

[文章编号] 1007-7669(2019)12-0716-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.12.003

血管紧张素 II 受体拮抗药阿齐沙坦的研究进展

孟璐¹, 丁琮洋¹, 李颖², 王小楠¹, 付冉¹, 董占军^{1,2}

(1. 河北医科大学 研究生学院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院 药学部, 河北 石家庄 050051)

[关键词] 阿齐沙坦; 血管紧张素 II 受体拮抗药; 高血压; 临床研究

[摘要] 阿齐沙坦是新型血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARB), 与其他 ARB 类药物相比, 具有选择性高、降压效果显著、安全性高、耐受性好、不良反应少和心脑血管保护等优点, 可单用或者与其他降压药联用, 均表现出显著的疗效。近年来研究发现, 阿齐沙坦在降压的同时有改善老年人抑郁症状、提高患者睡眠质量和潜在地改善代谢综合征等作用, 主要不良反应为低血压、眩晕和腹泻。

[中图分类号] R972.4 [文献标志码] A

Advances in research of angiotensin II receptor blocker azilsartan

MENG Lu¹, DING Cong-yang¹, LI Ying², WANG Xiao-nan¹, FU Ran¹, DONG Zhan-jun^{1,2}

(1. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang HEBEI 050017, China; 2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang HEBEI 050051, China)

[KEY WORDS] azilsartan; angiotensin II type receptor blockers; hypertension; clinical study

[ABSTRACT] Azilsartan is the latest angiotensin II receptor blocker (ARB) for the treatment of hypertension. Compared with other ARB, it has high selectivity, significant antihypertensive effect, high safety, good tolerance, fewer adverse reactions, cardio and cerebro vascular protection, and so on. Azisartan can be used alone or in combination with other antihypertensive drugs, showing remarkable efficacy. In recent years, many studies had been found that azisartan could improve the depressive symptoms of the elderly, improve the sleep quality and potentially improve metabolic syndrome while reducing blood pressure. The main adverse reactions of azisartan are hypotension, dizziness and diarrhea.

近年来我国高血压患病率呈逐年上升的趋势, 虽然患者知晓率、治疗率、控制率有所提高, 但仍处于较低水平^[1]。控制高血压患者的血压是防治心脑血管并发症发生和死亡的关键。大量的临床试验数据表明, 血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARB)

除降压作用外, 还对肾脏等靶器官具有良好保护作用, 可降低高血压患者心血管事件的风险, 改善糖尿病肾病患者心血管结局^[2-4]。阿齐沙坦 (azilsartan) 是新型 ARB, 用于治疗高血压, 结构式见图 1, 目前上市的有阿齐沙坦酯和阿齐沙坦两

[收稿日期] 2019-06-06 [接受日期] 2019-11-18

[基金项目] 2015 年政府资助省级临床医学优秀人才项目 (361003)

[作者简介] 孟璐, 女, 硕士在读, 主要从事临床药学的研究, Phn: 86-311-8598-8945, E-mail: 2311136730@qq.com

[责任作者] 董占军, E-mail: 13313213656@126.com

种形式。阿齐沙坦酯是阿齐沙坦的前药, 于 2011 年经美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市, 2012 年阿齐沙坦在日本上市。阿齐沙坦酯的推荐剂量为 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 阿齐沙坦的推荐剂量为 $20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。阿齐沙坦在我国已完成 III 期临床试验, 即将上市。目前, 国内对于阿齐沙坦的研究报道相对较少, 笔者查阅并总结了近年来国内外发表的相关文献, 对阿齐沙坦的药动学、药效学以及与药物联用的研究进行整理总结, 以便为其上市后的临床应用提供参考。

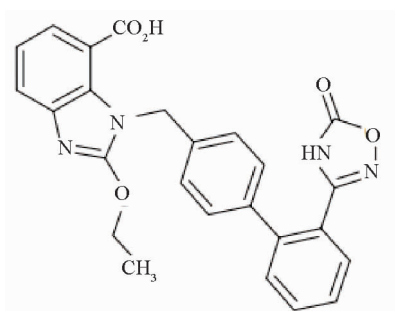


图 1 阿齐沙坦的化学结构式

药动学 阿齐沙坦与血管紧张素受体 1 (AT1) 具有高度的亲和力, 是与 AT2 受体亲和力的 10000 倍, 与其他 ARB 相比表现出显著的治疗优势^[5-7]。研究显示, 阿齐沙坦血药峰浓度 (c_{max}) 与血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 呈现剂量依赖性, 口服后达峰时间 (t_{max}) 为 1.8 ~ 2.4h, 消除半衰期大约为 13h^[8], 其生物利用度约为 60%, 患者每日口服 1 次, 5d 内可达到稳态血药浓度^[9]。阿齐沙坦与人的血浆蛋白 (主要为血清白蛋白) 结合率高达 99%, 食物不影响其吸收。阿齐沙坦主要经 CYP2C9 代谢生成无活性的主代谢产物 M-II, 经 CYP2B6 和 CYP2C8 代谢生成无活性的次级代谢产物 M-I。阿齐沙坦对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 无抑制作用, 并且对 CYP3A 同工酶也无诱导作用 (在体外研究中)。除此之外, 阿齐沙坦还是外排转运体 P-糖蛋白抑制剂^[10], 主要经粪便和肾脏排泄, 肾脏排泄率为 $2.3\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[11]。在一项关于性别、年龄与种族对阿齐沙坦药动学参数影响的临床研究中发现, 阿齐沙坦并未受这些因素的影响^[12]。因此, 根据患者的性别、年龄、肝功能、肾功能损伤程度等因素的综合考虑, 无需调整阿齐沙坦剂量^[11]。

药效学 TAKAHAMA 等^[13]的研究发现, 对于射血

分数正常的高血压心力衰竭 (HFpEF) 患者, 阿齐沙坦组 ($n=95$) 左室舒张功能显著改善, 且优于坎地沙坦组 ($n=95$), 提示阿齐沙坦可能对 HFpEF 患者有保护作用, 延缓病情进展。ADACHI 等^[14]研究发现, 患有冠心病的高血压患者接受阿齐沙坦治疗的降压效果优于奥美沙坦, 阿齐沙坦的安全性可能优于其他 ARB。FUJIWARA 等^[15]研究发现, 在其他 ARB 无法有效控制血压的高血压患者中, 使用阿齐沙坦 3 个月后, 患者收缩压/舒张压从 $(151\pm 16)/(82\pm 12)\text{mmHg}$ 降至 $(134\pm 17)/(73\pm 12)\text{mmHg}$ 。除此之外还发现, 老年抑郁量表 (GDS) 评分结果得到显著改善, 且与患者收缩压的降低有显著相关性 ($r=0.2554, P=0.030$); 在女性患者亚组中, 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 显著改善, 由此可见, 阿齐沙坦在降低血压同时, 可改善老年人的抑郁症状, 提高患者的生活质量。

阿齐沙坦除了可有效降低血压之外, 还可增强肥胖自发性高血压大鼠的胰岛素敏感性, 改善大鼠体内葡萄糖代谢, 这种胰岛素增敏作用与食物摄入量减少、体重增加或脂肪组织中 PPAR γ 激活无关^[16], 提示阿齐沙坦可能在降低高血压同时改善代谢综合征。HYE KHAN 等^[17]的最新研究发现, 在 Zucker 糖尿病肥胖大鼠中, 阿齐沙坦酯可在降低血压的同时, 改善肾脏的氧化应激和炎症反应, 推测其可能减轻 2 型糖尿病患者的肾损害。MATSUMOTO 等^[18]研究发现, 阿齐沙坦可显著改善 KKAY 糖尿病小鼠主动脉炎症和氧化应激的症状, 恢复受损的血管内皮功能。HUSSAIN 等^[19]对高脂饮食诱导的大鼠非酒精性肝病模型的研究发现, 阿齐沙坦具有肝脏保护作用, 可降低胆固醇和三酰甘油水平, 且能有效地改善胰岛素抵抗现象, 增强胰岛素敏感性。阿齐沙坦除降压作用外, 还被发现可缓解帕金森综合征 (PD) 大鼠特有的帕金森症状, 减少多巴胺能神经元凋亡, 这为 ARB 用于 PD 治疗提供了依据^[20]。

临床应用

1 阿齐沙坦单药治疗 TAKAHARA 等^[21]进行了一项阿齐沙坦为期 16 周的随机、开放、交叉非劣效性试验, 309 例成人高血压患者的基线收缩压与舒张压分别为 (127.1 ± 13.2) 和 $(69.7\pm 11.2)\text{mmHg}$ 。将患者随机分为 2 组, 分别给予阿齐沙坦 $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=133$) 或坎地沙坦酯 $8\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=176$) 治疗 8 周后, 2 组以交叉方式再次给予坎地沙坦酯 $8\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或阿齐沙坦 $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗 8 周, 结果表明阿齐沙

坦的降压效果不劣于坎地沙坦酯, 2组不良反应发生率类似, 均未出现肾功能严重恶化等严重不良事件。RAKUGI等^[22]的研究纳入548例日本I~II级原发性成人高血压患者, 随机分为阿齐沙坦组($n=273$)和坎地沙坦组($n=275$), 前8周口服阿齐沙坦 $20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 后8周口服阿齐沙坦 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 或者前8周口服坎地沙坦 $8\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 后8周口服坎地沙坦 $12\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 以患者清晨血压波动情况作为主要研究终点。结果显示, 阿齐沙坦组的动态血压参数降低幅度显著大于坎地沙坦组, 其参数变化分别如下: 24h平均收缩压(-15.1 和 -10.0mmHg , $P=0.0103$)、白天平均收缩压(-16.1 和 -9.9mmHg , $P=0.0071$)、夜间最低收缩压(-11.9 和 -6.7mmHg , $P=0.0236$)和清晨收缩压(-21.3 和 -11.1mmHg , $P=0.0002$)。阿齐沙坦组与坎地沙坦组相比, 患者清晨血压波动显著降低(睡眠波动分别为 -9.3 和 -4.4mmHg , $P=0.0395$; 醒前波动分别为 -5.7 和 0.1mmHg , $P=0.0228$)。上述研究表明, 与坎地沙坦相比, 阿齐沙坦除了表现出显著有效的降压作用外, 更能改善高血压患者清晨血压波动, 从而有助于预防心脑血管疾病的发生。

2 阿齐沙坦联用其他降压药

2.1 阿齐沙坦与氯噻酮联用

WEBER等^[23]研究纳入551例2期原发性高血压患者, 比较接受氯噻酮 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗的患者分别联用阿齐沙坦酯 40 、 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和安慰剂治疗的效果, 疗程为6周。主要研究终点是动态血压监测24h平均收缩压的基线变化。研究结果显示, 与基线血压相比, 阿齐沙坦酯 40 和 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 与氯噻酮联用组患者收缩压降低幅度相似, 分别为 36.2 、 34.4mmHg , 但降压幅度均高于氯噻酮单用组(21.8mmHg , $P<0.001$), 临床舒张压降低幅度分别为 16.2 、 16.0 、 8.9mmHg ($P<0.001$); 24h平均动态收缩压降低幅度分别为 31.7 、 31.3 、 15.9mmHg ($P<0.001$), 24h平均动态舒张压分别降低 18.3 、 18.5 、 8.0mmHg ($P<0.001$)。研究证实, 在2期原发性高血压患者中, 阿齐沙坦酯联合氯噻酮的降压效果优于氯噻酮单用, 且耐受性良好。SICA等^[24]研究分别比较了不同剂量阿齐沙坦酯和氯噻酮联用的疗效, 该研究纳入1714例收缩压 $160\sim 190\text{mmHg}$ 的高血压患者, 进行为期8周的随机双盲治疗, 患者分为阿齐沙坦酯 20 、 40 、 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 单用组, 氯噻酮 12.5 、 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 单用组和阿齐沙坦酯+氯噻酮($20/12.5$ 、 $40/12.5$ 、 $80/12.5$ 、 $20/25$ 、 $40/25$ 、 $80/25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)组。研究结果

显示, 在动态血压监测中阿齐沙坦酯+氯噻酮组舒张压波谷降低幅度高于氯噻酮单用组, 舒张压也出现了更大幅度的降低, 收缩压与舒张压改变基本一致。高剂量阿齐沙坦酯+氯噻酮组与氯噻酮单用组相比, 血清肌酐升高和眩晕发生率高, 较少出现低血压和晕厥, 且不良反应可耐受。

CUSHMAN等^[25]的一项随机、三臂、双盲的临床研究, 纳入1071例基线收缩压为 $160\sim 190\text{mmHg}$, 舒张压 $\leq 119\text{mmHg}$ 的高血压患者, 比较阿齐沙坦酯 40 、 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ +氯噻酮 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=355$ 、 352)与奥美沙坦酯 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ +氢氯噻嗪 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=364$)的降压疗效, 疗程12周。结果显示, 阿齐沙坦酯 40 、 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ +氯噻酮组的动态收缩压变化幅度显著高于奥美沙坦酯+氢氯噻嗪组 ($P<0.001$), 治疗终点临床收缩压变化分别为(-42.5 ± 0.8)、(-44.0 ± 0.8)和(-37.1 ± 0.8) mmHg , 24h平均动态收缩压变化幅度分别为(-33.9 ± 0.8)、(-36.3 ± 0.8)和(-27.5 ± 0.8) mmHg , 导致停药的不良反应发生率分别为 7.9% 、 14.5% 和 7.1% , 主要不良反应为头晕、肌酐升高或低血压, 停药后可恢复。BAKRIS等^[26]的一项随机、双盲研究比较阿齐沙坦酯+氯噻酮 ($n=303$)与阿齐沙坦酯+氢氯噻嗪 ($n=306$)的降压效果与血压控制率, 阿齐沙坦酯 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 单用给药2周后, 联用氯噻酮或氢氯噻嗪 $12.5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 给药4周; 如果未达到目标血压, 则将氯噻酮或氢氯噻嗪剂量调整至 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 给药4周。结果显示, 阿齐沙坦酯+氯噻酮组患者的降压幅度均优于阿齐沙坦酯+氢氯噻嗪组, 治疗终点临床收缩压降低幅度分别为 -35.1 和 -29.5mmHg , 24h平均动态收缩压变化幅度分别为 -25.7 和 -19.9mmHg , 而2组不良反应发生率无显著差异 (9.3% 和 7.3% , $P=0.38$)。

ARB与噻嗪类利尿药通常组成优化的治疗联合方案, 两者作用机制互补, 可以明显提高治疗依从性和目标血压的达标率。氯噻酮作为噻嗪类利尿药, 通过利钠排尿、降低高血容量负荷进而发挥降压作用。阿齐沙坦作为最新的ARB, 选择性抑制AT1受体, 从而阻断一系列升血压效应。氯噻酮可以降低阿齐沙坦扩血管时引起的水钠潴留现象。与此同时, 阿齐沙坦也可抑制氯噻酮所导致的RAAS激活和低血钾等不良反应。两者合用表现出协同作用, 优化患者的降压效果且减少不良反应, 具有良好的降压治疗前景。

2.2 阿齐沙坦三药联用

RAKUGI等^[27]的研究纳入

341例血压控制不达标的原发性高血压患者,旨在评价阿齐沙坦($20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)+氨氯地平($5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)+氢氯噻嗪($12.5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)三联疗法长期治疗过程中的安全性和有效性。结果显示,在第12周和第52周时,白大衣收缩压与基线血压相比均显著下降(-14.4mmHg , -13.9mmHg , 均 $P<0.001$),家庭收缩压与基线血压相比也显著下降(-13.9mmHg , -12.4mmHg , 均 $P<0.001$),舒张压与收缩压变化幅度一致。RAKUGI等^[28]的另一项为期10周的多中心、随机、双盲、平行对照的研究($n=353$),比较了阿齐沙坦($20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)+氨氯地平($5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)+氢氯噻嗪(12.5 、 $6.25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)三联疗法与阿齐沙坦+氨氯地平双联或氢氯噻嗪单用治疗高血压的效果和安全性,研究结果也显示三联疗法比双联疗法具有更大的降压效果,且在日本原发性高血压患者中安全性良好。氨氯地平为二氢吡啶类钙通道阻滞药(CCB),二氢吡啶类CCB+ARB+噻嗪类利尿药联用方案为常用降压三联方案,三者协同降压、机制互补。氨氯地平可直接扩张动脉,阿齐沙坦可扩张动静脉,降压效果增强;阿齐沙坦可减轻或抵消二氢吡啶类CCB引起的RAAS激活和踝部水肿等不良反应,也可抑制氢氯噻嗪所致的低血钾等不良反应,而氢氯噻嗪可减少水钠潴留增强降压疗效,减少不良反应的发生。

安全性 阿齐沙坦具有明显的降压疗效,主要的不良反应为低血压、眩晕和腹泻,长期应用可能会导致血钾升高和肾功能受损,应密切关注体内血钾及肌酐水平的变化,尤其是在特殊人群当中。KAMADA等^[29]研究表明,对年龄 ≥ 65 岁的高血压老年组和 <65 岁的非老年组患者,阿齐沙坦均呈现良好的降压效果,组间比较无显著差异,且肾小球滤过率、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐值、血钠和钾组间比较均无显著差异,表明阿齐沙坦在老年患者中应用安全。ENYA等^[8]观察阿齐沙坦在儿科中应用的安全性,6例9~14岁高血压患儿对阿齐沙坦 $5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 均表现出良好耐受性,未发生与阿齐沙坦治疗相关的不良反应。WEBB等^[30]观察阿齐沙坦酯在高血压患儿中的短期安全性和药动学,结果显示体重8~25 kg患儿给予阿齐沙坦酯 $0.66\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 是安全有效的,25~50 kg患儿可给予 $10\sim 40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,而50~100 kg患儿可以使用与成人相同的剂量($20\sim 80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)。不良反应强度为轻度,可耐受。以上数据表明,阿齐沙坦酯在患儿中使用是安全

的,但其降压疗效和安全性仍有待进一步研究。除此之外,在轻度、中度肝损伤患者及任何程度的肾损害患者中,阿齐沙坦酯的安全性和耐受性良好,无需调整剂量^[31, 32]。

结语 综上所述,阿齐沙坦为新型的ARB类药物,口服给药,使用方便,具有良好的降压效果,与氯噻酮、氢氯噻嗪和氨氯地平等降压药物联用的降压作用明显。阿齐沙坦不良反应主要为低血压、眩晕、腹泻和高钾血症等,但不良反应较少,安全性较高。

[参考文献]

- [1] GBD 2013 Risk Factors Collaborators, FOROUZANFAR MH, ALEXANDER L, *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10010): 2287–2323.
- [2] ONTARGET Investigators, YUSUF S, TEO KK, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *New Engl J Med*, 2008, 358(15): 1547–1559.
- [3] WHELTON PK, CAREY RM, ARONOW WS, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 138: e426–e483.
- [4] SCHRADER J, LUDERS S, KULSCHEWSKI A, *et al.* Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES)[J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1218–1224.
- [5] WHITE WB, WEBER MA, SICA D, *et al.* Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 57(3): 413–420.
- [6] HYE KHAN MA, NECKAR J, CUMMENS B, *et al.* Azilsartan decreases renal and cardiovascular injury in the spontaneously hypertensive obese rat[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(4): 313–322.
- [7] SHIGA Y, MIURA S, MOTOZATO K, *et al.* Comparison of efficacy and safety of azilsartan and olmesartan in patients with essential hypertension[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(3): 416–421.
- [8] ENYA K, SAJI BT, KATO T, *et al.* Pharmacokinetics of a single dose of azilsartan in pediatric patients: a phase 3, open-label, multicenter study[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(8): 1181–1190.
- [9] LAM S. Azilsartan: a newly approved angiotensin II receptor

- blocker[J]. *Cardiol Rev*, 2011, 19(6): 300–304.
- [10] ZAIKEN K, CHENG JW. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin receptor blocker[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(11): 1577–1589.
- [11] ANGELI F, VERDECCHIA P, PASCUCCI C, *et al.* Pharmacokinetic evaluation and clinical utility of azilsartan medoxomil for the treatment of hypertension[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(3): 379–385.
- [12] HARRELL RE, KARIM A, ZHANG W, *et al.* Effects of age, sex, and race on the safety and pharmacokinetics of single and multiple doses of azilsartan medoxomil in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(5): 595–604.
- [13] TAKAHAMA H, ASAKURA M, ABE Y, *et al.* Rationale and design of the multicenter trial on Japan working group on the effects of angiotensin receptor blockers selection (azilsartan vs. candesartan) on diastolic function in the patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction: J-TASTE trial[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(4): 381–388.
- [14] ADACHI S, MIURA S, SHIGA Y, *et al.* Depressor and anti-inflammatory effects of angiotensin II receptor blockers in metabolic and/or hypertensive patients with coronary artery disease: a randomized, prospective study (DIAMOND Study)[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(10): 743–748.
- [15] FUJIWARA N, TANAKA A, KAWAGUCHI A, *et al.* Association between blood pressure lowering and quality of life by treatment of azilsartan[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(5): 752–761.
- [16] ZHAO M, LI Y, WANG J, *et al.* Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(12): 1123–1129.
- [17] HYE KHAN MA, NECKAR J, HAINES J, *et al.* Azilsartan improves glycemic status and reduces kidney damage in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(8): 1087–1095.
- [18] MATSUMOTO S, SHIMABUKURO M, FUKUDA D, *et al.* Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser1177/Thr497 of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 1–10.
- [19] HUSSAIN SA, UTBA RM, ASSUMAIDAE AM. Effects of azilsartan, aliskiren or their combination on high fat diet-induced non-alcoholic liver disease model in rats [J]. *Med Arch*, 2017, 71(4): 251–255.
- [20] GAO Q, OU Z, JIANG T, *et al.* Azilsartan ameliorates apoptosis of dopaminergic neurons and rescues characteristic parkinsonian behaviors in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24099–24109.
- [21] TAKAHARA M, SHIRAIWA T, SHINDO M, *et al.* Efficacy and safety of 10-mg azilsartan compared with 8-mg candesartan cilexetil in Japanese patients with hypertension: a randomized crossover non-inferiority trial [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(9): 852–857.
- [22] RAKUGI H, KARIO K, ENYA K, *et al.* Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension[J]. *Blood Press Monit*, 2014, 19(3): 164–169.
- [23] WEBER MA, SEVER P, JUHASZ A, *et al.* A randomized trial of the efficacy and safety of azilsartan medoxomil combined with chlorthalidone[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2018, 19(3). doi: 10.1177/1470320318795000.
- [24] SICA D, BAKRIS GL, WHITE WB, *et al.* Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(5): 284–292.
- [25] CUSHMAN WC, BAKRIS GL, WHITE WB, *et al.* Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension[J]. *Hypertension*, 2012, 60(2): 310–318.
- [26] BAKRIS GL, SICA D, WHITE WB, *et al.* Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil[J]. *Am J Med*, 2012, 125(12): 1229.
- [27] RAKUGI H, SHIMIZU K, NISHIYAMA Y, *et al.* A phase III, open-label, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of long-term triple combination therapy with azilsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension[J]. *Blood Press*, 2018, 27(3): 125–133.
- [28] RAKUGI H, SHIMIZU K, SANO Y, *et al.* Effects of triple combination therapy with azilsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide on office/home blood pressure: a randomized-controlled trial in Japanese essential hypertensive patients[J]. *Blood Press Monit*, 2018, 23(2): 91–102.
- [29] KAMADA T, HAYASHI M, FUJIWARA W, *et al.* Antihypertensive efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker azilsartan in elderly patients with hypertension [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2017, 40(1): 110–114.
- [30] WEBB NJ, WELLS T, TSAI M, *et al.* Single-dose pharmacokinetics and safety of azilsartan medoxomil in children and adolescents with hypertension as compared to healthy adults[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(4): 447–457.
- [31] DUDKOWSKI C, KARIM A, ZHAO Z, *et al.* Single-center evaluation of the pharmacokinetics and safety of the angiotensin II receptor antagonist azilsartan medoxomil in mild to moderate hepatic impairment[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(1): 48–56.
- [32] PRESTON RA, KARIM A, DUDKOWSKI C, *et al.* Single-center evaluation of the single-dose pharmacokinetics of the angiotensin II receptor antagonist azilsartan medoxomil in renal impairment[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(5): 347–358.

(编辑:王 茜)