

- a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2016, 134 (13): e282–293. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000435.
- [21] Kang G, Banerjee D. Neprilysin inhibitors in cardiovascular disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19 (2): 16. DOI: 10.1007/s11886-017-0827-0.
- [22] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: The PARAMETER Study[J]. *Hypertension*, 2017, 69 (3): 411–420. DOI: 10.1161/hypertensionaha.116.08556.
- [23] Fala L. Entresto (sacubitril/valsartan): first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2015, 8(6): 330–334.
- [24] Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist–neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10): 1029–1041. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
- [25] Lipi G, Sanchis-Gomar F. Monitoring B-type natriuretic peptide in patients undergoing therapy with neprilysin inhibitors. An emerging challenge?[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219: 111–114. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.019.

(收稿日期: 2017-05-09)

(编辑: 卢芳)

## 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂专栏

### 沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点

刘岳, 汪芳

**摘要** 沙库巴曲缬沙坦是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 类药物, 通过对阻滞血管紧张素 II 受体和抑制脑啡肽酶, 发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和促尿钠排泄等作用。本文就沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点进行简单的阐述。

**关键词** 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 药代动力学; 药效学

沙库巴曲缬沙坦是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 类药物, 主要由缬沙坦和沙库巴曲按 1:1 的比例结合而成。不过二者并非简单地混合, 而是以钠盐复合物的形式存在<sup>[1-3]</sup>。其中沙库巴曲是一种脑啡肽酶 (NEP) 抑制剂前体药物。其最小晶体结构是由阴离子部分 (6 个分子的沙库巴曲和 6 个分子的缬沙坦)、阳离子部分 (18 个钠盐) 和 15 个分子的水组成 (图 1)<sup>[2]</sup>。

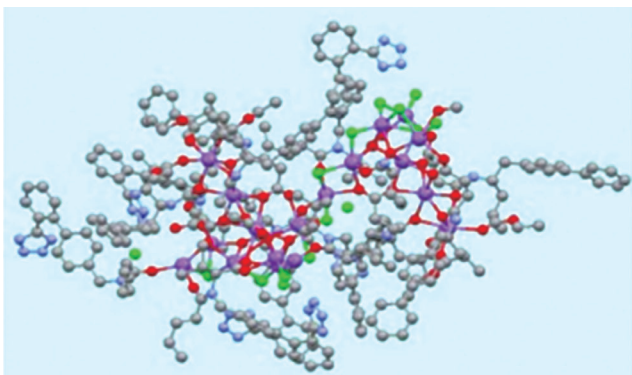


图 1 沙库巴曲缬沙坦分子结构

沙库巴曲缬沙坦通过阻滞血管紧张素 II 受体和抑制 NEP, 发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和促尿钠排泄等作用。目前沙库巴曲缬沙坦有 50 mg (沙库巴曲 24 mg/缬沙坦 26 mg)、100 mg (沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg)、200 mg (沙库巴曲 97 mg/缬沙坦 103 mg) 三种剂型。

基于多项临床试验, 美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) / 美国心力衰竭协会 (HFSA) 联合发表的《2016 年心力衰竭新型药物治疗指南更新》已经把沙库巴曲缬沙坦作为心力衰竭治疗的 I 类推荐<sup>[4]</sup>, 建议纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级 II 级或 III 级的射血分数降低的患者, 若血压水平能耐受目标剂量的血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB), 应更换为 ARNI; 为了能获得更好的预后, 也可以起始治疗就使用 ARNI。

#### 1 沙库巴曲缬沙坦的药代动力学特点

##### 1.1 吸收和利用

沙库巴曲缬沙坦是薄膜糖衣片, 可在体内分解为完全独立的缬沙坦和沙库巴曲两部分。沙库巴曲在体内很快在肝脏被羧酸酯酶 (CES-1) 分解成 LBQ657<sup>[3,5]</sup>。LBQ657 是沙库巴曲唯一的代谢产物<sup>[6]</sup>。食物对沙库巴曲缬沙坦在人体中暴露量没有显著影响<sup>[7]</sup>, 故餐前餐后均可服用, 口服沙库巴曲缬沙

作者单位: 100730 北京市, 北京医院 临床试验研究中心 (刘岳), 心血管内科 (汪芳)

通讯作者: 汪芳 Email: bjh\_wangfang@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2018) 02-0198-03 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.02.022

坦的生物利用度  $\geq 60\%$ , 可很快被吸收。

在健康志愿者(白种人为主)中进行的沙库巴曲缬沙坦单次给药剂量递增试验中<sup>[2]</sup>, 单次口服 200 mg、600 mg、900 mg、1200 mg 后, 沙库巴曲缬沙坦代谢产物的达峰时间( $T_{\max}$ )分别为: 沙库巴曲 0.5~1.1 h, LBQ657 1.9~3.5 h, 缬沙坦 1.7~2.2 h。沙库巴曲的药-时曲线下面积(AUC)随着给药浓度的升高而升高, 而药峰浓度( $C_{\max}$ )值仅在 200~900 mg 剂量范围内随着给药浓度的升高而升高。LBQ657 的 AUC 和  $C_{\max}$  均随给药浓度的升高而升高。缬沙坦的 AUC 和  $C_{\max}$  与给药剂量呈线性关系。

沙库巴曲缬沙坦多次给药剂量递增试验<sup>[2]</sup>中, 对健康志愿者(白种人为主)连续给予 14 天的 50 mg qd、100 mg qd、600 mg qd、900 mg qd, 其代谢产物的  $T_{\max}$  分别为: 沙库巴曲 0.6~0.9 h, LBQ657 1.8~2.7 h, 缬沙坦 1.6~4.9 h。对比沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的 AUC 和  $C_{\max}$  未见循环累积。

一项在日本人群中进行的试验<sup>[7]</sup>, 志愿者分别单次服用沙库巴曲缬沙坦 20 mg、80 mg、200 mg、400 mg 或 600 mg, 沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的  $T_{\max}$  分别为 0.5~1.0 h、2.0~3.0 h 和 1.3~2.0 h, 沙库巴曲、LBQ657 的 AUC 和  $C_{\max}$  随着给药浓度的升高而升高。一项在中国人群中进行的试验<sup>[8]</sup>, 予志愿者单次沙库巴曲缬沙坦(50 mg、100 mg、200 mg 或 400 mg)口服, 沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的  $T_{\max}$  分别为 0.5~1.25 h、2.00~3.00 h 和 1.50~2.50 h, AUC<sub>(0-las)</sub> 和  $C_{\max}$  随着给药剂量的增加而增加, 其中沙库巴曲和缬沙坦血浆暴露量与给药剂量呈线性关系。

### 1.2 分布

沙库巴曲缬沙坦血浆蛋白结合率高(94%~97%)<sup>[9]</sup>。缬沙坦的表观分布容积 75 L、沙库巴曲 103 L。内啡肽酶是参与  $\beta$  淀粉样蛋白降解的酶之一, 而  $\beta$  淀粉样蛋白证实与阿尔茨海默病相关。理论上, LBQ657 作为一种内啡肽酶抑制剂可以升高  $\beta$  淀粉样蛋白的浓度, 但已有临床试验证明, 健康志愿者口服沙库巴曲缬沙坦后, 脑脊液中的  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 和 1-40 的浓度较安慰剂没有升高, LBQ657 在脑脊液中浓度很低, 暴露量仅为血浆的 0.28%<sup>[10]</sup>。

### 1.3 代谢

体外实验证明沙库巴曲缬沙坦没有或者仅有很小的细胞色素氧化酶(CYP)抑制作用<sup>[9]</sup>。而阿托伐他汀经 CYP450 代谢, 经有机阴离子转运多肽(OATP)1B1 和 OATP1B3 被摄取利用<sup>[11]</sup>, 因此推测沙库巴曲缬沙坦和阿托伐他汀联用是安全的。已有临床试验证明缬沙坦和他汀类药物没有药物相互作用<sup>[12]</sup>, 并有临床试验进一步证实了沙库巴曲缬沙坦和阿托伐他汀联用是安全的<sup>[13]</sup>。

一项在中国健康男性中进行的阿托伐他汀和沙库巴曲缬沙坦药物相互作用的研究, 第一周期口服沙库巴曲缬沙坦 200 mg bid, 共 5 天, 第二周期口服阿托伐他汀 80 mg qd 4 天, 第三周期沙库巴曲缬沙坦 200 mg qd 联合阿托伐他汀 80 mg qd 共 5 天, 然后检测沙库巴曲缬沙坦(缬沙坦、沙库巴曲、LBQ657)和阿托伐他汀及其代谢产物的浓度, 结果证明两者联用时阿托伐他汀不影响沙库巴曲缬沙坦的代谢, 而阿托伐他汀及其代谢物的  $C_{\max}$  升高 2 倍, 但 AUC 增加小于 1.3 倍, 推测是因为沙库巴曲缬沙坦加快了阿托伐他汀的吸收而没有影响其清除排泄造成的。不良事件没有因为阿托伐他汀  $C_{\max}$  的

增加而增加。因此沙库巴曲缬沙坦 200 mg bid 联合阿托伐他汀 80 mg qd 是安全的<sup>[13]</sup>。

还有临床试验证明沙库巴曲缬沙坦 400 mg qd 与氢氯噻嗪 25 mg qd、氨氯地平 10 mg qd 或者卡维地洛 25 mg bid 联用未见药物相互作用, 因此沙库巴曲缬沙坦 400 mg qd 与上述药物联用是安全的<sup>[14]</sup>。

### 1.4 排泄

在健康志愿者(白种人为主)中进行的沙库巴曲缬沙坦单次给药剂量递增试验中, 沙库巴曲缬沙坦代谢产物的半衰期分别为: 缬沙坦 8.9~16.6 h, 沙库巴曲 1.1~3.6 h, LBQ657 9.9~11.1 h<sup>[2]</sup>。在一项日本人群中进行的试验<sup>[7]</sup>, 志愿者分别单次口服沙库巴曲缬沙坦 20 mg、80 mg、200 mg、400 mg 或 600 mg, 沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的半衰期分别为 0.9~3.4 h、12.1~15.9 h 和 11~18.9 h, 血浆清除率(CL/F)分别为 37 692~49 141 ml/h、1 150~1 394 ml/h 和 3 820~8 349 ml/h。在一项中国人群中进行的试验中, 受试者分别单次给予沙库巴曲缬沙坦 50 mg、100 mg、200 mg 或 400 mg, 然后进行药代动力学参数的测定, 沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的半衰期分别为 0.89~1.35 h、8.57~9.24 h 和 5.33~7.91 h<sup>[8]</sup>。

放射性核素示踪研究中显示: 单次口服沙库巴曲缬沙坦 200 mg, 51.7%~67.8% 经尿液排泄, 36.9%~48.3% 经粪便排泄。约 52%~68% 的沙库巴曲以 LBQ657 的形式经尿液排泄, 32%~41% 的沙库巴曲以 LBQ657 的形式经粪便排泄。仅有 < 3% 沙库巴曲以原型的形式在尿液及粪便中被收集到<sup>[9]</sup>。

### 1.5 沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦的生物等效性研究

在健康志愿者中进行的沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦的生物等效性试验中, 口服缬沙坦 320 mg 和沙库巴曲缬沙坦 400 mg(含缬沙坦 206 mg), 沙库巴曲缬沙坦中的缬沙坦生物利用度更高, 两者的缬沙坦血浆浓度相似, 缬沙坦的暴露量符合生物等效性标准(AUC 和  $C_{\max}$ ), 缬沙坦的  $T_{\max}$  平均为 4 h, 沙库巴曲缬沙坦的  $T_{\max}$  平均为 2 h, 两者平均半衰期相似, 约 18 小时。沙库巴曲缬沙坦 50 mg(24/26 mg)、100 mg(49/51 mg)、200 mg(97/103 mg)中的缬沙坦分别和缬沙坦 40 mg、80 mg、160 mg 相当<sup>[2]</sup>。

## 2 沙库巴曲缬沙坦的药效学特点

健康受试者口服沙库巴曲缬沙坦剂量递增试验中, 连续给药 12 天后测量反映 NEP 抑制作用的环磷酸鸟苷(cGMP)水平, 以及反映肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)系统抑制作用的肾素活性、血管紧张素 II 水平均显著升高<sup>[2]</sup>。其中 200 mg 剂量(临床推荐剂量)组 24 h 平均 cGMP 最大增加 40%。在所有剂量组中, cGMP 浓度在给药后 4 h 均显著升高, 其中 600 mg 和 900 mg 剂量组中在给药后 12 h 仍有升高, 在给药后 24 h 回到基线水平。沙库巴曲缬沙坦可以提高心力衰竭患者血浆 B 型利钠肽(BNP)的浓度, 但是不影响 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)的浓度, 故服用沙库巴曲缬沙坦应该监测 NT-proBNP 以了解病情, 而不是监测 BNP<sup>[15]</sup>。在 II 期临床试验中, 相比缬沙坦, 沙库巴曲缬沙坦可以显著降低患者 NT-proBNP 水平<sup>[16]</sup>。

### 3 小结

总结国内外的临床试验结果, 在健康志愿者中连续给予沙库巴曲缬沙坦药 14 天是安全的。沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的  $T_{\max}$  分别为 0.5~1.25 h、1.8~3.5 h 和 1.50~4.9 h, 半衰

期分别为 0.89~3.4 h, 8.57~15.9 h 和 5.33~18.9 h。沙库巴曲缬沙坦主要经尿液排泄。沙库巴曲缬沙坦对 CYP 酶基本没有影响,一般不与经过 CYP 酶代谢的药物发生药物相互作用。主要药效学指标(cGMP、血浆肾素和血管紧张素 II)均在给药后 4 h 升高。沙库巴曲缬沙坦可以显著降低心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平。

#### 参考文献

- [1] Bloch MJ, Basile JN. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2010, 12(10): 809-812. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00358.x.
- [2] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(4): 401-414. DOI: 10.1177/0091270009343932.
- [3] Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure[J]. Drug Discov Today Ther Strateg, 2012, 9(4): e131-e139.
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 1476-1488. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.
- [5] Shi J, Wang X, Nguyen J, et al. Sacubitril is selectively activated by carboxylesterase 1 (CES1) in the liver and the activation is affected by CES1 genetic variation[J]. Drug Metab Dispos. 2016, 44(4): 554-559. DOI: 10.1124/dmd.115.068536.
- [6] Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(5): 584-598. DOI: 10.1038/clpt.2012.163.
- [7] Akahori M, Ayalasomayajula S, Langenickel T, et al. Pharmacokinetics after single ascending dose, food effect, and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696), an angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, in Healthy Japanese Subjects[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(3): 407-416. DOI: 10.1007/s13318-016-0354-1.
- [8] Han Y, Ayalasomayajula S, Pan W, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of sacubitril/valsartan (LCZ696) After single-dose administration in healthy chinese subjects[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(1): 109-116. DOI: 10.1007/s13318-016-0328-3.
- [9] Flarakos J, Du Y, Bedman T, et al. Disposition and metabolism of [C] Sacubitril/Valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects[J]. Xenobiotica, 2016, 46 (11): 986-1000. DOI: 10.3109/00498254.2015.1014944.
- [10] Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- $\beta$  concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81(5): 878-890. DOI: 10.1111/bcp.12861.
- [11] Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(5): 584-598. DOI: 10.1038/clpt.2012.163.
- [12] Sunkara G, Reynolds CV, Pommier F, et al. Evaluation of a pharmacokinetic interaction between valsartan and simvastatin in healthy subjects[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(3): 631-640. DOI: 10.1185/030079906X167471.
- [13] Ayalasomayajula S, Pan W, Han Y, et al. Assessment of drug-drug interaction potential between atorvastatin and LCZ696, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy chinese male Subjects[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(2): 309-318. DOI: 10.1007/s13318-016-0349-y.
- [14] Hsiao HL, Langenickel TH, Greeley M, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction assessment between LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, and hydrochlorothiazide, amlodipine, or carvedilol[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2015, 4(6): 407-417. DOI: 10.1002/cpdd.183.
- [15] Semenov AG, Katrukha AG. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: the N-terminal part does matter[J]. Clin Chem, 2016, 62(4): 617-622. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254524.
- [16] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet, 2012, 380(9851): 1387-1395. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.

(收稿日期:2017-05-09)

(编辑:卢芳)

### 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂专栏

#### PARADIGM-HF 研究设计解读

张宇辉, 张健

**摘要** 慢性心力衰竭的治疗自 20 世纪 90 年代以来已有重大的转变: 从旨在改善短期血液动力学状态转变为长期的修复性策略, 以改变衰竭心脏的生物学性质; 从采用强心、利尿、扩血管药物转变为神经内分泌抑制剂。依那

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心力衰竭中心  
通讯作者: 张健 Email: 392319235@qq.com  
中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2018) 02-0200-03 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.02.023