Aprocitentan nell’ipertensione arteriosa resistente

Data 05 maggio 2024
Categoria cardiovascolare

L'aprocitentan, un duplice inibitore del recettore dell'endolina, potrebbe diventare un farmaco da usare nell'ipertensione resistente.

Le endoteline sono dei peptidi prodotti dalle cellule endoteliali che hanno un’azione vasocostrittrice e pertanto ipertensiva di cui si conoscono tre isoforme. L’endotelina 1 (ET-1) è prodotta principalmente dall’endotelio mentre le endoteline 2 e 3 (ET-2 ed ET-3) sono presenti soprattutto nei surreni, nei polmoni, nel cervello e nell’intestino. Si conoscono due tipi di recettore per l’endotelina denominati ET-A ed ET-B. Un’aumentata concentrazione nel siero di ET-1 è stata osservata nei pazienti con ipertensione associata o meno al diabete. Per questo motivo gli antagonisti del recettore del recettore dell’endotelina sono stati proposti per il trattamento dell’ipertensione resistente. Con tale termine si intende l’ipertensione non responsiva a tre farmaci (dopo aver escluso, ovviamente, una forma secondaria).
Il darusentan, un antagonista dell’ET-1 è stato usato in alcuni studi su pazienti con ipertensione resistente . In questi studi si è notato che l’uso del farmaco era associato ad un aumento della ritenzione idrica con comparsa di edemi in circa un paziente ogni quattro trattati (il che ne sconsiglierebbe l’uso nei pazienti con scompenso cardiaco). L’associazione di un diuretico ha ridotto questo fenomeno.
Più recentemente è stato messo a punto l’aprocitentan un duplice antagonista del recettore dell’endotelina che agisce su entrambi i recettori (A e B) dell’endotelina. Il farmaco è stato testato in uno studio di fase 3 denominato PRECISION . Nel trial sono stati arruolati 730 pazienti che avevano una pressione arteriosa sistolica (PAS) > 140 mmHg nonostante l’uso di tre farmaci antipertensivi, tra cui un diuretico. I partecipanti sono stati randomizzati ad aprocitentan (12,5 mg e 25 mg) oppure placebo. L’outcome primario era la variazione della PAS a distanza di 4 settimane.
Nel braccio placebo si è avuta una riduzione media della PAS di 11,5 mmHg, mentre una riduzione 15,3 mmHg si è avuta con la dose di 12,5 mg e di 15,2 mmHg con la dose di 25 mg di aprocitentan. La riduzione della pressione si è osservata anche con un follow-up fino alla 40° settimana.
Come si vede lo studio è interessante perché suggerisce che nei casi di ipertensione resistente l’aprocitentan potrebbe in futuro diventare un’opzione valida. Vi è da dire, tuttavia, che anche in questo studio si è avuta, come effetto collaterale la comparsa di ritenzione idrica: nel 9% con la dose più bassa e nel 18% con quella più elevata.
In ogni caso saranno necessari studi futuri che valutino l’efficacia del farmaco nel lungo periodo su endpoint clinicamenterilevanti.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Black HR et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. J Clin Hypertens 2007.

2. Weber MA et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374; 1423.

3. Schlaich MP et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): A multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. Lancet 2022 Dec 3; 400:1927.