

# Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension

John M. Flack, M.D., Michel Azizi, M.D., Jenifer M. Brown, M.D., Jamie P. Dwyer, M.D., Jakub Fronczek, M.D., Erika S.W. Jones, M.D., Daniel S. Olsson, M.D., for the BaxHTN

Published August 30, 2025

DOI: [10.1056/NEJMoa2507109](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2507109)

Copyright © 2025

## Kontrolsüz ve Dirençli Hipertansiyonda Baxdrostat'ın Etkinliği ve Güvenliği

(the BaxHTN)

### Özet

**Arka plan:** Aldosteron düzensizliği, kontrol altına alınması zor hipertansiyonda önemli bir patojenik rol oynar. Çeşitli çalışmalarda, bir aldosteron sentaz inhibitörü olan Baxdrostat, kontrol altına alınamayan veya dirençli hipertansiyonu olan hastaların oturma pozisyonundaki sistolik kan basıncını düşürmüştür.

**Metodlar:** Bu faz 3, çok uluslu, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, iki antihipertansif ilaç (kontrolsüz hipertansiyon) veya üç veya daha fazla antihipertansif ilaç (dirençli hipertansiyon) ile stabil tedavi görmelerine rağmen, oturma pozisyonunda sistolik kan basıncı 140 mm Hg ile 170 mm Hg arasında olan hastaları çalışmaya dahil edildi. İki haftalık plasebo hazırlık döneminden sonra, oturma pozisyonunda sistolik kan basıncı 135 mm Hg veya üzerinde olan hastaları 1:1:1 oranında rastgele olarak 12 hafta boyunca günde bir kez 1 mg baxdrostat, 2 mg baxdrostat veya plasebo alacak şekilde atandı. Primer sonlanım noktası, oturma pozisyonunda sistolik kan basıncında başlangıç seviyesinden 12. haftaya kadar olan değişimdi.

**Bulgular:** Toplam 796 hasta randomizasyona tabi tutuldu ve 794 hastaya arka plan tedavisine ek olarak 1 mg baxdrostat (264 hasta), 2 mg baxdrostat (266 hasta) veya plasebo (264 hasta) verildi.

12. haftada, en küçük kareler ortalama oturma pozisyonundaki sistolik kan basıncındaki başlangıç değerine göre değişim 1 mg baxdrostat ile -14,5 mm Hg (%95 güven aralığı [GA], -16,5 ila -12,5), 2 mg baxdrostat ile -15,7 mm Hg (%95 GA, -17,6 ila -13,7) ve plasebo ile -5,8 mm Hg (%95 GA, -7,9 ila -3,8) olarak bulundu.

Plaseboya göre tahmini fark (plasebo düzeltilmiş fark), 1 mg baxdrostat ile -8,7 mm Hg (95% CI, -11,5 ila -5,8) ve 2 mg baxdrostat ile -9,8 mm Hg (95% CI, -12,6 ila -7,0) idi (her iki karşılaştırma için de  $P < 0,001$ ). Litre başına 6,0 mmol'den fazla potasyum seviyesi, 1 mg baxdrostat ile 6 hastada (%2,3), 2 mg baxdrostat ile 8 hastada (%3,0) ve plasebo ile 1 hastada (%0,4) bildirildi.

**Yorum Çözüm:** Kontrol edilemeyen veya dirençli hipertansiyonu olan hastalarda, arka plan tedavisine Baxdrostat eklenmesi, 12. haftada plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha düşük oturma sistolik kan basıncıyla sonuçlandı.

## Çalışmanın 2025 ESC kongresi ve

[www.Medscape.com/Cardiology](http://www.Medscape.com/Cardiology) (Sue Hughes August 31, 2025) yorumları

### Baxdrostat: Hipertansiyon İçin Tedavi Kurallarını Değiştiren Bir

#### İlaç mı?

Kan basıncının yükselmesine neden olduğuna inanılan önemli bir hormon olan aldosteron üretimini engelleyen yeni bir antihipertansif ilaç sınıfı, dirençli veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda yapılan ilk önemli faz 3 çalışmalarından birinde etkileyici sonuçlar gösterdi.

Baxdrostat kullanımı, 12. haftada ofiste ölçülen sistolik kan basıncında yaklaşık 9 mm Hg'lik bir azalma ve BaxHTN çalışmasında 24 saatlik ayakta sistolik kan basıncında yaklaşık 15 mm Hg'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

*Çalışma Sonuçları , Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2025 yıllık kongresinde sunuldu.*

*Çalışma aynı zamanda The New England Journal of Medicine'de çevrimiçi olarak yayınlandı (yayının özeti yukarıda sunulmuştur).*

- Baxdrostat: Hastalar için potansiyel bir oyun değiştirici yeni bir ilaç sınıfı olarak adlandırıldı

Bunlar, dirençli/kontrol edilemeyen hipertansiyona katkıda bulunan temel mekanizmayı hedef alır ve bu nedenle bu hastalarda kalp hastalığı, inme, böbrek hastalığı ve potansiyel olarak bunama riskini azaltmalıdır.

- Sonuçta Baxdrostat ile kan basıncındaki azalmanın çok büyük ve "her alt grupta dikkate değer ölçüde tutarlı olduğu söylendi
- Azalmalar 24 saatlik ayaktan izleme ve gece gözlemlendi ve ilaç kesildikten sonra birkaç hafta boyunca devam etti.

Bu bulgular, aldosteronun, hem kontrolsüz hem de dirençli hipertansiyonda, hastaların yapısı ne olursa olsun, tümünde kontrol edilmesi zor hipertansiyon oluşumunda temel bir rol oynadığı hipoteziyle tutarlıdır.

- Baxdrostat genel olarak iyi tolere edildi ve beklenmeyen yan etkiler görülmedi.

## Bilimsel Keşfin Zaferi

Birçok tedavi yöntemi mevcut olmasına rağmen, yüksek tansiyonu kontrol altına almak zordur. Yüksek tansiyon, dünya çapında erken ölümün önlenabilir en önemli nedeni olmaya devam ediyor ve dünya genelinde tedavi gören hastaların yaklaşık %50'si önerilen tedavi hedeflerine ulaşamıyor ve bu da yüz milyonlarca insanı temsil ediyor.

Baxdrostat ve ilgili ilaçların geliştirilmesi, kontrol altına alınması zor hipertansiyonun temel itici gücü olarak bozulmuş aldosteron üretiminin bulunmasının ardından "bilimsel keşfin bir tedavi avantajıdır.

- Aldosteron, vücudun tuz ve suyu nasıl işlediğini belirleyen ana düzenleyicidir ve yaşlandıkça seviyeleri uygunsuz şekilde yüksek olduğunda, bu durum insanların tuzu atma yeteneğini azaltabilir ve kan basıncını yükselterek kalp yetmezliği, kalp hastalığı, inme ve böbrek hastalığının gelişimine katkıda bulunur.
- Aldosteronun hipertansiyondaki rolünün daha iyi anlaşılması, hormonu üreten enzimi seçici olarak bloke eden ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Sonuç, aldosteron seviyelerini normalleştirmek üzere tasarlanmış, yüksek seçiciliğe sahip, uzun etkili *aldosteron sentaz inhibitörlerinin* ilk grubudur.

Çalışmaya, diüretik de dahil olmak üzere ortalama üç antihipertansif ilaç kullanan, kontrol edilemeyen (%27) veya dirençli (%73) hipertansiyonu olan 794 hasta dahil edildi. Başlangıçta, ortanca ofis kan basınçları 149/87 mm Hg idi. Katılımcılara 12 hafta boyunca günde bir kez 1 mg veya 2 mg baxdrostat veya plasebo rastgele atandı. Primer son nokta, oturma

pozisyonundaki sistolik kan basıncında başlangıç seviyesinden 12. haftaya kadar olan değişimdi.

Araştırmacılara göre, 1 mg baxdrostat kan basıncında 14,5 mm Hg'lik bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. 2 mg'lık dozda bu düşüş 15,7 mm Hg iken, plasebo grubunda ortalama 5,8 mm Hg'lik bir düşüş gözlemlenmiş ve plaseboya göre düzeltilmiş 1 ve 2 mg baxdrostat dozlarında sırasıyla 8,7 mm Hg ve 9,8 mm Hg'lik düşüşler elde edilmiştir.

- 24 saatlik ayaktan kan basıncı üzerine yapılan bir alt çalışmada, plaseboya göre düzeltilmiş sistolik kan basıncında yaklaşık 15 mm Hg'lik düşüşler bulunmuştur. Williams, toplu analizde plaseboya göre düzeltilmiş gece düşüşü 12 mm Hg olarak bulunmuştur ve bunun ilacın günde bir kez uzun etkili etkisini doğruladığını belirtmiştir. 24 saatlik düşüşleri özellikle dikkat çekici olarak nitelendirdi.
- Çalışmanın ayrıca, baxdrostatın kandan 1 hafta içinde beklenen şekilde temizlenmesine rağmen kan basıncının yalnızca 1,4 mm Hg yükseldiği 8 haftalık bir geri çekilme evresini de içerdiğini bildirildi. Baxdrostat tedavisiyle serum aldosteron düzeyleri beklendiği gibi düştü, ancak ilacın kesilmesinden sonra tamamen başlangıç seviyelerine dönmedi.

### Potasyum Yükselişi

Aldosteronu bloke eden bir ilaçtan beklendiği gibi, baxdrostat kullanımının potasyumda yaklaşık %10'luk bir artışla bağlantılı olduğu bildirildi.

1 mg baxdrostat alan hastaların %2,3'ünde ve 2 mg doz alan hastaların %3'ünde serum potasyum düzeyleri 6 mmol/L'nin üzerinde seyretmiştir. 1 mg doz alan hastaların %6,1'inde ve 2 mg doz alan hastaların %11,1'inde 5,5 mmol/L ile 6 mmol/L arasında serum potasyum düzeyleri görülmüştür. 1 mg doz alan hastaların %2,7'sinde ve 2 mg doz alan hastaların %7,9'unda hiperkalemi nedeniyle klinik müdahale bildirilmiştir.

- İlacın düzenleyici onay alması halinde, ilacı alan hastaların tedaviye başladıktan sonra en az birkaç hafta boyunca potasyum seviyelerinin izlenmesinin muhtemel olduğu söylendi.
- Bu değişikliklerin neredeyse tamamı ilk 2 haftada gerçekleşir. Doktorlar da buna oldukça aşınadır çünkü bunu bazen ACE

inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerinde ve bazen de spironolakton gibi eski aldosteron antagonistlerinde görürler.

Çalışmaya katılan hastaların halihazırda ortalama üç ilaçla yoğun tedavi gördüğü, %99'unun diüretik, %90'ının ise ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri kullandığı göz önüne alındığında, yeni bulguların özellikle etkileyici olduğu söylendi. Yani, halihazırda yoğun tedavinin yanı sıra kan basıncını klinik olarak önemli ölçüde düşüren yeni bir ilaç vardır. Çalışmanın en ilginç bulgusunun süreklilikle ilgili olduğunu, ilacın kesilmesiyle kan basıncında yalnızca minimal bir artış meydana geldiğini öne sürüldü. Bu, ilacın temizlenmesine rağmen minimal bir geri tepme (*rebound*) olduğunu göstermektedir. İlacı alırken/ilasız etkisinden değil, sodyum kullanımını içeren bazı fizyolojik veya patofizyolojik mekanizmaların yeniden ayarlanmasından bahsediyoruz ve yalnızca kan basıncını etkili bir şekilde düşürmekle kalmayıp aynı zamanda altta yatan hastalığın seyrini de değiştiren bir ilaca sahip olduğumuzu gösteriyor.