

α-buňkám. V 50. letech byl glukagon poprvé izolován a bylo popsáno jeho chemické složení (10).

Glukagon je peptidový hormon, který má jako hormon mobilizující glukózu ze zásob jednu z klíčových rolí v udržení glukózové homeostázy. V době omezeného energetického příjmu však stimuluje lipidového a proteinového katabolismu, snížením chuti k jídlu (i příjmu potravy) a zvýšením energetického výdeje ovlivňuje také celkovou energetickou homeostázu. (11) Metabolismus ovlivňuje prostřednictvím: a) stimulace produkce glukózy v játrech – navozuje glykogenolýzu a glukoneogenezi z glukoplastických aminokyselin, inhibuje syntézu glykogenu a triacylglycerolů a zvyšuje tvorbu ketoláték; b) snížení vychytávání glukózy ve svalech a v tukové tkáni zvýšením aktivity hormon-senzitivní lipázy, čímž zvyšuje hladinu volných mastných kyselin; c) snížením produkce inzulínu z pankreatických β-buněk. Podnětem pro sekreci a tvorbu glukagonu je především hypoglykemie, delší hladovění, cvičení a zvýšená přítomnost glukoplastických aminokyselin (alanin a arginin), např. po jídlech bohatých na bílkoviny. Zvýšení tvorby a sekrece glukagonu též navozuje stres (adrenalin) či sympatikus prostřednictvím β-adrenergních receptorů (12). Stimulační účinek na uvolnění glukagonu má také glukózo-dependenční insulintropní polypeptid (GIP) (13). Naopak hyperglykemie, GLP-1 (glucagon-like peptide-1), inzulín a somatostatin jej tlumí (12).

Léčebné využití glukagonu

Glukagon je využíván především v léčbě hypoglykemických stavů spojených s nadměrnou hladinou cirkulujícího inzulínu. Jedná se především o léčbu těžké inzulínem-indukované hypoglykemie spojené se ztrátou vědomí u pacientů s diabetes mellitus, kdy je parenterální podání glukagonu v současné době jedinou schválenou metodou laické léčby těžké hypoglykemie (14). Dále je užíván v léčbě perzistentní hypoglykemie při kongenitálním hyperinzulinismu (15) a testuje se jeho kontinuální podání v tzv. uzavřeném okruhu u pacientů s postbariatrickými alimentárními hypoglykemiemi (16). V současnosti je glukagon v terapii diabetu též používán společně s inzulínem v tzv. duálních inzulínových pumpách (systémech automaticky dávkujících spolu s inzulínem mikrobolusy glukagonu v reakci na data ze senzoru ukazující bezprostřední hypoglykemii) v rámci tzv. uzavřeného okruhu (17).

Pro své účinky na snížení sekrece pankreatických šťáv, bikarbonátů a pankreatických enzymů byl v 70. letech testován také v léčbě akutní pankreatitidy. Provedené studie však efekt v této léčbě neprokázaly (18). V gastroenterologii je využíván při vyšetřeních i terapeutických zákrocích jako relaxans motility trávicího traktu (19).

Glukagon v léčbě hypoglykemie

První publikovaná studie týkající se využití glukagonu v léčbě hypoglykemie uveřejněná v roce 1957, se překvapivě netýkala inzulínem-podmíněných hypoglykemií u diabetiků, ale vyvedení pacientů se schizofrenií z hypoglykemického kómatu při léčbě inzulínovými šoky (20). Studie poskytuje i zajímavý pohled do historie medicínského využití inzulínu: pacientům byl intramuskulárně aplikován inzulín v průměrné dávce 593 j. (min 60 j., max 2000 j.) v cca 7.00 ráno, hypoglykemické kóma se pak dostavilo obvykle kolem 9.00 a bylo ukončeno kolem 10.30. Krátce na to byl publikován článek o použití glukagonu v léčbě

hypoglykemie u diabetických dětí (21) a vzápětí vyšla první práce týkající se téhož u dospělých diabetiků léčených inzulínem (22).

Glukagon je, vzhledem k omezené stabilitě v roztoku, od počátku svého farmakologického využívání používán ve stále stejné práškové (lyofilizované) formě, určené k injekční subkutánní (s.c.) či intramuskulární (i.m.) a intravenózní (i.v.) aplikaci. Dávka 1 mg glukagonu podaná s.c. nebo i.m. zvyšuje glykemii v průměru o 8,5 mmol/l během 60 min (23). Metaanalýza studií srovnávajících úspěšnost podání glukagonu s.c./i.m. a glukózy i.v. v léčbě hypoglykemie (publikovaných do května 2014) neprokázala rozdíl ve vzestupu koncentrace glukózy mezi oběma přístupy (24). Po jeho podání by měl pacient reagovat do 10 minut. V opačném případě je nutné podat intravenózně glukózu (25). Glukagon může mít omezenou účinnost v případě současné deplece jaterního glykogenu – např. v souvislosti s extrémním sportovním výkonem či dlouhodobě sníženým příjmem sacharidů, jaterní insuficiencí či selháním a také u pacientů, u kterých hypoglykemie vznikla v souvislosti s intoxikací alkoholem (26–28).

Glukagon je možné využít v léčbě těžké hypoglykemie i u těhotných diabetiček, jelikož neprostupuje placentární bariérou a při jeho užívání u gravidních pacientek nebyly popsány škodlivé účinky na průběh těhotenství a zdraví plodu či novorozence. Stejně tak i u kojících matek s diabetem. Množství glukagonu přestupujícího do mateřského mléka je velmi malé, navíc se štěpí v trávicím ústrojí a nemůže tak mít u dítěte žádný metabolický účinek (25).

Mezi nejtýpější nežádoucí účinky, plynoucí z ovlivnění motility gastrointestinálního traktu, patří nauzea, event. zvracení, jejich výskyt ale není příliš častý (25).

Mnoho let byl jedinou komerčně dostupnou lékovou formou glukagonu v České republice přípravek GlucaGen 1 mg HypoKit (Novo Nordisk), mimo ČR (v USA) bylo možné využít též „The Glucagon Emergency Kit“ 1 mg (Eli Lilly and Co). V obou těchto současně dostupných přípravcích je lyofilizovaný glukagon obsažen ve formě bílého prášku, který je před použitím nejprve nutno rozpustit ve sterilní vodě, předplněné v injekci, jež je součástí kitu (25, 29). Studie věnovaná řešení těžkých hypoglykemií ukázala, že někteří laici, kteří v takové situaci většinou pacientovi injekci podávají, mohou mít z tohoto způsobu administrace obavy, a proto raději injekci nepodají (30). Obdobně další starší studie věnovaná použití GlucaGen 1 mg HypoKitu ukázala, že 67 % pacientů (102 účastníků studie) by dalo přednost jiné formě glukagonu než injekční a podobné výsledky (82 %) ukázal průzkum mezi lidmi, kteří by takový zásah potenciálně prováděli (příbuzní, učitelé, kolegové) (31). Způsob podání sestávající z několika přípravných kroků trvá delší dobu a ve stresové situaci může být zatížen chybami. Provedená simulační studie doložila, že glukagon takto nedokázalo správně injikovat 80 % laiků, a dokonce též 50 % účastníků zkušenských v péči o pacienty s DMIT (dále: poskytovatelé péče). Plnou dávku glukagonu dokázalo podat pouze 13 % zdravotníků, avšak nikdo z laiků. Ani jeden z kroků, potřebných ke správné aplikaci, nebyl zdravotníky ani laiky správně dokončen (32). Je však vhodné uvést, že tato studie, jež je ještě jednou zmíněna v dalším textu, byla vedena pouze s 31 účastníky a většina jejich autorů deklarovala potenciální konflikt zájmů s ohledem na to, že byli nebo jsou zaměstnanci či spolupracovníci firem, jež vyvíjeli konkurenční nazální formu glukagonu. Z výše uvedených důvodů jsou hledány další možnosti, jak podání glukagonu usnadnit.