa elektronicznego mechanizmu zwrotnego, aby precyzyjnie dopasować charakterystykę impulsu do użytkownika. Możliwe jest zastosowanie 3 programów. Program leczniczy przeznaczony do użytku podczas ataków bólu (migreny, napięciowego bólu głowy i klastrowego bólu głowy), generuje impulsy o częstotliwości (100 Hz), które pobudzają wrażliwość czuciową włókien nerwowych A β . Program profilaktyczny generuje impulsy o częstotliwości (60 Hz), które pobudzają włókna nerwowe A δ . Pobudzenie tych włókien z odpowiednią częstotliwością w znacznym stopniu wzmacnia produkcję

endorfyny. W programie relaksacyjnym stosowana jest częstotliwość 2 Hz, który ma zapewnić odprężenie i ulgę w chwilach stresu i niepokoju [*Cefaly, 2016; Schoenen i wsp. 2013*].

W opracowaniu Przeklasa-Muszyńska i wsp. pt. „Neuromodulacja w bólach głowy - kliniczne zastosowanie neurostymulacji nerwów obwodowych u pacjentów z migrenowym bólem głowy”, opublikowanej w czasopiśmie *Ból* w 2014r, zaprezentowano wpływ stymulacji nerwów nadoczodołowych i nadbłoczkowych lub potylicznych na częstotliwość, natężenie, czas trwania napadów bólu u pacjentów z migrenowym bólem głowy, u których zastosowano cykl 10 stymulacji przy pomocy urządzenia Cefaly wykorzystując dostępny w opcji urządzenia program profilaktyczny. Badanie przeprowadzono na grupie 32 pacjentów, u 25 pacjentów wykonywano stymulację nerwów nadoczodołowych i nadbłoczkowych (tSNS), a u pozostałych 7 pacjentów wykonywano stymulacje nerwów potylicznych (tONS). Skuteczność tej metody udowodniono w randomizowanym badaniu kontrolowanym przeprowadzonym w pięciu belgijskich ośrodkach zajmujących się leczeniem bólów głowy [*Schoenen i wsp. 2013*]. Z badania tego wynika, że zastosowanie stymulacji nerwów nadoczodołowych i nadbłoczkowych spowodowało istotną poprawę u pacjentów, którzy otrzymywali aktywne leczenie w porównaniu z grupą placebo, zmniejszyła się liczba dni, kiedy pacjent odczuwa dolegliwości bólowe, ponadto odnotowano, że konsumpcja leków przeciwmigrenowych zmniejszyła się o 75% w okresie prowadzenia obserwacji, który trwał 3 miesiące. W przeprowadzonym przez nas badaniu wykonywano nie tylko stymulację nerwów nadoczodołowych i nadbłoczkowych, ale także stymulację nerwów potylicznych zastosowaną w grupie pacjentów, u której dolegliwości bólowe w czasie napadu migrenowego bólu głowy lokalizowały się głównie w okolicy potylicznej. Wszyscy pacjenci objęci badaniem ukończyli cykl 10 zabiegów. Nie było konieczności przerwania zabiegu u żadnego pacjenta w grupie objętej badaniem z powodu objawów niepożądanych, lub zbyt silnego bólu w czasie trwania stymulacji. W grupie badanych przez nas pacjentów istotnie zmniejszyła się średnia ilość napadów (ilość dni z bólem) w ciągu miesiąca. Przed zastosowaniem stymulacji wynosiła 15,9, a po jej zakończeniu 5,9. Zmniejszyła się także średnie natężenie bólu w czasie napadu: przed stymulacją średnie natężenie bólu w czasie napadu oceniane w skali numerycznej (NRS) wynosiło 8, po zastosowaniu stymulacji 6,3. Długość trwania napadu bólu przed badaniem wynosiła średnio 30,29 godzin, natomiast w okresie prowadzenia obserwacji po zastosowaniu stymulacji średnio czas trwania napadu wynosił 17,09 godzin. W odpowiedzi na pytanie o globalną ulgę w dolegliwościach bólowych, pacjenci ocenili ulgę średnio na 50%, choć byli i tacy w badanej grupie, którzy ocenili ulgę w dolegliwościach na 100%. Jak wynika z przeprowadzonego przez nas badania stymulacja nerwów nadoczodołowych i

nadbloczkowych lub potylicznych może być przydatną metodą stosowaną w profilaktyce migrenowych bólów głowy. Jak wynika to z naszych badań zastosowanie programu profilaktycznego może być bezpiecznie stosowane, również w warunkach domowych, co czyni tą metodę leczenia w naszej opinii szczególnie atrakcyjną. Skuteczność stymulacji (tONS) z zastosowaniem stymulacji o różnej częstotliwości w profilaktyce migrenowego bólu głowy potwierdzono także w późniejszych badaniach [Liu i wsp. 2017].

Jedną z metod nieinwazyjnych która może być zastosowana w profilaktyce pierwotnych bólów głowy jest technika (transcutaneous Supraorbital Neuro Stimulation Cefaly (tSNS) [Miller i Matharu 2017; Muszyńska i wsp. 2014; 2017]. Zastosowanie nieinwazyjnej metody, w której stosowana jest elektroda umieszczana na skórze, stanowi jak wykazały również nasze badania z 2014 roku alternatywę, która może być wykorzystana w większej grupie pacjentów [Przeklasa-Muszyńska i wsp. 2014].

W 2017 roku w pracy Przeklasa-Muszyńska i wsp. “Non-invasive transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) using Cefaly device in prevention of primary headaches” opublikowanej w *Neurol. Neurochir. Pol.* analizie poddano wpływ profilaktycznej, nieinwazyjnej stymulacji przy pomocy urządzenia Cefaly górnej gałęzi nerwu trójdzielnego - nerwu nadbloczkowego i nadoczodołowego, na zarówno częstotliwość, natężenie jak i czas trwania napadów bólu w grupie pacjentów z bólem migrenowym oraz z innymi bólami głowy, w tym napięciowymi oraz codziennymi. Do badania włączono 91 pacjentów z pierwotnymi bólami głowy, wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni farmakologicznie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Grupę kontrolną stanowiło 30 pacjentów (20 z migreną: 12 z aurą 8 bez aury, 10 z innymi pierwotnymi bólami głowy). Grupa badana poddawana serii 10 zabiegów tSNS, badanie zostało ukończone przez 57 pacjentów (36 migrena: 16 z aurą, 20 bez aury, 21 pacjentów z innymi pierwotnymi bólami głowy. Badanie nie zostało ukończone przez 4 pacjentów z migreną ze względu na złą tolerancję zabiegu. W grupie badanej po zastosowaniu stymulacji tSNS odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie epizodów bólów głowy (ilości dni z bólem) zarówno w grupie z migrenowym bólem, jak również innymi pierwotnymi bólami głowy. Skróciła się również czas trwania epizodu bólu, zarówno u pacjentów z migrenowym bólem głowy ze średnio około 23-27h do 9-13h, jak również u pacjentów z innymi pierwotnymi bólami głowy z 12h do ok. 7h. Pomimo kontynuacji wcześniejszego leczenia farmakologicznego takich zmian nie obserwowano w grupie kontrolnej. Po zastosowaniu stymulacji zaobserwowano także zmniejszenie natężenia bólu w czasie epizodu o ok. 37% dla wszystkich pacjentów z grupy badanej. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w naszym badaniu obserwowaliśmy lepszy

efekt u pacjentów odczuwających silniejsze dolegliwości. Wyniki prezentowanego badania wskazują na skuteczność stymulacji nieinwazyjnej z zastosowaniem Cefaly zarówno u pacjentów z migrenowym bólem głowy, co było prezentowane w innych publikacjach, jak również w innych pierwotnych bólach głowy, co po raz pierwszy zostało wykazane w naszym badaniu.

WNIOSKI

Ad.1. Wykazano możliwość skutecznego leczenia farmakologicznego poprzez zastosowanie:

1a buprenorfiny transdermalnej w bólu przewlekłym pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego.

W wybranych zespołach bólu przewlekłego o umiarkowanym i silnym natężeniu buprenorfina stosowana w systemie transdermalnym u 3622 pacjentów okazała się dobrze tolerowaną i skuteczną ($73,5 \pm 0,02$ % ulgi w bólu, Fig. 4A) metodą leczenia.

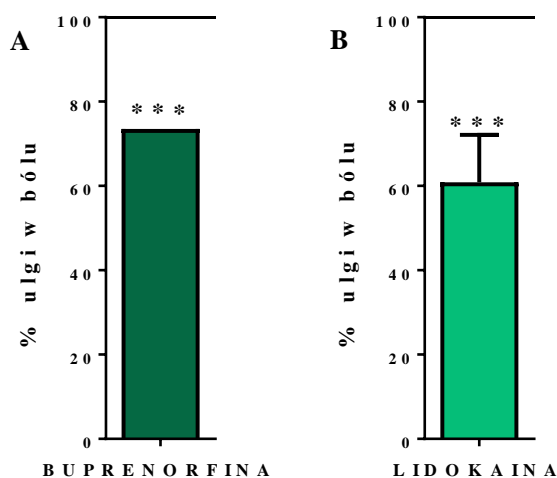


Fig. 4. Uzyskana ulga w dolegliwościach bólowych po zastosowanym leczeniu farmakologicznym buprenorfiną w systemie transdermalnym (A) oraz lidokainą we wlewach dożylnych (B) w bólu przewlekłym.

1b. lidokainy w formie dożylniej w bólu przewlekłym o charakterze neuropatycznym jako składowej leczenia wielokierunkowego, uzupełniającego farmakoterapię doustną.

Lidokaina zastosowana u 81 pacjentów z bólem neuropatycznym okazała się skuteczną ($60,8 \pm 11,2$ % ulgi w bólu, Fig 4B) metodą leczenia. Zastosowano ten rodzaj terapii z dobrym efektem również u pacjentów z chorobą nowotworową z objawami neuropatii po przebytej chemioterapii. Co ważne w przyszłości może to być jedna z najskuteczniejszych a zarazem bezpiecznych metod leczenia u pacjentów w wieku podeszłym. Skuteczność analgetyczna po zastosowaniu dożylnych wlewów lidokainy uzyskano bez istotnych objawów niepożądanych.

Ad. 2. Wykazano możliwość skutecznego leczenia nefarmakologicznego bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu poprzez zastosowanie:

2a. nieinwazyjnej przezczaszkowej neurostymulacji (tDCS), która może być przydatnym narzędziem w profilaktyce migrenowego bólu głowy i stanowić cenne uzupełnienie w wielokierunkowym leczeniu bólu także w innych zespołach bólu przewlekłego.

W badaniach zostało udowodnione, że w istotny sposób ta metoda nieinwazyjnej stymulacji wpływa na natężenie bólu, częstość epizodów bólu i czas trwania napadu bólu, zarówno u pacjentów z migreną z aurą, jak i bez aury. Zużycie analgetyków stosowanych objawowo po leczeniu tDCS uległo znaczącej redukcji. Metoda ta może być przydatna także w leczeniu innych zespołów bólowych takich jak: ośrodkowy i obwodowy ból neuropatyczny, ból mięśniowo-szkieletowy (z wyjątkiem bólu dolnego odcinka kręgosłupa), fibromialgii, migrenie, bólu twarzy, bólu miednicy i brzucha, a także w bólu fantomowym, bólach stawów, bólu w stwardnieniu rozsianym i bólu pooperacyjnym.

2b. nieinwazyjnej neurostymulacji nerwów obwodowych (tNS), którą można rekomendować jako przydatne narzędzie w profilaktyce migrenowego bólu głowy i innych pierwotnych bólów głowy.

Nieinwazyjna neurostymulacja nerwów obwodowych zarówno nerwów nadoczodołowych/nadbloczkowych (tSNS) jak i potylicznych (tONS) może być uzupełnieniem w wielokierunkowym leczeniu bólu. Jest metodą nieinwazyjną i bezpieczną obciążoną niewielkim ryzykiem powikłań, może być też stosowana samodzielnie przez pacjenta, co czyni ją bardziej atrakcyjną.

Analiza porównawcza naszych badań u pacjentów z migreną z aurą i bez aury wykazała, że średnia ulgi w bólu jeżeli mierzymy częstotliwość po zastosowaniu tDCS u 30 pacjentów wynosi ok. 41%, natomiast u 27 pacjentów po zastosowaniu tNS ok. 47%, czyli efektywność obu metod jest bardzo podobna (Fig. 5A). Również średnia ulgi w bólu jest porównywalna, jeżeli mierzymy jego nasilenie po zastosowaniu tDCS u 30 pacjentów średnia wynosi ok. 42%, a u 27 pacjentów po zastosowaniu tSNS wynosi ok. 40% (Fig. 5B).

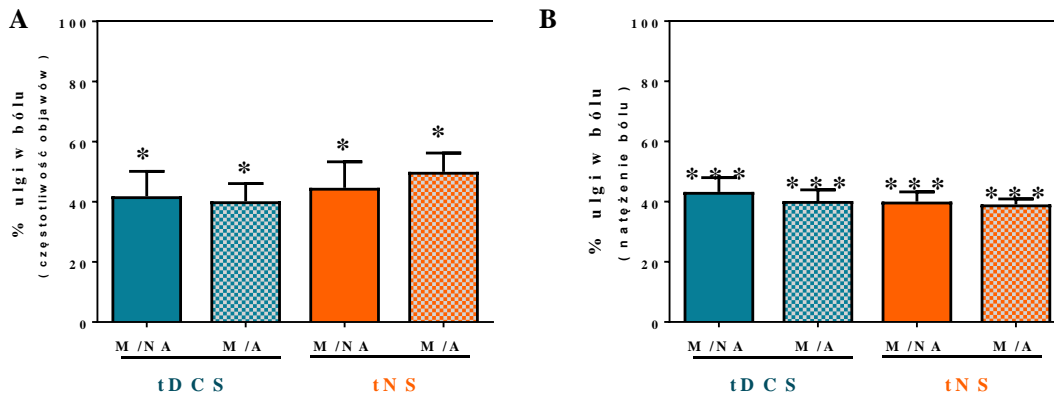


Fig. 5. Porównanie uzyskanej ulgi w dolegliwościach bólowych: częstotliwości objawów (A) oraz natężenia bólu (B) po zastosowaniu leczenia niefarmakologicznego przy pomocy tDCS i tNS u pacjentów z migrenowym bólem głowy

Podsumowując, w oparciu o dane z piśmiennictwa i uzyskane w naszych badaniach, stosowanie właściwie dobranej, skojarzonej farmakoterapii, jak również nieinwazyjnych metod stymulacji może być skuteczne w leczeniu bólu przewlekłego. U pacjentów z bólem o umiarkowanym i silnym natężeniu, zarówno pochodzenia nowotworowego jak i nienowotworowego stosowana przezskórnie buprenorfina może być lekiem rekomendowanym, gdyż zastosowana w leczeniu skojarzonym u wielu pacjentów pozwala skutecznie kontrolować ból. Zastosowanie dożylnych wlewnożylnych lidokainy można polecać u pacjentów z bólem przewlekłym, także neuropatycznym często opornym na stosowaną farmakoterapię, jako metodę która może przynieść poprawę stanu pacjenta i poprawić skuteczność dotychczasowego leczenia skojarzonego. Ponadto można rekomendować zarówno nieinwazyjną stymulację nerwów obwodowych jak i przezczaszkową stymulację prądową jako przydatne narzędzia wykorzystywane w wielokierunkowym leczeniu migrenowego bólu głowy i innych pierwotnych bólów głowy. Są to metody nieinwazyjne, bezpieczne, dobrze tolerowane i wiążące się z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych. Ponadto przezczaszkową stymulację prądową można rozważać jako przydatne narzędzie w leczeniu wielokierunkowym innych zespołów bólu przewlekłego.

7. PIŚMIENNICTWO

- Aguirre GK, Detre JA, Zarahn E, Alsup DC. Experimental design and the relative sensitivity of BOLD and perfusion fMRI. *Neuroimage* 2002; 15 (3): 488-500.
- Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, Gold MS, Porreca F, Strichartz GR. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7: 1-29.
- Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation* 2008; 1: 97-105.
- Antal A, Nitsche MA, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 2001; 12: 3553-3555.
- Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 890-903.
- Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 2004; 62: 218-225.
- Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, Tiamkao S, Krisanaprakornkit T, Sinawat S, Punjaruk W, Thinkhamrop B, Auvichayapat N. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, A, randomized, placebo-Controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(8): 1003-1012.
- Berg J, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl 1): 59-62.
- Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, Cecilio S, Valasek C, Bajwa Z, Freedman SD, Pascual-Leone A, Edwards DJ, Fregni F. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain* 2009; 25(8): 691-695.
- Bolognini N, Spandri V, Ferraro F, Salmaggi A, Molinari A, Fregni F, Maravita A. Immediate and Sustained Effects of 5-Day Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Phantom Limb Pain. *Pain*. 2015; 16(7): 657-665.
- Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979; 6(3): 247-248.
- Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52 (10): 1456-70.
- Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, Vighetti S, Asteggiano G, Cocito D. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 192-196.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 58-68.

- Cefaly Supraorbital Transcutaneous Nerve Stimulation Copyright © 2016 Cefaly Technology. <http://www.cefalytechnology.com/en/product>.
- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci* 1998; 18: 3443-3450.
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man: a study with focal magnetic stimulation. *Brain* 1991; 114: 615-627.
- DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, Bajwa Z, Datta A, Bikson M, Fregni F. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. Headache* 2012; 52: 1283-1295.
- Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *British journal of Pain* 2017; 11(1): 23-31.
- de Souza MF, Krachete DC. The analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain: a literature review. *Rev Bras Reumatol* 2014; 54(5): 386-392.
- Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Golec A. Wiek podeszły i ból. Ból przewlekły. red. Dobrogowski J, Wordliczek J. Kraków Wydawnictwo MCKP UJ 2002; 173-185.
- Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Kołłątaj M. Kliniczna ocena chorego z bólem. Leczenie bólu. Red. Wordliczek J, Dobrogowski J. Wyd. 3 uaktualnione i rozszerzone. Warszawa Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017; 301-328.
- Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Wordliczek J. Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym. *Medycyna bólu*. red. Dobrogowski J, Wordliczek J. Warszawa Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004; 612-630.
- Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Woron J, Wordliczek J. Zasady kojarzenia leków terapii bólu. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007; t 1 nr 1: 6-15.
- Dobrogowski J, Wordliczek J, Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A. Blokady układu nerwowego (diagnostyczne, prognostyczne i lecznicze). [Metody leczenia bólu]. Leczenie bólu. Red. Wordliczek J, Dobrogowski J. Wyd. 3 uaktualnione i rozszerzone. Warszawa Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017; 135-155.
- Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A, Stępień A, Drobnik J, Leppert W, Krajnik M, Woron J, Zajęzkowska R, Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Jakowicka-Wordliczek J, Kołłątaj M, Janecki M, Pyszkowska J, Boczar K, Suchorzewski M, Mordarski S, Susło R, Malec-Milewska M. Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego - przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. *Ból* 2015; t 16 nr 3: 9-30.
- Drouot X, Nguyen JP, Peschanski M, Lefaucheur JP. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain* 2002; 125: 1660-1664.
- Ebel H, Rust D, Tronnier V, Boker D, Kunze S. Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir* 1996; 138: 1300-1306.
- Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education* 2016; 16(9): 292-298.

- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja S, Rice A, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 162-173.
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006; 122(1-2): 197-209.
- Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache* 2003; 43(1): 36-43.
- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9: 285-298.
- Grissinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice-a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1147-1156.
- Guleyupoglu B, Schestatskyb P, Edwards D, Fregnic F, Biksona M. Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *Journal of Neuroscience Methods* 2013; 219: 297-311.
- Jenkins B, Tepper SJ. Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches. *Headache* 2011; 51(8): 1254-1266.
- Jürgens T. Neuromodulation in primary headaches. *Pain Clinical Updates International Association for the Study of Pain (IASP)* 2012; 20(5): 1-7.
- Kirillova I, Teliban A, Gorodetskaya N, Grossmann L, Bartsch F, Rausch VH, Struck M, Tode J, Baron R, Jänig W. Effect of local and intravenous lidocaine on ongoing activity in injured afferent nerve fibers. *Pain* 2011; 152: 1562-1571.
- Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A. Stosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego w praktyce lekarza POZ. *Lek. POZ*: 2016; t 2 nr 3: 204-210.
- Koźłataj M, Istrati J, Przeklasa-Muszyńska A. Wielodyscyplinarne leczenie bólu przewlekłego. *Terapia* 2014; 22(4): 29-32.
- Kuo CP, Jao SW, Chen KM. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonicsurgery. *Br J Anaesth* 2006; 97: 640-646.
- Lambru G, Matharu MS. Peripheral neurostimulation in primary headaches *Neurol Sci* 2014 May; 35(Suppl)1: 77-81.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Guidelines. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) *Clinical Neurophysiology* 2017; 128: 56-92.

- Liu Y, Dong Z, Wang R, Ao R, Han X, Tang W, Yu S. Migraine Prevention Using Different Frequencies of Transcutaneous Occipital Nerve Stimulation: A Randomized Controlled Trial *Journal of Pain* 2017; 8(8): 1006-1015.
- Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clinical therapeutics* 2006; 28(6): 943-952.
- Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 5.
- Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012; 11(8): 708-719.
- Manchikanti L, Singh V. Managing phantom pain. *Pain Physician* 2004; 7(3): 365-375.
- Miller S, Matharu M. Non-invasive Neuromodulation in Primary Headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2017 Mar; 21(3): 14.
- Muriel Villoria C, Perez-Castejon Garotte JM, Sanchez Magro I, Neira Alvarez I. Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine for chronic pain treatment in the elderly: a prospective observational study. *Med. Clin* 2007; 128: 204-210.
- Nguyen JP, Lefaucher JP, Le Guerinel C, Eizenbaum JF, Nakano N, Carpentier A, Brugieres P, Pollin B, Rostaining S, Keravel Y Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Arch Med Res* 2000; 31(3): 263-265.
- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann M, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *BrainStimul.* 2008; 1: 206-223.
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol (London)* 2003; 553: 293-301.
- Papapetrou P, Kumar AJ, Muppuri R, Chakraborty S. Intravenous Lidocaine Infusion to Treat Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *A A Case Rep* 2015 Nov 1; 5(9): 154-155.
- Penolazzia B, Pastoreb M, Mondinia S. Electrode montage dependent effects of transcranial direct current stimulation on semantic fluency. *Behavioural Brain Research* 2013; 248: 129- 135.
- Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10 (5): 428-450.
- Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Muszyński T. Leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego. *Terapia* 2007; t 1: 43-49.
- Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Leczenie bólu nowotworowego małymi dawkami silnych opioidów po analgetykach nieopiodowych. *Konsylium: leczenie bólów nowotworowych*. Red. Jarosz J. ANmedia Warszawa 2009: 95-105.
- Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Leczenie bólu przewlekłego. *Neurologia, znieczulenie regionalne i terapia bólu*. red. Andres J, Dobrogowski J. Materiały z Kursu FEEA. Kraków Fall 2008; nr 5: 217-240.

- Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine for the treatment of moderate to severe chronic pain : results from a large multicenter, non-interventional post-marketing study in Poland. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27(6):1109-1117.
- Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients. *Pharmacol. Rep.* 2016; t 68 nr 5: 1069-1075.
- Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacological Reports* 2017 August; t 69 nr 4: 714-721.
- Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Czy bezpośrednia przezczaszkowa stymulacja prądowa (tDCS) może zmniejszać ból? Whether the transcranial direct current stimulation (tDCS) can help to relieve pain. *Med. Paliatywna Prakt* 2015; t 9 nr 1: 16-22.
- Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Ko-analgetyki w leczeniu bólu przewlekłego - stan wiedzy na rok 2012. *Terapia* 2012; 20(10): 59-64.
- Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Leki przeciwdepresyjne stosowane w leczeniu bólu. *Farmakoterapia bólu*. red. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014; 105-156.
- Przeklasa-Muszyńska A, Kołłątaj M, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Kliniczna ocena chorego z bólem. *Neurologia, znieczulenie regionalne i terapia bólu*. red. Andres J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Kraków: CEEA-Ośrodek Regionalny 2014; s. 151-166.
- Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Neuromodulacja w bólach głowy - kliniczne zastosowanie neurostymulacji nerwów obwodowych u pacjentów z migrenowym bólem głowy. *Neuromodulation in headache treatment - clinical use of peripheral nerves stimulation for patients with migraine headache*. *Ból* 2014; 15(2): 31-38.
- Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Non-invasive transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) using Cefaly device in prevention of primary headaches. *Neurol. Neurochir. Pol* 2017; 51(2): 127-134.
- Przeklasa-Muszyńska A, Wordliczek J, Dobrogowski J. Ko-analgetyki (adjuwanty). *Leczenie bólu*. red. Wordliczek J, Dobrogowski J. Warszawa PZWL 2011; 77-90.
- Przeklasa-Muszyńska A. Przezczaszkowa stymulacja prądowa w leczeniu bólu fantomowego - opis przypadku. *Transcranial direct current stimulation (tDCS) for phantom limb pain - case report*. *Ból* 2014; 15(1): 50-53.
- Rokyta R, Fricová J. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiol Res* 2012; 61(Suppl. 2): 23-31.
- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, Magis D. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator. A randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80(8): 697-704.
- Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37(1): 85-93.

- Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2016; 56(10): 1565-1596.
- Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K, Narouze S, Mogilner A, Goldstein J, Trentman T, Vaisman J, Ordia J, Weber P, Deer T, Levy R, Diaz RL, Washburn SN, Mekhail N. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, doubleblinded, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32(16): 1165-1179.
- Sindrup SH, Jensen TS. Are sodium channel blockers useless in peripheral neuropathic pain? *Pain* 2007; 128(1-2): 6-7.
- Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, Navarro X, Pascual-Leone A. Navarro X, Pascual-Leone A. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain* 2010; 133:2565-2577.
- Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1183-1194.
- Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woroń J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part one. *Neurol. Neurochir. Pol* 2014a: 48(4): 262-271.
- Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woroń J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2014b: 48(4): 423-435.
- Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and metaanalysis. *Anesth Analg* 2005; 101: 1738-1749.
- Viganò A, D'Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, Di Piero V, Schoenen J, Magis D. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain* 2013; 14: 23.
- Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, New Yourk, Philadelphia, St Louis, Sidney, Toronto 1999.
- Wordliczek J, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J, Grodzicki T. Leczenie bólu u chorych w podeszłym wieku. Postępowanie terapeutyczne w wybranych zespołach bólu przewlekłego]. Leczenie bólu. Red. Wordliczek J, Dobrogowski J. Wyd. 3 uaktualnione i rozszerzone. Warszawa Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017: 602-617.
- World Health Organization. *Cancer pain relief* (2nd ed.). World Health Organization, Geneva 1996.
- Woroń J, Porębski G, Filipczak-Bryniarska I, Wordliczek J, Bisaga W, Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Sałakowski A. Monitorowanie niepożądanych działań leków

stosowanych w farmakoterapii bólu. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2008; 19(1): 17-22.

Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A. Bezpieczeństwo farmakoterapii bólu. *Kompendium leczenia bólu*. red. Malec-Milewska M, Woroń J. Warszawa Wydawnictwo Medical Education Sp. z o. o. 2012; 53-64.

Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 2010; 16: 285-307.

Zheng, X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *NeuroImage* 2011; 58(1): 26-33.

8. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

8.1. Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports(JCR)

14,865

8.2. Punkty (KBN/MNiSW)

485,5

8.3. Liczba cytowań według bazy Web of Science

Liczba cytowań: 36

Liczba cytowań bez autocytowań: 35

8.4. Wskaźnik Hirsha według bazy Web of Science

Współczynnik Hirscha (dot. wszystkich publikacji) wynosi: 4

Na podstawie punktacji ogłoszonej przez MNiSW (ROZPORZĄDZENIE MINISTRA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO z dnia 12 grudnia 2016 r. w sprawie przyznawania kategorii naukowej jednostkom naukowym i uczelniom, w których zgodnie z ich statutami nie wyodrębniono podstawowych jednostek organizacyjnych) publikacje monograficzne:

8.5. Autorstwo rozdziału w monografii naukowej – 195 pkt (39 rozdziałów)

SUMARYCZNY WYKAZ PUBLIKACJI

WSZYSTKIE PUBLIKACJE	LICZBA PRAC PRZED DOKTORATEM DO 2005	LICZBA PRAC PO DOKTORACIE 2005-2017	ŁĄCZNIE 2005-2017
Publikacje: liczba prac	12	131	143
Oryginalne	3	18	21
Opis przypadku	-	10	10
Poglądowe	5	52	57
Rozdziały w podręcznikach	4	51	55

8.6. Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

1. **Analgeza z wyprzedzeniem z miejscowym użyciem morfiny do tonsilektomii.** Rok rozpoczęcia 2008, rok zakończenia 2010. Dotacja MNiSW na utrzymanie potencjału badawczego (tzw. projekt statutowy); kierownik projektu.
2. **Skuteczność wielodyscyplinarnego programu terapii bólu u chorych z przewlekłymi bólami odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa.** Rok rozpoczęcia 2010 rok zakończenia 2013. Dotacja MNiSW na utrzymanie potencjału badawczego (tzw. projekt statutowy); kierownik projektu.
3. **Zastosowanie różnych metod stymulacji nieinwazyjnej u pacjentów z migrenowym bólem głowy.** Rok rozpoczęcia 2014 rok zakończenia 2016. Dotacja MNiSW na utrzymanie potencjału badawczego (tzw. projekt statutowy); kierownik projektu.
4. **Wpływ mechanizmów obronnych na jakość życia i objawy depresyjne u pacjentów z bólem przewlekłym.** Rok rozpoczęcia 2016 planowany rok zakończenia 2018. Dotacja MNiSW na utrzymanie potencjału badawczego (tzw. projekt statutowy); kierownik projektu.

8.7. Czynny udział jako wykładowca w konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych, łącznie wygłoszonych 95 referatów

8.8. Recenzowanie publikacji naukowych w czasopismach krajowych.

8.9. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

1. III Międzynarodowe Sympozjum „Postępy w leczeniu Bólu” Zakopane 12-15.10. 2005
Członek komitetu organizacyjnego
2. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania i Leczenia Bólu Kraków 27-29. 09. 2007.
Członek komitetu organizacyjnego
3. IV Międzynarodowe Sympozjum „Postępy w leczeniu Bólu” Zakopane 08-10.10. 2009.
Członek komitetu organizacyjnego
4. V Sympozjum "Postępy w Leczeniu bólu” Zkopane 13-15.10.2011. Członek Komitetu Organizacyjnego
5. VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Zakopane, 25-28 września 2013.
Członek Komitetu Organizacyjnego
6. VI Sympozjum „Postępy w leczeniu bólu”, które odbędzie się w dniach 15–17 października 2015 r. w Zakopanem. Przewodnicząca Komitetu organizacyjnego, członek Komitetu Naukowego.
7. Repetytorium: Postępy w leczeniu bólu - 10-lecie studiów podyplomowych „Medycyna Bólu”. Centrum Kongresowe ICE Kraków 6-7 października 2017. Przewodnicząca Komitetu organizacyjnego, członek Komitetu Naukowego.

8.10. Projekty realizowane we współpracy z naukowcami z innych ośrodków

Współpraca z prof. Joanną Miką kierownikiem Zakładu Farmakologii Bólu IF PAN poszerzyła się wspólny projekt naukowy, który będzie realizowany w latach 2017-2021 przez interdyscyplinarną doktorantkę mgr Joannę Kujacz w ramach Środowiskowych Studiów Doktoranckich "Interdyscyplinarność dla medycyny innowacyjnej".

Anne Prochosa-Munzinger