

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

# Linagliptyna — nowy inhibitor dipeptydylopeptydazy IV

Linagliptin — a novel dipeptidyl peptidase-IV inhibitor

## STRESZCZENIE

Cukrzyca i jej powikłania to jedna z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. Dotychczas stosowane postępowanie terapeutyczne u chorych na cukrzycę typu 2 nie prowadzi do osiągnięcia celów terapeutycznych u ponad 50% leczonych. W celu poprawy wyników leczenia należy zintensyfikować obecne postępowanie terapeutyczne i/lub wprowadzić nowe grupy leków o innych mechanizmach działania. Spośród nowych grup leków wprowadzonych na rynek w ostatnim okresie bardzo duże nadzieje wiąże się z gliptynami — inhibitorami dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV). Najnowszym lekiem z tej grupy jest linagliptyna. Wykazano, że zapewnia znaczącą statystycznie i istotną klinicznie skuteczność we wszystkich obecnie stosowanych schematach terapeutycznych, to znaczy w monoterapii, jako uzupełnienie leczenia metforminą, w terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w skojarzeniu z pioglitazonem. Poprawę kontroli glikemii w wyniku leczenia linagliptyną odzwierciedlały znaczące korzystne zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub>, FGP i PPG oraz poprawa parametrów funk-

cjonowania komórek  $\beta$ . Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tego leku, a zwłaszcza ryzyko wystąpienia hipoglikemii, było podobne jak w przypadku placebo. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 5: 161–169)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, linagliptyna, budowa, mechanizm działania, zastosowanie, działania niepożądane

## ABSTRACT

The diabetes and its complications is one of the five most frequent causes of deaths in the developed countries. So far applied therapeutic proceedings of type 2 diabetic subjects weren't truly effective. To the purpose of the improvement the results of the treatment one should intensify current therapeutic proceedings or/and enter new groups of drugs into the treatment. One of new groups of drugs released on the market in the last period are being associated with much hope are gliptin — dipeptidyl peptidase-IV inhibitors (DPP-IV). Linagliptin is a new DPP-IV inhibitor. Authors demonstrated, that linagliptin assures meaning statistically and essential clinically effectiveness in all therapeutic outlines at present applied, so like of the monotherapy, supply with metformin, with metformin and sulphonylurea as well as initial association with pioglitazon. Improvement in the control of the blood glucose level as a result of the treatment linagliptin HbA<sub>1c</sub>, FGP and PPG values, meaning beneficial changes and the improvement in parameters of functioning of beta cells observed. Risk of side effects, particularly a risk

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze  
tel.: 32 271 25 11, faks: 32 271 46 17  
e-mail: kchwdiab@sum.edu.pl  
Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 5, 161–169  
Copyright © 2011 Via Medica  
Nadesłano: 21.10.2011 Przyjęto do druku: 04.11.2011

of the appearance of the hypoglycemia is similar like applying in placebo group. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 5: 161–169)

**Key words:** type 2 diabetes, linagliptin, structure, mechanism of action, application, side effects

## Wprowadzenie

Na całym świecie obserwuje się zjawisko stałego wzrostu liczby chorych na cukrzycę. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) szacuje liczbę chorych na cukrzycę na świecie w 2011 roku na 366 mln, co stanowi 8,3% populacji w wieku 20–79 lat. Przypuszcza się, że do 2030 roku liczba ta będzie wynosić 552 mln, co stanowi 9,9% światowej populacji dorosłych w wieku 20–79 lat [1].

Choroba ta często pozostaje nierozpoznana lub jest rozpoznawana zbyt późno, aby umożliwić leczenie, które pozwoliłoby na uniknięcie kosztownych powikłań.

Do szybkiego wzrostu częstości występowania cukrzycy przyczynia się postępujące starzenie się populacji i prowadzenie przez coraz większą liczbę osób niezdrowego stylu życia, w tym nieprawidłowe odżywianie oraz niski poziom aktywności fizycznej. W efekcie dochodzi do otyłości. Cukrzyca nie można wyleczyć, ale można skutecznie zmniejszać związane z nią obciążenia i redukować czynniki ryzyka. Choroba ta stanowi wyzwanie, któremu niełatwo sprostać, wymaga zaangażowania wielu stron i ustalenia kierunków działania [2]. Cukrzyca stanowi jedną z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów w krajach wysoko rozwiniętych.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) obecnie choroby przewlekłe (np. cukrzyca) są co roku przyczyną 60% zgonów na świecie, z czego 80% przypada na kraje o niskich i średnich dochodach.

Polska należy do krajów o wysokiej zachorowalności na cukrzycę [1]. Częstość występowania tej choroby rośnie wraz z wiekiem. W Polsce około 2,5 mln osób (6,54% dorosłej populacji) choruje na cukrzycę, ale u ponad 30% z nich wciąż pozostaje ona nierozpoznana [3]. Oznacza to, że ponad 750 tys. osób choruje na cukrzycę, ale nie jest leczonych z jej powodu. Ponad 20% osób powyżej 60. roku życia choruje na cukrzycę typu 2, a u kolejnych 20% występuje upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*). Szacuje się, że w 2030 roku w Polsce będzie 3,2 mln chorych na cukrzycę [1].

Trend zapadalności na cukrzycę typu 1 jest w Polsce 2-krotnie wyższy w porównaniu z innymi krajami europejskimi [4]. Przeciętna zapadalność na cukrzycę typu 1 w Polsce w latach 1989–2004 wyniosła 10,2/100 000 osób/rok. Daje to 10–15% udziału w całkowitej liczbie chorych na cukrzycę obu typów. Według modelu przewidującego liczbę zachorowań na cukrzycę typu 1 w przyszłości w 2025 roku zachoruje 4800 dzieci w wieku 0–14 lat. W okresie od 2005 do 2025 roku zapadalność na cukrzycę typu 1 u dzieci w Polsce zwiększy się prawie 4-krotnie.

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) Polska należy do 10 krajów, w których odsetek występowania IGT, czyli stanu poprzedzającego rozwój cukrzycy typu 2, w populacji jest najwyższy [5]. Częste występowanie IGT może się przełożyć na wysoką zapadalność na cukrzycę w przyszłości.

Cele leczenia cukrzycy zostały zdefiniowane w „Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę 2011” (stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego), ale u większości chorych nie udaje się ich osiągnąć [6].

U ponad 50% chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce stwierdza się wartość HbA<sub>1c</sub> przekraczającą 7%, co oznacza, że są oni zagrożeni dużym ryzykiem rozwoju powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii [7]. Dodatkowo u 77% chorych na cukrzycę występuje podwyższone ciśnienie tętnicze [2].

## Inkretyny oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy IV

Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) jest syntetyzowany i uwalniany do krwi przez komórki L zlokalizowane w dystalnym odcinku jelita (jelito kręte lub okrężnica). Peptyd ten pobudza zależną od glukozy syntezę i uwalnianie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki. Zmniejsza również glukoneogenezę oraz hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$  w sposób zależny od stężenia glukozy. Nasila proliferację komórek  $\beta$  trzustki oraz wydłuża ich przeżycie w doświadczalnych modelach zwierzęcych. Wydłuża również przeżycie izolowanych ludzkich wysp trzustkowych. Glukagonopodobny peptyd 1 i glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) są szybko rozkładane przez dipeptydylopeptydazę IV (DPP-IV). Enzym ten, o masie cząsteczkowej 110 kDa, liczący 766 aminokwasów, jest bardzo rozpowszechniony w organizmie. Należy do grupy pozabłonowej glikoproteiny typu II. Jej część C-końcowa mieści się pozakomórkowo, jest połączo-

na z pozostałą częścią enzymu poprzez region hydrofilny w błonie komórkowej z kończącym krótkim N-fragmentem mieszczącym się wewnątrzkomórkowo. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono ekspresję DPP-IV w komórkach śródbłonna, nabłonka, w fibroblastach, neurocytach i w nerkach. Wykazano również aktywność DPP-IV (forma dimeeryczna) w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym i w innych płynach ustrojowych (np. ślinie, żółci, nasieniu) [8].

Gen dla DPP-IV mieści się na chromosomie 2q24.2. Liczy 26 egzonów, wielkość genu to 26 kb, mRNA dla DPP-IV liczy 3913 zasad [9].

Dipeptydylopeptydaza IV jest enzymem degradowującym zarówno GLP-1, jak i GIP poprzez przecięcie wiązań Pro-X oraz Ala-X. Po odcięciu przez DPP-IV wymienionych aminokwasów powstała część białka traci aktywność i jest uszkodzana przez inne enzymy. Po rozkładzie przez DPP-IV GLP-1 i GIP nie pobudzają komórki  $\beta$  do syntezy i uwalniania insuliny.

W celu zapobiegania rozwojowi późnych powikłań cukrzycy wykorzystuje się postępowanie behawioralne i farmakologiczne. Dotychczas stosowane postępowanie terapeutyczne u chorych na cukrzycę typu 2 nie było w pełni skuteczne. Należy je zintensyfikować i/lub wprowadzić do użycia nowe grupy leków o innych mechanizmach działania. Spośród nowych grup leków wprowadzonych na rynek w ostatnim okresie bardzo duże nadzieje wiąże się z gliptynami — inhibitorami DPP-IV.

Na polskim rynku dostępne były dotąd 3 inhibitory DPP-IV: sitagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna. Obecnie na rynek wchodzi czwarta z gliptyn — linagliptyna. W niniejszej pracy przybliżono aktualny stan wiedzy na temat tego leku.

### Linagliptyna — nowy inhibitor dipeptydylopeptydazy IV [10, 11]

Linagliptyna silnie wiąże się z DPP-IV (EC 3.4.14.5), będąc jej inhibitorem; DPP-IV jest enzymem biorącym udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 i GIP. Wiązanie to ma charakter odwracalny, co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się podwyższonych stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Charakteryzuje ją ponad 10 tys. razy bardziej wybiórcze wiązanie w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro* [12].

### Budowa i farmakokinetyka linagliptyny

Linagliptyna jest pochodną ksantynową. W badaniu doświadczalnym *in vitro* wykazano, że dla linagliptyny 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) dla hamowania rozkładu DPP-IV o 50% wynosi 0,4–0,6 mM. Warto w tym miejscu podkreślić, że do zahamowania rozkładu DPP-IV w 50% w stosunku do linagliptyny stężenia innych gliptyn, takich jak saksagliptyna, sitagliptyna, alogliptyna i wildagliptyna, są odpowiednio 9, 19, 24 i 62 razy większe [12]. Spośród innych inhibitorów DPP-IV linagliptynę wyróżnia dłuższy czas hamowania aktywności DPP-IV w osoczu. Zapewnia inhibicję enzymu DPP-IV przez pełne 24 godziny, co uzasadnia zastosowanie schematu dawkowania raz na dobę.

Zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na cukrzycę typu 2 linagliptyna szybko absorbuje się z przewodu pokarmowego, uzyskując wymagane stężenie we krwi po 1,5 godziny. Bezwzględna biodostępność linagliptyny wynosi około 30%. Jednoczesne podanie jej z posiłkiem bogatym w tłuszcze powoduje wydłużenie czasu do wystąpienia  $C_{maks.}$  o 2 godziny oraz zmniejszenie wartości  $C_{maks.}$  o 15%, ale nie obserwowano wpływu na wartość  $AUC_{0-72\text{ godz.}}$ . Linagliptyna może być przyjmowana niezależnie od posiłków, o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia. Działanie hamujące aktywność DPP-IV powyżej 80% utrzymuje się ponad 24 tygodnie [13]. Jest ono istotnie większe w porównaniu z innymi gliptynami. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny, określony po doustnym podaniu wielu dawek 5 mg leku, wynosi około 12 godzin. Po stosowaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stacjonarne stężenie leku w osoczu utrzymywało się po podaniu 1/3 dawki. Jest to dość istotne w przypadku stosowania tego leku u chorych na cukrzycę powikłaną niewydolnością nerek. Lek ten nie wpływa na czynność cytochromu P450 [14]. Wykazuje właściwości słabego inhibitora kompetycyjnego izoenzymu CYP (CYP3A4) oraz słabego/umiarkowanego inhibitora jego izoenzymu. Linagliptyna nie hamuje jednak aktywności innych izoenzymów CYP, w niewielkim zaś stopniu wykazuje takie działanie w stosunku do transportu digoksyny odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P. Na podstawie przeprowadzonych badań, w tym *in vivo*, wykazano małe prawdopodobieństwo interakcji linagliptyny z innymi substratami glikoproteiny P [14].

Wykryto jeden metabolit linagliptyny (CD1790), nieaktywny farmakologicznie.

Wydalenie linagliptyny z organizmu odbywa się głównie drogą pozanerkową (przez przewód pokarmowy) [13]. Dla porównania, 75–80% sitagliptyny, 85% wildagliptyny, 75% saksagliptyny i 60–70% alogliptyny jest wydalone z organizmu przez układ moczowy. To sugeruje możliwość stosowania tego leku u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2, bez względu na stopień wydolności nerek. Po dostnym podaniu zdrowym osobom linagliptyny znakowanej [ $^{14}\text{C}$ ] około 85% podanej radioaktywności było wydalone z kałem (80%) lub moczem (5%) w ciągu 4 dni.

W badaniach przeprowadzonych z użyciem linagliptyny wykazano poprawę czynności komórek  $\beta$  określonej za pomocą współczynnika HOMA-B oraz stosunku proinsulina/insulina [15–17].

Podsumowując, należy stwierdzić, że linagliptynę wyróżniają spośród innych inhibitorów DPP-IV: 1) dłuższy czas hamowania aktywności DPP-IV w osoczu; 2) dłuższy czas działania dotyczący obniżenia stężenia glukozy podczas stosowania takich samych dawek (linagliptyna > sitagliptyna, saksagliptyna > wildagliptyna); 3) bezpieczny długoterminowy profil farmakologiczny i toksykologiczny. Linagliptyna zapewnia inhibicję enzymu DPP-IV przez pełne 24 godziny, co uzasadnia zastosowanie leku raz na dobę.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny

Biodostępność linagliptyny przebadano u 32 zdrowych osób [18], wykazując brak wpływu rodzaju pokarmu na jej efektywność.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono 8 randomizowanych, kontrolowanych badań III fazy z udziałem 5239 chorych na cukrzycę typu 2, spośród których 3319 osób leczono linagliptyną (w tym 929 w wieku  $\geq 65$  lat). Terapię tym lekiem prowadzono także u 1238 chorych charakteryzujących się uszkodzeniem nerek łagodnego stopnia oraz 143 chorych z zaburzeniami czynności nerek umiarkowanego stopnia. Linagliptyna podawana raz na dobę powodowała istotną klinicznie poprawę kontroli glikemii, bez istotnego wpływu na masę ciała [19–26].

### Linagliptyna stosowana w monoterapii u chorych niekwalifikujących się do leczenia metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo linagliptyny w monoterapii (lek w dawce 5 mg stosowano u 336 chorych, grupa placebo liczyła zaś 167 chorych) oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu kontrolo-

wanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [15]. Linagliptyna podawana raz na dobę w dawce 5 mg obniżała stężenie  $\text{HbA}_{1c}$  (zmiana o  $-0,69\%$  w porównaniu z placebo) u pacjentów charakteryzujących się początkową wartością  $\text{HbA}_{1c}$  około 8% (u chorych z  $\text{HbA}_{1c} \geq 9\%$  stosowanie leku spowodowało obniżenie  $\text{HbA}_{1c}$  o  $0,86\%$ ). Wykazano również znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) i stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, *post-prandial glucose*) w porównaniu z placebo. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do obserwowanej w grupie placebo [16].

### Terapia skojarzona — linagliptyna w połączeniu z metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo linagliptyny w skojarzeniu z metforminą oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę stężenia  $\text{HbA}_{1c}$  (zmiana o  $-0,64\%$  w porównaniu z placebo;  $p < 0,0001$ ) przy średniej początkowej wartości  $\text{HbA}_{1c}$  wynoszącej 8%. Wykazano też znaczącą poprawę FPG i PPG w porównaniu z placebo. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do obserwowanej w grupie placebo [17].

### Linagliptyna dołączona do nieskutecznej terapii pochodną sulfonilomocznika u chorych na cukrzycę typu 2

Przeprowadzono 18-tygodniowe badanie efektywności linagliptyny u chorych na cukrzycę typu 2, u których stosowano nieskuteczną terapię pochodnymi sulfonilomocznika [27]. Badanie miało charakter randomizowany, obejmowało 245 chorych, spośród których u 161 zastosowano w leczeniu linagliptynę, u 84 zaś placebo. Dawka pochodnej sulfonilomocznika podczas badania nie ulegała zmianie. Po 18 tygodniach w grupie leczonej linagliptyną stężenie  $\text{HbA}_{1c}$  obniżyło się o  $0,47\%$  w stosunku do placebo ( $p < 0,0001$ ) [28].

### Linagliptyna dodana do skojarzonego leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny w dawce 5 mg w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika była nieskuteczna, przeprowadzono trwające 24 tygodnie

badanie kontrolowane placebo. Objęto nim 1058 chorych na cukrzycę typu 2. U 793 z nich w leczeniu zastosowano linagliptynę, u 265 zaś placebo. Większość badanych chorowała na cukrzycę typu 2 już ponad 5 lat [29]. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę stężenia HbA<sub>1c</sub> (zmiana o  $-0,62\%$  w porównaniu z placebo;  $p < 0,0001$ ) przy średniej początkowej wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszącej  $8,14\%$ . Wykazano także znaczącą poprawę FPG i PPG w porównaniu z placebo [29].

### Linagliptyna dodana do metforminy w porównaniu z terapią metforminą i glimepirydem

W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (średnia dawka 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów, u których nie uzyskano wyrównania glikemii, wykazano obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> średnio o  $0,16\%$  po podaniu linagliptyny (średnie wyjściowe stężenie HbA<sub>1c</sub>  $7,69\%$ ) oraz o  $0,36\%$  po zastosowaniu glimepirydu (średnie wyjściowe stężenie HbA<sub>1c</sub>  $7,69\%$ ;  $97,5\%$  CI:  $0,09-0,299$ ). Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę ( $7,5\%$ ) była znamiennej mniejsza niż w grupie otrzymującej glimepiryd ( $36,1\%$ ). U pacjentów leczonych linagliptyną obserwowano znamienne zmniejszenie średniej wyjściowej masy ciała ( $-1,39$  kg) w porównaniu z istotnym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glimepiryd ( $+1,29$  kg) [24].

### Linagliptyna stosowana u chorych na cukrzycę powikłaną ciężką niewydolnością nerek

Przeprowadzono również badanie metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny, w porównaniu z placebo, u chorych na cukrzycę typu 2 powikłaną ciężką niewydolnością nerek, które trwało 12 tygodni. Podczas badania podawano stałą dawkę podstawowych leków przeciwcukrzycowych. U większości chorych ( $80,5\%$ ) podstawowym lekiem była insulina stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym pochodną sulfonylomocznika, glinidem i pioglitazolem [18]. W okresie 40-tygodniowej obserwacji (*follow-up*) istniała możliwość zmiany podstawowego schematu leczenia przeciwcukrzycowego.

Zastosowanie linagliptyny wiązało się z istotnym obniżeniem stężenia HbA<sub>1c</sub> (zmiana o  $-0,59\%$  w porównaniu z placebo po 12 tygodniach) w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub> wy-

szącej  $8,2\%$ . Po 52 tygodniach zaobserwowana różnica dotycząca HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z placebo wynosiła  $-0,72\%$ .

Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących masy ciała między badanymi grupami. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była większa niż w grupie placebo (wykazano większą liczbę bezobjawowych incydentów hipoglikemii). Nie stwierdzono różnic pod względem liczby ciężkich incydentów hipoglikemii między badanymi grupami.

### Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u leczonych linagliptyną

W prospektywnej metaanalizie 8 badań III fazy (trwających od 18 tygodni do 12 miesięcy) z udziałem 5239 chorych na cukrzycę typu 2, dotyczącej incydentów sercowo-naczyniowych nie wykazano wpływu zastosowania linagliptyny na wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Pierwszorzędowy punkt końcowy w tej metaanalizie stanowiły: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja w przebiegu niestabilnej dławicy piersiowej. Łącznie wystąpiło 11 pierwotnych incydentów w grupie przyjmującej linagliptynę i 23 incydenty w grupie przyjmującej leki porównawcze [współczynnik ryzyka =  $0,34$  ( $95\%$  CI:  $0,17-0,70$ )]. Dotychczas nie uzyskano danych świadczących o zwiększeniu ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych pod wpływem stosowania linagliptyny. Należy przeprowadzić więcej badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia, obejmujących większą grupę chorych, co umożliwi w przyszłości wyciągnięcie adekwatnych wniosków [30].

### Stosowanie linagliptyny u chorych na cukrzycę typu 2 — odrębności terapeutyczne

#### Chorzy z niewydolnością nerek [27]

Przewidywane wartości AUC dla linagliptyny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end stage renal disease*) wykazały ekspozycję porównywalną z ekspozycją u pacjentów charakteryzujących się uszkodzeniem funkcji nerek umiarkowanego lub ciężkiego stopnia. Nie wykazano istotnej eliminacji linagliptyny pod wpływem leczenia nerkozastępczego (tj. hemodializy lub dializy otrzewnowej). Lek nie wymaga więc redukcji dawki u chorych na niewydolność nerek (w przeciwieństwie do innych gliptyn) [31].

### Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów bez cukrzycy, u których występowała łagodna, umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby (wg klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i  $C_{maks}$  dla linagliptyny po wielokrotnym podaniu dawek 5 mg były podobne do wartości uzyskanych w odpowiednio dobranych grupach kontrolnych złożonych ze zdrowych osób. Nie proponuje się modyfikacji dawkowania linagliptyny u chorych na cukrzycę, u których występuje łagodne, umiarkowane lub ciężkiego stopnia uszkodzenie czynności wątroby (brak doświadczeń klinicznych w tym zakresie) [32–34].

### Chorzy na cukrzycę typu 2 a wskaźnik masy ciała

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Na podstawie przeprowadzonej populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych pochodzących z badań I i II fazy stwierdzono, że BMI nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. Badania kliniczne przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu przeprowadzono u osób z BMI do 40 kg/m<sup>2</sup>. Nie wykazano istotnego wpływu linagliptyny na zwiększenie masy ciała, zarówno w monoterapii, jak i terapii łączonej [28, 29].

### Płeć leczonych

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na płeć. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych pochodzących z badań I i II fazy stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę linagliptyny [35].

### Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u osób w wieku do 80 lat, ponieważ na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych pochodzących z badań I i II fazy stwierdzono, że wiek nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. U pacjentów w podeszłym wieku (65–80 lat) stężenia linagliptyny w osoczu były porównywalne ze stężeniami u młodszych osób. Należy pamiętać, że doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania linagliptyny u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone [36, 37].

### Dzieci i młodzież

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki linagliptyny u dzieci i mło-

dzieży. Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dostarczenia wyników badań linagliptyny prowadzonych w ograniczonej populacji dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 2.

### Rasa badanych

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na rasę. Rasa nie wpływa w oczywisty sposób na stężenia linagliptyny w osoczu, co stwierdzono na podstawie złożonej analizy dostępnych danych farmakokinetycznych obejmujących pacjentów rasy białej oraz pochodzenia latynoskiego, afrykańskiego i azjatyckiego. Ponadto stwierdzono podobieństwo farmakokinetycznych parametrów linagliptyny w dedykowanych badaniach I fazy u zdrowych ochotników z Japonii i Chin oraz u zdrowych ochotników rasy białej [38, 39].

### Kobiety stosujące środki antykoncepcyjne i kobiety w ciąży

Wykazano, że linagliptyna nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę etinyloestradiolu i lewonorgestrelu [40]. Uważa się, że może być stosowana u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 stosujących doustne środki antykoncepcyjne.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano bezpośrednich ani pośrednich szkodliwych skutków dotyczących ciąży, ale ze względu na brak adekwatnych badań przeprowadzonych u kobiet ciężarnych nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży.

Z dostępnych danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że linagliptyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy zaprzestać leczenia linagliptyną, uwzględniając ewentualne korzyści.

### Prowadzenie pojazdów mechanicznych

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu linagliptyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia hipoglikemii, zwłaszcza podczas jednoczesnego podawania z pochodną sulfonilomocznika.

### Działania niepożądane po zastosowaniu linagliptyny

W zbiorczej analizie danych pochodzących z badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów stosujących placebo (53,8%) była podobna

do obserwowanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 5 mg (55,0%). Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących placebo (3,6%) niż w grupie osób stosujących 5 mg linagliptyny (2,3%) [41].

### Ryzyko hipoglikemii

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która wystąpiła u 14,7% chorych z grupy przyjmującej terapię trójlekową, to znaczy linagliptynę, metforminę i pochodną sulfonylomocznika, w porównaniu z 7,6% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. W badaniach kontrolowanych placebo linagliptyna spowodowała wystąpienie hipoglikemii u 5,0% pacjentów. W 86,8% przypadków była to hipoglikemia łagodna, a w 13,2% umiarkowana. Żadnego przypadku hipoglikemii nie sklasyfikowano jako ciężkiego. Zapalenie trzustki występowało częściej u pacjentów z grupy przyjmującej linagliptynę (2 zdarzenia na 2566 pacjentów otrzymujących linagliptynę w porównaniu z brakiem zdarzeń wśród 1183 pacjentów otrzymujących placebo).

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii po zastosowaniu linagliptyny jest porównywalne z placebo [16–18, 29]. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania linagliptyny w ramach terapii skojarzonej z lekami, które nie powodują hipoglikemii (metformina), częstość incydentów hipoglikemii po podaniu linagliptyny była podobna do obserwowanej u pacjentów przyjmujących placebo. Gdy linagliptynę dodawano do pochodnej sulfonylomocznika (przy leczeniu podstawowym metforminą), częstość występowania hipoglikemii była wyższa w porównaniu z placebo. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika).

### Inne działania niepożądane

Leczenie linagliptyną wiązało się z występowaniem takich działań niepożądanych, jak: łagodne infekcje dróg moczowych, infekcje górnego odcinka dróg oddechowych oraz bóle głowy [42]. Częstość tych incydentów była podobna do obserwowanej w grupie placebo.

### Podsumowanie wyników przeprowadzonych badań klinicznych

Wykazano, że linagliptynę charakteryzuje istotna statystycznie i klinicznie skuteczność w monoterapii,

w skojarzeniu z metforminą, w terapii trójlekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz w skojarzeniu z pioglitazonem.

Lek ten poprawia wyrównanie glikemii ( $HbA_{1c}$ , FPG, PPG) oraz parametry funkcjonowania komórek  $\beta$ .

### Wskazania do stosowania linagliptyny

Linagliptyna jest wskazana w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Można ją stosować **w monoterapii**:

- u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca, a także u których metformina jest źle tolerowana lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek; **oraz w terapii skojarzonej**:
- w skojarzeniu z metforminą, gdy zastosowanie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika;
- w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą, gdy zastosowanie terapii dwulekowej w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawka linagliptyny wynosi 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do leczenia metforminą dawkowanie metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podać równocześnie; podczas stosowania leku w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu linagliptyny na płodność u ludzi.

### Podsumowanie

Polska należy do krajów o wysokiej zachorowalności na cukrzycę. Częstość występowania cukrzycy rośnie z wiekiem. W Polsce około 2,5 mln osób (6,54% dorosłej populacji) choruje na cukrzycę. U ponad 50% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się wartość  $HbA_{1c}$  przekraczającą 7%, co oznacza, że są oni zagrożeni dużym ryzykiem rozwoju powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii. W celu zapobiegania rozwojowi późnych powikłań cukrzycy należy stosować postępowanie behawioralne i farmakologiczne. Stosowane dotychczas postępowanie terapeutyczne u chorych na cukrzycę typu 2 nie było w pełni skuteczne. W celu poprawy wyników leczenia należy zintensyfikować obecne postępowanie terapeutyczne

i/lub wprowadzić do leczenia nowe grupy leków o innych mechanizmach działania. Spośród nowych grup leków wprowadzonych na rynek w ostatnim okresie bardzo duże nadzieje wiąże się z gliptynami — inhibitorami DPP-IV. Najnowszym lekiem z tej grupy jest linagliptyna. Spośród innych inhibitorów DPP-IV wyróżniają ją: 1) dłuższy czas hamowania aktywności DPP-IV w osoczu; 2) dłuższy czas działania dotyczący obniżenia stężenia glukozy podczas stosowania takich samych dawek (linagliptyna > sitagliptyna, saksagliptyna > wildagliptyna); 3) bezpieczny długoterminowy profil farmakologiczny i toksykologiczny. Linagliptyna zapewnia inhibicję DPP-IV przez 24 godziny, co uzasadnia zastosowanie leku raz na dobę. Wykazano jej znamiennej statystycznie i istotną klinicznie skuteczność we wszystkich stosowanych schematach terapeutycznych, to znaczy w monoterapii, jako uzupełnienie leczenia metforminą, w terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz w skojarzeniu z pioglitazonem. Poprawę kontroli glikemii w wyniku leczenia linagliptyną odzwierciedlały znaczące korzystne zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub>, FPG i PPG oraz poprawa parametrów funkcjonowania komórek  $\beta$ . Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tego leku, a zwłaszcza ryzyko wystąpienia hipoglikemii, było podobne jak w przypadku placebo.

## PIŚMIENNICTWO

1. IDF Atlas 2011 ([www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)).
2. Health at a Glance 2010: OECD EU Edition OECD 2010.
3. Wittek A. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in Southern Poland. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009; 117: 350–353.
4. Jarosz-Chobot P. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004 and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011; 54: 508–515.
5. IDF, <http://www.diabetesatlas.com/content/europe>, lipiec 2011.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Dośw. Klin.* 2011; 11 (supl. A): 1–54.
7. Sieradzki J., Grzeszczak W., Karnafel W., Wierusz-Wysocka B., Manikowski A., Szymoński R. Badanie Pol-Diab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabet. Prakt.* 2006; 7: 8–15.
8. Engel M., Hoffmann T., Wagner L. i wsp. The crystal structure of dipeptidyl peptidase IV (CD26) reveals its functional regulation and enzymatic mechanism. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2003; 100: 5063–5068.
9. Gorrell M.D. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin. Sci.* 2005; 108: 277–292.
10. Ghatak S.B., Patel D.S., Shanker N., Srivastava A., Deshpande S.S., Panchal S.J. Linagliptin: a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rev.* 2011; 7: 325–335.
11. Kalra S., Unnikrishnan A.G., Agrawal N., Singh A.K. Linagliptin and newer DPP-4 inhibitors: newer uses and newer indications. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2011; 5: 197–202.
12. Thomas L., Echhardt M., Langkopf E., Tadayon M., Himmelsbach F., Mark M. @-8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (B1 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 325: 175–182.
13. Heise T., Graefe-Mody E.U., Hutter S., Ring A., Trommeshauser D., Dugi K.A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 786–794.
14. Scheen A.J. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 573–588.
15. Graefe-Mody U., Giessmann T., Ring A., Iovino M., Woerle H.J. A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects. *Clin. Ther.* 2011; 33: 1096–1103.
16. Del Prato S., Bernetti A.H., Huisman H., Neubacher D., Woerle H.J., Dugi K.A. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 258–267.
17. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 65–74.
18. Gomis R., Espadero R.M., Jones R., Woerle H.J., Dugi K.A. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, placebo controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 653–661.
19. Barnett A.H., Harper R., Toorawa R. i wsp. Linagliptin monotherapy improves glycaemic control in type 2 diabetes patients for whom metformin therapy is inappropriate. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Stockholm, Sweden, 2010, poster 823.
20. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 65–74.
21. Gomis R., Espadero R.M., Jones R., Woerle H.J., Dugi K.A. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 653–661.
22. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. 70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Orlando, 25–29 Jun 2010. *Diabetic Med.* 2011; 28: 1352–1361.
23. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to a sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Stockholm, Sweden, 2010, poster 821-P.
24. Gallwitz B., Uhlig-Laske B., Bhattacharaya S. i wsp. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. 71th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, California, 2011; poster 39-LB.
25. Haak T., Hermanns N., Owens D.R. i wsp. Linagliptin improves glycaemic control in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes treated with metformin and sulphonylurea without increasing body weight. 46th Annual Meeting of the German Society of Diabetes. Leipzig, 1–4 Jun 2011. *Diabetologie* 2011; supl. 1: S75–S76.



26. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H. i wsp. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 193–287.
27. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. i wsp. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 939–946.
28. Lewin A.J., Arvey L., Liu D. Safety and efficacy as add-on therapy to sulphonylurea in inadequately controlled type 2 diabetes. *European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting*, 20–24 September 2010, Stockholm, Sweden. 2010, poster 821-P.
29. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J. Efficacy and safety of linagliptin in persons type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and type sulphonylurea: a 24-week randomised study. *Diabetic Med.* 2011; 28: 1352–1361.
30. Johansen O.E., Neubacher D., von Eynatten M.A., Patel S., Woerle H.J. Cardiovascular risk with linagliptin in patients with type 2 diabetes: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis from a large phase III program. *71th Scientific Sessions of the American Diabetes Association*. San Diego, California 2011, poster 1067-P.
31. Bergman A.J., Cote J., Yi B. i wsp. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of MK-0431 (sitagliptin), a selective dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 38: P11–P46.
32. Friedrich C., Graefe-Mody U., Rose P. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin in patients with liver dysfunction. *46th Annual Meeting of the German Society of Diabetes*, Leipzig, 1–4 Jun 2011. *Diabetologie* 2011; supl. 1: S76.
33. Klein T., Thomas L., Niessen H., Stiller D., Mark M. Linagliptin improves hepatic steatosis in rodent models: a MR spectroscopy and histology based study. *70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA)*, Orlando, 25–29 Jun 2010, poster.
34. Graefe-Mody U., Rose P., Ring A., Waldhauser L., Cinca R., Woerle H.J. The novel DPP-4 inhibitor linagliptin can be administered to patients with various degrees of hepatic impairment without dose adjustment. *4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome*, Madrid, 6–9 Apr 2011. *J. Diabetes* 2011; 3: 261.
35. Huettner S., Graefe-Mody E.U., Withopf B., Ring A., Dugi K.A. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 1171–1178.
36. Rendell M., Chrysant S.G., Emser A. i wsp. Linagliptin effectively reduces HbA1c independent of age in patients with type 2 diabetes. *2011 Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy (ACCP)*, Pittsburgh, 16–19 Oct 2011, poster.
37. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: Efficacy and safety of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. *Clinical Trials gov.* [Internet] Bethesda, Md: National Library of Medicine (US) 2010; published on line 2010 may 12. NLM Identifier: NCT01084005 Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01084005>
38. Friedrich C., Glund S., Lionetti D., Kissling J., Righetti J., Patel S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of linagliptin in African American patients with type 2 diabetes. *40th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology (ACCP)*, Chicago, 11–13 Sep 2011. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51: 1336.
39. Horie Y., Kanada S., Watada H. i wsp. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin: a 4-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japanese type 2 diabetes patients. *Clin. Ther.* 2011; 33: 973–989.
40. Scherthaner G., von Eynatten M., Emser A., Patel A., Woerle H.J. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *71th Scientific Sessions of the American Diabetes Association*, San Diego, California 2011, poster 2274-PO.
41. Friedrich C., Port A., Ring A. i wsp. Effect of multiple oral doses of linagliptin on the steady-state pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy female adults: an open-label, two-period, fixed-sequence, multi-dose study. *Clin. Drug Invest.* 2011; 31: 643–653.
42. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.