

# ADVANCE-HTN

Lorundrostat u nekontrolované a rezistentní hypertenze

přímá inhibice syntézy aldosteronu jako nový terapeutický princip

**–7.9 mmHg**

placebem adjustovaná změna  
24h systolického TK ve 12. týdnu  
při 50 mg denně

**41 %**

24h SBP <125  
mmHg ve 4.  
týdnu

**0**

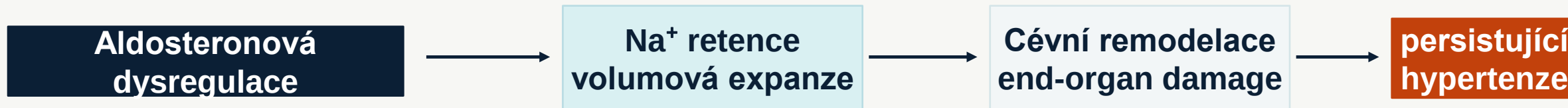
hypokortisolismu  
s vedoucí k  
vysazení

MUDr. Eva Kociánová, Ph.D.

# Proč je ADVANCE-HTN „hot line“?

Rezistentní fenotyp je často fenotyp dysregulace aldosteronu – lorundrostat mění místo zásahu.

## RATIONALE



## Standardní blokáda MR

účinná, ale v praxi limitovaná hyperkalemií, renální funkcí, tolerancí a kompenzačním vzestupem aldosteronu

Klinický kontext: pacient zůstává nekontrolovaný navzdory 2–5 antihypertenzivům.

## Lorundrostat

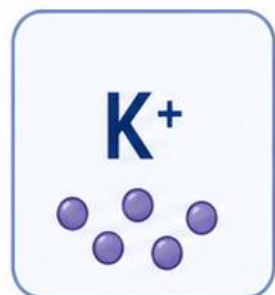
vysoce selektivní **inhibitor aldosteron-syntázy** – cílení na biosyntézu aldosteronu, nikoli pouze na receptor

Novost studie: standardizovaná background léčba + ABPM jako vstup i výstup.

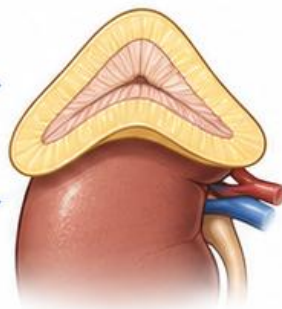
# Lorundrostat – mechanismus účinku

RAAS / iontová regulace

Stimuly tvorby  
aldosteronu



Kůra nadledvin –  
zona glomerulosa



Biosyntéza aldosteronu v zona glomerulosa

Cholesterol

pregnenolon

progesteron

deoxykortikosteron

kortikosteron

aldosteron syntáza  
(CYP11B2)

aldosteron

**Lorundrostat**

*selektivní inhibitor  
aldosteron syntázy*



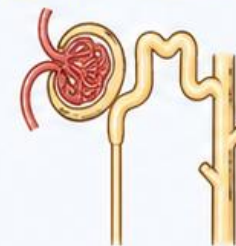
cílené omezení  
biosyntézy aldosteronu



s minimálním ovlivněním  
ostatních steroidních drah

↓ Aldosteron

A) Ledvina – distální nefron



↓ aktivace  
mineralokortikoidního  
receptoru



↓ reabsorpce  
Na<sup>+</sup> a vody



↓ exkrece K<sup>+</sup>

B) Hemodynamické  
a klinické účinky



↓ intravaskulární  
objem



↓ krevní tlak

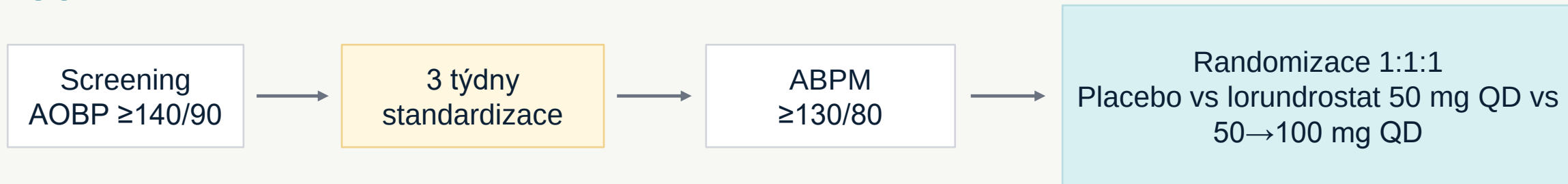


potenciální přínos  
u nekontrolované /  
rezistentní  
hypertenze

# Design: ABPM-řízený důkaz na standardizované terapii

Fáze 2b, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie nekontrolované hypertenze v USA.

## DESIGN



## Standardizovaný režim

2 léky: olmesartan 40 mg + indapamid 2,5 mg nebo HCTZ 25 mg  
3 léky: + amlodipin 10 mg

## Titrace ve 4. týdnu pouze při splnění biomarkerů

SBP ≥130 mmHg +  $K^+$  <4,8 +  $Na^+$  >135 + eGFR >45 + pokles eGFR <25 %

**2617**

screening

**926**

run-in

**285**

randomizace

**241**

ABPM ve 12. týdnu

**103**

center v USA

**12 týdnů**

dvojitě zaslepená fáze

# Kdo byl zařazen: reálný, ale stále vybraný fenotyp nekontrolované hypertenze

Uncontrolled/resistant HTN na 2–3 standardizovaných léčích; eGFR a elektrolyty byly vstupně selektovány.

## POPULATION

**60 let**

průměrný věk

**60 %**

muži

**53 %**

Black race

**BMI 32**

obezitní fenotyp

**≈42 %**

diabetes mellitus

**≈20 %**

eGFR <60

## TK při randomizaci

24h ABPM  
≈141/86 mmHg

office AOBP  
≈142/85 mmHg

## Standardizovaný režim při randomizaci

63 %  
2 léky

37 %  
3 léky

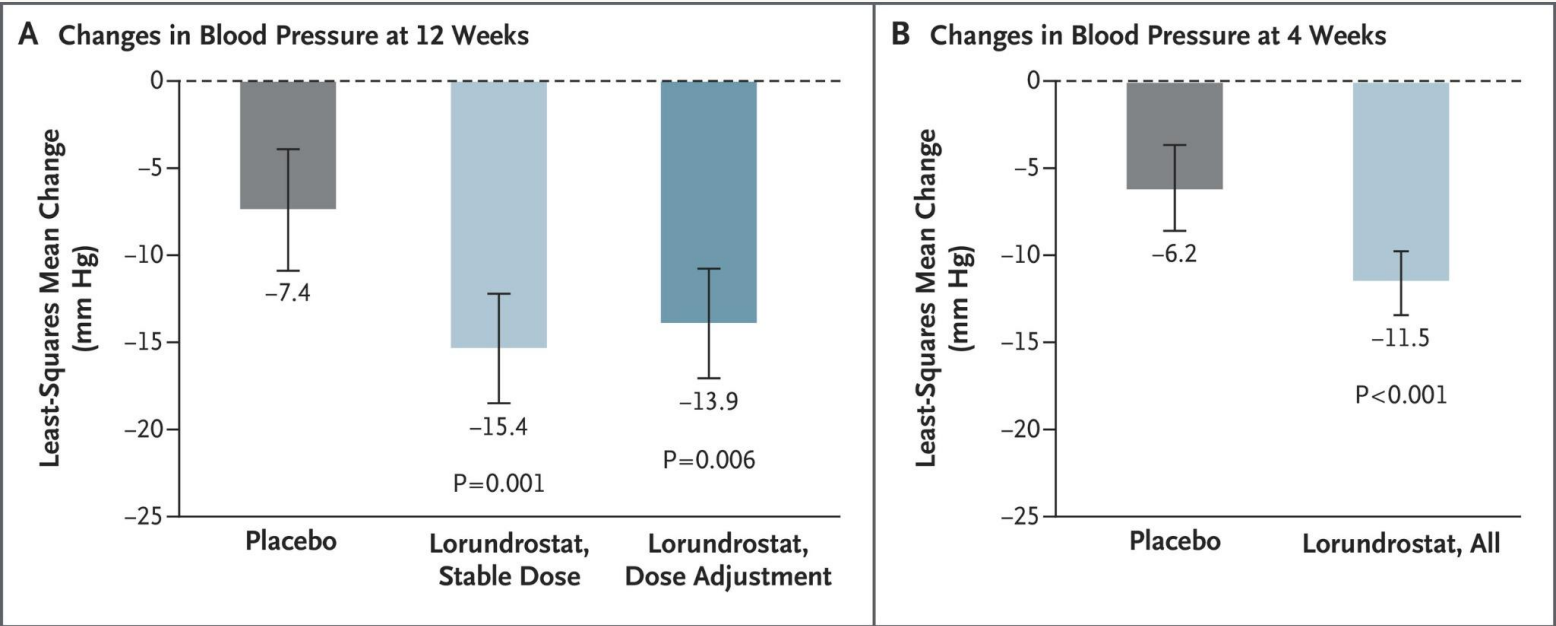
Vyloučení: eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, K<sup>+</sup> >5,0 mmol/l, Na<sup>+</sup> <135 mmol/l.

Praktická implikace: bezpečnostní profil nelze přenést na pokročilé CKD nebo vstupní hyperkalemii.

# Primární a časný efekt měřitelný na 24h ABPM

Ve 12. týdnu byl účinek nad rámec placeba robustní; efekt je patrný již ve 4. týdnu.

## EFFICACY



### 12. týden: 24h SBP

|                    |                                    |
|--------------------|------------------------------------|
| <b>-15.4</b>       | <b>-13.9</b>                       |
| lorundrostat 50 mg | 50→100 mg strategie                |
| <b>-7.4</b>        | Placebo-adjustovaně                |
| placebo            | <b>-7.9 mmHg</b><br><b>P=0.001</b> |
|                    | <b>-6.5 mmHg</b><br><b>P=0.006</b> |

Ve 4. týdnu: -5.3 mmHg placebem adjustovaně; P<0.001

# Nejde jen o průměr: vyšší pravděpodobnost dosažení cílového 24h SBP

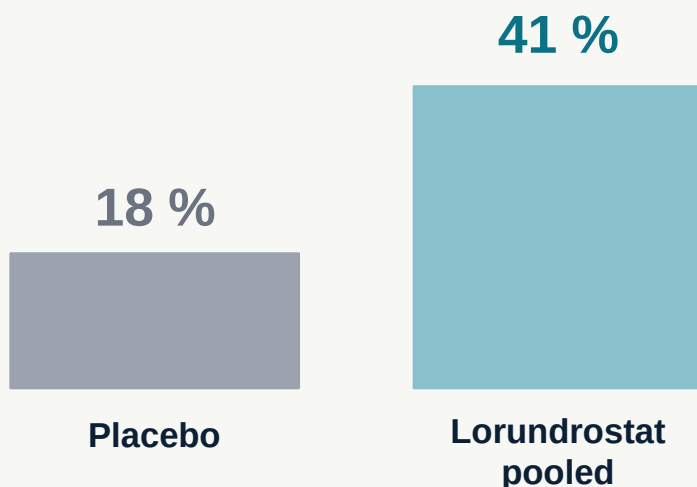
Ve 4. týdnu se více pacientů dostalo pod 125 mmHg na 24hodinovém SBP.

## TARGET ACHIEVEMENT

24h SBP <125 mmHg 24h SBP  
ve 4. týdnu

OR 3.3  
98,75% CI 1,4–7,8

P<0.001  
pro dosažení 24h SBP <125



## Podskupiny / explorace

Silnější efekt při 2-lékovém  
standardizovaném režimu než při  
3-lékovém

Bez zřetelné modifikace účinku podle BMI

# Bezpečnost: mineralokortikoidní osa je účinný, ale „monitorovaný“ cíl

Signál účinnosti je doprovázen očekávaným elektrolytovým a renálním profilem.

## SAFETY

### Adverse events během 12 týdnů

| Událost                         | Placebo | 50 mg | 50→100 mg |
|---------------------------------|---------|-------|-----------|
| Any AE                          | 48%     | 65%   | 67%       |
| Severe AE                       | 3%      | 5%    | 11%       |
| SAE                             | 2%      | 6%    | 8%        |
| Symptomatická hypotenze         | 3%      | 9%    | 8%        |
| Hyperkalemie → modifikace dávky | 0%      | 5%    | 8%        |
| Hyponatremie → modifikace dávky | 6%      | 9%    | 11%       |
| eGFR pokles → modifikace dávky  | 3%      | 3%    | 7%        |

K<sup>+</sup> >6,0 mmol/l

|         |       |        |
|---------|-------|--------|
| 0 %     | 5 %   | 7 %    |
| placebo | 50 mg | 50→100 |

Adrenální steroidní bezpečnost

0 případů hyperkortisolismu vedoucího k úpravě dávky  
0 případů hypokortisolismu vedoucího k vysazení



# Co si odnést pro klinickou kardiologii

ADVANCE-HTN posunuje inhibici aldosteron-syntázy z biologické hypotézy do klinicky viditelného efektu.

## TAKE-HOME

### 1. Účinnost

24h SBP: čistý efekt  $-6,5$  až  $-7,9$  mmHg ve 12. týdnu

### 2. Rychlost

efekt je patrný již ve 4. týdnu; vyšší šance 24h SBP  $<125$

### 3. Bezpečnost

$K^+$ ,  $Na^+$  a eGFR jsou hlavní klinické brzdy

## Interpretace u selektované skupiny

Fáze 2b, 12 týdnů, selektovaní pacienti; žádná data o kardiovaskulárních endpointech; zatím nelze extrapolovat na eGFR  $<45$ , vstupní hyperkalemii nebo významnou hyponatremii.

## Kde může být místo

Uncontrolled/resistant HTN s pravděpodobným aldosteronovým fenotypem, kde potřebujeme 24hodinový efekt nad rámec RAAS blokády, CCB a thiazidového diuretika – ale pouze s laboratorní disciplínou.

## HOT LINES

Lorundrostat přinesl klinicky významné snížení 24hodinového systolického TK na standardizované terapii, ale jeho budoucí místo bude určeno poměrem účinnosti, monitorované bezpečnosti a výsledky delších studií.