

Skuteczność leczenia niespecyficznego bólu dolnego odcinka kręgosłupa: metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych placebo

Analgesic effects of treatments for non-specific low back pain: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials

L.A.C. Machado¹, S.J. Kamper¹, R.D. Herbert¹, C.G. Maher¹, J.H. McAuley²

¹The George Institute for International Health, Sydney, Australia

²Faculty of Health Sciences, the University of Sydney, Sydney, Australia

Przedrukowano za zgodą z: *Rheumatology* 2009; 48: 520–527

STRESZCZENIE

Cel. Wyniki leczenia oceniane w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo są bardziej wiarygodne niż w badaniach o innej konstrukcji. Celem poniższej metaanalizy była ocena skuteczności różnych sposobów leczenia stosowanych w niespecyficznym bólu dolnego odcinka kręgosłupa na podstawie wyników randomizowanych badań kontrolowanych placebo.

Metoda. Przeszukano bazy danych *Medline*, *Embase*, *Cinahl*, *PsychInfo* i *Cochrane Central Register of Controlled Trials* pod kątem odpowiednio dobranych badań — od najnowszych, do opublikowanych w październiku 2006 roku. Wyniki dotyczące bólu ciągłego przeliczono według wspólnej skali 0–100 i skomasowano z wykorzystaniem modelu losowego (*random effects model*).

Wyniki. Analizą objęto 76 badań oceniających 34 sposoby leczenia. Istotne efekty wykazano w 50% ocenianych sposobów leczenia.

W większości przypadków efekty były niewielkie lub umiarkowane: 47% wykazywało estymację punktową efektów leczenia poniżej 10 punktów w skali 100-punktowej, 38% — 10–20 punktów, a 15% — ponad 20 punktów. Tylko w jednym badaniu stwierdzono wyraźne efekty leczenia (> 20 pkt.).

Wnioski. W poniższej metaanalizie dowiedziono, że efekt przeciwbólowy wielu sposobów leczenia niespecyficznego bólu dolnego odcinka kręgosłupa jest niewielki i nie różni się w populacjach z objawami ostrymi i przewlekłymi.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (2): 105–116

Słowa kluczowe: metaanaliza, randomizowane badanie kontrolowane, skuteczność leczenia, ból dolnego odcinka kręgosłupa, efekt placebo

Adres do korespondencji: C.G. Maher

The George Institute for International Health
PO Box M201, Missenden Rd, Sydney
NSW 2050, Australia

e-mail: cmaher@george.org.au

© The Author 2008. Published by Oxford University Press
on behalf of the British Society for Rheumatology

All rights reserved. For Permissions,

please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 2, 105–116

Tłumaczenie: lek. Anna Gójska

Wydanie polskie: Via Medica

Wprowadzenie

Ból dolnego odcinka kręgosłupa jest bardzo częstym problemem zdrowotnym, który wiąże się z ogromnymi kosztami ponoszonymi na całym świecie [1–3]. W krajach wysoko uprzemysłowionych ból kręgosłupa to wiodąca przyczyna absencji zawodowej, stanowiąca ponad 25% wszystkich przyczyn nieobecności w pracy [4, 5]. U około 90% pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa ustalono rozpoznanie „niespecyficznego bólu dolnego odcin-

ka kręgosłupa” (NSLBP, *non-specific low back pain*). Termin ten oznacza, że klinicysta nie ustalił żadnej określonej przyczyny dolegliwości. W typowym NSLBP ból znacznie się zmniejsza w pierwszym miesiącu choroby; ból o niewielkim nasileniu może się utrzymywać przez wiele miesięcy [6].

W ostatniej dekadzie znacząco zwiększyła się liczba badań poświęconych efektom leczenia pacjentów z NSLBP. W niektórych z tych badań porównano wyniki w grupie leczonej z wynikami w grupie, która otrzymuje placebo lub jest poddawana leczeniu pozorowanemu (*sham treatment*). Powszechnie uważa się, że stosowanie placebo to dobra cecha badania, ponieważ pozwala wykluczyć efekt placebo oraz zmiany w zachowaniu pacjenta związane ze świadomością przydzielenia go do określonej grupy [7]. Zastosowanie placebo pozwoli na lepszą kontrolę innych ograniczeń spotykanych w badaniach klinicznych, takich jak błąd pomiarowy, niestosowanie się do zaleceń oraz przerwanie obserwacji (*follow-up*) [7, 8].

Znaczenie placebo w ograniczaniu błędów w badaniu klinicznym jest ściśle związane z możliwością zaślepienia badania [9]. W niedawno przeprowadzonym badaniu epidemiologicznym brak zaślepienia wiązał się z 25-procentowym przeszacowaniem efektu leczenia w momencie, gdy efekt ten mierzono w zakresie wyników subiektywnych, takich jak ból (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,75; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,61; 0,93) [10]. Tylko wtedy, gdy uwzględnili się powyższe wyjaśnienia, badania kontrolowane placebo mogą dostarczać danych szacunkowych dotyczących działania przeciwbólowego różnych sposobów leczenia, a dane te są obciążone błędami w najmniejszym stopniu.

Według autorów dotychczas nie przeprowadzono żadnego systematycznego przeglądu badań skoncentrowanych na efektach leczenia przeciwbólowego, ocenianych w badaniach kontrolowanych placebo, a poświęconych NSLBP. Wobec powyższego autorzy dokonali systematycznego przeglądu i metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych placebo dotyczących efektów różnych rodzajów leczenia NSLBP.

Metody

Wybór badań

Przeszukano elektroniczne bazy danych *Medline*, *Embase*, *Cinahl*, *PsychInfo* i *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* pod kątem randomizowanych badań kontrolowanych placebo poświęconych NSLBP — od najnowszych, do pu-

blikowanych w październiku 2006 roku. Zastosowana strategia przeszukiwania była zgodna z zaleceniami *Cochrane Back Review Group* [11]. Wyniki uzyskano, stosując hasła: ‘placebo’, ‘sham’ („działanie pozorowane”), ‘attention-control’ („kontrola uwagi”) lub ‘minimal intervention’ („interwencja minimalna”). Autorzy przeszukali również cytowane piśmiennictwo dotyczące odpowiednich badań oraz prace poglądowe poświęcone potencjalnie odpowiednim badaniom.

Oceniano badania będące randomizowanymi badaniami kontrolnymi, w których porównywano różne sposoby leczenia NSLBP z zastosowaniem placebo. Warunkiem włączenia badania do analizy była ciągła ocena bólu. Wykluczono badania, w których u uczestników stwierdzano zespoły korzeniowe, zespół ogona końskiego, infekcję, nowotwór, złamanie, chorobę zapalną, a także pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy przebyli operację rdzenia kręgowego. Wykluczono również badania, w których interwencja z użyciem placebo stanowiła metodę leczenia (np. broszura informacyjna).

Uzyskiwanie danych

Dwóch niezależnych badaczy uzyskało dane w sposób standardowy. Trzeci badacz uzyskał dane z badań innych niż anglojęzyczne. Jakość badań oceniano za pomocą skali PEDro [12] — listy składającej się z 11 elementów dotyczących jakości. Pełny wykaz kryteriów jest dostępny na stronie http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/scale_item.html. Różnicę zdań rozwiązywano poprzez dyskusję i osiągnięcie konsensusu. Badania włączano do analizy bez względu na ocenę ich jakości. Wyniki dotyczące bólu ciągłego często są podawane dla kilku punktów czasowych. Autorzy zdecydowali się pozyskiwać dane z pierwszej oceny po zakończeniu leczenia, ponieważ jest to punkt czasowy, w którym obserwuje się największy efekt przeciwbólowy.

Dla uproszczenia, w przypadku badań, w których porównywano różne metody leczenia z tym samym rodzajem placebo, każde z porównań traktowano jako odrębne badanie. W sytuacji, gdy w badaniu porównywano więcej niż jeden rodzaj leczenia tego samego typu (np. różne dawki tego samego leku) z tą samą grupą przyjmującą placebo, do analizy włączano tylko jedno porównanie z danego badania. W takich przypadkach autorzy preferowali badania, w których badana grupa była poddawana jednej określonej terapii, w stosunku do badań, w których łączono różne metody leczenia. Jeżeli w badaniu było kilka grup poddanych

jednemu rodzajowi leczenia, losowo wybierano jedną z nich.

Analiza danych

W przypadkach, w których było to konieczne, wartości dotyczące bólu przemianowano do skali 0–100 punktów. W przypadku każdego badania, jeżeli było to możliwe, zakres działania leczniczego oszacowano poprzez odjęcie wartości przedstawiających uśredniony ból w grupie leczonej od wartości w grupie kontrolnej. Do obliczenia wariancji oszacowań wykorzystano metody opisane w *Cochrane handbook* [13]. W przypadku braku danych wykorzystywano odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) w stosunku do ocen dokonanych w momencie wyjściowym badania lub zsumowane SD badań dotyczących tej samej interwencji [14]. Tę samą procedurę wykorzystano w przypadku jednego badania, w którym autorzy podali nieprzekonujące SD [15].

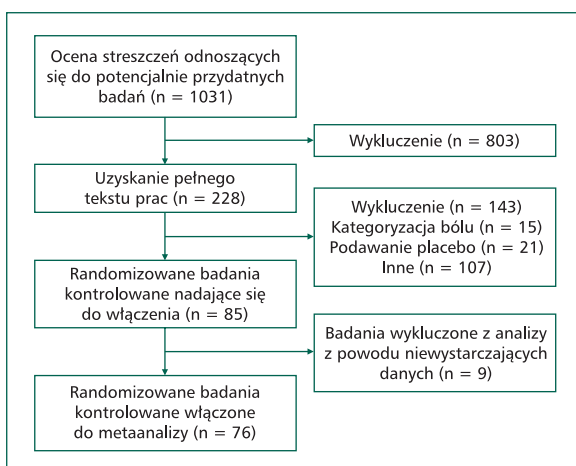
W przypadku, gdy w więcej niż jednym badaniu oceniano efekt tej samej metody terapii, do uzyskania zbiorczego oszacowania efektu leczenia wykorzystywano model efektów losowych (średnia ważona różnic [WMD, *weighted mean difference*]). Do analizy zastosowano MIX (wersję 1.6) [16].

By ocenić skuteczność leczenia w populacjach z różnym czasem trwania objawów, przeprowadzono wcześniej przygotowaną analizę wtórną. Objawy ostre definiowano jako trwające krócej niż 6 tygodni, objawy podostre — jako trwające od 6 tygodni do 3 miesięcy, a objawy przewlekłe — jako trwające dłużej niż 3 miesiące [17]. Badań, dla których nie podano czasu trwania objawów lub obejmowały mieszaną grupę pacjentów z objawami ostrymi i przewlekłymi, nie włączano do analizy wtórnej. Do oceny rozmiaru efektów leczniczych (reprezentowanych jako bezwzględne różnice między grupami eksperymentalnymi i grupami przyjmującymi placebo w momencie obserwacji [*follow-up*]) autorzy wykorzystali następujące definicje *American College of Physicians* oraz *American Pain Society*: duży efekt leczniczy (> 20 pkt.), umiarkowany efekt leczniczy (10–20 pkt.) oraz mały efekt leczniczy (< 10 pkt.) [18].

Wyniki

Wybór badań

Rycina 1 przedstawia proces wyboru badań. Z użyciem ustalonej strategii przeszukiwania zidentyfikowano 1031 badań, które oceniono pod kątem przydatności; 946 z nich nie spełniło kryteriów włączenia. W 21 badaniach przyczyną



Rycina 1. Wybór badań do przeprowadzenia metaanalizy

odrzucenia było stosowanie placebo, które stanowi obowiązującą metodę leczenia NSLBP [19–39]. W tabeli 1 przedstawiono metody leczenia traktowane jako placebo w wyżej wymienionych badaniach. Spośród 85 przydatnych badań z analizy wykluczono 9 ze względu na brak odpowiednich danych do oszacowania efektów leczenia [40–48]. Wobec powyższego do analizy włączono 76 badań dotyczących 34 różnych metod terapii [15, 49–123].

Charakterystyka badań

W tabeli 2 przedstawiono charakterystykę włączonych do analizy badań. Spośród włączonych 76 badań wykorzystano 81 porównań z placebo. Leki rozluźniające mięśnie oceniono w największej liczbie badań (9 badań), natomiast niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) przebadano u największej liczby uczestników (1349 uczestników). Jakość badań znacznie się różniła; pojedyncze elementy kontrolnej listy jakości przedstawiono w „Załączniku” (*patrz* uzupełniające dane dostępne na stronie internetowej *Rheumatology*). Dwa badania poświęcone efektom ćwiczeń fizycznych [68] oraz manualna terapia kręgosłupa (SMT, *spinal manipulative therapy*) [115] uzyskały 3 punkty lub mniej w skali PEDro, czyli liczbę punktów określaną we wcześniejszych pracach poglądowych jako linia odcięcia dla badań o niskiej jakości [124, 125].

W 10 badaniach oceniane leczenie stosowano jako uzupełnienie podstawowej opieki zapewnianej pacjentom zarówno w grupie eksperymentalnej, jak i otrzymującej placebo. Jako leczenie podstawowe traktowano programy ćwiczeń fizycznych [82, 103, 104, 107, 121], leczenie ciepłem [90], podawanie NLPZ [85], fizjoterapię [62, 64] oraz do-

Tabela 1. Obowiązujące metody terapii traktowane jako placebo w badaniach poświęconych leczeniu dolnego odcinka kręgosłupa

Badanie	Stosowanie placebo
Atkinson i wsp. [19]	Tabletki difenhydraminy
Bergquist-Ullman i Larsson [20]	SWD o najniższej intensywności
Brinkhaus i wsp. [21]	Powierzchowne nakłuwanie miejsc nieakupunkturowych
Brizzi i wsp. [22]	Hydroelektroforeza bez leku
Cherkin i wsp. [23]	Broszura edukacyjna
Faas i wsp. [24]	US o najniższej intensywności oraz standardowa opieka
Geisser i wsp. [25]	„Niespecyficzne” ćwiczenia fizyczne
Ginsberg i Famaey [26]	Masaż z użyciem maści placebo
Glaser i wsp. [27]	TENS i ćwiczenia
Goldby i wsp. [28]	Broszura informacyjna i szkolenie dotyczące bólu pleców
Leibing i wsp. [29]	Powierzchowne nakłuwanie miejsc nieakupunkturowych oraz fizjoterapia
Licciardone i wsp. [30]	Ćwiczenia i symulowane techniki osteopatyczne
Mendelson i wsp. [31]	Powierzchowne nakłuwanie miejsc nieakupunkturowych
Molsberger i wsp. [32]	Powierzchowne nakłuwanie miejsc nieakupunkturowych oraz standardowa opieka
Ongley i wsp. [33]	Mała dawka lignokainy w iniekcji, manipulacja bez użycia siły, ćwiczenia fizyczne i podanie diazepamu
Sator-Katzenschlager i wsp. [34]	Akupunktura bez stymulacji elektrycznej
Sherry i wsp. [35]	TENS
Snook i wsp. [36]	Ćwiczenia fizyczne „nieefektywne”
Triano i wsp. [37]	Edukacja za pomocą prezentacji dydaktycznej oraz gazetki informacyjnej
Waagen i wsp. [38]	Manipulacja na kręgosłupie z użyciem słabej siły oraz masaż tkanek miękkich
Weiner i wsp. [39]	Akupunktura bez stymulacji elektrycznej oraz fizjoterapia

SWD (*shortwave diathermy*) — diatermia krótkofalowa; US (*ultrasound*) — ultradźwięki; TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przezskórna stymulacja elektryczna nerwu

starczenie materiałów edukacyjnych [52]. W 36 badaniach zezwolono na równoległą terapię, polegającą głównie na stosowaniu dodatkowych leków lub kontynuacji wcześniej stosowanej terapii. Ze względu na zróżnicowany czas stosowania poszczególnych metod leczenia w celu uzyskania wyników autorzy musieli zastosować różne punkty czasowe, które mieściły się w zakresie od 5 minut po interwencji w badaniu poświęconym neurorefleksoterapii, do 52 tygodni po interwencji w przypadku badania dotyczącego dokrążkowych wstrzyknięć steroidów (ISI, *intradiscal steroid injections*) (tab. 2).

Skuteczność przeciwbólowa

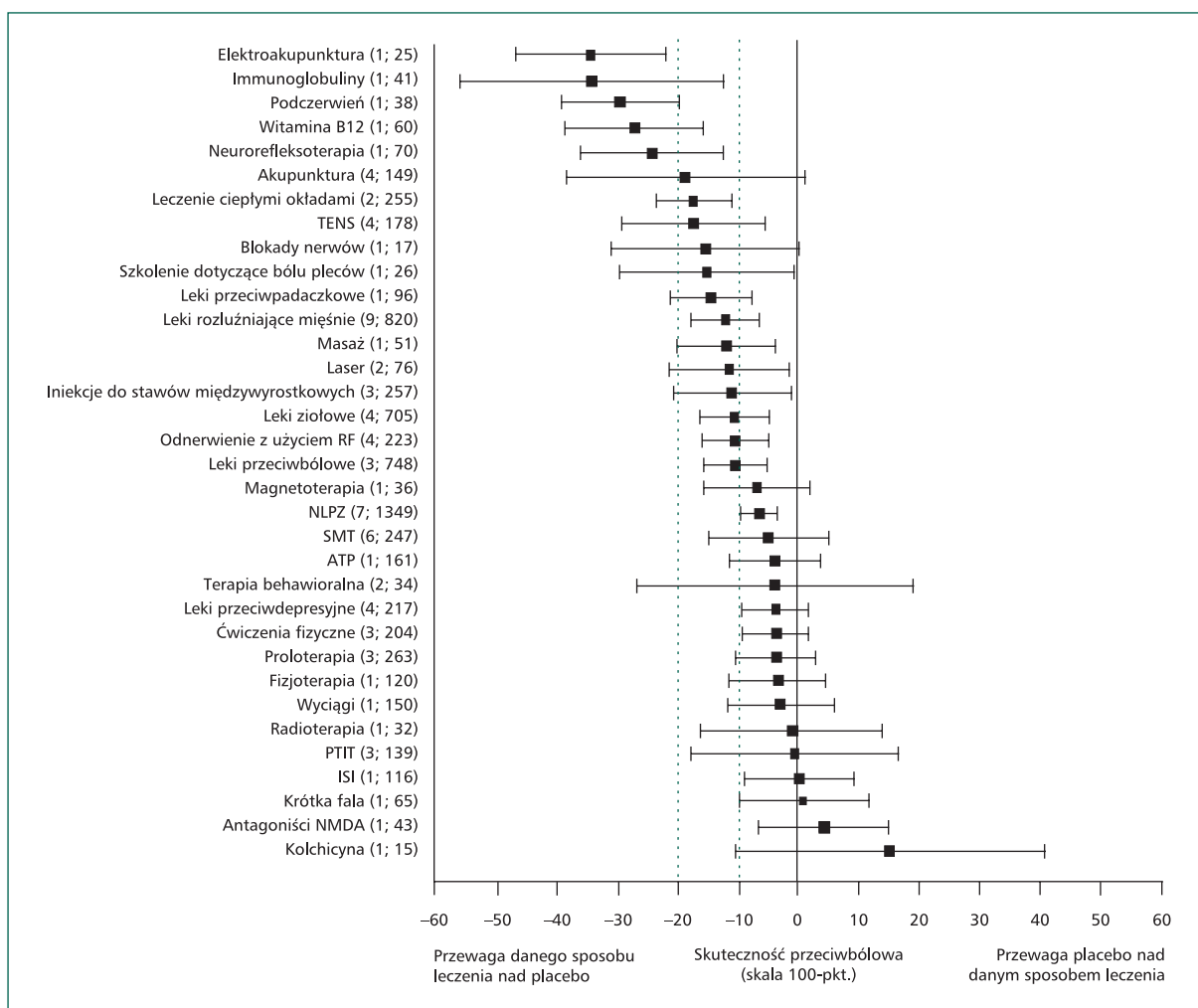
Siedemnaście z ocenianych metod leczenia (50%) wykazywało statystycznie istotny efekt działania w porównaniu z placebo (ryc. 2). Punktowe oszacowanie efektów było niskie w przypadku 16 sposobów leczenia (kolchicyna, antagoniści *N*-metylo-D-asparaginianu, fala krótka, ISI, techniki przezskórnej wewnątrzkrążkowej termokoagulacji,

radioterapia, wyciągi, fizjoterapia, proloterapia, ćwiczenia fizyczne, leki przeciwdepresyjne, metody behawioralne, trifosforan adenozyiny, manualna terapia kręgosłupa [SMT, *spinal manipulative therapy*], NLPZ oraz magnetoterapia), umiarkowane w przypadku 13 rodzajów leczenia (leki przeciwbólowe, odnerwienie z zastosowaniem fal radiowych, leki ziołowe, iniekcje do stawów międzywyrostkowych, laser, masaż, leki rozluźniające mięśnie, leki przeciwpadaczkowe, szkolenie dotyczące bólu pleców, blokady nerwów, przezskórna elektryczna stymulacja nerwu, leczenie ciepłymi okładami oraz akupunktura) oraz wysokie dla pięciu rodzajów leczenia (neurorefleksoterapia, witamina B₁₂, podczerwień, immunoglobuliny i elektroakupunktura). Jednak, być może z wyjątkiem leczenia ciepłymi okładami, CI dla oszacowania efektów umiarkowanych nie były wystarczająco wąskie, aby wykluczyć małe efekty. Dodatkowo, podstawą wszystkich pięciu oszacowań dużych efektów było tylko jedno małe lub umiarkowane duże badanie. Analiza *post hoc*, wyłączająca

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Leczenie	Liczba badań ^a	Wielkość próby ^b	Czas trwania objawów (n badań)	Zapewnienie podstawowej opieki (n badań)	Współistniejące leczenie (n badań)	Punkt czasowy dla uzyskania danych, średnia (tygodnie)
Akupunktura	4	149	Przewlekłe (3) Nie podano (1)	1	1	3,3
Leki przeciwbólowe	3	748	Przewlekłe (3)	0	3	9,6
Leki przeciwpadaczkowe	1	96	Przewlekłe (1)	0	0	10,0
Leki przeciwdepresyjne	4	217	Przewlekłe (4)	0	3	7,3
ATP	1	161	Ostre (1)	0	1	4,3
Szkolenie dotyczące bólu pleców	1	26	Przewlekłe (1)	0	0	10,0
Terapia behawioralna	2	34	Przewlekłe (2)	1	0	6,1
Kolchicina	1	15	Ostre (1)	1	0	12,0
Elektroakupunktura	1	25	Przewlekłe (1)	0	0	2,0
Ćwiczenia fizyczne	3	204	Mieszane (3)	0	0	4,0
Iniekcje do stawów międzywyrostkowych	3	257	Przewlekłe (3)	0	1	1,3
Leczenie ciepłymi okładami	2	255	Ostre (2)	0	0	1,1
Leki ziołowe	4	705	Przewlekłe (4)	0	2	3,0
Immunoglobuliny	1	41	Ostre (1)	0	0	2,0
Podczerwień	1	38	Przewlekłe (1)	0	1	7,0
ISI	1	116	Przewlekłe (1)	0	0	52,0
Laser	2	76	Przewlekłe (2)	1	1	4,0
Magnetoterapia	1	36	Przewlekłe (1)	0	0	3,0
Masaż	1	51	Mieszane (1)	0	0	4,0
Leki rozluźniające mięśnie	9	820	Ostre (8) Przewlekłe (1)	2	5	1,3
Blokady nerwów	1	17	Przewlekłe (1)	0	0	2,0
Neurorefleksoterapia	1	70	Przewlekłe (1)	0	1	0,0
Antagoniści NMDA	1	43	Przewlekłe (1)	0	1	8,0
NLPZ	7	1349	Ostre (3) Przewlekłe (4)	0	4	5,9
Fizjoterapia	1	120	Mieszane (1)	0	0	4,0
Proloterapia	3	263	Przewlekłe (3)	1	2	12,6
PTIT	3	139	Przewlekłe (3)	2	2	18,6
Radioterapia	1	32	Przewlekłe (1)	0	0	6,0
Odnerwienie RF	4	223	Przewlekłe (4)	0	2	7,0
Krótkie fale	1	65	Przewlekłe (1)	0	1	4,0
SMT	6	247	Ostre (4) Przewlekłe (1) Mieszane (1)	0	3	1,5
TENS	4	178	Ostre (2) Przewlekłe (2)	1	0	1,5
Wyciągi	1	150	Przewlekłe (1)	0	1	5,0
Witamina B ₁₂	1	60	Przewlekłe (1)	0	1	2,0

^aLiczba porównań z placebo; ^bcałkowita liczba uczestników w grupach eksperymentalnej oraz przyjmującej placebo, dla których dostępne były dane w punkcie czasowym pozyskiwania danych; ATP (*adenosine triphosphate*) — trifosforan adenozyiny; ISI (*intradiscal steroid injections*) — dokrążkowe iniekcje steroidów; NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — *N*-metylo-D-asparaginian; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; PTIT (*percutaneous thermocoagulation intradiscal techniques*) — techniki przezskórnej termokoagulacji wewnątrzkrążkowej; RF (*radiofrequency*) — fale radiowe; SMT (*spinal manipulative therapy*) — manualna terapia kręgosłupa; TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przezskórna elektryczna stymulacja nerwu



Rycina 2. Skuteczność przeciwbólowa leczenia niespecyficznego bólu dolnego odcinka kręgosłupa o różnym czasie trwania. Kwadraty przedstawiają zbiorcze oszacowanie efektów losowych (liczne badania) lub średnie (pojedyncze badania). Słupki błędów przedstawiają 95-procentowy przedział ufności. Negatywne wartości dobrze świadczą o metodzie leczenia. W nawiasach podano liczbę badań oraz całkowitą liczbę uczestników. Linie kropkowane określają zakres efektu: duży (> 20 pkt.); umiarkowany (10–20 pkt.); mały (< 20 pkt.); TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przeszkońska elektryczna stymulacja nerwu; RF (*radiofrequency*) — fale radiowe; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; SMT (*spinal manipulative therapy*) — manualna terapia kręgosłupa; ATP (*adenosine triphosphate*) — trifosforan adenozyiny; PTIT (*percutaneous thermocoagulation intradiscal techniques*) — techniki przeszkońskiej termokoagulacji wewnątrzkrążkowej; ISI (*intradiscal steroid injections*) — dokrążkowe iniekcje steroidów; NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — *N*-metylo-D-asparaginian

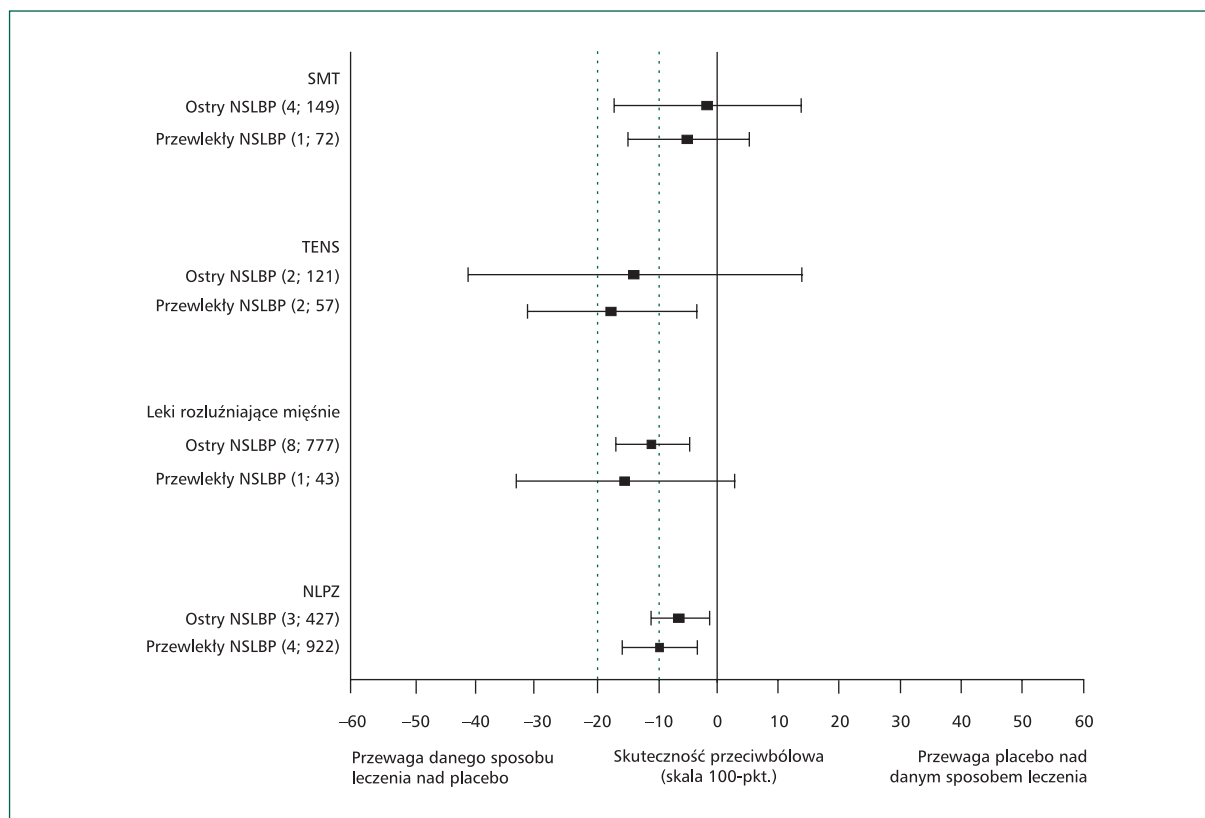
dwa badania o niskiej jakości [68, 115], wskazała na jeszcze mniejsze efekty przeciwbólowe zarówno dla ćwiczeń fizycznych (zbiorczy efekt $-1,7$; 95% CI $-8,2$; $4,8$), jak i SMT (zbiorczy efekt $-1,4$; 95% CI $-9,4$; $6,6$).

Autorzy starali się określić, czy efekty leczenia, w porównaniu z placebo, różniły się zależnie od czasu trwania objawów (ostre, podostre lub przewlekłe). Nie przeprowadzono badań dotyczących wyłącznie podostrego NSLBP, więc badania obejmujące pacjentów z mieszanymi objawami, ostrymi i podostrymi (< 3 mies.) lub podostrymi i przewlekłymi (> 6 mies.) objawami NSLBP we wtórnej analizie traktowali odpowiednio jako

ostry lub przewlekły NSLBP (tab. 2). Rycina 3 przedstawia skuteczność przeciwbólową, w porównaniu z placebo, czterech rodzajów leczenia ocenianych zarówno w populacjach z bólem ostrym, jak i przewlekłym. Nie dowiedziono obecności istotnych różnic w zakresie efektów w tych populacjach.

Dyskusja

Metaanaliza 76 randomizowanych badań kontrolowanych placebo wykazała, że efekt przeciwbólowy wielu rodzajów leczenia NSLBP jest niewielki. Znaczny efekt stwierdzano jedynie w pojedynczych małych badaniach. Dodatkowo, efekt



Rycina 3. Skuteczność przeciwbólowa metod leczenia ostrego lub przewlekłego niespecyficznego bólu dolnego odcinka kręgosłupa (NSLBP, *non-specific low back pain*), porównana z placebo. Kwadraty przedstawiają zbiorcze oszacowanie efektów losowych (liczne badania) lub średnie (pojedyncze badania). Słupki błędów przedstawiają 95-procentowy przedział ufności. Negatywne wartości dobrze świadczą o metodzie leczenia. W nawiasach podano liczbę badań oraz całkowitą liczbę uczestników; SMT (*spinal manipulative therapy*) — manualna terapia kręgosłupa; TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) — przeszskórna elektryczna stymulacja nerwu; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

terapii nie różnił się między populacjami z ostrym i przewlekłym NSLBP.

Interesujący jest fakt, że zalecenia lecznicze w niedawno sformułowanych wytycznych klinicznych nie są zgodne z wynikami powyższej metaanalizy. Na przykład, pięć rodzajów leczenia zalecanych w wytycznych *American Pain Society* z 2007 roku (leki przeciwdepresyjne, SMT, ćwiczenia fizyczne, akupunktura, terapia behawioralna) [18] w powyższej pracy nie okazało się bardziej skutecznymi niż placebo. Tego typu niejednoznaczności nie zaskakują, ponieważ w przeciwieństwie do podejścia autorów komisje tworzące wytyczne biorą również pod uwagę wyniki badań pozbawionych grup kontrolnych bez terapii oraz badania porównujące dwa rodzaje aktywnego leczenia. Wyniki badań tego ostatniego typu (określanych jako badania pragmatyczne) uważa się ogólnie za bardziej przydatne dla klinicystów, ponieważ ich konstrukcja bardziej odpowiada temu, co ma miejsce w codziennej praktyce klinicznej.

Jednak w niektórych badaniach pragmatycznych interpretacja wyników może być trudniejsza niż w badaniach kontrolowanych placebo. Na przykład, zerowy rezultat badania, w którym porównywano dwie aktywne metody leczenia o nieznanym skutecznym — częsty w piśmiennictwie poświęconym NSLBP — może oznaczać, że sposoby leczenia są tak samo skuteczne lub tak samo nieskuteczne, ponieważ mogą nie być lepsze niż podawanie placebo.

W trakcie przeprowadzania powyższej metaanalizy Keller i wsp. [126] opublikowali wyniki innego badania z ustalonym podobnym celem. Mimo podobnych celów tych dwóch metaanaliz, zastosowane w nich metody i sposób przeprowadzenia były fundamentalnie różne. Po pierwsze, przeszukiwania w pracy Keller były mniej wszechstronne niż w pracy autorów tego artykułu; we wspomnianej pracy nie uwzględniono badań poświęconych 27 rodzajom leczenia uwzględnionym w analizie przeprowadzonej przez autorów tego artykułu,

włączając często zalecane metody terapii NSLBP, takie jak leki przeciwbólowe i przeciwdepresyjne. Po drugie, w pracy Keller oceniano badania bez udziału grupy kontrolnej, zamiast ograniczać się do analizy badań z udziałem grup przyjmujących placebo. Badania bez grup kontrolnych cechują się wyższym ryzykiem błędów, zatem dostarczają jedynie nadmiernie optymistycznych szacunków dotyczących efektów terapii. Uwzględniając powyższe różnice, autorzy wierzą, że prezentowana metaanaliza stanowi bardziej solidną ocenę efektu przeciwbólowego różnych metod leczenia NSLBP.

Mimo że kontrola błędów jest większa w przypadku badań klinicznych z kontrolą placebo, stosowanie placebo w badaniach oceniających nefarmakologiczne metody leczenia NSLBP podawano w wątpliwość. Większa część debaty nie dotyczy kwestii etycznych, ale problemów napotykanym w trakcie ustalania właściwego placebo w tych badaniach. Rozróżnienie między efektem placebo i swoistym efektem terapii może być źle zdefiniowane w badaniach poświęconych nefarmakologicznym metodom leczenia. Problem ten wynika częściowo z faktu, że niejednokrotnie brakuje dobrego zrozumienia mechanizmów leżących u podłoża niektórych rodzajów farmakoterapii [127]. Wobec powyższego, wybór placebo dla tego typu badań wymaga głębokiego przemyślenia. Problem ten dotyczy przede wszystkim placebo zaplanowanego w taki sposób, aby przypominało interwencję eksperymentalną [124].

W niektórych badaniach kontrolowanych placebo stosuje się je obecnie jako sposób leczenia w praktyce klinicznej. Przykładem są broszury edukacyjne [23, 28], masaże [26] i ćwiczenia fizyczne [25, 27, 36]. W powyższej metaanalizie autorzy wykluczyli badania z wykorzystaniem placebo stanowiącym obowiązujące leczenie. Wybrano takie podejście, aby zminimalizować możliwość niedostatecznego oszacowania efektów leczniczych. Podobny problem może się pojawić również w badaniach kontrolowanych placebo — niektóre rodzaje placebo mogą być niewiarygodne, co może spowodować przeszacowanie efektów terapii. Niestety, zazwyczaj raporty z badań nie zawierają wystarczających informacji dotyczących ewentualnego występowania takiego problemu [124]. Nie można było zatem wykluczyć badań z uwagi na niewiarygodne placebo. Z powyższego wynika, że dokonane oszacowania efektów leczenia mogą być przesadzone. Z tego powodu wydaje się nieprawdopodobne, by rezultaty uzyskiwane przez auto-

row, przedstawiające niewielki efekt leczenia NSLBP, wynikały z nieodpowiedniego doboru placebo w badaniach kontrolowanych.

Niektórzy badacze spierali się o to, że niewielki efekt leczenia ostrego NSLBP jest wynikiem jego korzystnego przebiegu naturalnego. Uzasadnienie ich racji jest takie, że w momencie zakończenia terapii w badaniach stan pacjentów z grup kontrolnych poprawił się na tyle, że nie było można stwierdzić dużych efektów leczniczych. W celu oceny tego argumentu autorzy przeanalizowali punktację wyjściową oraz punktację z obserwacji (*follow-up*) pochodzącą z badań poświęconych bólowi ostremu, włączonych do powyższej metaanalizy. W trzech badaniach [64, 73, 85] nie podano odpowiednich danych wyjściowych, więc ich nie uwzględniono. W 18 badaniach [49, 72, 78, 84, 86–91, 95–97, 114, 115, 117, 120, 121] średni poziom bólu w momencie wyjściowym wynosił 62,1 punktu (SD 16,5 pkt.) w grupie leczonej oraz 61,5 punktu (SD 15,9 pkt.) w grupie przyjmującej placebo. W momencie obserwacji (*follow-up*) poziom bólu wynosiły 29,5 punktu (SD 13,2 pkt.) w grupie leczonej i 39,6 punktu (SD 17,1 pkt.) w grupie otrzymującej placebo. Wynika z tego, że istnieją znaczne różnice w zakresie efektów leczniczych wynoszące 40 punktów (tzn. średnie różnice międzygrupowe), które można wykazać w badaniach poświęconych NSLBP. Wobec powyższego teoria, że nie ma możliwości wykazania dużych efektów leczenia ostrego NSLBP, nie ma uzasadnienia. Przeciętnie, biorąc pod uwagę wyjściowy uśredniony poziom bólu obserwowany w prezentowanej metaanalizie, różnica 10 punktów w zakresie bólu między grupą leczoną a przyjmującą placebo jest równa 16% różnicy między grupami w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych w stosunku do wartości wyjściowych.

Kolejnym argumentem tłumaczącym małe efekty leczenia, wykazywane w piśmiennictwie poświęconym NSLBP, jest fakt, że większość badań przeprowadza się na próbkach populacji heterogenicznych klinicznie. Określone rodzaje terapii mogą prawdopodobnie wykazywać duże efekty w zakresie specyficznych podgrup pacjentów z NSLBP [128, 129]. Jednak dowody na zróżnicowaną odpowiedź identyfikowalnych podgrup pacjentów w piśmiennictwie dotyczącym NSLBP są sprzeczne — jedni autorzy podają zróżnicowaną odpowiedź w podgrupach [130–132], inni zaś takiego zjawiska nie opisują [133, 134].

Małe efekty leczenia wykazane w tej metaanalizie mogą wynikać również z wyboru parametru

końcowego, tj. ograniczenia bólu. Można uznać, że ból nie jest najważniejszym parametrem do oceny skuteczności leczenia, które zaplanowano w celu poprawy innych parametrów, takich jak funkcja czy jakość życia. Jednak autorzy uważają, że badanie innych czynników prawdopodobnie nie przyczyniłoby się do sformułowania odmiennych wniosków, ponieważ w poprzednich pracach większą odpowiedź na leczenie konsekwentnie wykazywano w przypadku bólu, w przeciwieństwie do innych parametrów NSLBP [126, 135]. Na przykład, w poprzedniej metaanalizie, poświęconej efektem ćwiczeń fizycznych [135], ich zbiorczy efekt w krótkiej obserwacji przewlekłego NSLBP wynosił 7,3 punktu w 100-punktowej skali (95% CI 3,7; 10,9) dla parametrów bólu oraz tylko 2,5 punktu w 100-punktowej skali (95% CI 1,0; 3,9) dla parametrów funkcjonalnych. Podobny wzorzec stwierdzano w obserwacjach średnio- i długoterminowej [135].

Metaanaliza przeprowadzona przez autorów ma liczne zalety. Po pierwsze, jest to pierwsza metaanaliza, w której określono rzeczywiste efekty wszystkich metod leczenia NSLBP, które były porównywane ze stosowaniem placebo. Zastosowano wszechstronną strategię przeszukiwania w celu identyfikacji badań nadających się do włączenia, w przeciwieństwie do innych prac, w których korzystano z wcześniej opublikowanych prac pogładowych jako pierwotnego źródła informacji [126, 136, 137]. Dodatkowo, autorzy wykluczyli badania kontrolowane placebo, w których wybór placebo był niewłaściwy. Potencjalnym ograniczeniem prezentowanej metaanalizy jest ocena tylko jednego parametru. Wybrano parametr bólu, ponieważ jego ograniczenie pacjenci oceniają jako jeden z najważniejszych elementów satysfakcjonującego leczenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa, ból jest często wyjściową przyczyną poszukiwania pomocy lekarza [138] i przeważająca liczba interwencji wydaje się powodować większą redukcję bólu niż poprawę w zakresie innych parametrów.

Dowody wynikające z badań kontrolowanych placebo wskazują na małe i umiarkowane efekty wielu sposobów leczenia stosowanych obecnie w terapii NSLBP. Wydaje się, że jest możliwe wykazanie znacznych efektów różnych sposobów leczenia NSLBP, lecz nie określono sposobu, w jaki można tego dokonać.

Dodatkowe dane

Dodatkowe dane są dostępne na stronie internetowej *Rheumatology*.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów.

Kluczowe informacje czasopisma *Rheumatology*

- Istnieją znaczące możliwości wykazania istotnych efektów leczniczych w badaniach poświęconych NSLBP.
- Uśrednione efekty różnych sposobów leczenia NSLBP nie przewyższają znacząco efektu placebo.

PIŚMIENNICTWO

1. Maetzel A., Li L. The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2002; 16: 23–30.
2. Walker B. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J. Spinal Dis.* 2000; 13: 205–217.
3. Koes B., Van Tulder M., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *Br. Med. J.* 2006; 332: 1430–1434.
4. US Bureau of Labor Statistics. Case and demographic characteristics 2006: nonfatal occupational injuries and illnesses requiring days away from work. *WorkCover NSW. New South Wales Workers Compensation Statistical Bulletin* 2005/06.
5. Pengel L., Herbert R., Maher C., Refshauge K. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *Br. Med. J.* 2003; 327: 323–327.
6. Schulz K., Chalmers I., Altman D. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 254–259.
7. Jüni P., Altman G., Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *Br. Med. J.* 2001; 323: 42–46.
8. Kaptchuk T. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull. Hist. Med.* 1998; 72: 389–433.
9. Wood L., Egger M., Gluud L. i wsp. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: metaepidemiological study. *Br. Med. J.* 2008; 336: 601–605.
10. Van Tulder M., Furlan A., Bombardier C., Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane collaboration back review group. *Spine* 2003; 28: 1290–1299.
11. Maher C.G., Sherrington C., Herbert R., Moseley A., Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys. Ther.* 2003; 83: 713–721.
12. Higgins J., Green S. (red.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.6 [uaktualnione we wrześniu 2006]. W: *The Cochrane Library. Issue 4.* John Wiley & Sons, Ltd., Chichester 2006.
13. Furukawa T., Barbui C., Cipriani A., Brambilla P., Watanabe N. Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J. Clin. Epidemiol.* 2006; 59: 7–10.
14. Muehlbacher M., Nickel M., Kettler C. i wsp. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. J. Pain* 2006; 22: 526–531.
15. Bax L., Yu L., Ikeda N., Tsuruta N., Moons K. MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data — version 1.6. 2007.
16. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. i wsp. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur. Spine J.* 2006; 15: S169–S191.
17. Chou R., Qaseem A., Snow V. i wsp. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 478–491.
18. Atkinson J., Slater M., Wahlgren D. i wsp. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999; 83: 137–145.
19. Bergquist-Ullman M., Larsson U. Acute low back pain in industry. A controlled prospective study with special reference to therapy and confounding factors. *Acta Orthop. Scand.* 1977; 170: 1–117.
20. Brinkhaus B., Witt C., Jena S. i wsp. Acupuncture in patients with chronic low back pain. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 450–457.
21. Brizzi A., Giusti A., Giacchetti P. i wsp. A randomised controlled trial on the efficacy of hydroelectrophoresis in acute recurrences in chronic low back pain patients. *Eura Medicophys.* 2004; 40: 303–309.

23. Cherkin D., Deyo R., Battie M., Street J., Barlow W. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1021–1029.
24. Faas A., Chavannes A., van Eijk J., Gubbels J. A randomized, placebo-controlled trial of exercise therapy in patients with acute low back pain. *Spine* 1993; 18: 1388–1395.
25. Geisser M., Wiggert E., Haig A., Colwell M. A randomized, controlled trial of manual therapy and specific adjuvant exercise for chronic low back pain. *Clin. J. Pain* 2005; 21: 463–470.
26. Ginsberg F., Famaey J. A double-blind study of topical massage with Rado-Salil ointment in mechanical low-back pain. *J. Int. Med. Res.* 1987; 15: 148–153.
27. Glaser J., Baltz M., Nietert P., Bensen C. Electrical muscle stimulation as an adjunct to exercise therapy in the treatment of nonacute low back pain. A randomized trial. *J. Pain* 2001; 2: 295–300.
28. Goldby L., Moore A., Doust J., Trew M. A randomized controlled trial investigating the efficiency of musculoskeletal physiotherapy on chronic low back disorder. *Spine* 2006; 31: 1083–1093.
29. Leibing E., Leonhardt U., Koster G. i wsp. Acupuncture treatment of chronic low-back pain. A randomized, blinded, placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *Pain* 2002; 96: 189–196.
30. Licciardone J., Stoll S., Fulda K. i wsp. Osteopathic manipulative treatment for chronic low back pain. A randomized controlled trial. *Spine* 2003; 28: 1355–1362.
31. Mendelson G., Selwood T., Kranz H. i wsp. Acupuncture treatment of chronic back pain. A double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Med.* 1983; 74: 49–55.
32. Molsberger A., Mau J., Pawelec D., Winkler J. Does acupuncture improve the orthopedic management of chronic low back pain. A randomized, blinded, controlled trial with 3 months follow up. *Pain* 2002; 99: 579–587.
33. Ongley M., Klein R., Dorman T., Eek B., Hubert L. A new approach to the treatment of chronic low back pain. *Lancet* 1987; 330: 143–146.
34. Sator-Katzenschlager S., Scharbert G., Kozek-Langenecker S. i wsp. The short- and long-term benefit in chronic low back pain through adjuvant electrical versus manual auricular acupuncture. *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1359–1364.
35. Sherry E., Kitchener P., Smart R. A prospective randomized controlled study of VAX-D and TENS for the treatment of chronic low back pain. *Neurol. Res.* 2001; 23: 780–784.
36. Snook S., Webster B., McGorry R., Fogleman M., McCann K. The reduction of chronic nonspecific low back pain through the control of early morning lumbar flexion. A randomized controlled trial. *Spine* 1998; 23: 2601–2607.
37. Triano J., McGregor M., Hondras M., Brennan P. Manipulative therapy versus education programs in chronic low back pain. *Spine* 1995; 20: 948–955.
38. Waagen G., Haldeman S., Cook G., Lopez D., DeBoer K. Short term trial of chiropractic adjustments for the relief of chronic low back pain. *Manual Med.* 1986; 2: 63–67.
39. Weiner D., Rudy T., Glick R. i wsp. Efficacy of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51: 599–608.
40. Moore S., Shurman J. Combined neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of chronic back pain: a double-blind, repeated measures comparison. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997; 78: 55–60.
41. Collacott E., Zimmerman J., White D., Rindone J. Bipolar permanent magnets for the treatment of chronic low back pain: a pilot study. *J. Am. Med. Assoc.* 2000; 283: 1322–1325.
42. Berry H., Bloom B., Hamilton E., Swinson D. Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic back pain. *Ann. Rheum. Dis.* 1982; 41: 129–132.
43. Ghosh P., Taylor T., Meachin D. A double blind crossover trial of indomethacin, flurbiprofen and placebo in the management of lumbar spondylosis. *Curr. Ther. Res.* 1981; 30: 318–326.
44. Shabat S., Gefen T., Nyska M., Folman Y., Gepstein R. The effect of insoles on the incidence and severity of low back pain among workers whose job involves longdistance walking. *Eur. Spine J.* 2005; 14: 546–550.
45. Fine P., Roberts W., Gillette R., Child T. Slowly developing placebo responses confound tests of intravenous phenolamine to determine mechanisms underlying idiopathic chronic low back pain. *Pain* 1994; 56: 235–242.
46. Chapman S., Brena S. Learned helplessness and responses to nerve blocks in chronic low back pain patients. *Pain* 1982; 14: 355–364.
47. Deyo R., Walsh N., Martin D., Schoenfeld L., Ramamurthy S. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1627–1634.
48. Jarzem P., Harvey E., Arcaro N., Kaczorowski J. Transcutaneous electrical nerve stimulation [TENS] for short-term treatment of low back pain: randomized double blind crossover study of sham versus conventional TENS. *J. Musculoskelet. Pain* 2005; 13: 11–17.
49. Bannwarth B., Allaert F., Avouac B. i wsp. A randomized, double-blind, placebo controlled study of oral adenosine triphosphate in subacute low back pain. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1114–1117.
50. Carlsson C., Sjolund B. Acupuncture for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study with long-term follow-up. *Clin. J. Pain* 2001; 17: 296–305.
51. Itoh K., Katsumi Y., Hirota S., Kitakoji H. Effects of trigger point acupuncture on chronic low back pain in elderly patients: a sham-controlled randomized trial. *Acupunct. Med.* 2006; 24: 5–12.
52. Kerr D., Walsh D., Baxter D. Acupuncture in the management of chronic low back pain: a blinded randomized controlled trial. *Clin. J. Pain* 2003; 19: 364–370.
53. Inoue M., Kitakoji H., Ishizaki N. i wsp. Relief of low back pain immediately after acupuncture treatment: a randomised, placebo controlled trial. *Acupunct. Med.* 2006; 24: 103–108.
54. Ruoff G., Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin. Ther.* 2003; 25: 1123–1141.
55. Peloso P., Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 2454–2463.
56. Schnitzer T., Gray W., Paster R., Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 772–778.
57. Dickens C., Jayson M., Sutton C., Creed F. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000; 41: 490–499.
58. Goodkin K., Gullion C., Agras W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990; 10: 269–278.
59. Atkinson J., Slater M., Williams R. i wsp. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain* 1998; 76: 287–296.
60. Katz J., Pennella-Vaughan J., Hetzel R., Kanazi G., Dworkin R. A randomized, placebo-controlled trial of bupropion sustained release in chronic low back pain. *J. Pain* 2005; 6: 656–661.
61. Chenard J., Marchand S., Charest J., Li J., Lavignolle B. Évaluation d'un traitement comportemental de la lombalgie chronique: l' 'école interactionnelle du dos'. *Science Comportement* 1991; 21: 225–239.
62. Nicholas M., Wilson P., Goyen J. Comparison of cognitive-behavioral group treatment and an alternative non-psychological treatment for chronic low back pain. *Pain* 1992; 48: 339–347.
63. Stuckey S., Jacobs A., Goldfarb J. EMG biofeedback training, relaxation training, and placebo for the relief of chronic back pain. *Percept. Mot. Skills* 1986; 63: 1023–1036.
64. Schnebel B., Simmons J. The use of oral colchicine for low-back pain. A double-blind study. *Spine* 1988; 13: 354–357.
65. Topuz O., Ozfidan E., Ozgen M., Ardic F. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and percutaneous neuromodulation therapy in chronic low back pain. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2004; 17: 127–133.
66. Hansen F., Bendix T., Skov P. i wsp. Intensive, dynamic back-muscle exercises, conventional physiotherapy, or placebo-control treatment of low-back pain. A randomized, observer-blind trial. *Spine* 1993; 18: 98–108.
67. Preyde M. Effectiveness of massage therapy for subacute low-back pain: a randomized controlled trial. *Can. Med. Assoc. J.* 2000; 162: 1815–1820.
68. Spratt K., Weinstein J., Lehmann T., Woody J., Sayre H. Efficacy of flexion and extension treatments incorporating braces for low-back pain patients with retrodisplacement, spondylolisthesis, or normal sagittal translation. *Spine* 1993; 18: 1839–1849.
69. Carette S., Marcoux S., Truchon R. i wsp. A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1002–1007.
70. Lilius G., Laasonen E., Myllynen P., Harilainen A., Salo L. Lumbar facet joint syndrome. Significance of non-organic signs. A randomized placebo-controlled clinical study. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* 1989; 75: 493–500.
71. Revel M., Poiradeau S., Auleley G. i wsp. Capacity of the clinical picture to characterize low back pain relieved by facet joint anesthesia. Proposed criteria to identify patients with painful facet joints. *Spine* 1998; 23: 1972–1976.
72. Nadler S., Steiner D., Erasala G. i wsp. Continuous low-level heatwrap therapy for treating acute nonspecific low back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84: 329–334.
73. Nadler S., Steiner D., Petty S. i wsp. Overnight use of continuous low-level heatwrap therapy for relief of low back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84: 335–342.
74. Chrubasik S., Junck H., Breitschwerdt H., Conradt C., Zappe H. Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation

- of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1999; 16: 118–129.
75. Chrubasik S., Eisenberg E., Balan E. i wsp. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am. J. Med.* 2000; 109: 9–14.
 76. Keitel W., Frerick H., Kuhn U. i wsp. Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 2001; 51: 896–903.
 77. Frerick H., Keitel W., Kuhn U. i wsp. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain* 2003; 106: 59–64.
 78. Ginsberg F., Mingard P., Weber T. Double-blind study on anti-tissue immunoglobulin injections versus placebo in the treatment of acute lumbar pain with muscular spasms. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1987; 7: 401–405.
 79. Gale G., Rothbart P., Li Y. Infrared therapy for chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Pain Res. Manag.* 2006; 11: 193–196.
 80. Khot A., Bowditch M., Powell J., Sharp D. The use of intradiscal steroid therapy for lumbar spinal discogenic pain: a randomized controlled trial. *Spine* 2004; 29: 833–836.
 81. Basford J., Sheffield C., Harmsen W. Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-intensity Nd:YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80: 647–652.
 82. Klein R., Eek B. Low-energy laser treatment and exercise for chronic low back pain: double-blind controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 34–37.
 83. Lee P., Kim Y., Lim Y. i wsp. Efficacy of pulsed electromagnetic therapy for chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34: 160–167.
 84. Baratta R.R. A double-blind study of cyclobenzaprine and placebo in the treatment of acute musculoskeletal conditions of the low back. *Curr. Ther. Res.* 1982; 32: 646–652.
 85. Berry H., Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J. Int. Med. Res.* 1988; 16: 75–82.
 86. Ketenci A., Ozcan E., Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocholchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 764–770.
 87. Marcel C., Rezvani Y., Revel M. Evaluation of thiocholchicoside as monotherapy in low back pain. Results of a randomized study versus placebo. *Presse Med.* 1990; 19: 1133–1136.
 88. Tüzün F., Unalan H., Oner N. i wsp. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocholchicoside in acute low back pain. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 356–361.
 89. Berry H., Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J. Int. Med. Res.* 1988; 16: 83–91.
 90. Dapas F., Hartman S., Martinez L. i wsp. Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo. *Spine* 1985; 10: 345–349.
 91. Hoiris K., Pfeleger B., McDuffie F. i wsp. A randomized clinical trial comparing chiropractic adjustments to muscle relaxants for subacute low back pain. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2004; 27: 388–398.
 92. Arbus L., Fajadet B., Aubert D., Morre M., Goldberger E. Activity of tetrazepam (Myolastan) in low back pain. A double-blind trial v. placebo. *Clin. Trials J.* 1990; 27: 258–267.
 93. Kovacs F., Abaira V., Pozo F. i wsp. Local and remote sustained trigger point therapy for exacerbations of chronic low back pain: a randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Spine* 1997; 22: 786–797.
 94. Schrader J.L. A double-blind randomized placebo controlled trial of magnesium oxide for alleviation of chronic low back pain. Master's Thesis. Uniformed Services University of the Health Sciences, 1999.
 95. Babej-Dolle R., Freytag S., Eckmeyer J. i wsp. Parenteral dipyrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 32: 204–209.
 96. Dreiser R., Marty M., Ionescu E., Gold M., Liu J. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 41: 375–385.
 97. Szpalski M., Hayez J. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33: 74–78.
 98. Birbara C., Puopolo A., Munoz D. i wsp. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability: a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J. Pain* 2003; 4: 307–315.
 99. Coats T., Borenstein D., Nangia N., Brown M. Effects of valdecoxib in the treatment of chronic low back pain: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1249–1260.
 100. Katz N., Ju W., Krupa D. i wsp. Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel group, double-blind trials. *Spine* 2003; 28: 851–858.
 101. Pallay R., Seger W., Adler J. i wsp. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand. J. Rheumatol.* 2004; 33: 257–266.
 102. Barendse G., van der Berg S., Kessels A., Weber W., van Kleef M. Randomized controlled trial of percutaneous intradiscal radiofrequency thermo-coagulation for chronic discogenic back pain. *Spine* 2001; 26: 287–292.
 103. Pauza K., Howell S., Dreyfuss P. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J.* 2004; 4: 27–35.
 104. Freeman B., Fraser R., Cain C., Hall D., Chapple D. Intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2369–2377.
 105. Dechow E., Davies R., Carr A., Thompson P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sclerosing injections in patients with chronic low back pain. *Rheumatology* 1999; 38: 1255–1259.
 106. Yelland M., Glasziou P., Bogduk N., Schuller P., McKernon M. Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. *Spine* 2003; 29: 9–16.
 107. Klein R., Eek B., DeLong B., Mooney V. A randomized double-blind trial of dextrosglycerine-phenol injections for chronic, low back pain. *J. Spinal Dis.* 1993; 6: 23–33.
 108. van Wijk R., Geurts J., Wynne H. i wsp. Radiofrequency denervation of lumbar facet joints in the treatment of chronic low back pain. A randomized, double-blind, sham lesion-controlled trial. *Clin. J. Pain* 2005; 21: 335–344.
 109. Leclaire R., Lambert R., Bergeron Y., Rossignol M. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain. A placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine* 2001; 26: 1411–1417.
 110. van Kleef M., Barendse G., Kessels A. i wsp. Randomized trial of radiofrequency lumbar facet denervation for chronic low back pain. *Spine* 1999; 24: 1937–1942.
 111. Gallagher J., di Vadi P., Wedley J. i wsp. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain: a prospective controlled double-blind study to assess its efficacy. *Pain Clin.* 1994; 7: 193–198.
 112. Hackenberg L., Schafer U., Micke O., Liljenqvist U. Radiotherapy for pain in chronic, degenerative low back pain syndrome: results of a prospective randomized study. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2001; 139: 294–297.
 113. Gibson T., Grahame R., Harkness J. i wsp. Controlled comparison of short-wave diathermy treatment with osteopathic treatment in nonspecific low back pain. *Lancet* 1985; 1: 1258–1261.
 114. Wreje U., Nordgren B., Aberg H. Treatment of pelvic joint dysfunction in primary care — a controlled study. *Scand. J. Prim. Health Care* 1992; 10: 310–315.
 115. Sanders G., Reinert O., Tepe R., Maloney P. Chiropractic adjustive manipulation on subjects with acute low back pain: visual analog pain scores and plasma beta-endorphin levels. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 1990; 13: 391–395.
 116. Goodsell M., Lee M., Latimer J. Short-term effects of lumbar posteroanterior mobilization in individuals with low-back pain. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2000; 23: 332–342.
 117. Schäfer A., Hall T., Hardt S., Wallin L. Unmittelbare Effekte von Mulligans Bent-legraise-technik in einer Population mit Kreuzschmerzen. *Man. Ther.* 2005; 9: 180–185.
 118. Brena S.F., Wolf S.L., Chapman S.L., Hammonds W.D. Chronic back pain: electromyographic, motion and behavioral assessments following sympathetic nerve blocks and placebos. *Pain* 1980; 8: 1–10.
 119. Beurskens A., de Vet H., Koke A. i wsp. Efficacy of traction for non-specific low back pain: a randomised clinical trial. *Lancet* 1995; 346: 1596–1600.
 120. Bertalanffy A., Kober A., Bertalanffy P. i wsp. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces acute low back pain during emergency transport. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12: 607–611.
 121. Herman E., Williams R., Stratford R., Fargas-Babjak A., Trott M. A randomized controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (CODETRON) to determine its benefits in a rehabilitation program for acute occupational low back pain. *Spine* 1994; 19: 561–568.
 122. Cheing G., Hui-Chan C. Transcutaneous electrical nerve stimulation: non-parallel antinociceptive effects on chronic clinical pain and acute experimental pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80: 305–312.
 123. Mauro G., Martorana U., Cataldo P., Brancato G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000; 4: 53–58.
 124. Machado L., Kamper S., Herbert R., Maher C., McAuley J. Imperfect placebos are common in low back pain trials: a systematic review of the literature. *Eur. Spine J.* 2008; 17: 889–904.
 125. Ferreira M.L., Ferreira P.H., Latimer J., Herbert R., Maher C.G. Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain? *Aust. J. Physiother.* 2002; 48: 277–284.

126. Keller A., Hayden J., Bomardier C., Van Tulder M. Effect sizes of non-surgical treatments of non-specific low-back pain. *Eur. Spine J.* 2007; 16: 1776–1788.
127. Hancock M., Maher C., Latimer J., McAuley J. Selecting an appropriate placebo for a trial of spinal manipulative therapy. *Aust. J. Physiother.* 2006; 52: 135–138.
128. Leboeuf-Yde C., Lauritsen J., Lauritzen T. Why has the search for causes of low back pain largely been nonconclusive? *Spine* 1997; 22: 877–881.
129. Kent P., Keating J. Do primary-care clinicians think that nonspecific low back pain is one condition? *Spine* 2004; 29: 1022–1031.
130. Brennan G., Fritz J., Hunter S. i wsp. Identifying subgroups of patients with acute/subacute 'nonspecific' low back pain. Results of a randomized clinical trial. *Spine* 2006; 31: 623–631.
131. Childs J., Fritz J., Flynn T. i wsp. A clinical prediction rule to identify patients with low back pain most likely to benefit from spinal manipulation: a validation study. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 920–928.
132. Fritz J.M., Delitto A., Erhard R.E. Comparison of classification-based physical therapy with therapy based on clinical practice guidelines for patients with acute low back pain: a randomized clinical trial. *Spine* 2003; 28: 1363–1372.
133. Underwood M., Morton V., Farrin A.; on behalf of the UK BEAM trial team. Do baseline characteristics predict response to treatment for low back pain? Secondary analysis of the UK BEAM dataset. *Rheumatology* 2007; 46: 1297–1302.
134. Hancock M., Maher C., Latimer J., Herbert R., McAuley J. Independent evaluation of a clinical prediction rule for spinal manipulative therapy: a randomised controlled trial. *Eur. Spine J.* 2008; 17: 936–943.
135. Hayden J., van Tulder M., Malmivaara A., Koes B. Meta-analysis: exercise therapy for nonspecific low back pain. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 765–775.
136. Chou R., Huffman L. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 505–514.
137. Chou R., Huffman L. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 492–504.
138. Verbeek J., Sengers M., Riemens L., Haafkens J. Patient expectations of treatment for back pain. A systematic review of qualitative and quantitative studies. *Spine* 2004; 29: 2309–2318.