

# Účinek baxdrostatu na 24hodinový ambulantní krevní tlak u pacientů s rezistentní hypertenzí (Bax24): randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III

Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, et al.; Bax24 investigators.

*Effect of baxdrostat on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension (Bax24): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2026;407:988–999.*

**KLÍČOVÁ SLOVA:** baxdrostat - studie Bax24 - rezistentní hypertenze - aldosteronová syntáza - ambulantní monitorace krevního tlaku - randomizovaná studie

Bax24 (NCT06168409) byla mezinárodní studie, která probíhala v 79 centrech ve 22 zemích (Spojené státy americké, Kanada, Argentina, Izrael, Saúdská Arábie, Filipíny, Malajsie, Thajsko, Tchaj-wan, Vietnam, Austrálie, Belgie, Bulharsko, Německo, Polsko, Slovensko, Spojené království, Česká republika, Maďarsko a Jihoafrická republika) a testovala účinek inhibitoru aldosteronové syntázy baxdrostatu na hodnoty 24hodinového ambulantně měřeného krevního tlaku.

Zařazení byli pacienti ve věku  $\geq 18$  let se systolickým krevním tlakem (STK)  $\geq 140$  mm Hg a  $< 170$  mm Hg, přestože užívali tři a více antihypertenziv včetně diuretika. Koncentrace draslíku při screeningu musela být  $\geq 3,5$  mmol/l a  $< 5,0$  mmol/l. Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) musela být  $> 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Hlavními vylučovacími kritérii byly STK v ordinaci  $\geq 170$  mm Hg nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg a koncentrace sodíku  $< 135$  mmol/l. Dalšími vylučovacími kritérii byly sekundární hypertenze na podkladě stenózy renální arterie, nekontrolované nebo neléčené hypotyreózy či hypertyreózy, feochromocytomu, Cushingova syndromu nebo koarktace aorty, dále srdeční selhání třídy IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA) nebo perzistentní fibrilace síní.

Studie byla zahájena dvoutýdenní fází podávání placebo, která testovala adherenci pacientů. Poté byli pacienti se STK  $\geq 130$  mm Hg randomizováni v poměru 1 : 1 k po-

dávání baxdrostatu nebo placebo po dobu 12 týdnů spolu se základní léčbou. Následovala dvoutýdenní bezpečnostní fáze po vysazení léčby. Primárním cílovým ukazatelem byla změna 24hodinového ambulantního STK oproti výchozí hodnotě u pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku studijní medikace a měli validní měření ambulantního STK na počátku studie i po 12 týdnech léčby. Chybějící nebo nevalidní měření nebyla nahrazována. Bezpečnostní analýza zahrnovala všechny pacienty, kteří užívali alespoň jednu dávku studijní medikace.

Sponzor studie (AstraZeneca) se podílel na uspořádání studie, sběru dat, jejich analýze a interpretaci i na přípravě publikace.

V období mezi 1. 3. 2024 a 16. 4. 2025 proběhl screening celkem 854 pacientů, z nichž 634 bylo vyloučeno, 437 pacientů před placebovou fází a 197 pacientů během ní. Celkem 217 pacientů bylo randomizováno k podávání baxdrostatu (n = 108) nebo placebo (n = 109). Muži tvořili 140 pacientů (65 %) a ženy 77 pacientů (35 %). Celkem 78 % pacientů (n = 170) bylo bělošské rasy. Medián věku činil 60 let (mezikvartilové rozpětí [IQR] 51,0–68,0).

Po 12 týdnech představovala změna ambulantního STK  $-16,6$  mm Hg (95% interval spolehlivosti [CI]  $-18,8$  až  $-14,3$ ) ve skupině s baxdrostatem (n = 89) a  $-2,6$  mm Hg (95% CI  $-4,7$  až  $-0,4$ ) ve skupině s placebem (n = 95); rozdíl korigovaný na placebo činil  $-14,0$  mm Hg (95% CI  $-17,2$  až  $-10,8$ ;  $p < 0,0001$ ). Podíl pacientů, kteří měli

na konci 12. týdne STK < 130 mm Hg, představoval 71 % ve skupině s baxdrostatem a 17 % ve skupině s placebem. Výsledky byly konzistentní napříč předem definovanými podskupinami podle věku, pohlaví, rasy, etnicity, geografické oblasti, výchozí hodnoty STK, výchozí eGFR a indexu tělesné hmotnosti.

Nežádoucí účinky se vyskytly u 56 pacientů (52 %) ve skupině s baxdrostatem a u 40 pacientů (37 %) ve skupině s placebem. Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení

léčby byly zaznamenány u pěti pacientů ve skupině s baxdrostatem. Koncentrace draslíku > 6 mmol/l byla zaznamenána u tří pacientů (3 %) ve skupině s baxdrostatem a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Po ukončení podávání baxdrostatu se krevní tlak u většiny pacientů vrátil k výchozím hodnotám.

Autoři uzavírají, že studie prokázala účinnost baxdrostatu při snižování krevního tlaku u pacientů s rezistentní hypertenzí.

## KOMENTÁŘ

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

*Bax24 je jednou ze studií ověřujících účinnost inhibitoru aldosteronové syntázy baxdrostatu.<sup>1</sup> Její hlavní předností oproti ostatním je ověření účinnosti pomocí 24hodinové ambulantní monitorace krevního tlaku. Jak sami autoři uvádějí, rozdíl v poklesu průměrné hodnoty STK oproti placebo je nejvyšší ze všech dosud zkoumaných intervencí u rezistentní hypertenze. K tomu jistě přispěl fakt, že u placebové větve došlo jen k minimálnímu poklesu krevního tlaku oproti výchozí hodnotě (-2,6 mm Hg), zatímco ve studii s lorundrostatem činil pokles v placebové větvi -7,4 mm Hg.<sup>2</sup> Podobný pokles se v placebové větvi uváděl i ve studiích s renální denervací.<sup>3</sup>*

*Příčin tohoto rozdílu může být více. Autoři sice ověřovali užívání baxdrostatu kontrolou jeho koncentrací v krvi, ale již ne adhezenci k základní medikaci. Protože pacienti uspokojivě užívali baxdrostat, předpokládají autoři podobný přístup pacientů i k ostatní medikaci. Run-in fáze s placebem vyřadila nejen pacienty nedostatečně adherentní k medikaci, ale i ty, kteří v rámci studie začali lépe užívat původní medikaci a hodnoty jejich STK se tak dostaly pod 130 mm Hg. Pokud původní medikace zahrnovala pouze tři léky, tito pacienti přestali splňovat definici rezistentní hypertenze, do studie nebyli*

*zařazeni, a nemohli tak způsobovat falešný pokles krevního tlaku v placebové větvi.*

*Bohužel připadá v úvahu i jiné vysvětlení. Primární hyperaldosteronismus nebyl překážkou účasti ve studii. Přitom ve studii s dexfadrostatem byla prokázána účinnost inhibitoru aldosteronové syntázy u tohoto onemocnění.<sup>4</sup> Není tedy vyloučeno, že vyšší zastoupení těchto pacientů mohlo mít vliv na dosažené výsledky.*

*Pro nefrology je jako obvykle významným omezením zařazení pouze pacientů s glomerulární filtrací do stadia G3a. Pokud nebudou provedeny další studie i u pacientů s nižší eGFR, pak velká část našich pacientů z těchto léků nebude moci mít užitek.*

*Další nevýhodou studie je její krátké trvání, pouze 12 týdnů aktivní léčby. Jak uvádějí i sami autoři, bude potřeba provést další studie, aby se potvrdilo, že baxdrostat ovlivňuje kromě krevního tlaku i prognózu pacientů.*

*Inhibitory aldosteronové syntázy, tedy i baxdrostat, jsou velmi účinná antihypertenziva. Pokud se efekt na krevní tlak promítne i do zlepšení prognózy, pak by až 70 % pacientů s rezistentní hypertenzí mohlo dosáhnout plné kontroly krevního tlaku a snížení kardiovaskulárního rizika.*

## LITERATURA

1. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. *N Engl J Med* 2025;393:1363–1374.
2. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2025;392:1813–1823.
3. Kandzari DE, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Long-term safety and efficacy of renal denervation: 24-month results from the SPYRAL HTN-ON MED trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2025;18:e015194.
4. Mulatero P, Wuerzner G, Groessl M, et al. Safety and efficacy of once-daily dexfadrostat phosphate in patients with primary aldosteronism: a randomised, parallel-group, multicentre, phase 2 trial. *eClinicalMedicine* 2024;71:102576.