

Účinnost a bezpečnost lorundrostatu u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí

Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al.; Advance-HTN Investigators. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension.

N Engl J Med 2025;392:1813–1823.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze - inhibitory aldosteronové syntázy - lorundrostat - studie Advance-HTN

Článek uvádí výsledky studie Advance-HTN, která hodnotila ve fázi IIb účinnost a bezpečnost lorundrostatu, inhibitoru aldosteronové syntázy. Lék vyvinula společnost Mineralys Therapeutics, která je také sponzorem popisovaného klinického hodnocení. Studie byla multicentrická (103 center v USA), randomizovaná, dvojitě zaslepená a kontrolovaná placebem.

Vybráni byli pacienti léčení 2 až 5 antihypertenzivy, kteří měli systolický krevní tlak v ordinaci 140–180 mm Hg a diastolický tlak 65–110 mm Hg nebo diastolický tlak 90–110 mm Hg bez ohledu na hodnotu systolického tlaku. Hlavními vylučovacími kritérii byly glomerulární filtrace nižší než 45 ml/min/1,73 m², koncentrace kalium v séru vyšší než 5,0 mmol/l nebo sodíku nižší než 135 mmol/l. Dále byli vyřazeni pacienti s indexem tělesné hmotnosti nižším než 18 kg/m² a vyšším než 40 kg/m² a špatně kompenzovaným diabetem (HbA_{1c} 75 mmol/mol a vyšší). Vylučovacím kritériem byla i známá sekundární hypertenze s výjimkou primárního hyperaldosteronismu.

Úvodem studie vysadili pacienti dosavadní medikaci a dostali standardní antihypertenzní léčbu. Ta zahrnovala 40 mg olmesartanu a indapamid 2,5 mg nebo hydrochlorothiazid 25 mg. Ti, kteří užívali předtím tři až pět léků, dostali navíc 10 mg amlodipinu. Byly povoleny poloviční dávky olmesartanu a/nebo amlodipinu podle uvážení místního investigátora. K tomuto režimu pacienti navíc dostali placebovou tabletu, což bylo zaslepeno pouze pro ně. Po třech týdnech bylo provedeno 24hodinové měření tlaku. Pacienti, kteří měli systolický tlak v rozmezí 130–180 mm Hg nebo diastolický tlak vyšší než 80 mm Hg, byli pak v poměru 1 : 1 : 1 randomizováni do větve s placebem, větve se stabilní dávkou 50 mg lorundrostatu nebo do větve s možným zvýšením dávky. V poslední větvi dostávali pacienti 50 mg lorundrostatu čtyři týdny, pokud jejich systolický tlak poté převyšoval hodnotu 130 mm Hg

v ordinaci, mohli dostat 100 mg lorundrostatu, pokud měli koncentraci draslíku nižší než 4,8 mmol/l, sodíku vyšší než 135 mmol/l, odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) vyšší než 45 ml/min/1,73 m² a pokles eGFR menší než 25 % od randomizace.

Primární cílový ukazatel představoval pokles 24hodinového průměrného systolického tlaku proti placebu, hodnoceno metodou nejmenších čtverců. Prvním klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem byl pokles systolického tlaku během čtyř týdnů oproti placebu v obou skupinách s lorundrostatem. Ostatní klíčové sekundární parametry představovaly: počet pacientů s 24hodinovým systolickým tlakem nižším než 125 mm Hg ve čtvrtém týdnu, změna systolického tlaku v ordinaci ve 12. týdnu u pacientů, kteří po 4. týdnu začali užívat 100 mg lorundrostatu, a změna 24hodinového tlaku po čtyřech týdnech podle stavu obezity a podle počtu antihypertenzních léků ve standardizovaném režimu.

Klíčovými bezpečnostními cílovými ukazateli byly hyperkalemie, hyponatremie, hyperkortizolismus nebo hypokortizolismus, redukce renální funkce, symptomatická hypotenze a těžce zvýšený krevní tlak.

Odhadovaný počet pacientů, kteří by umožnili zjistit statisticky významný rozdíl 7 mm Hg oproti placebu, byl 261 (87 v každé větvi).

Od března 2023 do října 2024 prošlo screeningem 2 617 účastníků, 926 z nich dostalo standardizovanou antihypertenzní medikaci a celkem 285 jich bylo randomizováno, 94 pacientů do větve se stabilní dávkou, 96 pacientů do větve s upravovanou dávkou a 95 pacientů do placebové větve. Průměrný věk dosahoval 60 let, 150 (53 %) zařazených byli černoši a 172 (60 %) muži. Dva antihypertenzní léky v době randomizace byly podávány 179 (63 %) účastníkům a ostatním tři léky. Indapamid dostalo 174 (61 %) pacientů, ostatní užívali hydrochlorothia-

zid. Devatenáct pacientů (20 %) ze skupiny se zvýšením dávky, kteří absolvovali alespoň jednu návštěvu po randomizaci, mělo dávku lorundrostatu zvýšenu na 100 mg po čtyřech týdnech. Ambulantní 24hodinové měření absolvovalo 262 pacientů po čtyřech týdnech a 241 pacientů po 12 týdnech.

Po 12 týdnech činila změna 24hodinového systolického tlaku $-15,4$ mm Hg ve větvi se stabilní dávkou, $-13,9$ mm Hg ve větvi s upravovanou dávkou a $-7,4$ mm Hg ve větvi s placebem.

Změna krevního tlaku adjustovaná na placebo byla $-7,9$ mm Hg (97,5% interval spolehlivosti [CI] $-13,3$ až $-2,6$) ve skupině se stabilní dávkou a $-6,5$ mm Hg (97,5% CI $-11,8$ až $-1,2$). Adjustovaná změna po čtyřech týdnech v kombinované skupině s lorundrostatem byla $-5,3$ mm Hg (95% CI $-8,4$ až $-2,3$). Procento pacientů se systolickým tlakem nižším než 125 mm Hg bylo po čtyřech týdnech vyšší při medikaci lorundrostatem než placebem (41 % vs. 18 %, poměr šancí 3,3, 98,75% CI 1,4–7,8; $p < 0,001$). U pacientů, kterým byla dávka lorundrostatu zvýšena na 100 mg, dosáhl pokles krevního tlaku po 12 týdnech $-17,5$ mm Hg (99,58% CI $-30,3$ až $-4,7$; $p < 0,001$). Pokles tlaku po čtyřech týdnech léčby lorundrostatem byl vyšší u jedinců, kteří užívali dvě složky standardizované medikace než u těch, kteří užívali tři složky. Účinek nezávisel na indexu tělesné hmotnosti a nelišil se u bělochů a černochů.

Pokud jde o bezpečnost, jeden pacient ve skupině s upravovanou dávkou během testování zemřel, jeho smrt byla zhodnocena jako nesouvisející s léčbou. Hyperkalemie 5,6–6,0 se vyskytla u šesti (6 %) pacientů ve skupině

se stabilní dávkou lorundrostatu, u 10 (11 %) pacientů ve skupině se zvyšující se dávkou a u tří (3 %) pacientů ve skupině s placebem. Koncentrace kalia vyšší než 6,0 mmol/l byla zjištěna u pěti (5 %) pacientů ve skupině se stabilní dávkou lorundrostatu, u sedmi (7 %) pacientů ve skupině se zvyšující se dávkou a nevyskytla se u žádného ve skupině s placebem. eGFR na základě hodnoty cystatinu C poklesla o 13 % ve skupině se stabilní dávkou, o 15 % ve skupině s upravovanou dávkou a o 3 % v placebové skupině. Podskupina 151 (54 %) účastníků ještě po 12 týdnech studijního režimu absolvovala „výměňovací“ periodu čtyři týdny. Po ní se glomerulární filtrace na placebo nezměnila, ale zvýšila se ve skupinách s lorundrostatem.

V diskusi autoři považují za přínos použití standardního režimu antihypertenzní medikace a vyšší podíl černochů, kteří jsou ve studiích jinak spíše nedostatečně zastoupeni. Použití odhadu glomerulární filtrace pomocí cystatinu C eliminovalo vliv, který by mohl nastat při odhadu z hodnoty kreatininu. Kreatinin a lorundrostat sdílejí transportér MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1 – vylučování mnohočetných léků a toxinů¹). Jeho využití lorundrostatem zamezí tubulární sekreci kreatininu a to by mohlo vést ke zvýšení koncentrace kreatininu v séru a nepřesnému odhadu glomerulární filtrace.

Limitací studie podle autorů je krátká doba jejího trvání. Dlouhodobější sledování přinese návazná otevřená studie NCT05968430. Zároveň již probíhá první studie fáze III Launch-HTN trial (NCT06153693).

Závěrem autoři uvádějí, že inhibice aldosteronové syntázy lorundrostatem efektivně snižuje tlak krve u pacientů s nekontrolovanou nebo rezistentní hypertenzí.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Blokátory aldosteronové syntázy nejsou úplnou novinkou. Některé látky testované v minulosti byly však staženy pro nedostatečnou selektivitu a snížení tvorby kortizolu. V současné době probíhají už studie s baxdrostatem, který stejně jako lorundrostat prochází už třetí fází studií. Nově se objevil i vicadrostat, který se ale zatím nachází ve fázi I.

Baxdrostat má selektivitu 100 : 1 k aldosteronové syntáze ve srovnání s 11-betahydroxylázou,¹ která se uplatňuje v syntéze kortizolu, přestože oba enzymy sdílejí 93procentní homogenitu. Baxdrostat má poločas kolem 26–31 hodin, což je zhruba srovnatelné se spironolaktonem a vyhovuje požadavkům na dlouhodobou účinnost u antihypertenziv. Ve studii fáze II s 248 pacienty léčenými dávkami 0,5, 1 a 2 mg proti placebo vedl baxdrostat v nejvyšší dávce ke snížení systolického tlaku o 11,0 mm Hg proti placebové skupině po 12 týdnech podávání.² Profil nežádoucích účinků byl velmi příznivý a hyperkalemie vyšší než 6,0 mmol/l se vyskytla pouze u dvou pacientů, po vysazení léku se upravila a po opětovném zahájení léčby se už neobjevila. V současnosti probíhá kromě jiných studie fáze III:

A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Baxdrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension on Two or More Medications Including Participants With Resistant Hypertension (BaxHTN), NCT06034743, a dále studie účinku kombinace baxdrostatu a dapagliflozinu: A Phase III Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality Study to Investigate the Efficacy and Safety of Baxdrostat in Combination With Dapagliflozin in Participants With Chronic Kidney Disease and High Blood Pressure (BaxDuo-Pacific), NCT06742723. Pokud studie dopadnou úspěšně, měly by umožnit zařazení inhibitorů aldosteronové syntázy do spektra léčebných možností hypertenze.

Lorundrostat hodnocený v komentované studii má proti baxdrostatu některé odlišnosti. Předně je to podstatně kratší poločas,³ kolem 12 hodin u opakovaných dávek. Dále má vyšší selektivitu – 374 : 1. Kratší poločas se u antihypertenziv nepovažuje za ideální, ale mohl by být výhodný při řešení nežádoucích účinků, zejména hyperkalemie. Další informace byly uvedeny v článku.

Velmi dobrým krokem ve studii je nepochybně standardizovaná antihypertenzní medikace, která umožňuje snadněji interpretovat výsledky a připsat rozdíly lorundrostatu. Vzhledem k péči, která se tomuto kroku věnovala, je zvláštní, že nebyl podáván pouze indapamid nebo pouze hydrochlorothiazid, zejména když jde o necelé tři stovky pacientů.

Nevýhody studie nejsou úplně marginální a ne všechny byly zmíněny. Základní nevýhodou je výběr pacientů na základě „nekompenzované“ nebo rezistentní hypertenze. Rezistentní hypertenze má definici, hypertenze nekompenzovaná na dvou léčích do této kategorie jistě nepatří a příčiny nedostatečně kompenzovaného tlaku mohou být velmi různé. Povolení zařadit do studie pacienty s primárním hyperaldosteronismem je také sporné, protože by se dalo předpokládat, že pro ně by šlo o léčbu do určité míry kauzální, a mohli by mít tedy lepší odpověď než pacienti s primární hypertenzí. To by mohlo zkres-

lit výsledky studie. Navíc tento údaj nebyl zmíněn v hlavním článku a je dohledatelný pouze v kompletním znění protokolu v suplementární složce.

Celkem nepřekvapivý už je pokles krevního tlaku o přibližně 10 mm Hg u skupiny s placebem, který je popisován v mnoha studiích a může mít různé příčiny. Autoři zmiňují zejména nedostatečně rozvinutý efekt standardizované medikace po třech týdnech, ale příčin může být jistě více. Pravda je, že pokles tlaku ve větvích s lorundrostatem byl také nižší po měsíci než finální po 12 týdnech.

Z nefrologického hlediska je důležité, že byli zařazeni pacienti s normální renální funkcí nebo sníženou glomerulární filtrací maximálně do stadia G3a. Extrapolaci výsledků pro pacienty s pokročilejší renální insuficiencí není možné jednoduchým způsobem provést a bude potřeba počkat na data z dalších studií.

LITERATURA

1. Huston J, Orey D, Kumar A, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Baxdrostat. *Am J Cardiovasc Drugs* 2025;25:329–336.
2. 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:e70000.
3. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al.; BrighTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.