

Aprocitentan – duální inhibitor receptoru pro endotelin pro léčbu rezistentní arteriální hypertenze

Jitka Mlíková Seidlerová

II. interní klinika LF a FN v Plzni

Duální inhibitor receptoru pro endotelin aprocitentan je novým v USA i v Evropě schváleným lékem pro léčbu rezistentní hypertenze. Je unikátní v tom, že cílí na patofyziologický mechanismus, který není ovlivňován žádným ze současně užívaných antihypertenziv. Na rozdíl od blokátorů endotelinových receptorů 1. generace není eliminován enzymem CYP450 ani BcRP, což znamená menší riziko lékových interakcí. Současné důkazy dokazují signifikantní snížení krevního tlaku, jak klinického, tak 24hodinového, včetně zachovaného poklesu i během nočních hodin. Ve studii PRECISION byl rozdíl v poklesu TK u pacientů léčených aprocitentanem dávkou 12,5 a 25 mg vs. placebo pro 24hodinový systolický TK -4,2 mm Hg (95% CI -6,2 až -2,1) a -5,9 mm Hg (-7,9 až 3,8). Nicméně dosud chybí dlouhodobější data o jeho bezpečnosti, a především důkazy o jeho vlivu na snížení kardiovaskulárních komplikací. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou retence tekutin a vznik otoků a rozvoj mírné anémie.

Klíčová slova: aprocitentan, duální inhibitor receptoru pro endotelin, arteriální hypertenze, rezistentní hypertenze.

Aprocitentan – a dual endothelin receptor antagonist for the treatment of resistant arterial hypertension

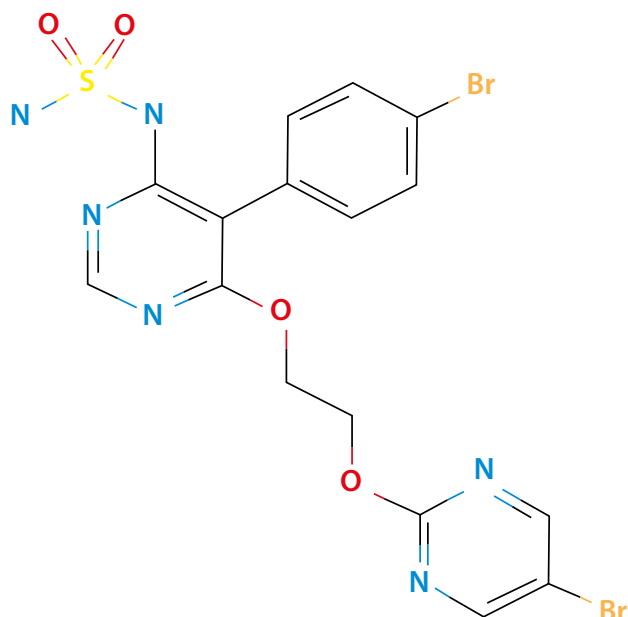
Aprocitentan is a dual endothelin receptor inhibitor and a new drug approved in both the U.S. and Europe for the treatment of resistant hypertension. It is distinctive in that it targets a pathophysiological mechanism that is not affected by any existing antihypertensive medications. Unlike first-generation endothelin receptor blockers, it is not metabolized by CYP450 or BcRP, which means a lower risk of drug interactions. Current evidence demonstrates a significant reduction in blood pressure, both clinical and 24-hour, including sustained reductions during the night. In the PRECISION study, the difference in blood pressure reduction in patients treated with aprocitentan at doses of 12.5 and 25 mg compared with placebo was -4.2 mm Hg (95% CI -6.2 to -2.1) and -5.9 mm Hg (-7.9 to 3.8) for 24-hour systolic blood pressure. However, long-term data on its safety are still lacking, and, above all, evidence of its effect on reducing cardiovascular complications is missing. The most common adverse effects are fluid retention, the development of edema, and the onset of mild anemia.

Key words: aprocitentan, dual endothelin receptor inhibitor, arterial hypertension, resistant hypertension.

Úvod

Rezistentní hypertenze (RH) představuje významný medicínský problém. RH je definována jako stav, kdy se nedaří dosáhnout cílových hodnot TK ani při léčbě minimálně 3 antihypertenzivy včetně diuretika v maximálně tolerovaných dávkách (1). Pacienti s rezistentní hypertenzí tvoří asi 10 % léčených hypertenzí. Oproti pacientům

s méně závažnou hypertenzí mají častější výskyt hypertenzí podmíněné orgánové dysfunkce a kardiovaskulárních komplikací. Je proto dobře, že se stále testují nové látky, které dovedou snížit krevní tlak, a jednou z nich je aprocitentan. Aprocitentan je v armamentáriu antihypertenziv zcela unikátní, protože blokuje endotelinový systém, který není současnými možnostmi léčby ovlivněn. Endotelin

Obr. 2. Chemická struktura aprocitentanu

Klinicky významný pokles krevního tlaku je pozorován do 14 dnů od začátku podávání (7).

Klinická účinnost

Klinická účinnost aprocitentanu byla hodnocena zejména ve studii PRECISION (9), která představuje dosud nejvýznamnější klinické hodnocení aprocitentanu u pacientů s rezistentní hypertenzí.

Studie PRECISION byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III zahrnující pacienty s rezistentní hypertenzí léčené standardní trojkombinací antihypertenziv včetně diuretika (fixní léková kombinace amlodipin + valsartan + hydrochlorothiazid), 58 % nemocných navíc užívalo betablokátor. U všech pacientů byla pravidelně kontrolována adherence k léčbě. Pacienti (n= 710) byli randomizováni k podávání aprocitentanu v dávce 12,5 nebo 25 mg jednou denně oproti placebo. Studie měla speciální design, nejdříve byla vedena 4 týdny trvající dvojitě zaslepená fáze, následovaná 32 týdnů trvající jednostranně zaslepenou fází, kdy všichni nemocní užívali 25 mg aprocitentanu a konečně 12 týdnů trvající dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou ukončovací fází, kdy polovina nemocných užívala aprocitentan 25 mg a polovina placebo (Obr. 4). Studii dokončilo celkem 557 (78 %)

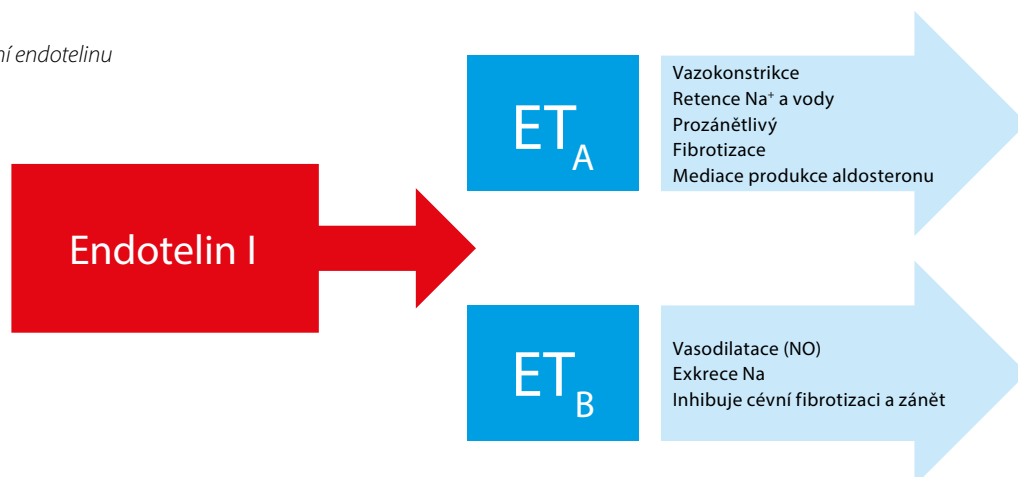
nemocných. Primárním cílem bylo hodnocení změny systolického krevního tlaku měřeného automatizovaným ambulantním měřením.

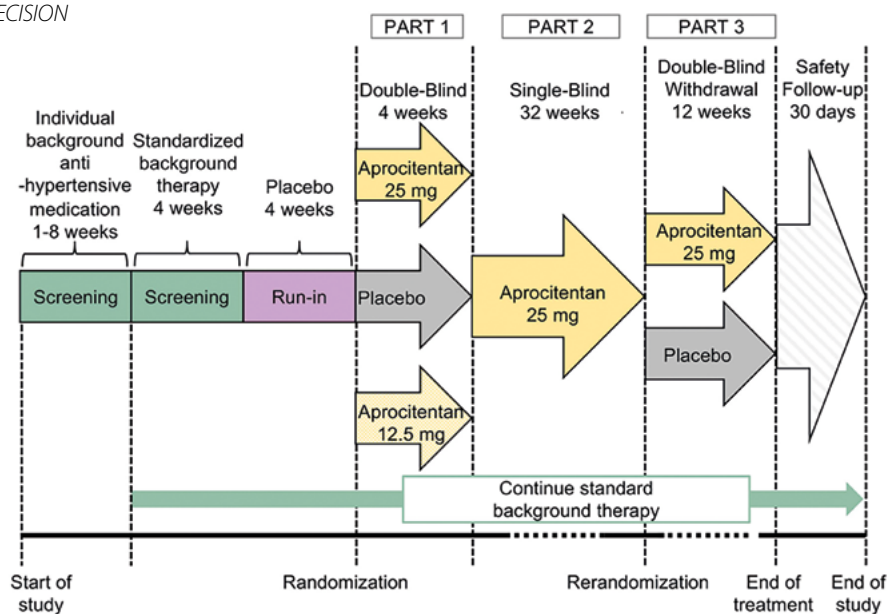
Průměrný věk pacientů ve studii byl 62 let, 60 % pacientů byli muži, 83 % pacientů byli běloši. Zařazení pacienti měli velmi vysoké kardiovaskulární riziko. Obezitou trpělo 70 %, diabetes mellitus mělo 55 %, ischemickou chorobu srdeční 30 %, srdeční selhání 20 %, albuminurii 37 % a 15 % pacientů mělo syndrom spánkové apnoe. Průměrný vstupní automatický TK měřený v ordinaci bez přítomnosti lékaře a 24hodinový TK byl 153/88 mm Hg a 137/83 mm Hg. Výsledky studie prokázaly statisticky významné snížení systolického krevního tlaku oproti placebo již po 4 týdnech léčby. Pokles klinického TK byl $-15,3 \pm 0,9$ (SEM), $-15,2 \pm 0,9$ a $-11,5 \pm 0,9$ mm Hg pro 12,5 mg, 25 mg a placebo. Rozdíl oproti placebo dosáhl $-3,8 \pm 1,3$ a $-3,7 \pm 1,3$ mm Hg pro 12,5 mg a 25 mg (Obr. 5). Rozdíl pro 24hodinový systolický TK dosáhl $-4,2$ (95%CI, $-6,2$ až $-2,1$ mm Hg) a $-5,9$ mm Hg (95%CI, $-7,9$ až $-3,8$ mm Hg), přičemž výraznější pokles bylo dosaženo v nočním období. Účinek přetrvával během následné jednostranně zaslepené části studie. V poslední fázi studie byl u pacientů, kteří přešli na placebo, pozorován signifikantně vyšší vzestup TK oproti pacientům, kteří pokračovali v aktivní léčbě ($+5,8$ mm Hg, 95%CI 3,7 až 7,9 mm Hg). U pacientů léčených aprocitentanem byla po 4 týdnech léčby pozorovaná redukce poměru albumin-kreatinin (ACR) o 28 % a 31 %, zatímco u pacientů léčených placebem došlo k 5 % nárůstu ACR. Tento efekt byl výraznější u pacientů s pokročilejšími stádii chronického onemocnění ledvin.

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byla retence tekutin a periferní otoky, které se vyskytly u 9 %, 18 % a 2 % pacientů léčených 12,5 mg, 25 mg aprocitentanu nebo placebem. Byly však většinou mírné až středně závažné a klinicky zvládnutelné pomocí navýšení dávky diuretik. Avšak u 7 pacientů zařazených do studie vedl výskyt otoků k vysazení léčby. Celkem 11 pacientů bylo nutné během studie hospitalizovat pro srdeční selhání, z nich 10 užívalo aprocitentan v dávce 25 mg a 1 pacient placebo. Žádný z těchto případů nevedl k úmrtí. Vliv na otoky byl závislý na dávce, což naznačuje, že nižší dávka aprocitentanu bude preferovanou u většiny nemocných. Výskyt hypotenze, renální dysfunkce nebo závažných elektrolytových abnormalit byl relativně nízký. Také nebyl zaznamenán žádný případ jaterního poškození.

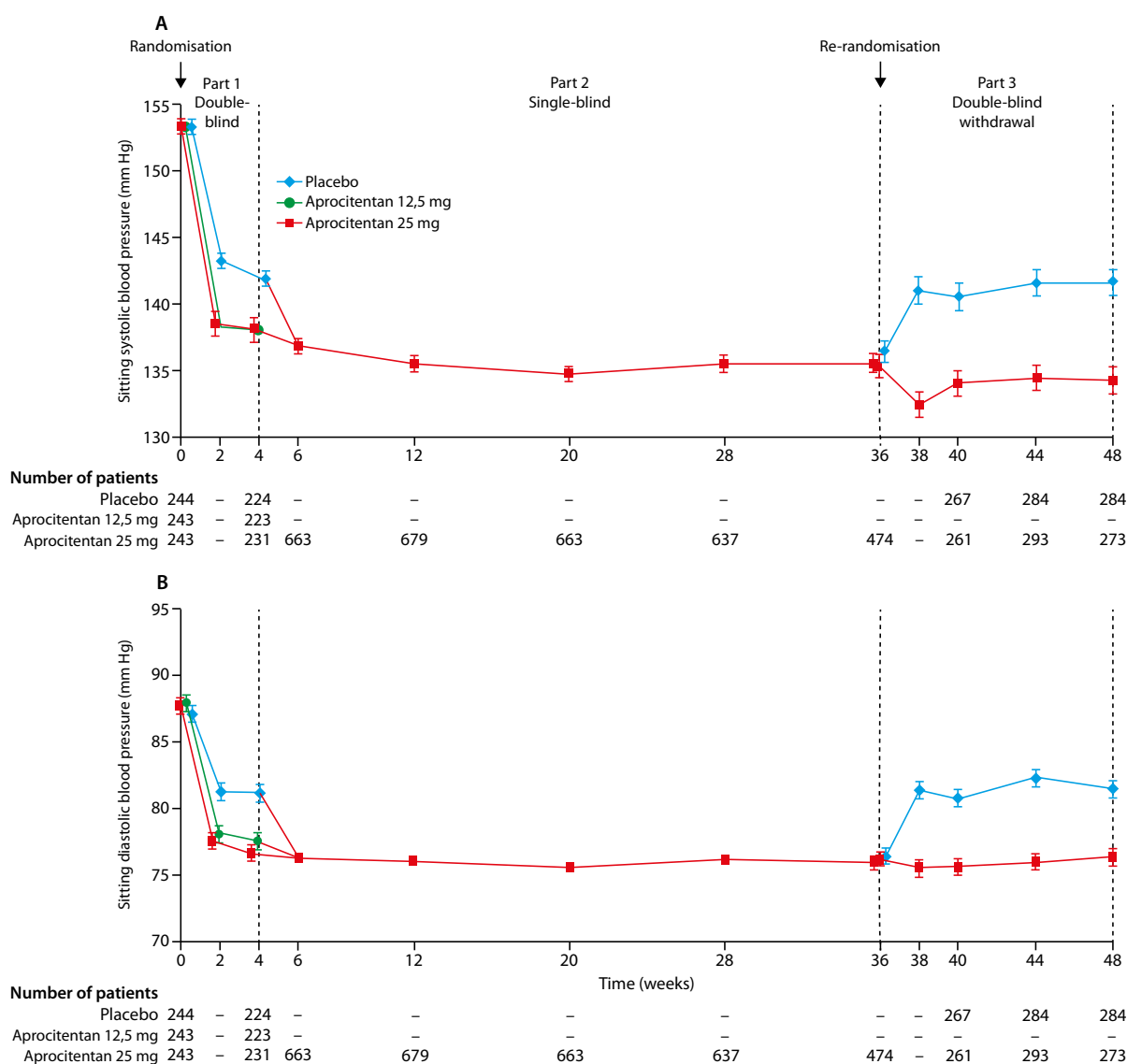
Klinický význam aprocitentanu

Dosažený průměrný pokles systolického tlaku o 5 mm Hg oproti placebo je spojeno s 10% relativním snížením závažných kardiovaskulárních

Obr. 3. Působení endotelinu

Obr. 4. Design studie PRECISION

Převzato z citace Danaieash, *J Clin Hypertens.* 2022;24:804–813 (15).

Obr. 5. Klinický krevní tlak ve studii PRECISION

Převzato z citace Schlaich et al, *Lancet* 2022; 400: 1927–37 (9)

komplikací (10). Klinicky zajímavý je také pozorovaný efekt na snížení albuminurie. Ve většině doporučení pro léčbu arteriální hypertenze je jako lék 4. volby doporučován spironolakton (11, 12). Toto doporučení je založeno na výsledcích studie PATHWAY-2, ve které byl spironolakton jako lék 4. volby účinnější na snížení TK než doxazosin nebo bisoprolol (13). Spironolakton má ovšem celou řadu nežádoucích účinků. Je proto jisté, že volba jiného antihypertenziva může být pro některé pacienty vhodným řešením.

Aprocitentan cílí na patofyziologický mechanismus, který žádná jiná třída antihypertenziv neovlivňuje. To z něj činí velmi zajímavý dílek skládačky efektivní léčby, která umožní dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku u pacientů s rezistentní hypertenzí.

Jaké jsou možné nevýhody a limitace aprocitentanu?

Dosud máme k dispozici jen relativně omezená dlouhodobá data a také chybí data z mortalitních studií a studií sledujících nefatální kardiovaskulární komplikace.

V praxi budeme muset velkou pozornost věnovat možnému výskytu otoků a retence tekutin. Rizikovými faktory jsou identifikovány starší věk a ledvinná insuficience (CKD 3 a 4). Aprocitentan nebyl testován u pacientů se srdečním selháním NYHA III–IV nebo hodnotou NT-proBNP ≥ 500 ng/l.

Neznáme cenu ani pravidla úhrady v České republice.

Neexistují data o bezpečnosti pro užívání během těhotenství a laktace. Jako u jiných antagonistů endotelinových receptorů existuje riziko ovlivnění spermatogeneze (14).

Závěr

Aprocitentan představuje novou možnost léčby rezistentní hypertenze cestou ovlivnění endotelinových receptorů. Jeho výhodou je unikátní mechanismus působení a nízké riziko lékových interakcí. Data naznačují, že může mít nefroprotektivní efekt (snižuje albuminurii). Bohužel zatím chybí dlouhodobější data a data mortalitní. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří retence tekutin a anémie, nicméně v menší míře než u první generace antagonistů endotelinových receptorů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Widimský J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze Kardiovaskulární Prevence. 2022;2 (supplementum):1-25.
- Nishiyama SK, et al. Vascular function and endothelin-1: tipping the balance between vasodilation and vasoconstriction. Journal of Applied Physiology. 2017;122(2):354-360.
- Vignon-Zellweger P, et al. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems. Life science. 2012;91:490-500.
- Wei A, et al. Clinical Adverse Effects of Endothelin Receptor Antagonists: Insights From the Meta-Analysis of 4894 Patients From 24 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials. Journal of the American Heart Association. 2016;5(11):e003896.
- Bakris GL, et al. Divergent Results Using Clinic and Ambulatory Blood Pressures. Report of a Darusentan-Resistant Hypertension Trial. Hypertension. 2010;56(5):824-830.
- Sidharta PN, et al. Single- and multiple-dose tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the dual endothelin receptor antagonist aprocitentan in healthy adult and elderly subjects. Drug Des Devel Ther. 2019;13:949-964.
- Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G. Aprocitentan, A Dual Endothelin Receptor Antagonist Under Development for the Treatment of Resistant Hypertension. Cardiol Ther. 2021;10(2):397-406.
- Sidharta PN, Ulč I, Dingemans J. Single-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Aprocitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Subjects with Severe Renal Function Impairment. Clinical Drug Investigation. 2019;39(11):1117-1123.
- Schlaich MP, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. The Lancet. 2022;400(10367):1927-1937.
- Rahimi K, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. The Lancet. 2021;397(10285):1625-1636.
- Mancia G, 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 European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
- McEvoy JW, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018.
- Williams B, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-68.
- TRYVIO FDA. 2024.
- Danaïetash P, et al. Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitentan. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(7):804-813.