坎地氢噻降压及靶器官保护应用 中国专家共识

北京高血压防治协会,江苏省医学会高血压分会

高血压是最常见的慢性疾病,也是心脑血管疾病最主要的危险因素。中国高血压调查(Chinese hypertension survey, CHS)^[1]发现,2012—2015年中国年龄 ≥ 18 岁居民高血压粗患病率为27.9%,估计中国成人高血压患病人数为2.45亿。正常高值血压粗检出率为39.1%,估计全国正常高值血压者有4.35亿。《中国高血压防治指南(2018年修订版)》指出降压治疗的主要目标是血压达标,以期降低心脑血管疾病的发病和死亡危险^[2]。多数高血压患者需两种或两种以上降压药联合治疗,才能使血压达目标值。降压治疗的获益主要依赖于血压的长期达标。单片复方制剂(single-pill combination, SPC)可显著提高药物的依从性、持久性。近年,血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blockers, ARB)与噻嗪类利尿剂氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide, HCTZ)组成的SPC广泛用于治疗高血压,积累了大量研究证据和应用经验^[3]。坎地氢噻是由坎地沙坦与氢氯噻嗪组成的SPC,降压效果强,可有效预防靶器官损害,有良好的耐受性及依从性。为进一步规范和推动坎地氢噻在降压及靶器官保护中的合理应用,共识编写委员会组织撰写了本共识。

1 作用机制

坎地沙坦可选择性地阻断血管紧张素II与多种器官组织(如血管平滑肌和肾上腺)中的血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R)结合;并激活血管紧张素II 2型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT₂R),从而降低外周血管阻力,抑制交感神经系统和增强水钠排泄;坎地沙坦还具有部分直接激活缓激肽释放酶的作用,促使缓激肽释放。长期使用坎地沙坦治疗具有逆转左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、改善胰岛素抵抗和减少蛋白尿等作用。

坎地沙坦的结构中有一个咪唑环,以及一个含有酯基的脂肪链,这种结构使得坎地沙坦具有良好的生

物利用度和稳定性。坎地沙坦的独特化学结构使它与AT₁R结合的位点数最多^[4],达4个位点,而氯沙坦是2个,缬沙坦是3个。在6种ARB中,坎地沙坦与AT₁R结合亲和力最高^[5],与AT₁R结合更紧密,而解离速度更缓慢,使其作用时间更长,因此能持久阻断血管紧张素II与AT₁R结合,从而强效、持久、平稳降压,改善血管内皮和心肾功能,并改善糖代谢。

氢氯噻嗪是一种噻嗪类利尿剂,氢氯噻嗪早期通过阻滞肾远曲小管上皮细胞的Na⁺-Cl⁻同向转运,增加尿钠排泄、减少血容量、减少心输出量而起到降压作用。给药6~8周后血容量、心输出量恢复至服药前水平,而血管阻力持续下降。血管阻力持续下降的可能机制包括:①通过抑制Rho激酶的活性使血管平滑肌细胞钙减少,进而血管阻力持续下降;②通过增加血管平滑肌细胞内pH值使钾钙离子通道激活,血管阻力下降^[6];③促进前列腺素、内皮细胞驱动松弛因子释放,使血管阻力持续下降。

坎地沙坦与氢氯噻嗪联用,增加坎地沙坦的降压效应,并减少氢氯噻嗪对肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的不良影响,还可减少氢氯噻嗪对糖脂代谢、血钾的不利影响。

2 药代动力学

坎地沙坦和氢氯噻嗪合并使用时,对其中任何一种成分的药代动力学特征没有明显影响。坎地沙坦酯经胃肠道吸收后迅速完全地酯解为有生物活性的坎地沙坦,坎地沙坦的血浆半衰期为4~9 h^[7]。坎地沙坦主要经尿和粪便(经胆汁)以原型排泄,其次经肝脏代谢由O-脱己基作用形成非活性的代谢产物。坎地沙坦血浆蛋白结合率很高(>99%),几乎不通过血脑屏障,但可通过胎盘屏障分布到胎儿体内。坎地沙坦可通过哺乳大白鼠的乳汁排泄。

氢氯噻嗪长期服用时的血浆半衰期为8~15 h^[8]。氢氯噻嗪迅速经肾清除,口服给药24 h后,61%以原型消除。氢氯噻嗪能通过胎盘屏障但不能通过血脑屏障,可经乳汁排泄。

中国健康人体内试验结果提示^[9],坎地氢噻在体

内药物浓度达到稳态后,药时曲线下面积和最大血药浓度的波动均较小。自身交叉对照试验结果显示^[10],国人健康受试者单次空腹或餐后服用坎地氢噻,与原研药相比,具有生物等效性,安全性相当。

3 临床研究

一项探究坎地沙坦与氢氯噻嗪不同剂量组合临床疗效的研究发现^[11],坎地氢噻(16/12.5 mg)治疗轻中度高血压患者的降压疗效优于坎地沙坦单药或氢氯噻嗪单药。与安慰剂对比,坎地沙坦(16 mg)组血压下降 7.6/4.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),氢氯噻嗪(12.5 mg)组血压下降 4.5/2.1 mmHg,坎地氢噻(16/12.5 mg)组血压下降 13.3/7.4 mmHg。

3.1 降压疗效 坎地氢噻(16/12.5 mg)降压疗效与双倍剂量的氨氯地平(10 mg)相当^[12],不良反应发生率更低。在一项随机、双盲、多中心的平行对照研究中,轻中度高血压患者 101 例服用坎地氢噻(16/12.5 mg)12 周后,血压平均下降 15.4/11.9 mmHg,102 例服用氨氯地平(10 mg)治疗 12 周后,血压平均下降 15.7/12.0 mmHg,两组降压幅度相当,差异无统计学意义,坎地氢噻组因不良反应中断治疗率为 1%,而氨氯地平组因不良反应中断治疗率为 12.7%。

坎地沙坦氢氯噻嗪与氯沙坦氢氯噻嗪对比(candesartan/HCTZ versus losartan/HCTZ, CARLOS)研究^[13]显示,未经治疗或血压未得到有效控制的中重度原发性高血压患者治疗 6 周后,末次服药后 24 h,坎

地氢噻(16/12.5 mg)组血压下降 32.2/21.1 mmHg,氯沙坦氢氯噻嗪(50/12.5 mg)组血压下降 23.8/14.9 mmHg,见表 1。末次服药后 48 h,坎地氢噻组血压下降 25.6/16.4 mmHg,氯沙坦/氢氯噻嗪组血压下降 9.2/4.2 mmHg。坎地氢噻及氯沙坦氢氯噻嗪坐位舒张压 ≤ 90 mmHg 或较基线血压降幅超过 10 mmHg 患者的比例,在 24 h 后分别为 98% 和 79%,48 h 后分别为 84% 和 18%。坎地氢噻的长效降压效果显示,漏服一次也能保持血压平稳^[14]。

动态血压监测研究发现^[15],坎地氢噻对轻中度原发性高血压患者有更好的降压作用,较坎地沙坦单药组降压幅度更大,持续时间更长,控制血压更平稳;动态血压平均下降幅度日间 $>$ 全天 $>$ 夜间,收缩压 $>$ 舒张压。坎地氢噻组服药前后全天、日间、夜间平均血压(收缩压/舒张压)分别下降(15.86 $\pm$ 8.24)/(8.75 $\pm$ 6.23)、(17.04 $\pm$ 9.60)/(10.00 $\pm$ 6.87)、(14.61 $\pm$ 9.92)/(7.64 $\pm$ 7.57) mmHg;坎地沙坦组分别下降(5.15 $\pm$ 7.67)/(4.44 $\pm$ 4.59)、(6.70 $\pm$ 7.12)/(5.26 $\pm$ 4.49)、(4.11 $\pm$ 10.78)/(3.52 $\pm$ 6.47) mmHg。谷峰比值(收缩压/舒张压)在坎地氢噻组分别为 99.36%(19.16/19.28 mmHg)、87.36%(10.14/11.61 mmHg),坎地沙坦组分别为 54.42%(7.30/13.41 mmHg)、64.86%(6.43/9.91 mmHg)。血压平滑指数(收缩压/舒张压)在坎地氢噻组为 4.53/3.91,坎地沙坦组为 1.29/1.52,表明坎地氢噻比坎地沙坦单药的降压作用更平稳。

表 1 坎地氢噻降压疗效研究

研究	入选人群	研究药物	对照药物	研究组例数	血压降幅(mmHg)	
					研究组	对照组
CARLOS	中重度高血压患者	坎地氢噻 16/12.5 mg	氯沙坦氢氯噻嗪 50/12.5 mg	81	32.2/21.1	23.8/14.9
CANDIA	轻中度高血压患者	坎地氢噻 16/12.5 mg	氨氯地平 10 mg	95	15.4/11.9	15.7/12.0
CHILI T2D	轻中重度高血压伴 2 型糖尿病及微量白蛋白尿患者	坎地氢噻 16/12.5 mg	无	4 110	27.1 $\pm$ 14.4/13.1 $\pm$ 9.5	($P < 0.001$)
CHUPH ^[16]	中度高血压患者,高危或很高危	坎地氢噻 32/25 mg	安慰剂	3 390	32.3 $\pm$ 15.8/16.1 $\pm$ 10.2	($P < 0.001$)
CHILI CU Soon ^[17]	中度高血压患者,高危	坎地氢噻 16/12.5 mg	安慰剂	4 131	30.4/14.7	

注:CARLOS 为坎地氢噻和氯沙坦氢氯噻嗪对比;CANDIA 为坎地沙坦加利利尿剂组合与氨氯地平对比(candesartan and diuretic vs amlodipine in hypertensive patients);CHILI T2D 为坎地氢噻在合并 2 型糖尿病和微量白蛋白尿患者中的应用;CHILI CU Soon 为坎地氢噻在先前血压未控制患者中的应用(a fixed-dose combination of candesartan and hydrochlorothiazide in previously uncontrolled hypertensive patients);CHUPH 为坎地沙坦/氢氯噻嗪在未经筛选的高危或极高危风险患者中的应用(candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide in unselected patients with high or very high cardiovascular risk)。

3.2 靶器官保护 坎地氢噻在强效降压的同时,还可缓解心力衰竭症状,改善 LVH,降低新发糖尿病事件发生率^[18-19],减少糖尿病视网膜病变^[20],减少蛋白尿^[21],具有良好的肾脏保护作用等。

3.2.1 LVH 高血压是导致 LVH 发生的主要危险因素,积极管理高血压可有效预防或逆转 LVH。荟萃分析显示,ARB 逆转 LVH 的作用相对最强,左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)下降达

13%，而钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、利尿剂和 β 受体阻滞剂分别为11%、10%、8%和6%($P=0.004$)。ARB通过显著抑制凋亡蛋白Bax表达,抑制心肌细胞凋亡、逆转心肌肥厚^[22]。

研究显示,坎地沙坦不仅能显著降低血压,且能显著降低高血压患者的LVMI、左室内径、左室后壁厚度及室间隔厚度^[23]。高血压伴LVH患者服用坎地氢噻6月后,左心室质量由(236.0±12.3)g降至(205.0±11.8)g,优于坎地沙坦单药组^[24]。

3.2.2 慢性心力衰竭 坎地沙坦降低心房利钠肽、脑利尿钠肽水平,扩张血管、减轻水钠潴留等,有利于改善心力衰竭患者的血流动力学效应;通过降低心脏前后负荷,改善血管内皮功能,增加冠状动脉血液灌注,防止左心室重构等,改善左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)^[25]。2005年,美国食品药品监督管理局批准了坎地沙坦治疗心力衰竭的适应证^[26]。2023年中国心力衰竭指南推荐,坎地沙坦可减轻心力衰竭症状,提高心力衰竭患者生活质量,延长其存活率^[27]。

坎地沙坦治疗心力衰竭死亡率和发病率降低的评估(candesartan in heart failure assessment of mortality and morbidity, CHARM)研究是针对高血压伴心力衰竭患者的大型、随机、双盲、多中心研究^[28],结果显示坎地沙坦降低了有症状心力衰竭患者的猝死和死于心力衰竭恶化的患者数,这一降低对收缩功能不全的患者最明显。CHARM-Overall研究^[29]纳入7 599例心力衰竭患者,主要终点为心血管疾病死亡率或因心力衰竭加重的住院率,应用坎地沙坦的起始剂量为4~8 mg,每日1次,如患者耐受,每2周剂量增加1倍,直至目标剂量32 mg或患者不耐受;结果显示与安慰剂比较,坎地沙坦明显降低主要终点事件发生率(33%比40%, $P<0.001$);治疗组因心力衰竭加重的住院率为20.4%,对照组为28.2%($P<0.001$)。在CHARM-preserved研究中^[30],治疗组1 514例患者服用坎地沙坦治疗,对照组1 509例患者服用安慰剂,平均随访36.6月后,治疗组心力衰竭住院率明显降低(15%比19%, $P=0.017$)。在CHARM-alterative研究中^[25],治疗组1 013例患者服用坎地沙坦治疗,对照组1 015例患者服用安慰剂,随访33.7月后,治疗组心血管疾病死亡或因心力衰竭住院事件发生率降低(33%比40%, $P<0.001$)。

利尿剂是心力衰竭患者标准治疗中必不可少的部分,合理使用利尿剂是心力衰竭药物治疗的基础。对于伴有容量超负荷证据的心力衰竭患者均推荐使用利

尿剂减轻容量超负荷,改善心力衰竭症状。

因此,尽管没有直接关于坎地氢噻的研究,但在坎地沙坦基础上,加用氢氯噻嗪,可以更有效改善心力衰竭患者的症状及预后,高血压合并心力衰竭患者可优选坎地氢噻治疗。

3.2.3 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)

高血压是CKD的常见病因和并发症^[31]。诸多指南推荐,如无禁忌证,CKD患者首选RAS抑制剂;单一降压药通常难以控制血压,需用两种以上药物联合治疗。

RAS抑制剂的优化剂量方案是常规剂量的2倍,除增加降压效果外,还可减少蛋白尿、延缓肾功能进展,减少患者死亡率^[32]。全球改善肾脏病预后组织指南^[33]推荐,即使无高血压,在免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)肾病、膜性肾病等慢性肾炎中早期应用双倍剂量RAS抑制剂6月以上,可降低蛋白尿。不合并高血压的糖尿病肾病蛋白尿也是双倍剂量RAS抑制剂的重要适应证。

坎地沙坦在日本的抗高血压生存评价(candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan, CASE-J)试验^[34]的亚组分析显示,1期、2期及3期的CKD合并高血压患者服用坎地沙坦与氨氯地平比较,其心脑血管事件的发生率相当(7.2%比7.6%, $P=0.698$);而4期CKD合并高血压患者服用坎地沙坦后,心脑血管事件发生率比服用氨氯地平组降低了55%,肾脏事件发生率降低81%。此外,坎地沙坦治疗组的新发糖尿病明显低于氨氯地平组。因而,在坎地沙坦基础上加用氢氯噻嗪是CKD合并高血压患者长期治疗的理想选择。

3.2.4 糖尿病 坎地沙坦和赖诺普利治疗微量白蛋白尿研究(the candesartan and lisinopril microalbuminuria study, CALM)证实^[35],高血压合并2型糖尿病患者服用坎地沙坦16 mg的降压效果与降微量白蛋白尿的效果与赖诺普利20 mg相当。

另有研究提示,高血压合并糖尿病患者服用坎地氢噻治疗24周后,不仅实现有效降压达标,而且对患者的糖脂代谢并无影响^[36]。坎地氢噻在合并2型糖尿病和微量白蛋白尿患者中的应用(candesartan cilexetil/HCTZ in type 2 diabetes and microalbuminuria, CHILI T2D)研究显示^[21],4 110例血压控制不达标的2型糖尿病患者在服用坎地氢噻(16.0/12.5 mg)12周后,血压由(158.5±14.2)/(92.5±9.1)mmHg下降了(27.1±14.4)/(13.1±9.5)mmHg;糖尿病合并重度高血压患者服用坎地氢噻后,降压效果更为显著,平均下降44.7/19.9 mmHg,微量白蛋白尿水平下降28%。坎地氢噻有很好的耐受性,4 110例患者中仅16例出现轻微不良反应。

3.2.5 脑卒中 坎地氢噻有预防脑卒中以及平稳降低脑卒中患者血压的作用^[37-39]。在老年人认知与预后研究(the study on cognition and prognosis in the elderly, SCOPE)中,使用坎地沙坦加氢氯噻嗪为基础的治疗改善高血压患者脑卒中发生率的效果明显优于单用坎地沙坦组^[40];4 964例70~89岁的高血压患者平均随访3.7年,坎地沙坦组患者非致死性脑卒中事件发生率下降27.8%,所有脑卒中事件发生率下降23.6%;1 518例单纯收缩期高血压患者服用坎地氢噻组脑卒中相对风险度下降42%($P=0.049$)^[41]。

3.2.6 其他 坎地沙坦酯治疗急性脑卒中幸存者疗效评估(evaluation of acute candesartan cilexetil ther-

apy in stroke survivors, ACCESS)研究^[42]是一项多中心、前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究,纳入研究患者342例,治疗组(175例)给予坎地沙坦治疗,对照组(167例)给予安慰剂,坎地沙坦组治疗1年心脑血管事件发生率显著低于安慰剂组($P=0.026$)。心脏结局预防评价试验3(heart outcomes prevention evaluation trial 3, HOPE-3)^[43]显示,坎地氢噻联合瑞舒伐他汀治疗可显著降低患者的心血管风险,见表2。另有研究表明,坎地氢噻可改善运动耐量、提高生活质量^[44];对于高血压合并2型糖尿病患者,服用坎地沙坦1年后,不仅血压得到有效控制,而且大动脉的弹性系数及全身动脉顺应性均得到改善^[45]。

表2 坎地氢噻减少心脑血管事件,降低蛋白尿,减少脑卒中事件等靶器官保护相关研究

研究	入选人群	研究药物	对照药物	研究组例数	主要研究终点	主要研究终点发生情况		
						治疗组或治疗后	对照组或治疗前	变化或差异
HOPE-3	中度高血压患者	坎地氢噻加安慰剂	安慰剂加安慰剂	3 176	心脑血管事件发生率	23.2%	26.5%	0.005
CHILI T2D	轻中重度高血压伴2型糖尿病及微量白蛋白尿患者	坎地氢噻	无	4 110	微量尿白蛋白		-28.8%	<0.001
CHILI Triple T	高血压患者合并多种心血管疾病危险因素	坎地氢噻	坎地沙坦	3 337	极高危患者比例	49.0%	52.9%	<0.001
					高危患者比例	31.0%	44.9%	<0.001
					中危患者比例	17.5%	2.5%	<0.001
					低危患者比例	2.2%	0.1%	<0.001
SCOPE	老年(70~89岁),中度高血压患者,MMSE评分 ≥ 24	坎地沙坦,21%患者联用氢氯噻嗪	安慰剂	754	心血管事件风险		-10.9%	0.19
					非致死性脑卒中发生率		-27.8%	0.04
					所有脑卒中发生率		-23.6%	0.056

注:HOPE-3为心脏结局预防评价试验3;CHILI T2D为坎地氢噻在合并2型糖尿病和微量白蛋白尿患者中的应用;CHILI Triple T为坎地氢噻与大剂量坎地沙坦单药治疗轻中度心血管风险患者疗效对比(candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk);SCOPE为老年人认知与预后研究;MMSE为简易精神状态评定量表(mini-mental state examination)。

4 安全性

坎地氢噻的主要成分坎地沙坦与氢氯噻嗪具有协同降压作用,且可互补减轻各自的不良反应,临床应用对血钾、血糖几乎无影响,具有良好的安全性。

5 坎地氢噻临床应用建议

5.1 适用人群

(1)1级高血压合并两种及以上心血管疾病危险因素者。

(2)2级及以上高血压初始治疗或单药治疗不达标者。

(3)高血压合并LVH、蛋白尿、2型糖尿病,或慢性心力衰竭、CKD、脑卒中的患者;

(4)老年高血压患者,高盐或盐敏感性高血压患者。

5.2 剂型及用法 坎地氢噻共有两种规格^[46],分别是8/12.5 mg,16/12.5 mg。其中,16/12.5 mg的常用剂量为每天1次,每次1片,最大剂量为每天1次,每次2片;8/12.5 mg的常用剂量为每天1次,每次1片,最大剂量为每天1次,每次4片^[47]。

5.3 注意事项 痛风、低钾血症、高钙血症、双侧肾动脉重度狭窄、CKD5期或妊娠及女性备孕期高血压患者禁用。

单侧肾动脉狭窄、血钾浓度 ≥ 5.5 mmol/L、衰弱老年患者、CKD4期及以下应慎用。

对合并高尿酸血症者,注意观察尿酸水平。必要时联合降尿酸药物治疗。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

《坎地氢噻降压及靶器官保护应用中国专家共识》委员会

通信作者:

王增武(中国医学科学院阜外医院)
卢新政(南京医科大学第一附属医院)

执笔专家:

卢新政(南京医科大学第一附属医院)

讨论专家(按姓氏首字母拼音排序):

鲍慧慧(南昌大学第二附属医院)
卜培莉(山东大学齐鲁医院)
陈鲁原(广东省人民医院)
陈晓平(四川大学华西医院)
陈源源(北京大学人民医院)
崔兆强(复旦大学附属中山医院)
冯颖青(广东省人民医院)
韩清华(山西医科大学第一医院)
胡立群(中国科学技术大学附属第一医院)
黄晶(重庆医科大学附属第二医院)
姜一农(大连医科大学附属第一医院)
李萍(南昌大学第二附属医院)
李勇(复旦大学附属华山医院)
刘敏(河南省人民医院)
卢新政(南京医科大学第一附属医院)
孔祥清(南京医科大学第一附属医院)
马根山(东南大学附属中大医院)
牟建军(西安交通大学第一附属医院)
商黔惠(遵义医科大学附属医院)
孙宁玲(北京大学人民医院)
孙跃民(天津医科大学总医院)
王继光(上海交通大学附属瑞金医院)
王胜煌(宁波大学附属第一医院)
王增武(中国医学科学院阜外医院)
谢良地(福建医科大学附属第一医院)
徐标(南京大学医学院附属鼓楼医院)
余静(兰州大学第二医院)
俞蔚(浙江大学医学院附属浙江医院)
袁洪(中南大学湘雅三医院)
张亮清(山西省心血管病医院)
张新军(四川大学华西医院)
张宇清(中国医学科学院阜外医院)
赵秋平(阜外华中心血管病医院)
周亚峰(苏州大学附属第一医院)

参考文献

- [1] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012 - 2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344-2356.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.
- [3] Borghi C, Wang J, Rodionov AV, et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hyper-
- [4] Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling [J]. *Life Sci*, 2009, 85(3/4):136-140.
- [5] Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302(2):237-243.
- [6] Rapoport RM, Soleimani M. Mechanism of thiazide diuretic arterial pressure reduction: the search continues [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:815.
- [7] Singh KD, Karnik SS. Structural perspectives on the mechanism of signal activation, ligand selectivity and allosteric modulation in angiotensin receptors: IUPHAR review 34 [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(18):4461-4472.
- [8] Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability [J]. *Hypertension*, 2004, 43(1):4-9.
- [9] 朱余兵, 邹建军, 钱薇, 等. 健康受试者口服复方坎地沙坦酯片 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(4):474-477.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 仿制药质量与疗效一致性评价 [EB/OL]. [2023-12-26]. <https://www.cde.org.cn/yzxpj/list-page/baccb6ea4350170164a8141548c32f2e>.
- [11] Cho M, Oh E, Ahn B, et al. Response surface analyses of anti-hypertensive effects of angiotensin receptor blockers and amlodipine or hydrochlorothiazide combination therapy in patients with essential hypertension [J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2023, 31(3):154-166.
- [12] Xie M, Tang T, Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(8):886-898.
- [13] Koenig W. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension: results of the CARLOS-study [J]. *Clin Drug Investig*, 2000, 19(4):239-246.
- [14] Mancia G, Dell'Oro R, Turri C, et al. Comparison of angiotensin II receptor blockers: impact of missed doses of candesartan cilexetil and losartan in systemic hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(10A):28S-34S.
- [15] 贾友宏, 明广华, 杨新春, 等. 无创性动态血压监测评价复方坎地沙坦酯片治疗原发性高血压患者的疗效 [J]. *中国循环杂志*, 2007, 22(6):447-450.
- [16] Bramlage P, Buhck H, Zemmrich C. Candesartan cilexetil 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg in unselected patients with high or very high cardiovascular risk: efficacy, safety, and metabolic impact [J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(4):241-249.
- [17] Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(1):33-54.
- [18] Khawaja Z, Wilcox CS. An overview of candesartan in clinical practice [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(8):975-982.
- [19] Capuano I, Buonanno P, Riccio E, et al. Randomized controlled

- trials on renin angiotensin aldosterone system inhibitors in chronic kidney disease stages 3-5: are they robust? A fragility index analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(20):6184.
- [20] Mancia G, Cha G, Gil-Extremera B, et al. Blood pressure-lowering effects of nifedipine/candesartan combinations in high-risk individuals: subgroup analysis of the DISTINCT randomised trial[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(3):178-188.
- [21] Ketelhut R, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide treatment in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the CHILI T2D study[J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(5):301-311.
- [22] 罗俊, 吕渠霞. 降压药物对心血管结构的逆转作用[J]. *心血管病学进展*, 1994, 15(3):140-143.
- [23] Kim HM, Hwang IC, Choi HM, et al. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1082008.
- [24] 王红军, 鞠芳, 潘华. 坎地沙坦酯联用氢氯噻嗪对高血压患者血压及左心室肥厚作用的观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2006, 14(7):558-559.
- [25] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):772-776.
- [26] Ripley TL, Chonlahan JS, Germany RE. Candesartan in heart failure[J]. *Clin Interv Aging*, 2006, 1(4):357-366.
- [27] Baguet JP, Barone-Rochette G, Neuder Y. Candesartan cilexetil in the treatment of chronic heart failure[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1):257-264.
- [28] Meredith PA. Candesartan cilexetil-a review of effects on cardiovascular complications in hypertension and chronic heart failure[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(7):1693-1705.
- [29] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):759-766.
- [30] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):777-781.
- [31] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [32] Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin aldosterone system inhibitor[J]. *Am J Manag Care*, 2015, 21(11):S212-S220.
- [33] Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3):559-569.
- [34] Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J study[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(6):505-512.
- [35] Sukhram SD, Zarini GG, Shaban LH, et al. Microalbuminuria and hypertension among immigrants with type 2 diabetes: a community-based cross-sectional study[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11):1777.
- [36] Zhang X, Zhao Q. Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(4):342-351.
- [37] Sandset EC, Jusufovic M, Sandset PM, et al. Effects of blood pressure-lowering treatment in different subtypes of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(3):877-879.
- [38] Mengden T, Uen S, Bramlage P. Management of hypertension with fixed dose combinations of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide: patient perspectives and clinical utility[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5:1043-1058.
- [39] Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2):II.
- [40] Rojas-Saunero LP, Hilal S, Murray EJ, et al. Hypothetical blood-pressure-lowering interventions and risk of stroke and dementia[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(1):69-79.
- [41] Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, et al. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5):CD004034.
- [42] Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors[J]. *Stroke*, 2003, 34(7):1699-1703.
- [43] Goff DC Jr, Cushman WC. Blood-pressure and cholesterol lowering in the HOPE-3 trial[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12):1194.
- [44] Brinkley DM Jr, Wang L, Yu C, et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition on morbidity and mortality during long-term continuous-flow left ventricular assist device support: an IMACS report[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(12):1605-1613.
- [45] Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(8):CD009096.
- [46] 江苏德源药业股份有限公司. 坎地氢噻片说明书[EB/OL]. [2023-12-26]. <https://zyp.yilianmeiti.com/instructions/102589.html>.
- [47] 高血压患者药物治疗管理路径编写委员会. 高血压患者药物治疗管理路径专家共识[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1):1-24.