

Gliptiny: bezpečná a účinná léčba diabetu

Jiří Slíva^{1,2}, Martin Prázný³

¹ Farmakologický ústav 2. LF UK Praha, přednosta doc. MUDr. Martin Votava, Ph.D.

² Ústav farmakologie 3. LF UK Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

³ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Gliptiny jsou látky ovlivňující inkretinový systém prostřednictvím inhibice dipeptidylpeptidázy IV. Jejich účinnost byla prokázána v monoterapii i v kombinaci s metforminem, ve které působí synergicky, z čehož lze usuzovat na lepší kontrolu diabetu. V rámci tohoto krátkého přehledu je poukazováno na současné trendy týkající se jejich preskripce v České republice.

Klíčová slova: diabetes mellitus – dipeptidylpeptidáza IV – gliptiny – perorální antidiabetika

Gliptins: a safe and effective treatment of diabetes mellitus

Summary

Gliptins are well recognized substances modulating incretin system via inhibition of dipeptidylpeptidase IV. Their efficacy was demonstrated both in monotherapy and in combination with metformin, where they act synergistically. Hence, a better control of diabetes might be assumed. This short article aims to show current trends in their prescription in the Czech Republic.

Key words: diabetes mellitus – dipeptidylpeptidase IV – gliptins – oral antidiabetics

Úvod

Prevalence diabetu 2. typu stále extrémně stoupá. Jenom v České republice je každým rokem diagnostikováno 20 000–30 000 nových pacientů. Diabetologové varují před nedostatečným propojením odborností a zdůrazňují nutnost včasného zahájení léčby. Ta v posledních letech doznala velkých pokroků.

Do běžné klinické praxe byly postupně zaváděny látky ovlivňující inkretinový systém (vedle inkretinomimetik jsou dnes využívány především perorálně dostupné inhibitory dipeptidylpeptidázy IV, pro které se vžil označení gliptiny) a nově si hledají své pacienty rovněž látky inhibující SGLT2, označované jako glifloziny. V současnosti jistě není třeba zdůrazňovat momentálně dominantní postavení metforminu v léčbě. Nicméně jeho účinky se ukazují být synergické s některými ostatními látkami ze skupiny perorálních antidiabetik. Nepřekvapí tedy v současnosti ani dostupnost jeho fixních kombinací právě s gliptiny. Aktuálně jsou prostřednictvím SÚKL registrovány všechny gliptiny (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin a vildagliptin) jak v monoterapii, tak právě v kombinaci s metforminem.

Gliptiny

Gliptiny budí velký zájem, neboť jsou novou terapií s inovativním mechanismem účinku. Každé léčivo však s sebou přináší i riziko nežádoucích účinků. De facto dnes

budeme jenom obtížně pátrat po látce, která nebyla předmětem bezpečnostního šetření, resp. přehodnocování svého bezpečnostního profilu. Gliptiny v tomto směru nebyly a nejsou výjimkou, nicméně alespoň zatím se zdá být vše v nejlepším pořádku.

O nemalý rozruch se však postarala zpráva ze strany Evropské lékové agentury (European Medicines Agency – EMA) i amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (US Food and Drug Administration – FDA), která v uplynulých měsících přehodnocovala vztah mezi jejich užíváním a možným rizikem pankreatitidy či karcinomu pankreatu. Z recentních prohlášení těchto autorit vyplývá, že jasné důkazy pro takové nežádoucí účinky schází. Analyzováno bylo celkem 60 studií (n = 353 639), z čehož 55 bylo randomizovaných. Zjištěné riziko pankreatitidy zde odpovídalo hodnotě OR: 1,11 (95% CI: 0,57–2,17) [1,2]. I přes tyto, pro gliptiny velmi příznivé, výsledky však možný vztah je a bude i nadále sledován.

O gliptinech se intenzivně hovořilo však již na sklonku loňského roku v souvislosti s rozhodnutím Všeobecné zdravotní pojišťovny, která umožnila využití gliptinů většímu počtu nemocných. Hlavní argumentací přitom bylo, že gliptiny významně oddalují nutnost užívání inzulínu, zásadně snižují riziko hypoglykemie a vznik kardiovaskulárních chorob. Ročně přitom pojišťovna vydá za tyto léky asi 500 milionů korun.

PRO VAŠE PACIENTY
S DIABETEM 2.TYPU



Zlepšení kontroly Zlepšení péče

**Trajenta**[®]
(linagliptin) 5mg
tablety

DPP-4 inhibitor
s pouze 5% vylučováním ledvinami¹

**Jentaducto**[®]
(linagliptin/metformin HCl)

Fixní kombinace
linagliptinu a metforminu²

Reference: 1. SPC Trajenta 2. SPC Jentaducto



**Boehringer
Ingelheim**

Adresa:
Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Na Poříčí 1079/3a
110 00 Praha-Nové Město
telefon: +420 234 655 111
<http://www.boehringer-ingelheim.cz>

Adresa:
Eli Lilly ČR, s.r.o.
Pobřežní 394/12
186 00 Praha-Karlín
telefon: +420 234 664 111
<http://www.lilly.cz>

Lilly

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Trajenta 5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje linagliptinum 5 mg. **Indikace:** Přípravek Trajenta je indikován při léčbě diabetu II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů: jako monoterapie u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením, u kterých je nevhodný metformin z důvodu nesnášenlivosti či kontraindikován kvůli poruše funkce ledvin. Jako kombinovaná terapie v kombinaci s metforminem, v kombinaci se sulfonyleureou a metforminem a v kombinaci s inzulínem a metforminem nebo bez metforminu, jestliže dieta a tělesné cvičení spolu s kombinovanou terapií těmito léčivými přípravky nepostačují k přiměřené kontrole glykémie. **Dávkování a způsob podávání:** Dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávkování metforminu je nutno zachovat a linagliptin podávat současně. Pokud je linagliptin podáván v kombinaci se sulfonyleureou nebo inzulínem, lze zvážit nižší dávku sulfonyleurey nebo inzulínu za účelem snížení rizika vzniku hypoglykémie. Přípravek Trajenta lze užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užívat dvojitou dávku v týž den. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky přípravku Trajenta. Studie farmakokinetiky naznačují, že není nutná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater, ale klinické zkušenosti u takových pacientů chybí. Není nutná žádná úprava dávky s ohledem na věk, klinické zkušenosti u pacientů starších 80 let jsou však omezené, a proto je při léčbě této populace nutná opatrnost. Bezpečnost a účinnost linagliptinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Trajenta nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. O derivátech sulfonyleurey a inzulínu je známo, že způsobují hypoglykémii. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost, pokud je linagliptin užíván v kombinaci spolu se sulfonyleureou a/nebo inzulínem. Po uvedení na trh byl u linagliptinu spontánně hlášen nežádoucí účinek akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy. Ústup pankreatitidy byl pozorován po ukončení podávání linagliptinu. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Trajenta ukončit. **Interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současným podáváním léčivými přípravky je nízké. Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitory glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a C_{max} linagliptinu přibližně trojnásobně. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC respektive 43,8% poklesu C_{max} linagliptinu a k přibližně o 30% snížené inhibici DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo. V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje in vivo důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a přenašeče organických kationtů. **Nežádoucí účinky:** V souhrnné analýze placebem kontrolovaných studií byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených placebem podobný linagliptinu v dávce 5 mg (63,1% versus 60,3%). Přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů užívajících placebo v porovnání s linagliptinem 5 mg (4,4% versus 3,3%). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie pozorovaná při trojkombinaci linagliptin plus metformin plus sulfonyleurea, a to ve 14,6% oproti 7,6% při placebu. Pankreatitida byla hlášena častěji u pacientů randomizovaných k linagliptinu (5 případů na 4302 pacientů užívajících linagliptin versus 1 případ na 2364 pacientů užívajících placebo). Na základě zkušeností po uvedení na trh byly u linagliptinu identifikovány analýzou hlášení ze spontánních zdrojů jako dodatečné nežádoucí účinky angioedém (čestnost vzácné), kopřivka (čestnost vzácné) a kožní vyrážka (čestnost méně časté). **Těhotenství a kojení:** Užívání linagliptinu u těhotných žen nebylo studováno. Podávání přípravku Trajenta v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování linagliptinu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Po zvažení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo pozastavit či ukončit léčbu přípravkem Trajenta. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové blistry v krabičce obsahující 30 x 1 nebo 90 x 1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační čísla a datum poslední revize textu:** EU/1/11/707/004 – 30 tbl., EU/1/11/707/008 – 90 tbl., 8/2013. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Jentaducto 2,5 mg/850 mg, Jentaducto 2,5mg/1000 mg

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg resp. 1000 mg metformini hydrochloridum. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu: přípravek Jentaducto je indikován jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu nebo u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu nebo v kombinaci se sulfonyleureou (tzn. v trojitě kombinované terapii) u dospělých pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonyleurey. **Dávkování a způsob podávání:** Dávku přípravku Jentaducto je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metformin-hydrochloridu. Dávka přípravku Jentaducto by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci se sulfonyleureou, může nastat potřeba nižší dávky sulfonyleurey, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem je nezbytná monitorace funkce ledvin, a to zejména u starších pacientů. Klinické zkušenosti s pacienty > 80 let jsou omezené a při léčbě těchto pacientů je nutná opatrnost. Přípravek Jentaducto se nesmí podávat u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) z důvodu léčivé látky metforminu. Podávání přípravku Jentaducto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater z důvodu léčivé látky metforminu. Bezpečnost a účinnost přípravku Jentaducto u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Jentaducto je třeba užívat dvakrát denně spolu s jídlem ke snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s metforminem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Diabetická ketoacidóza, diabetické překóma. Selhání funkce ledvin nebo porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min). Akutní stav s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok. Akutní nebo chronické onemocnění, které může vést k hypoxii tkání, jako je kardiální nebo respirační selhání, nedávající infarkt myokardu, šok. Porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Jentaducto nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. Když byl linagliptin přidán k sulfonyleure k již existující léčbě metforminem, výskyt hypoglykémie se oproti placebu zvýšil. Laktátová acidóza je velice vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se může vyskytnout díky akumulaci metformin-hydrochloridu. Pokud existuje podezření na metabolickou acidózu, je nutno přerušit podávání metformin-hydrochloridu a pacienta je třeba ihned hospitalizovat. Protože metformin-hydrochlorid se vylučuje ledvinami, je nutno stanovit hladinu sérového kreatininu před zahájením léčby a poté pravidelně nejméně jednou ročně u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně dvakrát až čtyřikrát za rok u pacientů s hladinou sérového kreatininu na horní hranici normálního rozmezí a u starších jedinců. Protože přípravek Jentaducto obsahuje metformin-hydrochlorid, musí být léčba přerušena 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, míšní nebo epidurální anestezii. V léčbě přípravkem Jentaducto se obvykle nesmí pokračovat dříve než za 48 hodin po chirurgickém výkonu, a to jen poté, co byla znovu zhodnocena funkce ledvin a bylo zjištěno, že je normální. Podávání přípravku Jentaducto musí být přerušeno v době vyšetření jodovou kontrastní látkou nebo před ním, a nesmí pokračovat dříve než za 48 hodin po něm, a to jen poté, co byla znovu zhodnocena funkce ledvin a bylo zjištěno, že je normální. Užívání přípravku Jentaducto v kombinaci s inzulínem nebylo odpovídajícím způsobem zkoumáno. Po uvedení na trh byl u linagliptinu spontánně hlášen nežádoucí účinek akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy, což je přetrvávající, závažná bolest břicha. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Jentaducto ukončit. **Interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současným podáváním léčivými přípravky je nízké. Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitory glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a C_{max} linagliptinu přibližně trojnásobně. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC respektive 43,8% poklesu C_{max} linagliptinu a k přibližně o 30% snížené inhibici DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo. V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje in vivo důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a přenašeče organických kationtů. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu a metforminu byl průjem (0,9%) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (1,2%). Může dojít k hypoglykémii, když se přípravek Jentaducto podává společně se sulfonyleureou (≥ 1 případ na 10 pacientů). Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo srovnatelné mezi pacienty, kteří dostávali placebo a metformin, a pacienty léčenými linagliptinem a metforminem (2,6% a 2,3%). Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem a nechutenství, a bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby přípravkem Jentaducto nebo metformin-hydrochloridem, a ve většině případů ustupují spontánně. Na základě zkušeností po uvedení na trh byly u linagliptinu identifikovány analýzou hlášení ze spontánních zdrojů jako dodatečné nežádoucí účinky angioedém (čestnost vzácné), kopřivka (čestnost vzácné) a kožní vyrážka (čestnost méně časté). **Těhotenství a kojení:** Užívání linagliptinu u těhotných žen nebylo studováno. Přípravek Jentaducto se nesmí užívat během těhotenství. Pokud pacientka plánuje těhotenství nebo pokud těhotná, je nutno léčbu přípravkem Jentaducto přerušit a změnit léčbu. Je třeba učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Jentaducto, a to po zvažení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové blistry v krabičce obsahující 60 x 1 potahovaných tablet nebo 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační čísla:** 2,5 mg/850 mg: EU/1/12/780/006 (60 x 1 tbl.), EU/1/12/780/030 (2 x 90 x 1 tbl.); 2,5 mg/1000 mg: EU/1/12/780/020 (60 x 1 tbl.), EU/1/12/780/033 (2 x 90 x 1 tbl.). **Datum poslední revize textu:** 1/2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>, popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC Trajenta 2. SPC Jentaducto



**Boehringer
Ingelheim**

Adresa:
Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Na Poříčí 1079/3a
110 00 Praha-Nové Město
telefon: +420 234 655 111
<http://www.boehringer-ingelheim.cz>

Adresa:
Eli Lilly ČR, s.r.o.
Pobřežní 394/12
186 00 Praha-Karlín
telefon: +420 234 664 111
<http://www.lilly.cz>



Díky neexistenci rizika rozvoje hypoglykemie jsou gliptiny vhodné zejména pro profesionální řidiče, u kterých je kladen klíčový důraz na bezpečnost, neboť jejich užívání není na rozdíl od derivátů sulfonylurey či glinidů provázáno rizikem hypoglykemie. Totéž doporučení se obecně týká i mladších osob. Dnes dostupné gliptiny (viz výše) si jsou velmi blízké svým mechanismem působení (mimo jiné na rozdíl od většiny ostatních antidiabetik nevedou k nárůstu tělesné hmotnosti). Jelikož u nemocných s diabetem velmi často dochází ke zhoršení činnosti ledvin, je z pohledu rozhodování o volbě vhodného antidiabetika důležité, aby mohlo být užíváno bez ohledu na tuto komplikaci. Jednotliví zástupci skupiny gliptinů se navzájem liší právě cestou vylučování – např. linagliptin je minimálně vylučován ledvinami, díky čemuž může být podáván beze změny v dávkování u všech skupin nemocných, a pacienti tak mohou tuto výhodu využívat po celou dobu léčby. Rozdíly mezi těmito látkami je možné spatřovat rovněž ve způsobu jejich užívání, resp. v odlišných dávkovacích režimech (1krát vs 2krát denně), s čímž úzce souvisí i spolupráce nemocného a vlastní kompenzace základního onemocnění. Jak již bylo uvedeno výše, účinky metforminu a gliptinů se vzájemně potencují [3–5], a nově jsou proto podávány i ve fixní kombinaci v jediné tabletě, od čehož lze mj. usuzovat na dobrou adherenci k nastavené léčbě [6].

Závěr

Nastíněná odlišnost mezi jednotlivými gliptiny se nicméně netýká pouze odlišného vylučování, ale i dalších farmakokinetických parametrů. Konkrétní zástupci nejsou tedy zcela jednoduše zaměnitelní. Uvedené vlastnosti jsou podstatou i evoluce preskripce jednotlivých gliptinů na světovém trhu. Dle údajů IMS (spo-

lečnost zabývající se celosvětově analýzou prodeje) ve světě dlouhodobě klesá podíl preskripce sitagliptinu na úkor nových gliptinů, které přicházejí postupně na trh (graf).

Literatura

1. Li L, Shen J, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348: g2366. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1136/bmj.g2366>.
2. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 794–797.
3. Panagoulas GS, Doupis J. Clinical utility in the treatment of type 2 diabetes with the saxagliptin/metformin fixed combination. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 227–236.
4. Koliaki C, Doupis J. Linagliptin/Metformin fixed-dose combination treatment: a dual attack to type 2 diabetes pathophysiology. *Adv Ther* 2012; 29(12): 993–1004.
5. Guarino E, Nigi L, Patti A et al. Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(9): 1377–1384.
6. Benford M, Milligan G, Pike J et al. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther* 2012; 29(1): 26–40.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

✉ Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz

Farmakologický ústav 2. LF UK a Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

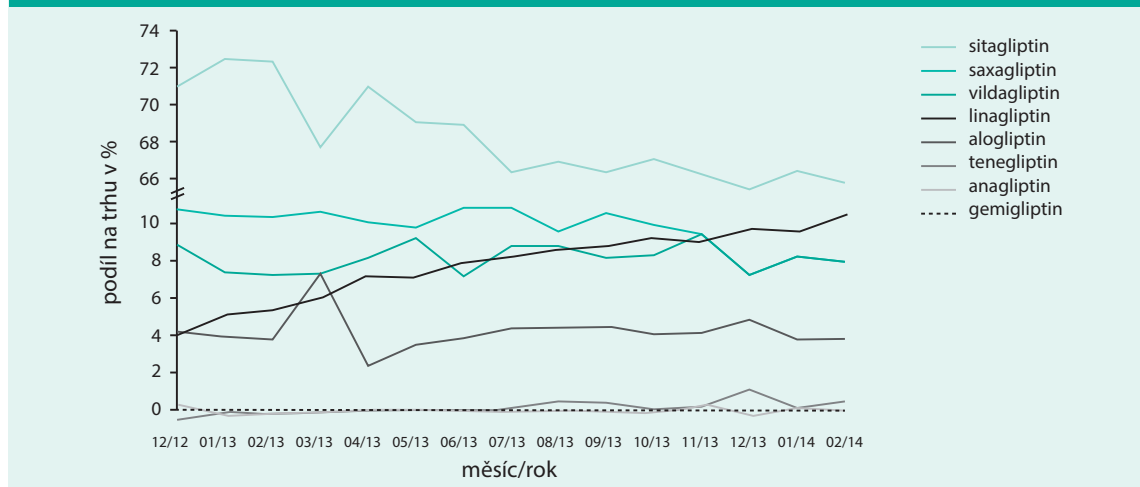
www.2lf.cuni.cz

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 12. 9. 2014

Přijato po recenzi 16. 9. 2014

Graf. Podíl sitagliptinu na léčbě s příchodem novějších gliptinů dlouhodobě klesá



13 vybraných zemí (období prosinec 2012–únor 2014; podíl na trhu v %; objem peněz):

Lékárny a nemocnice: USA, VB, Japonsko, Kanada, Itálie, Španělsko, Austrálie;

Lékárny: Rusko, Jižní Korea, Brazílie, Indie, Mexiko, Nizozemí;

Nemocnice: Itálie, Čína, Francie, Německo, Španělsko

Zdroj: IMS MIDAS Monthly