

lidační studii (75 testovaných osob) glukagon autoinjektorem správně podalo 98,7 % účastníků. (40). Opět je vhodné zmínit omezený počet subjektů ve studii, většina autorů jsou zaměstnanci či spolupracovníci firmy vyrábějící nový preparát a studie byla touto firmou sponzorována. Uživatelé v této studii podali nový glukagon v průměru za 27,3 vteřin oproti 97,2 vteřinám u práškové verze (41). Srovnání obou typů glukagonu podaných subkutánně v kontrolované cross-over studii s inzulinem indukovaou těžkou hypoglykemií ukázalo, že průměrný čas odeznění symptomů po podání preparátů (tekutý vs. práškový) se mezi oběma typy významně nelišil (autonomní symptomy odezněly v průměru za  $9,9 \pm 6,45$  min a  $9,8 \pm 6,86$  min, neuroglykopenické za  $10,3 \pm 8,92$  a  $9,9 \pm 7,22$  min), průměrný čas odeznění pocitu hypoglykemie byl  $11,6 \pm 6,51$  min a  $13,1 \pm 7,93$  min). Frekvence nežádoucích účinků (nejčastější byly nauzea a zvracení) byla u obou preparátů srovnatelná (42).

Preparát byl schválen pro klinické použití a je v některých zemích zatím mimo Českou republiku využíván.

### Stabilní kapalný glukagon pro přímé subkutánní podání k léčbě mírné (až středně těžké) hypoglykemie

Vznik stabilního kapalného glukagonu umožnil také vytvoření nové strategie léčby mírných hypoglykemií, jako alternativu k perorálnímu podání sacharidů. Ta může mít svůj význam pro (v řadě případů se vyskytující) „zbytečný“ příjem energie s každou zaléčenou epizodou hypoglykemie, znamenající riziko nežádoucího přírůstku na váze, stejně tak jako časté přejídání při korekci hypoglykemie s následnou reaktivní hyperglykemií (43). Podání malých dávek glukagonu s.c. (tzv. mini-dose glucagon) bylo již v minulých letech využíváno ke kontrole glykemií u dětí s DM1T při zvládání nemocí provázené nauzeou, zvracením a nechutenstvím (např. při gastroenteritidách) (44).

Stabilní kapalný glukagon je v minidávkách (určených pro léčbu mírné hypoglykemie) možné podat jednak automatickým předplněným perem (G-Pen<sup>TM</sup>) anebo pumpou (G-Pump<sup>TM</sup> – infuze glukagonu přes OmniPod<sup>®</sup>) (14, 39). Podání malých dávek glukagonu s.c. (100, 200, 300 µg) při mírné inzulinem indukované hypoglykémii (3,4 mmol/l) prokázalo u dospělých diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou účinný vzestup glykemie (průměrně o 2,3, 4,2 a 5,0 mmol/l na 6,1, 7,9 a 8,7 mmol/l) (45). Aplikace stabilního kapalného glukagonu v dávce 150 µg pomocí pera G-pen Mini (Xeris) prokázalo u 20 dospělých pacientů s DM1T léčených inzulínovou pumpou dobrou efektivitu v prevenci či léčbě nejen mírných, ale i středně těžkých hypoglykemií (46) a při zvládání hypoglykemií souvisejících s fyzickou aktivitou se jevila účinnější než redukce dávek inzulínu a také snižovala riziko hyperglykemie po cvičení v porovnání s p.o. příjmem sacharidů (47). Strategie minidávek glukagonu v léčbě a prevenci hypoglykemií zatím není v klinické praxi běžně využívána, k jejímu zavedení bude třeba ověření v dalších klinických studiích.

## Glukagonové preparáty v testovací fázi

### Dasiglukagon

Dasiglukagon je analog humánního glukagonu, který se vyznačuje lepší stabilitou a nižší tendencí vytvářet fibrily ve vodném roztoku. U pacientů s DM1T s plazmatickou glykemií ~ 3 mmol/l se vzestup glykemie

po jeho podání odvíjel od výše podané dávky a dosahoval maxima za 35 minut (s poločasem dasiglukagonu přibližně 30 minut), v porovnání s lyofilizovaným glukagonem, který dosahuje maximální koncentraci glukózy za 20 minut (a kratším poločasem). Po podání 0,3 mg a 0,6 mg dasiglukagonu došlo ke zvýšení koncentrace glukózy v krvi  $\geq 3,9$  mmol/l za 6–10 minut, což je srovnatelné s použitím lyofilizovaného glukagonu v GlukaGenu v dávce 0,5 mg a 1 mg (48).

Ve 3. fázi klinických studií došlo (u 168 pacientů s DM1T po indukované hypoglykémii) k úpravě glykemie do 10 minut po podání 0,6 mg dasiglukaginu u 65 % z nich (v porovnání s 49 % po podání GlukaGenu) a do 15 minut u 99 % (vs. 95 %). Incidence nežádoucích účinků (nauzea, zvracení) byla srovnatelná (49).

V randomizované dvojité zaslepené studii u 17 dospělých pacientů s diabetem vedlo s.c. podání dasiglukagonu v minidávkách od 0,03 mg do plné 0,6 mg dávky k rychlému vzestupu glykemie v závislosti na dávce jak při hypoglykémii, tak v době euglykemie. K obnově glykemie ( $\geq 3,9$  mmol/l) došlo po podání 0,03 a 0,08 mg dasiglukagonu za 14 a 10 minut. S ohledem na lepší farmakodynamický profil (dřívější a větší glykemická odpověď i v nízkých dávkách) a možnost titrace jej bude možné využít i v duálních hormonálních pumpách (50).

### Biochaperone Glucagon

Biochaperony jsou polymery, oligomery a organické sloučeniny, které mohou s glukagonem tvořit komplexy, které jej chrání před degradací a tvorbou fibril, a zlepšují tak jeho stabilitu ve vodném roztoku. Mohou však také měnit jeho farmakokinetické vlastnosti a ovlivnit farmakodynamiku (14).

První studie s těmito formulami se stabilním kapalným glukagonem prokázaly u pacientů s DM1T a inzulinem indukovanou hypoglykemií dobrou efektivitu, i když s o něco pomalejším účinkem při porovnání s lyofilizovaným glukagonem (GlukaGen). K vzestupu koncentrace glukózy v krvi  $\geq 3,9$  mmol/l došlo při použití biochaperonů glukagonu za  $11,5 \pm 5$  min a  $10 \pm 3,5$  min vs.  $7,3 \pm 1,8$  min při použití GlukaGenu ( $p < 0,001$ ) (51, 52).

### Závěr

Na světovém trhu se aktuálně objevují dva nové glukagonové preparáty. Jeden v injekční podobě (Gvoke HypoPen) ve formě již továrně připraveného stabilního roztoku, u kterého odpadají kroky spojené s rozpouštěním prášku a jehož farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti jsou obdobné, jako u nám známého Glucagen Hypo Kitu. Druhý preparát (Baqsimi) je určen pro nazální aplikaci a jeho podání je jednoduché a rychlejší než obě injekční formule, tento preparát je již dostupný i v ČR. Ve studiích byla prokázána jeho farmakodynamická a farmakokinetická noninferiorita vůči injekční formě. K obvyklým nežádoucím účinkům podání glukagonu (nauzea a zvracení) u inhalační formy přibyla bolest hlavy a lokální dráždění nosní sliznice, u stabilního kapalného glukagonu lokální kožní projevy. Aktuálně se testují další dvě nové formule glukagonu v kapalně podobě, u kterých se lokální iritační příznaky neobjevují. Stabilní kapalný glukagon v malých dávkách je testován i v léčbě mírné hypoglykemie, event. jejich prevenci a dále pro nižší riziko ucpání katétru v duálních hormonálních pumpách.