



FIRST FACULTY OF MEDICINE  
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

# Technologie pro léčbu inzulínem

Anna Holubová  
[holubann@gmail.com](mailto:holubann@gmail.com)

Centrum podpory aplikačních výstupů a  
spin-off firem  
1. LF UK

Pokročilé technologie v diabetologii  
Zimní semestr 2016/17



# Jaká je role inzulínu v lidském těle?





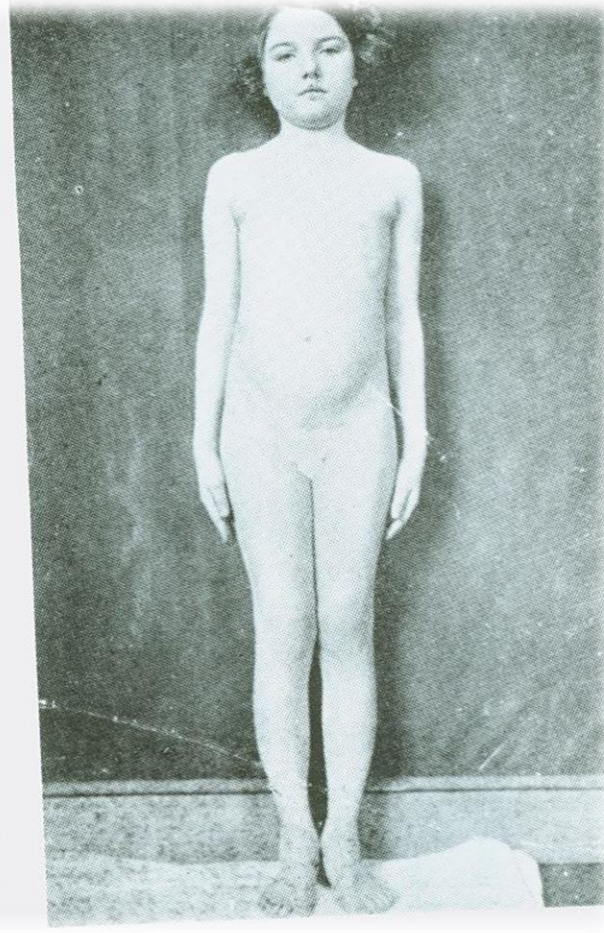
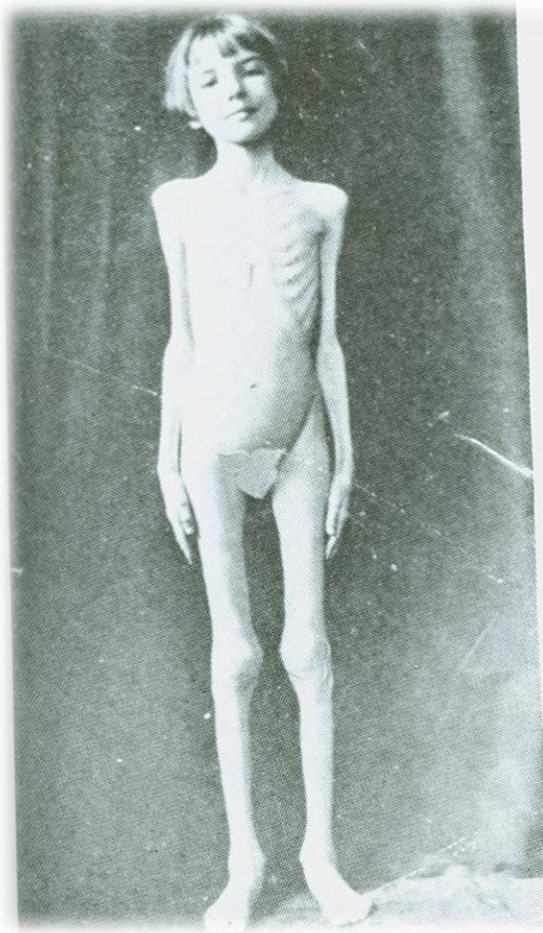
# Historie aplikace inzulínu

- **1922:** První injekční aplikace inzulínu 14-ti letému diabetikovi 1. typu Leonardu Thompsonovi (diagnostikován r. 1919)
    - *5ml* v 11 hodin
    - *20ml* v 17 hodin
    - *2x 10ml* injekce násl. den
- ➔ rapidní zlepšení zdravotního stavu - pacient přežil dalších 13 let





## Neléčený vs. Léčený diabetes

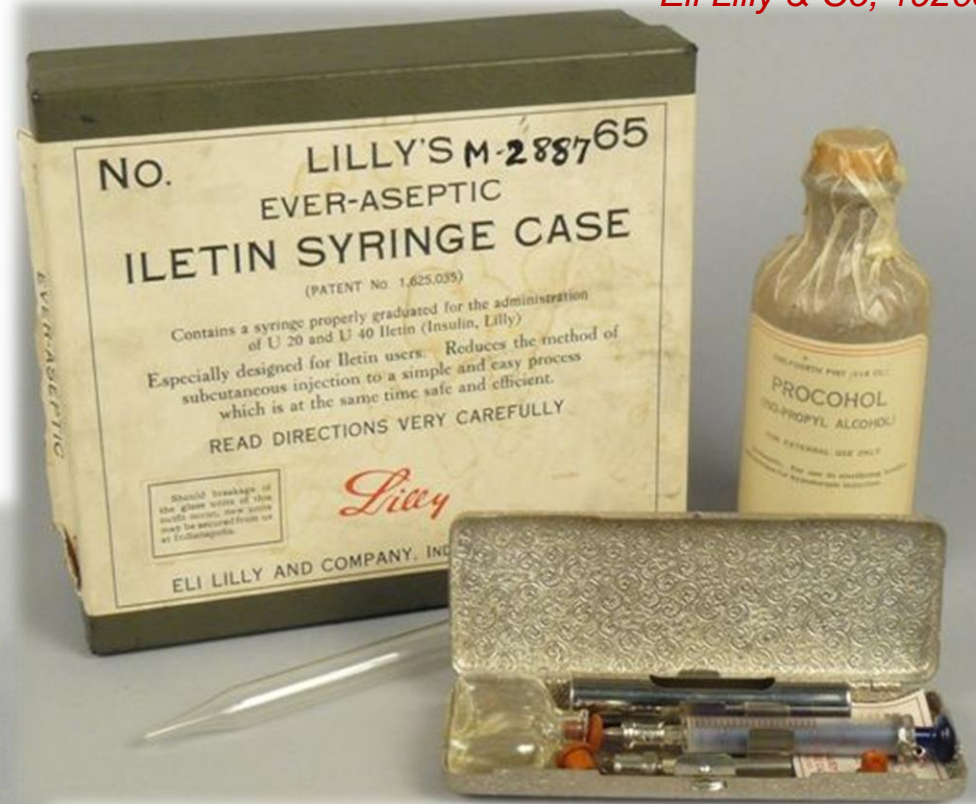




## Počátky injekční aplikace inzulínu

- **První injekce**
  - Intramuskulární, 2x denně, 5-18ml
- **Stříkačky**
  - skleněné tělo a silná kovová jehla
- **Jehly**
  - sterilizace pro opakované použití (vyvařování)
  - broušení kuchyňským brouskem

*Eli Lilly & Co, 1920s*



*Becton, Dickinson & Co*



# Počátky injekční aplikace inzulínu

- **Novo Syringe**
  - **1925: Harald Pedersen** sestrojil speciální injekci pro snadné dávkování inzulínu
  - Přesné dávkování, pacienti si mohou aplikovat inzulín sami





# mezitím v oblasti výzkumu inzulínu...

- **30. léta:** efekt inzulínu je příliš rychlý – hledaly se možnosti zpomalení jeho účinku
- **1935 - Thorvald and Harald Pedersen** (*Novo Therapeutisk Laboratorium*): **insulin + adrenalin** -> staženo z trhu, produkt nedosahoval požadovaného efektu
- **1936 – Hagedorn a Norman Jensen** (*Nordisk Insulinlaboratorium*): **insulin + protamine**
  - Nevýhoda – pacienti museli užívat neutralizační roztok před jeho použitím

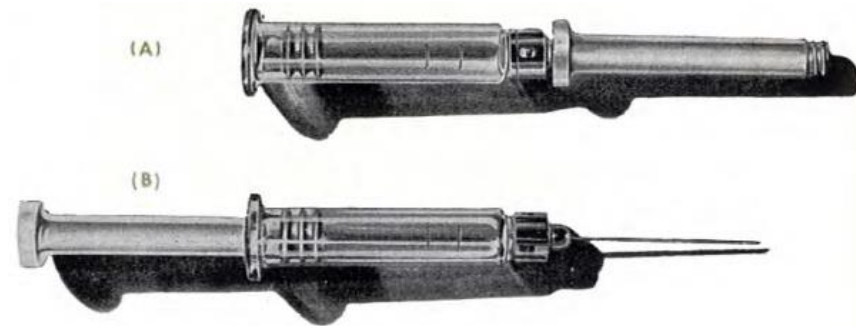


řešení: Kanadáné **D A Scott and A M Fisher**:  
**zinc-protamine-insulin** (ZPI)



# Jednorázové injekce - skleněné

- **Hypak™**
  - první skleněné injekce na jedno použití (*Becton, Dickinson & Co.*), původně pro léčbu dětské obrny







# Plastové injekce

- **Monoject™** (Roehr Products Inc.)
  - 1955 – celoplastové injekce
  - Od pol. 60. let rozšíření plastových jednorázových injekcí i mezi ostatními výrobci
  - Méně bolestivá aplikace
  - Dávkování s přesností 0,5-1IU (vs. Klasické stříkačky  $\pm 2IU$ )



„Inzulínka“





## mezitím v oblasti výzkumu inzulínu...

- 1960: Americká studie ukázala, že všichni pacienti s diabetem si během léčby vytvářejí protilátky proti inzulínu a postupem času zvyšují dávky kvůli malé účinnosti
- U některých pacientů se navíc objevovala alergie
- -> důvodem byly nečistoty v inzulínu -> výrobci se tedy snažili extrahovat z prasečích slinivek co nejčistší formu inzulínu, čímž se tento negativní efekt následně daří částečně potlačit



## mezitím v oblasti výzkumu inzulínu...

- **1982:** společnost **Novo** jako první vyrábí **lidský inzulín přeměnou prasečího inzulínu** (výměnou jediné aminokyseliny v molekule prasečího inzulínu) -> výrazné snížení tvorby protilátek a vzniku alergií
- **1987:** Genetické inženýrství -> Novo přichází s produkcí lidského inzulínu **genetickou modifikací kvasinek**





# Inzulínová pera

- **Novopen** (*Novo Therapeutisk Laboratorium, 1985*)
  - Vyměnitelná cartridge s inzulínem
  - 1 klik/1IU
  - Krátká a tenká jehla



1989:



- **Insuject** (*Nordisk Insulinlaboratorium, 1986*)





# 30 let vývoje

NovoPen



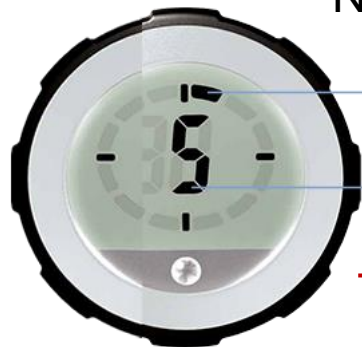
NovoPen 3



NovoPen 4



NovoPen 5



• **Time elapsed**

Each segment represents an hour since the last dose

• **Last dose volume**

Records the last insulin dose in units





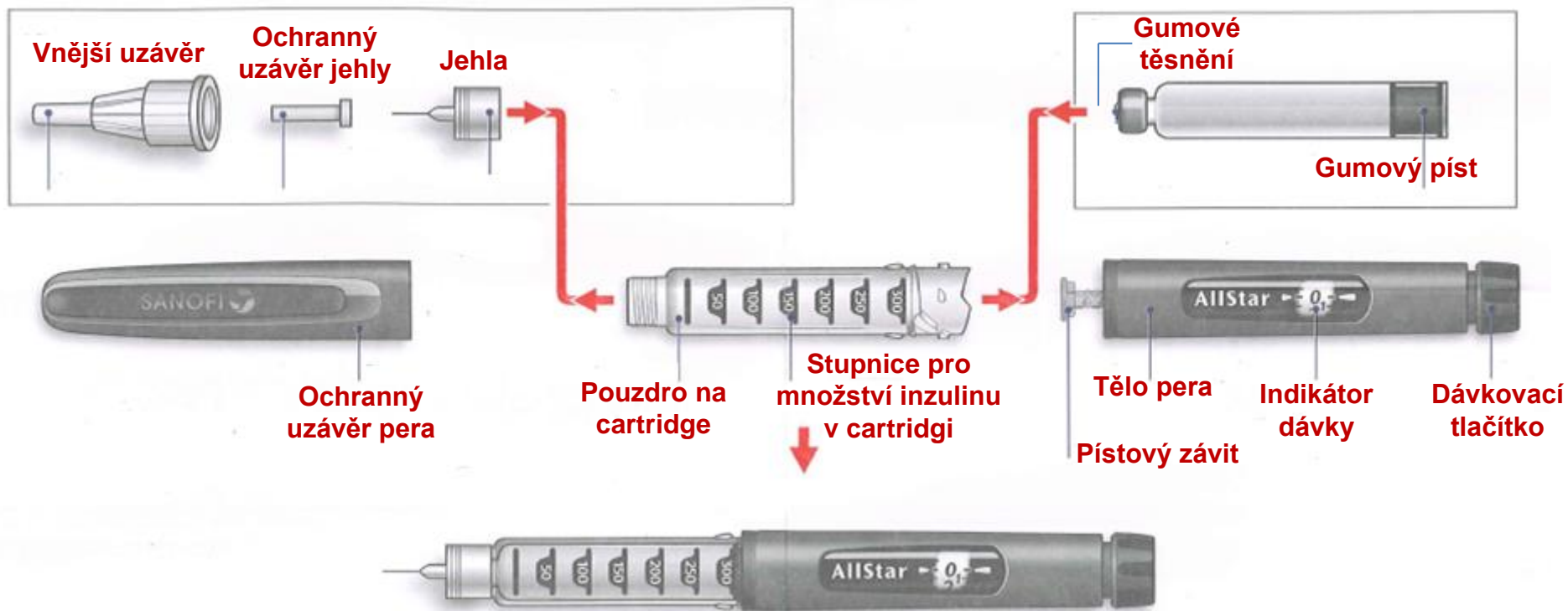
# Předplněná jednorázová pera

- Balení s 5-ti předplněnými perami
- **Výhoda:** při poškození pera má pacient další při ruce, nemusí se starat o výměnu cartridge
- **Nevýhoda:** velikost (cestování, místo v ledničce), odpad





# Popis inzulinového pera





# Parametry

- **Tělo**
  - Velikost
  - Tvar – ergonomie
  - Váha – závisí na materiálu (kov, plast), velikosti cartridge,...
  - Závit musí být stabilní a něco vydržet – nutno zachovat precizní dávkování!
  - Pero by mělo vydržet pády







# Parametry

- **Jehla**

- Délka – variabilní pro uspokojení potřeb každého uživatele – dítě/dospělý, hubený/obézní
- Tloušťka – co nejtenčí, ale aby vydržela
- Ostrost – co nejostřejší pro snížení bolestivosti vpichu
- Ergonomie, tvar – pro snadné nasazování na pero, stabilní závit



novofine®



NovoFine® Plus



novofine® Autocover®



NovoTwist®



- dosažení co nejméně bolestivého vpichu **x ALE** nevhodné pro vícenásobné používání! Velmi rychle se otupí!
- pacienti jehly příliš často nevyměňují, většinou až s výměnou nové cartridge (dny až týdny)

Nová jehla



Po 1. použití



Po 2. použití



Po 6. použití



Tradiční kovová jehla  
pro opakované použití



„Jednorázová“ jehla do  
inzulínového pera



# Praktická instruktáž





FIRST FACULTY OF MEDICINE  
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Další vychytávky...



## Pero s pamětí

- Pacienti často zapomínají, zda si vůbec aplikovali inzulin  
→ Vynechání dávky X předávkování



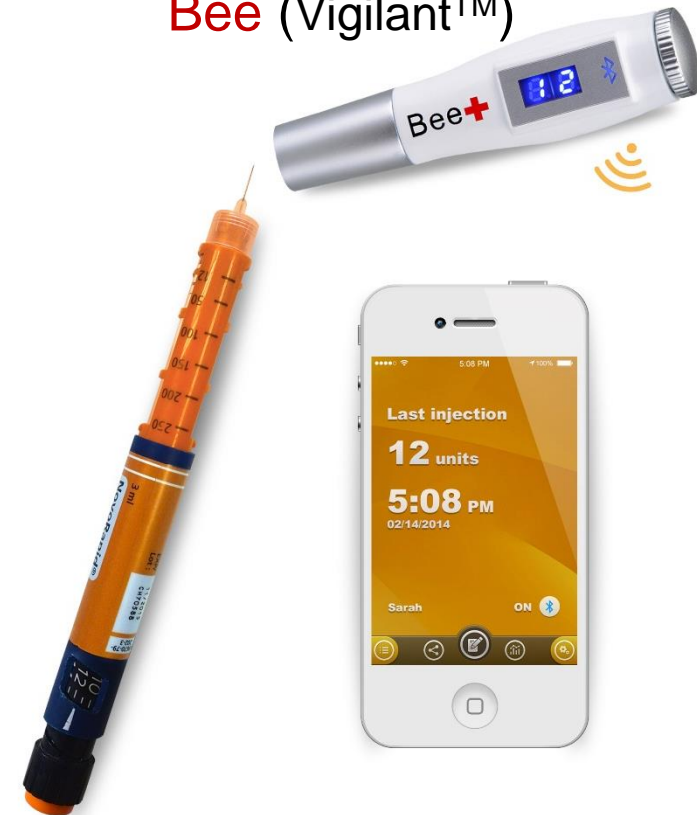


# Pera s Bluetooth

InPen (Eli Lilly)



Bee (Vigilant™)





# Alternativy pro zrakové postižené

- Velký displej
- Zvukové efekty – hlasité cvakání





## Alternativy pro děti

- Dávkování po ½ IU
- Poutavý design
- Obrázky, nálepky







# Alternativy pro pacienty s fóbií z jehel

- **Insujet** – tryskový aplikátor
  - inzulín proniká do podkoží pod vysokým tlakem pomocí trysky s průměrem 0,15 mm
- **NovoPen PenMate** – jehla je zakryta speciálním pouzdem a zavádí se přes přídatné tlačítko



*insujet*



*NovoPen 3 PenMate*

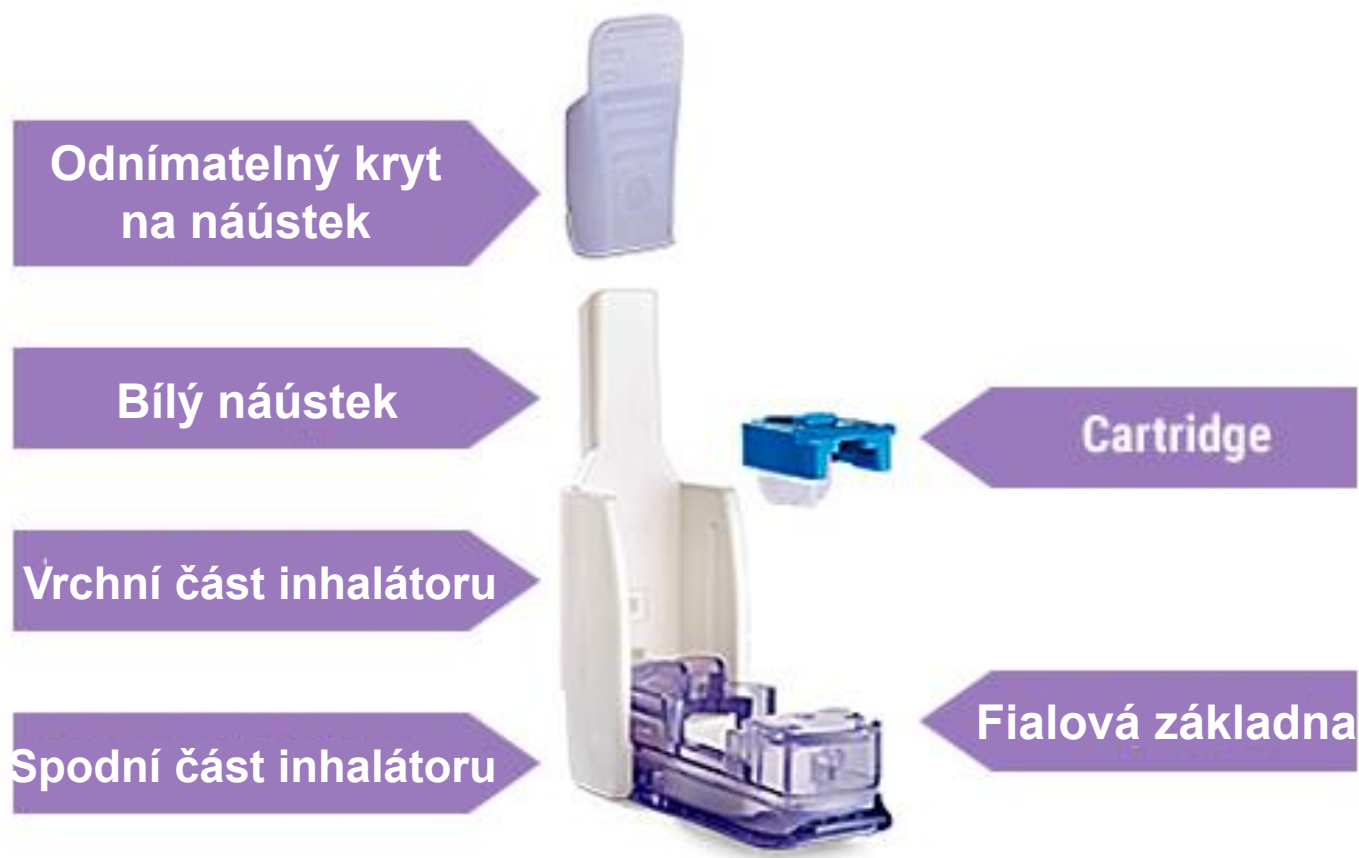
# Inhalační dávkováče

- **Afrezza**
  - Zejména pro T2D
  - Inhalace a vstřebávání skrz plíce POUZE **krátkodobě působícího inzulínu v prášku** pro pokrytí potřeby během jídla (u T1D nutno kombinovat s dlouhodobě působícím inzulínem subkutánně)
  - 3 druhy cartridge: 4, 8, 12 IU – jejich kombinací se vytvoří požadovaná dávka inzulínu



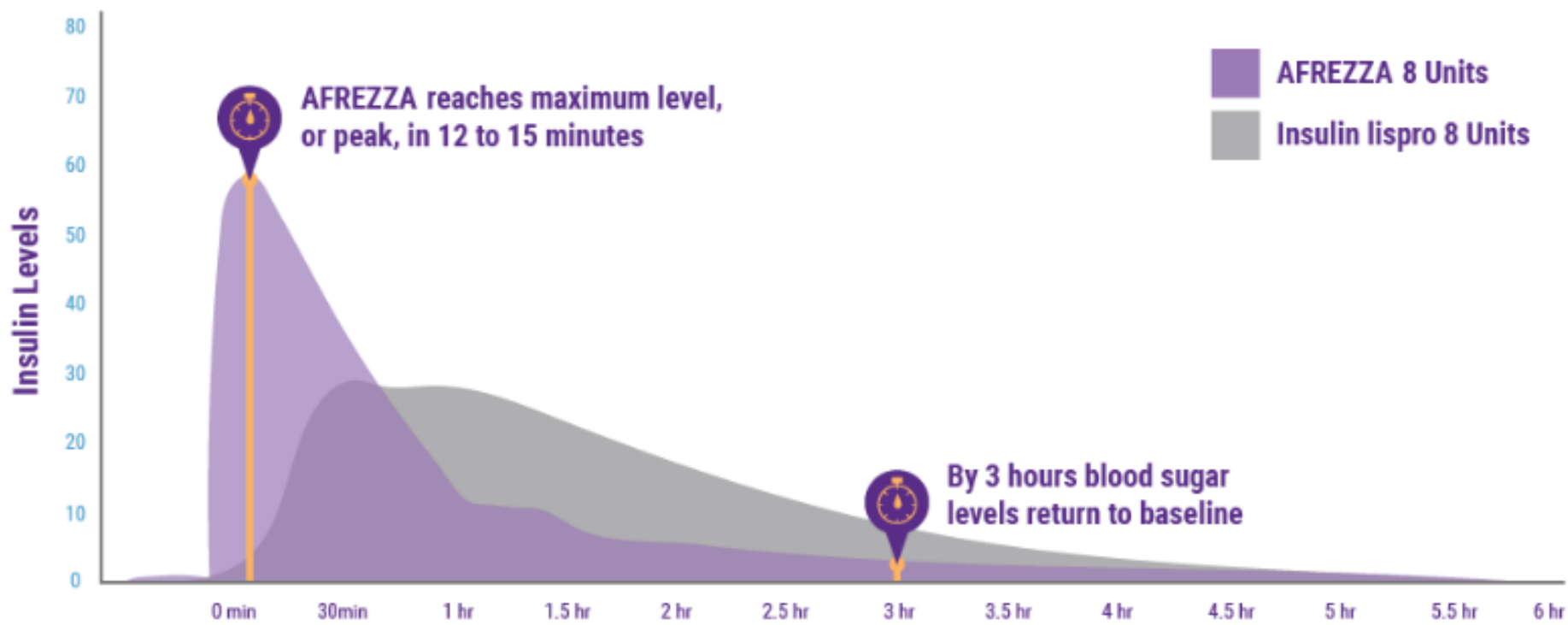


# Inhalační dávkovače





# Inhalační dávkovače - kinetika





# Inhalační dávkače

- **Kontraindikace**
  - Astma, COPD
  - Nevhodné pro kuřáky a osoby mladší 18ti let
- **Vedlejší účinky**
  - Akutní plicní komplikace jako bronchospasma (zúžení průdušek bronchů)
  - Snížení funkce plic
  - Rakovina plic
  - Silná alergická reakce
  - Selhání srdce (v kombinaci s TZD - thiazolidindiony)



# Léčba inzulínovou pumpou CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)





# Historie

- **1963: Arnold Kadish** sestrojil první „mobilní“ inzulínovou pumpu
- Dodávala inzulín i glukagon
- Nikdy nedošlo k její komercializaci





# Historie

- 70. léta: **AutoSyringe**
  - Dean Kamen (...mj. vynálezce vozítka segway)
  - Insulínová pumpa použitelnější pro praxi







# Historie

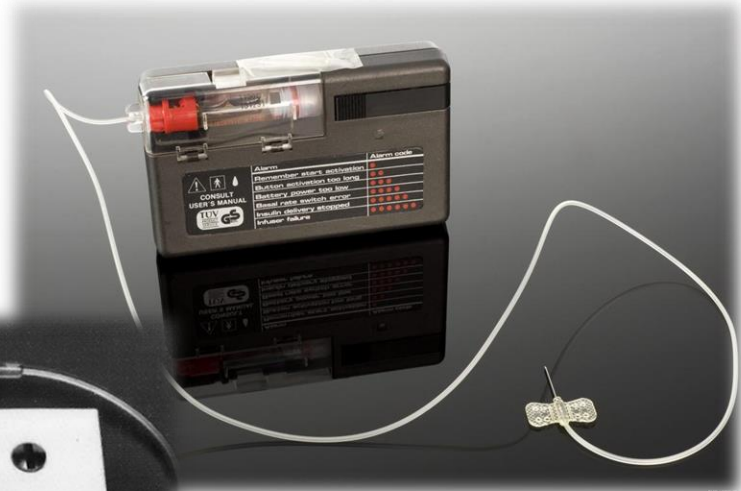
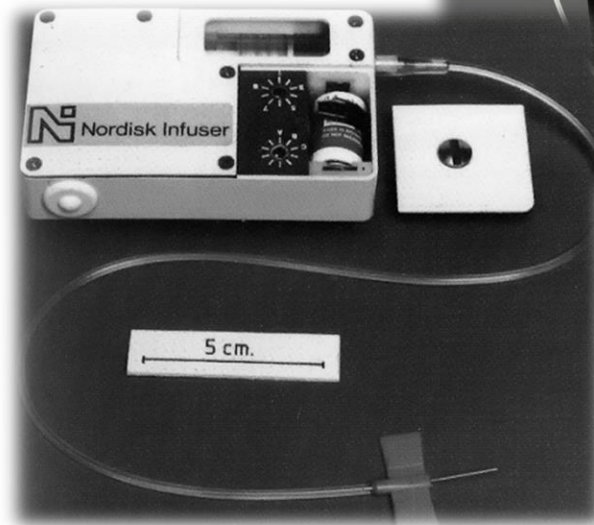
- **1978: Mill Hill Infuser**
  - Dr John Pickup
  - Použití CSII v praxi
  - 159g, 14,5 x 2,2 x 4,2cm
  - Plastový zásobník 2ml
  - 2 režimy (2 rychlosti):
    - Bazál: 47 $\mu$ l/h
    - Boluso-bazál: 375 $\mu$ l/h (aktivace 15-30min před jídlem tlačítkem, trvání 17 minut)
  - Pro pokrytí individuálních potřeb se inzulín (Actrapid) ředil fyziolog. roztokem v různých poměrech -> možno nastavit rozmezí bazálu 0,9 – 3,2 IU/h





# Historie

- **1983: Nordisk Infuser**
  - Menší, praktičtější, pohodlnější a bezpečnější



*... a tak začal od pol. 80. let rapidní vývoj a distribuce po celém světě*



FIRST FACULTY OF MEDICINE  
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

# Inzulínové pumpy dnes

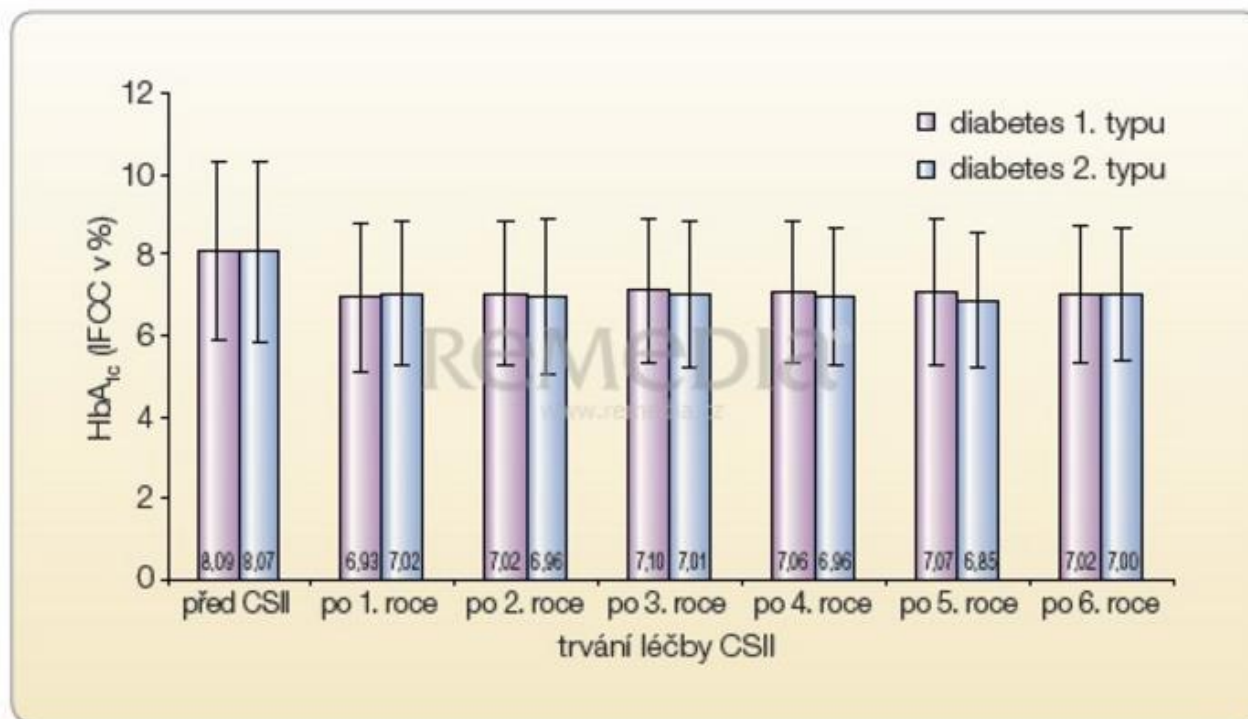


# Inzulínová pumpa

- Řada studií prokázala zlepšení kompenzace po nasazení CSII (snížení HbA1c, bez nárůstu hypoglykémí)
- Drahé: cena jedné pumpy cca 100tis. Kč
- V ČR z uživatelů pumpy:
  - 90% pacientů s T1DM
  - 10% T2DM
- Mohou předepsat pouze specializovaná diabetologická centra
  - Pacient spolupracuje a přesto nedosahuje uspokojivé kompenzace



# Inzulínová pumpa



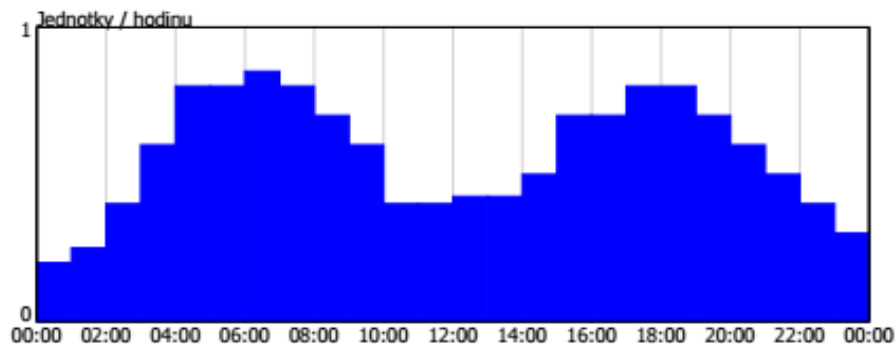
Graf 2 Kompenzace pacientů s inzulínovou pumpou. Zdroj: Registr inzulínových pump v České republice, Jankovec Z., 2013. CSII – kontinuální subkutánní infuze inzulínu (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin



# Inzulínová pumpa - režimy

- Stále mluvíme o bazálním dávkování a bolusech
- Z hlediska druhu inzulínu v nich (oproti MDI) není rozdíl
- Používá se ten samý „rychlý“ inzulín
- Bazál – mikrodávky inzulínu, které pumpa dávkuje automaticky cca co 2-3 minuty
  - Pacient si na pumpě nastaví daný profil dávek po hodině – tj. kolik inzulínu má pumpa vydávkovat za danou hodinu

Standardní profil (Aktivní)



*Příklad bazálního profilu pacienta s T1D*

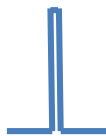
Standardní							
24 hod celkem				13,65 J			
Poslední úprava				Žádná data			
Profily							
00:00	0,2	01:00	0,25	02:00	0,4	03:00	0,6
04:00	0,8	05:00	0,8	06:00	0,85	07:00	0,8
08:00	0,7	09:00	0,6	10:00	0,4	11:00	0,4
12:00	0,42	13:00	0,42	14:00	0,5	15:00	0,7
16:00	0,7	17:00	0,8	19:00	0,7	20:00	0,6
21:00	0,5	22:00	0,4	23:00	0,3		



# Inzulínová pumpa - režimy

- Bolus je pouze jednorázově aplikované větší množství inzulínu
  - Prandiální – na jídlo
  - Korekční – na korekci hyperglykémie
- Pumpy umožňují aplikaci bolusů různým způsobem
  - Normální, klasický bolus – jednorázový
  - Rozložený (square wave)
  - Kombinovaný bolus – kombinace výše uvedených
  - Superbolus – normální bolus, následuje snížení bazálu

NORMÁLNÍ



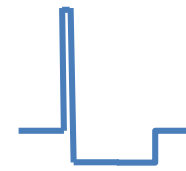
ROZLOŽENÝ



KOMBINOVANÝ

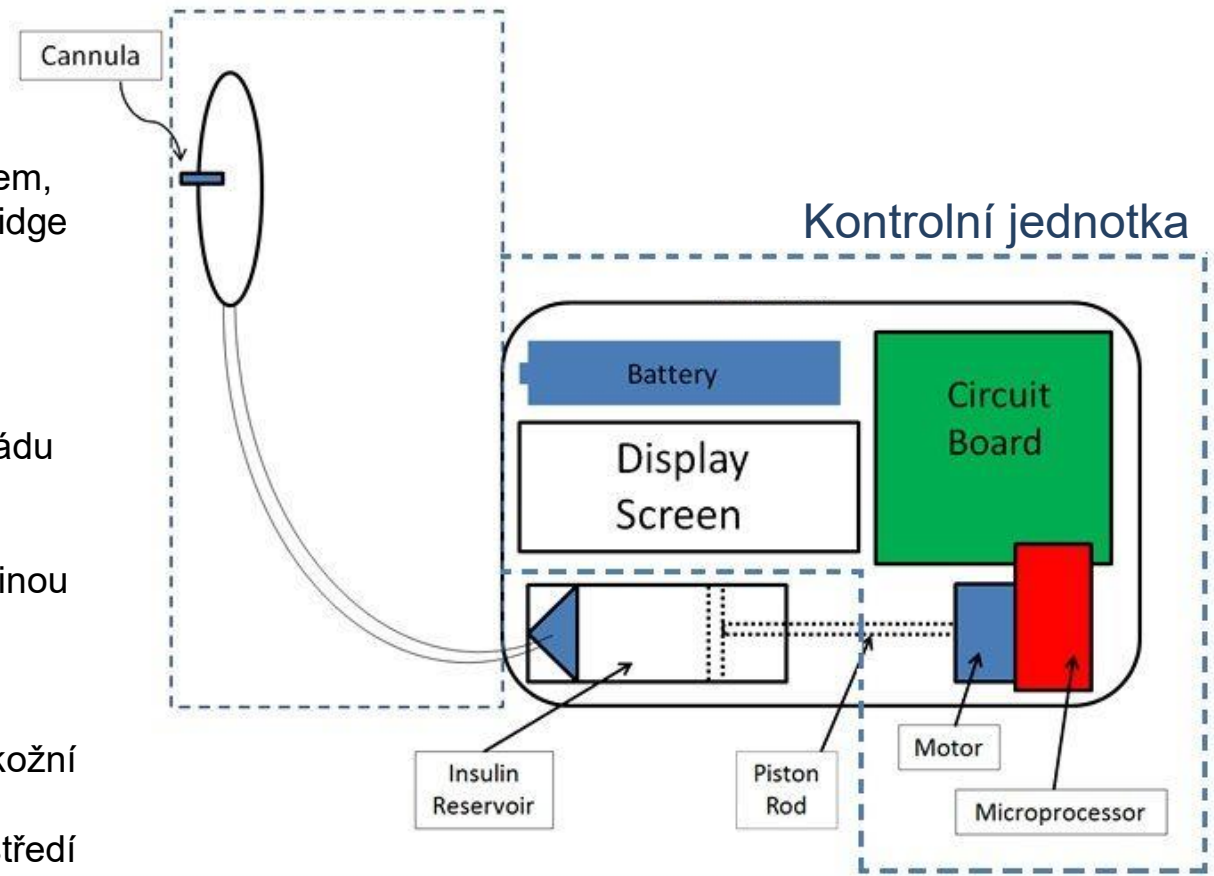


SUPERBOLUS



## Infuzní set

- Krokový motor posouvá pístem, který vytlačuje inzulín z cartridge do infuzního setu
- **Kontrolní jednotka:**
  - Kontrola pozice pístu
  - Dávkování inzulínu v řádu 0.01 IU
- **Rezervoár (cartridge):**
  - Uchovává inzulín, většinou 2-3 ml (200 - 300 IU)
- **Infuzní set:**
  - Kanyla – trubička se zaváděcí jehlou – podkožní zavádění
  - Katétr (hadička) – prostředí pro přenos inzulínu z cartridge do kanyly







# Inzulínové pumpy dostupné v ČR

1. Medtronic (MiniMed 640G)
2. Roche (Accu-chek Insight)
3. Animas Corporation (Animas Vibe)
4. SOOIL (Dana Diabecare R)





# Parametry

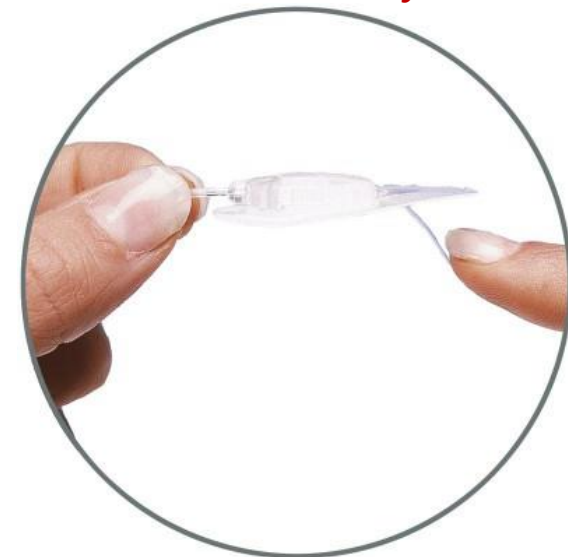
- Hmotnost **63,5g** (Dana) až **122g** (Accu-chek Insight)
- Objem zásobníku **1,6-3ml** (160-300IU)
- Velikost  $\pm 80 \times 50 \times 20$  (Š x V x H, mm)
- Vodotěsnost IPX8 (zaručena ochrana pouze proti krátkodobému a náhodnému kontaktu s vodou – déšť, pot, náhodné ponoření do vany/umyvadla atp.)

- **Kanyla**

– Materiál:

- **Kov** – množství hrazené pojišťovnou není limitováno, nutno častěji přepichovat, pro některé pacienty nepříjemné, ale výhodou je, že se nezalamují
- **Teflon** – počet proplácených kanyl za rok limitován, lepší biokompatibilita, občas se zalamují

*Teflonová kanyla*





## Parametry (Accu-chek)

- **Kanyla**

- Různý sklon a délka

- **Kolmá**

- Kov: 6, 8, 10, 12 mm x 0,36 mm

- Teflon: 8, 10 mm x 0,4 mm

- **Šikmá**

- Teflon: 13, 17 mm x 0,4 mm)



*Šikmá teflonová*



*Kolmá kovová*



*Kolmá teflonová*



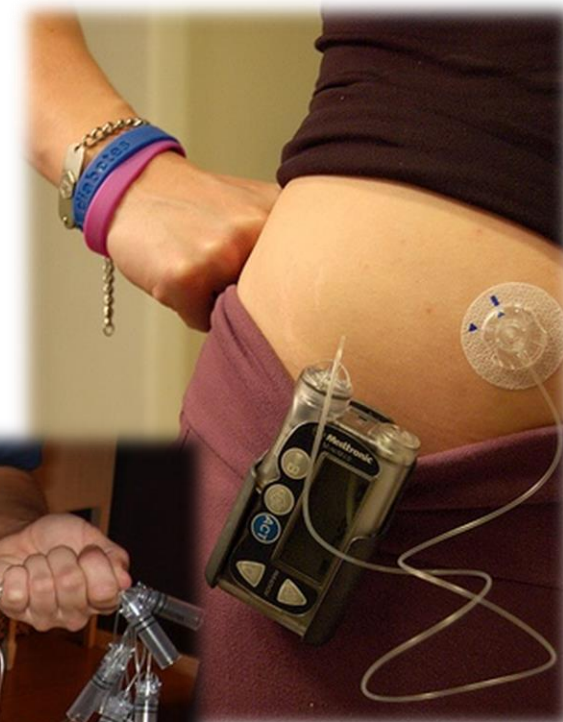
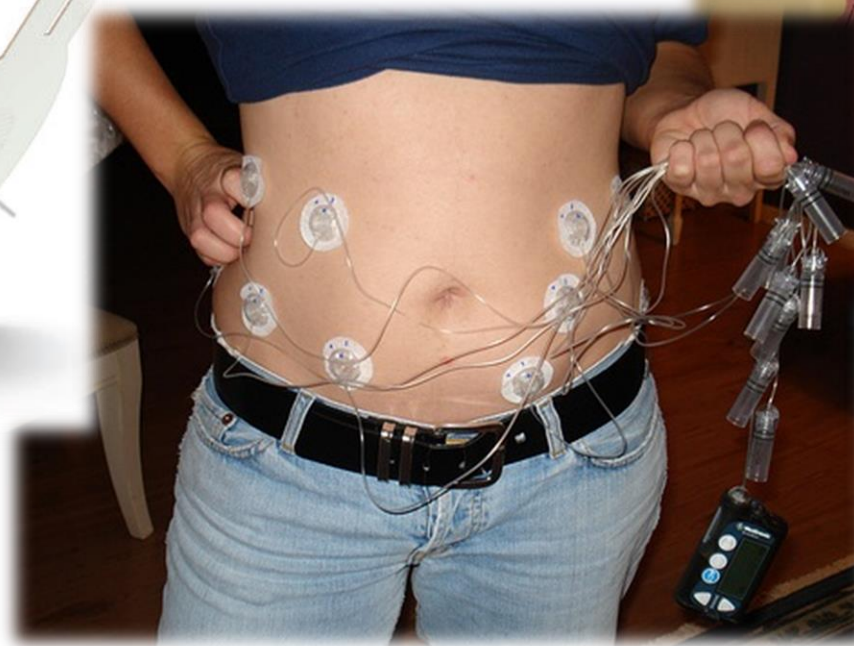


# Parametry

- **Katétr** (hadička)
  - 30, 60, 80, 110 cm (Accu-check)



↑  
**luer**





# Funkce

- Individuální nastavení bazálního profilu + možnost tvorby více profilů
- Různé druhy bolusů (normální, rozložený, kombinovaný,...)
- Dočasná bazální dávka (DBD)
- Nastavení upomínek
- Alarmy
  - chyby, varování
    - Dochází inzulín, slabá baterie, ucpání systému, nenaplněný zásobník,...
    - Pro Accu-chek Combo W1-W10 (warnings - varování), E1-E13 (errors - chyby)
  - Při propojení s CGM navíc alarmy v souvislosti s glykemií – pokles/vzestup/hypo/hyper...



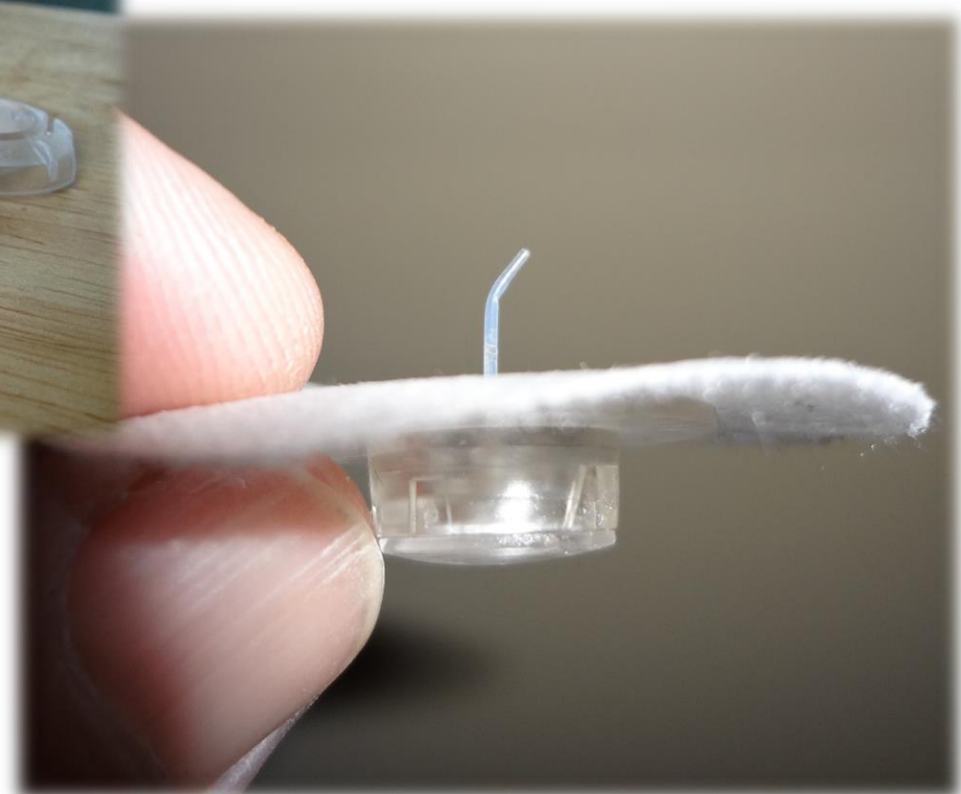
# Funkce

- Bolusový kalkulátor
- Dálkové ovládání přes „data manager“
- Možnost stažení dat do speciálního SW
- Propojení s CGM (Animas, Medtronic)
- Propojení s chytrým telefonem – pouze pumpa Dana Diabecare
- Funkce PLGM (predictive low glucose management) - Medtronic



# Komplikace

[www.insulinindependent.blogspot.com](http://www.insulinindependent.blogspot.com)

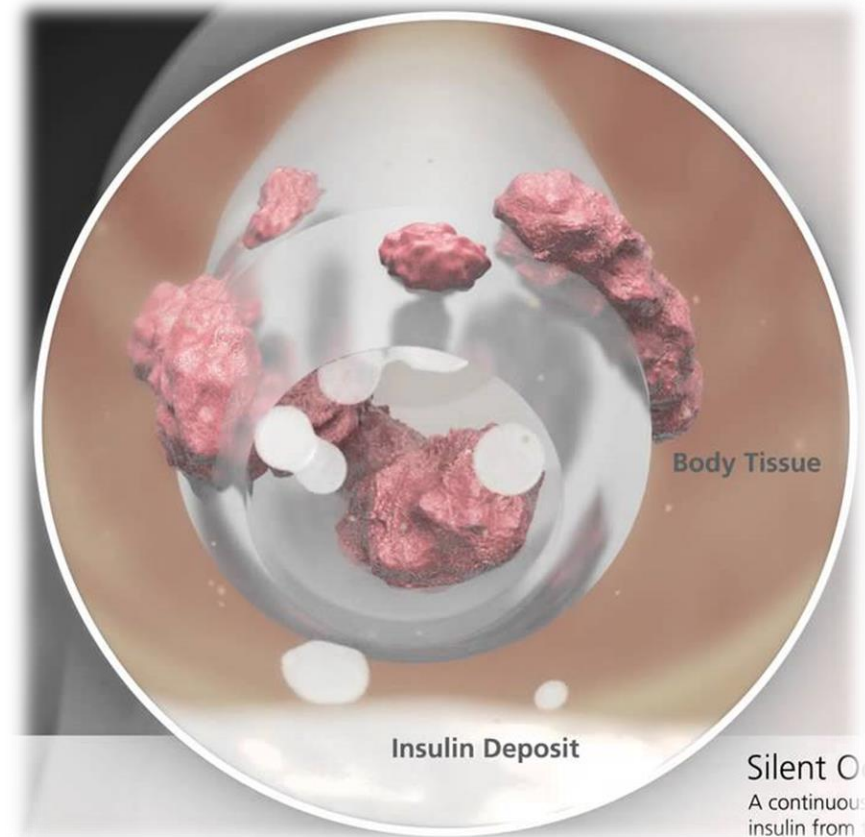




# Komplikace

## Okluze

- Do kanyly vniknou částičky tkáně, krevní elementy atp.
- Inzulín se hromadí před překážkou -> Zvyšuje se tlak v kanyle
- Senzor tlaku hlásí okluzi často velmi pozdě – změny tlaku nejsou příliš patrné

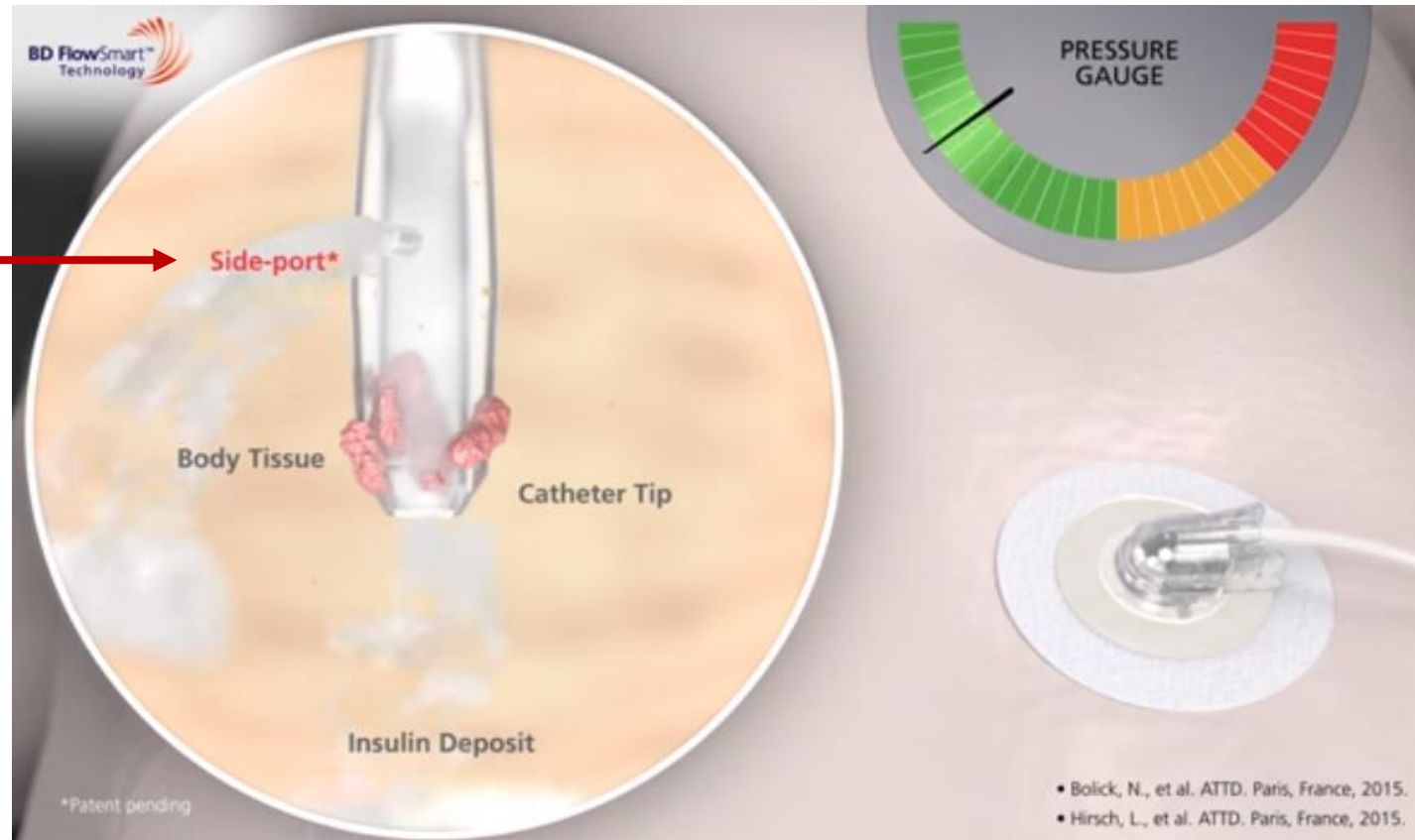






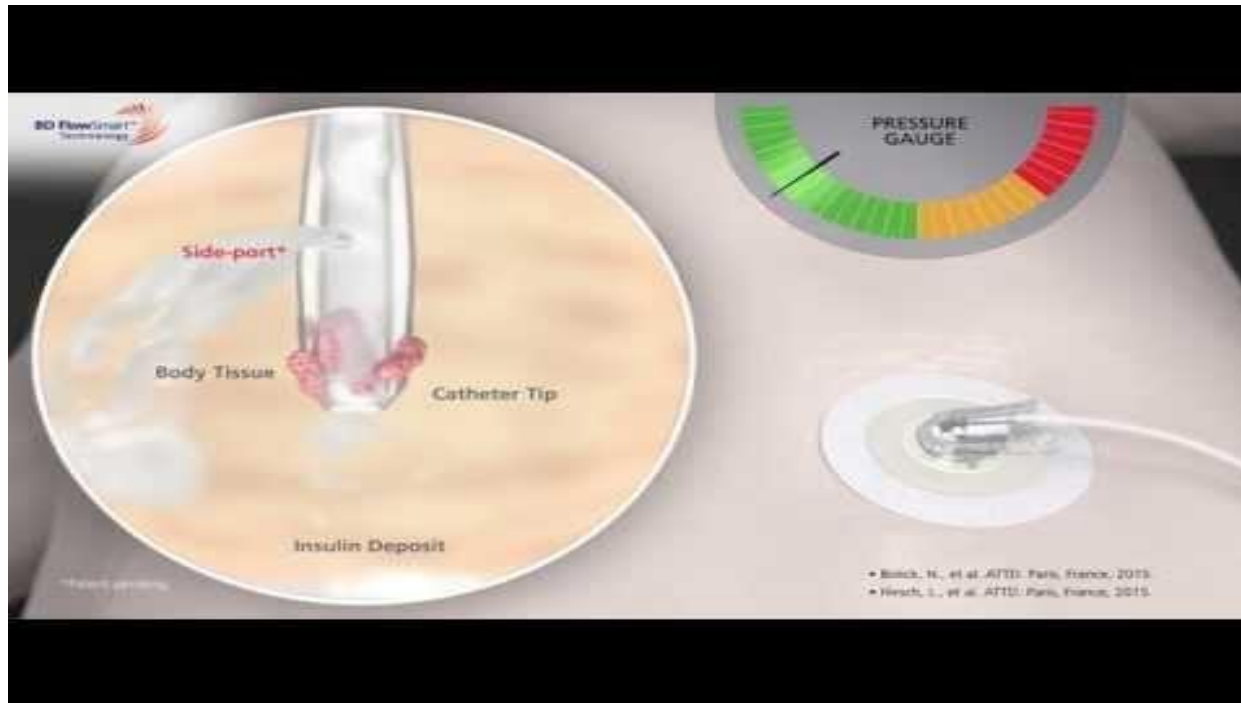
# BD FlowSmart technology

**Postranní port** →  
- umožňuje průtok  
inzulínu v případě  
okluze v kanyle a  
snižuje tlak v  
systému





# FIRST FACULTY OF MEDICINE CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE





## Bubliny v infúzním setu

- Vznik (i u pera)
  - Při plnění zásobníku inzulinem
  - Vniknutí vzduchu skrz píšť
  - Při otřesech, změnách teploty a tlaku





# Bubliny v infúzním setu

- Prevence
  - Plnění zásobníku inzulinem o stejné teplotě, jakou má zásobník (pokožová teplota)
  - Vyklepání již vytvořených bublinek ze zásobníku zpět do lahvičky s inzulinem, případně do infuzního setu a jejich odstranění během plnění setu
  - Nošení pumpy vývodem směrem DOLU



# Nošení inzulinové pumpy





# Vychytávky pro děti

*Lenny* – plyšový lvíček  
na spaní





## „Patch“ pumpy

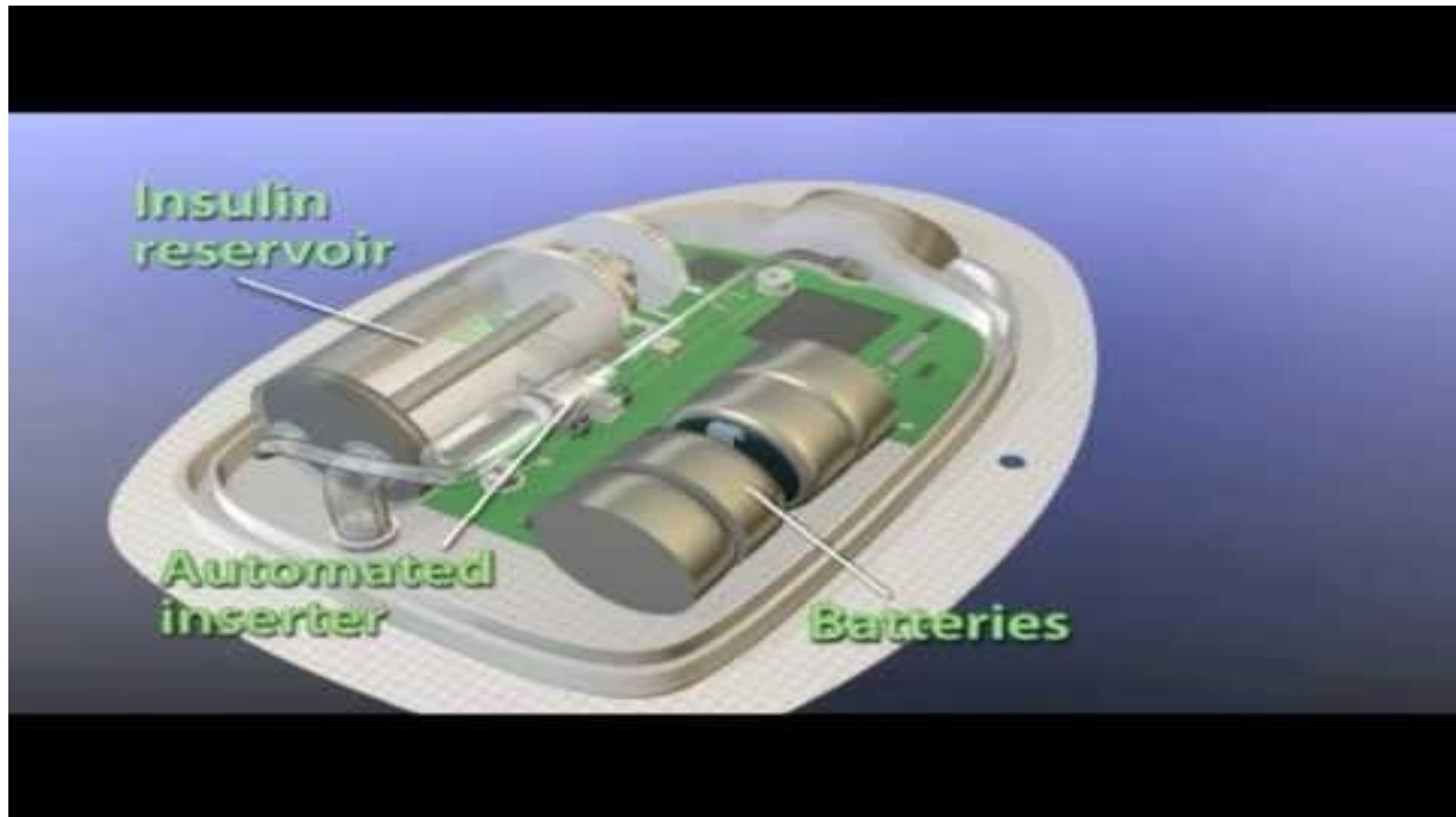
- **OmniPod**

- Pumpa přilepená přímo k tělu (obdobně jako CGM senzor)  
-> systém bez hadičky
- Kapsle („Pod“) je jednorázová s prázdným rezervoárem, který je nutno před aplikací naplnit inzulínem pomocí stříkačky, která je součástí jednorázového setu
- Rezervoár pro max 200IU
- Výměna po 3 dnech
- Voděodolná
- Váha: 25g bez inzulínu





# OmniPod – jak to funguje...

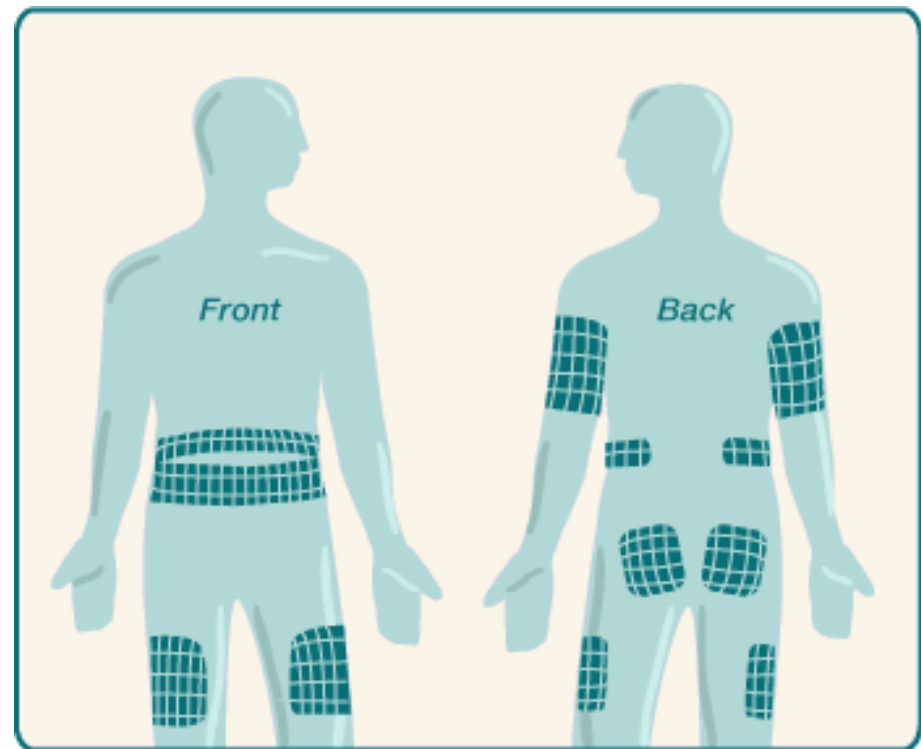






# Místa pro aplikaci inzulínu

- Břicho
- Boky
- Paže
- Stehna
- Hýždě





# Místa pro aplikaci inzulínu

- Důležité pravidelné střídání míst vpichu
- Aplikací inzulínu do stejných míst dochází ke:
  - Vzniku lipohypertrofie
  - Zpoždění v absorpci inzulínu -> často řešeno připichováním s následkem hypoglykémie



- Dočasné tetování pro děti – před každou aplikací se smaže jeden obrázek desinfekcí a na toto místo se aplikuje inzulín



# Lipohypertrofie

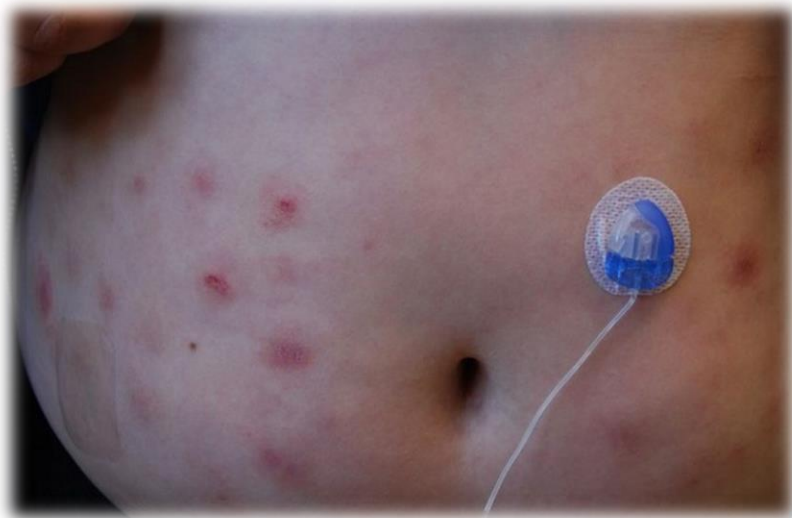
- Lokální lipogenetický účinek inzulínu (lokální zvýšená tvorba tukové tkáně v místě frekventované aplikace inzulínu)
- Kromě nepěkného vzhledu je příčinou zhoršení vstřebávání inzulínu (v těchto místech však paradoxně aplikace inzulínu nejméně bolí, proto se s tím setkává také mnoho dětských pacientů)
- Může být příčinou zvýšení spotřeby inzulínu i dekompenzace diabetu
- Objevuje se u 50% pacientů s diabetem 1. typu
- Lékař by měl pravidelně kontrolovat oblasti míst vpichu u každého diabetického pacienta





# Lokální infekce

- Nutná důkladná desinfekce místa vpichu a časté přepichování kanyly
- Někteří pacienti mohou mít alergii na náplast přichycující kanylu





FIRST FACULTY OF MEDICINE  
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

# Děkuji za pozornost!

Anna Holubová

[holubann@gmail.com](mailto:holubann@gmail.com)

Centrum podpory aplikačních výstupů a  
spin-off firem  
1. LF UK

Pokročilé technologie v diabetologii  
Zimní semestr 2016/17