

# Hipertansiyon Tedavisinde Yeni İlaçlar: Aldosteron Sentaz İnhibitörleri

Doç. Dr Emin Alioğlu

## Hipertansiyon Tedavisinde Yeni İlaçlar: Aldosteron Sentaz İnhibitörleri

Doç. Dr Emin Alioğlu

Hipertansiyon dünya genelinde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerinden biridir. Renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS) kan basıncı düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir ve bu sistemin farmakolojik olarak hedeflenmesi modern antihipertansif tedavinin temelini oluşturur. ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), renin inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) RAAS blokajının farklı basamaklarında etkili olan ajanlardır. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (özellikle spironolakton ve eplerenon) dirençli hipertansiyon tedavisinde etkili olmakla birlikte hiperpotasemi, jinekoma ve hormonal yan etkiler gibi sınırlamalara sahiptir. Aldosteron sentaz inhibitörleri ise aldosteron üretimini kaynağında baskılayarak reseptör düzeyindeki blokajdan farklı bir farmakolojik yaklaşım sunmaktadır. Bununla birlikte RAAS blokajına rağmen aldosteron düzeylerinin yeniden yükselmesi olarak bilinen “aldosteron kaçış” fenomeni klinik pratikte önemli bir sorundur. Bu nedenle aldosteron üretimini doğrudan baskılayan yeni farmakolojik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Aldosteron sentaz inhibitörleri, aldosteron biyosentezinin son basamağını katalize eden CYP11B2 enzimini inhibe ederek aldosteron üretimini kaynağında azaltmayı hedefleyen yeni bir ilaç sınıfıdır.

### Aldosteron Biyosentezi ve Farmakolojik Hedefler

Aldosteron sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi aldosteron sentazdır (CYP11B2). Bu enzim adrenal bezin zona glomeruloza tabakasında yüksek düzeyde eksprese edilir. Aldosteron sentez sürecinde 11-deoksikortikosteron sırasıyla 11-hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-oksidasyon reaksiyonları ile aldosterona dönüştürülür. Aldosteron sentaz inhibitörlerinin geliştirilmesindeki temel zorluklardan biri, CYP11B2 enziminin kortizol sentezinden sorumlu olan CYP11B1 enzimi ile yüksek yapısal benzerlik göstermesidir. Bu nedenle ilk geliştirilen ajanlarda kortizol sentezinin de baskılanabildiği ve buna bağlı olarak adrenal yetmezlik riskinin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.

### Kardiyovasküler ve Renal Etkiler

Aldosteron yalnızca sodyum ve su retansiyonu yoluyla kan basıncını artırmakla kalmaz; aynı zamanda inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozis gibi süreçleri de tetikler. Yüksek aldosteron düzeyleri arteriyel sertlik, endotelial disfonksiyon ve vasküler yeniden şekillenme ile ilişkilidir. Kardiyak dokuda mineralokortikoid reseptör aktivasyonu miyokardiyal hipertrofi, fibrozis ve ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkilidir. Bu patolojik süreçler aritmi gelişimi ve ani kardiyak ölüm riskini artırabilir. Renal düzeyde ise aldosteron sodyum ve su geri emilimini artırarak volüm yüklenmesine ve hipertansiyona katkıda bulunur.

### Baxdrostat

Baxdrostat (CIN-107) selektif bir aldosteron sentaz inhibitörüdür ve dirençli hipertansiyon tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Preklinik çalışmalar baxdrostatın CYP11B2 enzimi için yüksek selektiviteye sahip olduğunu ve kortizol sentezini anlamlı ölçüde etkilemediğini göstermiştir. İlacın yarı ömrü yaklaşık 26–31 saat olup günde tek doz kullanımına olanak sağlar.

### Klinik Çalışmalar

BrigHTN çalışması dirençli hipertansiyonu olan hastalarda yürütülen faz 2 randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada baxdrostatın sistolik kan basıncını plaseboya kıyasla anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir. En yüksek doz grubunda yaklaşık 20 mmHg'ye varan sistolik kan basıncı düşüşü gözlenmiştir. Buna karşın HALO çalışması kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda benzer bir etki göstermemiştir. Bu iki çalışmadaki farklı sonuçların hasta popülasyonu, başlangıç kan basıncı değerleri ve çalışma tasarımı gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

BaxHTN faz 3, çok uluslu, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada, 2 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanımına rağmen kontrolsüz ya da dirençli hipertansiyonu olan hastalarda aldosteron sentaz inhibitörü baxdrostatın etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Toplam 796 hastada 12 haftalık tedavi sonunda baxdrostat (1 mg ve 2 mg) gruplarında oturur pozisyonda ölçülen sistolik kan basıncında plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha fazla azalma gözlenmiştir (plasebo düzeltilmiş fark: –8,7 mmHg ve –9,8 mmHg;  $p<0,001$ ). Hiperkalemi baxdrostat grubunda daha sık görülmekle birlikte genel olarak nadirdir. Bulgular, baxdrostatın kontrolsüz veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda standart tedaviye eklendiğinde kan basıncını anlamlı biçimde düşüren etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

### Lorundrostat

Lorundrostat, yüksek derecede seçici bir aldosteron sentaz inhibitörü olup, aldosteron biyosentezini doğrudan hedefleyerek etkili bir tedavi seçeneği oluşturabilir. Aldosteron üretimini inhibe ederken diğer adrenal steroid sentez yollarını koruması sayesinde lorundrostatın, mevcut onaylı tedavilere kıyasla daha yüksek etkinlik ve daha az yan etki potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir.

## Klinik Çalışmalar

ADVANCE-HTN çok merkezli, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü faz 2b çalışmada; 2 ila 5 antihipertansif ilaç kullanan ve ofis ölçümünde kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar önce 3 haftalık standart antihipertansif tedavi döneminden geçirildi. Ardından 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ortalaması  $\geq 130/80$  mmHg olan hastalar üç gruba randomize edildi: plasebo, günlük sabit doz 50 mg lorundrostat, başlangıçta 50 mg lorundrostat, 4. haftada sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmHg ise 100 mg'a artırılan doz ayarlama grubu. Birincil sonlanım noktası, başlangıca göre 12. haftada 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncındaki değişimdi. Önemli bir ikincil sonlanım noktası ise 4. haftada 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncındaki değişim idi. Toplam 285 hasta randomize edildi (94 sabit doz, 96 doz ayarlama, 95 plasebo). Katılımcıların ortalama yaşı 60 yıl olup %53'ü siyahi bireylerden oluşuyordu. 12. haftada 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncındaki değişim: sabit doz grubunda:  $-15,4$  mmHg, doz ayarlama grubunda:  $-13,9$  mmHg, plasebo grubunda:  $-7,4$  mmHg. İkincil sonlanım noktası açısından; 4. haftada 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncında: Lorundrostat 50 mg grubunda:  $11,5$  mmHg azalma ve plasebo grubuna kıyasla:  $5,3$  mm Hg düşüş gözlemlendi. Serum potasyum düzeyinin  $6,0$  mmol/L'nin üzerine çıkması sabit doz grubunda %5, doz ayarlama grubunda %7 oranında görülürken plasebo grubunda gözlenmedi. Bu çalışmada lorundrostat, kontrolsüz veya tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalarda plaseboya kıyasla 24 saatlik ortalama kan basıncında daha belirgin düşüş sağladığı gösterilmiştir.

LAUNCH-HTN faz 3, randomize klinik çalışmada 13 ülkede 1083 hasta değerlendirilmiş ve lorundrostatın, standart antihipertansif tedaviye eklenmesinin plaseboya kıyasla sistolik kan basıncında anlamlı derecede daha fazla düşüş sağladığı gösterilmiştir ( $-16,9$  mmHg vs  $-7,9$  mmHg; fark  $-9,1$  mmHg,  $p < 0,001$ ). Hiponatremi, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma lorundrostat grubunda daha sık görülmüş olsa da advers olayların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Bulgular, lorundrostatın kontrolsüz ve tedaviye dirençli hipertansiyonu olan erişkinlerde etkili ve kabul edilebilir güvenilirlik profiline sahip bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Tablo: Aldosteron Sentaz İnhibitörleri ile Yapılan Başlıca Klinik Çalışmalar

İlaç/Çalışma	Faz	Popülasyon	Karşılaştırma	Sonuç
Lorundrostat (ADVANCE-HTN)	Faz 2b	2-5 antihipertansif tedaviye rağmen ofis kan basıncının yüksek olması	Plasebo	SKB sabit doz grubunda: $-15,4$ mmHg, doz ayarlama grubunda: $-13,9$ mmHg düşüş
Lorundrostat (LAUNCH-HTN)	Faz 3	Kontrolsüz/Dirençli HT	Plasebo	SKB anlamlı düşüş ( $-16,9$ mmHg vs $-7,9$ mmHg; fark $-9,1$ mmHg, $p < 0,001$ )
Baxdrostat (BaxHTN)	Faz 3	Kontrolsüz/Dirençli HT	Plasebo	SKB anlamlı düşüş (plasebo düzeltilmiş fark: $-8,7$ mmHg ve $-9,8$ mmHg; $p < 0,001$ ).

HT: hipertansiyon, SKB: sistolik kan basıncı

## Gelecekteki Perspektifler

Aldosteron sentaz inhibitörleri özellikle dirençli hipertansiyon, primer aldosteronizm ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda önemli bir tedavi potansiyeline sahiptir. Devam eden klinik çalışmalar bu ajanların uzun dönem kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte hiperpotasemi riski, adrenal güvenlik ve diğer RAAS blokajı tedavileri ile kombinasyon stratejileri gelecekteki araştırmaların önemli odak noktaları olacaktır.

## Sonuç

Aldosteron sentaz inhibitörleri RAAS sisteminin "upstream" düzeyde baskılanmasını sağlayan yeni bir farmakolojik yaklaşımdır. Özellikle dirençli hipertansiyon ve aldosteron fazlalığı ile ilişkili kardiyorenal hastalıklarda umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Bununla birlikte bu ilaç sınıfının klinik kullanımındaki yeri daha geniş faz 3 çalışmalarının sonuçlarına bağlı olarak netleşecektir.

## Referanslar

- Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. N Engl J Med. 2025 May 8;392(18):1813-1823.
- Saxena M, Laffin L, Borghi C, Fernandez Fernandez B, et al. Lorundrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension: The Launch-HTN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Aug 5;334(5):409-418.
- Flack JM, Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. N Engl J Med. 2025 Oct 9;393(14):1363-1374.