

Anna Wrzosek², Beata Sobkowicz², Wojciech Popiela^{1,2}, Jan Dobrogowski^{1,2}, Jerzy Wordliczek^{1,2}

¹Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zastosowanie testów analizy farmakologicznej u pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa

The role of pharmacological tests in patients with failed back surgery syndrome

Streszczenie

Wstęp. Przewlekłe bólowe zespoły neuropatyczne stanowią duży problem terapeutyczny. Celem stosowania testów analizy farmakologicznej (PT) jest ułatwienie diagnozy i wybór odpowiedniej metody leczenia. Testy te pozwalają na pośrednie zidentyfikowanie patomechanizmu bólu oraz uprawdopodobnienie skuteczności dalszej terapii.

Materiał i metody. Przydatność testów analizy farmakologicznej oceniano u 19 kolejnych pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa.

Chorzy otrzymywali dożylnie leki przeciwbólowe o znanym mechanizmie działania (lidokainę, ketoprofen, tramadol, fentanyl, metamizol), naprzemiennie z placebo. Przed i po każdym podaniu leku lub placebo pacjenci oceniali nasilenie bólu w skali VAS oraz zgłaszali wystąpienie działań niepożądanych.

Wyniki. Wynik bardzo dobry (≥ 50 -procentowa redukcja nasilenia bólu w skali VAS) uzyskano tylko u 4 pacjentów (21,1%), a satysfakcjonujący (≥ 30 -procentowa redukcja nasilenia bólu w skali VAS) — u 8 osób (42,1%). Najlepiej działającym preparatem okazał się fentanyl, jednak jego skuteczność była niewielka i przyniósł on 30-procentową ulgę tylko 31,3% pacjentom, a 50-procentową ulgę jedynie 18,8% chorym.

Wnioski. Farmakoterapia jest skuteczna tylko u nielicznych pacjentów. Odpowiednie wydaje się zastosowanie farmakoterapii celowanej (leku, którego skuteczność stwierdzono na podstawie PT) w skojarzeniu z innymi metodami terapeutycznymi (blokady centralne i obwodowe, psychoterapia, neuromodulacja, rehabilitacja).

Słowa kluczowe: testy analizy farmakologicznej, zespół bólowy po nieudanych operacjach kręgosłupa

Abstract

Background. Chronic pain syndromes constitute a great therapeutic problem. One of the steps leading to precise diagnosis and to choosing an appropriate therapeutic strategy are the pharmacological tests (PT). They allow an indirect identification of the mechanism of pain and lead to a more efficient treatment.

Material and methods. The study population consists of 19 consecutive patients suffering from failed back surgery syndrome. Patients were administered analgetic drugs with a known mechanism of action

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jerzy Wordliczek
Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej CMUJ
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: mswordli@cyf-kr.edu.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 1, 3-10
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644-115X

intravenously (lidocaine, ketoprofen, tramadol, fentanyl, metamizole) and placebo. Before and after each drug administration patients rated their pain severity based on the VAS scale and reported adverse events. **Results.** A very good result ($\geq 50\%$ reduction of pain intensity) was achieved only in 4 patients (21.1%). Additionally the satisfactory result ($\geq 30\%$ reduction of pain intensity) was achieved in 8 patients (42.1%). Fentanyl turned out to be the most effective drug, however its efficacy was low. Fentanyl elicited a 30% reduction of pain severity in 31.3% of patients and 50% reduction of pain severity only in 18.8% of patients. **Conclusions.** Pharmacotherapy is effective only in a small number of patients. Use of target pharmacotherapy (an effective drug based on pharmacological tests) in combination with other therapeutic methods (central and peripheral blocks, psychotherapy, neuromodulation, rehabilitation) appears to be the best approach.

Key words: pharmacological tests, failed back surgery syndrome

Wstęp

Zespół bólowy po nieudanych operacjach kręgosłupa jest określeniem obejmującym heterogenną grupę zaburzeń, które powstają po zabiegach operacyjnych kręgosłupa [1]. Niektóre źródła podają, że tylko u 5–10% pacjentów po operacjach kręgosłupa z powodu bólu korzeniowego i radikulopatii nie następuje ulga w dolegliwościach [2]. Według innych źródeł aż u 10–50% operowanych z powodu wypadnięcia krążka międzykręgowego stwierdza się zespół bólowy po nieudanych operacjach kręgosłupa [3].

Za jeden z czynników patologicznych tego zespołu uznaje się włóknienie w przestrzeni zewnątrzoponowej i podpajęczynówkowej po zabiegach operacyjnych. Występuje niedokrwienie nerwów, stan zapalny ze zwiększeniem przepuszczalności naczyń i migracją leukocytów, a w następstwie ból korzeniowy. Za pomocą metod obrazowych (tomografii komputerowej, jądrowego rezonansu magnetycznego) można uwidocznic obecność blizn w tkankach oraz włóknienie okołonerwowe [3]. Organiczną przyczynę zespołu bólowego po nieudanych operacjach kręgosłupa można zidentyfikować u około 90% pacjentów. Mechanizm powstawania bólu po nieskutecznych zabiegach przeprowadzonych na kręgosłupie jest złożony. Występują elementy bólu receptorowego, neuropatycznego, obwodowego i ośrodkowego [4, 5].

W wielu badaniach stwierdzono, że etiologia zespołu bólowego po nieudanych operacjach kręgosłupa może być różna, zarówno chirurgiczna, jak i niechirurgiczna [6, 7]. Do najczęstszych przyczyn tego zespołu należą [7]:

- zwężenie otworu międzykręgowego — 25–29%;
- ból dyskogeny — 20–22%;
- pseudoartroza — 14%;
- ból neuropatyczny — 10%;
- zespół nawracającego wypadania dysku — 7–12%;
- jatrogena niestabilność kręgosłupa — 5%;
- zespół bólowy stawów międzykręgowych — 3%;

— zespół bólowy stawu krzyżowo-biodrowego — 2%.

Powtórne zabiegi operacyjne z powodu zwłóknień przestrzeni zewnątrzoponowej są skuteczne tylko w 30–35% przypadków, natomiast pogorszenie obserwuje się u 20–25% reoperowanych chorych [9].

Leczenie zespołu bólowego po nieudanych operacjach kręgosłupa powinno być zindywidualizowane, przyczynowe oraz wielokierunkowe. Obecnie stosuje się takie metody leczenia, jak: farmakoterapia, blokady centralne i obwodowe, rehabilitacja, neuromodulacja (np. TENS, akupunktura, stymulacje rdzenia) oraz psychoterapia [10, 11]. Oczekiwania dotyczące efektów leczenia są różne — zależą one od organicznej przyczyny bólu, liczby i rodzaju przebytych zabiegów operacyjnych oraz stanu psychicznego chorego. U tych pacjentów obserwuje się także zaburzenia w sferze emocjonalnej i psychicznej, tj. depresję, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia związane z nadużywaniem leków [4].

W obliczu wielu trudności terapeutycznych napotykanym przez klinicystów w leczeniu chorych z przewlekłymi zespołami bólowymi, a szczególnie z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa, kiedy postępowanie zalecane przez Światową Organizację Zdrowia (drabina analgetyczna) nie przynosi oczekiwanego efektu, poszukuje się nowych rozwiązań. Jednym z działań ułatwiających diagnozę i wybór odpowiedniej metody leczenia jest zastosowanie testów analizy farmakologicznej (PT, *pharmacological tests*). Mają one na celu ocenę skuteczności wybranych leków przeciwbólowych podawanych dożylnie w porównaniu z placebo (0,9% NaCl), przed wdrożeniem przewlekłej terapii wybranym analgetykiem lub lekiem wspomagającym (koanalgetykiem). W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie PT, choć ich przydatność jest kwestionowana przez niektórych specjalistów. Celem pracy była ocena przydatności PT w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa.

Material i metody

Badaniem objęto 19 pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa, leczonych i hospitalizowanych w latach 2003–2004 w Klinice Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej oraz w Zakładzie Badania i Leczenia Bólu CMUJ w Krakowie (tab. 1).

W tabeli 2 przedstawiono schemat farmakoterapii, stosowanej u pacjentów w okresie przed leczeniem lub hospitalizacją w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.

U wszystkich chorych wykonano testy analizy farmakologicznej, których celem było:

- pośrednie zidentyfikowanie patomechanizmu bólu, czyli testowanie leku o poznanym mechanizmie działania w różnorodnych zespołach bólowych w celu określenia mechanizmu odpowiedzialnego za powstawanie danego zespołu;
- weryfikacja skuteczności dalszego leczenia, czyli stosowanie w przewlekłej terapii leków, których skuteczność wykazano w testach i nie spowodowały one działań niepożądanych.

Podczas wykonywania PT pacjenci otrzymywali leki o znanym mechanizmie działania. Warunkiem do przeprowadzenia kolejnych testów było występowanie u chorego bólu o natężeniu powyżej 4 punktów według skali wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual-Analogue Scale*). Po każdej substancji aktywnej (leku) podawano placebo (0,9% NaCl). Leki i placebo stosowano w stałych dawkach w iniekcji dożyln-

Tabela 2. Farmakoterapia stosowana u pacjentów przed hospitalizacją

Lek	Liczba chorych
Paracetamol	19 (100%)
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	19 (100%)
Tramadol	19 (100%)
Buprenorfina	2 (10,5%)
Morfina	2 (10,5%)
Pentazocyna	2 (10,5%)
Baklofen	4 (21,1%)
Myolastan	4 (21,1%)

nej za pomocą pompy strzykawkowej przez 15 minut. Oceny stopnia natężenia bólu dokonywano według 10-punktowej skali VAS przed i po dożylnym wlewie badanego leku lub placebo. Odnotowywano występowanie działań niepożądanych.

Lidokaina, metamizol, ketoprofen, tramadol i fentanyl stanowiły podstawowy zestaw leków stosowanych w testach analizy farmakologicznej. W przypadku zgłoszenia przez pacjenta uczulenia na dany preparat, występowania objawów ubocznych leku lub w przypadku braku zgody pacjenta — danego testu nie przeprowadzano.

Podczas PT (w którym badano mechanizm działania zależny od dawki leku) stosowano następujące preparaty [4, 8]:

Tabela 1. Materiał kliniczny

Table 1. Clinical material

Średni wiek (lata)	52,4 ± 10,68 (41–73)
Kobiety/mężczyźni	8 (42%)/11 (58%)
Powód wykonywania zabiegu operacyjnego	
Wypadnięcie krążka międzykręgowego	15 (79%)
Uraz kręgosłupa	4 (21,1%)
Czas trwania dolegliwości bólowych	7,7 ± 4,5 roku (1–25 lat)
Liczba wykonanych zabiegów operacyjnych	
1 zabieg	10 (53%)
2 zabiegi	1 (5%)
3 zabiegi	2 (10,5%)
4 zabiegi	6 (31,5%)
Lokalizacja dolegliwości bólowych	
Okolica lędźwiowo-krzyżowa kręgosłupa	14 (74%)
Kończyny dolne	2 (10,5%)
Okolica podłopatkowa i nadbrzusze	2 (10,5%)
Prawy bark i kończyna górna	1 (5%)
Promieniowanie bólu	
Kończyna dolna	12 (63,5%)
Kończyna górna	1 (5%)
Klatka piersiowa	1 (5%)
Brak promieniowania	5 (26,5%)

- lidokainę — hamuje patologiczne miejsca pobudeń w zakresie I neuronu (ektopowe rozruszniki nerwu); dawka 3–5 mg/kg mc.;
- ketoprofen — hamuje aktywację COX-1 i COX-2, jądrowego czynnika $Nf-\kappa\beta$ (indukuje aktywację prozapalnych cytokin), selektywny; dawka 100 mg;
- tramadol — agonista opioidowych receptorów, aktywuje zstępujące drogi antynocyceptywne poprzez hamowanie wtórnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; dawka 100 mg;
- fentanyl — agonista opioidowych receptorów; dawka 0,1 mg;
- metamizol — hamuje aktywację COX-2 i COX-3 w ośrodkowym układzie nerwowym, aktywuje układ opioioidergiczny i endogenne układy antynocyceptywne; dawka 2,5 g.

W ocenie skuteczności przyjęto następujące kryteria [5]:

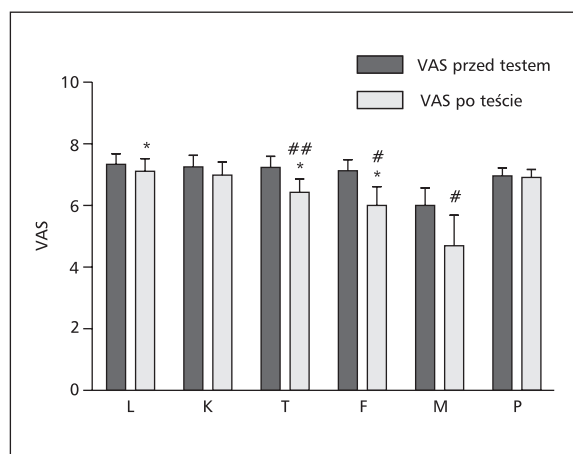
- zmniejszenie natężenia bólu według skali VAS $\geq 30\%$ oceniano jako wynik satysfakcjonujący;
- zmniejszenie natężenia bólu według skali VAS $\geq 50\%$ oceniano jako wynik bardzo dobry.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej różnic w wartościach natężenia bólu w skali VAS przed i po wykonaniu PT zastosowano test *t*-Studenta dla prób powiązanych. Aby porównać różnicę w natężeniu bólu przed PT i po nim w grupach leków i w grupie placebo, zastosowano test *t*-Studenta dla prób niepowiązanych. Różnice traktowano jako znamienne statystycznie, jeśli wartość $p \leq 0,05$. W przypadku wyników satysfakcjonujących oraz bardzo dobrych po zastosowaniu testu obliczono wartości współczynnika NNT (*Number Needed to Treat*) w stosunku do placebo z podaniem 95-procentowych przedziałów ufności według Bender [12].

Wyniki

Średnie wartości natężenia bólu według skali VAS przed i po przeprowadzeniu PT dla danego leku przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli 3. W porównaniu z wartościami wyjściowymi zastosowanie lidokainy, tramadolu oraz fentanylu tylko w bardzo nie-



Rycina 1. Średnie wartości natężenia bólu (wg skali VAS) przed przeprowadzeniem testu i po nim ($X \pm SEM$). L — lidokaina; K — ketoprofen; T — tramadol; F — fentanyl; M — metamizol; P — placebo

*wyniki istotne statystycznie vs. wartości wyjściowe, $p \leq 0,05$; **różnica istotna statystycznie vs. placebo, $p \leq 0,05$; ***różnica istotna statystycznie vs. placebo, $p \leq 0,001$

Figure 1. Mean VAS scores before and after PT. L — lidocaine; K — ketoprofen; T — tramadol; F — fentanyl; M — metamizole; P — placebo

*statistically significant scores vs. baseline parameters, $p \leq 0.05$; **statistically significant difference vs. placebo, $p \leq 0.05$; ***statistically significant difference vs. placebo, $p \leq 0.001$

Tabela 3. Średnie wartości nasilenia bólu (wg skali VAS) przed przeprowadzeniem testu analizy farmakologicznej i po nim

Table 3. Mean VAS scores before and after PT

Lek	Liczba pacjentów, u których wykonano testy dla danego leku lub placebo	Natężenie bólu wg skali VAS przed testem		Natężenie bólu wg skali VAS po teście	
		Średnia	SEM	Średnia	SEM
Lidokaina	19	7,34	0,34	7,11* ($p \leq 0,03$)	0,41
Ketoprofen	19	7,25	0,38	6,99	0,42
Tramadol	19	7,24	0,36	6,43***	0,43
Fentanyl	16	7,13	0,39	6,00**	0,61
Metamizol	5	6,00	0,57	4,70*	0,99
Placebo	19**	6,96	0,26	6,91	0,26

*wyniki istotne statystycznie vs. wartości wyjściowe; $p \leq 0,05$; **różnica istotna statystycznie vs. placebo; $p \leq 0,05$; ***różnica istotna statystycznie vs. placebo; $p \leq 0,001$; **test z placebo wykonywano więcej niż jeden raz u każdego pacjenta

wielkim stopniu powodowało zmniejszenie nasilenia bólu w skali VAS (odpowiednio o 0,23; 0,80 oraz 1,13 pkt). Po zastosowaniu ketoprofenu, metamizolu oraz placebo nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu z wartościami wyjściowych. Po podaniu tramadolu, fentanylu oraz metamizolu różnica w natężeniu bólu w skali VAS przed testem i po jego wykonaniu była nieznacznie większa niż po zastosowaniu placebo.

Lidokainę, ketoprofen oraz tramadol testowano u 19 pacjentów, fentanyl u 16, metamizol u 5. Wynik satysfakcjonujący (redukcję natężenia bólu o $\geq 30\%$ wg skali VAS) osiągnięto po zastosowaniu fentanylu u 5 pacjentów (31,3%), tramadolu u 3 (15,8%), metamizolu u 2 (40%), a ketoprofenu u 1 chorego (5,3%). Wynik bardzo dobry ($\geq 50\%$ -procentowa

redukcja nasilenia bólu wg skali VAS) uzyskano u 3 pacjentów po zastosowaniu fentanylu (18,8%), u 1 po użyciu tramadolu (5,3%) oraz u 1 chorego po podaniu metamizolu (20%) (tab. 4).

Dla każdego leku obliczono współczynnik NNT, określający liczbę pacjentów, którzy muszą być leczeni za pomocą danego leku, aby uzyskać u 1 pacjenta satysfakcjonujący lub bardzo dobry wynik działania danego leku. Wynik istotny statystycznie uzyskano po zastosowaniu fentanylu; w tym przypadku NNT wynosiło 3,2 (tab. 5).

Ponieważ u niektórych pacjentów po podaniu więcej niż jednego leku stwierdzono pozytywny wynik PT, dokonano globalnej analizy przydatności PT w ustalaniu skutecznego leczenia. Satysfakcjonujący wynik (zmniejszenie nasilenia bólu o $\geq 30\%$ wg

Tabela 4. Liczba satysfakcjonujących i bardzo dobrych wyników testu analizy farmakologicznej po zastosowaniu poszczególnych leków i placebo

Table 4. Number of satisfactory and very good results after every drug and placebo application

	Satysfakcjonujący wynik testu ($\geq 30\%$ -procentowa redukcja nasilenia bólu wg skali VAS)	Bardzo dobry wynik testu ($\geq 50\%$ -procentowa redukcja nasilenia bólu wg skali VAS)
Lidokaina	0	0
Ketoprofen	1 (5,3%)	0
Tramadol	3 (15,8%)	1 (5,3%)
Fentanyl	5 (31,3%)	3 (18,8%)
Metamizol	2 (40,0%)	1 (20%)
Placebo	0	0

Tabela 5. Wartości współczynnika NNT dla satysfakcjonującego oraz bardzo dobrego wyniku testu dla poszczególnych leków (95-procentowy przedział ufności)

Table 5. NNT for satisfactory and very good result for individual drug (CI 95%)

	NNT (w przypadku satysfakcjonującego wyniku testu: $\geq 30\%$ -procentowa redukcja nasilenia bólu wg skali VAS)	NNT (w przypadku bardzo dobrego wyniku testu: $\geq 50\%$ -procentowa redukcja nasilenia bólu wg skali VAS)
Lidokaina	×	×
Ketoprofen	19 (-20,93; 6,53)	×
Tramadol	6,33 (-164,79; 3,11)	19 (-20,93; 6,53)
Fentanyl	3,2 (1,85; 11,81)*	5,33 (-266,45; 2,64)
Metamizol	2,5 (-34,0; 1,21)	5 (-6,64; 1,82)
Placebo	×	×

*wynik istotny statystycznie

Tabela 6. Liczba pacjentów z satysfakcjonującym i bardzo dobrym wynikiem testu analizy farmakologicznej po zastosowaniu przynajmniej jednego leku i placebo

Table 6. Number of patients with very good and satisfactory results of PT after application at least one drug and placebo

	Lek (n = 19)	Placebo (n = 19)
Satysfakcjonujący wynik testu (zmniejszenie natężenia bólu o $\geq 30\%$ wg skali VAS)	8 (42,1%)	0 (0%)
Bardzo dobry wynik testu (zmniejszenie natężenia bólu o $\geq 50\%$ wg skali VAS)	4 (21,1%)	0 (0%)

Tabela 7. Wartości współczynnika NNT w przypadku satysfakcjonującego oraz bardzo dobrego wyniku testu przy zastosowaniu jednego z leków skutecznych w teście analizy farmakologicznej (95-procentowy przedział ufności)**Table 7. NNT for very good and satisfactory VAS results for one of efficient in PT drugs (CI 95%)**

NNT (w przypadku satysfakcjonującego wyniku testu: \geq 30-procentowa redukcja nasilenia bólu wg skali VAS)	NNT (w przypadku bardzo dobrego wyniku testu: \geq 50-procentowa redukcja nasilenia bólu w skali VAS)
2,38 (1,56; 5,02)*	4,75 (2,54; 36,75)*

*wynik istotny statystycznie

skali VAS) osiągnięto łącznie u 8 chorych (42,1%) po zastosowaniu tramadolu, ketoprofenu, fentanylu lub metamizolu. Należy podkreślić, że u 50% pacjentów z tej grupy po zastosowaniu fentanylu, tramadolu lub metamizolu uzyskano bardzo dobry wynik leczenia przejawiający się zmniejszeniem natężenia bólu o co najmniej 50% według skali VAS (tab. 6).

W tabeli 7 przedstawiono wartości współczynnika NNT przy zastosowaniu jednego z leków, które oceniano w PT jako skuteczne. Dla zmniejszenia natężenia bólu o co najmniej 30% według skali VAS współczynnik NNT wynosił 2,38, natomiast dla zmniejszenia natężenia bólu o co najmniej 50% według skali VAS — 4,75. Wyniki były istotne statystycznie. Oznacza to, że aby uzyskać zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% według skali VAS, należy leczyć 3 pacjentów za pomocą skutecznego leku wybranego na podstawie PT, natomiast aby osiągnąć redukcję nasilenia bólu o co najmniej 50% według skali VAS, należy leczyć 5 pacjentów skutecznym lekiem wybranym na podstawie PT. Wnioski te należy jednak przyjmować z dużą ostrożnością, ponieważ nie zawsze leki skuteczne w PT okazują się skuteczne w przewlekłej terapii (tab. 7).

U 80% pacjentów ($n = 16$) nie uzyskano co najmniej 50-procentowego zmniejszenia natężenia dolegliwości bólowych po żadnym ze stosowanych leków. U 60% chorych ($n = 12$) nie osiągnięto co najmniej 30-procentowej redukcji natężenia dolegliwości bólowych po żadnym z podawanych leków. U 40% pacjentów ($n = 8$) nie uzyskano zmniejszenia dolegliwości bólowych nawet o 1 punkt w skali VAS po żadnym z preparatów.

Dyskusja

Zespół bólowy po nieudanych operacjach kręgosłupa sprawia duże trudności terapeutyczne.

Pozytywne wyniki leczenia opisywano tylko u części pacjentów po stymulacji rdzenia kręgowego [13], zewnątrzoponowym zastosowaniu kortykosteroidów lub indometacyny [14], długoterminowym systemo-

wym podawaniu opioidów lub po wdrożeniu leczenia skojarzonego obejmującego techniki inwazyjne, farmakoterapię, neuromodulację nieinwazyjną i psychoterapię [15]. W prezentowanym badaniu oceniano przydatność PT w ustaleniu celowanej farmakoterapii preparatami analgetycznymi jako jednego z elementów leczenia skojarzonego.

W testach analizy farmakologicznej wykazano jedynie niewielką poprawę po zastosowaniu lidokainy, tramadolu oraz fentanylu w porównaniu z wartościami wyjściowymi oraz tramadolu, fentanylu i metamizolu w stosunku do placebo. Ulga po podaniu fentanylu była największa i wynosiła 1,13 pkt według skali VAS. Największą liczbę satysfakcjonujących wyników testu (zmniejszenie nasilenia bólu o \geq 30% wg skali VAS) stwierdzono również po zastosowaniu fentanylu u 5 pacjentów (31%). Po podaniu tramadolu wynik satysfakcjonujący zanotowano u 3 chorych (15%), a po ketoprofenu — u 1 chorego (5,3%). W PT z zastosowaniem metamizolu satysfakcjonujący wynik osiągnięto u 2 pacjentów (aż 40% wszystkich przeprowadzonych prób). Podobnie najwięcej bardzo dobrych wyników testu uzyskano po zastosowaniu fentanylu u 3 pacjentów (18,8%). Jeden wynik bardzo dobry (20%) osiągnięto po podaniu metamizolu i 1 po tramadolu (5,3%). Z danych tych wynika, że najskuteczniejszymi lekami stosowanymi u pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa są opioidy lub też metamizol, który aktywuje układ opioidoergiczny. Wyniki te potwierdzają badania innych autorów, którzy w terapii tego zespołu podawali przezskórnie przez 12 miesięcy fentanyl [16]. W badaniu tym wykazano zmniejszenie dolegliwości bólowych o 50–80% oraz poprawę jakości życia obserwowaną przez cały okres badania.

Również w randomizowanym badaniu otwartym przeprowadzonym przez Jamisona w 1998 roku, obejmującym 36 pacjentów z przewlekłymi bólami kręgosłupa (39% stanowiły osoby z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa), porównującym skuteczność niesteroidowych leków prze-

ciwzupalnych i opioidów, wykazano znamienne ulgę w dolegliwościach bólowych po zastosowaniu obu tych preparatów [15, 17]. W badaniu tym nie wykazano jednak poprawy jakości życia w żadnej z grup. Kolejnym badaniem potwierdzającym skuteczność opioidów w przypadku zespołu bólowego po nieudanych operacjach kręgosłupa jest badanie otwarte, nierandomizowane przeprowadzone przez Andersona [18], w którym podawano morfinę zewnątrzoponowo przez 24 miesiące. Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów, spośród których 47% stanowili pacjenci z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa. Autorzy wykazali poprawę definiowaną jako co najmniej 25-procentowa redukcja nasilenia bólu u 40–60% pacjentów [15]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w obu tych badaniach osoby z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa stanowili tylko część badanej populacji (39% i 47%). Dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków dotyczących grupy pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa. Niemniej jednak wyniki te mogą stanowić potwierdzenie obserwacji przedstawionych w niniejszej pracy.

Obiecujące wyniki uzyskano również po zastosowaniu metamizolu, jednak liczba testów, w których oceniano ten lek, jest zbyt mała ($n = 5$), aby sformułować jednoznaczne wnioski. Wydaje się konieczne przeprowadzenie większej liczby prób w celu potwierdzenia skuteczności metamizolu u pacjentów z zespołem bólowym po nieudanych operacjach kręgosłupa.

W przypadku wszystkich leków obliczono wartości współczynnika NNT. Wynik istotny statystycznie (3,2) otrzymano tylko w przypadku fentanylu w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej 30% według skali VAS (satisfakcjonujący wynik testu). Oznacza to, że należy zastosować ten lek u 4 pacjentów, aby u 1 z nich uzyskać zmniejszenie natężenia bólu o co najmniej 30%. Obliczono również wartość współczynnika NNT dla wszystkich leków łącznie i wynosiła ona 2,38 w przypadku zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej 30% według skali VAS oraz 4,75 w przypadku zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej 50% według skali VAS. Obie wartości były istotne statystycznie. Oznacza to, że leczenie u 3 chorych za pomocą skutecznego leku wybranego na podstawie PT przyniesie minimum 30-procentową redukcję dolegliwości u 1 z nich, a terapia u 5 pacjentów przyniesie minimum 50-procentową ulgę u 1 z nich. Jednak należy pamiętać, że nie w każdym przypadku pozytywne wyniki testów analizy farmakologicznej wskazują jed-

noznacznie na skuteczność danego leku w terapii długoterminowej.

Wyniki wskazują, że lekiem najskuteczniejszym w tym zespole bólowym pozostaje fentanyl. Niestety, jego skuteczność jest bardzo niewielka i przynosi ulgę tylko nielicznym pacjentom. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% obserwowano tylko u 18,8% chorych, a u 31,3% osób uzyskano zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30%. Wyniku bardzo dobrego ani satisfakcjonującego nie stwierdzono nawet u 50% pacjentów. Dodatkowo trzeba uwzględnić fakt, że u niektórych z tych chorych fentanyl, mimo że jego skuteczność potwierdzono w PT, nie był skuteczny w dłuższej farmakoterapii. Dlatego też tylko u niewielkiego odsetka pacjentów odnotowano nieznaczną ulgę po zastosowaniu tego leku.

Analizując przydatność PT w całej badanej grupie pacjentów, należy stwierdzić, że wynik satisfakcjonujący (≥ 30 -procentowa redukcja nasilenia bólu w skali VAS) osiągnięto łącznie u 8 pacjentów (42,1%) przy zastosowaniu jednego z leków skutecznych u danego chorego, a wynik bardzo dobry (≥ 50 -procentowa redukcja nasilenia bólu w skali VAS) — łącznie u 4 pacjentów (21,1%). Czyli 21,1% osób może dzięki celowanej farmakoterapii uzyskać 50-procentową redukcję nasilenia bólu, zaś 30-procentową ulgę już 42,1% pacjentów. Farmakoterapia celowana pozwala na zastosowanie odpowiedniego leku u chorego bez narażenia go na wielotygodniowe „testowanie” różnych nieskutecznych leków, a tym samym na bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu leków nieskutecznych. Niestety, grupa chorych reagująca na farmakoterapię jest nieliczna, a redukcja dolegliwości niewielka.

Aż u 78,9% pacjentów ($n = 15$) nie uzyskano poprawy po zastosowaniu wszystkich leków, u 57,8% pacjentów ($n = 11$) nie uzyskano nawet satisfakcjonującego efektu, natomiast aż u 36,8% chorych ($n = 7$) nie stwierdzono zmniejszenia dolegliwości bólowych nawet o 1 punkt w skali VAS po żadnym z preparatów. U tych pacjentów odpowiednio wydaje się korzystanie z innych metod leczenia bez elementów farmakoterapii analgetykami — skojarzone stosowanie blokad centralnych i obwodowych, psychoterapii, neuromodulacji (TENS, stymulacja rdzenia, akupunktura) i rehabilitacji.

Trzeba jednak wziąć pod uwagę fakt, że wykazanie skuteczności preparatu w teście nie jest jednoznaczne ze skutecznością terapii tym lekiem, dlatego po rozpoczęciu leczenia należy pacjenta nadal obserwować zarówno pod względem skuteczności terapii, jak i występowania działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Frymoyer J.W. Failed back surgery. *Pain Medicine* 2002; 3: 191–193.
2. Talbot L. Failed back surgery syndrome. *BMJ* 2003; 327: 1985–1986.
3. Cooper A.R. Failed back surgery syndrome does not have to be failed pain relief. *BMJ* 2003; 327: 985–986.
4. Dobrogowski J., Wordliczek J. Neuropatyczne zespoły bólowe. W: Dobrogowski J., Wordliczek J. red. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004; 253–272.
5. Dobrogowski J., Wordliczek J. Zastosowanie testów analizy farmakologicznej w ustalaniu strategii leczenia chorych z bólem przewlekłym. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 1999; 31 (supl. II): 81–85.
6. Schofferman R., Reynolds S., Herzog W. i wsp. Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation. *Spine J.* 2003; 3: 400–403.
7. Slipman C.W., Shin C.H., Patel R.K. i wsp. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Medicine* 2002; 3: 200–214.
8. Camu F., Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2002; 16: 475–488.
9. Braverman D.L., Slipman C.W., Lenrow D.A. Using gabapentin to treat failed back surgery syndrome caused by epidural fibrosis: a report of 2 cases. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001; 82: 691–693.
10. Gluck N.I. Passive care and active rehabilitation in a patient with failed back surgery syndrome. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 1996; 19: 41–47.
11. Coskun E., Suzer T., Topuz O. i wsp. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur. Spine J.* 2000; 9: 218–223.
12. Bender R. Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Control. Clin. Trials* 2001; 22: 102–110.
13. Goroszeniuk T. Neuromodulacja — techniki inwazyjne. W: Dobrogowski J., Wordliczek J. red. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004; 430–439.
14. Aldrete J.A. Epidural injections of indomethacin for post-laminectomy syndrome: a preliminary report. *Anesth. Analg.* 2003; 96: 463–468.
15. Anderson V.C., Israel Z. Failed back surgery syndrome. *Curr. Rev. Pain* 2000; 4: 105–111.
16. Haentzschel H., Schwalen S., Kraemer J. i wsp. Pain therapy of failed back surgery syndrome (FBSS) patients: successful long-term treatment with transdermal fentanyl (Durogesic); 10-th World Congress on Pain. San Diego, IASP Press 2002 (książka streszczeń).
17. Jamison R.N., Rayond S.A., Slawsby E.A. i wsp. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998; 23: 2591–2600.
18. Anderson V.S., Burchiel K.J. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic non-malignant pain. *Neurosurgery* 1999; 44: 289–301.