

知己知彼 百战不殆

——百普乐®竞品对比

Biprel Brand Team

百普乐® vs. 诺欣妥®

NOVARTIS | Reimagining Medicine

诺欣妥®
Entresto®

欣降压 欣保护

超越经典
诺欣妥®是慢性肾病高血压患者的全新优选



全欣E代

诺欣妥® 推广高血压患者群（6类）



	心内科			肾内科	神内科	多个科室
患者群	左室肥厚 	冠心病 	心衰 	慢性肾病 	卒中 	难治性高血压
特点	- 强效降压 - 逆转左室肥厚	- 强效降压 - 降低冠脉复合终点	- 有效降压 - 改善症状及长期预后	- 强效降压 - 保护肾功能	- 平稳降压 - 延缓动脉硬化	- 强效降压 - 快速达标

诺欣妥®四大推广点

欣结构

新型高级共
晶体

非单片复方制剂

成分占比恒定、药物稳定性好
药物溶解度和生物利用度高

欣机制

双通道多靶
点降压

全球首个血管紧张素受体脑啡
肽酶抑制剂（ARNI）

欣降压

强效降压

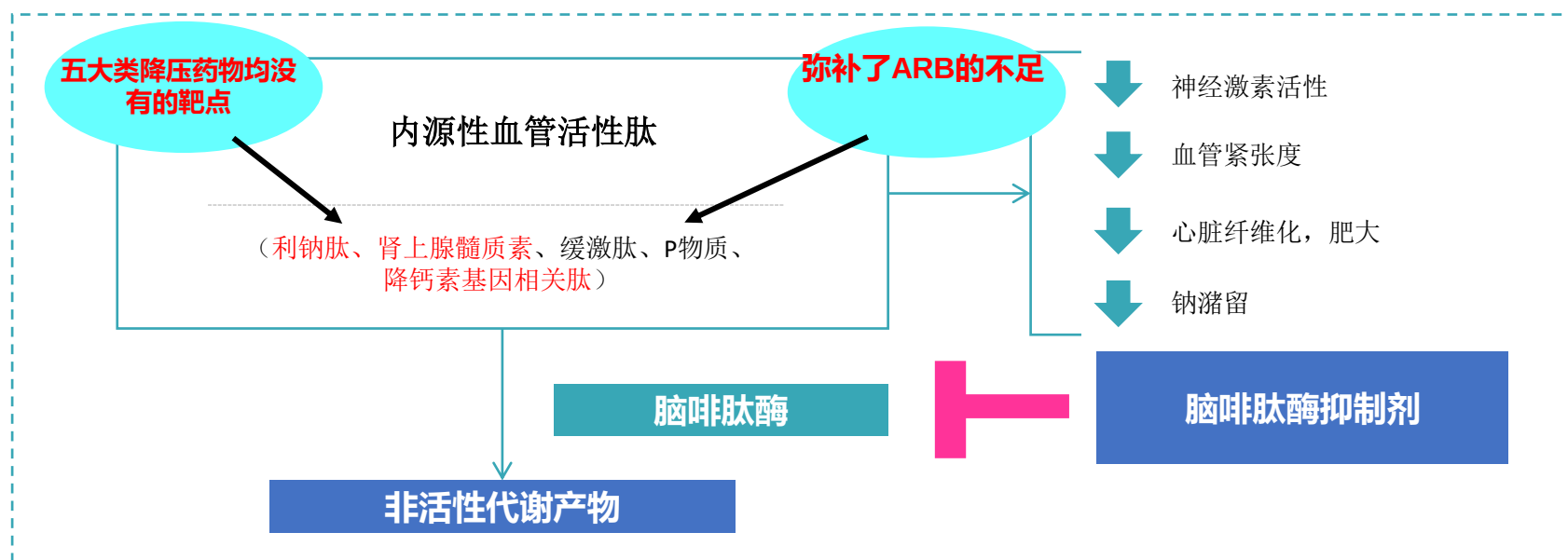
强：最大降幅至21mmHg，
快：1周达到80%最大降幅，
稳：24h平稳降压

欣保护

心血管事件
链全程获益

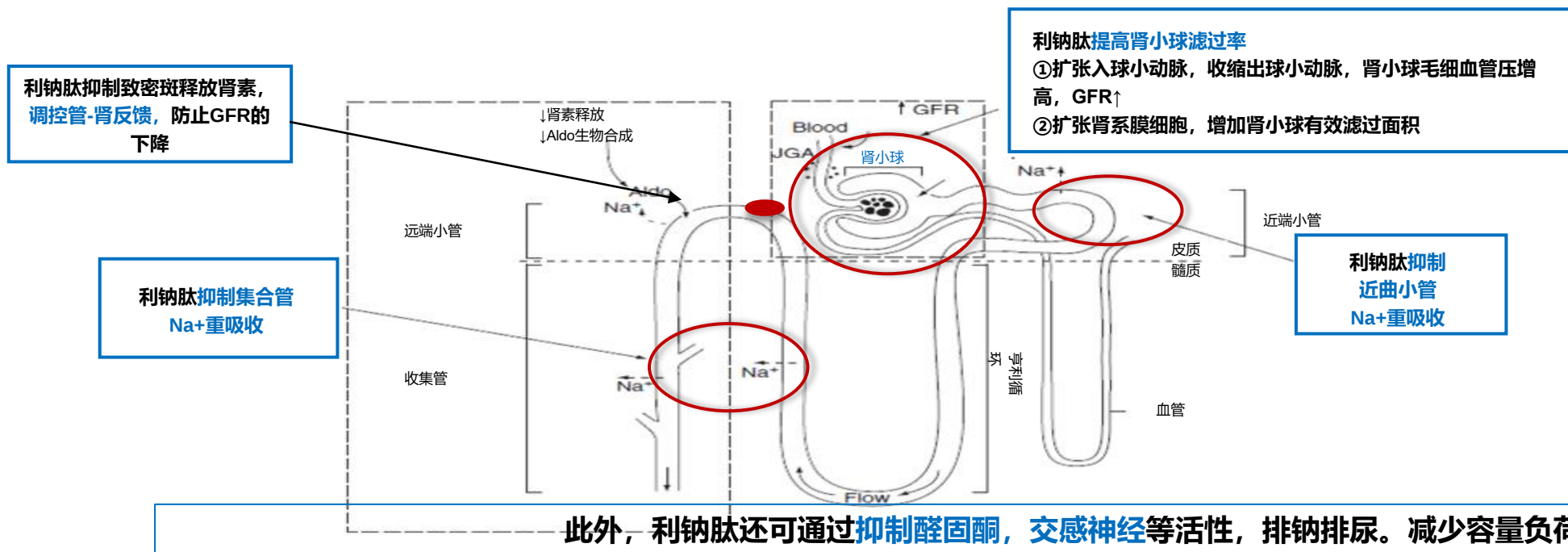
心脏：逆转心脏重构
肾脏：保护肾脏功能
血管：延缓动脉粥样硬化

Neprilysin（脑啡肽酶）药物治疗进展

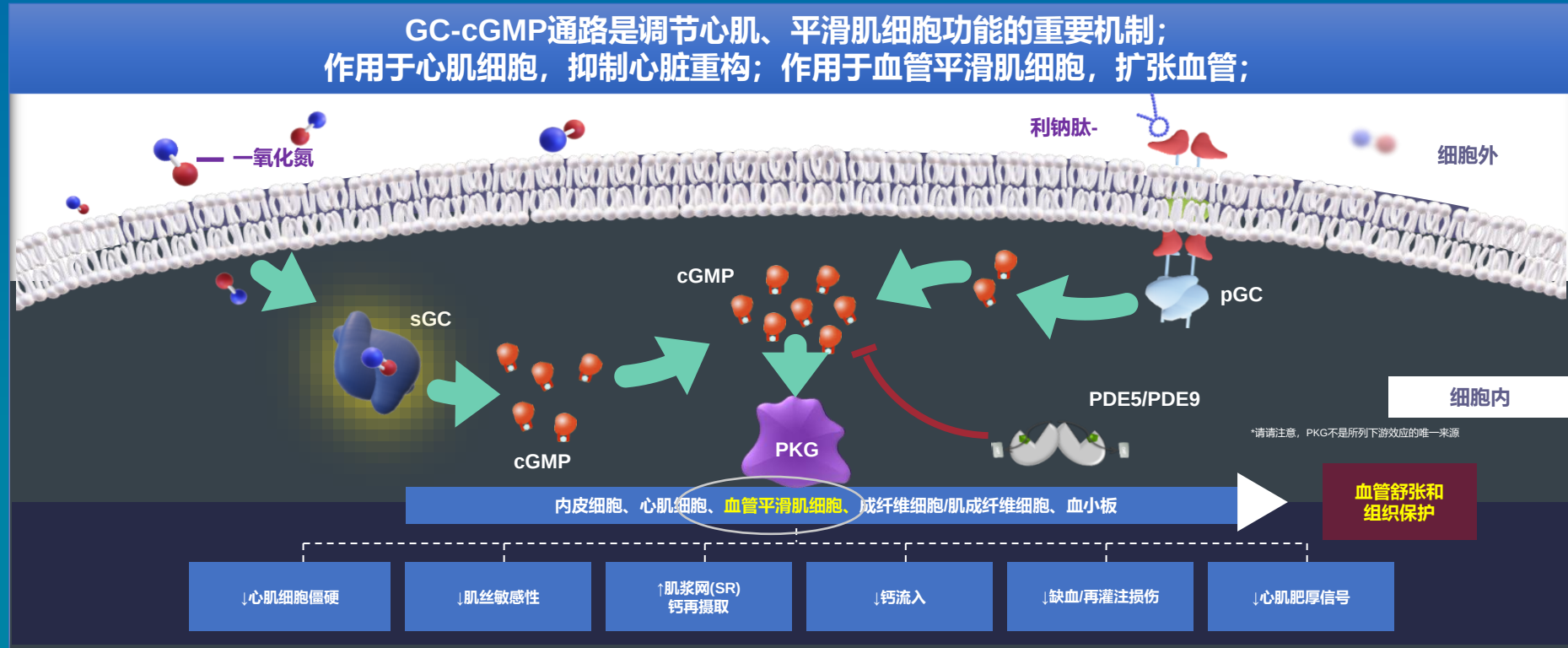


利钠肽降压机制-- 肾性机制

利钠肽具有强大的排钠排尿机制，可以降低血容量，降低血压



利钠肽降压机制 (2) -- 心(cGMP90%)、血管机制



cGMP=环磷酸鸟苷
HF=心力衰竭
NO=一氧化氮
PDE=磷酸二酯酶
pGC=颗粒型鸟苷酸环化酶
PKG=蛋白激酶G
sGC=可溶性鸟苷酸环化酶

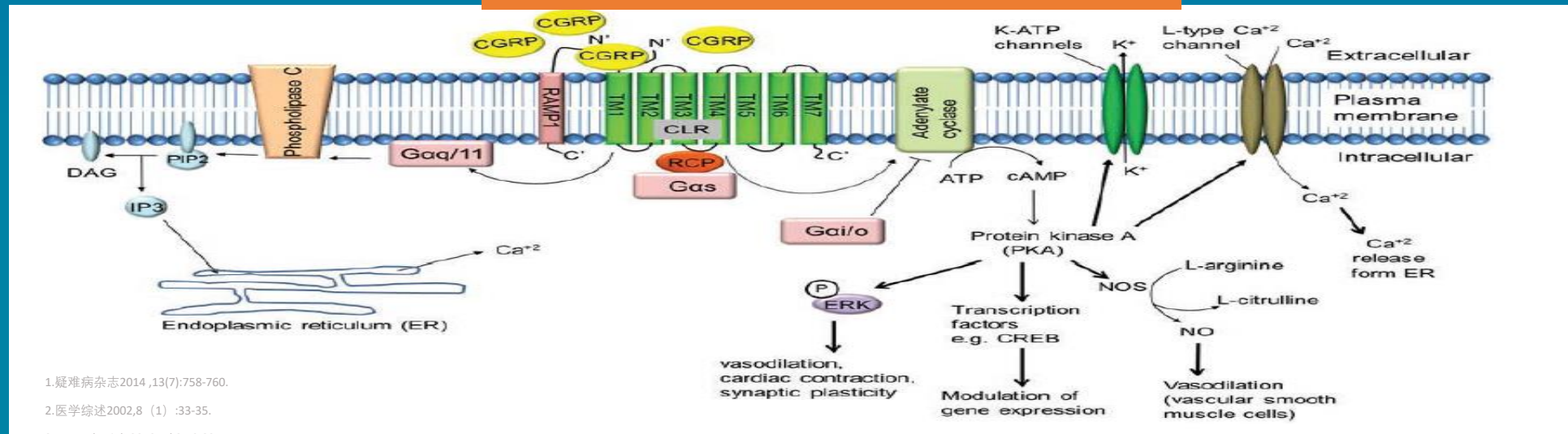
1. Circ Heart Fail. 2013 Nov; 6(5): 1268-1283.
2. Gheorghiade M et al. Heart Fail Rev. 2013;18:123.
3. Boerigter G et al. Heart Fail Rev. 2009;14:405.
4. Brackley S et al. Heart Fail Rev. 2017;22:225.
5. Felker G, Mann D. Heart Failure: A Comparison to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 2020.

6. Armstrong PW et al. JACC Heart Fail. 2018;6:96.
7. Tsai E et al. Pharmacol Ther. 2009;122:216.
8. Sandner P. Biol Chem. 2018;399:679.
9. Kim JY et al. Sci Rep. 2016;6:36979.
10. Cerra M, Pellegrino D. Curr Med Chem. 2007;14:585.

降钙素基因相关肽生理效应

- 强大的血管舒张作用：目前已知体内最强的内源性舒血管活性物质
- 抑制血管平滑肌细胞增殖
- 保护内皮细胞、促进血管生成
- 抗炎作用
- 抑制细胞凋亡

CGRP（降钙素基因相关肽）介导的细胞内信号



1. 疑难病杂志 2014, 13(7):758-760.

2. 医学综述 2002, 8 (1) :33-35.

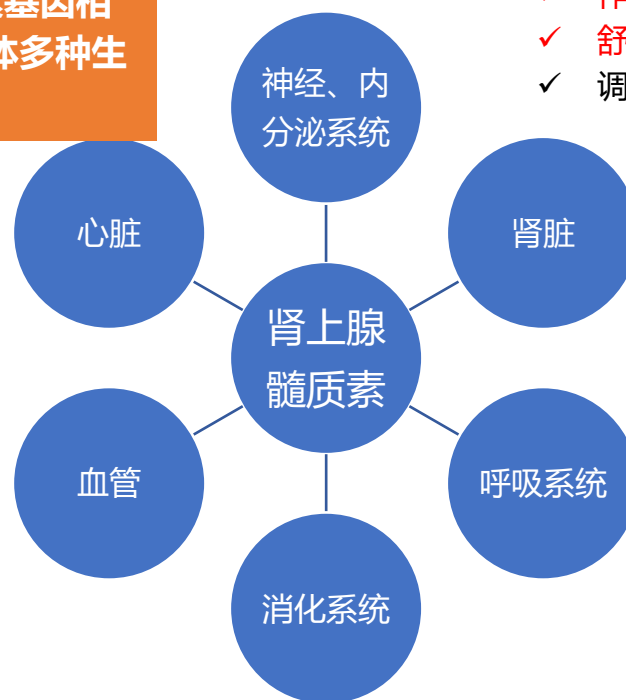
3. Front Physiol. 2019 Jul 2;10:821.

肾上腺髓质素生理效应

➤ 肾上腺髓质素 (ADM) 与降钙素基因相关肽具有同源性，调控血压与机体多种生理作用

- ✓ 正性肌力
- ✓ 抑制心肌细胞凋亡

- ✓ 舒张血管
- ✓ 抑制血管平滑肌增殖
- ✓ 抑制内皮细胞凋亡诱导血管生成
- ✓ 抗炎，抗氧化



- ✓ 作为神经递质或激素参与神经调节
- ✓ 舒张脑血管，脑血管保护作用
- ✓ 调节血压、糖代谢和盐代谢

- ✓ 抑制醛固酮代谢产物
- ✓ 利尿利钠
- ✓ 扩张入球小动脉、增加肾小球滤过率

- ✓ 扩张支气管
- ✓ 抑制气道、肺血管重塑；
- ✓ 降低肺动脉高压

- ✓ 促进胃酸分泌

与利钠肽一起降低肺动脉压的重要机制

1. Peptides 111 (2019) 47–54.
 2. 中山大学学报: 2009, 30 (8), 275-279.
 3. Adv Cardiovasc Dis, May 2008, Vol. 29, Suppl 1
 4. 临床儿科杂志: 2011, 29 (12), 1182-1184.

欣结构：新型高级共晶体，并非单片复方制剂

沙库巴曲缬沙坦
——高级共晶体¹

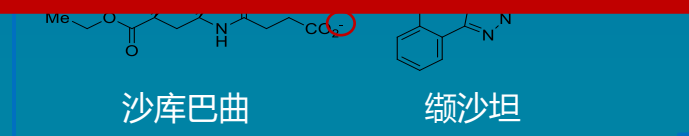
两种成分物理性混合形成的
——单片复方制剂(SPC)²

两种成分以1:1摩尔比例结合而成的高级共晶体：

➢ 沙库巴曲 – 一种前体药物，进入体内后代谢成活性
NEP抑制剂LBQ657；缬沙坦 – AT₁R阻断剂

无化学反应参与

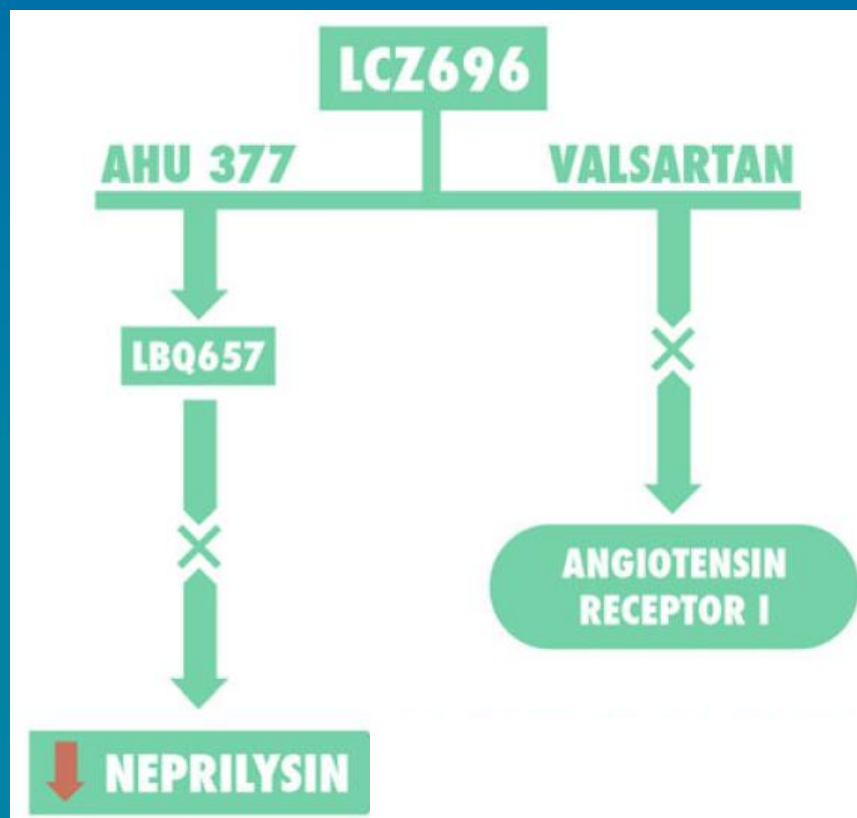
共晶结构可以使沙库巴曲与缬沙坦的吸收与消除速率相近，
保障了两者的药效发挥的同步一致性，提高缬沙坦的吸收40%



沙库巴曲缬沙坦：高级共晶体	对比	两种成分物理性混合：单片复方制剂
单一熔点(138°C)	熔点	其熔点在两种成分熔点范围之间
成分的占比恒定， 可分解为1:1摩尔比的沙库巴曲与缬沙坦	成分占比	不同批次间两种成分的占比存在差异
非常稳定、50°C放置一周未降解	固体稳定性	稳定性差，易降解
显著提高药物溶解度和口服生物利用度	溶解度和生物利用度	溶解度和生物利用度无变化

1. Feng et al. Tetrahedron Lett 2012;53:275–6.
2. Jayasheel. Perspect Clin Res 2010;1:120–3.
3. Novartis Data on File: LCZ696 Investigator's Brochure Edition 16, March 25, 2015.

共晶体结构同样是在体内分解后起效，与SPC结构并无差异

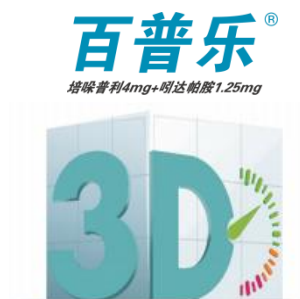


Following oral administration, ENTRESTO dissociates into sacubitril and valsartan. Sacubitril is further metabolized to LBQ657. The peak plasma concentrations of sacubitril, LBQ657, and valsartan are reached in 0.5 hours, 2 hours, and 1.5

诺欣妥经口服后**分解为**沙库巴曲和缬沙坦，沙库巴曲进一步代谢为LBQ657

提示诺欣妥共晶体结构两种成分在体内分解后分别起效，而非作为一个整体起效，因此**与SPC结构并无差异**

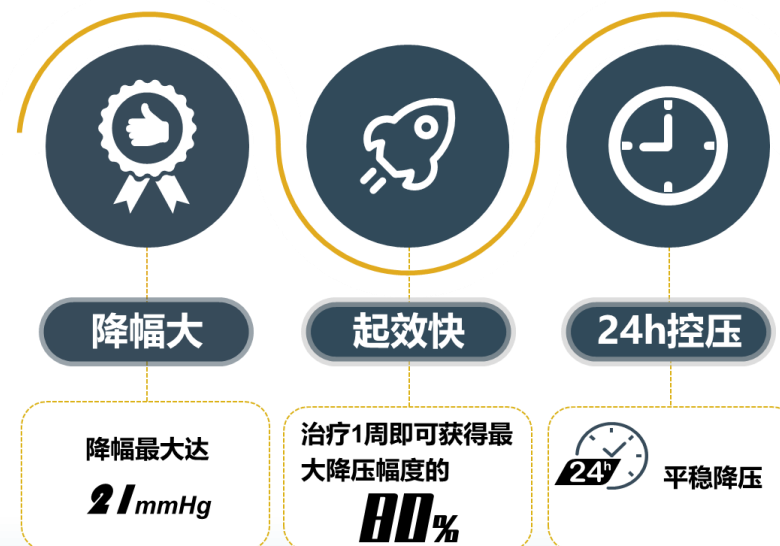
降压疗效：百普乐® vs. 诺欣妥®



强效降压： SBP降幅高达27.7mmHg

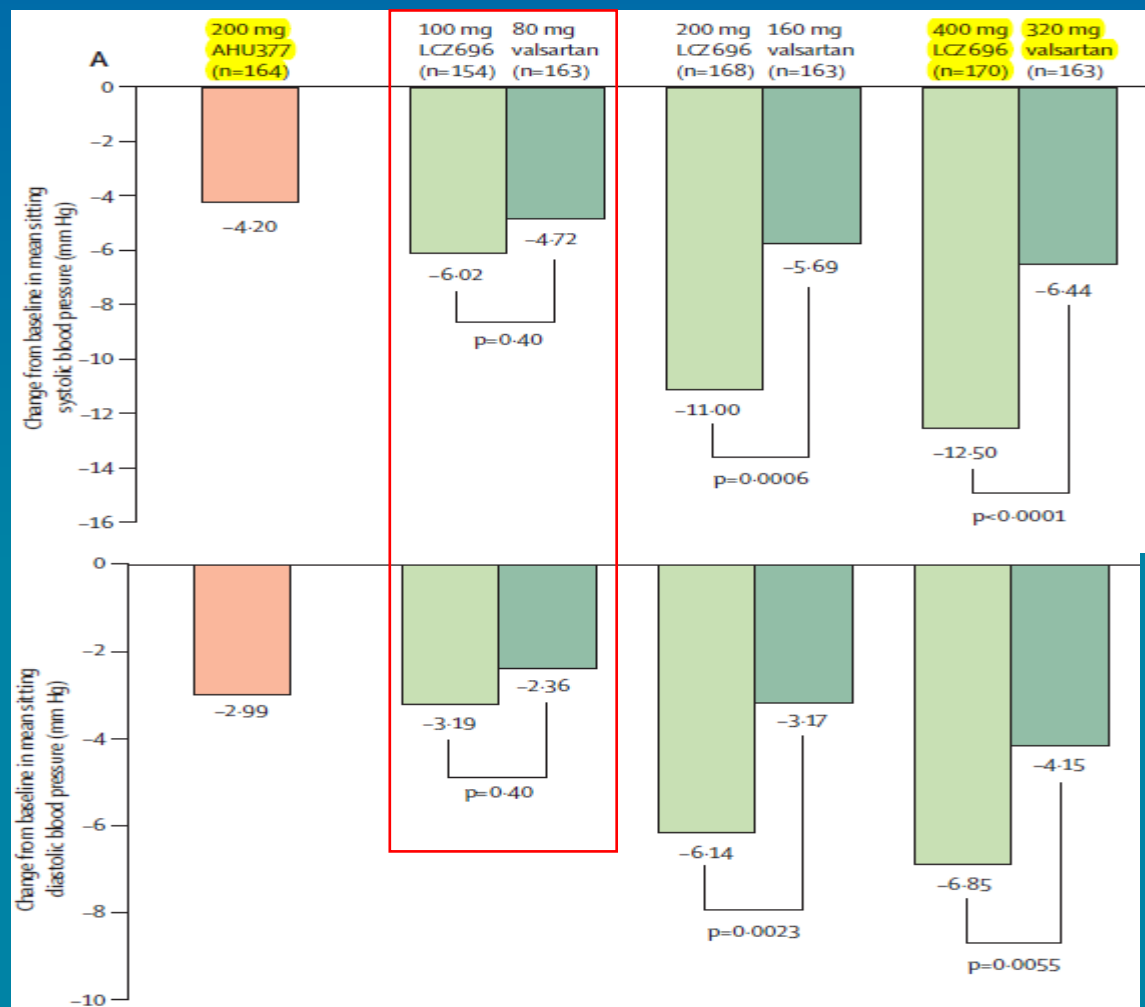
快速降压： 4周SBP降幅达22.3mmHg

平稳降压： 24小时平稳控制血压



1.Lancet. 2010 Apr 10;375(9722):1255-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
2.Huo Y, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Jan;21(1):67-76.
3.Kario K, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016 Apr;18(4):308-14.

诺欣妥的降压作用更多来自缬沙坦



- 1328例轻中度高血压患者随机分为8个治疗组，包括诺欣妥100mg、200mg、400mg组，缬沙坦80mg、160mg、320mg组，沙库巴曲200mg组和安慰剂组，治疗8周
- 结果显示，诺欣妥100mg与缬沙坦80mg的降压幅度相似，诺欣妥200mg和400mg降压幅度较等效剂量的缬沙坦显著更多
- 400mg诺欣妥显著降低血压12.5/6.85mmHg，等量沙库巴曲（200mg）仅降低4.2/2.99mmHg，等效剂量缬沙坦（320mg）则降低血压6.44/4.15mmHg
- 由此可见，降压作用中缬沙坦的贡献可能更大
- 另外，既往已形成的观点同样认为，沙库巴曲单药的降压能力有限

Ruilope, L. M. et al.

patients with hypertension. Unfortunately, however, inhibition of this enzyme alone does not seem to decrease blood pressure, perhaps because neprilysin degrades vasoconstricting peptides such as angiotensin II.

脑啡肽酶抑制剂单药似乎不能降低血压

Kario K, et al.

increases NP levels.⁵ However, the BP reductions observed with neprilysin inhibition alone are modest.^{6,7} Concomitant

脑啡肽酶抑制剂单药的降压作用是轻微的

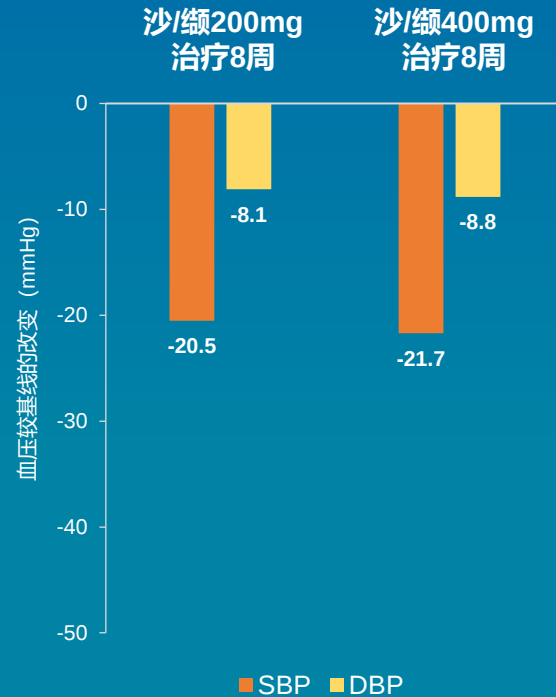
Burnier M.

pathophysiology of angioedema [3,4]. Moreover, *per se*, neprilysin inhibition was not found to have sufficient BP-lowering effects to be developed as a new antihypertensive agent [5].

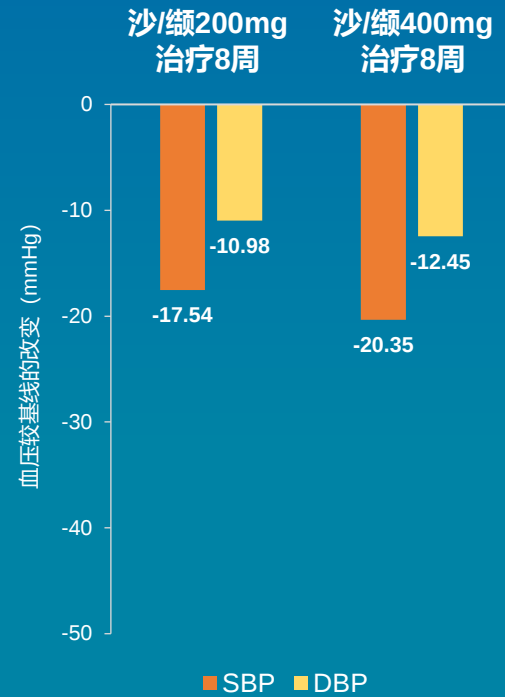
脑啡肽酶抑制剂没有足够的降压作用而未成为新的降压药物

对于新诊断/二级及以上高血压患者，百普乐可强效降压

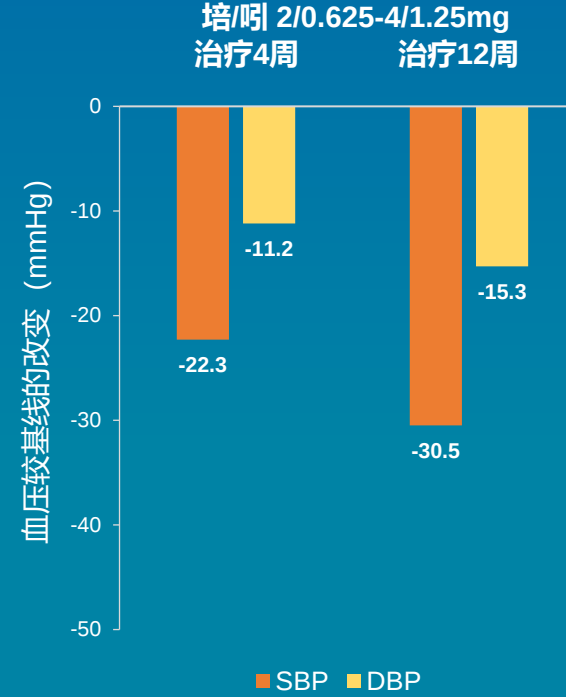
轻中度高血压*
(基线BP约158/90)
N=1438
沙/缬 vs 奥美沙坦¹



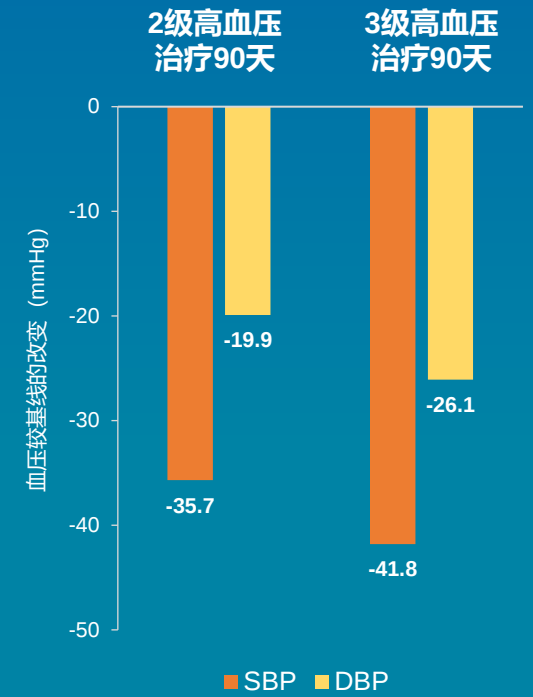
轻中度高血压**
(基线BP 155.0/99.9)
N=389
沙/缬 vs 安慰剂²



新诊断高血压
(基线BP 166.1/97.2)
N=3015
培/咧 vs 基线³



2-3级高血压
(基线BP≥160/100)
N=52
培/咧 4/1.25mg vs 基线⁴

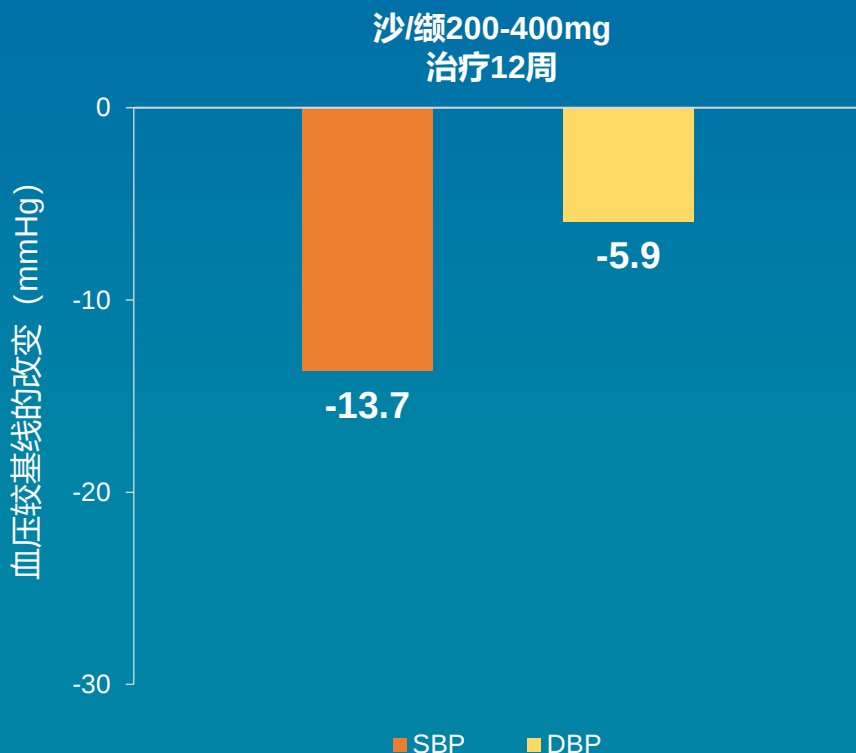


*定义为诊室平均坐位SBP≥140~<180mmHg

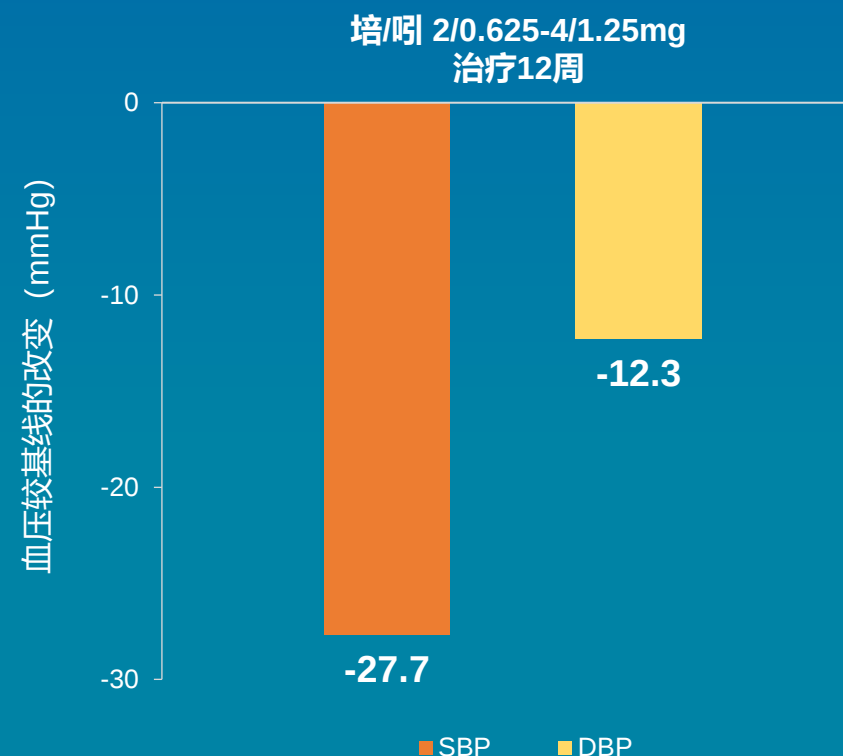
**未治疗患者：诊室DBP≥95~<110mmHg且诊室SBP≥140~<180 mmHg；已治疗患者：2周洗脱期后诊室DBP≥90~<110 mmHg，2周安慰剂导入期后诊室DBP≥95~<110mmHg且诊室SBP≥140~<180mmHg

对于老年高血压患者，百普乐强效降压

老年高血压（基线BP 158.6/69.7mmHg），N=454
沙库巴曲/缬沙坦 vs 奥美沙坦¹

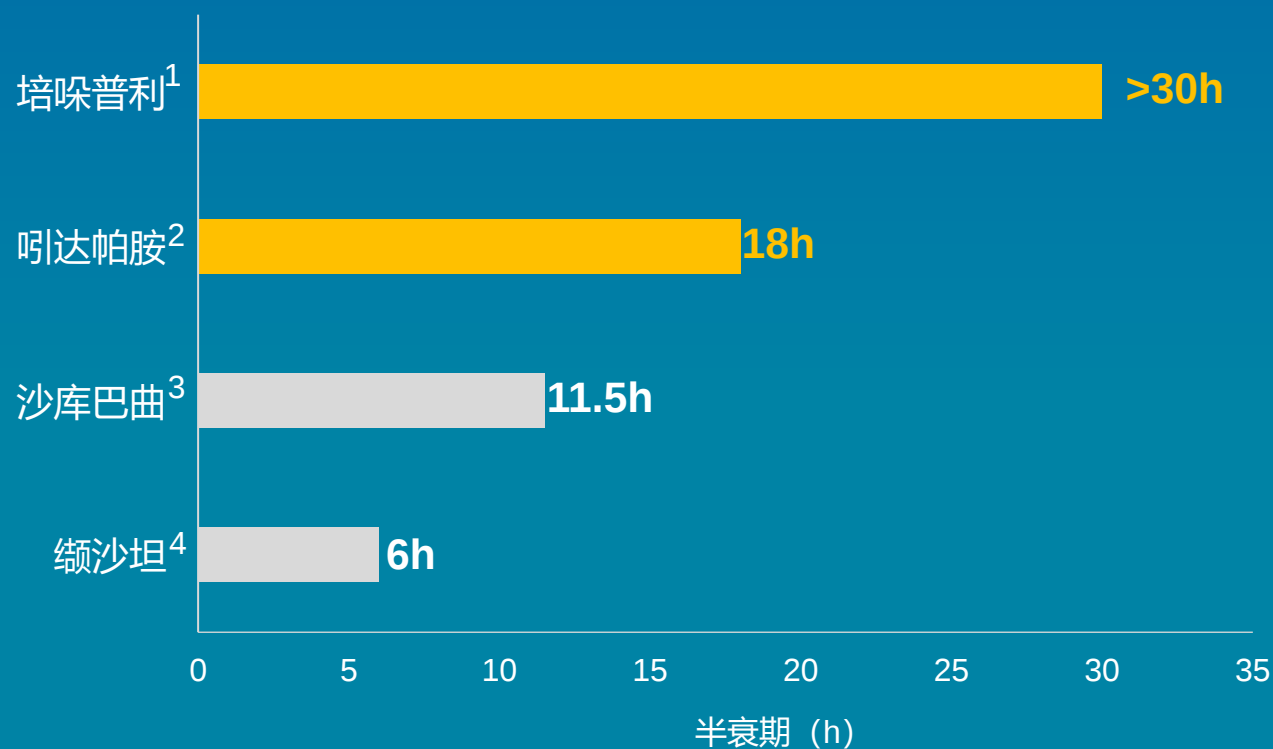


老年高血压（基线BP 165.9/94.0 mmHg），N=2625
培哚普利/缬沙坦 vs 基线²



百普乐成分的半衰期更长， 24小时平稳控制血压

培哚普利和缬沙坦的半衰期均明显长于沙库巴曲和缬沙坦



培哚普利T/P比值最高可达**100%**¹

缬达帕胺T/P比值高达**93%**⁵,
均能24h平稳控制血压

沙库巴曲T/P比值 67-97%⁶

缬沙坦T/P比值 69-76%⁶

1.培哚普利FDA说明书.09/2017
2.培哚普利缬达帕胺中文说明书 2020-11-16
3.沙库巴曲缬沙坦FDA说明书2021-02-16

4.缬沙坦FDA说明书2019-03-14
5.中华心血管病杂志. 2004;32(z2):88-90.
6.PW Pharmacother NewsI 2011;3(29):111-114.

诺欣妥降压证据一览

研究	研究设计	地区	研究人群	研究样本	对照药物	研究时长	降压结果
Yong Huo	随机、双盲、活性药物对照	亚洲 (85%为中国患者)	原发性高血压	N=1438	vs.奥美沙坦	8周	降压幅度更大，但200mg诺欣妥与20mg奥美沙坦的血压达标率相当
2017-Ouppatham	开放标签、非对照	亚洲		N=341	单臂	52周	有效降压
Kazuomi Kario	随机、双盲、安慰剂对照	亚洲		N=389	vs. 安慰剂	8周	更有效降压
RATIO	随机、双盲、安慰剂和活性药物对照	欧美		N=819	vs. 缬沙坦	8周	较缬沙坦单药有效降压，但与等效剂量自由联合相比，24h SBP降幅显著更小
Luis Miguel Ruilope	随机、双盲、安慰剂对照	欧美		N=1328	vs. 缬沙坦	8周	100mg降压幅度与等效剂量缬沙坦单药相当；200和400mg更有效降压
Deanna G Cheung	随机、双盲、活性药物对照	欧美		N=376	vs. 奥美沙坦	8周	更有效降压，除了夜间血压
R E Schmieder	随机、双盲、活性药物对照	欧美		N=114	vs. 奥美沙坦	52周	12周SBP/DBP和52周DBP降幅与对照组相当
Ji-Guang Wang	随机、双盲、活性药物对照	亚洲		N=371	+氨氯地平 vs.氨氯地平	8周	联用更有效降压
2016-Kazuomi Kario	开放标签、非对照	日本	重度高血压	N=35	单臂	8周	有效降压
Sadayoshi Ito	开放标签、非对照	日本	高血压合并CKD	N=32	单臂	8周	有效降压
PARAMETER	随机、双盲、活性药物对照	欧美	老年高血压	N=454	vs. 奥美沙坦	52周	12周更有效降压，52周时与对照组相当
2017-Ouppatham	随机、双盲、活性药物对照	亚洲		N=588	vs. 奥美沙坦	14周	更有效降压
Tzung-Dau Wang	随机、双盲、活性药物对照	亚洲	盐敏感性高血压	N=72	vs. 缬沙坦	4周	更有效降压
Jens Jordan	随机、双盲、活性药物对照	欧美	高血压合并肥胖	N=98	vs.氨氯地平	8周	更有效降压

1.Huo Y, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Jan;21(1):67-76.

2.Ouppatham Supasynth, Hypertens Res. 2017 May;40(5):472-476.

3.Kazuomi Kario, Hypertension. 2014;63:688-705, originally published online January 20, 2014.

4. Joseph L Izzo Jr, J Cardiovasc Pharmacol. 2017 Jun;68(6):374-381.

5.Lancet. 2010 Apr 10;375(9722):1255-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.

6. Cheung DG, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Jan;20(1):150-158.

7. Schmieder RE, et al. Eur Heart J. 2017 Nov 21;38(44):3308-3317.

8.Wang JG, et al. J Hypertens. 2017 Apr;35(4):877-885.

9.Kario K, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016 Apr;18(4):308-14.

10.Ito S, et al. Hypertens Res. 2015 Apr;38(4):269-75.

11.Williams B, et al.Hypertension. 2017 Mar;69(3):411-420.

12.Supasynth O, et al. Am J Hypertens. 2017 Nov 6;30(12):1163-1169.

13.Wang TD, et al. Hypertension. 2017 Jan;69(1):32-41.

14.Jordan J, et al. Clin Pharmacol Ther. 2017 Feb;101(2):254-263.

保护证据：百普乐® vs. 诺欣妥®

百普乐®
培哚普利4mg+缬沙坦1.25mg

研究显示：培哚普利/缬沙坦可逆转靶器官损害

REASON

降低动脉僵硬度
改善血管功能¹

原发性高血压患者
N=406
vs 阿替洛尔
治疗1年

PICXEL

逆转左室肥厚²

高血压合并左室肥厚患者
N=556
vs 依那普利
治疗1年

PREMIER

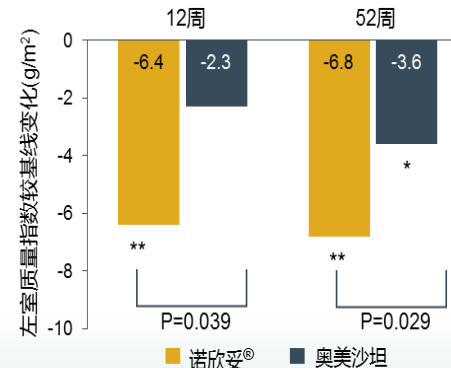
减少蛋白尿
保护肾脏³

高血压合并2型糖尿病和蛋白尿患者
N=457
vs 依那普利
治疗1年

诺欣妥®
Entresto®

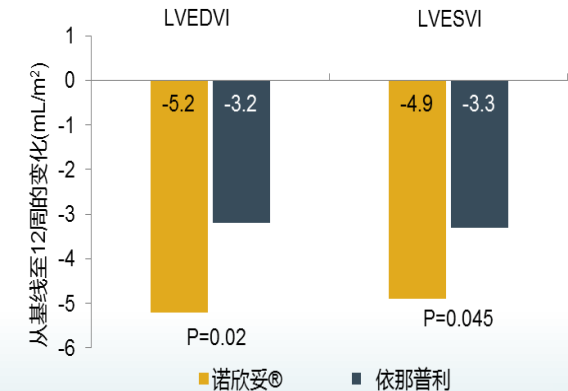
诺欣妥®快速逆转左室肥厚和心脏重构

与奥美沙坦相比，
诺欣妥®可快速、持续逆转左室肥厚⁴



1-2级高血压且肱动脉脉压升高患者，
N=114，vs 奥美沙坦，治疗52周

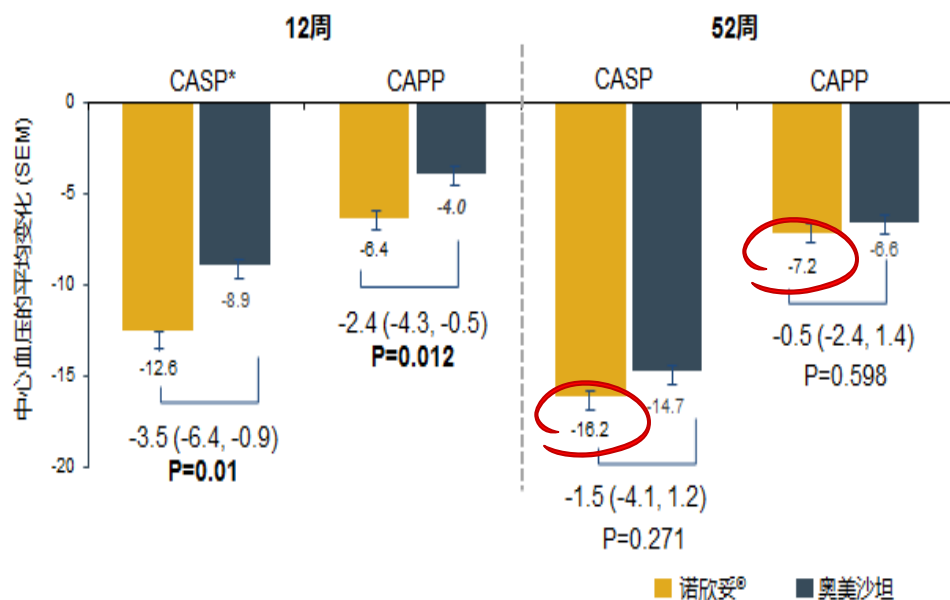
与依那普利相比，
诺欣妥®治疗3个月，快速逆转心脏重构⁵



射血分数降低的心力衰竭患者，
N=464，vs 依那普利，治疗12周

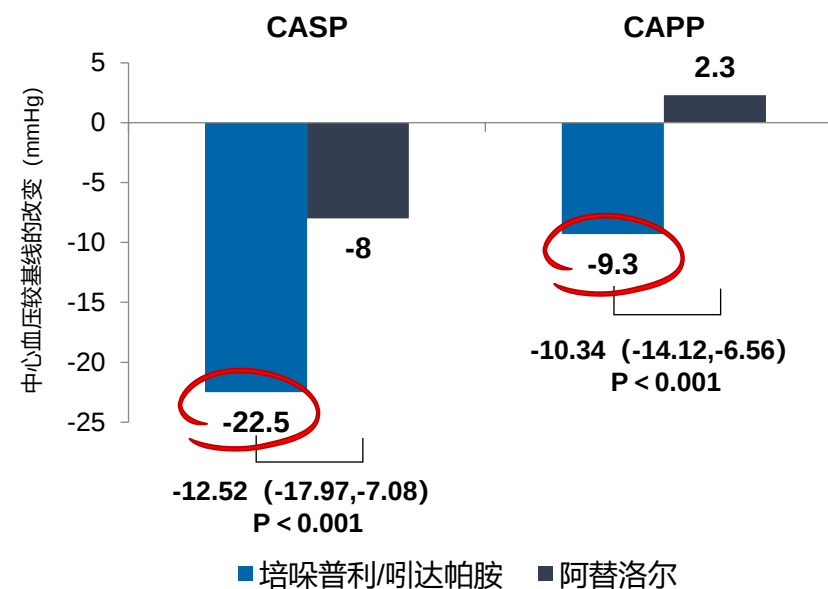
对于高血压患者，百普乐保护血管，显著降低中心动脉压和PWV

‘5’所不能，诺欣妥®血管保护更强，快速、持久降低中心动脉血压和脉压¹



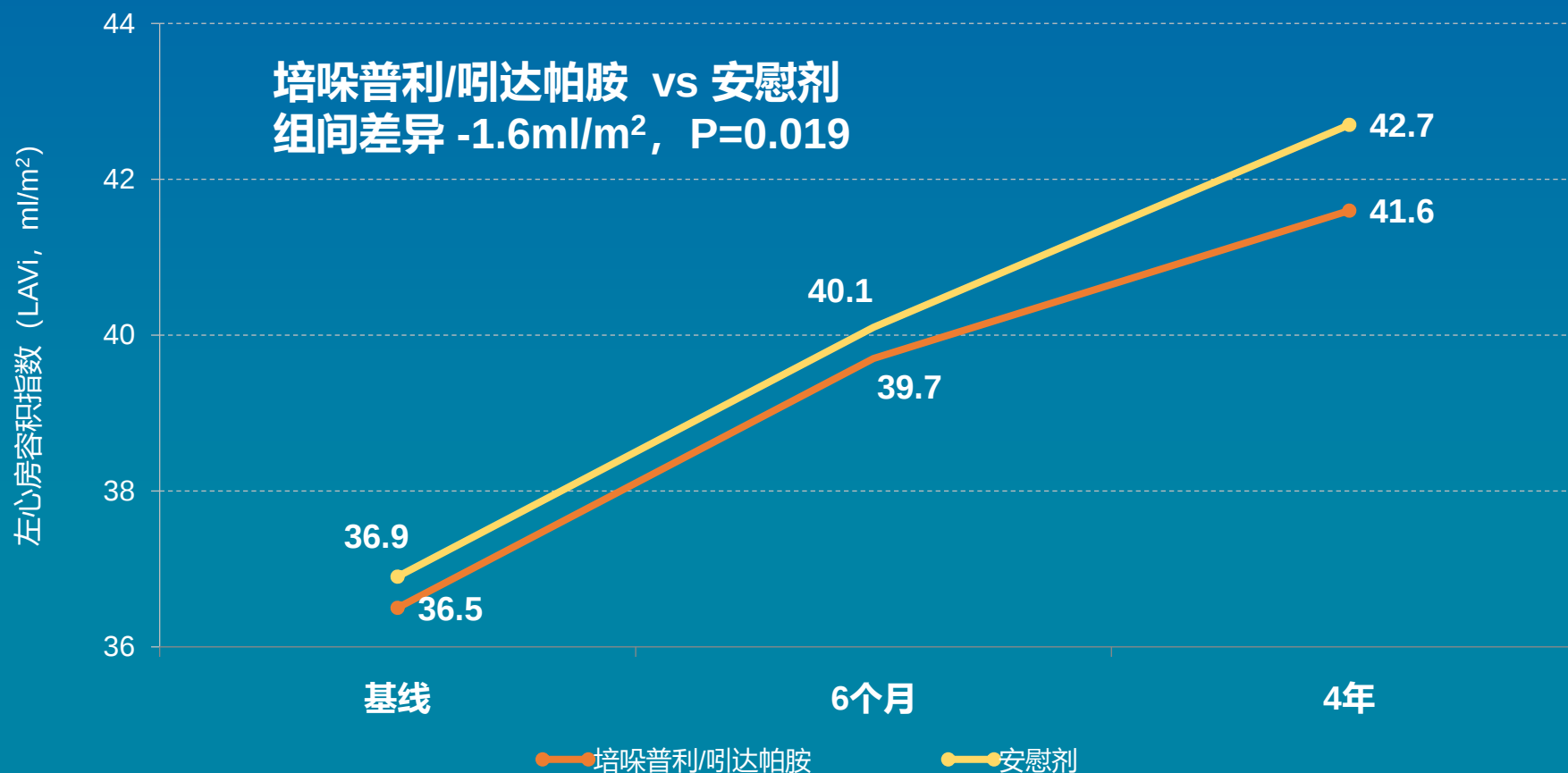
收缩期高血压且脉压 > 60mmHg的老年（年龄≥60岁）患者，n=454，诺欣妥® 400 mg qd（基线CASP 144.0，CAPP 55.0）vs 奥美沙坦 40 mg qd（基线CASP 144.9，CAPP 53.8），治疗52周

培哚普利/吲达帕胺保护血管，显著降低中心动脉压和脉压²



原发性高血压患者，n=471，培哚普利/吲达帕胺 2/0.625mg（基线CASP 155.2，CAPP 56.3）vs 阿替洛尔 50mg（基线CASP 150.7，CAPP 53.4），治疗12个月，培哚普利/吲达帕胺相比基线显著降低动脉僵硬度（脉搏波传导速度-0.79m/sec，P<0.001），及中心动脉压。

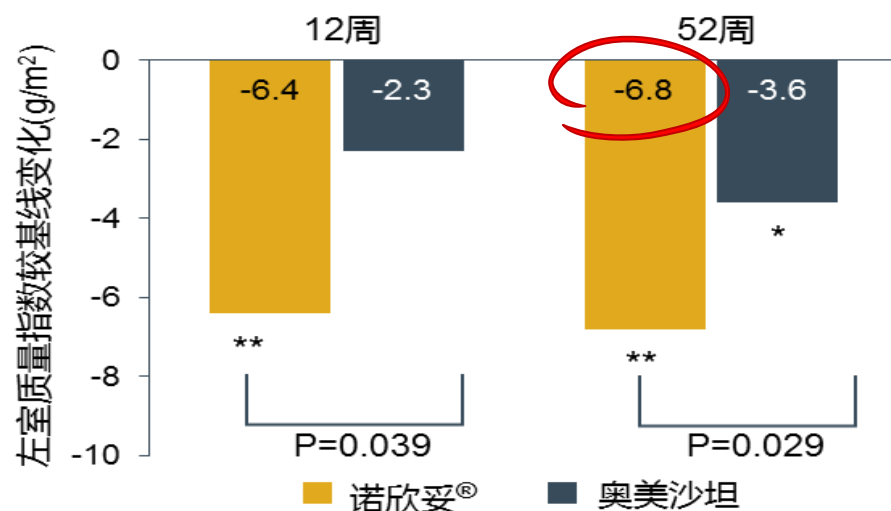
百普乐可延缓左心房容积指数 (LAVI) 的增加



ADVANCE心脏超声亚研究：ADVANCE受试者接受心脏超声检查，n=555，培哚普利/吲达帕胺 vs 安慰剂，随访4年

对于高血压合并左室肥厚患者，百普乐显著降低左室质量指数

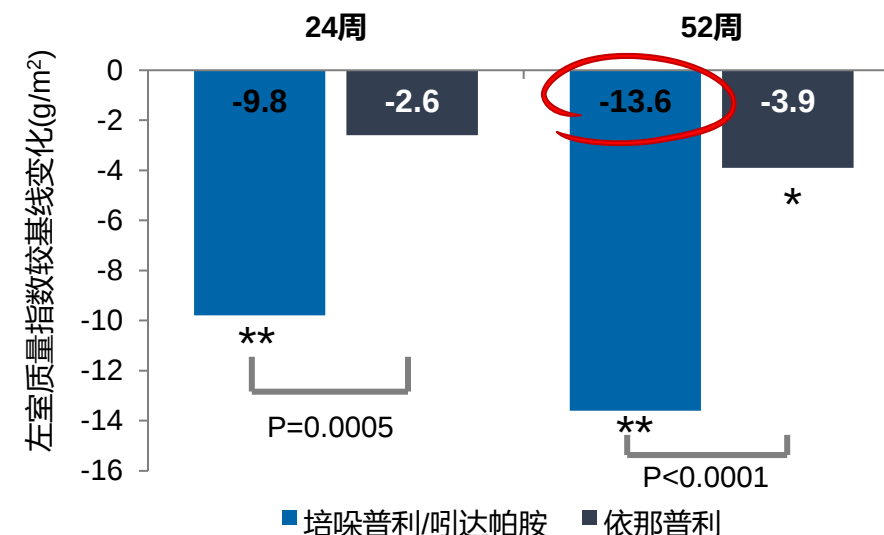
与奥美沙坦相比，
诺欣妥®可快速、持续逆转左室肥厚¹



*P < 0.05, **P < 0.01 vs 基线

1-2级高血压且肱动脉脉压升高患者，N=114，
沙库巴曲/缬沙坦 vs 奥美沙坦，治疗52周

与依那普利相比，
培哚普利/呋达帕胺显著降低左室质量指数²

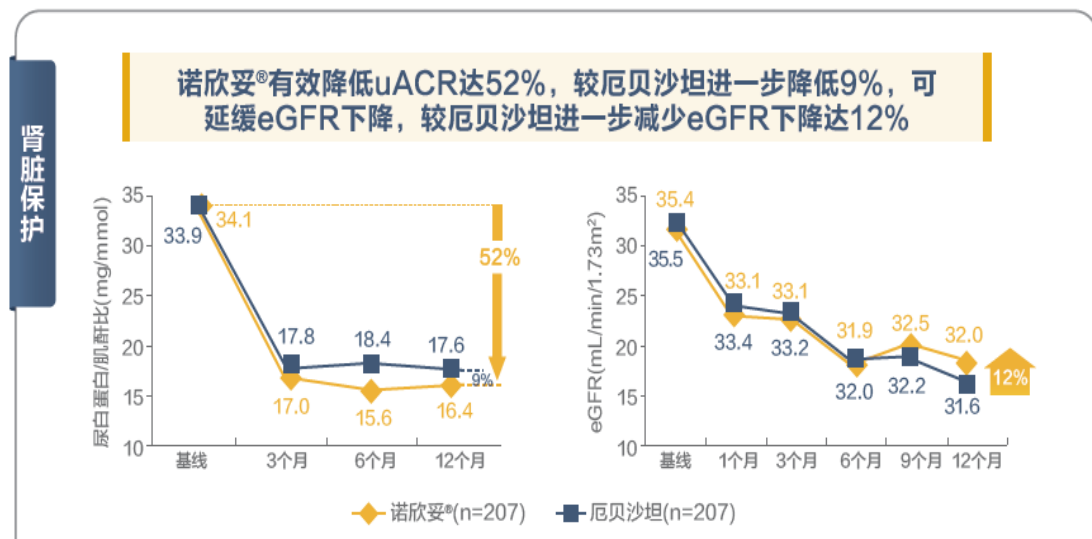


*P < 0.01, **P < 0.0001 vs 基线

PICXEL：高血压合并左室肥厚患者，N=556，
培哚普利/呋达帕胺 vs 依那普利，治疗1年

高血压合并2型糖尿病和蛋白尿患者，百普乐显著减少蛋白尿

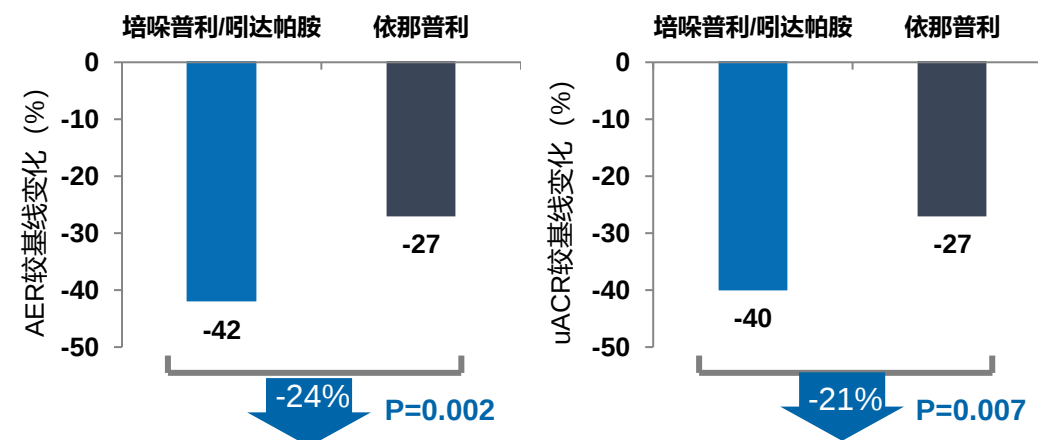
UK HARP-III研究：诺欣妥®更佳肾保护，有效降低uACR，延缓eGFR下降，带来长期获益¹



中重度慢性肾病患者，N=414，
沙库巴曲/缬沙坦 vs 厄贝沙坦，治疗12个月

PREMIER研究：培哚普利/缬达帕胺减少蛋白尿，保护肾脏²

培哚普利/缬达帕胺有效降低AER达42%，较依那普利进一步降低24%；
有效降低uACR达40%，较依那普利进一步降低21%

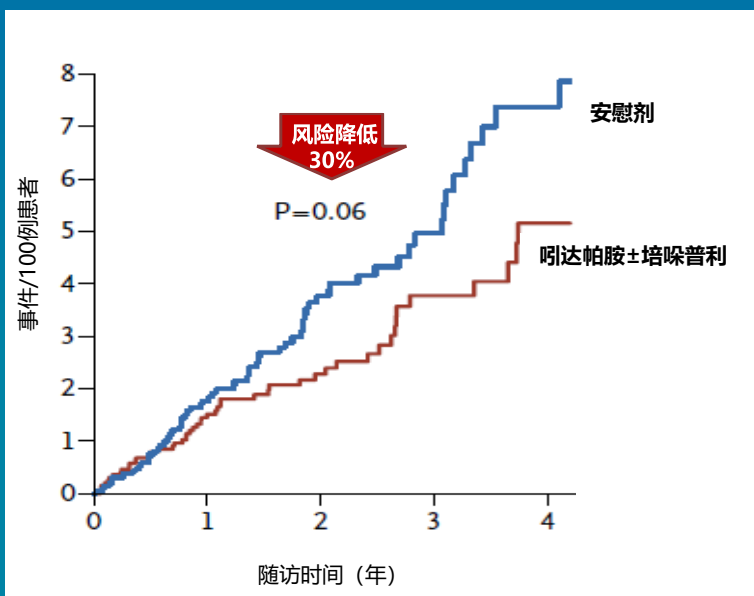


高血压合并2型糖尿病和蛋白尿患者，N=457，
培哚普利/缬达帕胺 vs 依那普利，治疗1年

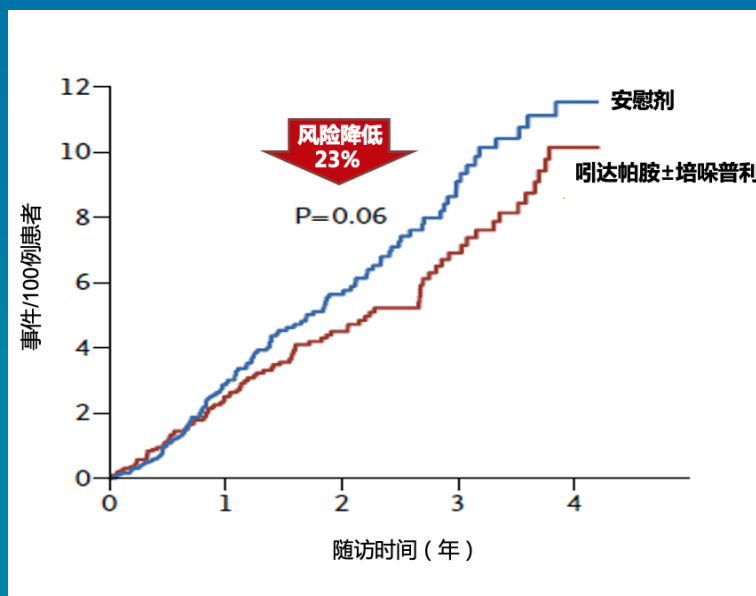
uACR: 尿白蛋白/肌酐比值 AER: 尿白蛋白排泄率

HYVET研究：对于老老年高血压患者， 培哚普利/吲达帕胺显著降低卒中、心血管死亡和全因死亡风险

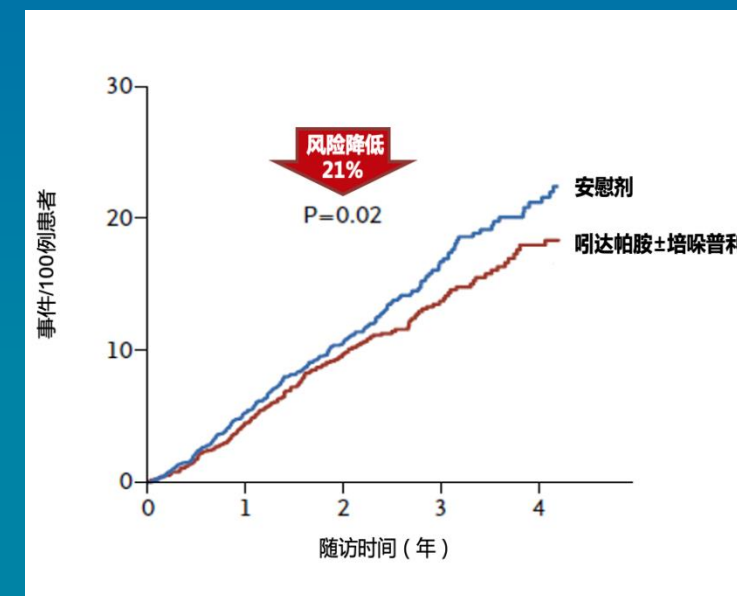
主要终点(致死或非致死性卒中)
风险降低30%



心血管死亡风险降低23%



全因死亡风险降低21%



年龄≥80岁且SBP持续≥160mmHg的患者，n=3845，吲达帕胺±培哚普利 vs 安慰剂，中位随访1.8年

用法用量：百普乐® vs. 诺欣妥®

百普乐®
培哚普利4mg+缬沙坦1.25mg

用于成人原发性高血压的治疗

每日一片，最好在清晨餐前服用。

肾功能不全患者：定期监测肌酐和血钾水平。

肌酐清除率	剂量调整
≥60毫升/分钟	无需调整剂量
30-60毫升/分钟	推荐以适当剂量的药物自由组合开始治疗
<30毫升/分钟	禁止使用本品

价格 (RMB/片) : 3.80

诺欣妥®
沙库巴曲缬沙坦
Entresto®

高血压



- 推荐起始剂量为200 mg Qd，剂量可增加至400 mg Qd

心衰



- 推荐起始剂量为100mg Bid
- 对于100mmHg ≤SBP < 110 mmHg的患者，起始剂量为50mg Bid
- 每2至4周倍增一次，直至达到200mg Bid
- SBP < 100 mmHg的患者，需慎重，注意监测血压变化
- 如果从ACEI转换成本品，必须在停止ACEI治疗至少36小时之后才能开始应用本品

价格 (RMB/片) : 5.18

小结

- 结构：共晶体结构也是经口服分解后起效，并非作为一个整体起效，与SPC无差异
- 机制：不同于百普乐中ACEI成分，诺欣妥两成分均能升高具有有害作用的血管紧张素II和AT2水平；诺欣妥中沙库巴曲同时具有扩张和收缩血管作用，而百普乐中吲达帕胺具有三重机制协同扩血管
- 降压：对于新诊断/二级及以上/老年高血压患者，百普乐可强效降压，且24小时平稳降压
- 保护：百普乐具有卓越的心脏、肾脏和血管保护作用，且对于老老年高血压患者，显著降低卒中、心血管死亡和全因死亡风险

CONFIDENT
IN OUR FUTURES