



## Generowanie i ocena dowodów w zintegrowanych podejściach do leczenia bólu

- **David Hohenschurz-Schmidt, M. Sc:** Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College London, United Kingdom
- **Michele Sterling, PhD, MPhty, BPhy, FACP:** National Health and Medical Research Council Centre for Research Excellence in Better Health Outcomes for compensable Injury, The University of Queensland, Brisbane, Australia Studies; School of Policy Studies, Director, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada
- **Anne Soderlund, PhD:** Pain and Rehabilitation Center, and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
- **Laura Stone, PhD:** Department of Anesthesiology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States

### Możliwości i wyzwania

W skład zintegrowanego podejścia do leczenia bólu mogą wchodzić różne modalności terapeutyczne, często z różnych dziedzin medycyny komplementarnej/alternatywnej, medycyny tradycyjnej lub obu wyżej wymienionych. Poszczególne interwencje mogą obejmować samoleczenie bólu, interwencje psychofizyczne, fizykoterapie (w tym terapię manualną) i terapie tradycyjne (np. medytacja, joga, akupunktura, ajurweda), często w skojarzeniu z podejściami terapeutycznymi głównego nurtu, takimi jak farmakoterapia bólu [12]. Pomimo powszechnego stosowania, istnieje ograniczona ilość wysokiej jakości dowodów na skuteczność licznych poszczególnych interwencji niefarmaceutycznych, jak również niektórych poszczególnych interwencji farmaceutycznych; niejasne są również ich mechanizmy działania. Jeszcze gorzej przebadane są skojarzenia różnych interwencji, takie jak te stosowane w integracyjnych modelach opieki.

Badania nad interwencjami niefarmakologicznymi wiążą się z wyjątkowymi wyzwaniami. Podobnie, jak w przypadku badań nad interwencjami farmakologicznymi, standard wyznaczają podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. Tego rodzaju ślepe próby mogą być ciężkie do zrealizowania w przypadkach złożonych interwencji wymagających długotrwałych interakcji ze świadczeniodawcami i nie odzwierciedlają skuteczności klinicznej w warunkach rzeczywistych, a także interakcji w ramach opieki zintegrowanej. W celu znalezienia odpowiedzi na istotne pytania, badania w dziedzinie zintegrowanej opieki w leczeniu bólu wymagają zatem zastosowania innych metod badawczych niż te stosowane w badaniach interwencji farmakologicznych.

W niniejszej broszurze dokonano przeglądu czynników, które należy wziąć pod uwagę przy planowaniu i ocenie badań oraz podkreślono ich rolę w konstruowaniu bazy dowodowej dla zintegrowanych podejść do leczenia bólu [1, 10].

### Pojęcie wewnętrznej i zewnętrznej ważności badań

Wewnętrzna ważność badania sprowadza się do stopnia pewności, że to nie czynniki zakłócające, a właśnie badana interwencja jest odpowiedzialna za obserwowane zmiany w wynikach badania. Do zmiennych zakłócających mogą należeć osobiste przekonania eksperymentatora i wybór uczestników mogących optymalnie reagować na leczenie, wpływ czasu lub naturalne zmiany w objawach pacjentów. Celem wielu metod badawczych jest ograniczenie tego rodzaju tendencji, a tym samym zwiększenie wewnętrznej ważności badań. Zrównoważenie niektórych zmiennych zakłócających można na przykład osiągnąć poprzez randomizację pacjentów do różnych grup (np. grupy leczenia eksperymentalnego i grupy kontrolnej). Zewnętrzna ważność badania dotyczy możliwości uogólniania wyników badań do populacji, warunków i kontekstów, które nie były przedmiotem bezpośredniej oceny w badaniu. Badania RCT często prowadzi się w warunkach typu laboratoryjnego (np. w dobrze wyposażonym szpitalu uniwersyteckim); tendencyjność wyników zmniejsza się poprzez ścisłe ograniczenie kryteriów włączenia i sposobu leczenia pacjentów. W związku z tym, uogólnianie wyników takich badań do kontekstów rzeczywistych może być kwestią problematyczną. Badania pragmatyczne próbują odtworzyć warunki „prawdziwej” praktyki klinicznej, wiążąc się z większym prawdopodobieństwem mo-

żliwości ich uogólnienia. Z drugiej strony jednak, badania te mogą charakteryzować się niższą ważnością wewnętrzną. W związku z tym duże znaczenie ma replikacja badań w różnych populacjach, warunkach i okolicznościach; niestety, próby takiej replikacji nie są często podejmowane [11]. Przy podejmowaniu decyzji, które interwencje należałoby włączyć do planu zintegrowanej opieki w leczeniu bólu, potrzebne są dowody potwierdzające skuteczność danej interwencji z różnych rodzajów badań: powinny one pochodzić z badań zorientowanych na uzyskanie wiarygodnych wyników (tj. badań o wysokiej ważności wewnętrznej), jak również z badań, które umożliwiają wdrożenie planu w danym środowisku klinicznym (tj. badań o wysokiej ważności zewnętrznej).

### Perspektywa świadczeniobiorcy

Wiele interwencji stanowiących część zintegrowanej opieki w leczeniu bólem jest zorientowanych na osobie pacjenta, zajmuje się czynnikami biopsychospołecznymi i obejmuje komunikację i edukację w celu promowania samoleczenia [9]. Poglądy i doświadczenia osób żyjących z bólem mają kluczowe znaczenie dla formułowania celów badań i podejmowania decyzji klinicznych. W związku z tym, co należy przyjąć z zadowoleniem, coraz powszechniejsze staje się angażowanie w badania zainteresowanych ich wynikami pacjentów [8]. Konkretnie wysiłki badawcze mogą zwiększyć nasze zrozumienie doświadczeń pacjentów poprzez uwzględnienie badań grup fokusowych, wywiadów i ankiet realizowanych przed i po badaniu. Choć w niniejszej broszurze brakuje miejsca na szczegółowe omówienie metod jakościowych, wkład pacjentów ma istotne znaczenie we wszystkich rodzajach projektów badań klinicznych.

### Randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT)

W badaniach farmakologicznych w celu skompensowania wpływu oczekiwania korzyści z leczenia jednej grupie pacjentów podaje się placebo, tj. imitację leku. Tabletki placebo wyglądają tak samo jak tabletki zawierające prawdziwy lek i służą do „zaślepienia” uczestników badania względem ich przynależności do grupy leczonej albo grupy kontrolnej. Ponieważ oczekiwania pacjenta dotyczące jego wyzdrowienia mogą wpływać na wyniki leczenia, opisywany tu plan badań pozwala na odróżnienie konkretnych działań leku od korzystnych skutków oczekiwań pacjenta. Ten w wysokim stopniu kontrolowany plan zapewnia również identyczność interakcji między lekarzami i pozostałym personelem służby zdrowia a pacjentami z wszystkich grup uczestniczących w badaniu. Z kolei interwencje niefarmakologiczne są złożone i składają się ze znacznie większej liczby elementów mogących wpływać na uzyskiwane wyniki w porównaniu z interwencjami farmakologicznymi; w szczególności, interakcje między świadczeniodawcami a świadczeniobiorcami mają w przypadku interwencji niefarmakologicznych bardziej bezpośredni charakter. W związku z tym przeniesienie koncepcji placebo z badań farmakologicznych na badania niektórych interwencji niefarmakologicznych może nastręczać trudności. Zabieg z użyciem aktywnego ultrasonografu można porównywać do „zabiegu” wytężonym ultrasonografem, jednak w przypadkach ćwiczeń fizycznych lub interwencji psychologicznych tego rodzaju pozorowane procedury kontrolne są znacznie trudniejsze do zaplanowania i zinterpretowania [5, 6]. Choć jest to kontrowersyjne, często przed włączeniem indywidualnych interwencji do większych pakietów opieki. (jak to ma miejsce w zintegrowanej opiece przeciwbólowej), za istotne uważa się zdobycie wiedzy czy interwencje te przynoszą korzyści wykraczające poza efekt placebo; w przypadku pewnej liczby powszech-

nie stosowanych interwencji dowody w tym zakresie są ograniczone [16]. W następnej kolejności możliwe jest wykorzystanie innych metod badawczych w celu sprawdzenia, czy dane interwencje przynoszą skutek w rzeczywistej praktyce klinicznej lub też jaka jest skuteczność pakietów skojarzonych interwencji. Przykładem takich metod jest tak zwane badanie „pragmatyczne”. W badaniach pragmatycznych w większym stopniu odtwarza się lub wykorzystuje warunki rzeczywistej praktyki medycznej (na przykład w zakresie większej elastyczności w sposobie podawania leczenia). Badania pragmatyczne ułatwiają podejmowanie decyzji klinicznych lub poszerzają dostęp do leczenia większej populacji pacjentów [12]. Badania pragmatyczne są również często badaniami „porównawczej skuteczności”, w których interwencja badana porównywana jest nie względem placebo, ale względem niepodejmowania żadnego działania lub też stosowania zwykłej opieki lub innej ustalonej terapii [7]; porównania takie mają często istotne znaczenie dla zintegrowanej opieki w leczeniu bólu. Bardziej kreatywne plany badań mogą pomóc w zrozumieniu schematów spersonalizowanej opieki lub skojarzeń interwencji [3], na przykład w zintegrowanej opiece w leczeniu bólu.

### Plany eksperymentalne dla pojedynczych przypadków (SCED)

Badania SCED (rodzaj badania z udziałem pojedynczego uczestnika lub badania „N = 1”) mają na celu przetestowanie efektu interwencji przy użyciu pacjenta jako podmiotu kontrolnego względem samego siebie [15]. Badania SCED polegają na prospektywnym gromadzeniu danych od pojedynczego pacjenta poprzez wielokrotne i systematyczne mierzenie wyników (np. zgłaszanych przez pacjenta) w dwóch lub większej liczbie scenariuszy. Rygor naukowy zapewniany jest przez systematyczność i częstość wykonywania badań. Sekwencyjne stosowanie i (lub) powstrzymanie się od interwencji u pojedynczego uczestnika pozwala na wyciągnięcie wniosków właściwych dla tego uczestnika. Wykonanie serii badań SCED z wykorzystaniem tego samego protokołu umożliwia łączenie danych dla większej liczby uczestników. W miarę wzrostu zainteresowania opieką zorientowaną na pacjenta rośnie również zainteresowanie badaniami SCED [14]. Do zalet badań SCED należą umożliwienie prowadzenia wysokiej jakości badań w niewielkiej liczbie uczestników, włączanie heterogenicznych uczestników często wykluczanych z badań RCT oraz badanie problemów klinicznych, w których optymalne interwencje są niepewne lub w których oczekuje się znaczących międzyosobniczych różnic w odpowiedzi. Ponieważ nie jest wymagana żadna dopasowana grupa kontrolna, omawiane podejście usuwa dylemat etyczny w zakresie zaniechania interwencji u pacjentów (jak ma to miejsce w przypadku badań z użyciem placebo). Badania SCED są dobrze dostosowane do warunków klinicznych i mogą umożliwić klinicyście zapewnienie bardziej spersonalizowanej opieki. Do ograniczeń badań SCED należą trudności w określeniu odpowiednich i ważnych miar wynikowych w przypadkach częstego podawania, obciążenie uczestników wynikające z dużej liczby powtarzających się prób wymaganych do uzyskania wystarczającej mocy badania oraz ograniczona możliwość generalizacji wyników poza populację badania, choć to ostatnie można w pewnym stopniu kompensować dzięki replikacji badań SCED w seriach uczestników [13, 15].

## Badania przedkliniczne

Rzeczywista wartość badań podstawowych prowadzonych na modelach zwierzęcych lub w grupach zdrowych ochotników jest przedmiotem wielu dyskusji. Chociaż żaden z ww. rodzajów badań nie pozwala na pełne odtworzenie złożoności przewlekłych stanów bólowych u ludzi, mogą one dostarczać dowodów potwierdzających skuteczność leczenia, ujawniać podstawowe mechanizmy i wspierać optymalizację terapii. Należy priorytetowo traktować stosowanie istotnych klinicznie modeli odzwierciedlających przebieg choroby u ludzi. Badania podstawowe z udziałem zwierząt i w innych układach modelowych mogą dostarczyć dowodów skuteczności w przypadku braku efektów lub mylących wyników badań z wykorzystaniem placebo. Ponadto wykorzystanie modeli komórkowych pozwala na badanie efektów molekularnych i komórkowych, których obserwowanie może nie być możliwe u ludzi, takich jak wpływ leczenia na komórki ośrodkowego układu nerwowego. Tradycyjna nauka zachodnia koncentruje się na procesach biologicznych. Choć badanie złożonych interwencji nefarmakologicznych, takich jak medytacja, przy użyciu modeli przedklinicznych może być trudne, istnieje możliwość badania mechanizmów leżących u podstaw uczenia się i oceny poznawczej, wpływu stresu i znaczenia interakcji społecznych, na przykład w odniesieniu do doświadczania bólu w modelach przedklinicznych lub grupach ochotników, a ponadto w modelach zwierzęcych badań interwencji, takie jak akupunktura, ćwiczenia rozciągające czy masaż [2, 4]. Chociaż zrozumienie mechanizmów nie jest warunkiem koniecznym do zastosowania klinicznego danego podejścia terapeutycznego, podejścia oparte na znanych mechanizmach lub związane ze zmianami biologicznymi mogą być lepiej akceptowane przez pacjentów, świadczeniodawców i ubezpieczycieli. Wreszcie badania przedkliniczne w zakresie transportu, metabolizmu i biodostępności produktów naturalnych mogą prowadzić do optymalizacji ich stosowania u ludzi, podczas gdy badania toksyczności mogą przyczynić się do sformułowania wytycznych dotyczących bezpieczeństwa. Modele przedkliniczne mogą być również wykorzystywane do badania interakcji między integrowanymi interwencjami mogącymi wywoływać efekty synergistyczne w przypadku łącznego zastosowania klinicznego, jednak w praktyce badania te dotyczą niemal wyłącznie izolowanych interwencji.

## Wniosek

Różne metody badawcze lub ich kombinacje przyczyniają się do poszerzenia wieloaspektowej bazy dowodowej w zakresie zorientowanej na pacjenta, zintegrowanej opieki w leczeniu bólu w oparciu na informacjach pochodzących od osób doświadczających bólu. Przy wyciąganiu wniosków dotyczących skutków danej interwencji należy wziąć pod uwagę wewnętrzną ważność metody jej badania. Jednocześnie należy mieć na uwadze, czy warunki specyficzne dla danego badania mogą wpływać na możliwość uogólnienia wyników interwencji. Skomplikowanie kwestii rozpatrywania interwencji nefarmakologicznych w zakresie zaleceń klinicznych, meta-analiz i przeglądów systematycznych często dyskontuje lub zaniża znaczenie badań niebędących podwójnie zaślepienymi badaniami RCT lub z konieczności różniących się od badań interwencji farmakologicznych.

W coraz większym stopniu o kierunkach badań klinicznych decydują oczekiwania i perspektywy pacjentów, będące ważnymi czynnikami decydującymi o elementach wchodzących w skład spersonalizowanej, zintegrowanej opieki w leczeniu bólu. Ogólnie rzecz biorąc, do istotnych kwestii wymagających wzięcia pod uwagę przy planowaniu badań lub ocenie istniejących dowodów w zakresie zintegrowanych podejść do leczenia bólu, należą wewnętrzna i zewnętrzna ważność badań, dowody z badań podstawowych oraz mocne strony i ograniczenia różnych projektów badań.

## Piśmiennictwo

- [1] Becker WC, DeBar LL, Heapy AA, Higgins D, Krein SL, Lisi A, Makris UE, Allen KD. A Research Agenda for Advancing Non-pharmacological Management of Chronic Musculoskeletal Pain: Findings from a VHA State-of-the-art Conference. *J Gen Intern Med* 2018;33:11-15.
- [2] Bove GM, Chapelle SL, Barrigar MJ, Barbe MF. Manual Therapy Research Methods in Animal Models, Focusing on Soft Tissues. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2022;57.
- [3] Coffey CS. Adaptive design across stages of therapeutic development. *Clinical Trials in Neurology: Design, Conduct, & Analysis*. Cambridge University Press, 2012, Vol. 91, p. 100.
- [4] Corey SM, Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM. Stretching of the Back Improves Gait, Mechanical Sensitivity and Connective Tissue Inflammation in a Rodent Model. *PLOS ONE* 2012;7:e29831.
- [5] Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Nergaard Serensen L, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Skett Andresen S, Ytier S, Ali D, Hobday H, Santosa AANAA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article I): a systematic review and description of methods. *PAIN* 2023;164:469.
- [6] Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Serensen LN, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Andresen SS, Ytier S, Ali D, Hobday H, Ngurah Agung Adhiyoga Santosa AA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. *PAIN* 2023;164:509.
- [7] Hohenschurz-Schmidt D, Kleykamp BA, Draper-Rodi J, Vollert J, Chan J, Ferguson M, McNicol E, Phalip J, Evans SR, Turk DC, Dworkin RH, Rice ASC. Pragmatic trials of pain therapies: a systematic review of methods. *PAIN* 2022;163:21.
- [8] Holzer KJ, Veasley C, Kerns RD, Edwards RR, Gewandter JS, Langford DJ, Yaeger LH, McNicol E, Ferguson M, Turk DC, Dworkin RH, Haroutoulian S. Partnering with patients in clinical trials of pain treatments: a narrative review. *PAIN* 2022;163:1862-1873.
- [9] Hutting N, Caneiro JP, Ongwen OM, Miciak M, Roberts L. Patient-centered care in musculoskeletal practice: Key elements to support clinicians to focus on the person. *Musculoskeletal Science and Practice* 2022;57:102434.
- [10] Jonas WB. Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12:159-167.
- [11] Kazdin AE. *Research Design in Clinical Psychology*. Cambridge University Press, 2021.
- [12] Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC de C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain: balancing design features to maximize impact. *PAIN* 2022;163:1215-1219.
- [13] Kerns RD, Krebs EE, Atkins D. Making Integrated Multimodal Pain Care a Reality: A Path Forward. *J GEN INTERN MED* 2018;33:1-3.
- [14] Nikles J, Onghena P, Vlaeyen JWS, Wicksell RK, Simons LE, McGree JM, McDonald S. Establishment of an International Collaborative Network for N-of-1 Trials and Single-Case Designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100826.
- [15] Tate RL, Perdices M. Research Note: Single-case experimental designs. *J Physiother* 2020;66:202-206.
- [16] Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *PAIN* 2021;160:2149-2153.