Un nuovo farmaco per l'ipertensione: lo zilebesiran

Data 27 febbraio 2024
Categoria cardiovascolare

Lo zilebesiran è un nuovo farmaco che si candida al trattamento dell'ipertensione arteriosa e che appartiene agli RNA-interferenti.

Lo zilebesiran appartiene a una nuova classe di farmaci detti RNA-interferenti a cui appartiene anche l'inclisiran e di cui questa testata si è già occupata in alcune pillole precedenti . In pratica si tratta di piccoli frammenti di RNA in grado di "silenziare" a livello epatico l'RNA messaggero riducendo la sintesi di determinate proteine. Per esempio l'inclisiran "silenzia" l'RNA messaggero necessario per la sintesi della proteina PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina ketina di tipo 9) coinvolta nella degradazione dei recettori per le LDL presenti sulla superficie degli epatociti. Questo comporta una maggior captazione del colesterolo LDL e quindi una riduzione dei suoi livelli plasmatici.
Lo zilebesiran agisce, sempre a livello epatico, riducendo la sintesi dell'angiotensinogeno, una glicoproteina che - grazie all'enzima renina - viene convertito in angiotensina I che, a sua volta, per opera dell'enzima ACE (angiotensing converting enzyme) - prodotto in particolare dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni polmonari - viene trasformata in angiotensina II.
In uno studio di fase 1 pubblicato nel 2023 dal New England Journal of Medicine sono stati reclutati 107 pazienti ipertesi (età: 18-65 anni) randomizzati a placebo oppure a zilebesiran (dosi crescenti da 10 a 800 mg in singola iniezione sottocutanea). Il follow-up dello studio è stato di 24 settimane. I partecipanti erano sottoposti a esame Holter/24 ore e se i valori pressori non erano controllati era possibile aggiungere altri farmaci antipertensivi. Questa costituiva la parte A dello studio.
Nella parte B è stato valutato l'effetto sulla pressione arteriosa di una dose fissa di 800 mg del farmaco in condizioni di basso o elevato introito di sale. Nella parte E, infine, è stato valutato l'effetto sulla pressione arteriosa tramite Holter/24 ore di 800 mg di zilebesiran associato a irbesartan.
Nella parte A dello studio si è evidenziato che una singola dose di zilebesiran ≥ 200 mg comportava una riduzione sia della pressione sistolica (> 10 mmHg) che della diastolica (> 5 mmHg) alla 8° settimana. Questi cambiamenti erano persistenti per tutto il ciclo circadiano e fino alla 24° settimana.
Nella parte B ed E dello studio si è visto che l'effetto dello zilebesiran risultava attenuato con una elevata introduzione di sale e aumentato con la somministrazione contemporanea di irbesartan.
Gli effetti collaterali più frequenti sono state lievi reazioni nel sito di iniezione mentre non si sono verificati casi di ipotensione, iperpotassiemia o peggioramento della funzionalità renale.
Dallo studio sono stati esclusi pazienti che avevano un'ipertensione secondaria, che soffrivano di ipotensione ortostatica, con diabete o pregressi eventi cardiovascolari.
Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio KARDIA-1, un trial di fase 2, in cui sono stati reclutati 394 pazienti affetti da ipertensione lieve o moderata . La pressione sistolica media giornaliera andava da 135 a 160 mmHg. Dopo un washout dai farmaci antipertensivi assunti i partecipanti sono stati randomizzati a placebo oppure a zilebesiran secondo 4 regimi terapeutici (150, 300 o 600 mg per via sottocutanea una volta ogni 6 mesi oppure 300 mg una volta ogni 3 mesi). I partecipanti del gruppo controllo ricevevano una iniezione sottocutanea di placebo ogni 3 mesi.
Lo studio ha avuto una durata di 6 mesi.
Al 3° mesi la pressione era diminuita mediamente di 7,3 mmHg nel gruppo 150 mg ogni 6 mesi, di 10 mmHg nel gruppo trattato con un'iniezione di 300 mg ogni 3 mesi oppure ogni 6 mesi, di 8,9 mmHg nel ramo che aveva ricevuto 600 mg ogni 6 mesi e di 6,8 mmHg nel gruppo trattato con placebo.
Eventi avversi gravi al 6° mese si ebbero nel 3,6% del gruppo trattato con il farmaco rispetto al 6,7% del gruppo placebo.
Come si vede da questi due trial lo zilebesiran è efficace nel lungo periodo (fino a 6 mesi), ha un effetto che si mantiene sia di giorno che di notte e può contribuire a favorire la compliance al trattamento antipertensivo bastando una sola iniezione sottocutanea ogni 3-6 mesi.
Si tratta quindi di un'opportunità promettente, ma per il momento gli studi hanno arruolato una casistica limitata, sono stati esclusi pazienti con ipertensione grave, con diabete, con pregressi eventi cardiovascolari e gli anziani. Inoltre gli endpoint valutati sono di tipo surrogato (effetto sui valori pressori) e il follow-up è stato breve. Studi futuri su casistica più numerosa e con durata prolungata potranno valutare l'efficacia del farmaco su endpoint clinicamente rilevanti e chiarirne il profilo di sicurezza.

RenatoRossi

Bibliografia

1. www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=8144

2. www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=8148

3. Desai AS, Webb DJ, Taubel J et al. Zilebesiran, an RNA Interference therapeutic agent for hypertension. N Engl J

Med. 2023; 389:228-38.

4. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Feb 16:e240728. doi: 10.1001/jama.2024.0728.