

INHIBÍCIA SYNTÁZY ALDOSTERÓNU AKO NOVÁ MOŽNOSŤ LIEČBY HYPERTENZIE

Aldosterone synthase inhibition as a new possibility in hypertension treatment

Andrej DUKÁT¹, Juraj PAYER¹, Peter JACKULIAK¹, Ján KYSELOVIČ², Andrea GAŽOVÁ², Patrik VALENT¹, Marián BERNADIČ³, Juraj SMAHA¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Kyselovič, PhD.

³Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FESC

Abstrakt

V liečbe artériovej hypertenzie priame inhibítory renínu si svoje pevné miesto nenašli. V

poslednom období sa však sľubnou možnosťou liečby ukazujú inhibítory syntézy aldosterónu. Poukazujú na to iba nedávno publikované prvé výsledky štúdie BaxHTN.

Významným problémom liečby artériovej hypertenzie v súčasnosti je nekontrolovaná hypertenzia a rezistentná hypertenzia. Prvé výsledky liečby v týchto skupinách pacientov s baxdrostatom ukazujú, že v klinickej praxi je možný aj úplne iný spôsob farmakoterapie. Blízka budúcnosť ukáže, ktorí pacienti budú mať najlepší benefit pri liečbe novou skupinou liečby – inhibítormi syntézy aldosterónu, ktorá môže viesť k lepšej kontrole antihypertenzívnej liečby (lit. 10). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: hypertenzná choroba, liečba, baxdrostat. Lek Obz 2025, 74 (12): 439-441

Abstrakt

Direct renin inhibitors have not yet established their definitive role in the treatment of patients with arterial hypertension. Recently, the potential value of therapy with aldosterone synthase inhibitors has been demonstrated by the BaxHTN study. Therapeutic problems among patients with uncontrolled hypertension and resistant hypertension are already persistent. It may be assumed that in such cases, another therapeutic option may exist. The near future will reveal which patients will benefit the most from this new pharmacotherapeutic antihypertensive strategy (Ref. 10). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: arterial hypertension, therapy, baxdrostat.

Lek Obz 2025, 74 (12): 439-441

Úvod

Medzi významné problémy súčasnej klinickej praxe v hypertenziológii patria nekontrolovaná hypertenzia a rezistentná hypertenzia. V mnohých prípadoch ide o retenciu soli, nízkorenínový stav, ktorý je sprevádzaný neprimeranou sekréciou od renínu závislej sekrécie aldosterónu. Zvýšené koncentrácie aldosterónu, retencia sodíka a vody, spolu s urýchlením zápalu, fibrotizácie a cievného poškodenia ďalej zvyšujú riziko zvýšenia krvného tlaku. Pri týchto patofyziologických stavoch má svoj zásadný vplyv lieková skupina antagonistov mineralokortikoidových receptorov. Táto liečba vedie k hyperkáliémii, ktorá je nevýhodná u pacientov s pokročilým obličkovým ochorením. Okrem toho táto liečba spúšťa celý rad kompenzačných mechanizmov na zvýšenie koncentrácie aldosterónu a jeho účinkov. V patofyziológii by mohla mať svoje miesto priama inhibícia syntézy koncentrácie aldosterónu. Tento vplyv by viedol k zníženiu aktivity mediovanej mineralokortikoidovými recep-

tormi na sodíkový kanál epitelu. Následnými vplyvmi sú potom reabsorpcia sodíka a nátriuréza.

Farmakologické implikácie

Pri vývoji liekov – inhibítorov syntézy aldosterónu bola zásadným problémom štruktúrna homologická podobnosť medzi syntázou aldosterónu a 11 β hydroxylázy. Tá potom viedla k riziku supresie kortizolu (1). Preto výskum potom viedol k tvorbe heteroakrylových štruktúr so sterickou optimizáciou (2). Takto boli neskôr syntetizované dva lieky *baxdrostat* a *lorundrostat* (3, 4). Oba tieto lieky významne zlepšili kontrolu hypertenzie a priaznivo ovplyvnili proces poškodenia cievy, fibrózy a poškodenie obličiek, pričom nemali uvedené vplyvy na kortizol (2, 4).

Klinické implikácie

Pred mesiacom boli publikované primárne výsledky v uskutočnenej štúdie BaxHTN (1, 5).

Táto klinická štúdia bola navrhnutá na sledovanie liečby baxdrostatom v dávkach 1 a 2 mg denne na zníženie krvného tlaku u pacientov s nekontrolovanou, alebo rezistentnou hypertenziou. Išlo teda o pacientov, ktorí boli na antihypertenzívnej liečbe tromi a viacerými liekmi, vrátane diuretika v maximálnych odporučených denných dávkach, kde hodnoty krvného tlaku presahovali 140/90 mm Hg.

U všetkých zaradených pacientoch bola vylúčená pseudohypertenzia a sekundárna hypertenzia podľa známych kritérií. Tieto situácie predstavujú v klinickej praxi hypertenzie výskyt u jedného pacienta z desiatich (6). Ide o pacientov s veľmi vysokým prirátateľným kardiovaskulárnym rizikom (7).

Multicentrická klinická štúdia sledovala 974 liečených pacientov baxdrostatom.

V sledovanej skupine pacientov bola väčšina pacientov (90 %) na blokáde renín-angiotenzín-aldosterón (ACE-inhibítor, alebo AT-1 blokátor), všetci užívali diuretikum a väčšina antagonistu kalcia. Štúdia mala štyri časti. Liečba v prvej časti pozostávala z 1 mg, v druhej 2 mg baxdrostatu oproti placebo po dobu 12 týždňov v otvorenej fáze. V tretej časti po 8 týždňoch randomizácia a vo štvrtjej 20-týždňová liečba 2 mg lieku s hodnotením krvných tlakov v 12. týždni liečby. Po 12 týždňoch randomizovanej, dvojito zaslepanej liečby bol hodnotený krvný tlak po korekcii na placebo. Percento dosiahnutého systolického krvného tlaku liečbou < 130 mm Hg bolo v 39,4 % pri dávke 1 mg lieku a 40 % pri 2 mg lieku oproti 18,7 % pri placebe. Analýza potvrdila zníženie koncentrácií aldosterónu, vzostup plazmatickej renínovej aktivity a pokles ambulantného systolického krvného tlaku. Táto deskripcia umožňuje zatiaľ iba postulovať niektoré hypotézy. Klinické sledovanie poukázalo, že hladiny draslíka nad 6 mmol/l sa vyskytlo u 1,1 % pacientov pri 1 mg a 1,1 % pri 2 mg lieku. Hyponátriemia pod 135 mmol/l bola u 19 - 23 % pacientov, nevyžadovala však intervenciu.

Liečbou v trvaní 12 týždňov sa dosiahlo významné zníženie systolického krvného tlaku o 15,7 mm Hg (95% CI 17,6 - 13,7) v porovnaní s placebom 9,8 mm Hg (95% CI 12,6 - 7,0) ($p < 0,001$) v dávke 2 mg baxdrostatu. Pri liečbe s 1 mg baxdrostatu tento pokles systolického krvného tlaku bol 14,5 mm Hg (95% CI 16,5 - 12,5) oproti placebom adjustovanom poklese 8,7 mm Hg (11,5 - 5,8) ($p < 0,001$).

Zo štúdie BaxHTN možno uviesť tri klinické odkazy:

1. Baxdrostat znížil systolický krvný tlak v sede o 9 - 10 mm Hg oproti placebo od 4 týždňa a pretrvával aj po 12 týždňoch sledovania. Je to podobné, ako má účinok liečby spironolaktonom, ako aj pri inom inhibítore syntázy aldosterónu (navyše od existujúcej inhibície RAAS a diuretika).
2. Liečba bola bezpečná v kontexte zmien iónov a hyperkaliémia bola zriedkavá.
3. Vzhľadom na trvanie liečby bol potvrdený antihypertenzívny vplyv baxdrostatu ako lieku novej skupiny antihypertenzív.

Záver

V medicíne dôkazov je v liečebnom armamentáriu nová lieková skupina inhibítorov syntázy aldosterónu. Doterajšia hypertenziologická klinická prax sa opiera o mineralokortikoidový antagonizmus predovšetkým o spironolakton. Je jasne zakotvený aj v posledných guidelines, vrátane pacientov s rezistentnou hypertenziou (7).

Štúdia PATHWAY-2 preukázala superioritu spironolaktonu oproti liečbe bisoprololom a doxazosínom (8).

V súčasnosti sú k dispozícii dva lieky zo skupiny inhibítorov syntázy aldosterónu v medicíne dôkazov: baxdrostat a lorundrostat v klinickej praxi obzvlášť pre pacientov s rezistentnou hypertenziou a nekontrolovanou hypertenziou (8, 9).

Na rozdiel od antagonistov mineralokortikoidových receptorov, ktoré zvyšujú hladiny renínu a aldosterónu a nemajú nereceptorový aldosterónový účinok, inhibítory syntázy aldosterónu priamo potláčajú aldosterón, takže sú komplementárne k terapeutickému blokádovému RAAS.

Senzitivita na sodík je častým nálezom u starších pacientov a u pacientov s obezitou a chronickým obličkovým ochorením, preto má nátriúria v ich liečbe podstatný význam. Pri znižovaní reabsorpcie sodíka cez aldosterón má táto nová lieková skupina význam v kardiovaskulárnej farmakoterapii (cez zosilnenie nátriuretických stratégií k diuretikám, antagonistom mineralokortikoidových receptorov, inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 a inhibítorov neprilyzínu) (10).

V medicíne dôkazov máme teda ďalší výsledok zo štúdie BaxHTN - aditívny efekt k štandardnej antihypertenzívnej liečbe vysokorizikových pacientov, kde je podstatne ťažšie dosiahnuť optimálnu kontrolu krvného tlaku.*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. FLACK JM, ATIZI M, BROWN JM, et al. Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. *N Engl J Med* 2025. DOI: 10.1056/NEJM2507109.
2. LEOPOLD JA, INGELFINGER JR. Aldosterone and treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023, 388: 464 - 467.
3. SHIMIZU H, TORTORICI MA, OHTA Y, et al. First-in-human study evaluating safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lorundrostat, a novel and highly selective aldosterone synthase inhibitor. *Clin Transl Sci* 2024, 17 (8): e70000.
4. FREEMAN MW, HALVORSEN YD, MARSHALL W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. *N Engl J Med*: DOI: 10.1056/NEJMoa2507109.
5. GUZIK TJ, TOMASZEWSKI M. Aldosterone Synthase Inhibition for Hypertension. Editorial. *N Engl J Med* 2025: 1 - 4.
6. DUKÁT A (Ed.). Ambulantné monitorovanie krvného tlaku v klinickej praxi. FAMA Brno 2020: 228 s.

-
7. JONES DW, FERDINAND KC, TALER SJ, et al. (2025). AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2025, 152: e00 – e00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001356 TBD TBD, 2025 e1.
8. WILLIAMS B, MacDONALD TM, MORANT S, 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: 2059 – 2068.
9. LAFFIN IJ, KOPIAR B, MELGAARD C, et al. Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2025, 392: 1813 – 1823.
10. McEVOY JW, McCARTHY CP, BRUNO RM, et al. 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024, 45: 3912 – 4018.

Do redakcie došlo 11. 9. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. Andrej Dukát, PhD.
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 26
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk