

Aldosterone synthase inhibitors in the treatment of arterial hypertension

Inhibítory aldosterón syntázy v liečbe artériovej hypertenzie

Juraj Dúbrava

Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovenská republika

Dubrava J. **Aldosterone synthase inhibitors in the treatment of arterial hypertension.** Cardiology Lett. 2025;34(5–6):261–269

Abstract. Aldosterone plays a key role in blood pressure regulation. Aldosterone dysregulation occurs in approximately 30% of hypertensive patients. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) are currently the only class of antihypertensive drugs that specifically target aldosterone. However, MRAs are underused due to concerns about adverse effects; they do not block the nongenomic effect of aldosterone, and are associated with a reactive increase in aldosterone levels. A promising option to MRA are aldosterone synthase inhibitors (ASI), which change the concept of antialdosterone effect. They act “one step ahead” of MRA. ASI inhibit aldosterone synthesis, while MRA antagonize aldosterone receptor binding. ASI have the potential to overcome several problems associated with MRA. Two highly selective ASI (CYP11B2) are in advanced clinical research for the indication of arterial hypertension – lorundrostat and baxdrostat. Due to their high selectivity, they do not interfere with 11 β -hydroxylase (CYP11B1), and therefore there is no risk of hypocortisolism. The results of phase 2 and 3 studies for lorundrostat (Advance-HTN, Target-HTN, and Launch-HTN) and for baxdrostat (BrigHTN and BaxHTN) are comparable. In patients with uncontrolled or resistant hypertension, the addition of lorundrostat or baxdrostat to background therapy significantly reduces blood pressure. The safety profile of both substances was satisfactory and comparable to other drug groups aimed at suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system. Fig. 3, Tab. 2, Ref. 22, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Keywords: aldosterone synthase inhibitors – lorundrostat – baxdrostat – arterial hypertension – aldosterone

Dubrava J. **Inhibítory aldosterón syntázy v liečbe artériovej hypertenzie.** Cardiology Lett. 2025;34(5–6):261–269

Abstrakt. Aldosterón zohráva kľúčové úlohu pri regulácii tlaku krvi. Aldosterónová dysregulácia sa vyskytuje u asi 30 % hypertonikov. Antagonisty mineralokortikoidového receptora (MRA) sú aktuálne jedinou triedou antihypertenzív, cielene fokusovanou na aldosterón. MRA sú však podužívané pre obavy z nežiaducich účinkov, navyše neblokujú nongenomický efekt aldosterónu a sú spojené s reaktívnym vzostupom hladiny aldosterónu.

Sľubnou alternatívou MRA sú inhibítory aldosterón syntázy (ASI), ktoré menia koncept antialdosterónového účinku. Účinkujú „o krok pred“ MRA. ASI inhibujú syntézu aldosterónu, kým MRA antagonizujú väzbu aldosterónu na receptor. ASI majú potenciál prekonať viacero problémov asociovaných s MRA. Vo fáze pokročilého klinického výskumu v indikácii artériovej hypertenzie sú dva vysoko-selektívne ASI (CYP11B2) – lorundrostat a baxdrostat. Vzhľadom na vysokú selektivitu neinterferujú s 11 β -hydroxylázou (CYP11B1), a preto nehrozí riziko hypokortizolizmu. Výsledky štúdií fázy 2 a 3 pre lorundrostat (Advance-HTN, Target-HTN a Launch-HTN), respektíve pre baxdrostat (BrigHTN a BaxHTN), boli porovnateľné. U pacientov s nekontrolovanou, respektíve rezistentnou hypertenziou po pridaní k preexistujúcej liečbe signifikantne znižujú tlak krvi. Bezpečnostný profil oboch látok bol vyhovujúci a porovnateľný s inými liekovými skupinami, zameranými na supresiu renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Obr. 3, Tab. 2, Lit. 22, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk
Kľúčové slová: inhibítory aldosterón syntázy – lorundrostat – baxdrostat – artériová hypertenzia – aldosterón

Inhibítory aldosterón syntázy v liečbe artériovej hypertenzie

Nekontrolovaná hypertenzia je hlavnou príčinou kardiovaskulárnej (KV) morbidita a mortality (1). Podiel hypertonikov s nedostatočne kontrolovaným tlakom krvi (TK) sa pritom uvádza až vyše 40 % (2). Prevalencia rezistentnej hypertenzie v neselektovanej populácii sa odhaduje okolo 10 % (3).

Aldosterón v patogenéze artériovej hypertenzie

Aldosterón má významnú úlohu pri regulácii TK. Zvyšuje reabsorpciu sodíka v distálnom nefróne s následnou intravaskulárnou expanziou. Dlhodobá zvýšená expozícia aldosterónu vedie na KV úrovni k zhoršenej vazorelaxácii, zápalu a fibróze cievnej steny, zvýšenej vaskulárnej tuhosti a perzistujúcej hypertenzii. Na renálnej úrovni vedie k intersticiálnej fibróze, glomeruloskleróze a renálnej arterioskleróze (4, 5). Rizikovými faktormi pre zvýšenú produkciu aldosterónu sú vyšší vek, čierna rasa, obezita a diabetes mellitus (5).

Primárny hyperaldosteronizmus a sekundárny hyperaldosteronizmus sa sumárne označujú ako aldosterónová dysregulácia. Primárny hyperaldosteronizmus sa zisťuje až u ~20 % pacientov s rezistentnou hypertenziou. Je zaujímavé a klinicky dôležité, že existuje pozitívna korelácia medzi hmotnosťou a plazmatickou hladinou aldosterónu. Korelácia je výraznejšia u mužov (6).

Klinicky významnou zložkou hyperaldosteronizmu je fenomén „aldosterone breakthrough“ (aldosterónový prielom). Ide o fenomén vzostupu hladín aldosterónu napriek blokáde renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo antagonistami receptora AT1 pre angiotenzín II (sartany; ARB). Táto reštitúcia aldosterónu môže redukovať protektívne efekty inhibítorov RAAS a je spojená s horšími klinickými výsledkami pri srdcovom zlyhávaní a ochoreniach obličiek. Napríklad štúdia RESOLVD pri dysfunkcii ľavej komory dokázala, že supresia RAAS pomocou ACEI a ARB neinhibuje dlhodobú sekréciu aldosterónu (7). Presný mechanizmus aldosterónového prielomu nie je známy, ale uvažuje sa o inkompletnej blokáde RAAS alebo o syntéze aldosterónu kompenzačnými dráhami. Špecifikom rezistentnej hypertenzie u obéznych pacientov je dysregulovaná produkcia aldosterónu viscerálnymi adipokínmi (8).

Odhaduje sa, že aldosterónová dysregulácia sa vyskytuje u 30 % hypertonikov (9). Napriek tomu je podužívaná antihypertenzná medikácia zameraná na aldosterón. Dôvodom je obava z nežiaducich účinkov antagonistov mineralokortikoidového receptora (MRA). Ide najmä o hyperkaliémiu, redukovanú syntézu testosterónu, gynekomastiu, napätie prsníkov, nepravidelný menštruačný cyklus a postmenopauzálne krvácanie (6). Navyše MRA neblokujú nongenomický efekt aldosterónu, t. j. jeho rýchly efekt mimo „obvyklého“ genomického účinku cez mineralokortikoidový receptor v jadre bunky. Nongenomický efekt sa deje prostredníctvom membránových mechanizmov a signálnych dráh v cytoplazme. Môže

viest' k nárastu aktivity sympatika, negatívneho vplyvu na homeostázu glukózy a nárastu vaskulárnej tuhosti (1). MRA sú spojené s reaktívnym vzostupom hladiny aldosterónu, ktorý môže pôsobiť na tkanivá cez alternatívne receptory (mimo mineralokortikoidového receptora). Tento efekt môže byť navyše rýchlejší ako cez mineralokortikoidový receptor (9). Pritom MRA sú v súčasnosti jedinou dostupnou triedou antihypertenzív, cielene fokusovanou na aldosterón. Navyše MRA sa nachádzajú až v pozícii 4. antihypertenzíva voľby podľa aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) (10).

Terapeutické možnosti supresie renín-angiotenzín-aldosterónového systému

Supresia RAAS je esenciálna terapeutická stratégia pri manažmente artériovej hypertenzie. V doterajšej histórii supresie RAAS sa v praxi používali/používajú antagonisti renínu, ACEI, ARB a MRA. Novátorským, doposiaľ experimentálnym postupom na supresiu RAAS, je malá interferujúca RNA (siRNA) – zilebesiran. Pôsobí posttranskripčným vypnutím génu pre syntézu angiotenzinogénu. Dôsledkom je potlačenie hepatálnej syntézy angiotenzinogénu (11).

Podľa aktuálnych odporúčaní ESC u pacientov s rezistentnou hypertenziou napriek trojkombinácii tiazidového diuretika, dihydropyridínu a inhibítora ACEI (alebo ARB), sa má zvážiť pridanie spironolaktónu (trieda IIa, úroveň dôkazov B) (10). Ak spironolaktón nie je efektívny alebo sa zle toleruje, je indikovaný eplerenón (10). Eplerenón má nižšiu mieru nežiaducich antiandrogénnych efektov ako spironolaktón, ale aj menšiu mieru redukcie TK (12). MRA sú v súčasnosti antihypertenzívom 4. línie. Vyplýva to zo štúdií, že spironolaktón významne znižuje TK, najmä pri zvýšenej hladine aldosterónu.

Okrem „konvenčných“ steroidových MRA môžu byť pro futuro u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou vrátane rezistentnej hypertenzie sľubnou alternatívou inhibítory aldosterón syntázy (ASI; aldosterone synthase inhibitor) a nesteroidové MRA (5).

Aldosterón syntáza a možnosti jej inhibície

Aldosterón syntáza je enzým zo skupiny mitochondriálnych cytochrómov P450. Ide o 18 α -hydroxylázu, ktorý

katalyzuje 18-hydroxyláciu steroidov. Enzým produkuje aldosterón prostredníctvom hydroxylácie 18. uhlíku kortikosterónu. Aldosterón syntáza sa nachádza v zona glomerulosa kôry nadobličiek. Je kódovaná génom CYP11B2 (13). Tvorbu aldosterón syntázy stimuluje angiotenzín II. Aldosterón syntáza je jediný enzým, ktorý syntetizuje aldosterón u ľudí. Ide preto o esenciálnu látku v homeostáze elektrolytov, tekutín a TK.

Aldosterón syntáza (CYP11B2) má vysokú mieru homológie (93 %) s 11 β -hydroxylázou (CYP11B1), ktorá produkuje kortizol.

ASI sú látky, inhibujúce syntézu aldosterónu v nadobličkách aj v extraadrenálnych tkanivách. Tým sa odlišujú od MRA, ktoré priamo inhibujú efekt aldosterónu. ASI sú v súčasnosti experimentálne lieky v liečbe artériovej hypertenzie.

ASI sú alternatívnym mechanizmom supresie RAAS. V liečbe hypertenzie pôsobia „o krok pred“ MRA. ASI inhibujú syntézu aldosterónu, kým MRA antagonizujú väzbu aldosterónu na receptor. Redukcia tvorby aldosterónu pomocou ASI má teoretický predpoklad prekonať viacero problémov asociovaných s MRA (5). Podmienkou je selektívna inhibícia aldosterón syntázy za súčasného zachovania dráh syntézy iných nadobličkových steroidov. Vysoká selektivita pre CYP11B2 oproti CYP11B1 je esenciálna vlastnosť potrebná pre dobre tolerovaný ASI (8). CYP11B1 je totiž kľúčový enzým pre syntézu glukokortikoidov. V prípade neselektívnej inhibície CYP11B2 (t. j. aj so súčasnou inhibíciou CYP11B1) je rizikom redukovaná syntéza kortizolu. To bol prípad prvého ASI, osilodrostatu. Jeho nevýhodou bola nedostatočná selektivita. Inhibíciou CYP11B1 redukoval uvoľňovanie kortizolu, stimulované adrenokortikotropným hormónom. Neželaným dôsledkom pri liečbe hypertenzie by tak bolo riziko adrenokortikálnej insuficiencie. Osilodrostat je v súčasnosti liekom na Cushingovu chorobu (8).

V súčasnosti sú v štádiu pokročilého klinického skúšania dve vysokoselektívne molekuly ASI – lorundrostat a baxdrostat.

Lorundrostat je vysokoselektívny inhibítor CYP11B2. Jeho in vitro selektivita je 374-krát vyššia pre CYP11B2 ako pre CYP11B1. Vrchol plazmatickej hladiny lorundrostatu nastáva o 1 – 3 hodiny po požití a polčas $T_{1/2}$ je 10 – 12 hodín. Po podaní dávky 100 – 200 mg klesá plazmatická hladina aldosterónu do 40 % a po dávke 400 – 800 mg klesá do 70 %. K návratu plazmatickej

hladiny aldosterónu dochádza po podaní 100 mg lorundrostatu do 16 hodín. Klinicky relevantné dávky nesuprimujú bazálnu ani cosyntropínom stimulovanú produkciu kortizolu (8).

Baxdrostat je tiež vysokoselektívny inhibítor CYP11B2. Pomer selektivity pre inhibíciu CYP11B2 voči CYP11B1 je 100 : 1 (15). Rýchlo sa absorbuje a maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje o 2 – 4 hodiny po podaní. Plazmatický polčas $T_{1/2}$ je 26 – 31 hodín (12, 14). Pri dávkach 0,5 mg, 1,5 mg, 2,5 mg a 5 mg raz denne redukuje plazmatickú hladinu aldosterónu o 51 – 73 %. Baxdrostat neovplyvňuje plazmatickú hladinu kortizolu (12).

Lorundrostat – medicína dôkazov

Podľa National Library of Medicine boli doposiaľ kompletizované tri štúdie o efekte a tolerancii lorundrostatu pri artériovej hypertenzii (16). Doposiaľ boli publikované dve štúdie fázy 2 (Target-HTN a Advance-HTN) (4, 17) a jedna štúdia fázy 3 (Launch-HTN) (9).

Všetky boli zamerané na nekontrolovanú hypertenziu. V **tabuľke 1** je prehľad základných charakteristík týchto štúdií.

Ich záver bol identický – lorundrostat je efektívny a bezpečný u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou.

Mimo publikovaných prác prebiehajú ešte dve štúdie o lorundrostate. Jedna s plánom ukončenia v januári 2026 sa týka hypertenzie u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe. Druhá štúdia u hypertonikov má plán ukončenia december 2026 (16).

Laffin et al. hodnotili efekt a bezpečnosť lorundrostatu pri nekontrolovanej hypertenzii v štúdii **Advance-HTN** (4). Do štúdie boli zaradení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, definovanou ako priemerný systolický TK počas 24 hodín $\geq 130/80$ mmHg.

Pacienti boli randomizovaní do troch ramien, ktoré sú špecifikované v **tabuľke 1**. Primárny endpoint bola zmena priemerného 24-hodinového systolického TK po 12 týždňoch, hodnotená metódou najmenších štvorcov oproti placebo. Priemerný vstupný TK bol vo všetkých troch ramenách 141/86 – 87 mmHg.

Tabuľka 1 Základné charakteristiky štúdií s lorundrostatom

Štúdia	Advance-HTN ⁴	Target-HTN ¹⁷	Launch-HTN ⁹
Fáza štúdie	2b	2	3
Typ štúdie	Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito slepá	Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito slepá	Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito slepá
Inklúzne kritériá	• iníciaľna 2 – 5 kombinácia antihypertenzív • priemerný 24-hodinový ABPM $\geq 130/80$ mmHg po štandardizovanom režime liečby hypertenzie	• iníciaľne aspoň 2 antihypertenzíva v maximálne tolerovaných dávkach • ambulantný STK ≥ 130 mmHg	• iníciaľna 2 – 5 kombinácia antihypertenzív • ambulantný STK 135 – 180 mmHg + DTK 65 – 110 mmHg alebo: • izolovaný DTK 90 – 110 mmHg
Vybrané exklúzne kritériá	• eGFR < 45 ml/min/1,73 m² • kaliémia > 5,0 mmol/l • natriémia < 135 mmol/l	• eGFR < 60 ml/min/1,73 m² • kaliémia > 5,2 mmol/l (kohorta 1) alebo kaliémia > 4,8 mmol/l (kohorta 2)	• eGFR < 45 ml/min/1,73 m² • kaliémia > 4,8 mmol/l • natriémia < 135 mmol/l
Demografia	• priemerný vek 60,0 roka • 60 % muži • 53 % Afroameričania	• priemerný vek 65,7 roka • 40 % muži • 36 % Afroameričania	• priemerný vek 61,6 roka • 53 % muži • 29 % Afroameričania/čierna rasa
Ramená štúdie	1. Lorundrostat 50 mg raz denne 12 týždňov (n = 94; stabilné rameno) 2. Lorundrostat 50 mg raz denne 4 týždne → lorundrostat 100 mg raz denne 8 týždňov (ak bol ambulantný STK ≥ 130 mmHg) (n = 96; adjustované rameno) 3. Placebo (n = 95)	1. Kohorta 1 (suprimovaný renín, elevácia aldosterónu) (n = 163): 6 ramien – lorundrostat 12,5 mg raz denne; 50 mg raz denne; 100 mg raz denne; 12,5 mg 2 razy denne; 25 mg 2 razy denne; placebo 2. Kohorta 2 (nesuprimovaný renín) (n = 37): 2 ramená – lorundrostat 100 mg raz denne; placebo	1. Lorundrostat 50 mg raz denne 6 týždňov → lorundrostat 100 mg 6 týždňov (n = 270) 2. Lorundrostat 50 mg raz denne 12 týždňov (n = 541) 3. Placebo (n = 272)
Primárny endpoint	Zmena priemerného 24-hodinového STK po 12 týždňoch liečby	Zmena ambulantného STK po 8 týždňoch liečby	Zmena ambulantného STK po 6 týždňoch liečby

ABPM – ambulantný monitoring tlaku krvi, DTK – diastolický tlak krvi, eGFR – odhadovaná glomerulová filtrácia, STK – systolický tlak krvi

V stabilnom ramene poklesol STK o -15,4 mmHg, v dávково adjustovanom ramene o -13,9 mmHg a v placebovom ramene o -7,4 mmHg (**obrázok 1**). Zmena systolického TK adjustovaná oproti placebo bola v stabilnom ramene -7,9 mmHg (97,5 % CI [konfidenčný interval] -13,3 až -2,6; $p = 0,001$) a v dávково adjustovanom ramene -6,5 mmHg (97,5 % CI -11,8 až -1,2; $p = 0,006$). V štúdiu sa nepotvrdili predchádzajúce zistenia (17), že lorundrostat významnejšie znižoval TK u obéznych ako neobéznych pacientov.

Bezpečnostné parametre boli akceptovateľné. Hyperkaliémia > 6 mmol/l sa vyskytla u 5 % pacientov v stabilnom ramene, u 7 % v adjustovanom ramene a u 0 % na placebe. Redukcia eGFR bola v stabilnom ramene 13 %, v adjustovanom ramene 15 % a na placebe 3 %. Pokles eGFR sa očakával a všeobecne sa pozoruje pri supresii RAAS. Pokles eGFR odráža zníženie intraglomerulového tlaku a značí skôr terapeutický efekt ako riziko (4). V lorundrostatových ramenách bola častejšia hypotenzia (8 – 9 %) ako pri placebe (3 %). U žiadneho pacienta v žiadnom ramene sa nezistil hyper- či hypokortizolizmus.

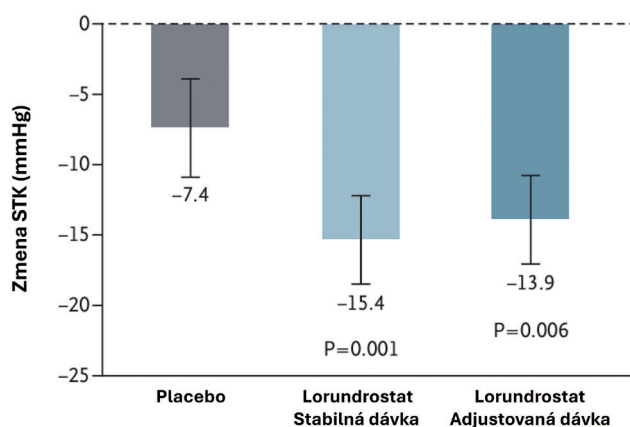
Autori záverovali, že lorundrostat významnejšie redukoval 24-hodinový priemerný TK pri nekontrolovanej hypertenzii ako placebo. Bezpečnostný profil bol vyhovujúci. Nežiaduce účinky (hyperkaliémia, pokles eGFR) boli porovnateľné s inými liekovými skupinami, zameranými na supresiu RAAS (4).

Dávka lorundrostatu 50 mg denne sa javila vhodnejšia ako adjustácia 50 mg → 100 mg. Zvyšovanie dávky na 100 mg neprinieslo výraznejšiu redukcii TK a znamenalo vyššiu mieru nežiaducich účinkov.

Štúdia **Target-HTN** hodnotila lorundrostat pri nekontrolovanej hypertenzii v závislosti od suprimovanej, respektíve nesuprimovanej hladiny plazmatického renínu (17). Nekontrolovaná hypertenzia bola definovaná ako ambulantný systolický TK ≥ 130 mmHg napriek aspoň dvom antihypertenzívam v maximálne tolerovaných dávkach.

Kohorty a ramená štúdie, respektíve primárny endpoint sú definované v **tabuľke 1**. Systolický TK sa hodnotil ako priemerný TK počas ambulantného 24-hodinového monitoringu TK.

Pacienti v kohorte 1 so suprimovaným renínom a eleváciou aldosterónu dostávali lorundrostat v šiestich režimoch: 12,5 mg, 50 mg, respektíve 100 mg raz



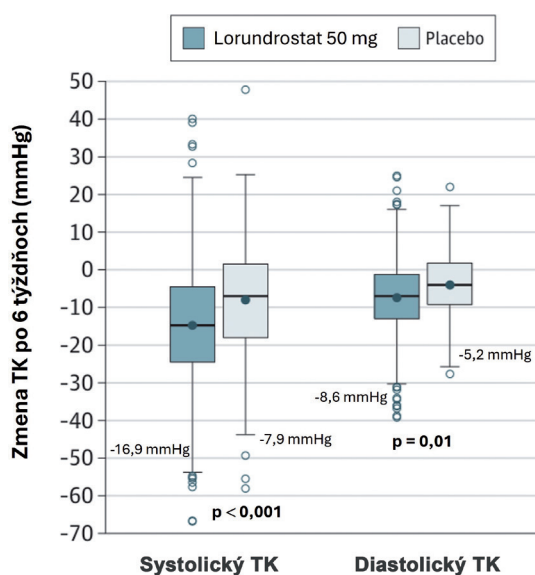
Obrázok 1 Zmena priemerného 24-hodinového systolického tlaku krvi (STK) po 12 týždňoch liečby v štúdiu ADVANCE-HTN, hodnotená metódou najmenších štvorcov. Upravené podľa (4)

denne; 12,5 mg alebo 25 mg dva razy denne, respektíve placebo. Absolútny pokles systolického TK bol po 8 týždňoch v uvedených lorundrostatových ramenách -5,6 mmHg, -13,7 mmHg, -11,9 mmHg, -11,3 mmHg, respektíve -11,1 mmHg. Dôležitá je najmä zmena TK oproti placebo, hodnotená metódou najmenších štvorcov: dávka 50 mg raz denne signifikantne redukovala systolický TK po 8 týždňoch o -9,6 mmHg (90 % CI -15,8 až -3,4 mmHg; $p = 0,01$) a dávka 100 mg raz denne tiež signifikantne o -7,8 mmHg (90 % CI -14,1 až -1,5 mmHg; $p = 0,04$). Ostatné hodnotené režimy lorundrostatu znížili systolický TK nesignifikantne.

V kohorte 2 (bez suprimovaného renínu) dostávali pacienti lorundrostat 100 mg raz denne alebo placebo. Je zaujímavé, že aj u nich redukoval lorundrostat 100 mg raz denne absolútnu hodnotu systolického TK o -11,4 mmHg, čo je porovnateľné ako pri rovnakej dávke pri suprimovanom reníne (-11,9 mmHg).

Vyššie redukcie TK sa pozorovali v štúdiu u obéznych pacientov.

Závažné hyperkaliémie ($> 6,5$ mmol/l) sa zistili u 3 % pacientov na lorundrostate 100 mg raz denne a u 4 % pacientov pri dávke 50 mg raz denne. U žiadneho pacienta však nebola potrebná intervencia mimo vysadenia lorundrostatu alebo redukcie dávky. Pokles eGFR bol paralelný s poklesom systolického TK. Išlo o očakávateľný jav v dôsledku poklesu intraglomerulového TK. U žiadneho pacienta sa nezistila adrenokortikálna



Obrázok 2 Zmena ambulantného tlaku krvi (TK) po 6 týždňoch od randomizácie v štúdiu Launch-HTN

Krabicový graf zobrazuje medián (tučná horizontálna línia), priemer (kruh), IQR (interkvartilové rozpätie; spodná a horná línia „krabice“), maximálnu a minimálnu zmenu TK (horizontálne úsečky). Upravené podľa (9)

insuficiencia, čo zodpovedá vysokej selektivitě lorundrostatu pre CYP11B2.

Aj štúdiá Target-HTN dokázala, že lorundrostat bol dobre tolerovaný a signifikantne redukoval TK pri dávkach 50 a 100 mg raz denne. Pokles TK bol pri oboch dávkach analogický, ale dávka 50 mg sa lepšie tolerovala.

Po dvoch štúdiách fázy 2 sa vykonala doposiaľ jediná štúdiá fázy 3, **Launch-HTN**, zameraná na nekontrolovanú, respektíve rezistentnú hypertenziu (9). Inklúzne kritériá, primárny endpoint a ramená štúdie sú uvedené v **tabuľke 1**. Predchádzajúca antihypertenzná medikácia 2 – 5 antihypertenzívami pokračovala bez zmeny. Priemerný TK pri randomizácii bol v troch ramenách štúdie v rozmedzí 147 – 149/86 – 88 mmHg.

V poolovanej skupine pacientov, ktorí užívali lorundrostat 50 mg, poklesol systolický TK v 6. týždni liečby, hodnotený metódou najmenších štvorcov, o -16,9 mmHg. Pri placebe bol pokles -7,9 mmHg (**obrázok 2**). Pokles systolického TK bol pri lorundrostate 50 mg signifikantne vyšší ako pri placebe – diferencia -9,1 mmHg (95 % CI -13,3 až -4,9 mmHg; $p < 0,001$). Účinok lorundrostatu bol konzistentný nezávisle od

veku, pohlavia, rasy, BMI (index hmotnosti tela) a počtu antihypertenzív.

Hyperkaliémia bola podľa očakávania častejšia pri lorundrostate (2,6 % v ramene 50 mg → 100 mg, 2,0 % v ramene 50 mg počas 12 týždňov a 0,4 % pri placebe). Častejšie sa však pozorovala hyponatriémia (10,4 %, respektíve 6,9 %, respektíve 3,3 %). Rovnako ako pri hyperkaliémii bol očakávateľný pokles eGFR, odrážajúci liekom navodený (a želaný) pokles intraglomerulového tlaku (3,3 %, respektíve 3,0 %, respektíve 0,7 %). Adrenokortikotropná insuficiencia sa nevyskytla u žiadneho pacienta na lorundrostate. Uvedené nežiaduce účinky boli zväčša len mierne, tranzitórne a bez potreby intervencie.

Záver štúdie Launch-HTN bol analogický ako v predchádzajúcich štúdiách fázy 2 (Target-HTN a Advance-HTN): liečba lorundrostatom pri nekontrolovanej hypertenzii je efektívna a bezpečná. Zvýšenie dávky z 50 mg na 100 mg neprinieslo žiadny benefit (9).

Baxdrostat – medicína dôkazov

Podľa National Library of Medicine bolo doposiaľ ukončených 12 štúdií o baxdrostate. Ďalšie štyri štúdie sú vo fáze náboru pacientov a tri štúdie sú aktívne, už bez náboru pacientov (18).

V roku 2023 boli prezentované výsledky štúdie **HALO**, ktorá hodnotila baxdrostat pri nekontrolovanej hypertenzii (19). Išlo o štúdiu fázy 2 u 249 pacientov. Výsledky sa očakávali s napätím, lebo počas posledných 10 rokov sa nenašlo žiadne nové efektívne antihypertenzívum pri nekontrolovanej hypertenzii. Hodnotil sa efekt baxdrostatu 0,5 mg, 1 mg, respektíve 2 mg denne. Po 8 týždňoch síce poklesol systolický TK v týchto ramenách o -17,0 mmHg, -16,0 mmHg, respektíve -19,8 mmHg, ale porovnateľne poklesol aj v placebovom ramene (-16,6 mmHg). Rozdiel bol štatisticky nesignifikantný. Nedošlo ani k významnému poklesu diastolického TK. Na negatívnom výsledku sa výrazne podieľala nonadherencia. V ramene 2 mg sa až u 36 % pacientov zistili nízke plazmatické hladiny baxdrostatu, indikujúce nonadherenciu (19).

V **tabuľke 2** je prehľad základných charakteristík štúdií BrigHTN a BaxHTN. Obe dokázali, že baxdrostat je efektívny a bezpečný u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou.

V roku 2023 boli publikované aj výsledky štúdie **BrigHTN** (15). Základné charakteristiky sú uvedené v **tabuľke 2**. Pacienti s rezistentnou hypertenziou boli randomizovaní do rovnakých ramien ako v štúdiu HALO – baxdrostat 0,5 mg, 1 mg, respektíve 2 mg denne a placebo. Systolický TK poklesol po 12 týždňoch v baxdrostatových ramenách o -12,1 mmHg, -17,5 mmHg, -20,3 mmHg, kým v placebovom ramene o -9,4 mmHg. Rozdiel systolického TK bol pri baxdrostate 2 mg oproti placebo významný – 11,0 mmHg (95 % CI -16,4 až -5,5 mmHg; $p < 0,001$). Rovnako signifikantný bol pokles oproti placebo aj pri baxdrostate 1 mg o -8,1 mmHg (95 % CI -13,5 až -2,8 mmHg; $p = 0,003$). Hyperkaliémia $\geq 6,0$ mmol/l bola zriedkavá. Vyskytla sa len v ramenách s baxdrostatom 1 mg (3 %) a baxdrostatom 2 mg (2 %). Rovnako zriedkavá bola hyponatriémia – 3 % pri baxdrostate 1 mg a 2 % pri baxdrostate 2 mg. Výskyt hypotenzie bol zanedbateľný (15).

Koncom augusta 2025 bola publikovaná štúdia **BaxHTN**, hodnotiaca baxdrostat pri nekontrolovanej, respektíve rezistentnej hypertenzii (20). Inklúzne kritériá, primárny endpoint a ramená štúdie sú špecifikované v **tabuľke 2**. Priemerný TK pri randomizácii bol v troch ramenách štúdie v rozmedzí 149 – 150/86 – 88 mmHg. Predchádzajúca antihypertenzná liečba pokračovala bez zmeny s výnimkou situácie, ak došlo k vzostupu TK $> 170/105$ mmHg. Vtedy mohol pridať investigátor záchrannú liečbu podľa vlastného rozhodnutia.

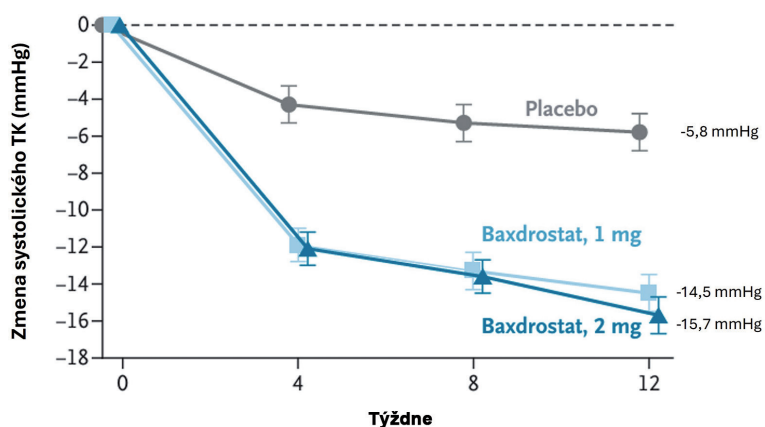
Po 12 týždňoch liečby poklesol systolický TK pri baxdrostate 1 mg o -14,5 mmHg, pri baxdrostate 2 mg o -15,7 mmHg a pri placebe o -5,8 mmHg (**obrázok 3**). Zmena systolického TK oproti placebo, hodnotená metódou najmenších štvorcov, bola pri baxdrostate 1 mg -8,7 mmHg (95 % CI -11,5 až -5,8 mmHg, $p < 0,001$) a pri baxdrostate 2 mg -9,8 mmHg (95 % CI -12,6 až -7,0 mmHg, $p < 0,001$). Efekt bol konzistentný nezávisle od veku, pohlavia a BMI. Baxdrostat významne znižoval TK tak pri nekontrolovanej, ako aj rezistentnej hypertenzii. Podiel pacientov s dobrou kontrolou systolického TK < 130 mmHg bol pri baxdrostate 1 mg 39,4 % a pri baxdrostate 2 mg 40,0 %, kým pri placebe 18,7 % (pre obidve sily lieku: odds ratio 2,9; $p < 0,001$).

Hyperkaliémia $> 6,0$ mmol/l bola častejšia pri baxdrostate 1 mg aj 2 mg (2,3 %, respektíve 3,0 %) ako pri placebe (0,4 %). Hyponatriémia bola zriedkavejšia ako hyperkaliémia (0,8 %, respektíve 2,3 %, respektíve 0,4 %). Rovnako ako pri lorundrostate sa pozoroval očakávaný pokles eGFR – v baxdrostatových ramenách o -7,0 ml/min/1,73 m², respektíve -6,9 ml/min/1,73 m². Na rozdiel od toho v placebovom ramene bola zmena zanedbateľná -0,1 ml/min/1,73 m².

Štúdia BaxHTN verifikovala, že pridanie baxdrostatu k preexistujúcej antihypertenzívnej liečbe pri nekontrolovanej, respektíve rezistentnej hypertenzii signifikantne znižuje po 12 týždňoch systolický TK. Liečba bola bezpečná (20).

Tabuľka 2 Základné charakteristiky štúdií s baxdrostatom

Štúdia	BrigHTN ¹⁵	BaxHTN ²⁰
Fáza štúdie	2	3
Typ štúdie	Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito slepá	Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito slepá
Inklúzne kritériá	• iníciaľna aspoň 3-kombinácia antihypertenzív vrátane diuretika • TK $\geq 130/80$ mmHg	• iníciaľne aspoň 2 antihypertenzíva (nekontrolovaná hypertenzia) alebo aspoň 3 antihypertenzíva (rezistentná hypertenzia) vrátane diuretika • ambulantný STK ≥ 140 mmHg a < 170 mmHg
Vybrané exklúzne kritériá	• eGFR < 45 ml/min/1,73 m²	• natriémia < 135 mmol/l
Demografia	• priemerný vek 62,3 roka • 55,6 % muži • 28 % čierna rasa	• priemerný vek 61,2 roka • 62,2 % muži • 63 % čierna rasa
Ramená štúdie	12 týždňov: 1. Baxdrostat 0,5 mg raz denne (n = 69) 2. Baxdrostat 1 mg raz denne (n = 70) 3. Baxdrostat 2 mg raz denne (n = 67) 4. Placebo (n = 69)	12 týždňov: 1. Baxdrostat 1 mg raz denne (n = 264) 2. Baxdrostat 2 mg raz denne (n = 266) 3. Placebo (n = 264)
Primárny endpoint	Zmena ambulantného STK po 12 týždňoch liečby	Zmena ambulantného STK po 12 týždňoch liečby
eGFR – odhadovaná glomerulová filtrácia, STK – systolický tlak krvi, TK – tlak krvi		



Obrázok 3 Zmena ambulantného systolického TK po 12 týždňoch liečby v štúdiu BaxHTN, hodnotená metódou najmenších štvorcov. Upravené podľa (20).

Na štúdiu BaxHTN budú nadväzovať štúdie BaxAsia a Bax24, ktoré budú hodnotiť baxdrostat pri nekontrolovanej, respektíve rezistentnej hypertenzii.

Iné ASI

Osilodrostat bol prvý testovaný ASI. Znižuje síce TK, ale problémom je nedostatočná selektivita pre želanú inhibíciu CYP11B2. Okrem CYP11B2 inhibuje aj CYP11B1, čiže esenciálny enzým pre syntézu glukokortikoidov. Neželaným vedľajším účinkom osilodrostatu ako prípadného antihypertenzíva je preto riziko adrenokortikálnej insuficiencie (pozri úvod textu). Preto sa už ďalej nepokračovalo v štúdiách s osilodrostatom v indikácii hypertenzie. Liek je schválený na liečbu Cushingovej choroby, ale nie v kardiovaskulárnej indikácii.

Vicadrostat (BI690517). Doposiaľ je dokumentovaný potenciálne renoprotektívny efekt v štúdiu fázy 2, do ktorej bolo zahrnutých 586 pacientov s albuminurickým chronickým ochorením obličiek (eGFR 30 – 90 ml/min/1,73 m², pomer albumín-kreatinín v moči [UACR] 200 – 5000 mg/g) na liečbe ACEI/ARB. Vicadrostat významne redukoval UACR asi o 40 % oproti placebo tak u pacientov na liečbe empagliflozínom, ako aj u pacientov bez liečby empagliflozínom. Redukcia UACR bola dávkovo závislá (21).

V súčasnosti je plánovaných, respektíve prebiehajúcich viacero štúdií s BI690517 v rôznych rizikových populáciách – chronické ochorenie obličiek, diabetes mellitus, artériová hypertenzia a srdcové zlyhávanie.

Dexfadrostat korigoval v štúdiu fázy 2 u pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom pomer aldosterón-renín a redukoval systolický TK. Tolerancia látky bola dobrá (22).

Limitácie poznatkov o ASI z klinických štúdií

Základnou limitáciou je, že u hypertonikov chýbajú porovnávacie štúdie efektu/bezpečnosti ASI a iných antihypertenzív.

Nie je známe, či významná redukcia TK u pacientov s nekontrolovanou, respektíve rezistentnou hypertenziou, liečených ASI, súčasne významne redukuje morbi-mortalitné ukazovatele.

Nie sú známe dáta o ASI pri ťažkej hypertenzii, keďže títo pacienti boli zo štúdií vylúčení.

Vo všetkých štúdiách sa ASI používali ako „add-on“ medikácia k minimálne dvom predchádzajúcim antihypertenzívam. Nie je známy efekt pri iniciálnej terapii hypertenzie.

Záver

ASI sú relatívne nová lieková skupina, ktorá ovplyvňuje RAAS mechanizmom inhibície syntézy aldosterónu. Majú potenciál redukcie niektorých nežiaducich účinkov MRA. Vo fáze pokročilého klinického výskumu v indikácii artériovej hypertenzie sú dve látky – lorundrostat a baxdrostat. Výsledky štúdií fázy 2 a 3 boli pri oboch

látkach porovnateľné – u pacientov s nekontrolovanou, respektíve rezistentnou hypertenziou signifikantne znižujú TK a bezpečnostný profil bol vyhovujúci.

Grant: Práca nebola podporená žiadnym grantom.

Vyhlasenie: Autor práce vyhlasuje, že nemá žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2350–473.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). World wide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957–980.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019;105:98–105.
4. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, Wolski K, Ibbitson J, Bhikam S, et al. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med* 2025;392:1813–1823.
5. Kobayashi M, Pitt B, Ferreira JP, Rossignol P, Girerd N, Zannad F. Aldosterone-targeted therapies: early implementation in resistant hypertension and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2025;46:2618–2642.
6. Forzano I, Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Kansakar U, De Luca A, et al. The selective aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat significantly lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1097968.
7. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056–1064.
8. Shimizu H, Tortorici MA, Ohta Y, Ogawa K, Rahman SMA, Fujii A, 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:e70000.
9. Saxena M, Laffin L, Borghi C, Fernandez Fernandez B, Ghali JK, Kopjar B, et al. Lorundrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension: The Launch-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025;334:409–418.
10. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018.
11. Dúbrava J. Zilebesiran – nový princíp a nová nádej v liečbe hypertenzie. *Cardiology Lett* 2024;33:338–343.
12. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertens Res* 2023;46:108–118.
13. <https://chemwatch.net/cs/blog/aldosterone-synthase/>
14. Freeman MW, Halvorsen YD, Bond M, Murphy B, Isaacsohn J. Results from a Phase 1 Study Assessing the Pharmacokinetics of the Aldosterone Synthase Inhibitor Baxdrostat in Participants with Varying Degrees of Renal Function. *J Clin Pharmacol Drug Dev* 2024;13:410–418.
15. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. BrighTN Investigators. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
16. www.clinicaltrials.gov/search?intr=Lorundrostat
17. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, Vaidya A, Weir MR, Rajicic N, et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:1140–1150.
18. www.clinicaltrials.gov/search?intr=baxdrostat
19. Bhatt D. Baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension. In: Proceedings and Abstracts of the 2023 American College of Cardiology Annual Meeting, March 4–6, 2023. New Orleans: American College of Cardiology, 2023 (<https://doi.org/10.55788/5a23053c>).
20. Flack JM, Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, Fronczek J, Jones ESW, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2507109. Online ahead of print.
21. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, Caramori ML, Cherney D, Cronin L, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2024;403:379–390.
22. Mulatero P, Wuerzner G, Groessl M, Sconfienza E, Damianaki A, Forestiero V, et al. Safety and efficacy of once-daily dex-fadrostat phosphate in patients with primary aldosteronism: a randomised, parallel group, multicentre, phase 2 trial. *EclinicalMedicine* 2024;71:102576.