

原文

Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting β_2 agonists FREE

H J van der Woude, T H Winter, R Aalbers

Author affiliations

Abstract

BACKGROUND In vitro the long acting β_2 agonist salmeterol can, in contrast to formoterol, behave as a partial agonist and become a partial antagonist to other β_2 agonists. To study this in vivo, the bronchodilating effect of salbutamol was measured during methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction in patients receiving maintenance treatment with high dose long acting β_2 agonists.

METHODS A randomised double blind crossover study was performed in 19 asthmatic patients with mean forced expiratory volume in one second (FEV1) of 88.4% predicted and median concentration of methacholine provoking a fall in FEV1 of 20% or more (PC20) of 0.62 mg/ml at entry. One hour after the last dose of 2 weeks of treatment with formoterol (24 μ g twice daily by Turbuhaler), salmeterol (100 μ g twice daily by Diskhaler), or placebo a methacholine provocation test was performed and continued until there was at least a 30% decrease in FEV1. Salbutamol (50 μ g) was administered immediately thereafter, followed by ipratropium bromide (40 μ g) after a further 30 minutes. Lung function was monitored for 1 hour after provocation.

RESULTS There was a significant bronchodilating and bronchoprotective effect after 2 weeks of active treatment. The dose of methacholine needed to provoke a fall in FEV1 of $\geq 30\%$ was higher after pretreatment with formoterol (2.48 mg) than with salmeterol (1.58 mg) or placebo (0.74 mg). The difference between formoterol and salmeterol was statistically significant: 0.7 doubling dose steps (95% CI 0.1 to 1.2, $p=0.016$). The immediate bronchodilating effect of subsequently administered salbutamol was significantly impaired after pretreatment with both drugs ($p<0.0003$ for both). Three minutes after inhaling salbutamol the increase in FEV1 relative to the pre-methacholine baseline was 15.8%, 7.3%, and 5.5% for placebo, formoterol and salmeterol, respectively (equivalent to increases of 26%, 14%, and 12%, respectively, from the lowest FEV1 after methacholine). At 30 minutes significant differences remained, but 1 hour after completing the methacholine challenge FEV1 had returned to baseline values in all three treatment groups.

CONCLUSION Formoterol has a greater intrinsic activity than salmeterol as a bronchoprotective agent, indicating that salmeterol is a partial agonist compared with formoterol in contracted human airways in vivo. Irrespective of this, prior long term treatment

with both long acting β_2 agonists reduced the bronchodilating effect of an additional single dose of salbutamol equally, indicating that the development of tolerance or high receptor occupancy overshadowed any possible partial antagonistic activity of salmeterol. Patients on regular treatment with long acting β_2 agonists should be made aware that an additional single dose of a short acting β_2 agonist may become less effective.

茶色：みらい翻訳による和訳

In vitro the long-acting β_2 agonist salmeterol can, in contrast to formoterol, behave as a partial agonist and become a partial antagonist to other β_2 agonists.

in vitro において、長時間作用性 β_2 刺激薬であるサルメテロールは、ホルモテロールと対照的に、部分刺激薬として作用し、他の β_2 刺激薬に対しては部分拮抗薬となる。

背景:in vitro では、長時間作用型 β_2 作動薬サルメテロールは、ホルモテロールとは対照的に、部分的作動薬として作用し、他の β_2 作動薬に対する部分的拮抗薬となる。

To study this in vivo, the bronchodilating effect of salbutamol was measured during methacholine-induced moderate to severe bronchoconstriction in patients receiving maintenance treatment with high dose long-acting β_2 agonists.

このことを in vivo で検討するため、高用量の長時間作用性 β_2 刺激薬による維持療法を受けている患者を対象に、メタコリン誘発の中等度ないし重度の気管支収縮時にサルブタモールの気管支拡張作用を測定した。

このことを in vivo で検討するために、高用量長時間作用型 β_2 刺激薬による維持療法を受けている患者において、メタコリン誘発性の中等度から重度の気管支収縮時にサルブタモールの気管支拡張作用を測定した。

A randomized double-blind crossover study was performed in 19 asthmatic patients with mean forced expiratory volume in one second (FEV₁) of 88.4% predicted and median concentration of methacholine provoking a fall in FEV₁ of 20% or more (PC₂₀) of 0.62 mg/ml at entry.

組み入れ時に平均 1 秒量 (FEV₁) が予測値の 88.4% で、20% 以上の FEV₁ 低下を誘発するメタコリンの濃度中央値 (PC₂₀) が 0.62mg/ml である喘息患者 19 例を対象にランダム化二重盲検クロスオーバー試験を行った。

19 名の喘息患者を対象に、平均努力呼気肺活量 1/2 (FEV₁) が予測値の 88.4% であり、FEV₁ が 20% 以上 (PC₂₀) 低下するメジアン濃度がエントリー時に 0.62 mg/ml である無作為化二重盲検クロスオーバー試験を行った。

One hour after the last dose of 2 weeks of treatment with formoterol (24 μ g twice daily by Turbuhaler), salmeterol (100 μ g twice daily by Diskhaler), or placebo, a methacholine provocation test was performed and continued until there was at least a 30% decrease in FEV₁.

ホルモテロール (Turbuhaler による 24 μ g の 1 日 2 回投与)、サルメテロール (Diskhaler による 100 μ g の 1 日 2 回投与)、プラセボの 2 週間投与の最終投与から 1 時間後、メタコリン吸入誘発試

験を行い、FEV1 が 30%以上低下するまで継続した。

ホルメテロール(24 μ g を Turbuhaler により 1 日 2 回),サルメテロール(100 μ g を 1 日 2 回、ディスクヘラー)またはプラセボによる治療の最後の 2 週間の投与の一時間後にメタコリン誘発試験を行い、FEV1 が少なくとも 30%低下するまで続けた。

Salbutamol (50 μ g) was administered immediately thereafter, followed by ipratropium bromide (40 μ g) after a further 30 minutes.

その直後にサルブタモール (50 μ g) を投与し、続いて臭化イプラトロピウム (40 μ g) を 30 分後に投与した。

サルブタモール(50 μ g)を直後に投与し,続いて臭化イプラトロピウム(40 μ g)をさらに 30 分後に投与した。

Lung function was monitored for 1 hour after provocation.

吸入誘発から 1 時間、肺機能を経過観察した。

誘発後 1 時間,肺機能をモニターした。

There was a significant bronchodilating and bronchoprotective effect after 2 weeks of active treatment.

2 週間の実薬投与後、著しい気管支拡張効果及び気管支保護効果があった。

2 週間の積極的治療後,有意な気管支拡張と気管支保護効果があった。

The dose of methacholine needed to provoke a fall in FEV1 of $\geq 30\%$ was higher after pretreatment with formoterol (2.48 mg) than with salmeterol (1.58 mg) or placebo (0.74 mg). 30%以上の FEV1 低下を誘発するのに必要なメタコリンの用量は、ホルメテロールによる前治療の場合 (2.48mg) のほうがサルメテロール (1.58mg) 又はプラセボ (0.74mg) の場合よりも高かった。

FEV1 の低下を誘発するために必要なメサコリンの用量は 30%であり,ホルメテロール(2.48 mg)による前処置後の方がサルメテロール(1.58 mg)またはプラセボ(0.74 mg)による前処置後よりも高かった。

The immediate bronchodilating effect of subsequently administered salbutamol was significantly impaired after pretreatment with both drugs ($p < 0.0003$ for both).

後に投与したサルブタモールの即時型気管支拡張効果は、両薬剤を前投与したとき、有意に減弱した (両方とも $p < 0.0003$)。

続いて投与したサルブタモールの即時気管支拡張効果は,両薬剤による前処理後に有意に低下した (両方とも $p < 0.0003$)。

Three minutes after inhaling salbutamol, the increase in FEV1 relative to the pre-methacholine baseline was 15.8%, 7.3%, and 5.5% for placebo, formoterol, and salmeterol, respectively (equivalent to increases of 26%, 14%, and 12%, respectively, from the lowest FEV1 after methacholine).

サルブタモールの吸入から3分後、メタコリン投与前のベースラインと比較したFEV1の増加幅は、プラセボ、ホルモテロール、サルメテロールでそれぞれ15.8%、7.3%、5.5%であった（メタコリン投与後の最低FEV1と比較してそれぞれ26%、14%、12%の増加に相当）。

サルブタモール吸入の三分後、プレメタコリン基準と比較したFEV1の増加は、プラセボ、ホルモテロール及びサルメテロールでそれぞれ15.8%、7.3%及び5.5%であった（これは、メタコリン投与後の最低FEV1からそれぞれ26%、14%および12%の増加に相当する。）。

At 30 minutes significant differences remained, but 1 hour after completing the methacholine challenge FEV1 had returned to baseline values in all three treatment groups.

30分後にも有意差が持続していたが、メタコリン投与終了から1時間後のFEV1は3投与群すべてでベースライン値に戻っていた。

30分後には有意差が残ったが、メタコリン投与終了1時間後のFEV1値は、いずれの投与群でもベースライン値に戻っていた。

Formoterol has a greater intrinsic activity than salmeterol as a bronchoprotective agent, indicating that salmeterol is a partial agonist compared with formoterol in contracted human airways *in vivo*.

ホルモテロールは気管支保護薬としての固有活性がサルメテロールよりも高いことから、ホルモテロールと比べるとサルメテロールは *in vivo* において収縮したヒト気道に部分刺激薬として作用すると考えられる。

ホルモテロールは気管支保護剤としてサルメテロールよりも高い固有活性を有し、サルメテロールは *in vivo* で収縮したヒト気道においてホルモテロールと比較して部分アゴニストであることを示している。

Irrespective of this, prior long-term treatment with both long-acting β_2 agonists reduced the bronchodilating effect of an additional single dose of salbutamol equally, indicating that the development of tolerance or high receptor occupancy overshadowed any possible partial antagonistic activity of salmeterol.

このことに関係なく、長時間作用性 β_2 刺激薬による前治療を長期間実施したところ、サルブタモールの追加単回投与による気管支拡張効果が等しく減弱したことから、耐性発現又は高い受容体占有率によりサルメテロールに想定される部分的拮抗作用が覆い隠されたものと考えられた。

これにもかかわらず、長期作用性 β_2 作動薬の両方による以前の長期治療は、サルブタモールの追加単回投与の気管支拡張効果を等しく低下させ、耐性または高い受容体占有の発達がサルメテロールの部分的拮抗活性の可能性を覆い隠していることを示した。

Patients on regular treatment with long-acting β_2 agonists should be made aware that an additional single dose of a short-acting β_2 agonist may become less effective.

長時間作用性 β_2 刺激薬が定期的に投与されている患者には、短時間作用性 β_2 刺激薬の追加単回投与による効果が減弱する可能性があることを注意喚起する必要がある。

長時間作用型 β_2 刺激薬を定期的に投与している患者には、短時間作用型 β_2 刺激薬の追加単回投与は効果が低下する可能性があることを認識させるべきである。

