

Duální endotelinový antagonist aprocitentan pro rezistentní hypertenzi (PRECISION): multicentrická, zaslepená, randomizovaná studie s paralelními skupinami fáze 3

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al.; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927–1937.

KLÍČOVÁ SLOVA: antagonist endotelinu – aprocitentan – klinická studie – rezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze je asociována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Endotelinová cesta je spojena s hypertenzí, ale antagonisté endotelinu se zatím nepoužívají v její léčbě. Cílem studie bylo posoudit účinek duálního endotelinového antagonisty aprocitentanu u pacientů s rezistentní hypertenzí.

Parallel-Group, Phase 3 Study with Aprocitentan in Subjects with Resistant Hypertension (PRECISION – NCT03541174) byla multicentrická dvojité zaslepená studie s paralelními skupinami fáze 3 prováděná v centrech v Evropě, Severní Americe, Asii a Austrálii. Pacienti museli mít vstupní systolický tlak 140 mm Hg a vyšší při měření v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka, a to přes užívání standardizované léčby třemi léky včetně diuretika. Přesný seznam zařazovacích a vylučovacích kritérií a podrobností protokolu je uveden v samostatné publikaci.¹

Studie měla tři fáze. V první fázi užívali pacienti svoji obvyklou medikaci. Poté měli čtyři týdny standardizovanou léčbu jednou tabletou obsahující amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Amlodipin byl podáván v dávce 5 mg nebo 10 mg, valsartan vždy v dávce 160 mg a hydrochlorothiazid 25 mg. V době randomizace dostávalo 71 % pacientů vyšší dávku amlodipinu. Poté následovala čtyřtýdenní „run-in“ perioda, kdy bylo k léčbě přidáno placebo. Tato část byla zaslepena pouze pro pacienty. Veškerá ostatní antihypertenzní medikace byla vysazena, ponechány byly pouze betablokátory, pokud je pacienti před zařazením užívali (58 %).

Randomizovaná fáze měla tři navazující části. Část 1 trvala čtyři týdny, byla dvojité zaslepená a pacienti dostávali aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg nebo placebo v poměru 1 : 1 : 1. Část 2 trvala 32 týdnů, byla zaslepena pouze pro pacienty a všichni dostávali aprocitentan 25 mg. Část 3 trvala 12 týdnů, šlo o dvojité zaslepenou a randomizovanou vysazovací fázi, kdy byli pacienti randomizováni k aprocitentanu 25 mg nebo placebo. Poté následovaly ještě čtyři týdny bezpečnostního sledování po vysazení veškeré studijní medikace. Primárním cílovým ukazatelem byla změna systolického tlaku v ordinaci proti základnímu po čtyřech týdnech a klíčový sekundární cílový ukazatel představovala změna tlaku ve 40. týdnu ve srovnání s tlakem před vysazením aprocitentanu ve 36. týdnu. Sekundárními výslednými ukazateli byly změny 24hodinového ambulantního tlaku krve a další, jedním z nich byla i změna albuminurie.

Studie probíhala v období od 26. června 2018 do 25. dubna 2022. Screeningem prošlo 1 965 jedinců, 730 z nich bylo randomizováno. Fázi 1 ukončilo 704 pacientů, fázi 2 pak 613 pacientů a fázi 3 dokončilo 577 pacientů. Změna krevního tlaku (průměr vypočtený metodou nejmenších čtverců) po čtyřech týdnech činila –15,3 (směrodatná odchylka [SE] 0,9) mm Hg pro aprocitentan 12,5 mg, –15,2 (0,9) mm Hg pro aprocitentan 25 mg a –11,5 (0,9 pro placebo) a rozdíl proti placebo byl –3,8 (1,3) mm Hg (97,5% interval spolehlivosti [CI] –6,8 až –0,8, $p = 0,0042$) a –3,7 (1,3) mm Hg (–6,7 až –0,8; $p = 0,0046$). Podobných výsledků bylo dosaženo i pro diastolický tlak v ordinaci a pro 24hodinovou mo-

nitoraci tlaku. Noční tlak byl snížen výrazněji než denní. Po čtyřech týdnech od vysazení se systolický tlak zvýšil signifikantně více u pacientů na placebo než na aprocitantanu (rozdíl 5,8 mm Hg, 95% CI 3,7–7,9, $p < 0,0001$). Poměr albumin/kreatinin poklesl po čtyřech týdnech o 28 % a 31 % pro aprocitantan 12,5 mg, respektive 25 mg, zatímco na placebo se o 5 % zvýšil. U pacientů užívajících aprocitantan také mírně poklesla odhadovaná glomerulární filtrace.

Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly mírný až střední otok nebo retence tekutin – vyskytly se s četností 9,1 %, 18,4 % a 2,1 % u pacientů, kterým bylo podáváno 12,5 mg aprocitantanu, 25 mg aprocitantanu, resp. placebo. To vedlo k vysazení aprocitantanu u sedmi pacientů. Jedenáct pacientů bylo hospitalizováno pro srdeční selhání. V průběhu studie zemřelo 13 pacientů, žádné úmrtí nemělo dle investigátorů souvislost s léčbou.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Hledání dalších léků k terapii rezistentní hypertenze má neustálé pokračování. Antagonisté endotelinu se testují opakovaně, ale pro esenciální ani rezistentní hypertenzi zatím žádný není registrován.

PRECISION byla dobře naplánovaná studie, které se podařilo vyhnout se úskalím jiných studií několika mechanismy. Pacienti procházeli dlouhou procedurou od první návštěvy k randomizaci, jež měla vyselektovat ty, kteří nebyli dostatečně compliantní nebo reagovali snížením tlaku už na přidání placebové tablety. Dále po úvodní randomizaci s kontrolou placebem zařadila dlouhou dobu podávání pouze aktivní látky, čímž se snížilo riziko nesignifikantních výsledků oproti placebo při dlouhodobém podávání, které při relativně malém úvodním rozdílu po čtyřech týdnech hrozily. Stejně tak závěrečná fáze s vysazením aktivní látky potvrdila, že snížení tlaku bylo opravdu účinkem aprocitantanu.

Přestože rezistentní hypertenze je stále léčebným oříškem, studie opět potvrdila známou informaci, že „rezistence“ není u všech pacientů dobře definována a diagnostikována. Už sám fakt, že k zařazení 730 pacientů bylo třeba provést screening u 1 965 jedinců, je dostatečně výmluvný. Čtyřiačtyřicet procent pacientů, kteří prošli screeningovou fází, bylo vyřazeno pro systolický tlak nižší než 140 mm Hg v některém z bodů měření od screeningu k randomizaci, přestože to byli jedinci, kteří měli minimálně šest měsíců předtím „rezistentní“ hypertenzi. Někteří z nich mohli mít sice diastolickou hypertenzi, ale většina z nich pravděpodobně definici rezistentní hypertenze vůbec nesplňovala.

Podle autorů jsou silnými stránkami studie kontrola ambulantní monitorací tlaku a uspořádání studie potvrzující dlouhodobý efekt aprocitantanu. Vzestup tlaku po vysazení aprocitantanu potvrzuje, že šlo o efekt léčby. Adherence k medikaci byla kontrolována počítáním tablet, kontrolovaným užitím tablety před 24hodinovým monitorováním a kontrolou moči na přítomnost případných dalších užívaných látek, které by mohly výsledek ovlivnit. Pravděpodobným slabým místem je neexistence kontrolní skupiny v části 2, což je ale nahrazeno další randomizovanou vysazovací periodou. Dalším slabým místem je to, že 160 mg valsartanu není ve všech zemích považováno za maximální dávku.

Podle autorů aprocitantan poskytuje klinicky významné snížení tlaku s malým množstvím nežádoucích účinků.

Další zásadní věcí je pokles tlaku o 11 mm Hg při podávání placebo, což svědčí o tom, že v této skupině stále ještě byl potenciál léčby trojkombinací k cílovým hodnotám, odhlédneme-li od faktu, že více než polovina pacientů měla vlastně čtyřkombinaci, protože dostávali ještě betablokátor. Otázkou je, co způsobuje tento významný pokles. Placebo efekt na psychiku pacientů by se projevil již v „run-in“ fázi, kdy všichni dostali placebovou tabletu, tito jedinci by pak nebyli vůbec randomizováni. Zlepšení compliance by se také mělo projevit už v předchozích fázích, kdy se zaváděla léčba standardní trojkombinací a poté trojkombinací s placebem. Po vysazení se průměrný tlak u pacientů na placebo vrátil na hodnoty, které odpovídaly konci části 1, tedy po čtyřech týdnech randomizované studijní medikace (včetně placebo). Nedostal se tedy už na původní hodnoty před zařazením do studie. Podobný pokles v placebové větvi je však popisován v mnoha studiích a byl příčinou jejich negativního výsledku, například i ve studii s renální denervací.²

Otoky jako nežádoucí účinek se u aprocitantanu vyskytly, jak se dalo očekávat, ale léčba byla kvůli nim ukončena pouze u necelého jednoho procenta zařazených pacientů, což je jistě akceptovatelné množství, stejně jako malé procento dalších nežádoucích účinků, které se u vysoce rizikové populace daly očekávat.

K opatrnosti při posuzování studie by měl vést fakt, že byla sponzorována firmami a sponzor se podílel na všech částech studie včetně psaní článku a schválení k publikaci.

LITERATURA

1. Danaieash P, Verweij P, Wang JG, et al. Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitantan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:804–813.
2. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–1401.