

## 基于组分合理性分析高血压复方药物

郭姝姝<sup>1,2</sup>, 江海燕<sup>2</sup>, 范潇予<sup>2</sup>, 李万芳<sup>2,3</sup>, 包捷<sup>2,3</sup>, 马恩龙<sup>1#</sup>, 靳洪涛<sup>2,3,4\*</sup> (<sup>1</sup> 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016; <sup>2</sup> 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所新药安全评价研究中心, 北京 100050; <sup>3</sup> 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司, 北京 100176; <sup>4</sup> 国家药品监督管理局创新药物安全研究与评价重点实验室, 北京 102206)

**摘要:** **目的** 总结已上市的复方降压药并进行组分合理性分析, 探讨其成分组成及疗效评估, 为复方降压药的开发和创新提供参考。**方法** 检索国内外相关文献, 对已上市的复方药物及批准的药物联合治疗方案进行分析和归纳。**结果** 复方降压药借助多种作用机制, 显著改善药物依从性, 降低心血管风险, 并有效降低总体治疗成本。**结论** 复方降压药在治疗高血压中具有独特的优势, 是治疗高血压和伴随疾病的更优选择, 这将为复方药物的开发提供新的创新动力。

**关键词:** 高血压; 降压药; 复方制剂; 单片复方制剂; 药物开发; 联合治疗

## Rationality of compound drug components against hypertension

GUO Shushu<sup>1,2</sup>, JIANG Haiyan<sup>2</sup>, FAN Xiaoyu<sup>2</sup>, LI Wanfang<sup>2,3</sup>, BAO Jie<sup>2,3</sup>, MA Enlong<sup>1#</sup>, JIN Hongtao<sup>2,3,4\*</sup> (<sup>1</sup> School of Life Sciences and Biopharmaceutical Science, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; <sup>2</sup> New Drug Safety Evaluation Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; <sup>3</sup> Beijing Union-Genius Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd., Beijing 100176, China; <sup>4</sup> NMPA Key Laboratory for Safety Research and Evaluation of Innovative Drug, Beijing 102206, China)

**Abstract: Objective** To analyze the marketed combination antihypertensive drugs and the rationality of their components, explore their composition and assess their efficacy so as to provide references for the development and innovation of combination antihypertensive drugs. **Methods** The marketed compound drug combinations and approved drug combination therapy regimens were analyzed and summarized by searching domestic and foreign literature. **Results** With multiple mechanisms of action, compound antihypertensive drugs could improve drug compliance, reduce cardiovascular risks, and lower overall treatment cost. **Conclusion** Compound antihypertensive drugs have unique advantages in the treatment of hypertension. Compound drugs are also the best choice for the treatment of hypertension and concomitant diseases, which will provide a new impetus for the development of compound drugs in the future.

**Keywords:** hypertension; antihypertensive drugs; compound preparation; single-pill combinations; drug development; combination therapy

随着生活水平的提升以及人口老龄化问题的加深, 高血压的患病率呈逐年上升趋势, 全球超过 12 亿人患有高血压, 其中我国高血压患者数量已经超过 2 亿<sup>[1]</sup>。据《中国心血管健康与疾病报告 2022》报道, 我国≥ 18 岁居民高血压患病率为 27.9%, 且每年新增患者 1 000 万人<sup>[2]</sup>。高血压是微血管和大血管损伤及其后遗症发生和发展的危险因素之一, 涉及一系列严重疾病, 包括冠心病、心力衰竭、缺血性和出血性中风、慢性肾病及外周动脉疾病<sup>[3]</sup>。此外, 高血压

常与其他心血管合并症相伴, 如血脂异常, 进一步增加了高血压患者发生动脉粥样硬化的风险。如果不对血压进行广泛有效的预防性监测, 高血压的患者数量可能会进一步上升, 将给个人、家庭和整个社会带来巨大压力。因此, 如何控制和治疗高血压已经成为现代医药行业亟待解决的问题。目前, 越来越多的国家血压管理指南推荐使用单片复方制剂 (single-pill combinations, SPCs) 作为一线治疗, 并强调了复方降压药的重要性<sup>[4-7]</sup>。SPCs 是将 2 种及以上不同作用机制的药物组合在同一片剂中制成的复方片剂, 通过不同降压机制协同作用达到降压效果, 与单药治疗相比, 复方制剂具有提高治疗效益、减少药品不良反应、简化服药方式等优势<sup>[8]</sup>。复方制剂的开发和研制, 将成为未来抗高血压药物治疗的新趋势。

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (82074104); 中国毒理学会临床毒理课题 (CST2021CT101)。

**作者简介:** 郭姝姝, 女, 在读硕士, 药理学。

**\*通信作者:** 靳洪涛, 男, 研究员·博导, 药物毒理学。

E-mail: jinhongtao@imm.ac.cn

# 为共同通信作者。

## 1 复方降压药研发特点

复方降压药的研发是当前心血管领域的重要研究方向之一。开发多成分、多靶点、多机制的复方降压药要充分考虑到临床患者的用药需求、配伍的合理性及临床获益,从而显著提高抗高血压药物治疗的降压达标率<sup>[9]</sup>,复方抗高血压药物研发需要具备以下特点。

### 1.1 药效搭配

复方降压药有多种活性成分,各成分的药效相互协同,可以增强对血压的调节作用,进而提高整体药效。此外,通过合理的配方和剂量调整,复方制剂降压治疗具有多效性的特点,对心脑血管并发症的控制更加有效,对靶器官的保护更加全面,较好地减少了心脑血管危险<sup>[10]</sup>。

### 1.2 多靶点干预

新型复方降压药的研发中,多靶点干预是一项突出的特点。传统的单一靶点治疗方式在高血压管理中存在一定局限性,因为高血压往往与多种生理过程和通路相关联,因此,新型复方降压药的研发倾向于采用多靶点干预策略,以同时调节多个相关通路,从而更全面地降低血压并改善心血管健康。这种策略不仅可以提高治疗效果,还有助于减少药物副作用和增强患者的耐受性。通过针对不同的靶点进行干预,新型复方降压药能够更加精准地调节血压水平,为高血压患者提供更有效的治疗方案。

### 1.3 遵循增效、减毒和提高用药依从性基本原则

单一降压药物常导致不良反应增多,复方药物的活性成分同时具有互补性和相加性,能够抵消或减轻不良反应,从而提升复方药物的安全性。复方制剂一般多用于慢性疾病,需要长期用药,对于临床患者来说,改变用药方式,减少用药次数,可以更大程度上改善患者的依从性,尤其是与 3 种或 4 种药物联用的给药方式相比,复方制剂在很大程度上改善了依从性,简化了治疗方案。如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)与钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)或利尿剂联合使用时,其机制在于抑制 CCB 所引起的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)过度激活,ACEI 还可抑制激肽释放酶-激肽

系统(kallikrein kinin system, KKS)的作用,同时联合利尿剂,改善水钠潴留。所以联合治疗方案呈现出明显的降压效果,且复方制剂有助于减轻高血压患者的心理压力,从而使血压控制更加稳定<sup>[10]</sup>。

## 2 复方制剂在抗高血压治疗中的应用

目前,用于高血压治疗和控制最常用的复方制剂由 5 种主要药物类别中的 2 种及以上组成,分别为:ARB、ACEI、CCB、利尿剂和  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[11]</sup>。不同药理学药物的组合可以相辅相成,因为其针对不同的生理机制,并具有累加效应,可以增强降压效果并减少副作用,推荐的组合包括 ACEI/ARB 与 CCB/噻嗪类利尿剂联合使用作为一线用药<sup>[12]</sup>。《2020 年国际高血压学会全球高血压实践指南》建议初始使用低剂量联合疗法,将药物组合在同一处方中使用,以获得最佳疗效<sup>[13]</sup>。本文从组分合理性分析已上市的复方降压药(表 1)。

### 2.1 血管紧张素 II 受体拮抗剂联合噻嗪类利尿剂

替米沙坦/氢氯噻嗪片作为复方降压药的特点是强效控制血压,适用于单一类别抗高血压药物无法控制的高血压患者。替米沙坦是一种 ARB,能有效抑制血管紧张素 II 1 型(angiotensin type 1, AT1)受体,进而抑制血管收缩和醛固酮分泌。氢氯噻嗪是一种噻嗪类利尿剂,作用于肾小管重吸收机制,使细胞外液体积和外周阻力减少。替米沙坦和氢氯噻嗪的组合已被证明可产生剂量依赖性降血压效果<sup>[14]</sup>。这些发现通过对 1 期和 2 期高血压患者的动态血压监测得到证实,联合治疗后达到 < 130/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的 24 h 血压目标的患者比例更高<sup>[15]</sup>。替米沙坦和氢氯噻嗪的组合对高血压伴随肥胖、糖尿病、代谢综合征的患者提供更好的疗效<sup>[16]</sup>。

### 2.2 血管紧张素 II 受体拮抗剂联合钙通道阻滞剂

奥美沙坦酯/氨氯地平片是一种口服复方降压药。氨氯地平是一种 CCB,可以阻滞心肌和血管平滑肌细胞外的钙离子,扩张外周动脉血管,从而降低外周血管阻力和降低血压<sup>[17]</sup>。奥美沙坦酯经胃肠道去酯化水解为奥美沙坦,奥美沙坦是一种 ARB,通过诱导血浆血管紧张素 II 的减少,导致血压降低,醛固酮分泌减少,总外周阻力降低。通过分析来自 36 个医疗中心的 1 341 例服用氨氯地平/奥美沙坦酯的原发性高血压患者,发现氨氯地平/奥美沙坦酯的

表 1 已批准上市的复方降压药  
Table 1 Approved compound antihypertensive drugs

类别	通用名称	商品名	上市时间 (批准机构)
血管紧张素转换酶抑制剂 + 钙通道阻滞剂	依那普利 / 非洛地平 (enalapril maleate/felodipine)	Lexxel <sup>®</sup>	1996-12(FDA)
	苯磺酸氨氯地平 / 盐酸贝那普利 (amlodipine besylate/benazepril hydrochloride)	Lotrel <sup>®</sup>	2006-04(FDA)
	氨氯地平 / 培哚普利 (amlodipine/perindopril)	Prestalia <sup>®</sup>	2015-01(FDA)
血管紧张素转换酶抑制剂 + 利尿剂	贝那普利 / 氢氯噻嗪 (benazepril/hydrochlorothiazide)	Lotensin HCT <sup>®</sup>	1992-05(FDA)
	盐酸喹那普利 / 氢氯噻嗪 (quinapril hydrochloride/hydrochlorothiazide)	Accuretic <sup>®</sup>	1999-12(FDA)
钙通道阻滞剂 + RI	半富马酸阿力克仑 / 苯磺酸氨氯地平 (aliskiren hemifumarate/amlodipine besylate)	Tekamlo <sup>®</sup>	2010-08(FDA)
血管紧张素 II 受体拮抗剂 + 利尿剂	坎地沙坦酯 / 氢氯噻嗪 (candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide)	Atacand HCT <sup>®</sup>	2000-09(FDA)
	替米沙坦 / 氢氯噻嗪 (telmisartan/hydrochlorothiazide)	Micardis HCT <sup>®</sup>	2000-11(FDA)
	阿齐沙坦 / 氯噻酮 (azilsartan/chlorthalidone)	Edarbyclor <sup>®</sup>	2011-12(FDA)
血管紧张素 II 受体拮抗剂 + 钙通道阻滞剂	苯磺酸氨氯地平 / 替米沙坦 (amlodipine besylate/telmisartan)	Twynsta <sup>®</sup>	2009-10(FDA)
	氨氯地平 / 奥美沙坦酯 (amlodipine besylate/olmesartan medoxomil)	Azor <sup>®</sup>	2007-09(FDA)
	苯磺酸氨氯地平 / 坎地沙坦酯 (amlodipine besilate/candesartan cilexetil)	ユニシア <sup>®</sup>	2010-04(PMDA)
血管紧张素 II 受体拮抗剂 + 利尿剂 + 钙通道阻滞剂	苯磺酸氨氯地平 / 氢氯噻嗪 / 奥美沙坦酯 (amlodipine besylate/hydrochlorothiazide/olmesartan medoxomil)	Tribenzor <sup>®</sup>	2010-07(FDA)
	沙库巴曲 / 缬沙坦 (sacubitril/valsartan)	Entresto <sup>®</sup>	2015-07(FDA)
β 受体阻滞剂 + 利尿剂	长效普萘洛尔 / 氢氯噻嗪 (propranolol/hydrochlorothiazide)	Inderide <sup>®</sup>	1982-01(FDA)
	美托洛尔 / 氢氯噻嗪 (metoprolol tartrate/hydrochlorothiazide)	Lopressor HCT <sup>®</sup>	1984-12(FDA)
	富马酸比索洛尔 / 氢氯噻嗪 (bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide)	Ziac <sup>®</sup>	1993-03(FDA)
β 受体阻滞剂 + 钙通道阻滞剂	富马酸比索洛尔 / 苯磺酸氨氯地平 (bisoprolol fumarate/amlodipine besylate)	Concor <sup>®</sup> AMLO	2021-05(NMPA)

注: ACEI. 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB. 血管紧张素 II 受体拮抗剂; CCB. 钙通道阻滞剂; RI. 肾素抑制剂; FDA. 美国食品药品监督管理局; PMDA. 日本药品和医疗器械管理局; NMPA. 国家药品监督管理局  
Note: ACEI. Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB. Angiotensin receptor blocker; CCB. Calcium channel blocker; RI. Renin inhibitor; FDA. Food and Drug Administration; PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; NMPA. National Medical Products Administration

联合使用可以有效控制血压、减少不良事件和提高患者依从性<sup>[18-19]</sup>。研究表明, 氨氯地平 / 奥美沙坦酯片剂是中国原发性高血压患者的安全选择<sup>[19]</sup>。

2.3 血管紧张素转换酶抑制剂联合钙通道阻滞剂和利尿剂

培哚普利吡达帕胺氨氯地平片是最早的“三联疗法”之一, 是原发性高血压的一种有价值且方便的治疗选择, 在多个国家地区广泛使用。培哚普利可有效抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)<sup>[20]</sup>; 吡达帕胺是一种利尿剂, 抑制肾皮质稀释段中钠和氯的重吸收<sup>[21]</sup>; 氨氯地平可以抑制钙离子内流到心肌和血管平滑肌, 使外周血管舒张和全身血管阻力降低。1 项研究评估培哚普利 / 吡达帕胺 / 氨氯地平单片三联给药与二联给药的疗效和耐受性对比, 结果表明单片三联给药可减轻药物负担并简化治疗方案, 其在

临床治疗上表现出高依从性、耐受性和安全性, 也表现出了对靶器官的保护作用<sup>[22]</sup>。

2.4 血管紧张素 II 受体拮抗剂联合脑啡肽酶抑制剂

沙库巴曲缬沙坦钠片是一类全新的降压药物, 是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 类药物, 于 2021 年 6 月在中国获批原发性高血压适应证, 沙库巴曲缬沙坦钠片是将沙库巴曲与缬沙坦按照 1 : 1 的比例结合在钠超分子复合物中<sup>[23]</sup>。沙库巴曲通过增加抑制脑啡肽酶, 减少利钠肽降解, 使内源性血管活性肽的种类增加, 促进钠排泄和舒张血管, 并降低血压<sup>[24-25]</sup>。缬沙坦作为一种 ARB, 通过抑制 AT1 受体进而对 RAAS 产生抑制作用, 发挥降压和对心血管靶器官的保护作用。通过高血压患者疗效和安全性的随机对照试验, 比较沙库巴曲缬沙坦钠片与缬沙



坦的降压效果,结果显示沙库巴曲缬沙坦钠片可显著降低高血压患者的血压水平。沙库巴曲缬沙坦钠片对脑啡肽酶的高选择性抑制和血管紧张素受体的阻断,在改善心衰、降低射血分数和控制血压方面起着重要作用<sup>[26]</sup>。

### 3 复方降压药在心血管疾病中的应用需求

对合并有多重心血管危险因素者,以降压为主结合降脂、降糖、抗凝血等治疗,较预防和控制单一危险因素有更明显的心血管受益,故开发具有降压、降胆固醇、降糖等多功效的复方制剂并应用于临床,可更好地控制心血管疾病<sup>[27]</sup>。

#### 3.1 降压与降胆固醇药物联合治疗

与单纯降压治疗比较,降压联合降脂治疗的心血管获益更大。盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏结局试验(anglo-scandinavian cardiac outcome trial, ASCOT)<sup>[28]</sup>研究是 1 项包含降压和降脂 2 个分支的临床试验。心脏结局预防评估 3 (heart outcomes prevention evaluation-3, HOPE 3) 试验<sup>[29]</sup>是 1 项研究复方降压、降脂和降压降脂联用,能否降低心脏不良反应风险的实验。2 项研究均表明降压联合降脂治疗比单纯降压治疗明显降低心血管病死亡、心肌梗死、脑卒中及其他心血管事件的发生率。针对这一趋势,探索开发同时具有降压和降脂作用的复方药物,可以综合调控患者的心血管健康指标,降低心血管事件的风险<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 降压与抗凝血药物联合治疗

高血压患者通常需要使用抗凝血药物来降低下肢静脉血栓形成、中风和心脏病发作的潜在风险。此外经典降压治疗与降低血液凝固的药物(如利伐沙班、阿哌沙班或氯吡格雷)联合使用比例很高<sup>[30]</sup>。临床试验显示,当高血压与抗凝药物联合治疗时,在降低血栓形成和其他不良反应方面有显著的影响<sup>[31]</sup>。抗凝药物是高血压患者常用药物,开发基于单片治疗方案的新配方至关重要,这对大多数患者都有显著益处。

#### 3.3 降压与 2 型糖尿病药物联合治疗

高血压和 2 型糖尿病共存情况日趋增加,全球范围 2 型糖尿病患者中,患有心血管疾病的高血压患者的比例约 83%~90%,没有心血管疾病的高血压患者的比例约 62%<sup>[27, 32]</sup>。也有研究表明糖尿病诱导与

高血压之间存在关系,高血压会影响糖尿病,糖尿病也会影响高血压,糖尿病患者发生高血压可使心血管疾病事件风险增加 1 倍<sup>[24, 33-34]</sup>,因为其发病机制与胰岛素抵抗、氧化应激反应等因素相关,最终导致血压升高<sup>[35]</sup>。目前尚未有降糖联合降压的复合药物在临床上应用,因此,开发降糖联合降压的复合药物存在临床需求,研发合适成分的降糖联合降压复方制剂,进行显著的个体化治疗,同时控制血压和血糖水平,对有效预防和治疗心血管疾病具有重要意义。

### 4 展望

随着公众对高血压治疗需求不断增加和科学技术不断进步,新型复方降压药的发展前景十分广阔。同时随着对构效关系、药物协同降压机制、临床应用的进一步深入研究,未来复方降压药的发展将在多靶点治疗、个性化治疗和药物安全性等方面取得新的突破,为高血压患者提供更为有效、安全的治疗选择。

### 参考文献

- [1] NGUYEN TN, CHOW CK. Global and national high blood pressure burden and control[J]. Lancet, 2021, 398(10304): 932-933.
- [2] HU SS, WANG ZW. Overview of report on cardiovascular health and diseases in China 2022[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research(中国心血管病研究), 2023, 21(7): 577-600.
- [3] AL GHORANI H, GÖTZINGER F, BÖHM M, et al. Arterial hypertension-clinical trials update 2021[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(1): 21-31.
- [4] AL-MAKKI A, DIPETTE D, WHELTON PK, et al. Hypertension pharmacological treatment in adults: A World Health Organization guideline executive summary[J]. Hypertension, 2022, 79(1): 293-301.
- [5] MANCIA G, KREUTZ R, BRUNSTRÖM M, et al. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension(ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. J Hypertens, 2023, 41(12): 1874-2071.
- [6] UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines[J]. J Hypertens, 2020, 38(6): 982-1004.
- [7] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [8] XIE MX, LIANG HS. Single-pill combination in essential hypertension[J]. Advances in Cardiovascular Diseases (心血管病学进展), 2022, 43(12): 1096-1100.

- [9] CHEN GL, ZHANG L, CHEN P, et al. The status and prospect of research and development of drug combinations[J]. Chinese Journal of New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(19): 2205–2210.
- [10] WANG W. New trends in hypertension treatment drugs: exploration of single tablet compound formulations[J]. Journal of China Prescription Drug(中国处方药), 2015, 13(4): 30–31.
- [11] SARZANI R, LAURETI G, GEZZI A, et al. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13: 20406223221102754.
- [12] PACZKOWSKA-WALENDOWSKA M, SIP S, STASZEWSKI R, et al. Single-pill combination to improve hypertension treatment: pharmaceutical industry development[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(7): 4156.
- [13] UNGER T, BORCHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines[J]. Hypertension, 2020, 75(6): 1334–1357.
- [14] SUÁREZ C. Single-pill telmisartan and amlodipine: a rational combination for the treatment of hypertension[J]. Drugs, 2011, 71(17): 2295–2305.
- [15] SEGURA J, RUILOPE LM. A review of the benefits of early treatment initiation with single-pill combinations of telmisartan with amlodipine or hydrochlorothiazide[J]. Vasc Health Risk Manag, 2013, 9: 521–528.
- [16] WHITE WB, LITTLEJOHN TW, MAJUL CR, et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension[J]. Blood Press Monit, 2010, 15(4): 205–212.
- [17] WANG JG, PALMER BF, ANDERSON VK, et al. Amlodipine in the current management of hypertension[J]. J Clin Hypertens(Greenwich), 2023, 25(9): 801–807.
- [18] SUNG J, AHN KT, CHO BR, et al. Adherence to triple-component antihypertensive regimens is higher with single-pill than equivalent two-pill regimens: a randomized controlled trial[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(3): 1185–1192.
- [19] CUI Z, QIU Z, CHENG W, et al. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil-amlodipine besylate tablet in Chinese patients with essential hypertension: a prospective, single-arm, multi-center, real-world study[J]. J Clin Hypertens(Greenwich), 2024, 26(1): 5–16.
- [20] SYED YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in hypertension: a profile of its use[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(2): 219–230.
- [21] MCNALLY RJ, MORSELLI F, FARUKH B, et al. A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: a UK perspective[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(12): 2707–2713.
- [22] BORCHI C, JAYAGOPAL PB, KONRADI A, et al. Adherence to triple single-pill combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: findings from real-world analysis in Italy[J]. Adv Ther, 2023, 40(4): 1765–1772.
- [23] LI ZX, ZHOU BL. New progress in the application research of sacubitril and valsartan in cardiovascular diseases[J]. Qinghai Medical Journal(青海医药杂志), 2023, 53(1): 61–64.
- [24] PRZEZAK A, BIELKA W, PAWLIK A. Hypertension and type 2 diabetes—the novel treatment possibilities[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6500.
- [25] DOCHERTY KF, VADUGANATHAN M, SOLOMON SD, et al. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(10): 800–810.
- [26] 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.
- [27] GE JB, HUO Y, BAO LW, et al. Chinese expert consensus on application of fixed-dose combination pill for the prevention and treatment of cardiovascular disease[J]. Chinese Circulation Journal(中国循环杂志), 2023, 38(9): 901–910.
- [28] SEVER PS, DAHLÖF B, POULTER NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial—lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2003, 361(9364): 1149–1158.
- [29] YUSUF S, LONN E, PAIS P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2016, 374(21): 2032–2043.
- [30] LIP GY, FELMEDEN DC, DWIVEDI G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 2011(12): Cd003186.
- [31] VEMULAPALLI S, HELLKAMP AS, JONES WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: results from the rocket AF trial[J]. American Heart Journal, 2016, 178: 74–84.
- [32] MOSENZON O, ALGUWAIHES A, LEON JLA, et al. Capture: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 154.
- [33] ABDELBAGI O, MUSA IR, MUSA SM, et al. Prevalence and associated factors of hypertension among adults with diabetes mellitus in northern Sudan: a cross-sectional study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 168.
- [34] KHANGURA D, KURUKULASURIYA LR, WHALEY-CONNELL A, et al. Diabetes and hypertension: clinical update[J]. Am J Hypertens, 2018, 31(5): 515–521.
- [35] MA KS. The clinical effect of trimetazidine in patients with unstable angina pectoris complicated with diabetes mellitus[J]. Diabetes New World(糖尿病新世界), 2021, 24(6): 105–108.

( 收稿日期: 2024-04-28 编辑: 徐璐雨 )