

# Zilebesiran – léčba hypertenze pomocí interference RNA

Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228–238.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** angiotenzinogen – hypertenze – interference RNA – systém renin-angiotenzin – zilebesiran

Hypertenze je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a chronického onemocnění ledvin a hlavním ovlivnitelným faktorem mortality z kardiovaskulárních příčin. Přes dostupné účinné terapeutické postupy téměř polovina pacientů s hypertenzí nedosáhne na léčbě doporučených cílových hodnot krevního tlaku jednak v důsledku nedostatečného úsilí lékařů o adekvátní intenzifikaci léčby, jednak kvůli nedostatečné adherenci pacientů ke každodennímu užívání léků.<sup>1</sup> Navíc i u pacientů s uspokojivými hodnotami krevního tlaku v ordinaci může být kontrola krevního tlaku suboptimální v důsledku výrazné variability krevního tlaku během dne a v delším časovém období.<sup>2</sup>

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) hraje v regulaci krevního tlaku ústřední roli. Standardním způsobem inhibice systému RAAS je podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II nebo inhibitorů receptoru pro mineralokortikoidy. Zcela nový koncept představuje inhibice jaterní syntézy prekursoru angiotenzinu II angiotenzinogenu pomocí „antisense“ (komplementárních) oligonukleotidů nebo malé interferující RNA (small interfering RNA, siRNA). Zatímco v případě komplementárních oligonukleotidů jde zejména o zabránění translaci mRNA pro příslušný protein a vzhledem k obvykle neúplné komplementaritě může dojít i k inhibici translace mRNA pro další proteiny s nežádoucími účinky, siRNA vzhledem k plné komplementaritě váže specificky pouze cílovou mRNA, která je pak intracelulárně degradována.<sup>3</sup>

Zilebesiran je tvořen malou interferující RNA (siRNA) kovalentně vázanou na N-acetylgalaktosamin (GalNac), který se s vysokou afinitou váže na jaterní asialoglykoproteinový receptor. Zilebesiran specificky snižuje hodnoty mRNA jaterního angiotenzinogenu, prekursoru angiotenzinu II, a brání tím zpětnovazebnému zvýšení koncentrace

angiotenzinu I (u inhibitorů ACE) i angiotenzinu II (u blokátorů receptoru pro angiotenzin).<sup>4,5</sup> Tím, že je účinek siRNA cílen do hepatocytu, nedochází k ovlivnění tvorby angiotenzinogenu v jiných orgánech, včetně ledvin. Vazba zilebesiranu na jaterní asialoglykoproteinový receptor naopak zajišťuje téměř kompletní zastavení syntézy angiotenzinogenu v játrech.<sup>6</sup> Inhibice jaterní syntézy angiotenzinogenu je dlouhodobá a umožňuje s.c. podávání zilebesiranu jednou za 3–6 měsíců.

Ve studii fáze 1 byly sledovány bezpečnost, farmakokinetika a farmakodynamika zilebesiranu a vliv zilebesiranu na systolický a diastolický krevní tlak sledovaný pomocí 24hodinové ambulantní monitorace. Do studie byli randomizováni pacienti ve věku 18–65 let s léčenou nebo neléčenou hypertenzí s průměrným systolickým tlakem v ordinaci vsedě 130–165 mm Hg (v částech A a B) a 135–165 mm Hg (v části E) a průměrným systolickým krevním tlakem při ambulantní monitoraci krevního tlaku vyšším než 130 mm Hg (dva týdny po vysazení antihypertenzní medikace). Do studie nebyli zařazováni pacienti se sekundární hypertenzí, ortostatickou hypotenzí, diabetem, kardiovaskulárním onemocněním a současnou nebo předpokládanou léčbou betablokatory.

V části A studie byli pacienti s hypertenzí randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání jedné ze zvyšujících se dávek zilebesiranu (10, 25, 50, 100, 200, 400 a 800 mg) nebo k podávání placebo a sledování 24 týdnů. Část studie B pak hodnotila efekt 800 mg zilebesiranu na krevní tlak za podmínek diety s nízkým nebo vysokým obsahem soli a část E hodnotila efekt zilebesiranu podávaného současně s irbesartanem.

V části A užívalo každou dávku zilebesiranu pokaždé 12 pacientů. Přídavná antihypertenzní terapie byla povolena na základě rozhodnutí investigátora v 8. týdnu studie u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. V části B byli pacienti nejprve exponováni dietě s nízkým (0,23 g/den)

a vysokým obsahem (5,75 g/den) soli a pak byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě fixní dávkou 800 mg zilebesiranu nebo k podávání placebo a znovu vystaveni (mezi 43.–56. týdnem od podání zilebesiranu) cyklu diety s nízkým a vysokým obsahem soli. Hlavním cílem části B bylo zjistit, zda příjem soli ovlivňuje antihypertenzní účinek zilebesiranu. V části E pacienti obdrželi jednu dávku zilebesiranu 800 mg a ti z nich, kteří měli po šesti týdnech systolický tlak  $\geq 120$  mm Hg, obdrželi navíc 300 mg irbesartanu jednou denně po dobu dvou týdnů. Po skončení fází A, B a E byli pacienti dále kvůli posouzení bezpečnosti léčby zilebesiranem dlouhodobě sledováni.

Primárním sledovaným parametrem byla bezpečnost léčby. Sekundárními sledovanými parametry byly změny sérové koncentrace angiotenzinogenu a farmakokinetika zilebesiranu. Exploratorní sledované parametry zahrnovaly změny systolického a diastolického krevního tlaku při ambulantní monitoraci TK v 6., 8., 12. a 24. týdnu v části studie A a také během diety s nízkým a vysokým obsahem soli v části studie B a před podáním a po podání irbesartanu v části studie E.

Do studie bylo zařazeno celkem 107 pacientů (84 pacientů do části A, 12 do části B a 16 do části E). Průměrný věk pacientů byl 53,5 roku, 62 % pacientů byli muži, 25 % Afroameričané a průměrný 24hodinový systolický tlak byl  $140,3 \pm 9,0$  mm Hg.

Nežádoucí účinky se vyskytly u 72 % pacientů léčených zilebesiranem a u 88 % pacientů na placebo. Nejčastěji šlo (ve více než 5 %) o bolesti hlavy, reakci v místě vpichu a infekci horních cest dýchacích, většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity. Pět ze 107 pacientů mělo mírnou přechodnou reakci v místě vpichu. Nebyl zaznamenán žádný případ hypotenze, hyperkalemie nebo zhoršení renální funkce. Nedošlo k žádnému úmrtí ani k neplánované hospitalizaci. Přechodný nízký titr protilátek proti zilebesiranu byl prokázán jen u dvou pacientů.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

*Zilebesiran tedy u pacientů s hypertenzí v závislosti na dávce dlouhodobě (na 24 týdnů) snížil výrazně sérovou koncentraci angiotenzinogenu, podobně jako v dříve testovaných experimentálních modelech, včetně chronického onemocnění ledvin.<sup>7</sup> Zilebesiran byl velmi dobře tolerován a v této relativně malé studii nebylo jeho užívání spojeno se žádnými závažnými nežádoucími účinky. Možným nežádoucím účinkům zilebesiranu ale bude nutno věnovat pozornost v průběhu jeho dalšího testování u většího počtu nemocných.*

*Pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu byl provázen v závislosti na dávce významným celodenním poklesem systolického i diastolického krevního tlaku, který byl jasně vyjádřen osm týdnů po podání zilebesiranu a přetrvával 24 týdnů. Pokles krevního tlaku po léčbě zilebesiranem bylo možné zčásti neu-*

*V části A měli pacienti léčení zilebesiranem pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu úměrný podané dávce zilebesiranu. Jedna dávka zilebesiranu  $\geq 100$  mg vedla k více než 90% poklesu sérové koncentrace angiotenzinogenu, která byla stabilní mezi 3.–12. týdnem studie. U pacientů, kterým bylo podáno 800 mg zilebesiranu, přetrvával více než 90% pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu celých 24 týdnů a podobný pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu byl zaznamenán ve 12. týdnu také v části B a E. Irbesartan neměl na koncentraci angiotenzinogenu žádný efekt. Po dávce zilebesiranu  $\geq 200$  mg byl zaznamenán i mírný pokles hodnot protilátek reagujících s panelem antigenů (PRA) a sérové koncentrace aldosteronu, angiotenzinu I a angiotenzinu II.*

*V části A byla zaznamenána korelace mezi dávkou zilebesiranu a poklesem systolického krevního tlaku při ambulantní monitoraci TK. Pokles systolického krevního tlaku koreloval s poklesem sérové koncentrace angiotenzinogenu. Jedna dávka zilebesiranu ( $\geq 200$  mg) vedla do osmi týdnů k poklesu systolického krevního tlaku o více než 10 mm Hg a diastolického krevního tlaku o více než 5 mm Hg. Tento pokles přetrvával 24 týdnů. Výsledky části B a E ukázaly oslabení efektu zilebesiranu u pacientů na dietě s vysokým obsahem soli a potenciací efektu zilebesiranu současným podáním irbesartanu.*

*Průměrný pokles systolického, resp. diastolického krevního tlaku v osmém týdnu po podání zilebesiranu v dávce 800 mg dosahoval  $22,5 \pm 5,1$  mm Hg, resp.  $10,8 \pm 2,7$  mm Hg. Pokles byl podobný v průběhu celého dne. Pokles krevního tlaku po podání zilebesiranu byl výrazně potencován dietou s nízkým obsahem soli, ale byl stále výrazně nižší než u pacientů, kteří byli na dietě s nízkým obsahem soli a zilebesiran neuzívali. V části E byl efekt zilebesiranu mírně potencován přidáním irbesartanu (další pokles systolického, resp. diastolického krevního tlaku v osmém týdnu o  $6,3 \pm 3,1$  mm Hg, resp. o  $3,0 \pm 1,9$  mm Hg).*

*tralizovat dietou s vysokým obsahem soli. Efekt zilebesiranu byl naopak mírně potencován irbesartanem.*

*Výhodou zilebesiranu kromě dlouhodobého účinku může být i absence kompenzatorního vzestupu hodnot metabolitů angiotenzinogenu a aldosteronu u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II.<sup>8</sup> Jiné studie ukázaly, že kombinace několika inhibitorů systému RAAS může být spojena s hyperkalemií a zhoršením renální funkce.<sup>9</sup>*

*Jaterně specifický efekt zilebesiranu může být také jednou z příčin, proč při léčbě zilebesiranem nebyla zaznamenána ani hyperkalemie, hypotenze, ani zhoršení renální funkce. Je ale třeba si uvědomit, že v klinické praxi může být při léčbě zilebesiranem hypotenze častější, např. v souvislosti s volumovou*

deplecí, krvácením, sepsí, infarktem myokardu nebo srdečním selháním.

Zilebesiran by tedy na základě těchto předběžných zkušeností mohl být při subkutánním podávání jednou za 3–6 měsíců účinným lékem na hypertenzi, který garantuje stabilní 24hodinovou kontrolu TK a omezuje variabilitu krevního tlaku. Jak noční hypertenze, tak větší variabilita krevního tlaku jsou spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod. Nutné budou samozřejmě další studie fáze 2 a eventuálně (v případě úspěchu) i fáze 3, které by měly studovat efekt zilebesiranu i u běžné hypertenzní populace vyššího věku s celou řadou komorbidit a u pacientů s těžkou hypertenzí.

I když byly do studie zařazeny i ženy plodného věku, pokud užívaly antikoncepci, nelze (podobně jako u jiných inhibitorů RAAS) vyloučit možný teratogenní účinek zilebesiranu. V mo-

delu preeklampsie u potkanů ale žádné nepříznivé vlivy siRNA snižující koncentraci angiotenzinogenu na vývoj plodu nebyly zaznamenány. Zilebesiran zřejmě nepřestupuje placentární bariéru.

Zilebesiran je nyní testován ve dvou studiích fáze 2: KARDIA-1 (NCT04936035) – zilebesiran v monoterapii u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí – a KARDIA-2 (NCT05103332) – zilebesiran v kombinaci s dalšími antihypertenzivy.

Léčba hypertenze pomocí siRNA má řadu potenciálních výhod – dlouhodobý vyrovnaný efekt, ve srovnání s denním užíváním perorální medikace výrazně lepší adherenci a nízký výskyt nežádoucích účinků. Pokud proběhne úspěšně i studie fáze 2 a 3, může se náš přístup k léčbě hypertenze poměrně brzy výrazně změnit.

### LITERATURA

1. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–1140.
2. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34–42.
3. Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, et al. Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development – An introductory review. *Br J Pharmacol* 2022 Oct 17. doi: 10.1111/bph.15972. Online ahead of print.
4. Ranasinghe P, Addison ML, Webb DJ. Small interfering RNA therapeutics in hypertension: a viewpoint on vasopressor and vasopressor-sparing strategies for countering blood pressure lowering by angiotensinogen-targeting small interfering RNA. *Am Heart Assoc* 2022;11:e027694.
5. Kahlon T, Carlisle S, Otero Mostacero D, et al. Angiotensinogen: more than its downstream products: evidence from population studies and novel therapeutics. *JACC Heart Fail* 2022;10:699–713.
6. Uijl E, Mirabito Colafella KM, Sun Y, et al. Strong and sustained antihypertensive effect of small interfering RNA targeting liver angiotensinogen. *Hypertension* 2019;73:1249–1257.
7. Bovée DM, Ren L, Uijl E, et al. Renoprotective effects of small interfering RNA targeting liver angiotensinogen in experimental chronic kidney disease. *Hypertension* 2021;77:1600–1612.
8. Nobakht N, Kamgar M, Rastogi A, Schrier RW. Limitations of angiotensin inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:356–359.
9. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.