

Novinky v léčbě hypoglykemie glukagonem

Překážku v hledání nových (jednodušších) způsobů podání glukagonu představuje tendence nativního glukagonu fibrilovat a tvořit gel ve vodném roztoku. Existují dvě možnosti, jak vytvořit stabilní roztok glukagonu – připravit nativní glukagon se speciálním nosným roztokem nebo analoga glukagonu stabilní v roztoku. Několik nových glukagonových formulí je již testováno v klinických studiích (Tab. 1). FDA (U.S. Food & Drug Administration) jsou pro léčbu hypoglykemie schváleny intranazální (práškový) glukagon a stabilní kapalný glukagon (tzv. Non-aqueous Soluble Glucagon), ve fázi klinických studií jsou biochaperon glukagon a dasiglukagon. Všechny tyto nové formuly prokázaly při podání během hypoglykemie v porovnání se standardní formou glukagonu (GlucaGen 1 mg HypoKit) podobnou glykemickou odpověď (14).

Syntetický práškový glukagon pro nosní aplikaci v léčbě těžké hypoglykemie

Jedná se o nový typ glukagonového preparátu, určeného k léčbě těžké hypoglykemie u všech pacientů s diabetem od 4 let věku – Baqsimi 3mg nosní zásyp. Jde o prášek, který je jednoduše (během jediného kroku) s pomocí specifického dávkovače rozprášen do nosní díry v množství 3 mg na 1 aplikaci. Zde je pasivně absorbován do krve přes nazální sliznici bez nutnosti aktivní inhalace (tzn., dojde k jeho absorpci i u pacienta v bezvědomí). Ukázalo se, že nosní kongesce („ucpaný nos“), nachlazení ani současné podání nosních dekongestiv účinnost nazálního podání glukagonu nesnižují, jeho farmakokinetika ani farmakodynamika jimi nebyla signifikantně ovlivněna (33). Incidence nežádoucích účinků byla vyšší u pacientů s běžnou rýmou a nebyla ovlivněna podáním dekongescent (34).

Ve výše již zmíněné srovnávací simulační studii dokázalo podat plnou dávku nazálního glukagonu více než 90 % netrénovaných účastníků, zatímco plnou dávku původního injekčního práškového produktu nedokázal i.m. podat žádný z nich. Podání nazálního glukagonu (v plné dávce) trvalo v průměru méně než 30 s (0,27–0,44 min), injekční podání glukagonu (v plné dávce pouze v 13 % případů) naopak déle než 1 min (1,89–2,40 min). V podání nazálního glukagonu byli stejně úspěšní netrénovaní účastníci jako zkušení poskytovatelé péče. Mezi pacienty s diabetem by dalo přednost nazální formě glukagonu 69 % z nich, 19 % preferovalo injekční podání, 13 % preferenci neudalo. Mezi zdravotníky by 81 % preferovalo podání nazální (32).

Dvě studie testující efektivitu a bezpečnost používání nazální formy prokázaly jeho non-inferioritu oproti i.m. podání 1 mg glukagonu u pacientů s DM1T. Úspěšnost podání byla definována jako vzestup glykemie $\geq 3,9$ mmol/l nebo vzestup glykemie o 1,1 mmol/l, kterých bylo dosaženo průměrně za 16 min a 11,4 min u nazální formy a 13 min a 9,8 min u i.m. podání. Mezi nejčastější nežádoucí účinky u nazální formy patřily nauzea, zvracení a bolest hlavy (≥ 10 %). Iritace horních cest dýchacích (nazální kongesce, rhinorea, nazální dyskomfort) byly též častými nežádoucími účinky (35, 36).

V real-world studii u dospělých pacientů s DM1T nazální glukagon úspěšně vyřešil 96 % všech hypoglykemií během 30 min, těžké hypoglykemie (12 ze 157 případů) byly vyřešeny do 15 min. U 70 % případů proběhla aplikace do 30 s. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazální iritace (u 59 % aplikací), bolest hlavy (u 32 % aplikací), nauzea (13 %) a zvracení (7 %) (37).

Stabilní kapalný glukagon pro přímé subkutánní podání k léčbě těžké hypoglykemie

Další novou lékovou formu představuje humánní glukagon rozpuštěný v aprotickém rozpouštědle dimethylsulfoxidu (DMSO), vytvářející nevodný roztok, ve kterém nedochází k jeho fibrilaci (XeriSol glukagon) (12). Vznik stabilního kapalného glukagonu umožnilo snadnější injekční aplikaci glukagonu bez mezikroků spojených s rozpouštěním prášku. U pacientů s DM1T prokázal stabilní kapalný glukagon podobnou glykemickou odpověď jako lyofilizovaný glukagon (GlukaGen), ale byl častěji spojen s lokálním erytémem, otokem a dyskomfortem, související zřejmě s DMSO (38).

Stabilní kapalný glukagon k léčbě těžké hypoglykemie lze podat jednorázovým dvoustupňovým autoinjektorem (Gvoke HypoPen™) (14, 39). Toto pero je vyráběno ve dvou dávkováních – 0,5 mg (G-Pen Jr.) pro použití u dětí vážících méně než 45 kg (preparát lze použít u dětí ve věku 2 let a starších) a 1,0 mg pro dospělé (G-Pen) (39). Další studie prokázala, že tento způsob podání kapalného glukagonu je jednodušší v porovnání s předchozí verzí lyofilizovaného glukagonu. 88 % účastníků studie (celkem 16 testovaných osob v této části studie) podalo úspěšně glukagon pomocí autoinjektoru v porovnání s 31 % podávající standardní formu glukagonu z pohotovostního kitu. Průměrný čas, za který uživatelé tento glukagon podali, byl 48 sekund oproti 109 sekundám potřebným k podání glukagonu v prášku. Ve va-

Tab. 1. Nové formy glukagonu (upraveno podle (39))

Forma glukagonu	Společnost	Indikace	Dávka	Způsob podání	Vedlejší účinky	Fáze klinických studií
Nazální glukagon Baqsimi	Eli Lilly	Těžká hypoglykemie	3 mg	Nazálně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, dyskomfort v dutině nosní	III
Xerisol glukagon	Xeris Pharmaceutical	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,5–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu	III
Dasiglukagon	Zeelenad Pharma	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,1–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu	III
BioChaperon glukagon	Adocia	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,5–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, možné lokální reakce	I