

Aprocitentan ยาด้าน endothelin ชนิดใหม่ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา

ภิญญดา วงษ์นาค¹, พณณิตา วัฒนเรืองชัย^{1*}

¹หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

* ติดต่อผู้พิมพ์: พณณิตา วัฒนเรืองชัย, ภบ., BCP หน่วยบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

อีเมล: phannita.wat@gmail.com, phannita.wat@mahidol.edu

บทคัดย่อ

Aprocitentan ยาด้าน endothelin ชนิดใหม่ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา

ภิญญดา วงษ์นาค¹, พณณิตา วัฒนเรืองชัย^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2567; 20(3) : 1-14

รับบทความ: 4 มิถุนายน 2567

แก้ไขบทความ: 5 สิงหาคม 2567

ตอบรับ: 17 กันยายน 2567

ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ในปัจจุบันส่วนใหญ่ออกฤทธิ์โดยลดการดูดกลับของเกลือและน้ำ เช่น ยากลุ่มยับยั้ง renin-angiotensin system (RAS) และยาขับปัสสาวะ หรือขยายหลอดเลือดโดยตรง เช่น ยากลุ่ม calcium channel blockers และ beta-adrenoceptor blockers เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ระบบ endothelin (ET) เป็นระบบใหม่ที่ต่อมาพบว่ามีส่วนทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว และเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของการเกิดโรคความดันโลหิตสูง จึงนำมาสู่การคิดค้นพัฒนายา aprocitentan ซึ่งออกฤทธิ์เป็น endothelin receptor antagonist ถือเป็นกลไกใหม่ในการลดความดันโลหิต โดยยาจะยับยั้งไม่ให้ endothelin-1 (ET-1) จับกับทั้ง ET_A และ ET_B receptor ส่งผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว รวมถึงลดการขยายและเพิ่มขนาดของเซลล์ ลดการอักเสบ และการเกิดพังผืด ทำให้ชะลอความเสี่ยงในการทำลายอวัยวะต่าง ๆ และภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหลอดเลือด ยา aprocitentan ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2567 ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา โดยใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายด้วยยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น คุณสมบัติเด่นของยา aprocitentan คือ อันตรกิริยาระหว่างยาน้อย เนื่องจากยาเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง นอกจากนี้ยา aprocitentan ออกฤทธิ์ยาว สามารถรับประทานวันละ 1 ครั้ง ทำให้ง่ายต่อการบริหารยาและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะบวม น้ำ และภาวะชืดจากภาวะบวม น้ำ รวมถึงยังคงต้องติดตามความปลอดภัยระยะยาวของยานี้ต่อไป

คำสำคัญ: aprocitentan, endothelin receptor antagonist, ความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา



Aprocitentan: A novel endothelin receptor antagonist in the treatment of resistant hypertension

Pinyada Wongnark¹, Phannita Wattanaruengchai^{1*}

¹ Inpatient Care Unit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital

***Corresponding author:** Phannita Wattanaruengchai, Inpatient Care Unit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital

E-mail: phannita.wat@gmail.com, phannita.wat@mahidol.edu

Abstract

Aprocitentan: A novel endothelin receptor antagonist in the treatment of resistant hypertension

Pinyada Wongnark¹, Phannita Wattanaruengchai^{1*}

IJPS, 2024; 20(3) : 1-14

Received: 4 June 2024

Revised: 5 August 2024

Accepted: 17 September 2024

The previous mechanism of action of antihypertensive drugs works by blocking of salt and water reabsorption including renin-angiotensin system (RAS) blockers and diuretics, or directly vasodilating blood vessels including calcium channel blockers and beta-adrenoceptor blockers. The endothelin (ET) system has emerged as a new pathway resulting in a potent vasoconstriction which is related to the pathogenesis of hypertension. Aprocitentan, a novel endothelin receptor antagonist, lowering blood pressure by inhibition of ET-1 from binding to both ET_A/ET_B receptors to produce vasodilation. Its effects lead to reducing cell hypertrophy and hyperproliferation, inflammation, and fibrosis, and thereby slowing organ damages and any cardiovascular complications. It is now approved by the US Food and Drug Administration in March, 2024 for the indication of resistant hypertension in combination with other antihypertensive agents. The highlight keys of aprocitentan include less drug-drug interactions since its metabolism is independent of cytochrome 450 and no dose adjustment is required in patients with mild to moderate of liver or renal impairments. In addition, aprocitentan allows for once-daily dosing, due to its long acting, is thus convenient for administration and promotes medication adherence. The most common side effects are fluid retention and hemodilution, resulting in anemia. Furthermore, long-term adverse drug events monitoring should be performed.

Keywords: aprocitentan, endothelin receptor antagonist, resistant hypertension



บทนำ

โรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (resistant hypertension; RH) เป็นภาวะที่ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาลให้ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน 3 กลุ่ม ได้แก่ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide/thiazide-like diuretics, ยากลุ่ม renin-angiotensin system (RAS) blockers และยากลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ในขนาดยาที่เหมาะสมหรือขนาดที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ นอกจากนี้ ยังรวมถึงการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 4 กลุ่มขึ้นไปเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้ (Mancia *et al.*, 2023) ซึ่งการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษาแบบแท้จริง (true resistant hypertension) ต้องทำการแยกปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบต่อความดันโลหิตของผู้ป่วยแล้วทำให้เกิดความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษาแบบลวง (pseudo-resistant hypertension) ได้แก่ เทคนิคการวัดความดันโลหิต ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การใช้ยาที่รบกวนประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิต ภาวะ white coat hypertension และโรคความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิออกไป อุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษาพบประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด (Mancia *et al.*, 2023) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะหัวใจล้มเหลว ภายใน 5 ปี คิดเป็น 1.66 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมความดันโลหิตได้ (Kario *et al.*, 2021) สอดคล้องกับการศึกษาขนาดใหญ่ที่ติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นระยะกว่า 20 ปี ก็พบว่า ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษาจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตวาย โรคหลอดเลือดสมองแตก และภาวะหัวใจล้มเหลว คิดเป็น 1.79, 2.30, 1.50 และ 1.40 เท่าตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมความดันโลหิตได้ (Ebinger *et al.*, 2023)

อุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูงในประเทศไทย อ้างอิงจากผลสำรวจสุขภาพประชาชนไทยพบว่า ในประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปพบผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 17.0 ในปีพ.ศ. 2535 เป็นร้อยละ 24.7 ในปีพ.ศ. 2557 โดยอุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูงจะเพิ่มตามอายุที่เพิ่มขึ้น (Sukonthasarn *et al.*, 2019) มีการศึกษาที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยไทยโรคความดันโลหิตสูงระหว่างปีพ.ศ. 2557-2558 จากโรงพยาบาล 833 แห่ง พบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด

65,667 ราย มีผู้ป่วย 11,229 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 17 ที่ต้องรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป และพบว่าในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 69 ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมาย (<140/90 มม.ปรอท) ในขณะที่ร้อยละ 31 ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ (Sakboonyarat *et al.*, 2019) ดังนั้น อาจประมาณการว่ามีผู้ป่วยไทยประมาณร้อยละ 5 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา ปัจจัยเสี่ยงของโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา ได้แก่ ภาวะอ้วน การดื่มแอลกอฮอล์ การรับประทานเกลือปริมาณสูง และการมีโรคทางหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย (Sim *et al.*, 2015) ดังนั้น การรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงต้องแนะนำผู้ป่วยถึงการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมด้วย ได้แก่ ลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วน ปรับเปลี่ยนรูปแบบของการบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพ จำกัดเกลือและเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และออกกำลังกาย เป็นต้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราการเสียชีวิต

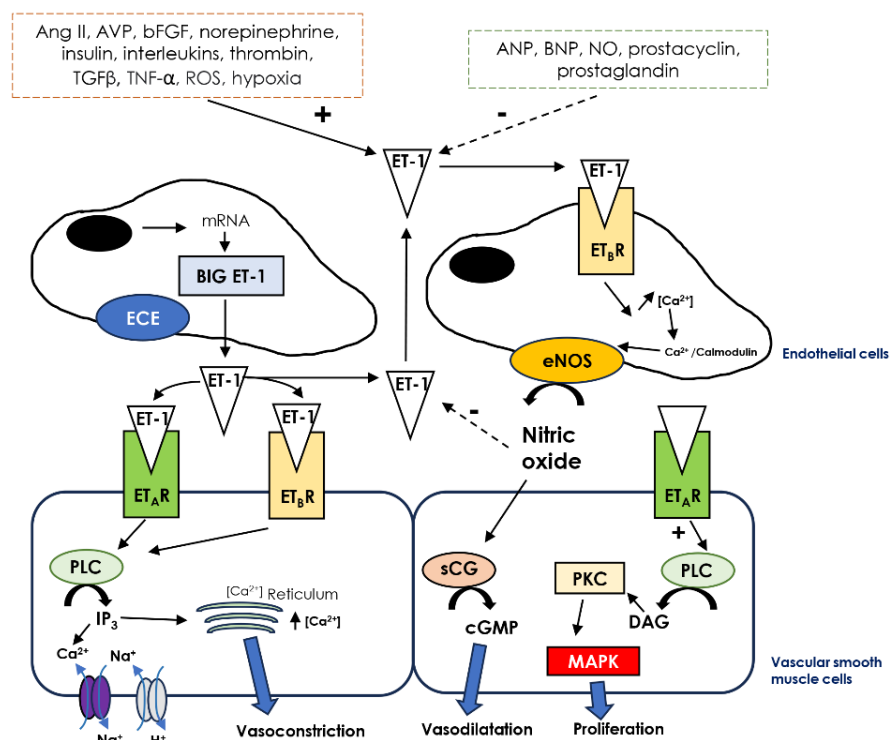
สำหรับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงด้วยการใช้ยา (pharmacotherapy) ในปัจจุบันประกอบด้วยกลุ่มยาลดความดันโลหิต คือ RAS blockers, CCBs, diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), beta-adrenoceptor blockers, alpha1-adrenoceptor blockers และ centrally acting drug vasodilators (Mancia *et al.*, 2023) จะเห็นว่ายังไม่มียาลดความดันโลหิตกลุ่มใดที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ endothelin (ET) ที่พบว่ามีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว และนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตสูงได้ ดังนั้น การยับยั้งระบบ ET จึงเป็นกลไกใหม่ของการลดความดันโลหิต (Schlaich *et al.*, 2022) ยากลุ่ม endothelin receptor antagonists (ERAs) ได้แก่ bosentan, ambrisentan, macitentan และ sitaxsentan ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงแต่แดงปอดสูง (Correale *et al.*, 2018) ส่วน darusentan ยังไม่มีผลการศึกษา phase III ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (Enseleit *et al.*, 2010) ดังนั้น จึงมีการคิดค้นพัฒนายา aprocitentan ซึ่งเป็นยากลุ่ม ERAs ตัวแรกที่มีผลการศึกษาและได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (Idorsia, 2024) ในบทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทของ endothelin เกสชีววิทยาของยา aprocitentan รวมถึงข้อมูลทางคลินิก และการประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติของยาดังกล่าว

ระบบ endothelin (ET) ต่อหลอดเลือด

Endothelin (ET) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 21 ตัว ส่วนใหญ่ถูกสร้างขึ้นที่บริเวณเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial cells) พบส่วนน้อยที่บริเวณเซลล์เยื่อบุไต (epithelial and mesangial cells) ET มี 3 isoforms ได้แก่ ET-1, ET-2 และ ET-3 โดยพบว่า ET-1 เป็น isoform ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดหดตัว และมีบทบาทต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจมากที่สุด (Martínez-Díaz *et al.*, 2023)

ET-1 ถูกเปลี่ยนรูปมาจาก precursor คือ peptide big-endothelin-1 ผ่าน endothelin-converting enzyme (ECE) กลายเป็น ET-1 แล้วจับ endothelin receptors ได้แก่ endothelin receptors type A และ B (ET_A / ET_B receptors) โดย ET_A receptor พบส่วนใหญ่ที่หลอดเลือดแดง ในขณะที่ ET_B receptor มักพบที่หลอดเลือดดำและหลอดเลือดที่ปอด อย่างไรก็ตาม จะพบปริมาณ ET_A receptor มากกว่า ET_B receptor ในหลอดเลือดทุกชนิด นอกจากนี้ ET_B receptor ยังพบที่บริเวณเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดด้วย ET-1 มีความชอบจับกับ receptor ใกล้เคียงกันทั้ง ET_A และ ET_B โดยเมื่อ ET-1 จับ ET_A และ ET_B receptors ที่บริเวณกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth

muscle cells) จะเกิดการกระตุ้นผ่าน G proteins ได้แก่ G_q, G_s และ G_i ทำให้เกิดการกระตุ้น phospholipase C (PLC) ให้สังเคราะห์ inositol triphosphate (IP₃) และ diacylglycerol (DAG) ซึ่งจะกระตุ้นต่อและทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ intracellular Ca²⁺ ใน endoplasmic reticulum (ER) สุดท้ายส่งผลทำให้หลอดเลือดหดตัว นอกจากนี้ ET-1 จับ ET_B receptor ที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดจะกระตุ้นผ่าน tyrosine kinase-dependent และ Ca²⁺/calmodulin-dependent pathway ให้เกิดการกระตุ้น nitric oxide synthase (eNOS) แล้วปลดปล่อย nitric oxide (NO) ออกมา ผลของ NO จะทำให้เกิดการลดลงของ intracellular Ca²⁺ สุดท้ายส่งผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว นอกจากนี้ ET_B receptor ยังกระตุ้นการสังเคราะห์ cyclooxygenases, prostacyclins และเกี่ยวข้องกับ voltage-dependent potassium channels ซึ่งส่งผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก ET_B receptor ที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดพบปริมาณน้อย ดังนั้น ผลโดยรวมของการออกฤทธิ์ ET-1 ต่อ ET_A และ ET_B receptor จะทำให้หลอดเลือดหดตัว (Agapitov and Haynes, 2002, Schiffrin, 2005, Vignon-Zellweger *et al.*, 2012) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การสังเคราะห์และการออกฤทธิ์ของ ET-1 ต่อหลอดเลือด ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (Agapitov and Haynes, 2002) และ (Vignon-Zellweger *et al.*, 2012)



Ang II = angiotensin II, ANP = atrial natriuretic peptide, AVP = arginine vasopressin, BIG ET-1 = precursor peptide big-endothelin-1, BNP = brain natriuretic peptide, bFGF = basic fibroblast growth factor, cGMP = cyclic guanosine monophosphate, DAG = diacylglycerol, ECE = endothelin-converting enzyme, ETAR = endothelin receptor type A, ETBR = endothelin receptor type B, ET-1 = endothelin-1, eNOS = endothelial nitric oxide synthase, IP3 = inositol triphosphate, MAPK = mitogen activated protein kinases, NO = nitric oxide, PLC = phospholipase C, PKC = protein kinase C, ROS = reactive oxygen species, sCG = soluble guanylyl cyclase, $TGF\beta$ = transforming growth factor beta, TNF- α = tumor necrosis factor-alpha

ผลอื่น ๆ ของ endothelin (ET) ต่อหลอดเลือด: การเพิ่มจำนวนเซลล์และการอักเสบ

นอกจาก ET-1 จะมีบทบาทในการเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดหดตัวแล้ว ยังพบว่าเกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เกิดการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนเซลล์จากการกระตุ้นผ่าน ET_A receptor โดยกระตุ้นผ่าน mitogen activated protein kinases (MAPK) ดังแสดงในรูปที่ 1 และยังเหนี่ยวนำให้เกิดการสังเคราะห์ cytokines ที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด macrophages (Vignon-Zellweger *et al.*, 2012) มีข้อมูลในหนูพบว่า ET-1 ที่มากเกินไปในเซลล์เยื่อหลอดเลือด จะเร่งการสร้างอนุมูลอิสระ (oxidative stress) มีการทำงานเพิ่มขึ้นของ NADPH oxidase ทำให้เกิดการขยายและเพิ่มขนาดของเซลล์ เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบ (Amiri *et al.*, 2008) ผลจากการกระตุ้นการอักเสบเหล่านี้แสดงให้เห็นจากการเกิดความดันโลหิตสูงในปอดสูง และภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis)

การสังเคราะห์ ET-1 ถูกควบคุมจากหลายปัจจัย หากมีความเค้นเฉือน (shear stress) ที่หลอดเลือดและหัวใจ จะส่งผลกระตุ้นการสังเคราะห์ NO และ natriuretic peptides (NPs) ส่งผลลดการสังเคราะห์ ET-1 เพื่อลดผล shear stress ดังกล่าวรวมถึง prostacyclin และ prostaglandin พบว่ามีผลลดการสังเคราะห์ ET-1 ในขณะที่ norepinephrine, thrombin, angiotensin II, vasopressin, insulin, growth factors ได้แก่ transforming growth factor beta ($TGF\beta$) และ basic fibroblast growth factor (bFGF), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), reactive oxygen species (ROS) และภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) พบว่าจะกระตุ้นการสังเคราะห์ ET-1 (Amiri *et al.*, 2008, Schiffrin, 2005)

Endothelin-1 กับโรคความดันโลหิตสูง

ผลของ ET-1 นอกจากทำให้หลอดเลือดหดตัวแล้ว ยังพบว่า ET-1 กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก และ renin-angiotensin-aldosterone system โดยเพิ่มการหลั่ง aldosterone ทำให้เกิดการดูดกลับของเกลือและน้ำ ส่งเสริมการเกิดโรคความดันโลหิตสูง (Clozel, 2022) รวมถึง ET-1 กระตุ้นการอักเสบของเซลล์และเหนี่ยวนำให้เกิดพังผืด เพิ่มและขยายขนาดของเซลล์ ทำให้เยื่อหลอดเลือดเกิดความผิดปกติ ผลจากความผิดปกติของเซลล์หลอดเลือดร่วมกับภาวะความดันโลหิตสูงนี้ สุดท้ายส่งผลให้เกิดการทำลายอวัยวะต่าง ๆ และเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคทางหลอดเลือดและหัวใจได้ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจล้มเหลว และการเกิดไตวายเรื้อรัง เป็นต้น (Clozel, 2022, Iglarz and Clozel, 2010) ดังแสดงในรูปที่ 2 ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการพัฒนาไปสู่โรคความดันโลหิตสูงที่ถือต่อการรักษาในภายหลัง ได้แก่

1. ผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายสูง (high body mass index; BMI) ≥ 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร (Weil *et al.*, 2011) พบว่าการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการสลายเซลล์ไขมัน โดยสัมพันธ์กับปริมาณ ET-1 ที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (van Harmelen *et al.*, 2008) และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคความดันโลหิตสูง (Weil *et al.*, 2011)

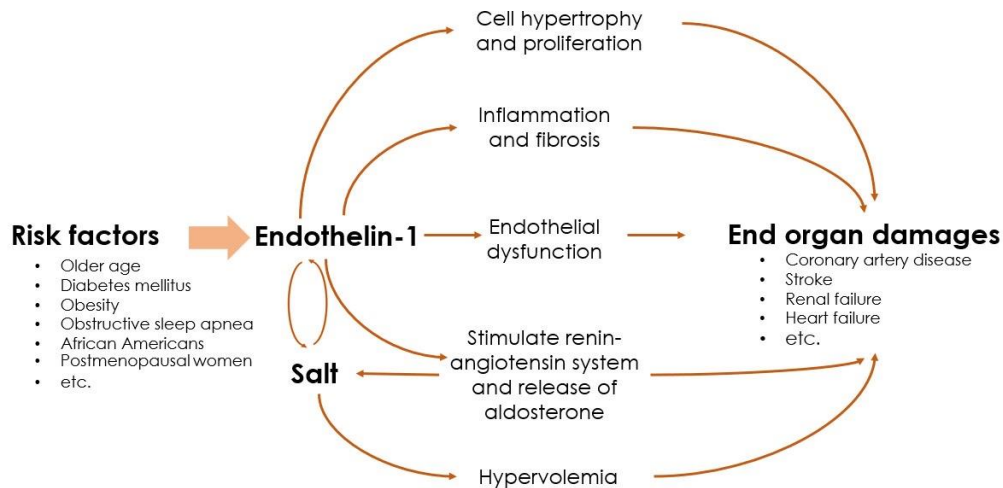
2. คนอเมริกันเชื้อสาย African จะมีความไวต่อปริมาณเกลือที่สูงกว่า ทำให้พบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในกลุ่มคนอเมริกันเชื้อสาย African มากกว่าคนผิวขาว (Elijovich *et al.*, 2024) โดยพบว่าคนกลุ่มนี้มีการทำงานของ ECE ที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับการ upregulation ของ ET_B receptor ที่หลอดเลือดส่วนปลายเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในคนอเมริกันเชื้อสาย African (Grubbs *et al.*, 2002)

3. ช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในเพศหญิง พบว่าจะมีปริมาณ ET-1 ที่สูงขึ้น (Kuczmarski *et al.*, 2021, Maeda *et al.*, 2003)

4. ผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea; OSA) จะเกิดภาวะพร่องออกซิเจน ส่งเสริมการสังเคราะห์ ET-1 ส่งผลทำให้ความดันโลหิตสูง (Durgan *et al.*, 2015, Kanagy *et al.*, 2001) และเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา

จากผลของ ET-1 ต่อหลอดเลือดร่วมกับกระตุ้นการดูดกลืนของเกลือและน้ำส่งผลทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง นำมาสู่การคิดค้นและพัฒนา aprocitentan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม endothelin

receptor antagonists (ERAs) ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง ET_A และ ET_B receptors

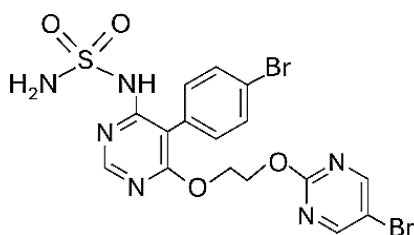


รูปที่ 2 ผลของ endothelin-1 ต่อระบบหลอดเลือดในร่างกาย ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (Clozel, 2022)

เภสัชวิทยาของ aprocitentan

โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ aprocitentan

Aprocitentan มีชื่อทางเคมี คือ N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-sulfamide โครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 3 (U.S. Food and Drug Administration, 2024) โดยเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) ของ macitentan ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง (Iglarz *et al.*, 2008) ยา aprocitentan ออกฤทธิ์เป็น endothelin receptor antagonists (ERAs) ยับยั้งไม่ให้ ET-1 จับกับทั้ง ET_A และ ET_B receptors โดยมีความจำเพาะต่อ ET_A : ET_B ในอัตราส่วนเท่ากับ 1:16 (Sidharta *et al.*, 2019) ผลของการยับยั้ง receptor ดังกล่าว ส่งผลให้หลอดเลือดคลายตัว ลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ลดการเพิ่มและขยายขนาดของเซลล์ ลดการอักเสบ และลดการเกิดพังผืด



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ aprocitentan ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

เภสัชจลนศาสตร์ของ aprocitentan

การให้ aprocitentan ขนาด 25 มิลลิกรัมครั้งเดียว (ขนาดยา 2 เท่าของขนาดยาที่แนะนำ) พบว่ามีความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและช่วงเวลาที่ได้รับยา (AUC_{0-tau}) เท่ากับ 1.3 ไมโครกรัม/มิลลิกรัม และ 23 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิกรัม ตามลำดับ เมื่อเปลี่ยนเป็นการให้ยาที่ขนาด 5, 25 และ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง พบว่าระดับยาในเลือดจะเพิ่มตามสัดส่วนของขนาดยาที่สูงขึ้น โดยมีความเข้มข้นของ aprocitentan ณ สภาวะคงที่ (steady state) หลังได้รับยาภายใน 8 วัน ความเข้มข้นยาคิดเป็นประมาณ 3 เท่าของขนาดที่ได้รับต่อวัน สำหรับค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของ aprocitentan พบว่ายังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน แต่จะพบว่าความเข้มข้นยาในเลือดสูงสุดหลังรับประทาน (T_{max}) ภายใน 4-5 ชั่วโมง และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

ยาามีปริมาตรการกระจายเท่ากับ 20 ลิตร หรือประมาณ 0.3 ลิตร/กิโลกรัม มีการจับกับโปรตีนในพลาสมา (ส่วนใหญ่จับอัลบูมิน) มากกว่าร้อยละ 99 โดยมีอัตราส่วนของ aprocitentan ในเลือดต่อพลาสมาเท่ากับ 0.63 (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

Aprocitentan จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและลำไส้โดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) ได้แก่



UGT1A1- และ UGT2B7 ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ได้แก่ glucosidation และ hydrolysis กลายเป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ และจะถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 52 (พบร้อยละ 0.2 ขับออกในรูปเดิม) และอุจจาระร้อยละ 25 (พบร้อยละ 6.8 ขับออกในรูปเดิม) ค่าครึ่งชีวิตของตัวยาเท่ากับ 41 ชั่วโมง และอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.3 ลิตร/ชั่วโมง (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

สำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh class A-B) (Fontes *et al.*, 2022) และผู้ที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง คำนวณ (estimated glomerular filtration rate [eGFR] $\geq$ 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) (Sidharta *et al.*, 2019) พบว่าระดับ aprocitentan ทั้งค่า AUC และ C_{max} ไม่แตกต่างจากผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

ข้อมูลการศึกษาของ aprocitentan

การศึกษาทางคลินิกของ aprocitentan ที่สำคัญ ๆ มีรายละเอียดโดยสรุป ดังนี้

การศึกษาทางคลินิก phase II

การศึกษานี้ (Verweij *et al.*, 2020) เป็น randomized, double-blind, parallel study เพื่อประเมินขนาดยา aprocitentan ที่เหมาะสมต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ aprocitentan ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย diastolic blood pressure (DBP) 90-109 มม.ปรอท แบ่งผู้ป่วยเป็น 6 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ aprocitentan ที่ขนาดยาต่าง ๆ ได้แก่ 5, 10, 25 และ 50 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยาหลอก และ lisinopril 20 มิลลิกรัม/วัน (positive control) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ก่อนเริ่มการศึกษามีช่วงก่อนได้รับยาจริง (run-in period) เพื่อป้องกันผลของยาลดความดันโลหิตที่ใช้ก่อนหน้านี้ และประเมินความร่วมมือทางยาของผู้ป่วย ติดตามวัดผลการศึกษาจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ sitting systolic blood pressure (SBP) และ DBP ที่สัปดาห์ที่ 8 เทียบกับ baseline

จากผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 490 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 409 ราย (ร้อยละ 83) ที่ได้รับการรักษาจนจบการศึกษา โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 55 ปี จากการศึกษาพบว่า aprocitentan ในขนาด 10, 25 และ 50 มิลลิกรัม สามารถลด SBP/DBP จาก baseline ที่ 8 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก

(SBP/DBP-7.05/-4.93, -9.90/-6.99, และ -7.58/-4.95 มม.ปรอท ตามลำดับ $P \leq 0.014$) ทั้งนี้ ผลการลดความดันโลหิตไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา lisinopril 20 มิลลิกรัม/วัน (SBP/DBP-4.84/-3.81 มม.ปรอท)

สำหรับอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต อัลบูมิน และกรดยูริก ลดลง จากปริมาตรเลือด (estimated plasma volume) ที่เพิ่มขึ้น และผลดังกล่าวแปรผันตามขนาดยาที่ใช้ อย่างไรก็ตาม ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเมื่อเทียบกับยาหลอก

ในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า aprocitentan ในขนาดยา 10 และ 25 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการลดระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยขนาดยาที่สูงกว่า 25 มิลลิกรัม ไม่ได้แสดงถึงประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้น

จากผลการศึกษานี้ นำไปสู่การคัดเลือก aprocitentan ขนาด 12.5 และ 25 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งมีประสิทธิภาพดีและสะดวกต่อการปรับขนาดยา สำหรับนำไปวัดผลทางคลินิก phase III ต่อไป

การศึกษาทางคลินิก phase III

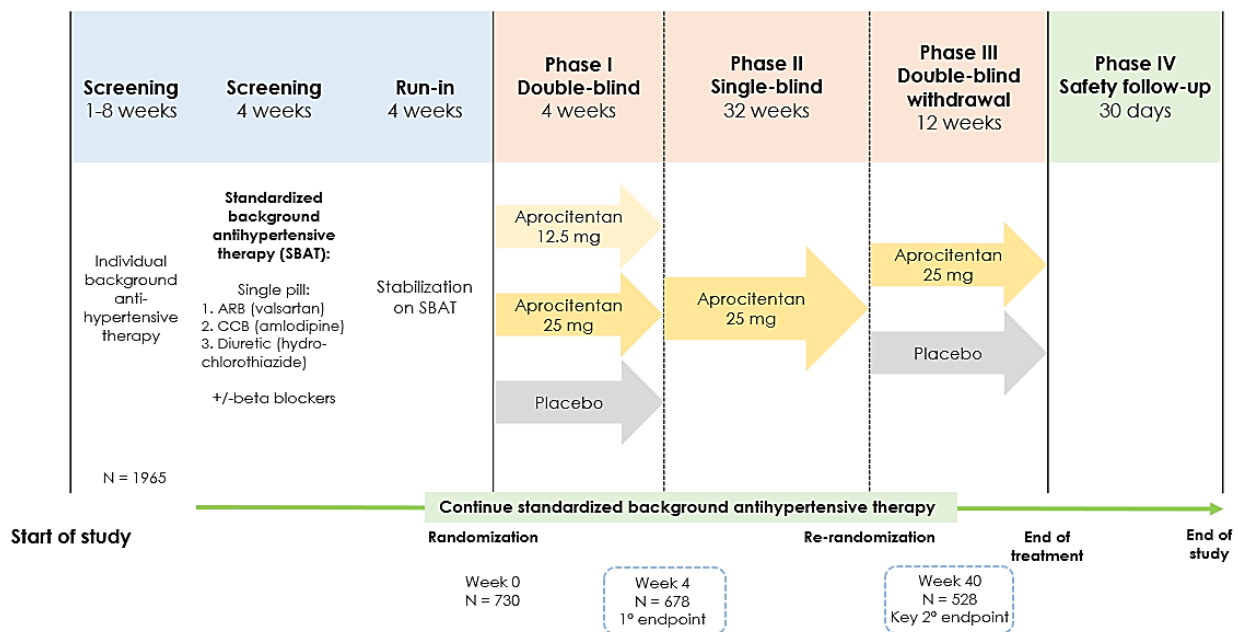
การศึกษา PRECISION (Schlaich *et al.*, 2022) เป็นการศึกษาแบบ multicenter, blinded, randomized, parallel-group เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ aprocitentan เมื่อใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา รูปแบบการศึกษาดังแสดงในรูปที่ 4 ก่อนเริ่มการศึกษามีการคัดกรองเพื่อตัดผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษาแบบลองออกไป โดยให้ผู้ป่วยทุกรายเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตเป็นสูตรมาตรฐานที่เป็นยาแบบเม็ดรวม (ประกอบด้วย amlodipine, valsartan และ hydrochlorothiazide) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นแบ่งการศึกษาเป็น 4 ระยะดังนี้ ระยะที่ 1 เป็น double-blind, randomized controlled phase แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ aprocitentan 12.5, 25 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้ยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นระยะที่ 2 เป็น single (patient)-blind phase โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ aprocitentan 25 มิลลิกรัม เป็นเวลา 32 สัปดาห์ จากนั้นระยะที่ 3 เป็น double-blind, randomized, placebo-controlled withdrawal phase โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ aprocitentan 25 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้ยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และจากนั้นระยะที่ 4 เป็นการติดตามผลความปลอดภัยหลังหยุดให้ยาเป็นเวลา 30 วัน ติดตามวัด primary outcome จากการเปลี่ยนแปลงของ SBP ที่สัปดาห์ที่ 4 เปรียบเทียบกับ baseline (ระยะที่ 1) และวัด secondary

outcome จากการเปลี่ยนแปลงของ SBP ที่สัปดาห์ที่ 40 เทียบกับ withdrawal baseline (สัปดาห์ที่ 36; ก่อนเริ่มระยะที่ 3) นอกจากนี้มีการวัด secondary outcome อื่น ๆ ได้แก่ ค่าการเปลี่ยนแปลงของ DBP และ urine albumin-creatinine ratio (uACR) และอาการไม่พึงประสงค์ เป็นต้น

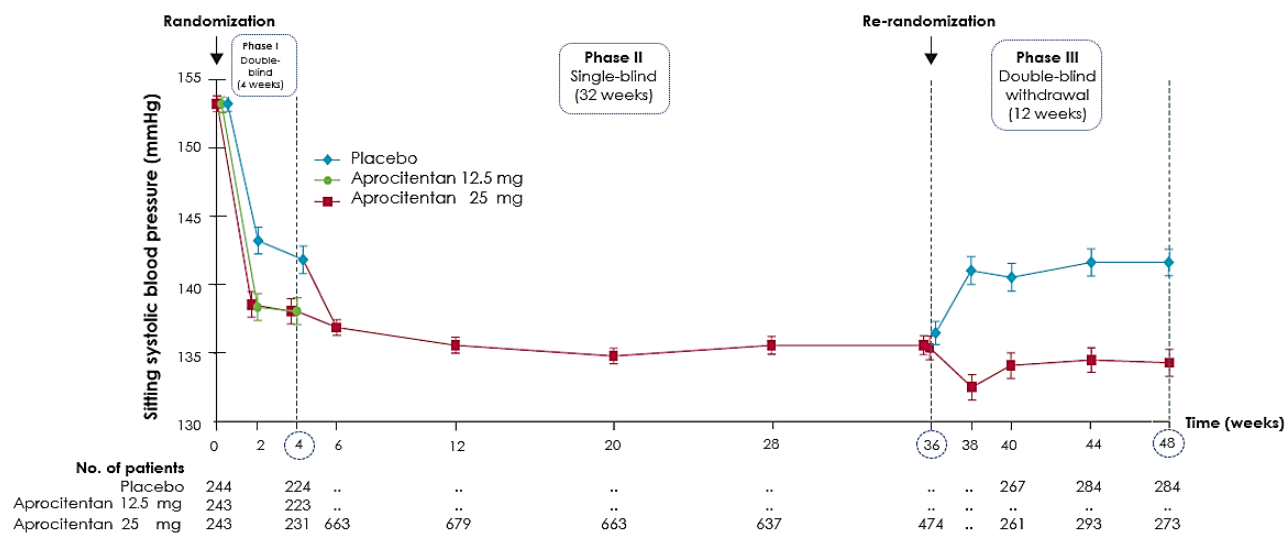
จากผู้ป่วยทั้งหมด 730 ราย พบว่าส่วนใหญ่เป็นผิวดำ (ร้อยละ 83) รองลงมาเป็นคนผิวดำหรืออเมริกันเชื้อสาย African (ร้อยละ 11) และคนเอเชีย (ร้อยละ 5) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 62 ปี และส่วนใหญ่มีโรคร่วมที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ผลการศึกษา primary outcome (ระยะที่ 1; จากผู้ป่วย 704 ราย คิดเป็นร้อยละ 96) พบว่า ค่าการเปลี่ยนแปลงของ SBP ที่ 4 สัปดาห์ ระหว่าง aprocitentan เทียบกับยาหลอก พบว่ายาสามารถลด SBP ลงได้ -3.8 และ -3.7 มม.ปรอท ที่ขนาด 12.5 และ 25 ตามลำดับ (-3.8 ± 1.3 มม.ปรอท 97.5% CI; -6.8 to -0.8, P=0.0042 สำหรับ aprocitentan 12.5 มิลลิกรัม และ -3.7 ± 1.3 มม.ปรอท

97.5% CI; -6.7 to -0.8, P=0.0046 สำหรับ aprocitentan 25 มิลลิกรัม) ดังแสดงในรูปที่ 5 ค่า SBP (ภายหลัง placebo-corrected SBP lowering effect) พบว่า aprocitentan ลด SBP ลงได้ -5.1 และ -7.4 มม.ปรอท ในช่วงกลางคืน และลด SBP ลงได้ -3.8 และ -5.3 มม.ปรอท ในช่วงกลางวัน สำหรับขนาดยา 12.5 และ 25 มิลลิกรัม ตามลำดับ

หลังจบระยะที่ 1 พบว่า uACR ลดลงร้อยละ 28 และ 31 ในผู้ป่วยที่ได้รับ aprocitentan 12.5 และ 25 มิลลิกรัม ตามลำดับ และยังคงลดอย่างคงที่ตลอดช่วงระยะที่ 2 ในผู้ป่วยทุกราย เมื่อถึงระยะที่ 3 พบว่า uACR มีค่าสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้ยาหลอกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ aprocitentan โดยพบว่าผลของ aprocitentan ในการลด uACR มีแนวโน้มลดได้มากในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังร่วมด้วย (เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะ 3-4 กับผู้ป่วยที่มี eGFR ≥ 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)



รูปที่ 4 รูปแบบการศึกษา PRECISION ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (Danaietash et al., 2022)



รูปที่ 5 ค่า systolic blood pressure ในการศึกษา PRECISION ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (Schlaich *et al.*, 2022)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ภาวะบวมหรือน้ำคั่ง พบภายใน 4 สัปดาห์แรกของการได้รับยา และสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยส่วนใหญ่พบภาวะนี้ในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม เป็นภาวะบวม น้ำระดับเล็กน้อยถึงปานกลางสามารถรักษาได้โดยปรับเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะ นอกจากนี้พบความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดลงจากภาวะบวมในผู้ป่วยที่ได้รับ aprocitentan และผลรุนแรงต่อภาวะเลือดจางนี้พบได้ใกล้เคียงกันในทุกขนาด ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อ aprocitentan ได้ มีบางรายที่ต้องออกจากการศึกษาที่กำหนดเนื่องจากต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว แต่พบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่แล้ว

การศึกษาแสดงให้เห็นว่า aprocitentan มีประสิทธิภาพทั้งในระยะสั้นและระยะยาวไปจนถึง 48 สัปดาห์ในการลดความดันโลหิตเมื่อให้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตตัวอื่นในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาได้ โดย aprocitentan ที่ขนาดยา 12.5 และ 25 มิลลิกรัม ให้ผลในการลดความดันโลหิตใกล้เคียงกัน แต่พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะบวม/น้ำคั่ง ในขนาดยา 12.5 มิลลิกรัม น้อยกว่าขนาดยา 25 มิลลิกรัม เมื่อประเมินจากประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตัวยา จึงทำให้ขนาดยา aprocitentan 12.5 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาที่ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาในปัจจุบัน

ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Aprocitentan ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูง โดยให้ยานี้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้เพียงพอโดยยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น เพื่อลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตและการเกิดโรคทางหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคหลอดเลือดสมอง และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เป็นต้น รูปแบบยารับประทานเป็นเม็ด film-coated ขนาดยาที่แนะนำคือ 12.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ผู้ป่วย Child-Pugh class A-B และผู้ป่วย $eGFR \geq 15$ มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

ข้อมูลความปลอดภัยของยา

อาการไม่พึงประสงค์ของ aprocitentan อ้างอิงจากการศึกษา PRECISION (Schlaich *et al.*, 2022) ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิก phase III เกี่ยวกับ aprocitentan ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาเปรียบเทียบกับยาหลอก พบอาการไม่พึงประสงค์หลังได้รับยาดังแสดงในตารางที่ 1

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยหลังได้รับ aprocitentan คือ ภาวะบวมหรือน้ำคั่ง พบภายใน 4 สัปดาห์แรก ของการได้รับยา และสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่เป็น

ภาวะบวม น้ำระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถรักษาได้โดยปรับเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะ และส่วนใหญ่พบภาวะนี้ในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ร่วมด้วย ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 1 ที่หยุดการศึกษาเนื่องจากภาวะบวม น้ำ (Schlaich *et al.*, 2022) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษา aprocitentan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวตาม New York Heart Association (NYHA) class III-IV หรือผู้ป่วยที่มี N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NTpBNP) ≥ 500 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ตามคำแนะนำยาระบุว่าไม่แนะนำให้ aprocitentan ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

นอกจากนี้พบภาวะซีดจากภาวะบวม น้ำ (anemia or haemodilution) โดยระดับฮีโมโกลบินลดลงจากเดิม >2 กรัม/เดซิลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับ aprocitentan ภายใน 4 สัปดาห์แรก

ของการได้รับยา โดยความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่ลดลง และค่าประมาณการของปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้นจากภาวะบวม พบว่าใกล้เคียงกันในยาทั้งสองขนาด (ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่ลดลงคิดเป็น -8.0, -8.5, และ -0.4 กรัม/ลิตร และค่าประมาณการของปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 10.5, 11.2 และ 0.51 ใน aprocitentan ขนาด 12.5, 25 มิลลิกรัม และยาหลอกตามลำดับ) ส่งผลทำให้ผู้ที่ได้รับ aprocitentan อาจมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ในระหว่างที่ได้รับยา (Schlaich *et al.*, 2022) อย่างไรก็ตาม ภาวะดังกล่าวสามารถหายได้ภายหลังการหยุดยา มีผู้ป่วยที่ระดับฮีโมโกลบินลดลงจน <10.0 กรัม/เดซิลิตร คิดเป็นร้อยละ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับ aprocitentan ตามคำแนะนำยาระบุว่าไม่แนะนำให้ aprocitentan ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดจางรุนแรงร่วมด้วย (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ($\geq$ ร้อยละ 2) ของ aprocitentan และพบมากกว่ายาหลอกในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการได้รับยา จากการศึกษา PRESICION (Schlaich *et al.*, 2022)

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์		
	Aprocitentan 12.5 มิลลิกรัม (N=243)	Aprocitentan 25 มิลลิกรัม (N= 245)	ยาหลอก (N=242)
ภาวะบวม/น้ำคั่ง	9.1	18.4	2.1
ภาวะซีดจากภาวะบวม น้ำ	3.7	1.2	0

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง

ไม่พบความแตกต่างของ aprocientan ทั้งค่า AUC และ Cmax ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh class A-B) (Fontes *et al.*, 2022) และผู้ที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางค่อนข้างรุนแรง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥ 15 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) (Sidharta *et al.*, 2019) เมื่อเทียบกับผู้ที่มีค่าการทำงานของตับและไตปกติ รวมถึงการจับกันระหว่างตัวยาและโปรตีนพลาสมาที่ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่การทำงานของตับและไตบกพร่องด้วย (Fontes *et al.*, 2022, Sidharta *et al.*, 2019) ตามคำแนะนำยาระบุว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา aprocitentan ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว (U.S. Food and Drug

Administration, 2024) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลยานี้ที่เพียงพอในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C) และผู้ที่มีค่าการทำงานของไต eGFR < 15 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือผู้ป่วยที่ฟอกเลือด จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ aprocitentan ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

มีข้อมูลพบว่ายาในกลุ่ม ERAs มีความเสี่ยงต่อการเกิดทารกพิการแต่กำเนิด โดยเฉพาะความผิดปกติของใบหน้าและกะโหลกศีรษะของตัวอ่อน (craniofacial malformations) (Hitzert *et al.*, 2019) ดังนั้นการได้รับ aprocitentan อาจเพิ่มความเสี่ยงดังกล่าวได้ ตามคำแนะนำยาจึงระบุให้ผู้ที่ใช้ยาต้องคุมกำเนิดก่อนและระหว่างที่ได้รับ aprocitentan และคุมกำเนิดต่อเนื่องต่อไปจนหลังหยุดยาอีก 1 เดือน แนะนำให้ตรวจการ



ตั้งครรรก่อนเริ่มยา และตรวจติดตามเป็นระยะ ๆ เพื่อเฝ้าระวังการตั้งครรร สำหรับข้อมูลว่ายาขับออกทางน้ำนมหรือไม่ แม้ยังไม่มีความชัดเจนในมนุษย์ อย่างไรก็ตามพบว่า ยาสามารถขับออกทางน้ำนมหนูได้ ดังนั้น แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในระหว่างตั้งครรรและให้นมบุตร (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

เด็ก

เนื่องจากไม่มีข้อมูลทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ aprocitentan ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปี (U.S. Food and Drug Administration, 2024) ดังนั้น แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษา PRECISION [Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension] (Schlaich *et al.*, 2022) (ผู้ป่วยทั้งหมด 730 ราย) พบว่ามีผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปคิดเป็นร้อยละ 44 ของผู้ป่วยในการศึกษา และมีผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปคิดเป็นร้อยละ 10 โดยพบภาวะบวมในในกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ไม่มีคำแนะนำให้ต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ (U.S. Food and Drug Administration, 2024)

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

Aprocitentan ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ UGT1A1, UGT2B7 และกระบวนการอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 (CYP) กลายเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ดังนั้น จึงไม่มีปฏิกิริยาระหว่าง aprocitentan และ CYP450 inducer/inhibitor สามารถให้ยาด้วยกันได้โดยไม่ต้องมีการปรับขนาด aprocitentan (Sidharta *et al.*, 2021, U.S. Food and Drug Administration, 2024)

Aprocitentan เป็น substrate ของ transporter ได้แก่ P-glycoprotein (P-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP) อย่างไรก็ตาม ยาที่ยับยั้ง transporter เหล่านี้ พบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยา aprocitentan (U.S. Food and Drug Administration, 2024) นอกจากนี้ ข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า aprocitentan เป็น CYP3A4/CY2C inhibitor และ BCRP inhibitor อย่างไรก็ตาม การให้ aprocitentan คู่กับ midazolam (CYP3A4 substrate) หรือ rosuvastatin (BCRP substrate) พบว่าไม่มีผลเพิ่มระดับยาดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ (Sidharta and Dingemanse, 2020, Sidharta and Dingemanse, 2020) จึงสามารถให้ยาร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา

บทบาทการใช้ยาลดความดันโลหิตในการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา

ภายหลังการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน 3 กลุ่ม ได้แก่ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide/thiazide-like diuretics, ยากลุ่ม renin-angiotensin system (RAS) blockers คือ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs), และยากลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ในขนาดยาที่เหมาะสมหรือขนาดที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้แล้วผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ตามเกณฑ์เป้าหมายได้ โดยตัดภาวะความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาแบบลองออกแล้ว จะพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่ 4 โดยยาที่มีข้อมูลการศึกษาและมีใช้ในประเทศไทย ได้แก่

1. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

โดยเฉพาะ spironolactone เนื่องจากการศึกษา PATHWAY-2 (Williams *et al.*, 2015) สนับสนุนว่าการให้ spironolactone เพิ่มเติมในการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาสามารถลดความดันโลหิตได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับ doxazosin (alpha1-adrenoceptor blockers) และ bisoprolol (beta-adrenoceptor blockers) โดยขนาดยา spironolactone ที่แนะนำ คือ 25-50 มิลลิกรัม/วัน อย่างไรก็ตาม ต้องระมัดระวังการให้ยานี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเฝ้าระวังการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (Williamset *et al.*, 2015)

2. ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์คล้ายกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide (thiazide-like diuretics) คือ chlorthalidone การศึกษา CLICK (Agarwal *et al.*, 2021) สนับสนุนประสิทธิภาพของการให้ chlorthalidone ว่าสามารถลดความดันโลหิตในผู้ป่วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะ 4 (eGFR 15 ถึง <30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตตามเกณฑ์เป้าหมายได้เมื่อได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 กลุ่มขึ้นไป (ผู้ป่วยร้อยละ 71 เป็นผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา) โดยขนาดยา chlorthalidone ที่แนะนำ คือ 12.5-50 มิลลิกรัม/วัน สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องเฝ้าระวังจากการใช้ยานี้ ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ค่าครีเอตินีนสูงขึ้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และภาวะยูริกในเลือดสูง เป็นต้น (Agarwal *et al.*, 2021)

3. Angiotensin-receptor-neprilysin-inhibitor (ARNI)

คือ sacubitril/valsartan เพิ่งได้รับการรับรองทะเบียนยาสำหรับข้อบ่งใช้ลดความดันโลหิตสูงในประเทศไทย (Food and Drug Administration, Thailand, 2021) การศึกษา PARAMETER

(Williams *et al.*, 2017) แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ sacubitril/valsartan (ARNI) ว่ามีประสิทธิภาพดีกว่า olmesartan (ARBs) ในการลดความความดันโลหิตทั้งแบบ central aortic และ brachial systolic blood pressure ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่มีความดันโลหิตชนิด systolic สูงร่วมกับมีภาวะแข็งตัวของหลอดเลือดแดง (arterial stiffness) นอกจากนี้ การศึกษาวิเคราะห์ผลย้อนกลับ (post hoc analysis) ของการศึกษา PARAGON-HF (Jackson *et al.*, 2021) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ sacubitril/valsartan ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจเป็นปกติ (heart failure with preserved EF; HFpEF) ที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องการการรักษาด้วย (มีผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 15.2) พบว่า sacubitril/valsartan สามารถลดความดันโลหิตได้ดีในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ขนาดยาที่แนะนำ คือ sacubitril/valsartan 49/51 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง จนถึงขนาดเป้าหมาย 97/103 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง โดยต้องมีการตรวจติดตามระวังภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และค่าการทำงานของไตในระหว่างที่ได้รับยา (Jackson *et al.*, 2021)

นอกจากนี้ ยังมียาที่ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตอื่น ๆ ได้แก่ ยากลุ่ม beta-adrenoceptor blockers, alpha1-adrenoceptor blockers และ centrally acting drug vasodilators รวมถึงยากลุ่ม ERAs คือ aprocitentan ที่สามารถใช้เป็นยาทางเลือกสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา โดยควรพิจารณาเลือกชนิดยาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

บทสรุป

Aprocitentan เป็นยารับประทานกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์เป็น endothelin receptor antagonist ยับยั้งไม่ให้ ET-1 จับกับทั้ง ETA และ ETB receptors ส่งผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว ลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ลดการเพิ่มและขยายขนาดของเซลล์ ลดการอักเสบ และลดการเกิดพังผืด จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกทำให้ยานี้ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา โดยให้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ขนาดยาที่แนะนำ คือ 12.5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม ควรหลีกเลี่ยงการให้ยานี้ในผู้ป่วยต่อไปนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)

ผู้ที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง ($eGFR < 15$ มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือผู้ป่วยที่ฟอกเลือด) ผู้ป่วยภาวะโลหิตจางรุนแรง และผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่อาการไม่คงที่ โดยเฉพาะใน New York Heart Association class III-IV อาการไม่พึงประสงค์ประสงค์ที่ต้องเฝ้าระวังในระหว่างการได้รับ aprocitentan ได้แก่ ภาวะน้ำคั่ง ภาวะโลหิตจาง จึงต้องตรวจติดตามค่าเลือดอย่างสม่ำเสมอระหว่างที่ได้รับยาดังกล่าว รวมถึงติดตามความปลอดภัยของการใช้ยาในระยะยาวต่อไป

References

- Agapitov AV, Haynes WG. Role of endothelin in cardiovascular disease. *JRAAS*. 2002;3(1):1-15.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, *et al.* Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(27):2507-19.
- Amiri F, Paradis P, Reudelhuber TL, Schiffrin EL. Vascular inflammation in absence of blood pressure elevation in transgenic murine model overexpressing endothelin-1 in endothelial cells. *J Hypertens*. 2008;26(6):1102-9.
- Clozel M. Aprocitentan and the endothelin system in resistant hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022;100(7):573-83.
- Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:253-64.
- Danaïetash P, Verweij P, Wang JG, Dresser G, Kantola I, Lawrence MK, *et al.* Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitentan. *J Clin Hypertens*. 2022;24(7):804-13.
- Durgan DJ, Crossland RF, Lloyd EE, Phillips SC, Bryan RM. Increased cerebrovascular sensitivity to endothelin-1 in a rat model of obstructive sleep apnea: a role for endothelin receptor B. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(3):402-11.



- Ebinger JE, Kauko A, FinnGen, Bello NA, Cheng S, Niiranen T. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(10):960-8.
- Elijovich F, Kirabo A, Laffer CL. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Black People: The Need to Sort Out Ancestry Versus Epigenetic Versus Social Determinants of Its Causation. *Hypertension.* 2024;81(3):456-67.
- Enseleit F, Lüscher TF, Ruschitzka F. Darusentan, a selective endothelin A receptor antagonist, for the oral treatment of resistant hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4(4):231-40.
- Food Drug Administration, Thailand. Entresto (sacubitril and valsartan) [packet insert]. In, Bangkok: Novartis (Thailand), 2021.
- Fontes MSC, Dingemanse J, Halabi A, Tomaszewska-Kiecana M, Sidharta PN. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of the dual endothelin receptor antagonist aprocitentan in subjects with moderate hepatic impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):19067.
- Grubbs AL, Anstadt MP, Ergul A. Saphenous vein endothelin system expression and activity in African American patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(7):1122-7.
- Hitzert E, Neuman RI, Mirabito Colafella KM, Reiss IKM, van den Meiracker AH, Danser AHJ, *et al.* Endothelin receptor antagonism during preeclampsia: a matter of timing? *Clin Sci (Lond).* 2019;133(12):1341-52.
- Idorsia. US FDA approves Idorsia's once-daily TRYVIO (aprocitentan) - the first and only endothelin receptor antagonist for the treatment of high blood pressure not adequately controlled in combination with other antihypertensives 2024. [Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-approves-idorsias-once-daily-tryvio-aprocitentan--the-first-and-only-endothelin-receptor-antagonist-for-the-treatment-of-high-blood-pressure-not-adequately-controlled-in-combination-with-other-antihypertensives-302094474.html>].
- Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A, *et al.* Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(3):736-45.
- Iglarz M, Clozel M. At the heart of tissue: endothelin system and end-organ damage. *Clin Sci (Lond).* 2010;119(11):453-63.
- Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, *et al.* Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3741-52.
- Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension.* 2001;37:511-5.
- Kario K, Hoshida S, Narita K, Okawara Y, Kanegae H. Cardiovascular Prognosis in Drug-Resistant Hypertension Stratified by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: The JAMP Study. *Hypertension.* 2021;78(6):1781-90.
- Kuczmarski AV, Welti LM, Moreau KL, Wenner MM. ET-1 as a Sex-Specific Mechanism Impacting Age-Related Changes in Vascular Function. *Front Aging.* 2021;2:727416.
- Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, *et al.* Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol.* 2003;95(1):336-41.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, *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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
- Martínez-Díaz I, Martos N, Llorens-Cebrià C, Álvarez FJ, Bedard PW, Vergara A, *et al.* Endothelin Receptor Antagonists in Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).

- Sakboonyarat B, Rangsin R, Kantiwong A, Mungthin M. Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among hypertensive patients: a nation-wide survey in Thailand. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):380.
- Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(1):19-29.
- Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, *et al*. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1927-37.
- Sidharta PN, Dingemanse J. Effect of Multiple-Dose Aprocitentan Administration on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Male Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;45(2):227-34.
- Sidharta PN, Dingemanse J. Effects of Multiple-Dose Administration of Aprocitentan on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(8):995-1002.
- Sidharta PN, Fischer H, Dingemanse J. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Aprocitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Humans. *Curr Drug Metab*. 2021;22(5):399-410.
- Sidharta PN, Melchior M, Kankam MK, Dingemanse J. 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;13:949-64.
- Sidharta PN, UIČ I, Dingemanse J. Single-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Aprocitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Subjects with Severe Renal Function Impairment. *Clin Drug Investig*. 2019;39(11):1117-23.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, *et al*. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32.
- Sukonthasarn A, Audhya R, Sitthisook S, Chattranukulchai P, Roubanthisuk W, Saengwattanaroj S, *et al*. 2019 Thai Guidelines on The Treatment of Hypertension [internet]. 2024 [cited 2024 Aug 5]. Available from: http://www.thaiheart.org/images/column_1563846428/Thai%20HT%20Guideline%202019.pdf
- U.S. Food Drug Administration. TRYVIO [internet]. 2024 [cited 2024 Mar 28]. Available from: https://www.idorsia.com/dam/jcr:d834ee09-2e6c-443d-b3ac-c111e38f0990/tryvio_pi.pdf.
- van Harmelen V, Eriksson A, Aström G, Wåhlén K, Näslund E, Karpe F, *et al*. Vascular peptide endothelin-1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. *Diabetes*. 2008;57(2):378-86.
- Verweij P, Danaïetash P, Flamion B, Ménard J, Bellet M. Randomized Dose-Response Study of the New Dual Endothelin Receptor Antagonist Aprocitentan in Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(4):956-65.
- Vignon-Zellweger N, Heiden S, Miyauchi T, Emoto N. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems. *Life Sci*. 2012;91(13-14):490-500.
- Weil BR, Westby CM, Van Guilder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(3):H689-95.
- Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q, *et al*. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension*. 2017;69(3):411-20.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, *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.