

Wpływ pirenzepiny – wybiórczego antagonisty receptorów M₁, podanej po inhalacji bromku ipratropium, na wentylację płuc u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Effect of pirenzepine, a selective antagonist of M₁ receptors, after ipratropium bromide inhalation on FEV₁ parameter in patients with COPD

ANNA DOR, MARYLA KRASNOWSKA

Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, ul. Traugutta 57/59 50-417 Wrocław

W leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) od dawna stosowano z dobrym efektem leki antycholinergiczne. Spowodowane to jest wzmożoną aktywnością układu przywspółczulnego u tych chorych. Najpopularniejszym, obecnie stosowanym lekiem z tej grupy jest bromek ipratropium-nieswoisty bloker receptorów M₂ i M₃.

Celem niniejszej pracy było zbadanie, czy pirenzepina, która jest selektywnym antagonistą receptorów M₁, zastosowana w inhalacji u chorych na POChP wpływa na parametry wentylacyjne płuc.

Badanie ukończyło 15 chorych z POChP. Chorym podawano w ciągu dwóch kolejnych dni inhalację z bromkiem ipratropium (250 mcg) i solą fizjologiczną lub pirenzepiną (500 mcg). Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy parametru FEV₁ po podaniu pirenzepiny w porównaniu z inhalacją NaCl. Stwierdzono, że pirenzepina, podana po bromku ipratropium, nie zwiększa jego wpływu na wartość FEV₁ u chorych na POChP.

Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 193-196

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), blokery receptorów muskarynowych, leki antycholinergiczne, FEV₁, bromek ipratropium, pirenzepina

W leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) od dawna stosowano z dobrym efektem leki antycholinergiczne. W wielu pracach, „rozważających wpływ β-adrenegików i antycholinergików na czynność wentylacyjną płuc chorych na POChP, stwierdzono większą skuteczność antycholinergików [1]. Z tego powodu, leki tej grupy zostały uznane w „Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” za leki pierwszego rzutu w terapii POChP [2]. Naj-

Changes in neural control of the airways play an important role in bronchial obstructive diseases. Cholinergic tone is the only reversible component in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and therefore it constitutes background for using anticholinergic drugs. Ipratropium bromide – a nonspecific anticholinergic (anti M₂, M₃ receptors) has been used in COPD for years with good results.

The aim of this study was to evaluate the influence of pirenzepine-a selective M₁ muscarinic antagonist on lung ventilation in patients with COPD. Previously we have stated that inhaled pirenzepine caused in significant improvement in FEV₁ parameter in patients with asthma but we have not noticed any statistical difference between pirenzepine and placebo.

15 patients with COPD (2 women, mean age 63 years) entered the double blind placebo controlled study. During two days the patients inhaled 0.5mg pirenzepine or placebo (0.9% NaCl) after an inhalation of 0.250 mg ipratropium bromide. Spirometric measurement was performed before the test and after inhalation of ipratropium bromide and 20, 40, 60 min after inhalation of pirenzepine or placebo. We demonstrated that pirenzepine dose of 0.5 mg after inhalation of ipratropium bromide didn't cause any FEV₁ improvement in patients with COPD.

Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 193-196

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), muscarinic antagonist, anticholinergic drugs, FEV₁, ipratropium bromide, pirenzepine

popularniejszym, obecnie stosowanym lekiem antycholinergicznym jest bromek ipratropium, który nieswoiście blokuje receptory muskarynowe – M₂ i M₃.

W płucach receptory muskarynowe stwierdzono w mięśniach gładkich oraz nerwach kontrolujących mięśniówkę oskrzeli. Obecność receptorów muskarynowych wykazano także w nabłonku oskrzeli (M₁ i M₃) oraz gruczołach (M₃) [3]. W mięśniówce oskrzeli wykryto obecność receptorów M₂ i M₃. Skurcz mięśnia odbywa się wskutek pobudzenia receptora M₃. Funkcja receptora M₂

na mięśniach gładkich oskrzeli nie została ostatecznie wyjaśniona. Receptor M2 występuje również na zakończeniu pozazwojowego włókna parasympatycznego, gdzie pełni rolę autoreceptora. Preferencyjnym zahamowaniem receptorów M2 tłumaczono paradoksalny skurcz oskrzeli po inhalacji antycholinergików [4,5,6,7]. Receptory muskarynowe M1 stwierdzono w zwojach przywspółczulnych, gdzie odgrywają rolę modulacyjną w przekazywaniu sygnału [8,9].

Wielu badaczy próbowało, poprzez zablokowanie receptorów M1, wpłynąć na parametry funkcji płuc u chorych na POChP [10,11,12] oraz astmę oskrzelową [13,14,15,16]. Wyniki badań są niejednoznaczne. Według jednych autorów podawana pirenzepina czy telenzepina nie powodowała poprawy wentylacji płuc u chorych na POChP [11,12]. Inne doniesienia wskazują na korzystny efekt telenzepiny w tej chorobie [10].

Celem niniejszej pracy było zbadanie, czy pirenzepina, która jest selektywnym antagonistą receptorów M1, zastosowana w inhalacji razem z bromkiem ipratropium (bloker receptorów M2 i M3) u chorych na POChP, wpływa addytywnie na parametry wentylacyjne płuc.

PACJENCI I METODY

Badanie ukończyło 15 chorych (2 kobiety, 13 mężczyzn) z rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wieku od 48 do 75 lat. Chorzy ci byli w stabilnym stanie choroby. W trakcie badania mieli ustalone i nie zmieniane leczenie. Pacjenci nie przyjmowali żadnych leków w ciągu 17 godzin przed eksperymentem oraz nie stosowali długo działających β -adrenergików. Dokładna charakterystyka badanych osób została przedstawiona w tabeli I.

Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby. Wykonywano je w ciągu dwóch dni. Po określeniu podstawowych parametrów wentylacyjnych pacjenci inhalowali, przy użyciu nebulizatora, 250 mcg bromku ipratropium. Po wykonanej spirometrii podawano albo 500 mcg pirenzepiny w objętości 2 ml soli fizjologicznej, albo samą

sól fizjologiczną (w objętości 2 ml). Spirometrię wykonywano po 20, 40 i 60 minutach po inhalacji. Kolejność stosowania pirenzepiny i soli fizjologicznej była przypadkowa. Do pomiaru wartości spirometrycznych używano aparatu Flow-screen firmy Jaeger. W nebulizacji podawano 250mcg bromku ipratropium firmy Boehringer Ingelheim (Atrovent) oraz 500 mcg pirenzepiny (Gastrozepin) tej samej firmy.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, obliczając parametry statystyki opisowej (średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe, mediany, minimalne i maksymalne wartości). Ponieważ rozkłady wartości większości zmiennych odbiegały od rozkładu normalnego, zastosowano nieparametryczny test rang Wilcoxon dla zmiennych zależnych.

WYNIKI

Wyjściowe parametry spirometryczne chorych w obu dniach badania nie różniły się istotnie statystycznie między sobą (FEV_1 , $p=0,69$; FVC , $p=0,98$).

W tabeli II przedstawiono porównanie maksymalnych wartości FEV_1 uzyskanych po inhalacji bromku ipratropium i gastrozepiny oraz po inhalacji bromku ipratropium i NaCl. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w maksymalnych wartościach FEV_1 w obu dniach badania ($p=0,88$).

Analiza wartości spirometrycznych w każdym punkcie czasowym również nie wykazała statystycznie istotnych różnic. Wyniki te zostały przedstawione na rysunku 1.

DYSKUSJA

Od wielu lat próbuje się zastosować blokery receptorów M1 w terapii chorób obturacyjnych płuc. Do badań używano pirenzepiny, leku od dawna stosowanego w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz telenzepiny – pochodnej pirenzepiny, wykazującej dziesięciokrotnie większe powinowactwo do receptora M1.

Tabela I. Charakterystyka badanych chorych

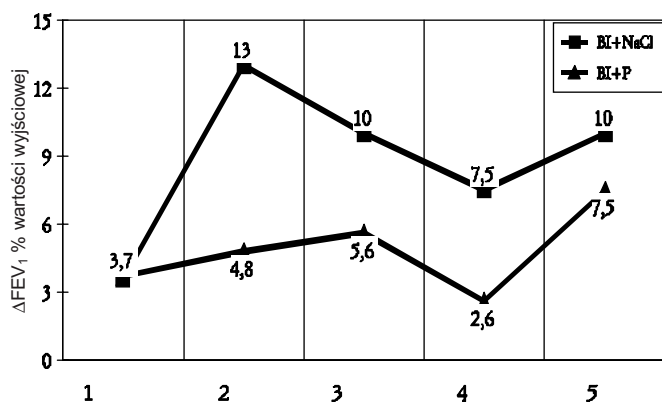
Oceniane parametry	Me	Min	Max	X	SD
Wiek lata	63	48	75	62,3	7,3
FEV_1 (1) % normy	53	31,7	73,9	54,6	11,3
FVC (1) % normy	69	54,6	83,3	69	8,3
FEV_1 (2) % normy	51,9	31,7	73,9	53,7	12,3
FVC (2) % normy	69	44,9	87,4	68,6	9,9

Me – mediana, Min – minimalna wartość, Max – maksymalna wartość, X – średnia, SD – odchylenie standardowe, $FEV_1(1)$ – wartość wyjściowa FEV_1 w dniu podania bromku ipratropium i pirenzepiny, $FVC(1)$ wartość wyjściowa FVC w dniu podania bromku ipratropium i pirenzepiny, $FEV_1(2)$ – wartość wyjściowa FEV_1 w dniu podania bromku ipratropium i NaCl, $FVC(2)$ – wartość wyjściowa FVC w dniu podania bromku ipratropium i NaCl

Tabela II. Porównanie maksymalnych przyrostów parametru FEV_1 po inhalacji bromku ipratropium i pirenzepiny oraz bromku ipratropium i soli fizjologicznej

Badany parametr	Me	Min	Max	X	SD
Max ΔFEV_1 po pirenzepinie	5,2	0	19,4	7,3	6,7
Max ΔFEV_1 po NaCl	6,4	-1,3	19	6,9	5,4

Max ΔFEV_1 po pirenzepinie – maksymalny przyrost parametru FEV_1 w odniesieniu do normy po inhalacji bromku ipratropium i pirenzepiny, Max ΔFEV_1 po NaCl – maksymalny przyrost parametru FEV_1 w odniesieniu do normy po inhalacji bromku ipratropium i soli fizjologicznej, Me – mediana, Min – minimalna wartość, Max – maksymalna wartość, X – średnia arytmetyczna, SD – odchylenie standardowe



1 - DFEV₁ bezpośrednio po inhalacji bromku ipratropium, 2 - DFEV₁ bezpośrednio po inhalacji pirenzepiny lub NaCl, 3 - DFEV₁ po 20 min od zakończenia inhalacji, 4 - DFEV₁ po 40 min od zakończenia inhalacji, 5 - DFEV₁ po 60 min po zakończeniu inhalacji

Ryc. 1. Zmiana wartości parametru FEV₁ przedstawionego w % wartości wyjściowej po inhalacji bromku ipratropium i pirenzepiny (BI+P) oraz bromku ipratropium i NaCl (BI+NaCl)

Na modelu zwierzęcym wykazano, że pirenzepina hamuje skurcz mięśni gładkich wywołany stymulacją przedzwojową. Uważa się, że zahamowanie przewodzenia bodźca ma miejsce w zwojach autonomicznych [6]. Najprawdopodobniej receptory M1 zamykają kanały potasowe w neuronach, indukując wolną depolaryzację i ułatwiając szybkie pobudzenie za pośrednictwem receptora nikotynowego. Pirenzepina przeciwdziałając przewodnictwu kanałów potasowych utrudnia przekazywanie pobudzenia [7].

Wykonano kilka badań z pirenzepiną oraz telenzepiną u chorych na astmę oskrzelową. Część badaczy wykazała działanie bronchodilacyjne tych substancji [17,16]. Badania wykonane przez M. Krasnowską i wsp. nie wykazały takiego efektu [14]. Podobny wynik (brak efektu rozszerzającego oskrzela) po podaniu gastrozepiny wykazali J. Liebhart i wsp. W tym ostatnim badaniu stwierdzono również, że lek ten nie wpływa na wynik testu wysiłkowego w astmie oskrzelowej [15].

Większe znaczenie terapeutyczne ma mieć zablokowanie układu cholinergicznego w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. U około 50% chorych na POChP stwierdzono wzmożony tonus cholinergiczny [18]. Jednakże zastosowanie pirenzepiny w nebulizacji [11], a także te-

lenzepiny doustnie [12] nie powodowało poprawy wentylacji u chorych z rozpoznaną POChP. Cazzola i wsp. stwierdzili poprawę funkcji wentylacyjnej płuc po podaniu telenzepiny dożylnie [10].

W wywoływaniu rozszerzenia oskrzeli zaangażowane są bezpośrednio receptory M2 i M3. Receptorom M1 przypisuje się rolę modulującą przewodzenie bodźca przez zwoje nerwów przywspółczulnych. Być może ich zablokowanie nie potęguje efektu bronchodilacyjnego. Wniosek ten jest jednak sprzeczny z wcześniejszymi obserwacjami, które dotyczyły osób chorych na astmę oskrzelową [16,17]. POChP charakteryzuje się mniejszą odwracalnością obturacji, co także mogło być powodem takich wyników.

W obturacji dróg oddechowych, w skurczu oskrzeli decydującą rolę odgrywają receptory M3 obecne w mięśniówce oskrzeli. Stąd intensywne poszukiwania blokerów tych receptorów. Ipratropium nie jest lekiem wybiórczym, a nawet nowo wprowadzone tiotropium, które ma inną – korzystną farmakokinetykę działania, też nie działa selektywnie. Aczkolwiek w nieporównanie słabszym stopniu i na innej drodze (neurogennej), receptory M1 odgrywają pewną rolę w zwężeniu oskrzeli. Ponieważ w obturacyjnej chorobie płuc, upośledzenie przepływu powietrza jest ustabilizowane, a nie dysponujemy, jak w przypadku astmy, leczeniem przeciwzapalnym, terapia opiera się na zmniejszaniu objawów. Pod tym względem liczy się każdy lek, który poprawia jakość życia oraz zmniejsza zwężenie światła oskrzeli, choćby w niewielkim stopniu. Ponieważ w naszych badaniach pirenzepina, bloker M1, skojarzona z bromkiem ipratropium miała korzystne działanie rozkurczowe w astmie [14], badanie takie ponowiliśmy u chorych z POChP. Badanie to oparte na podwójnie ślepej próbie nie wykazało, by pirenzepina poprawiała w istotny sposób wentylację płuc. Mimo tego negatywnego wyniku badań, uważamy za istotne ich przedstawienie. Próby z telenzepiną, innym blokerem receptorów M1 były dość zachęcające. Być może pojawi się nowy, silniej działający lek z tej grupy.

Podsumowując nasze badania – wykazaliśmy, że pirenzepina podana po bromku ipratropium nie zwiększa jego wpływu na wartość FEV₁ u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Piśmiennictwo

- Higgins B. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415-420.
- Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneum Pol* 1997; 65(sup.2).
- Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: s154-s160.
- Cazzola M, Matera MG, D'Amato G i wsp. Evidence of muscarinic receptor subtypes in airway smooth muscle of normal volunteers and of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Clin Pharm Res* 1989; 9: 65-70.
- Doods HN i wsp. Selectivity of muscarinic antagonists in radioligand and in vivo experiments for the putative M1, M2 and M3 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 257-262.
- Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and quinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1559-1568.

7. Minette PA, Barnes PJ. Muscarinic receptors subtypes in lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 162-165.
8. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev* 1992; 72: 699-729.
9. Bloom JW, Baumgartener-Folkerts C, Palmer JD i wsp. A muscarinic receptor subtype modulates vagally stimulated bronchial contraction. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2144-2150.
10. Cazzola M, D'Amato G, Guidetti E, Staudinger H, Stenijans VW, Kilian U. An M1-selective muscarinic receptor antagonist telenzepine improves lung function in patients with chronic obstructive bronchitis. *Pul Pharmacol* 1990; 3: 185-189.
11. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G i wsp. Nebulized pirenzepine does not induce bronchodilatation in patients with COPD. *Eur Respir J* 1992; 5(suppl 15): 212.
12. Ukena D, Wehinger C, Engestatter R i wsp. The muscarinic M1-receptor selective antagonist telenzepine has not bronchodilator effects in patients with chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1993; 6: 378-382.
13. Cazzola M, Matera MG, Licardi G i wsp. Effect of telenzepine, an M1-selective muscarinic receptor antagonist in patients with nocturnal asthma. *Pul Pharmacol* 1994; 7: 91-97.
14. Krasnowska M, Jankowska R, Krasnowski R. Wpływ pirenzepiny - wybiórczego antagonisty receptorów M1- na obturację oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową. *Alergia Astma Immunologia* 1997; 2: 239-242.
15. Liebhart J, Dor A, Liebhart E, Małolepszy J. Porównanie wpływu blokady receptorów muskarynowych: M1 (pirenzepiną) oraz M2 i M3 (bromkiem ipratropium) na powysiłkowy skurcz oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową. *Alergia Astma Immunologia*, 1998; 3: 45-49.
16. Siergiejko Z, Rutkowski R, Chyrek-Borowska S. Wpływ selektywnego antagonisty receptorów muskarynowych M1-pirenzepiny na drożność drzewa oskrzelowego u chorych na dychawicę oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62: 609-614.
17. Lammers JWJ, Minette P, McCusker M, Barnes PJ. The role of pirenzepine-sensitive (M1) receptors in vagally mediated bronchoconstriction in humans. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 446-449.
18. Gross N, Co E, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest* 1989; 96: 984-987.