

# Glucagon

---

- Beschreibung:** Polypeptidhormon, 29 AS, MG 3482.83 Dalton.  
CAS – 16941-32-5.  
Definition und Herkunft (vgl. Pharmacopöe): Tierpankreas-Extrakt (Rind, Schwein)! Zusammensetzung human vs. tierisch; gentechnologisch aus Hefezellen.  
Weisses oder wenig gefärbtes, nahezu geschmackloses, feines Pulver. Praktisch unlöslich im Wasser. Löslich in verdünnten Alkalien und Säuren. Praktisch unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Aufbewahrung in luftdichten Kontainern bei Temperaturen unter 8°C (11).  
Glucagon ist als Monographie in der Ph. Eur. aufgeführt.
- Primäre Wirkungen:** Erhöhung der Blutglucose (Stimulierung der Gluconeogenese, Glycogenolyse).  
Pos. inotrop, pos. chronotrop, (betarezeptorunabhängig).
- Indikationen: (als Antidot)** Vergiftungen mit: Betablocker (5,1), Ca-Kanalblocker, oralen Antidiabetika. In Einzelfällen bei schweren kardioinstabilen Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva.
- Verfügbarkeit:** Spitalapotheken (Schweizerische Antidotliste: Grundsortiment für Spitäler)

## Physiologie:

Es wird im Pankreas in den alpha-Zellen gebildet. Insulin und Somatostatin bewirken eine Hemmung der Ausschüttung. Stress, Hunger, Hypoglykämie, Sympatikerregung ( $\beta_2$ -Rezeptoren) führen zu einer Mobilisation von Glucagon und somit zur Gluconeogenese, Lipolyse und Glycogenolyse (7).

## Pharmakodynamik:

Glucagon bindet an der äusseren Zellmembran an einen 60 kDa Glycoproteinrezeptor (Beta-Rezeptoren-unabhängig). Die Aktivierung dieses Rezeptors führt über das  $G_s$  Protein in der Zelle zur Stimulation der Adenylcyclase, welche die Umwandlung von intrazellulärer ATP zu cyklischem AMP stimuliert (vor allem in der Leber, im Fettgewebe und im Herzmuskel). cAMP beschleunigt die Phosphorylierung der L-Typ-Ca-Kanäle, weshalb es zu einem vermehrten Ca-Einstrom in die Zelle kommt (6). Erhöhte intrazelluläre Ca-Konzentrationen führen zu einer Zunahme der Kontraktilität der Herzmuskelzelle (inotroper Effekt). Die hohe Dichte von L-/T-Typ- Ca-Kanälen in den Purkinje- und sinoatrialen Zellen erklärt möglicherweise den positiven chronotropen Effekt. Die Wirkungsweise wird von der Menge des zirkulierenden ionisierten Calciums

und dem Grad der Herzinsuffizienz beeinflusst (3). Eine Hyper-/Hypokalzämie verhindert den maximal möglichen chronotropen Effekt.

Die exogene Gabe bewirkt eine Verbesserung der Myokardfunktion und eine Herzfrequenzsteigerung, verursacht aber kaum Dysrhythmien (3).

Die Wirkung von Glucagon ist umso geringer je ausgeprägter eine vorbestehende Herzinsuffizienz (3,4) ist und sie ist abhängig von einer normalen Calciumhomöostase.

Glucagon bewirkt ausserdem die Relaxierung der glatten Muskulatur im unteren Oesophagusphinkter und im übrigen gastrointestinalen Trakt (3, 7).

### **Pharmakokinetik:**

Relative Bioverfügbarkeit bei intranasaler und i.m. Gabe ca 30% (11). Verteilungsvolumen 0.19 - 0.25 L/kg (12). Wirkungseintritt nach i.v. Gabe (0.2 - 0.5 mg): 1 Min., Wirkungsdauer ca. 5-20 Min.; Wirkungseintritt nach i.m. Gabe (1-2 mg): nach 5 - 15 Min., Wirkungsdauer ca. 10 - 40 Min. (13). Elimination vorwiegend über die Leber, Niere und das Plasma (10). Die Eliminations-HWZ im Plasma beträgt 3-6 Min. (proteolytische Enzyme).

### **Anwendung als Antidot:**

Erwachsene: initial 50 µg/kg Körpergewicht i.v. (max. 5-10 mg) über 15 Min. in 5% Glucose, gefolgt von einer Dauerinfusion von 2-5 mg/h.

Kinder: initial 50-150 µg/kg i.v über 15 Min., gefolgt von einer Dauerinfusion von 50 µg/kg/h. Klinisch kontrollieren, bei einer Besserung der Symptomatik die Dosis langsam ausschleichen (bis 48 h werden mit wenig Nebenwirkungen ertragen).

### **Unerwünschte Wirkungen von Glucagon:**

Nausea, Erbrechen, Hyperglykämie, Hypokaliämie, muskuläre Schwäche, generalisierte allerg. Reaktionen (Produkt wird aus Rind/Schweinepankreas gewonnen oder biotechnologisch aus Hefezellen), arterielle Hypertonie (Katecholaminausschüttung, Cave: Phäochromozytom).

Bei fehlender Glykogenreserve ist keine Wirkung auf eine Glukosefreisetzung zu erwarten (Alkoholismus, Mangelernährung, Fasten).

### **Interaktionen:**

Insulin: Antagonisiert die Glucagonwirkung.

### **Produkte in der Schweiz:**

GlucaGen Novo Nordisk®, NOVO NORDISK, 1 Ampulle zu 1mg und Injektionsspritze Aqua ad iniectabile 1ml als Lösungsmittel. Packungsgrössen: 1 und 10 Ampullen.

## Referenzen:

1. Love JN, Howell JM. Glucagon therapy in the treatment of symptomatic bradycardia. *Ann Emerg Med* 1997, 29, 181-3.
2. Pollack CV Jr. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med* 1993, 11, 195-205.
3. Farah A. Glucagon and the circulation. *Pharmacol Rev* 1983, 35, 181-217.
4. Gold HK et al. Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenylyl cyclase. *J Clin Invest* 1970; 49, 999-1006.
5. Chernow B et al. Glucagon: endocrine effects and calcium involvement in cardiovascular actions in dogs. *Circ Shock* 1986; 19, 393-407.
6. Méry PF et al. Glucagon stimulates the cardiac Ca<sup>2+</sup> current by activation of adenylyl cyclase and inhibition of phosphodiesterase. *Nature* 1990, 345, 158-61.
7. Thoma M. Use of glucagon for removal of an orogastric lavage tube. *Am J Emerg Med* 1995, 13, 219-22.
8. Hasselblatt A, Panten U. Glucosestoffwechsel. In: Forth N et al. (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (8. Auflage), Urban und Fischer, München 2001, p 668-70.
9. Ellenhorn MJ (ed.). *Ellenhorn's Medical Toxicology*. (2nd ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p 98-9.
10. Davis S, Granner D. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman JG et al (eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (9th ed.), McGraw-Hill, New-York 1996, p 1511-12
11. Parfitt K (ed.). *Martindale. The Complete Drug Reference* (32th ed.). Pharmaceutical Press, London 1999.
12. Toll LL, Hurlbut KM (eds.): *Poisindex® System*. Micromedex Inc., Englewood 2001.
13. *Arzneimittelkompendium der Schweiz* 2001. Documed AG, Basel, 2000.