

Verenpainetautiin on tulossa uusia lääkkeitä

Eurooppalaisen myyntiluvan on saanut ensimmäisenä endoteliinireseptorin antagonisti aprositentaani.

Annika Lindroos, Teemu Niiranen 26.8.2025 14.25



Kuuntele

Uusia kliinisesti merkittäviä verenpainelääkeryhmiä ei ole otettu käyttöön 1990-luvun puolivälin jälkeen. Tilanne voi kuitenkin muuttua lähitulevaisuudessa, kun erityisesti hoitoresistenttiin hypertensioon on kehitteillä lääkkeitä.

Artikkelissa esittelemme tulossa olevia verenpainelääkkeitä ja kuvailemme joidenkin muiden uudehkojen lääkkeiden verenpainevaikutuksia.

Aldosteronisyntaasin estäjät

Aldosteronireseptoriantagonisti spironolaktonin yleisenä haittana ovat antiandrogeniset vaikutukset. Sen vuoksi aldosteronin muodostamiseen tarvittavan aldosteronisyntaasin estäjää on yritetty kehittää jo pitkään. Aldosteronisyntaasia estävät lääkeaihiot ovat kuitenkin epätoivotusti estäneet myös kortisolin tuotantoa, mikä on vaikeuttanut lääkekehitystä (1).

Uusilla erittäin selektiivisillä aldosteronisyntaasin estäjillä baksdrostaatilla ja lorundrostaatilla on saatu lupaavia tuloksia vaikeahoitoisen verenpainetaudin hoidossa.

Tuoreeseen faasin 2 BrigHTN-tutkimukseen osallistui 248 potilasta, joilla oli hoitoresistentti verenpainetauti: verenpaine ei ollut tavoitteessa, vaikka käytössä oli vähintään kolme lääkettä, mukaan lukien diureetti. Baksdrostaatti laski annosvasteisesti systolista verenpainetta 20,3 mmHg 2 mg:n, 17,5 mmHg 1 mg:n ja 12,1 mmHg 0,5 mg:n annoksella. Lumeryhmässä verenpaine laski 9,4 mmHg (2). Baksdrostaatti laski 1:n ja 2 mg:n annoksilla verenpainetta merkitsevästi enemmän kuin lumelääke.

Target-HTN-tutkimukseen osallistui 163 potilasta, joilla reniinipitoisuus oli pieni, aldosteronipitoisuus suuri ja verenpaine hoitotavoitetta korkeampi kahden tai useamman lääkkeen yhdistelmähoidolla. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai lorundrostaattia vaihtelevin annoksin. Systolinen verenpaine laski tilastollisesti merkitsevästi 50 mg:n (9,6 mmHg) ja 100 mg:n (7,8 mmHg) annoksilla lumeeseen verrattuna. Lorundrostaatti laski tehokkaasti erityisesti lihavien potilaiden verenpainetta (3).

Baksdrostaatti ja lorundrostaatti pienensivät seerumin aldosteronipitoisuutta ilman merkittävää vaikutusta kortisolin tuotantoon (2,3). Molemmat lääkkeet pienensivät myös glomerulussuodosnopeutta lievästi (< 15 %).

Kaliumpitoisuus ylitti 6 mmol/l kahdella baksdrostaattia ja kuudella lorundrostaattia saaneista potilaista. Hyperkalemia kuitenkin korjaantui kaikilla lääketauon tai annoslaskun jälkeen. Vakavia haittoja ei havaittu kummallakaan lääkkeellä (2,3).

Angiotensinogeenin muodostumisen esto

Angiotensinogeeni on maksassa muodostuva kaikkien angiotensiinien esiaste. Sen muodostumista voidaan estää pitkäkestoisesti RNA-interferenssillä eli vaimentamalla tietyn geenin lähetti-RNA. Samalla reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) -järjestelmän toiminta vaimenee.

Faasin 2 Kardia-1-tutkimuksessa 347 potilasta sai eri annoksilla pitkävaikutteista ihonalaiskudokseen pistettävää angiotensinogeenisynteesin estäjää zilebesirania tai lumelääkettä 3–6 kuukauden välein (4). Potilaat sairastivat lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä.

Zilebesiran laski kolmen kuukauden aikana systolista verenpainetta kaikissa lääkannosryhmissä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (enimmillään 16,7 mmHg). Kuuden kuukauden kuluttua angiotensinogeenin pitoisuus oli yli 90 % lähtötasoa pienempi ryhmässä, joiden saama annos oli 300 mg tai suurempi. Lievät pistospaikkareaktiot ja hyperkalemia olivat yleisempiä lääkahoito- kuin lumeryhmässä, mutta ne olivat pääosin niin lieviä, ettei hoitoprotokollaa tarvinnut muuttaa.

Lääkkeen erityisenä hyötynä voidaan pitää harvaa annosteluväliä, mikä voi parantaa hoitomyöntyvyyttä.

Toisaalta RAA-järjestelmän pitkäaikainen lamaaminen voi olla ongelmallista, jos esimerkiksi hypotension on aiheuttanut merkittävä verenvuoto tai verenmyrkytys tai potilas tulee raskaaksi lääkityksen aikana. Vaikutusta voidaan kumota nopeasti antamalla suonensisäisesti angiotensiini II:ta ja noradrenaliinia.

Kehitteillä on myös Reversir-lääke, joka estää angiotensinogeenisynteesin estäjän toimintaa. Alustavissa tutkimuksissa angiotensinogeenitaso on palautunut normaaliksi muutamassa päivässä (5).

Endoteelin toimintahäiriön hoito

Hoitoresistenttiin verenpainetautiin liittyy usein endoteelin toimintahäiriö, jossa endoteeliinin tuotanto lisääntyy. Tämä puolestaan saa verisuonen sileälihaksen kasvamaan ja supistumaan.

Tuoreessa Precision-tutkimuksessa 730 hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai endoteeliinireseptorin antagonisti aprosidentaania 12,5 mg tai 25 mg päivässä neljän viikon ajan. Tämän jälkeen kaikki tutkittavat saivat 25 mg aprosidentaania 32 viikon ajan. Viimeisessä vaiheessa tutkittavat satunnaistettiin saamaan joko lumetta tai 25 mg aprosidentaania 12 viikon ajan (6).

Neljässä viikossa aprosidentaani laski verenpainetta lumeeseen verrattuna 3,8 mmHg 12,5 mg:n annoksella ja 3,7 mmHg 25 mg:n annoksella.

Seitsemän aprosidentaaniryhmän potilasta joutui keskeyttämään hoidon nesteen kertymisen vuoksi, joka oli lääkkeen merkittävin haitta.

Euroopan lääkevirasto Ema hyväksyi aprosidentaanin keväällä 2024 lääkkeeksi hoitoresistenttiin verenpainetautiin aikuispotilaille. Lääke ei ole kirjoitushetkellä vielä myynnissä Suomessa.

Muiden lääkkeiden verenpainevaikutukset

Finerenoni on uusi ei-steroidinen selektiivinen mineralokortikoidireseptorin antagonisti. Se vaikuttaa huomattavasti vähemmän steroidihormonireseptoreihin ja aiheuttaa vähemmän hyperkalemiaa kuin spironolaktoni, mutta vaikutus vastaanottoverenpaineeseen on vähäisempi.

Fidelity-tutkimuksessa systolinen vastaanottoverenpaine oli finerenoniryhmässä 3 mmHg matalampi lumeryhmään verrattuna vuoden kuluttua aloituksesta (7).

Arts-DN-osatutkimuksessa finerenoni laski lumelääkkeeseen verrattuna systolista verenpainetta 8,3 mmHg 10 mg:n annoksella, 11,2 mmHg 15 mg:n annoksella ja 9,9 mmHg 20 mg:n annoksella. Potilailla oli diabeteksen munuaistauti (8).

Valsartaani-sakubitrili on angiotensiinireseptori-nepriylisiiniestäjä. Yhdistelmähoito laskee systolista verenpainetta noin 2–3 mmHg enemmän kuin valsartaani-monoterapia (9).

Samansuuntaisesti Paradigm-HF-tutkimuksessa valsartaani-sakubitrili laski systolista verenpainetta keskimäärin 2,7 mmHg enemmän verrattuna enalapriiliin. Tutkimuksessa saatiin näyttöä myös yhdistelmän erinomaisesta tehosta sydämen vajaatoimintaan liittyvien sairaalahoitojen ja kuolemien estossa (10). Japanissa ja Kiinassa valsartaani-sakubitrililla on sydämen vajaatoiminta- ja verenpaineindikaatiot.

Yleisesti diabeteksen hoidossa käytetyt SGLT2-estäjät laskevat verenpainetta ensisijaisesti lisäämällä natriureesia ja osmoottista diureesia sekä vähentämällä sympaattisen hermoston aktiivisuutta. Yhdeksän tutkimuksen meta-analyysissä ne laskivat verenpainetta 5,0/1,7 mmHg lumelääkettä enemmän potilailla, joilla oli diabeteksen lisäksi verenpaineauti (11). Osa SGLT2-estäjien suotuisista sydänvaikutuksista johtuneekin niiden verenpainetta laskevasta tehosta.

Lopuksi

Hoitoresistenttiin verenpaineautiin näyttää olevan tulossa uusia lääkkeitä monen vuoden tauon jälkeen. Eurooppalaisen myyntiluvan on saanut ensimmäisenä endoteliinireseptorin antagonistin aprositentaani. Baksdrostaatista, lorundrostaatista ja zilebesiranista odotetaan vielä lisätuloksia käynnissä olevista faasin 3 tutkimuksista.

Finerenonilla, valsartaani-sakubitrililla ja SGLT2-estäjillä ei ole Suomessa käyttöaihetta verenpaineen hoitoon. Niiden verenpainetta laskeva vaikutus on silti hyvä huomioida kliinisessä työssä.

Kirjoittajat

Annika Lindroos
LT, sisätautien erikoislääkäri, nefrologian erikoistuva lääkäri
Tyks Munuaiskeskus

Teemu Niiranen
professori, sisätautien erikoislääkäri
Tyks Medisiininen tulosryhmä ja Turun yliopisto, sisätautioppi

Sidonnaisuudet

Annika Lindroos: Ei sidonnaisuuksia.

Teemu Niiranen: Konsultointi (AstraZeneca), luentopalkkiot (Orion), osakkeet (Mineralys Therapeutics).

Kirjallisuutta

- 1** Calhoun DA, White WB, Krum H ym. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial. *Circulation* 2011;124:1945–55.
- 2** Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W ym. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
- 3** Laffin LJ, Rodman D, Luther JM ym. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the target-HTN randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1140–50.
- 4** Bakris GL, Saxena M, Gupta A ym. RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:740–9.
- 5** Ren L, Danser AHJ. Small interfering RNA therapy for the management and prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2025;27:5.
- 6** Schlaich MP, Bellet M, Weber MA ym. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927–37.
- 7** Agarwal R, Filippatos G, Pitt B ym. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–84.
- 8** Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G ym. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2023;41:295–302.
- 9** Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255–66.
- 10** McMurray JJV, Packer M, Desai AS ym. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- 11** Ren B, Chen M. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on patients with essential hypertension and pre-hypertension: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022;13:20420188221142450.