

Wpływ inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego na wartości ciśnienia tętniczego. Nowa klasa leku diuretycznego?

Jerzy Głuszek¹, Teresa Kosicka²

¹Akademia Kaliska, Kalisz

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Przedrukowano za zgodą z: *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2022; 8 (3): 139–145

Artykuł powstał na podstawie tekstu: Jerzy Głuszek, Teresa Kosicka. Effect of sodium-glucose co-transporter inhibitors on blood pressure values. A new class of diuretic drugs? opublikowanego w czasopiśmie "Arterial Hypertension" 2022; 26 (2): 60–66; doi: 10.5603/AH.a2022.0010.

Streszczenie

Nowe leki z grupy inhibitorów SGLT 2 są już powszechnie wykorzystywane w leczeniu chorych na cukrzycę oraz u pacjentów z niewydolnością serca. Od początku ich stosowania zauważono, że nieznacznie, lecz statystycznie znamienne, obniżają zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe. Przeciwcukrzycowe działanie tych leków polega na zahamowaniu resorpcji zwrotnej glukozy oraz częściowo sodu w kanalikach nerkowych, co prowadzi do wzrostu ilości wydalonego moczu. Najprawdopodobniej to zwiększona diureza odpowiada za spadek ciśnienia tętniczego. Obecnie opublikowano już liczne metaanalizy potwierdzające redukcję ciśnienia tętniczego w przebiegu cukrzycy zarówno w gabinecie lekarskim, jak i w domu chorego, w 24-godzinnej rejestracji (ABPM) oraz redukcję ciśnienia centralnego. Działanie inhibitorów SGLT 2 po jednorazowym podaniu rozciąga się przez 24 godziny i są już pierwsze udane próby ich stosowania w nadciśnieniu w przebiegu cukrzycy z obturacyjnym bezdechem sennym. Działanie inhibitorów SGLT 2 jest plejotropowe i poza działaniem diuretycznym nieznacznie zmniejszają one wagę chorego, redukują aktywność układu sympatycznego, przywracają prawidłową funkcję śródbłonna, zwiększają wydalanie kwasu moczowego, zmniejszają sztywność naczyń krwionośnych. Wszystkie wymienione czynniki są współodpowiedzialne za spadek wartości ciśnienia tętniczego. Te korzystne własności inhibitorów SGLT 2 przemawiają za tym, że leki te będą coraz szerzej stosowane prawdopodobnie nie tylko w cukrzycy.

Słowa kluczowe: inhibitory SGLT2, ciśnienie tętnicze, sztywność naczyń krwionośnych, aktywność układu sympatycznego, śródbłonek

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze nadal jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie [1, 2]. Tak duża śmiertelność w znacznej mierze spowodowana jest niedostateczną współpracą pomiędzy lekarzem a pacjentem. Wprowadze-

nie równoczesnego stosowania kilku preparatów obniżających ciśnienie tętnicze w jednej tabletkie znacznie usprawniło terapię, jednak u około 10% chorych z nadciśnieniem tętniczym nadal nie udaje się uzyskać normalizacji ciśnienia tętniczego pomimo równoczesnego stosowania w pełnych dawkach trzech leków obniżających ciśnienie, w tym diu-

retyku [3]. Od wielu lat arsenał leków hipotensyjnych nie powiększył się o nowe, skuteczne preparaty w przeciwieństwie do innych działów medycyny, na przykład onkologii lub diabetologii. Można mieć nadzieję, że intensywne badania zakończą się sukcesem i wprowadzeniem nowej klasy leków hipotensyjnych. W międzyczasie warto zainteresować się lekami stosowanymi w innych wskazaniach niż nadciśnienie tętnicze, lekami, które dodatkowo wykazują niewielkie, lecz statystycznie istotne działanie hipotensyjne. Lekami takimi są inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2, flozyny*) z wielkim powodzeniem stosowane w diabetologii i kardiologii [4, 5].

Od 2008 roku producenci nowych leków przeciwcukrzycowych zostali zobowiązani przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do przebadania ich dodatkowo pod kątem bezpieczeństwa kardiologicznego. Nieoczekiwanie w dużych badaniach okazało się, że flozyny, nowe leki przeciwcukrzycowe, nie tylko nie są niebezpieczne dla układu sercowo-naczyniowego, lecz zapobiegają częstszym hospitalizacjom z powodu niewydolności serca. Wykazano, że empagliflozyna w porównaniu z placebo istotnie ogranicza ryzyko punktu końcowego jakim był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał i udaru mózgu niezakończonych zgonem [5]. W dalszych badaniach wykazano, że podobny efekty klasy wykazują również inne flozyny, w szczególności leki te o 30% zmniejszają hospitalizacje z powodu niewydolności serca niezależnie od obecności schorzeń sercowo-naczyniowych i stopnia nasilenia niewydolności serca [5, 6]. W badaniu EMPEROR postanowiono zbadać skuteczność flozyn u chorych bez cukrzycy z niewydolnością serca (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction < 30%*). Odnotowano istotnie zmniejszony odsetek hospitalizacji i zgonów z powodów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszoną progresję niewydolności serca [6].

W 2021 roku opublikowano wyniki badania EMPEROR Preserved w którym leczono chorych z niewydolnością serca i zachowaną wydolnością skurczową [frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) > 40%] [7]. Jak wiadomo, leki z powodzeniem stosowane u chorych z HFrEF nie są skuteczne lub są znacznie mniej skuteczne u chorych z zachowaną EF. Zastosowanie empagliflozyny niespodziewanie wiązało się ze zmniejszeniem również hospitalizacji tych chorych o 29% niezależnie od występowania cukrzycy. Wykazano także, że leczenie flozynami prowadzi do zmniejszenia masy lewej komory serca [8].

Flozyny są lekami o działaniu plejotropowym. Obniżają stężenie glukozy we krwi, działają kardio- i nefroprotekcyjnie. Poprzez obniżenie ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszku nerkowym zmniejszają progresję nefropatii. Co ciekawe, w większym stopniu zmniejszają objętość śródmiąższową niż objętość wewnątrznaczyniową, nie doprowadzają więc do hipoperfuzji systemowej [9]. Poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego poprawiają funkcję

śródbłonka. Dzięki swemu wyjątkowemu działaniu nie prowadzą do wyrównawczej aktywacji adrenergicznej. W wyniku glikozurii dochodzi do utraty kalorii i obniżenia masy ciała o około 2–3 kg [10]. Działając moczopędnie, zwiększają ilość wydalonego moczu o 300 ml/dobę.

Jednym z czynników, który prawdopodobnie ma wpływ na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jest nieznaczący, lecz istotny statystycznie, spadek ciśnienia tętniczego. Ten wpływ flozyn opisywany był przez wielu badaczy i potwierdzono go w kilku już metaanalizach [11–13]. Prawie wszystkie obserwacje przeprowadzono u chorych z cukrzycą, a kilka prac dotyczy pacjentów z niewydolnością serca niechorujących na cukrzycę. Oceniano zarówno wpływ na wartości ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Ostatnio ukazała się publikacja dotycząca wpływu empagliflozyny u 45 zdrowych ochotników. Zgodnie z oczekiwaniami potwierdzono, że lek ten znamienne obniża ciśnienie tętnicze [14].

Wpływ flozyn na wartości ciśnienia w gabinecie lekarskim (office blood pressure)

Vasilakou i wsp. [11] przeprowadzili metaanalizę wyników ciśnienia tętniczego po podaniu empagliflozyny, dapagliflozyny, canagliflozyny i ertugliflozyny. Wykazali oni znamienne spadek zarówno ciśnienia tętniczego skurczowego, jak i rozkurczowego z uwzględnieniem działania placebo. Spadek ten wynosił 3,77/1,75 mm Hg. W innej metaanalizie obliczono średni spadek ciśnienia skurczowego wynoszący 2,45 i rozkurczowego 1,46 mm Hg [12]. Większy spadek ciśnienia wykazał Khan i wsp. po zastosowaniu canagliflozyny. Wynosił on 4,4 mm Hg/1,68 mm Hg [15].

Wpływ flozyn na wartości ciśnienia mierzonego metodą ABPM

W dwóch kolejnych metaanalizach oceniano zmiany ciśnienia tętniczego mierzonego metodą 24-godzinnej rejestracji (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) po podaniu flozyn. W pierwszej z tych prac zanotowano średni spadek ciśnienia skurczowego wynoszący 3,76 i rozkurczowego – o 1,83 mm Hg [13]. W drugiej metaanalizie spadek ciśnienia wynosił 3,33/1,70 mm Hg [16]. W obu analizach nie uwzględniono badania SACRA, w którym wykazano, że 12-tygodniowe podawanie empagliflozyny zmniejszało ciśnienie o 9,5/7,7 mm Hg w porównaniu z placebo [17].

Wpływ flozyn na wartości ciśnienia mierzonego w domu

Badanie oceniające wartości ciśnienia w pomiarach domowych po podaniu canagliflozyny przeprowadzili naukowcy japońscy [18]. Zanotowali oni spadek ciśnienia

skurczowego o 5,23 mm Hg vs. 1,04 mm Hg po podaniu placebo. Ciśnienie poranne spadło o 6,82 mm Hg vs. 1,26 mm Hg, a wieczorne o 8,74 mm Hg vs. 2,26 mm Hg ($p = 0,012$).

Wpływ etnicznych różnic na spadek ciśnienia tętniczego po leczeniu flozynami

Obserwuje się tendencję do wcześniejszego zachowania na cukrzycę typu 2 u Azjatów niż osób białych, dodatkowo u tych pierwszych częściej są powikłania cukrzycowe [19]. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na większą redukcję ciśnienia tętniczego w czasie leczenia flozynami w grupie Azjatów niż w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych. Częstsze występowanie nadciśnienia oraz częstsze powikłania tego schorzenia obserwuje się także wśród Afroamerykanów. Flozyny wywołują w tej populacji większy dzienny spadek ciśnienia niż u osób białych, lecz mniejszy niż u Azjatów [20]. Jedynie nocny spadek ciśnienia jest porównywalny ze spadkiem ciśnienia u Azjatów i znacznie większy niż u osób białych [20].

Bardziej wyraźną redukcję ciśnienia obserwowano u osób z większą masą ciała oraz u osób z wyjściowo wyższym ciśnieniem tętniczym [20]. Taki spadek ciśnienia rejestrowany jest zarówno w badaniach w gabinecie lekarskim, jak również w rejestracji ABPM.

Flozyny w redukcji nadciśnienia tętniczego w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego

Obturacyjny bezdech senny często występuje u chorych z cukrzycą. Współistnienie tych dwóch czynników ocenia się nawet na 86% u chorych na cukrzycę typu 2 [21]. Terapia canagliflozyną w dawce 100 mg/dobę pozwalała uzyskać zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego z jednoczesnym obniżeniem wartości wskaźnika bezdechów i spłyconych oddechów (AHI, apnea/hypopnea index) z wartości 31 do 18,8 bezdechów/min [22]. Po 24 tygodniach leczenia z zastosowaniem dapagliflozyny w połączeniu z metforminą odnotowano zmniejszenie senności w skali Epworth Sleepiness i poprawę minimalnej saturacji tlenem [22, 23].

Georgianos i Agarwal porównali w swojej metaanalizie hipotensyjny wpływ flozyn i hydrochlorotiazynu [16]. Spadek ciśnienia skurczowego w tej metaanalizie wyniósł po inhibitorach SGLT2 3,62 mm Hg, rozkurczowego – 1,7 mm Hg w badaniach ABPM. Bardzo zbliżone wyniki redukcji ciśnienia tętniczego wg autorów tego badania notuje się także po małej dawce hydrochlorotiazynu.

Mechanizm działania flozyn w redukcji ciśnienia tętniczego

Dotychczas ten mechanizm nie jest w pełni wyjaśniony. Najprawdopodobniej jest on wieloczynnikowy. Za najważniejszy czynnik uważa się jego działanie diuretyczne.

Cząsteczka kotransportera sodowo-glukozowego 2 łączy się z pojedynczą molekułą glukozy oraz jednym jonem sodu i transportuje je do proksymalnej części kanalik nerkowego. Tam następuje wydalanie glukozy i hamowanie resorpcji zwrotnej sodu. Zwiększa się ilość wydalonego sodu i objętość moczu. W wielu badaniach wykazano wzrost objętości moczu od 110 ml/dobę do 470 ml/dobę [23]. W pracach doświadczalnych wykazano ponadto, że terapia flozynami osłabia wzrost ciśnienia w przebiegu stosowania diety wysokosodowej [24]. Nie obserwuje się równocześnie przyspieszonej czynności serca, co przemawia za hamującym wpływem flozyn na sympatyczny układ nerwowy. Ponadto flozyny redukują masę ciała, hamują sympatyczny układ nerwowy, zmniejszają sztywność naczyń krwionośnych oraz wykazują korzystne działanie na śródbłonek naczyniowy. U zdrowych osób wykazano także zwiększone wydalanie kwasu moczowego po podaniu flozyn (25). Obniżone stężenie kwasu moczowego związane jest ze zmniejszonym ryzykiem nowo powstałego nadciśnienia tętniczego [26]. Ketogeniczna hipoteza z kolei zakłada, że flozyny zwiększają stężenie β -hydroksybutyratu w surowicy krwi, a związek ten redukuje wartości ciśnienia tętniczego [27]. Redukcja masy ciała u chorych stosujących inhibitory SGLT 2 jest stosunkowo nieduża, zwykle wynosi około 2 kg. Z wcześniejszych badań wiadomo, że utrata 1 kg wagi pacjenta obniża skurczowe ciśnienie tętnicze o około 1 mm Hg.

Katakami i wsp. oceniali wpływ leczenia tofogliflozyną na sztywność naczyń ocenianą szybkością fali tętna u chorych z cukrzycą (badanie UTOPIA). To randomizowane, prospektywne badanie prowadzone przez 104 tygodnie objęło 80 chorych leczonych tą flozyną i 74 chorych leczonych konwencjonalnie [28]. Terapia flozyną spowodowała istotne zmniejszenie szybkości fali tętna z wartości 184 cm/sek do 109 cm/sek ($p < 0,005$). Zmniejszenie sztywności naczyń po leczeniu flozyną było niezależne od masy ciała badanych, odsetka hemoglobiny glikowanej, stężenia cholesterolu, trójglicerydów, wyjściowej skurczowej wartości ciśnienia tętniczego, palenia papierosów i stosowanych innych leków. Istotnym czynnikiem wpływającym na sztywność naczyń jest wysokość ciśnienia tętniczego. Autorzy tego badania podzielili wszystkich badanych leczonych tofogliflozyną na dwie podgrupy w zależności od zmian ciśnienia tętniczego w czasie terapii badaną flozyną. Do pierwszej podgrupy zakwalifikowani zostali chorzy, u których zaobserwowano spadek ciśnienia tętniczego, do drugiej podgrupy chorzy z nie zmienionym ciśnieniem lub nieznacznym wzrostem ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie sztywności naczyń autorzy zaobserwowali tylko w pierwszej grupie chorych. Tak więc korzystny efekt flozyny nie może być wytłumaczony tylko spadkiem ciśnienia tętniczego.

Poprzednio inni już autorzy wykazywali spadek sztywności naczyń po leczeniu empagliflozyną, dapagliflozyną, canagliflozyną. Odmienne wyniki zaobserwowało kilku

badaczy [29]. Patoulia i wsp., którzy podsumowali wnioski z tych prac, ocenili, że kontrowersyjne wyniki mogą być wyjaśnione tylko na drodze kolejnych badań z większą ilością pacjentów [30].

Wiele czynników może zwiększać sztywność naczyń. Należy do nich oporność na insulinę, hiperglikemia, powstawanie końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*), przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, a także wzmożona aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron. Fiozyny korzystnie wpływają na wiele z wymienionych czynników, lecz na podstawie dotychczasowych prac nie można ocenić jednoznacznego ich udziału na rozwój sztywności naczyń.

Eirini i wsp. wykazali spadek centralnego ciśnienia tętniczego w czasie leczenia dapagliflozyną [31]. W badaniu tym obserwacją objęto 85 chorych na cukrzycę, których podzielono na podgrupę przez 6 tygodni leczoną fiozyną i podgrupę kontrolną bez tego leku. Obie podgrupy nie różniły się wiekiem, płcią, wartością indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*), częstością występowania nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Pacjenci przyjmowali także podobne leki przeciwcukrzycowe (poza fiozyną) i hipotensyjne w obu podgrupach badanych. Po zakończeniu badania obwodowe ciśnienie tętnicze oceniane metodą ABPM zmniejszyło się z 129/77 do 123/75 mm Hg, nie odnotowano zmian w czynności serca. Wartość centralnego ciśnienia skurczowego zmniejszyła się z 117,4 na 113,3 mm Hg, ciśnienia rozkurczowego – z 78,9 na 77,3 mm Hg, a szybkość fali tętna uległa zmniejszeniu z 8,82 na 8,66 m/s. W przeciwieństwie do chorych leczonych inhibitorami SGLT2 w grupie kontrolnej analogiczne parametry nie zmieniły się istotnie statystycznie. Spadek centralnego ciśnienia tętniczego obserwowali również Striepe i wsp. u chorych na cukrzycę leczonych empagliflozyną [32].

Redukcja ciśnienia tętniczego i objętości osocza na drodze pobudzenia układu sympatycznego zwiększa częstość pracy serca. Natomiast fakt, że po podaniu fiozyn nie obserwuje się przyspieszenia czynności serca, nasuwa podejrzenie, że fiozyny hamują aktywność tego układu [33]. Ciekawą obserwację przedstawili Sano i wsp., którzy w badaniu klinicznym u chorych na cukrzycę i z przyspieszoną czynnością serca wykazali nie tylko brak zmian częstości pobudzeń serca, lecz także zwolnienie czynności serca po leczeniu luseogliflozyną [34]. Matthews i wsp. w eksperymencie zwierzęcym odnotowali zahamowanie układu sympatycznego w tkankach serca i nerek po podaniu dapagliflozyny [35]. Podobnie wyniki, stosując inną metodykę badań, uzyskali Nguyen i wsp. [36]. Ich zdaniem jednak zahamowanie układu autonomicznego po podaniu dapagliflozyny zachodzi poprzez działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Jeszcze inną pracę zaprezentowali Wan i wsp. którzy obserwowali wzrost ciśnienia z nieprawidłowym rytmem dobowym ciśnienia (*non-dipper*) i nieprawidłowym

dobowym rytmem sympatycznego układu nerwowego u otyłych myszy karmionych dietą bogatą w sól. Podanie fiozyn nie zmieniło częstości pracy serca, normalizowało dobowy rytm ciśnienia tętniczego i sympatycznego układu nerwowego [37]. W badaniach klinicznych Jordan i wsp. stosowali ocenę mikroneurograficzną u chorych z cukrzycą przed podaniem fiozyny i po podaniu leku [38]. Badali oni częstość pobudzeń we włóknach nerwowych. Po 4 dniach leczenia empagliflozyną u 22 chorych na cukrzycę typu 2, pomimo znacznego wzrostu wydalanego moczu, nie odnotowano istotnych zmian aktywności układu sympatycznego. W innych swoich badaniach po podaniu leku moczopędnego autorzy ci obserwowali zawsze wzrost aktywności tego układu.

Zahamowanie sympatycznego układu nerwowego osiąga się także po denerwacji tętnic nerkowych. U chorych leczonych tą metodą także wielkość redukcji ciśnienia tętniczego jest bardzo zbliżona do wielkości spadku ciśnienia w trakcie leczenia fiozynami [39].

Zdaniem wielu badaczy korzystny wpływ fiozyn na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę nie daje się wytłumaczyć jedynie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi, redukcją masy ciała czy obniżeniem stężenia cholesterolu we krwi. Według ich opinii odpowiedzialny za to jest jeszcze jakiś inny ważny mechanizm. Sugerują oni, że poprawa czynności śródbłonna może tłumaczyć efekty terapeutyczne fiozyn [40–42]. Wyniki ostatnich badań, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, potwierdzają istotną rolę wpływu fiozyn na funkcję śródbłonna. W badaniach przeprowadzonych między innymi na myszach i na królikach wykazano wazodylatację aorty po podaniu dapagliflozyny lub empagliflozyny [43]. W kolejnych badaniach udokumentowano zmniejszenie stresu oksydacyjnego i przewlekłego stanu zapalnego po leczeniu fiozynami, a zmiany te istotnie poprawiały czynność śródbłonna [40]. Wyniki klinicznych badań funkcji śródbłonna za pomocą oceny rozszerzalności tętnicy ramieniowej pod wpływem niedokrwienia (FMD, *flow mediated dilatation*) są jednak sprzeczne. Solini i wsp. nie wykazali zmian tego parametru po czterotygodniowym leczeniu dapagliflozyną [44], inni autorzy obserwowali istotną poprawę w randomizowanym badaniu dotyczącym chorych na cukrzycę i z powikłaniami miażdżycowymi [45]. Podobny efekt obserwowali autorzy u chorych z cukrzycą typu 1 [46]. Poprawa czynności śródbłonna poprzez zwiększone wydalanie tlenu azotu rozszerza naczynia i obniża ciśnienie tętnicze [47]. Jeszcze inni autorzy wskazują, że korzystny wpływ fiozyn może wiązać się ze zwiększoną produkcją adenozy w nerkach, która zwięża tętniczki doprowadzające do kłębka nerkowego, co z kolei zmniejsza nerkowy przepływ krwi. To może tłumaczyć nefroprotekcijną rolę fiozyn [48]. Ponadto, wykazano, że fiozyny hamują stres oksydacyjny [48].

Flozyny są lekami bezpiecznymi. Najczęstszym powikłaniem pojawiającym się po zastosowaniu flozyn jest zakażenie układu moczowego bakteriami lub grzybami. Zakażeniu temu sprzyja duża ilość glukozy w moczu. Wzrost ryzyka amputacji palucha, stopy, a nawet całej kończyny dolnej obserwowano tylko po stosowaniu canagliflozyny w badaniu CANVAS [49]. Wykazano także, że terapia z zastosowaniem tej flozyny zwiększała częstość złamań kości. Rzadko obserwowano ketozę cukrzycową. Kotransporter sodowo-glukozowy nie wpływa na komórki beta wysepek Largenhansa. Praktycznie nie obserwuje się hipoglikemii [50]. U chorych z cukrzycą i niskim ciśnieniem tętniczym może wystąpić hipotonia, która jednak rzadko powoduje kliniczne objawy.

Inhibitory SGLT-2 stosowane u chorych z cukrzycą wykazują hipotensyjny efekt porównywalny z uzyskiwanym za pomocą małej dawki hydrochlorotiazidu. W przeciwieństwie do tego ostatniego dodatkowo wykazują działanie zmniejszające aktywność układu sympatycznego, nie powodują zaburzeń elektrolitowych i poprawiają funkcję śródbłonka. Dołączone do beta-blokerów, inhibitorów konwertazy, sartanów i antagonistów wapnia wywierają działanie addytywne [51]. Działają silniej hipotensyjnie u chorych z wyjściowo wyższym ciśnieniem tętniczym i u osób otyłych. Nie obniżają ciśnienia u chorych z niewydolnością serca i wyjściowo niskim ciśnieniem, bardzo rzadko wywołując objawową hipotonię [52]. Flozyny to nowa klasa leków, których zalety przedstawiono powyżej, nie można wykluczyć innych korzyści ze stosowania tych leków. W toku są badania u osób bez cukrzycy, przede wszystkim u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym lub w stanach przedcukrzycowych.

Piśmiennictwo

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217–223, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1, indexed in Pubmed: 15652604.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2224–2260, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8, indexed in Pubmed: 23245609.
- Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9(1): 51–58, doi: 10.1038/nrneph.2012.260, indexed in Pubmed: 23165303.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: 10.1056/NEJMoa1504720, indexed in Pubmed: 26378978.
- Packer M, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR Trial Committees and Investigators. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020; 396(10254): 819–829, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9, indexed in Pubmed: 32877652.
- Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(3): e014908, doi: 10.1161/JAHA.119.014908, indexed in Pubmed: 31992158.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451–1461, doi: 10.1056/NEJMoa2107038, indexed in Pubmed: 34449189.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2108–2117, doi: 10.1007/s00125-018-4670-7, indexed in Pubmed: 30132036.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(3): 479–487, doi: 10.1111/dom.13126, indexed in Pubmed: 29024278.
- Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*. 2021; 42(6): 681–683, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1012, indexed in Pubmed: 33447845.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159(4): 262–274, doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007, indexed in Pubmed: 24026259.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6), doi: 10.1161/JAHA.116.004007, indexed in Pubmed: 28546454.
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5), doi: 10.1161/JAHA.117.005686, indexed in Pubmed: 28522675.
- Zanchi A, Burnier M, Muller ME, et al. Acute and Chronic Effects of SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Renal Oxygenation and Blood Pressure Control in Nondiabetic Normotensive Subjects: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(13): e016173, doi: 10.1161/JAHA.119.016173, indexed in Pubmed: 32567439.
- Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Effect of canagliflozin use on body weight and blood pressure at one-year follow-up: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(15): 1680–1682, doi: 10.1177/2047487319829940, indexed in Pubmed: 30755019.
- Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care*. 2019; 42(4): 693–700, doi: 10.2337/dc18-2207, indexed in Pubmed: 30894383.
- Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*. 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076, indexed in Pubmed: 30586745.
- Kario K, Hoshida S, Okawara Y, et al. Effect of canagliflozin on nocturnal home blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The SHIFT-J study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;

- 20(10): 1527–1535, doi: 10.1111/jch.13367, indexed in Pubmed: 30246286.
19. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) – a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(17): 1777–1786, doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.046, indexed in Pubmed: 23500273.
 20. Kario K, Ferdinand KC, O’Keefe JH. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(3): 249–262, doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.003, indexed in Pubmed: 32275926.
 21. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(6): 1017–1019, doi: 10.2337/dc08-1776, indexed in Pubmed: 19279303.
 22. Sawada K, Karashima S, Kometani M, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2018; 65(4): 461–467, doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0440, indexed in Pubmed: 29459554.
 23. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(4): 650–657, doi: 10.2337/dc08-1863, indexed in Pubmed: 19114612.
 24. Wan N, Fujisawa Y, Kobara H, et al. Effects of an SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a nondiabetic rat model of chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2020; 43(6): 492–499, doi: 10.1038/s41440-020-0410-8, indexed in Pubmed: 32060381.
 25. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014; 35(7): 391–404, doi: 10.1002/bdd.1909, indexed in Pubmed: 25044127.
 26. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(8): 924–932, doi: 10.1001/jama.300.8.924, indexed in Pubmed: 18728266.
 27. Chakraborty S, Galla S, Cheng Xi, et al. Salt-Responsive Metabolite, β -Hydroxybutyrate, Attenuates Hypertension. *Cell Rep*. 2018; 25(3): 677–689.e4, doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.058, indexed in Pubmed: 30332647.
 28. Katakami N, Mita T, Yoshii H, et al. UTOPIA study investigators. Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative UTOPIA trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 4, doi: 10.1186/s12933-020-01206-1, indexed in Pubmed: 33397376.
 29. Kario K, Okada K, Murata M, et al. Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22(9): 1585–1593, doi: 10.1111/jch.13988, indexed in Pubmed: 32810338.
 30. Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, et al. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens*. 2020; 22(4): 562–571, indexed in Pubmed: 32058679.
 31. Eirini P, Charalampos L, Glykeria T. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse velocity in patients with type 2 diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertension*. 2021; 39(4): 749–758, doi: 33186325, indexed in Pubmed: 10.1097/HJH.0000000000002690.
 32. Stiepe K, Juar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose-transporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2017; 136(12): 1167–1169, doi: 10.1161/CIRCULATIONHA.117.029529, indexed in Pubmed: 28923906.
 33. Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21(8): 70, doi: 10.1007/s11886-019-1165-1, indexed in Pubmed: 31227915.
 34. Sano M. Hemodynamic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Clin Med Res*. 2017; 9(6): 457–460, doi: 10.14740/jocmr3011w, indexed in Pubmed: 28496544.
 35. Matthevs VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017; 35: 2059–2066.
 36. Nguyen T, Wen S, Gong M, et al. Dapagliflozin Activates Neurons in the Central Nervous System and Regulates Cardiovascular Activity by Inhibiting SGLT-2 in Mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13: 2781–2799, doi: 10.2147/DMSO.S258593, indexed in Pubmed: 32848437.
 37. Wan N, Rahman A, Hitomi H, et al. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 421, doi: 10.3389/fendo.2018.00421, indexed in Pubmed: 30093883.
 38. Jordan J, Tank J, Heusser K, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens*. 2017; 11(9): 604–612, doi: 10.1016/j.jash.2017.07.005, indexed in Pubmed: 28757109.
 39. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; 391(10137): 2346–2355, doi: 10.1016/S0140-6736(18)309516, indexed in Pubmed: 29803589.
 40. Salvatore T, Caturano A, Galiero R, et al. Cardiovascular Benefits from Gliflozins: Effects on Endothelial Function. *Biomedicines*. 2021; 9(10), doi: 10.3390/biomedicines9101356, indexed in Pubmed: 34680473.
 41. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018; 15(1): 64–73, doi: 10.1177/1479164117733626, indexed in Pubmed: 28976221.
 42. Li H, Shin SE, Seo MiS, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018; 197: 46–55, doi: 10.1016/j.lfs.2018.01.032, indexed in Pubmed: 29409796.
 43. Seo MiS, Jung HS, An JR, et al. Empagliflozin dilates the rabbit aorta by activating PKG and voltage-dependent K channels. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020; 403: 115153, doi: 10.1016/j.taap.2020.115153, indexed in Pubmed: 32717242.
 44. Solini A, Seghieri M, Giannini L, et al. The Effects of Dapagliflozin on Systemic and Renal Vascular Function Display an Epigenetic Signature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(10): 4253–4263, doi: 10.1210/jc.2019-00706, indexed in Pubmed: 31162549.
 45. Sposito AC, Breder I, Soares AAS, et al. ADDENDA-BHS2 trial investigators. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled

- trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 74, doi: 10.1186/s12933-021-01264-z, indexed in Pubmed: 33771149.
46. Cherney DJ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 28, doi: 10.1186/1475-2840-13-28, indexed in Pubmed: 24475922.
47. Park SH, Belcastro E, Hasan H, et al. Angiotensin II-induced upregulation of SGLT1 and 2 contributes to human microparticle-stimulated endothelial senescence and dysfunction: protective effect of gli-flozins. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 65, doi: 10.1186/s12933-021-01252-3, indexed in Pubmed: 33726768.
48. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 1 inhibitors on blood pressure. *Health Risk Manag.* 2016; 12: 393–405.
49. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 644–657, doi: 10.1056/NEJMoa1611925, indexed in Pubmed: 28605608.
50. Filippas-Ntekouan S, Filippatos T, Elisaf M. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med.* 2017; 130(1): 72–82, doi: 10.1080/00325481.2018.1394152, indexed in Pubmed: 29039237.
51. Benham J, Booth J, Sigal R, et al. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *IJC Heart & Vasculature.* 2021; 33: 100725, doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100725, indexed in Pubmed: 33659605.
52. Böhm M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(13): 1337–1348, doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.049, indexed in Pubmed: 34556320.