

מעכבי SGLT2: קבוצת תרופות חדשה לטיפול בסוכרת סוג 2

תקציר:

מעכבי ה-SGLT2 (Sodium Glucose co-Transporter 2 Inhibitors) מהווים קבוצת תרופות חדשה הניתנת כטיפול בסוכרת סוג 2. תרופות אלה מפריעות לתהליך הספיגה מחדש של הגלוקוזה באבובית הקריבנית בכליה, ובכך גורמות לשיתון מוגבר של גלוקוזה ומים. תרופות מקבוצה זו נמצאו יעילות בהפחתת רמות ההמוגלובין המסוכר במחקרים כפולי סמיות, הן כתרופה יחידה וגם במישלב עם תרופות נוספות לסוכרת הפועלות במנגנונים אחרים. תרופות המעכבות את החלבון SGLT2 אינן מעלות את הסיכון להיארעות היפוגליקמיה ומתאימות גם למישלב עם אינסולין. מנגנון הפעולה הייחודי שלהן, המסתמך על סינון פקעיות הכליה, הופך אותן בלתי מתאימות כטיפול בחולי סוכרת הלוקים, במקביל, גם באי ספיקת כליות בינונית עד חמורה. השפעת הלוחאי העיקרית המיוחסת לקבוצת תרופות זו היא היארעות מוגברת של זיהומים בדרכי המין והשתן. בסקירה זו, מפורטת הפתופיזיולוגיה שאליה מתייחס מנגנון הפעולה של התרופות החדשות, מובאות העדויות ליעילותן ומוצג מכלול השפעות הלוחאי העיקריות של תרופות אלו.

אמיר דגן¹
ברכה דגן²
גד סגל¹

¹ מחלקה פנימית ט', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
² מירפאת סוכרת בקהילה, מרכז בריאות "עומר", שירותי בריאות כללית, עפולה

מילות מפתח: סוכרת; משחלף נתרן גלוקוזה; היפוגליקמיה; דאפאגליפלוזין; SGLT2.
KEY WORDS: Diabetes; Sodium-glucose transporter; Hyperglycemia; Dapagliflozin; SGLT2

הקדמה

סוכרת מסוג 2 היא מחלה הגורמת לתחלואה ותמותה משמעותיות [1]. היפרגליקמיה היא הגורם העיקרי לתחלואת כלי דם קטנים ולפגיעה באברי המטרה בחולים אלה. הטיפול בהיפרגליקמיה מפחית את הסיכון להיפגע ממחלת הרשתית הנלוות לסוכרת ומאט את החמרת אי ספיקת הכליות האופיינית לחולי סוכרת. העדויות כי מניעת היפרגליקמיה מונעת גם תחלואה של כלי דם גדולים, מוצקות פחות. עם זאת מתוצאות מחקר ה-UKPDS, נראה כי עלייה של אחוז אחד בשיעור ההמוגלובין המסוכר (HbA1c) מעלה ב-18% את הסיכון לתחלואות כלי דם גדולים וב-12% עד 14% את הסיכון לתמותה נלווית [2]. תרופות רבות הפועלות במנגנונים שונים ניתנות כטיפול בחולי הסוכרת. אף על פי כן, חולים רבים אינם משיגים איזון מספק של רמות הסוכר בדמם: במחקר ה-UKPDS רק רבע מאוכלוסיית החולים הגיע כעבור תשע שנים לערכי המטרה של שיעור ההמוגלובין המסוכר [2]. עיכוב בהתחלת הטיפול, היענות ירודה לטיפול התרופתי, המשך החמרה במספרם ובתפקודם של תאי ביתא בלבלב, הישנות אירועי היפוגליקמיה והשפעות לוואי אחרות – כל אלה ואחרים הם בין הגורמים לכך שחלק ניכר מהחולים נכשלים בהשגת יעדי הטיפול. לנוכח זאת, יש צורך בהמשך חיפוש ופיתוח תרופות חדשות במנגנונים נוספים כדי לטפל בחולי הסוכרת. בשנים האחרונות אושרו לטיפול על ידי ה-FDA שתי תרופות ממשפחה חדשה: מעכבי SGLT2 (Sodium Glucose co-Transporter 2), ותרופות נוספות הפועלות במנגנון זה נמצאות בשלבי פיתוח שונים [3]. במאמר זה נסקרים מנגנוני הפעולה, וכן מובאות עדויות ליעילות והשפעות הלוחאי העיקריות של תרופות חדשות אלה.

מנגנוני המחלה (פתופיזיולוגיה) הנוגעים לקבוצת התרופות החדשה

סינון פקעיות הכליה (Glomerular filtration) באדם הבריא כולל כ-180 גרם גלוקוזה ביממה. בתנאים תקינים, מופרש בשתן פחות מ-0.5 גרם

מהגלוקוזה הכלול בתסינון הפקעיות [4]. שאר הגלוקוזה נספגת מחדש באבוביות הכליה (Tubular re-absorption) על ידי נשאי SGLT. נשאים אלה הם חלבונים המובילים גלוקוזה, חומצות אמיניות, ויטמינים

- בעת הקרובה תוכנס לשיווק בישראל קבוצת תרופות חדשה לטיפול בחולי סוכרת סוג 2, המבוססת על בלימת הספיגה החוזרת של הגלוקוזה מנוזל השתן בחזרה אל מחזור הדם.
- הוכחה יעילותה של קבוצת תרופות זו במישלב עם תרופות ממשפחות אחרות ועם אינסולין, והיא אינה מעלה את מידת הסיכון להיארעות היפוגליקמיה.
- פרופיל השפעות הלוחאי מוכר במהלך תקופה קצרה יחסית של מחקרים קליניים, וכולל בעיקר את עליית השכיחות לזיהום בדרכי המין והשתן. מנגנון הפעולה של התרופות, הנוסמך על סינון פקעיות הכליה, הופך אותן בלתי מתאימות לטיפול בחולים הלוקים באי ספיקת כליות בינונית ומתקדמת.

ויונים דרך הקרום החייתי (Apical membrane) של אבובית הכליה ודרך תאי הרירית המצפה את המעיים. מוכרים כיום מספר נשאים חלבוניים ממשפחה זו, ורוב המידע הקיים נוגע לחלבונים SGLT1 ו-SGLT2. החלבון SGLT1 פועל כנשאי משותף (Co Transporter) של גלוקוזה ונתרן המצוי בעיקר במערכת העיכול, אך גם באבובית הקריבנית (Proximal Convolved Tubule) בכליות, בלב ובמוח [5]. אף ש-SGLT1 הוא הנשא החשוב ביותר לספיגת גלוקוזה במעי, השפעתו בכליות פחותה: הוא אחראי ל-10% בלבד מכלל הספיגה מחדש של גלוקוזה בכליות. לעומתו, הנשאי SGLT2, המאופיין בזיקה נמוכה לגלוקוז, מתבטא כמעט רק בכליות ואחראי ל-90% מכלל הספיגה מחדש של גלוקוזה בכליות.

תהליך הספיגה מחדש של הגלוקוזה בכליות מורכב, מאחר שהוא מתבסס על מספר תעלות ונשאים: נשאי ה-SGLT2 נמצא בכמות גדולה בקרום

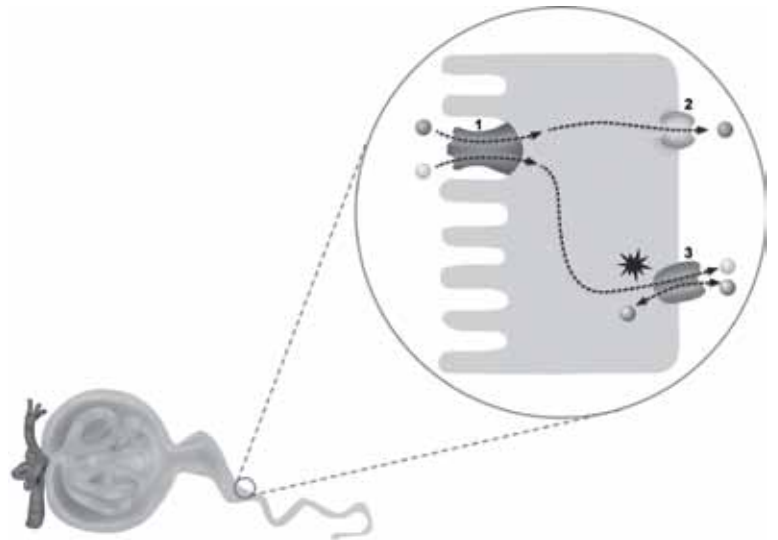
החייתי של האבובית הקריבנית והוא משנע גלוקוזה המצומד לנתרן אל תוך תאי האבובית. הספיגה אל התאים מתבססת על מפל מתח אלקטרוכימי של יון הנתרן בין חלל האבובית לבין הנוזל התוך תאי; מתח זה נבנה כתוצאה מפעילותן של משאבות נתרן-אשלגן צורכות אנרגיה

במהלך שנות ה־80 של המאה הקודמת, הודגם בניסויים בחולדות שעברו כריתה תת שלמה של הבלב, כי לאחר מתן פלזירין לחולדות חולות סוכרת אלה, נטו ערכי הסוכר בדם בזמן צום ולאחר הארוחות להתאזן. נצפה עוד, כי מתן פלזירין הביא להפחתת התנגודת ההיקפית לאינסולין בחיות [7].

בשנות ה־90 של המאה העשרים, לאחר גילוי הגנים של הנשאים החלבוניים SGLT1 ו־SGLT2, נמצא כי פלזירין פועל כמעכב בלתי סגולי (ספציפי) של חלבוני SGLT. הוא עצמו לא נחקר כתרופה לסוכרת בבני אדם ממספר סיבות: החומר אינו נספג היטב במעי, מתפרק בקלות על ידי האנזים ביתא־גליקוזידאזה, גורם לעיכוב הספיגה של גלוקוזה במעי (אגב פעילות דומה בכליות) ובשל כך, משרה שלשול אוסמוטי [8]. בעת הנוכחית קיימת בפיתוח כטיפול בחולי סוכרת לפחות תרופה אחת LX4211 [9], הנמצאת בניסויים קליניים ומעכבת במקביל את הנשאים החלבוניים SGLT1 ו־SGLT2 גם יחד. כיום, מתמקדים מרבית מאמצי הפיתוח התרופתי בהשראת עיכוב ברירני של נשאים מסוג SGLT2.

תרשים 1:

מעבר הגלוקוזה דרך הקרום החיזיתי והקרום העורפי של תאי האבובית בכליות כחלק מתהליך הספיגה מחדש של הגלוקוזה מנוזל השתן לדם



מקרא: (1) נשאי משותף לגלוקוזה ונתרן בקרום החיזיתי של תאי האבובית הקריבנית מטיפוס SGLT2, (2) נשא סביל של גלוקוזה בקרום העורפי של תאי האבובית מסוג GLUT2. (3) משאבת נתרן אשלגן צורכת אנרגיה המייצרת את המתח החשמלי הנדרש לפעילות הנשאי המשותף SGLT2.

מעכבי הנשאי החלבוני SGLT2 inhibitors - SGLT2

ההיגיון בהשראת עיכוב פעולת הנשאי SGLT2 מתבסס על הכוונה להשראת הפחתה של הספיגה מחדש של גלוקוזה מהשתן, וכתוצאה מכך לעליית הפרשת הגלוקוזה מגופם של חולי הסוכרת. השתנה מוגברת של גלוקוזה גורמת לשיפור בעומס ההיפרגליקמיה, ירידה בשיעור ההמוגלובין המסוכר, ירידה ברמות האינסולין ושיפור בתנגודת הכבד לאינסולין – כל זאת כפי שהוכח במחקרי חיות וכן במחקרים קליניים בבני אדם.

ברפואה מוכרת תסמונת תורשתית בשם **Familial renal glucosuria**, המופיעה בשיעור הנמוך מ־0.3% מכלל האוכלוסייה. תסמונת זו נגרמת ממוטציות שונות בגן המקודד לחלבון הנשאי SGLT2. באנשים המבטאים את המוטציות הללו קיימת ירידה בפעילות החלבון, וכפועל יוצא ירידה בספיגה מחדש של גלוקוזה עד כדי השתנת גלוקוזה במינונים של עד 100 ג' ביום. על אף עובדה זו, אנשים אלה הם בריאים, עם רמות גלוקוזה תקינות ותפקוד שמור של הכליות [3]. על רקע זה עלתה ההנחה, כי תרופה המבוססת על חסימת הפעילות של הנשאי החלבוני SGLT2 לא תגרום להשפעות לוואי משמעותיות. חסימה של פעילות החלבון SGLT2 במחקרים מביאה להשתנה של 60–80 גרם סוכר ביממה, דהיינו לאיבוד כשליש מכמות הסוכר המסונן בכליות. השפעה של תרופות אלה נמשכת, על פי עדויות של טיפול בתרופות במחקרים קליניים, לפחות למשך שנתיים [3].

כיום יש מספר תרופות ממשפחה זו הנמצאות בפיתוח, שתיים מתוכן כבר אושרו על ידי הרשויות הרגולטוריות בארה"ב ואירופה: **Dapagliflozin** [10] ו־**Canagliflozin** [11]. תרופה נוספת בשם **Empagliflozin** אושרה לטיפול באירופה, אך לא אושרה על ידי ה־FDA [12]. תרופות נוספות ממשפחה זו המצויות בשלבי פיתוח מתקדם הן **Tofogliflozin**, **Ipragliflozin** ו־**Luseogliflozin**. כל התרופות ממשפחה חדשה זו ניטלות פומית ואינן תלויות באינסולין לצורך פעילותן.

במטה אנליזה שכללה נתונים על שמונה תרופות מקבוצה זו [13], נמצא כי בהשוואה לתרופת אינבו, מעכבי SGLT2 כתרופה יחידה מפחיתים בממוצע את ערכי ההמוגלובין המסוכר ב־0.66% (95% CI, 0.59% to 0.73%). בניתוח פרטני, **Dapagliflozin** גרמה להפחתה של 0.59% בשיעור ההמוגלובין המסוכר ו־**Canagliflozin** להפחתה של 0.78%. לעת עתה, טרם בוצעו מחקרים השוואתיים בין תרופות מהקבוצה, "ראש בראש", אך קיימים מחקרים המשווים תרופות מקבוצה זו לתרופות הפועלות במנגנונים אחרים: בממוצע, בהשוואה לתרופות מקבוצות אחרות, חוסמי SGLT2 הפחיתו את שיעור ההמוגלובין המסוכר ב־0.61% [95% CI, 0.53% to 0.69%]. [13]

התרופה שנבדקה במספר המחקרים הרב ביותר היא **Dapagliflozin**,

(**Basolateral Membrane**) אשר ממוקמות בקרום העורפי של תאי האבובית. הגלוקוזה עוברת בהמשך את הקרום העורפי באופן שאינו מצריך השקעת אנרגיה נוספת של נשאים מסוג GLUT, בעיקר GLUT2 (תרשים 1).

ידוע כי בחולי סוכרת חלה עלייה בביטוי הנשאים מסוג SGLT2 [4]. עלייה זו גורמת לעלייה ביכולת תאי האבובית לספוג מחדש גלוקוזה מנוזל השתן הראשוני לדם. באדם בריא, האבובית הקריבנית מוגבלת ביכולתה לספוג גלוקוזה עד לסף מרבי של 350 עד 375 מ"ג לדקה כך שבאופן תקין, אם קצב הגעת הגלוקוזה לחלל האבובית גבוה מ־375 מ"ג לדקה, חלקו מופרש בשתן.

לעומת זאת, בחולי סוכרת, העלייה בביטוי הנשאי SGLT2 גורמת להחמרת ההיפרגליקמיה, תוך הפחתת היכולת של תאי האבובית להיפטר מעודפי הגלוקוזה המגיעים אליה בנוזל השתן הראשוני. נוסף על כך, פעילות מוגברת של הנשאי SGLT2 תורמת לספיגה חוזרת מוגברת של נתרן, וכפועל יוצא עלולה לגרום לעלייה של אצירת מלח ומים, ולעלייה בלחץ הדם העורקי.

רקע היסטורי לפיתוח משפחת התרופות החדשה לטיפול בחולי סוכרת

בשנת 1835 בודד בצרפת, מקליפת עץ התפוח, חומר בשם פלזירין (**Phlozirin**) [6]. החומר היה מריר והזכיר בטעמו תרופות שניתנו כטיפול במחלת המלריה. על בסיס תצפית זו קיוו החוקרים, שחומר זה יהיה יעיל כטיפול במחלות חום ומחלות זיהומיות, כדוגמת מלריה. בשנת 1886 הבחין חוקר בשם **Von Mering** כי לאחר מתן מינון של למעלה מ־1 גרם, החומר גורם להפרשה מוגברת של סוכר בשתן (**Glycosuria**). חוקרים שנתנו את החומר לכלבים גילו שהוא גורם לא רק לגלוקוזוריה, אלא גם לעלייה בנפח השתן היומי (**Polyuria**) ולירידה במשקל, בדומה לחלק מההסתמנות הקלינית המופיעה בחולי סוכרת.

באינבו [17]. באוכלוסיית התייחסות זהה (Reference population), צפוי היה כי שניים בלבד יפתחו סרטן שלפוחית השתן. מתוצאות המחקרים, לא עלתה מובהקות סטטיסטית המאפשרת להוכיח קשר בין העלייה בשכיחות הסרטן ובין הטיפול בתרופה.

גילוי הסרטן בסמוך להתחלת הטיפול בתרופה, קיום המטוריה במרבית החולים טרם תחילת הטיפול בתרופה וביצוע בדיקות שתן תכופות באוכלוסיית המחקר – כל אלה הם גורמים העשויים לגרום לניחות שגוי (Bias) של המידע. לנוכח כל זאת החליט ה-FDA כי לא ניתן לצאת במסקנה חותכת לגבי הנתונים הללו, והמליץ על המשך מעקב.

מקרב החולות שטופלו ב-Dapagliflozin, תשע חלו בסרטן השד לעומת חולה אחת בקבוצת הבקרה. יתרה מכך, השאתות (Tumors) אובחנו תוך פחות משנה מתחילת הטיפול בתרופה, בעוד שמשך הזמן המקובל מהתפתחות סרטן עד למצב שהוא ניתן לאבחון הוא חמש שנים. שיעור היארעות סרטן השד וסרטן שלפוחית השתן בחולים שטופלו ב-Canagliflozin שיעור לא היה גבוה לעומת הטיפול באינבו. הן במחקרים קדם קליניים והן במחקרים הקליניים, לא נמצא כי התרופות ממשפחת מעכבי ה-SGLT2 הן מוטגניות או גורמות לעלייה בשכיחות סרטן באופן כללי. באשר לסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם: נכון להיום אין דיווחים על עלייה בשכיחות תחלואת לב וכלי דם במהלך הטיפול במעכבי SGLT2. במחקרים על התרופה Canagliflozin נצפתה עלייה לא משמעותית סטטיסטית באירועי מוח שאינם קטלניים [14].

הטיפול במעכבי SGLT2 בחולי סוכרת הלוקים באי ספיקת כליות

תרופות מקבוצה זו תלויות לשם פעולתן בעיבוד תהליך המתרחש במערכת האבוביות (טובולרית) שבכליות. על כן, עם הירידה בתפקוד הכליות צפויה ירידה ביעילות התרופות מקבוצה זו. 35% מחולי הסוכרת לוקים באי ספיקת כליות בינונית עד קשה [18], וקרוב לוודאי שחולים אלו אינם מיועדים לטיפול בתרופות מקבוצת מעכבי SGLT2. במחקרים קליניים בחולים עם תפקודי כליות שמורים, התרופה Dapagliflozin גרמה לירידה קלה וחולפת בערכי סינון הפקעיות (GFR) שחלפה תוך כדי הטיפול. בחולים עם ערכי GFR שבין 30–60 מ"ל לדקה, הירידה בערכי ה-GFR נותרה קבועה [19]. בנוסף, במחקר של Kohan וחב' [20] בחולי כליה כרוניים לא הוכחה יעילות הטיפול בתרופה לאיזון רמות הסוכר בדם. לנוכח כל הנתונים הללו, התרופה אינה מומלצת כטיפול בחולי סוכרת הלוקים באי ספיקת כליות. במחקר שנערך בתרופה Canagliflozin, בחולי אי ספיקת כליות בחומרה בינונית אף דווח על חמורה קלה בערכי הקריאטינין, אבל חל שיפור בשיעור ההמוגלובין המסוכר [20]. בהתאם לכך, ניתן לטפל בתרופה Canagliflozin בחולי סוכרת הלוקים באי ספיקת כליות, עד לירידת ערכי סינון הפקעיות ל-45 מ"ל לדקה, ואילו ב-Dapagliflozin ניתן לטפל עד לערך סינון הפקעיות של 60 מ"ל בדקה [3].

היות שהתרופות הללו משתנות לגלוקוז ונתרן, דהיינו גורמות לשינון אוסמוטי, הן גורמות לעלייה בכמות השתן של כ-400 סמ"ק ביממה. בשל כך התעורר חשש שמא התרופות עלולות לגרום להשפעות לוואי הנגזרות מירידה בנפח שתן כלי. במחקרים דווח, כי כתוצאה משיתון אוסמוטי נצפתה עלייה קלה בערכי ההמטוקריט, אך למעט בחולים שטופלו בתרופה במישל עם משתני לולאה, לא דווח על תופעות קליניות של ירידה בנפח שתן כלי [4].

לסיכום

במחקרים כפולי סמיות נמצא, כי תרופות ממשפחת מעכבי SGLT2, הפועלות תוך עיבוד הספיגה מחדש של גלוקוז בכליות, יעילות

הניטלת במינון של 5 מ"ג או 10 מ"ג, פעם ביום. התרופה נבדקה במחקרים כפולי סמיות ונמצאה יעילה בהפחתת שיעור המוגלובין מסוכר – גם כתרופה בודדת בחולי סוכרת שלא טופלו קודם לכן בתרופות כלל; כתרופה בודדת בחולי סוכרת מתקדמת במישל עם אינסולין, מטפורמין, תרופות ממשפחת הסולפונילאוראה, Sitagliptin או Pioglitazone.

Canagliflozin [14], הניתנת במינון של 100 מ"ג או 300 מ"ג, פעם ביום, ו-Empagliflozin [15], הניתנת במינון של 10 מ"ג ו-25 מ"ג פעם ביום, נמצאו אף הן יעילות בהפחתת שיעור המוגלובין מסוכר – הן כתרופה בודדת והן במישל עם אינסולין, מטפורמין ותרופות ממשפחת הסולפונילאוראה.

השפעות חיוביות נוספות של מעכבי SGLT2

הודגם, כי חולי סוכרת המטופלים במעכבי SGLT2 מפחיתים במשקלם. בשלב הראשון של הטיפול מיוחסת ירידה זו במשקל לעלייה בנפח השתן, אך בשלב יותר מאוחר היא מיוחסת להפחתה ברקמת השומן בגופם של חולי הסוכרת, ככל הנראה על רקע איבוד קלוריות בשתן. ההפחתה הממוצעת במשקל, כפי שדווח בתוצאות מחקרים קליניים היא של 1.74 ק"ג [13].

השפעה חיובית נוספת היא על לחץ הדם עורקי: במחקרים בתרופה Dapagliflozin נצפתה הפחתת לחץ הדם הסיסטולי של כ-4 מ"מ"כ והפחתת לחץ הדם הדיאסטולי של 2.1 מ"מ"כ, ללא אירועי תת לחץ דם תנחותי. הירידה בלחץ הדם היא ככל הנראה משנית להשפעתה המשתנת של התרופה. בנוסף, במחקרי התרופה Dapagliflozin נצפתה הפחתה בערכי חומצת השתן [4].

בטיחות הטיפול במעכבי SGLT2

באשר לסיכון לפתח זיהומים: במחקרים על התרופות מקבוצה זו דווח על עלייה בשכיחות זיהומים בדרכי המין והשתן. העלייה בהיארעות זיהומים בדרכי השתן לעומת טיפול באינבו היא של 34% [95% CI, 1.03 to 1.74] [13]. עם זאת, לא דווח על עלייה בשכיחותם של זיהומים חמורים או של פיאלונפריטיס [3]. עלייה משמעותית של 250% (95% CI, 2.46 to 4.99) נצפתה בהיארעות זיהומים של דרכי המין [13]. העלייה בזיהומי מערכת המין והשתן נצפתה גם במחקרים השוואתיים בהשוואה לתרופות כנגד מחלת הסוכרת הפועלות במנגנונים שאינם מעכבי SGLT2.

באשר לסיכון לפתח היפוגליקמיה: התרופות מקבוצת מעכבי ה-SGLT2 מפרישות גלוקוז בשתן ביחס ישיר לריכוז הגלוקוז שנמצא בדם; כך שבחולים עם רמת גלוקוז נמוכה בדם, ההפרשה לשתן אפסית. מכאן, שבאופן תיאורטי הסיכון לפתח היפוגליקמיה נמוך עד כדי לא קיים. בהתאם להנחה זו, אנשים המאובחנים כלוקים בתסמונת Familial renal glycosuria עם מוטציה עצמונית של חוסר פעילות גן ה-SGLT2, לוקים בגלוקוזאוריה; אך מעבר לכך הם בריאים, עם ערכי סוכר תקינים בדם ואינם מצויים בסיכון מוגבר לאירועי היפוגליקמיה [16].

במטה אנליזה שנסקרו בה כל התרופות מקבוצה זו, נמצאה עלייה לא משמעותית סטטיסטית בשכיחות היפוגליקמיה לעומת עלייה של 28% בעקבות טיפול באינבו [13]. עלייה זו במידת הסיכון לאירועי היפוגליקמיה מקבילה לזו הנצפית תחת טיפול במטפורמין ופחותה באופן משמעותי ממידת הסיכון לאירועי היפוגליקמיה תחת טיפול בתרופות ממשפחת הסולפונילאוראה.

באשר לסיכון לפתח מחלות ממאירות: בנתונים שהוגשו ל-FDA דווח, כי בחולי סוכרת שטופלו ב-Dapagliflozin היו תשעה חולים עם סרטן שלפוחית השתן, לעומת חולה אחד מקרב קבוצת החולים שטופלו

נבחן בישראל אישור תרופות מהקבוצה. אנו צופים כי בעתיד הקרוב, יחשף כרופאים ישראלים לטיפול בתרופה זו ובשל כך ראינו לנכון לכתוב סקירה זו.

מחבר מכותב: אמיר דגן

מחלקה פנימית ט', מרכז רפואי שיבא

תל השומר, רמת גן

פקס: 03-5307281

דוא"ל: amir.dagan@sheba.health.gov.il

בהפחתת שיעורי HbA1c, בין עם כתרופה בודדת כנגד סוכרת ובין אם במישלב עם תרופות נוספות, ובכלל זה כטיפול משולב עם הזרקות אינסולין. תרופות מקבוצה זו אף מביאות להפחתה קלה במשקל ובערכי לחץ הדם העורקי, אך גורמות מאידך לעלייה בשכיחות זיהומים בדרכי השתן והמין, ואינן יעילות בחולי סוכרת הלוקים באי ספיקת כליות. המידע המפורסם כיום על יעילות ובטיחות התרופות מבוסס על ניסיון של עד שנתיים וחצי, והתרופות מקבוצה זו טרם שולבו בהנחיות החדשות משנת 2014 של האגודה האמריקאית לסוכרת [21]. בשנתיים האחרונות אושרו מספר תרופות ממשפחה זו ברחבי העולם, ובמקביל,

ביבליוגרפיה

- King H, Aubert RE & Herman WH, Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998;21:1414-31.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V & Holman RR, Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 1999;281:2005-12.
- Tahrani AA, Barnett AH & Bailey CJ, SGLT inhibitors in management of diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2013;1:140-51.
- Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C & Mather A, Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2013;22:113-9.
- Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS & Wright EM, Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nature*, 1987;330:379-81.
- Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D & al, SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. *Diabetes*, 2013;6:453-67.
- Abdul-Ghani MA & DeFronzo RA, Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2008;14:782-90.
- Musso G, Gambino R, Cassader M & Pagano G, A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of Medicine*, 2012;44:375-93.
- Zambrowicz B, Ding ZM, Ogbaa I & al, Effects of LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP-1 and glycemic control in type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics*, 2013;35:273-85 e7.
- FDA, FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes. FDA; JAN 2014 may 2014. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm>.
- Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [N]-28431754 (Canagliflozin), NDA 204042 January 10, 2013.
- EMA, 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/smops/Positivehuman_smop_000668.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E & al, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2013;159:262-74.
- US Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Advisory Committee, Canagliflozin background document. 2013. cited 2014 may. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm334550.pdf>.
- US Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Advisory Committee, Dapagliflozin background document. 2011. updated June 2011; cited 2014 may]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf>.
- Meyers JL, Candrilli SD & Kovacs B, Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. *Postgraduate Medicine*, 2011;123:133-43.
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W & List JF, Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, 2014;85:962-71.
- Yale JF, Bakris G, Cariou B & al, Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2013;15:463.
- American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes care*, 2014;37 (Suppl 1):S14-80.