

一种治疗慢性阻塞性气道疾病的新药:那伐芬特罗

刘育如^{1,2}, 吴雯雯^{1,2}, 王 刚^{1,2}¹四川大学华西医院呼吸与危重症医学科 呼吸疾病临床医学研究中心, 成都 610041, 四川;²呼吸和共病全国重点实验室, 成都 610041, 四川

摘要 那伐芬特罗(navafenterol)是一单分子且同时具备毒蕈碱受体拮抗和 β_2 受体激动效应的新型化合物,正开发用于治疗慢性阻塞性肺疾病和哮喘等慢性阻塞性气道疾病。该药可显著改善肺功能,且安全性和耐受性良好,常见治疗后不良事件包括头痛、鼻咽炎、头晕等,有可能成为慢性阻塞性气道疾病下一代支气管扩张剂。本文就那伐芬特罗的基础和临床研究现状等进行介绍。

关键词 navafenterol;慢性阻塞性肺疾病;哮喘;支气管扩张剂;毒蕈碱受体拮抗剂; β_2 受体激动剂

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2024)04-0401-06

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.006

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)(简称慢阻肺)和支气管哮喘(简称哮喘)是危害世界公共健康的两大重要的慢性阻塞性气道疾病。据世界卫生组织(WHO)^[1]显示,2019年慢阻肺已经成为全球第三大死因,占总死亡人数的6%,有2.62亿人罹患哮喘,45.5万人因哮喘死亡。治疗慢性阻塞性气道

疾病的药物,主要包括 β_2 受体激动剂、M受体拮抗剂和吸入糖皮质激素等,需根据患者临床特征和炎症表型选择不同或联合的药物^[2-3]。通常药物干预方案越长,用药依从性越差,由此产生的不良结局明显增加,生活质量下降和医疗保健支出增加^[4-9]。因此,开发创新性治疗慢性阻塞性气道疾病的药物,具有重要临床意义。

那伐芬特罗(navafenterol)是新近发现的一个分子且同时具有M受体拮抗剂和 β_2 受体激动剂双重药理作用的新化合物,亦被称为AZD8871、LAS191351,分子式为 $C_{38}H_{42}N_6O_6S_2$,相对分子质量为742.91,具有起效迅速、强效、长效和高度选择性的特点(Fig.1)^[10]。目前navafenterol尚处于上市前临床研究阶段,本文旨在介绍此种新药的药理学机制和治疗慢性气道疾病的疗效和安全性,为未来的临床应用提供参考。

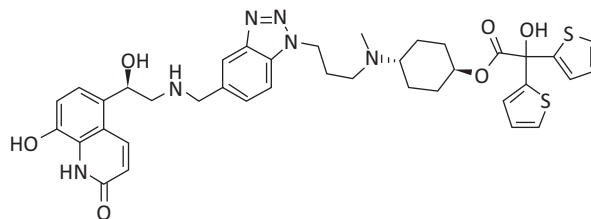


Fig.1 Chemical structure of Navafenterol

1 基础研究

1.1 作用机制 胆碱能副交感神经为肺部主要的支配神经,通过释放乙酰胆碱与气道平滑肌细胞膜上的毒蕈碱乙酰胆碱受体(mAChR)结合,后者与Gq11偶联,激活磷脂酶C,增加细胞内钙离子浓度,导致气道平滑肌收缩^[11-12]。 β -肾上腺素受体(β -AR)在气道和肺组织分布较高,主要为 β_1 、 β_2 和 β_3 亚型,约70%属于 β_2 -AR亚型。 β_2 -AR可与激活型G蛋白(Gs)偶联,活化腺苷酸环化酶,

2023-07-31 收稿 2023-10-13 修回

国家自然科学基金资助项目(82370044);国家自然科学基金国际合作重点项目(81920108002);四川大学华西医院学科卓越1.3.5 临床研究孵化项目(2018HXFH016);四川省科技厅(2022YFS0263);成都市科技局国际合作项目(2021-GH03-00007-HZ)

刘育如,女,硕士,研究方向:支气管哮喘。

E-mail: 13569077229@163.com

王刚,通信作者,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:支气管哮喘。

E-mail: wong-gang@126.com

促使cAMP水平升高,细胞内钙离子浓度降低,继而促使气道平滑肌松弛^[13-14]。Navafenterol^[15]作为一兼具拮抗M受体及激动 β_2 受体作用的多价配体,其毒蕈碱拮抗剂部分结合毒蕈碱受体的正构位点和 β_2 -AR的变构位点;相反, β_2 激动剂部分与 β_2 -AR的正构位点和毒蕈碱受体的变构位点结合,促使支气管扩张。

1.2 体外实验 Navafenterol拮抗毒蕈碱受体及激动 β 受体的效应,已在体外实验中证实。研究表明,navafenterol对人类M受体和 β 受体均有效,并且对M3的选择性高于M2受体,对 β_2 -肾上腺素能受体的选择性超过 β_1 和 β_3 亚型。

Aparici等^[10]比较了navafenterol、batefenterol、噻托溴铵、阿地溴铵、甘罗溴铵、异丙托溴铵对M3受体的亲和力,结果显示navafenterol对M3受体的亲和力与噻托溴铵和阿地溴铵类似,明显高于batefenterol、甘罗溴铵和异丙托溴铵。同时发现,navafenterol自M3受体的解离时间比batefenterol和异丙托溴铵长30倍,约是噻托溴铵的1/3,且对M3受体(半衰期:4.97 h)的动力学选择性高于M2受体(半衰期:0.46 h)。此外,他们还测试了navafenterol、batefenterol及奥达特罗、茛达特罗、沙美特罗、福莫特罗和沙丁胺醇对人 β -肾上腺素能受体的活性,结果显示navafenterol和茛达特罗、福莫特罗以及沙美特罗效价强度相同,所有测试化合物对 β_2 受体的选择性超过 β_1 和 β_3 亚型。通过离体豚鼠支气管组织进行的体外实验发现,在有电场刺激(EFS)的样品中评估测试化合物松弛豚鼠支气管的效应时,navafenterol所展示的舒张支气管作用与batefenterol、噻托溴铵、异丙托溴铵和茛达特罗的药效没有差异, pIC_{50} (抑制基础电刺激诱发收缩50%所需浓度的负对数)分别为8.6、8.6、8.9、8.6、9.1;在离体的人支气管体外实验发现,navafenterol和batefenterol均呈现浓度依赖性支气管舒张效应,且舒张效应相似。此外,研究者还分析了肾上腺素能受体拮抗剂普萘洛尔存在的情况下抗毒蕈碱的活性,结果发现在普萘洛尔存在的情况下,navafenterol的药效下降2倍,而batefenterol下降6倍。

Jude等^[16]用精密切割的人肺切片进行体外实验,发现navafenterol预处理可减弱组胺和U46619诱导的支气管收缩, β_2 受体拮抗剂普萘洛尔可逆转其抑制作用。研究表明在组胺或血栓

素A2(TxA2)类似物存在的情况下,navafenterol对人体气道表现出支气管保护作用,主要是通过navafenterol的 β_2 受体激动作用介导。

1.3 动物体内实验 Navafenterol的舒张支气管作用亦在动物体内实验得到证实。Aparici等^[10]评估了吸入navafenterol、batefenterol和噻托溴铵对豚鼠的支气管保护作用,结果发现所有化合物均呈浓度依赖抑制支气管收缩,在10 μ g/mL时可达85%~93%的抑制效应。同时发现,吸入navafenterol和batefenterol抑制ACh诱导的Beagle犬支气管收缩效应没有统计学差异,但是navafenterol在所有剂量(0.3~10 μ g/kg)下扩张支气管持续时间均超过24 h,而batefenterol仅在较高剂量下(10~100 μ g/kg)才显示此种效应。

2 临床研究

Navafenterol由阿斯利康(AstraZeneca)公司赞助研发,目前临床研究已经进展到了IIa期。以下将从药动学及临床疗效两方面对navafenterol展开介绍。

2.1 药动学 包括日本人(研究B;NCT03159442)和非日本人(研究A;NCT02814656)的健康志愿者完成的吸入navafenterol的两项I期研究^[17]均显示,navafenterol给药后达峰时间是1.01~1.52 h,多次给药结果相似,达峰后,血药浓度呈双相方式清除。第16天日本人平均终末消除半衰期为209.2~250.7 h,而非日本人为62.4~70.2 h。这两项研究均显示多次给药时navafenterol蓄积的证据最大血药浓度蓄积比为0.90-2.37,0~24 h曲线下面积(AUC)蓄积比为1.39-3.06。与非日本志愿者相比,在日本志愿者中观察到的终末半衰期显著更长,这是最后一次服药研究B比研究A的PK采样期更长的结果,根据达到稳定状态的时间和蓄积量,有效半衰期大大缩短,两项研究均为48 h。这些在健康志愿者中进行的navafenterol的首次药代动力学研究,没有发现安全性问题。哮喘患者^[18]单次给药后,navafenterol达峰时间为0.86~1.49 h,达峰后血药浓度呈双相式消除,接受剂量为 ≥ 200 μ g组患者的平均终末半衰期范围为15.96~23.10 h。在所有给药剂量(50~2 100 μ g),0~36 h内以原型药物从尿液排泄的比例<0.4%,肾清除率平均值为0.7~1.1 L/h。例如navafenterol在哮喘患者中呈现快速吸收达到峰浓度,极少

以原型从尿液中排出。而 COPD 患者^[19] navafenterol 达峰时间为给药后 0.45 ~ 2.05 h, 最大血药浓度蓄积比为 1.72, AUC 蓄积比为 2.41。这些药代动力学数据表明, navafenterol 吸收迅速, 重复给药后可大量蓄积。

2.2 临床疗效 Navafenterol 目前正处于临床试验阶段, 已有多项临床试验结果显示, navafenterol 安全性和耐受性良好, 起效迅速, 能够有效改善哮喘患者的肺功能, 且可以显著改善 COPD 患者的临床症状。

2.2.1 肺功能 Singh 等^[20]开展了一项随机双盲, 安慰剂对照五阶段交叉的单剂量 I 期研究 (NCT02573155), 旨在评价单剂量 navafenterol 治疗中重度 COPD 患者的有效性和安全性。38 例中重度 COPD 患者随机分配到 10 个可能的治疗序列之一, 以不同的顺序接受了所有 5 种治疗方式, 即 navafenterol 400 μ g、navafenterol 1 800 μ g、安慰剂、茛达特罗 150 μ g 和噻托溴铵 18 μ g。结果发现, 与安慰剂比较, 所有的治疗均可显著改善 FEV1 谷值 (navafenterol 400 μ g, 111 mL; navafenterol 1 800 μ g, 210 mL; 茛达特罗 150 μ g, 141 mL; 噻托溴铵 18 μ g, 145 mL; 所有 $P < 0.000 1$)。而且发现, navafenterol 1 800 μ g 组 FEV1 谷值的改善明显优于茛达特罗和噻托溴铵 (平均治疗差值为 65 ~ 69 mL, 所有 $P < 0.05$)。此外, navafenterol 给药后 5 ~ 15 min 快速起效, navafenterol 400 μ g 和 1 800 μ g 组的 FEV1 峰值较安慰剂分别增加 218 mL 和 285 mL。

Singh 等^[21]进行的另一项随机双盲、安慰剂对照、三阶段交叉 2a 期临床试验 (NCT02971293), 有 42 例中重度 COPD 患者被随机分配到 6 种治疗序列之一, 以不同的顺序接受了所有 3 种治疗, 即 navafenterol 100 μ g、navafenterol 600 μ g 和安慰剂。结果表明, 治疗 14 d 后, 与安慰剂相比, navafenterol 100 μ g/d 和 600 μ g/d 组, FEV1 谷值分别增加了 161 mL 和 260 mL, FEV1 峰值分别增加了 380 mL 和 427 mL。Navafenterol 的支气管舒张效应发生在第 1 ~ 14 天, 第 8 ~ 14 天达到平台。因此, 每日一次剂量的 navafenterol 可在 COPD 患者中产生显著的支气管舒张效应。

Singh 等^[19]完成的一项多中心 (德国和英国)、随机双盲、双模拟、三阶段交叉的 2a 期研究 (NCT03645434), 将 73 例 COPD 患者随机分组, 按顺序接受了 navafenterol 600 μ g、乌美溴铵/维兰特

罗 (UMEC/VI) 62.5/25 μ g 和安慰剂 3 种治疗。结果发现, 治疗 14 d 后, 与安慰剂比较, navafenterol 和 UMEC/VI 可明显改善谷值和峰值 FEV1, 谷值分别增加了 202 mL 和 248 mL, 且 navafenterol 对峰值 FEV1 的改善显著优于 UMEC/VI ($P = 0.038 5$)。

Jimenez 等^[18]完成的一项随机单盲、安慰剂对照、单剂量递增的 I 期临床试验 (NCT02573155), 旨在评估轻度哮喘患者应用 navafenterol 的疗效。受试者被随机分配到两个队列中的一个, 这些队列在 3 个治疗期以交替的方式评估了递增剂量的 navafenterol (50 ~ 2 100 μ g) 的效果。结果发现, navafenterol 起效迅速, 所有剂量的 navafenterol 在给药后 5 min 起效, 15 min 后 FEV1 相对于基线在数值上均有明显增加, 且显示 FEV1 谷值的增加呈剂量依赖性。与基线比较, 剂量为 ≥ 200 μ g navafenterol 组 FEV1 谷值的改善在 186 ~ 463 mL 之间, 且在给药后 24 ~ 36 h 持续维持支气管舒张效应。根据协方差探索性分析发现, navafenterol 400 μ g、900 μ g、1 800 μ g、2 100 μ g 组 FEV1 谷值最小二乘均值变化的改善在统计学上均明显优于安慰剂 (400 μ g, 301 mL; 900 μ g, 284 mL; 1 800 μ g, 389 mL; 2 100 μ g, 414 mL)。此外, 所有剂量的 navafenterol 组 FEV1 峰值均显著增加, 范围在 513 ~ 870 mL。

2.2.2 临床症状 在 NCT02971293 研究^[21]中, Singh 等应用呼吸困难、咳嗽和痰量表 (BCSS) 评估 COPD 患者每天的症状。BCSS^[22] 是一个患者报告的三项问卷, 要求患者使用 5 分李克特型量表分别对呼吸困难、咳嗽和痰进行评分, 每一项得分从 0 到 4, 得分越高说明症状越重, 最高分为 12。研究发现, 与安慰剂比较, navafenterol 600 μ g/d 组, 第 1 ~ 8 天和第 9 ~ 14 天, COPD 患者的 BCSS 平均评分均显著降低, 分别降低了 0.849 分和 1.162 分, 后者代表症状显著改善 (BCSS 评分降低 > 1)。

在另外一项慢阻肺的临床研究中 (NCT03645434)^[19], 研究者使用 BCSS 和慢阻肺评估工具 (CAT) 评估患者的症状。CAT^[23] 是一个患者自我报告咳嗽、黏液分泌、胸闷、呼吸困难、在家活动受限、离开家的信心、睡眠和精力状态的 8 项问卷, 每一项得分从 0 到 5, 得分越高说明症状越重, 最高分为 40。他们发现, 基于 BCSS 和 CAT, 与安慰剂相比, navafenterol 和 UMEC/VI 都显著改善了 COPD 的症状, 但两组无显著差异。第

1~8天和第9~14天, navafenterol组BCSS评分相对于基线的最小二乘(LS)平均变化值分别为-0.39和-0.36,安慰剂组分别为0.16和0.51, CAT评分相对于基线的LS平均变化值分别为-2.10和-2.85,安慰剂组分别为-0.53和-0.47。此外,研究者使用VitaloJAK咳嗽监测仪在基线和治疗第14天捕获客观咳嗽计数作为探索性结局,咳嗽监测仪通过可穿戴麦克风记录患者24 h内的咳嗽频率,生成并分析压缩记录以评估每小时的咳嗽次数,结果表明,navafenterol组第14天给药后0~24 h内每小时咳嗽次数相对于基线的相对变化值为0.78, UMEC/VI组为0.71,安慰剂组为0.93,与安慰剂相比,navafenterol和UMEC/VI均明显减少了咳嗽频率。

3 安全性

Navafenterol在COPD和哮喘患者中安全性和耐受性均显示良好。不良事件(adverse event, AE)^[24]是指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,可以表现为症状、体征、疾病或者实验室检查异常,但不一定与试验用药品有因果关系。Navafenterol常见的治疗后出现的不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)包括头痛、鼻咽炎、头晕等。在中重度COPD患者进行的随机五阶段交叉研究中^[20],最常见的TEAE是头痛,在navafenterol 400 μ g、1 800 μ g组和安慰剂组的发生率分别为14.7%、9.7%和21.9%。在轻度哮喘患者中进行的I期临床研究^[18]发现,最常见的TEAE是头痛(10例, 62.5%)和鼻咽炎(7例, 43.8%),与治疗相关的TEAE包括头痛(3例, 18.8%)、头晕(1例, 6.3%)和咳嗽(1例, 6.3%),所有TEAE呈轻到中度。这些发现支持navafenterol的进一步临床开发。

4 小结

Navafenterol作为一种兼具有M受体拮抗剂和 β_2 受体激动剂效应的新型单分子化合物,起效迅速,作用持久,可以显著改善慢性阻塞性气道疾病如慢阻肺和哮喘患者的肺功能和临床症状,且具有较好的耐受性和安全性。此外,如果与抗炎药物(例如吸入皮质类固醇)联合使用,其尚可提供独特的在技术上简化和更具挑战性的三联组合的新的治疗方法。同时,积极开发navafenterol并进行与已上市药物的比较,以评估其

作为慢性阻塞性气道疾病治疗新选择的潜力。

参考文献

- [1] WHO Fact sheets [EB/OL]. [2023-04-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets>.
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023Report) [EB/OL]. Available from: <http://goldcopd.org>. Accessed October 2, 2023.
- [3] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed October 2, 2023.
- [4] Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD [J]. Thorax, 2008, 63(9): 831-838.
- [5] George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD [J]. Patient Prefer Adherence, 2019, 13: 1325-1334.
- [6] Lin L, Liu C, Cheng W, et al. Comparison of treatment persistence, adherence, and risk of exacerbation in patients with COPD treated with single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy: A prospective observational study in China [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1147985.
- [7] Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, et al. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: A retrospective analysis in Spain [J]. Chest, 2022, 162(5): 1017-1029.
- [8] Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, et al. Comparative adherence and persistence of single- and multiple-inhaler triple therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease in an english real-world primary care setting [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2417-2429.
- [9] Deslee G, Fabry-Vendrand C, Poccardi N, et al. Use and persistence of single and multiple inhaler triple therapy prescribed for patients with COPD in France: a retrospective study on THIN database (OPTI study) [J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10(1): e001585.
- [10] Aparici M, Carcasona C, Ramos I, et al. Pharmacological profile of AZD8871 (LAS191351), a novel inhaled dual M(3) receptor antagonist/ β (2)-adrenoceptor agonist molecule with long-lasting effects and favorable safety profile [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 370(1): 127-136.
- [11] Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary

- disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2(4): 297-304.
- [12] Li D, Wu J, Xiong X. The role of the acetylcholine system in common respiratory diseases and COVID-19 [J]. Molecules, 2023, 28(3): 1139.
- [13] Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators [J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(3): 450-504.
- [14] Ippolito M, Benovic JL. Biased agonism at β -adrenergic receptors [J]. Cell Signal, 2021, 80: 109905.
- [15] Hughes AD, Mcnamara A, Steinfeld T. Multivalent dual pharmacology muscarinic antagonist and β_2 agonist (MABA) molecules for the treatment of COPD [J]. Prog Med Chem, 2012, 51: 71-95.
- [16] Jude JA, Dainty I, Karmacharya N, et al. The broncho-protective effects of dual pharmacology, muscarinic receptor antagonist and $\beta(2)$ adrenergic receptor agonist navafenterol in human small airways [J]. Cells, 2023, 12(2): 240.
- [17] Balaguer V, Albayaty M, Jimenez E, et al. Navafenterol (AZD8871) in healthy volunteers: safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple ascending doses of this novel inhaled, long-acting, dual-pharmacology bronchodilator, in two phase I, randomised, single-blind, placebo-controlled studies [J]. Respir Res, 2020, 21(Suppl 1): 212.
- [18] Jimenez E, Astbury C, Albayaty M, et al. Navafenterol (AZD8871) in patients with mild asthma: a randomised placebo-controlled phase I study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single ascending doses of this novel inhaled long-acting dual-pharmacology bronchodilator [J]. Respir Res, 2020, 21(Suppl 1): 211.
- [19] Singh D, Beier J, Astbury C, et al. The novel bronchodilator navafenterol: a phase 2a, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial in COPD [J]. Eur Respir J, 2022, 59(4): 2100972.
- [20] Singh D, Balaguer V, Astbury C, et al. Navafenterol (AZD8871) in patients with COPD: a randomized, double-blind, phase I study evaluating safety and pharmacodynamics of single doses of this novel, inhaled, long-acting, dual-pharmacology bronchodilator [J]. Respir Res, 2020, 21(Suppl 1): 102.
- [21] Singh D, Fuhr R, Jimenez L, et al. A randomized trial of dual-acting bronchodilator AZD8871 for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(10): 1282-1284.
- [22] Liang M, Hu L, Luo N, et al. Effects of Juhongtanke oral solution on alleviating the symptoms of community-acquired pneumonia: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027901.
- [23] Huang CY, Hsieh MS, Wu YK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test for the measurement of deterioration and recovery of health status of patients undergoing lung surgery [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(4): 613-623.
- [24] 刘敏, 王海学. 药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1206-1211.

Navafenterol, a new drug for the treatment of chronic obstructive airway disease

LIU Yuru^{1,2}, WU Wenwen^{1,2}, WANG Gang^{1,2}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Respiratory Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; ²State Key Laboratory of Respiratory Health and Multimorbidity, Chengdu 610041, Sichuan, China

ABSTRACT Navafenterol is a new compound with both muscarinic receptor antagonist and β_2 receptor agonist effects in a single molecule, who is being developed for the treatment of chronic obstructive airway disease such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma. These pilot clinical studies found that it can significantly improve lung function and symptoms, and is safe and well toler-

ated. Common treatment emergent adverse events include headache, nasopharyngitis, and dizziness. It may become a next-generation bronchodilator for chronic obstructive airway disease. This review introduced the prospective of Navafenterol.

KEYWORDS navafenterol; chronic obstructive pulmonary disease; asthma; bronchodilator; muscarinic receptor antagonist; β_2 receptor agonist