

Polemika

Prof. dr hab. n. med.
Wacław Droszcz

Rada Naukowa Instytutu
Gruźlicy i Chorób Płuc

S T R O N A E K S P E R T A – G Ł O S W D Y S K U S J I

S U M M A R Y

This paper is reply on the paper of M. Kokot published in *Alergia*, 2008, 3 criticizing the use of corticosteroids in COPD and minimize the value of bronchodilators in this disease. Using the references with do not support the M. Kokot point of view the author emphasizes the need to use these drugs in majority of patients.

Jest to polemika na kanwie artykułu Marka Kokota „Kontrowersje wokół badań nad leczeniem POChP związana ze stosowaniem w terapii tej jednostki wziewnych kortykosteroidów.

(Kokot M.: Kontrowersje wokół badań nad leczeniem COPD, *Alergia*, 2008, 3: 27-31)

Droszcz W.: Polemika. *Alergia*, 2008, 4: 26-28

Motto I

„Na podstawie odpowiedniego doboru piśmiennictwa jestem w stanie udowodnić uprzednio założoną tezę”

Profesor młody, zdolny, dynamiczny i dyspozycyjny.

Zdanie cytowane w motto nie dotyczy ani mnie (nie jestem młody) ani Jego (nie jest profesorem), ale ma unaocznic, że piśmiennictwo jest giętkie, a wielkie badania głównie są sponsorowane przez wielkie firmy farmaceutyczne.

Marek Kokot pozostawia w leczeniu POChP, „furtkę do zdrowego rozsądku”, ja chciałbym otworzyć jego bramę.

Z wielkim zainteresowaniem przeczytałem artykuł mojego ucznia na wspomniany powyżej temat, który składa się z dwóch części: błyskotliwie omówionej i potrzebnej lekarzowi terminologii evidence based medicine – EBM i jej zastosowania w ocenie badań w medycynie następnie w dywagacjach dotyczących farmakoterapii POChP, a ten fragment budzi moje poważne wątpliwości.

W pierwszej części autor omawia takie pojęcia EBM jak NNT (number needed to treat), NNH (number needed to harm), (wskaźnik ryzyka, risk ratio CRR) i inne.

Autor słusznie oddziela uzgodnienia ekspertów (consensus) od wytycznych EBM (guidelines).

Uzgodnienie ekspertów, czasem młodsze pokolenie wykpiwa, że ich EBM to eminencje based medicine. Zapomina się o tym, że EBM podlega również manipulacji, nie publikuje się prac niezgodnych z założeniem instytucji zlecającej lub zapomina się przeanalizować

chorych rezygnujących w trakcie badania (a dotyczy to niejednokrotnie ponad 30% badanych – J. Wędzicha i wsp. (2) lub zbyt wielkie znaczenie przypisuje się małym różnicom np. Celli i wsp. (3).

Kolega Kokot wysuwa sugestie, do których postaram się ustosunkować, ponieważ zawierają one elementy krytyczne w stosunku do farmakoterapii POChP, a to nie jest ani udowodnione ani potrzebne. Założenie swoje opiera on głównie na krytyce badania o akronimie TORCH (3), w którym znajduje szereg braków próbując to uogólnić na farmakoterapię POChP, a to jest niebezpieczne.

W zaciszu biura mając dostęp do piśmiennictwa całego świata można konstruować wnioski, które czasem mogą być szkodliwe, stąd bardziej cenię uzgodnienia ekspertów (consensus) niż zalecenia (guidelines) oparte na EBM.

Motto II

„Studiować objawy bez czytania książek jest jak żeglować bez mapy, ale studiować książki bez chorych jest jakby nie wyjść na morze zupełnie”

Wiliam Osler

Założenia Marka Kokota zamieszczone w jego opracowaniu

1. „Leczenie rozkurczające oskrzela sprowadza się do zmniejszenia duszności i poprawy jakości życia i nie ma znaczenia dla naturalnego niekorzystnego przebiegu choroby”.

Niepotrzebne jest słowo sprowadza się – jakby nie miało ono znaczenia. Nie jest to jednak zgodne z licznymi badaniami, które oceniają łącznie LABA (long acting beta-agonista) i wGKS (wziewne glikokortykosteroidy).

Baadania Celli – 3 (5343), Rabe – 4 (729), Van Norda – 5 (144) [w nawiasach podano liczbę badanych] wskazują na poprawę wskaźników spirometrycznych i redukcji zgonów J. Wędzicha – 2 (1332), Kiri – 6 (437), Sin – 7 (5085), Soriano – 8 (3620), natomiast są badania, w których nie odnotowano pozytywnego wpływu leczenia na PEF lub PEV1 Vesto 9 – (290), LHSG – 10 (1116), Burge – 11 (751)

W większości prowadzonych badań sprawność płuc oceniano na podstawie PEF i FEV1. a są to zawodne wskaźniki w porównaniu do badania oceniającego dynamiczne rozdęcie płuc, które poprawia się zwykle po lekach rozkurczowych.

2. „Dodanie sterydu wziewnego do LABA jest niecelowe, jeśli nie istnieją ku temu inne przyczyny (np. astma)”.

Za punkt wyjścia autor wziął badanie o akronimie TORCH (3) a częściowo UPLIFT (12). Nad tymi badaniami autor „znęca” się niemiłosiernie i wyciąga ostateczne wnioski, które mogą być niebezpieczne w przebiegu leczenia chorych na POChP. Badań nad działaniem wGKS w POChP z wnioskami pozytywnymi było wiele a ograniczanie się do 2, w których znaleziono elementy niekorzystne może mieć na celu sprecyzowanie wniosków, które mogą być korzystne dla danego konsorcjum, które nie dysponuje rejestracją LABA i wGKS dla POChP.

Nie jestem zwolennikiem wielośrodkowych, wielotysięcznych badań nad farmakoterapią tak złożonej choroby jak POChP. Małe błędy w programie a „bezduszna” ocena komputerowa wyników może wypaczać wyniki badań. Może dochodzić do kuriozalnych wniosków, które potem należy poprawiać, można dojść do wniosku, że „sterydy wywołują astmę, bo większość chorych je używa”.

Także mógłbym się trochę poznęcać nad TORCH. Moim zdaniem POChP jest złożonym zespołem, proponowałem nawet pojęcie „astma podobne POChP” (z pewną odwracalnością w badaniu rozkurczowym lub z eozynofilią).

Tego rodzaju POChP będzie bardzo dobrze oddziaływało na GKS, natomiast „rozedmowe” POChP nieznacznie lub wcale. Wrzucenie tych grup do „jednego worka” da wyniki w zależności od proporcji jednej grupy w stosunku do drugiej. Tu kryje się wyższość uzgodnień ekspertów (consensus) od wytycznych EBM (guidelines). Marek Kokot argumentuje szkodliwość stosowania wGKS w POChP większą częstością zapalenia płuc w tej grupie. Są to małe liczby (na 1332 chorych 4 w grupie tiotropium, 8 flutikazonu + salmeterol – 2) a autor programu Inspire Jadzia Wędzicha na spotkaniu grudniowym 2008 z polskimi ekspertami stwierdziła, „że zapalenie płuc były rozpoznawane albo przez chorych, albo przez lekarza badającego bez weryfikacji badaniem radiologicznym” (14).

3. „Nie ma podstaw teoretycznych do stosowania GKS w POChP”.

Kilku autorów zajmujących się biologią molekularną bez kontaktu z chorymi (np.: P. Barnes 15, van Overveld 16) lansują ten pogląd oparty na biologii molekularnej, która nie sprawdza się w praktyce i co gorsza zupełnie pomija inny punkt uchwytu GKS – receptory błonowe (szybkie). Przeczą zresztą temu prace, w których wykazano, że skojarzenie wGKS z LABA w badaniach chorych na POChP hamują (BAL biopsje) hamują cechy zapalenia. (17, 18). Podobny, pośredni efekt hamowania zapalenia w POChP uzyskiwano przez badanie wydychanego tlenu azotu (Ziętkowski Z. i wsp. 19). Niestety pogląd o nieskuteczności GKS w POChP w środowisku polskim nie jest odosobniony.(20) Często się zdarza, że, albo się bada coś w laboratorium bez kontaktu z chorym i wyniki przenosi na praktykę, albo też bez chorych w zaciszu biura mając dostęp do literatury całego świata konstruuje się wnioski, które czasem mogą być szkodliwe.

Motto III:

„To nie lekarz, ale chory ma POChP i on będzie oceniał wyniki leczenia”

Wacław Droszcz

4. „Leczenie należy rozpocząć od leków antycholinergicznym”.

Może i tak być, że chory wybierze sobie lek może to być LABA lub LAMA (long acting muscarinic antagonist).

Wnioski Marka Kokota tchną pesymizmem, ale:

Od dawna dowiedziono współdziałanie wGKS + LABA. Udowadniają to również badania Bourbean (17) z biopsją oskrzela, w których tylko LABA + wGKS w leczeniu POChP redukuje zapalenie i poprawia FEV1, sam flutikazon i placebo pozosaly bez wpływu na te zdarzenia.

Prace o pozytywnych wynikach leczenia wGKS, LABA osobno lub w połączeniu można mnożyć i jest ich kilkadziesiąt.

5. Wpływ na „punkty końcowe”, - hospitalizację i zgony.

Problemy zaczynają się od moim zdaniem nieracjonalnego założenia GOLD (21), że wGKS należy rozpoczynać wówczas, kiedy POChP jest zaawansowane, czyli od stopnia III, bo statystycznie wówczas uzyskuje się pozytywne wyniki. Przeciętny lekarz zada sobie pytanie, dlaczego mamy czekać aż chory stanie u przedsiönka tlenoterapii domowej

a żeby dać mu ten lek? Czy nie można wcześniej, przecież są liczne prace, które to sugerują? Chociaż są i takie mniej liczne, które podchodzą krytycznie do kortykoterapii POChP (15, 16, 20).

Jeżeli nie leki rozszerzające oskrzela i GKS, to, co?

Rehabilitacja, zabiegi chirurgiczne to zbyt mało, a żeby być w zgodzie z nowymi wytycznymi GOLD, w których stwierdza się, że POChP jest chorobą, której można zapobiegać i leczyć (COPD is a preventable and treatable disease) - GOLD 2007 (20). Ta nowa definicja odbiega od poprzednich, jest optymistyczna i jest wynikiem wielu badań, które uzasadniają to zdanie.

Definicja POChP zaproponowana przez GOLD jest daleka od ideału i będzie ulegać zmianom. Po pierwsze nie uwzględnia w sposób wyraźny etiologii, po drugie zbyt ostro opiera się o badania spirometryczne pomijając niektóre aspekty kliniki.

Gold wprowadza jednak czynnik optymistyczny (chorobie można zapobiegać i leczyć).

Marek Kokot wprowadza do POChP element pewnego rodzaju nihilizmu, opierając się głównie na jednym badaniu TORCH i niedokończonych jeszcze badaniach UPLIFT, może dlatego, że są to badania na dużych grupach chorych (TORCH – 26531 – 3, UPLIFT – 5756 – 12) a przecież jest jeszcze sporo badań na podobne tematy i warto również o nich wspomnieć (INSPIRE, 1332 – 2).

Na zakończenie podkreślam, że jeszcze wiele pracy należy włożyć w definicję, genetykę i badania nad farmakologicznym leczeniem POChP, które właściwie nie jest chorobą, lecz zespołem chorobowym.

Należy charakteryzować jednolicie zespoły POChP. Wrzucania wszystkiego do „jednego worka” wiedzie do takich stwierdzeń wynikających ze statystyki, że niby opartej na EBM, że ani GKS ani bronchodilatatory nie mają istotnego znaczenia w POChP, co przeczy logice i klinicznemu doświadczeniu.

Po ponad 60-ciu latach doświadczenia w stosowaniu GKS w obturacyjnych chorobach oskrzeli, w tym oczywiście i w POChP zarówno w systemie ostrej interwencji jak i przewlekłego leczenia nie wyobrażam sobie mojej pracy bez GKS, które spełniają wszystkie kryteria wskazujące na właściwą kontrolę choroby, z tym, że w astmie są one oczywiste a w POChP mogą być obiektem dyskusji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)