

Technologie pro léčbu inzulínem

Jan Mužík
muzikj@gmail.com

Společné pracoviště biomedicínského inženýrství
FBMI ČVUT a
1. LF UK

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2020/21

Obsah přednášky

- Inzulinoterapie obecně, inzulinová jednotka, typy inzulinu
- Inzulinová pera
- Chytrá inzulinová pera, rozšířené vlastnosti per
- Neinvazivní inzulinoterapie
- Inzulinová pumpa, princip, aktuální typy
- Režimy bazál/bolus, typy bolusů
- Exporty dat z pump
- Propojení pump a CGM

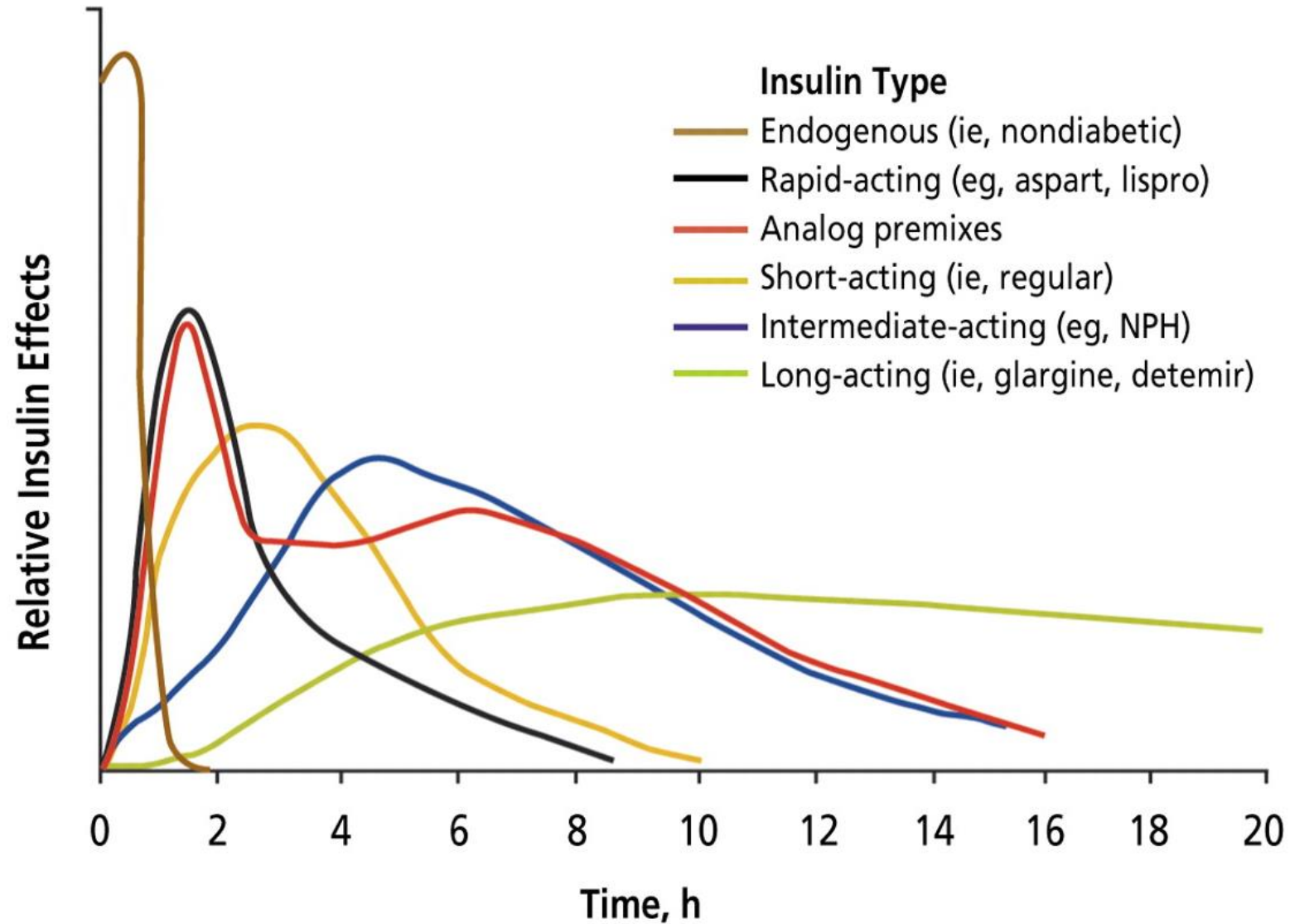
IU – International Unit

- Jednotka dávky inzulínu: IU nebo U = international unit
- Množství látky, které je efektivně ekvivalentní působení 1/28.8 (0.0347) mg lidského inzulínu
 - Efekt = snížení glykémie
- Insulinová analogá mohou mít jiné molární hmotnosti
- V odborné literatuře často chybné přepočty
 - V české wikipedii lze nalézt hodnotu IU = 1/22mg (chybně)
- Přepočet koncentrace lidského inzulínu $1 \mu\text{IU/mL} = 6.00 \text{ pmol/L}$
 - Často uváděný CHYBNÝ přepočet $1 \mu\text{IU/mL} = 6.945 \text{ pmol/L}$
- V Koncentrace inzulínu v balení se uvádí v IU např. 3ml = 300 IU (značení 100 IU/ml)

Inzulínoterapie

- Pro T1DM nepostradatelná
- Častěji využívaná léčba insulínem i u T2DM nebo gestačního diabetu
- Standardní metoda aplikace: invazivní do podkoží
- Intravenózní aplikace pouze v akutních případech ve zdravotnických zař.
- Režimy:
 - MDI (Multiple Daily Injections)
 - Inzulínové pero
 - Většinou kombinace rychle a pomalu působícího inzulínu
 - Premixy
 - CSII (Continuous subcutaneous insulin infusion)
 - Inzulínová pumpa
 - bolus (jídlo, korekce vysoké glykémie) vs. bazál (individuální nastavení kontinuální dodávky inzulínu v hodinových intervalech)
 - bolus – uživatel dodává manuálně
 - bazál – dodávání pumpou automaticky dle nastavení

Typy insulinu



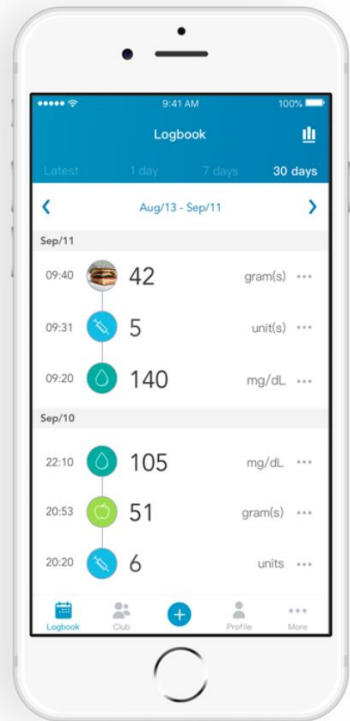
Insulinová pera

- Náhrada jehly a stříkačky pro subkutánní aplikaci inzulínu
- Zjednodušení aplikace = zvýšení adherence
- Používá cartridge o objemu 3ml (standardně 100 IU)
- Jednoduché, levné, bez trvalého připojení k pacientovi
- Jednorázové i varianty na opakované použití
- Někteří pacienti stále preferují před pumpou
- Režim „dlouhý“ a „krátký“ inzulin
 - „dlouhý“ (bazál) - velká dávka dlouhodobě působícího inzulínu
 - „krátký“ (bolus) – dávka rychle působícího inzulínu na pokrytí jídla a korekce vysoké glykémie



Pokročilé vlastnosti inzulinových per

- Pero s pamětí – datum, čas, hodnoty posledních X dávek
- Bluetooth rozhraní – přenos dat do mobilní aplikace
- ClipSulin – nástavec na pera s mobilní app



CLIPSULIN™

Makes Your Insulin Pen Smart



Pera s pamětí

- Pacienti často zapomínají, zda si vůbec aplikovali inzulin
- Nebezpečí vynechání dávky vs. předávkování
- **Timesulin**: univerzální zavírátko na inzulinová pera s časovačem od posledního otevření
- **Insukcheck**: zavírátko s nastavitelným časovačem
- **NovoPen Echo**: pero s pamětí dávky a stáří poslední aplikace inzulinu
- Některá chytrá pera umí i sledovat teplotu



Chytré inzulinové pero Pendiq

- Paměť s posledními 1000 injekcemi (datum, čas, dávka)
- dávkování po 0.1IU
- dobíjecí přes USB
- přenos dat přes Bluetooth do mobilní aplikace
- motorem poháněné dávkování (1.6IU/s)
- alarmy
 - nízký stav baterie
 - dochází inzulin
 - ucpání jehly

pendiq
intelligent diabetes care



Pera s Bluetooth

InPen (Eli Lilly)

- Pero s přenosem informací o dávkách do mobilní aplikace
- Pouze v USA
- Synchronizace s Apple Health Kit
- Pero nemá vlastní displej



Bee (Vigilant™)

- Chytré zavíratko pera s mobilní app
- Již se nevyrábí



PenMate - alternativa pro pacienty s fóbií z jehel

NovoPen PenMate

- Jehla je zakryta speciálním pouzdem
- Zavádí se přes přídatné tlačítko



Alternativy pro zrakové postižené

- Častá komplikace diabetu
- Velký displej
- Zvukové efekty – hlasité cvakání



Neinvazivní metody inzulinoterapie

- Orální aplikace
 - Tabletky insulínu = dlouhodobý cíl výzkumu (100 let), zatím bez úspěchu
 - 13 firem prohlašuje, že pracuje na vývoji orálně aplikovatelného insulínu
 - Agresivní prostředí trávicího traktu insulín zničí (nutné vysoké dávky)
 - Vysoký interindividuální farmakodynamický efekt
- Neinvazivní aplikace – okrajové použití či experimentálně
 - Inhalátory – převážně pro T2DM
 - Proudové injektory
 - Transdermální aplikace
 - Náplasti
 - Iontoforéza
 - Ultrazvuk
 - Intranazální a bukální aplikace

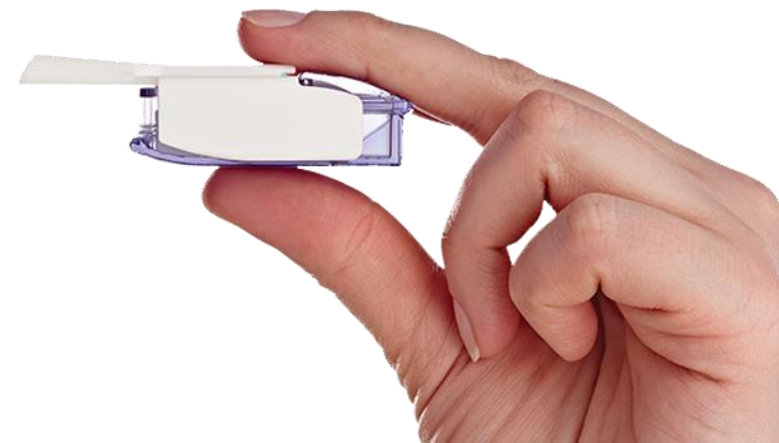
Insujet – tryskový aplikátor

- Inzulín proniká do podkoží pod vysokým tlakem pomocí trysky s průměrem 0,15 mm
- Využívá standardní insulin
- Alternativa pro pacienty s fobií z jehel
- Dostupné pouze v NL, UK, TW



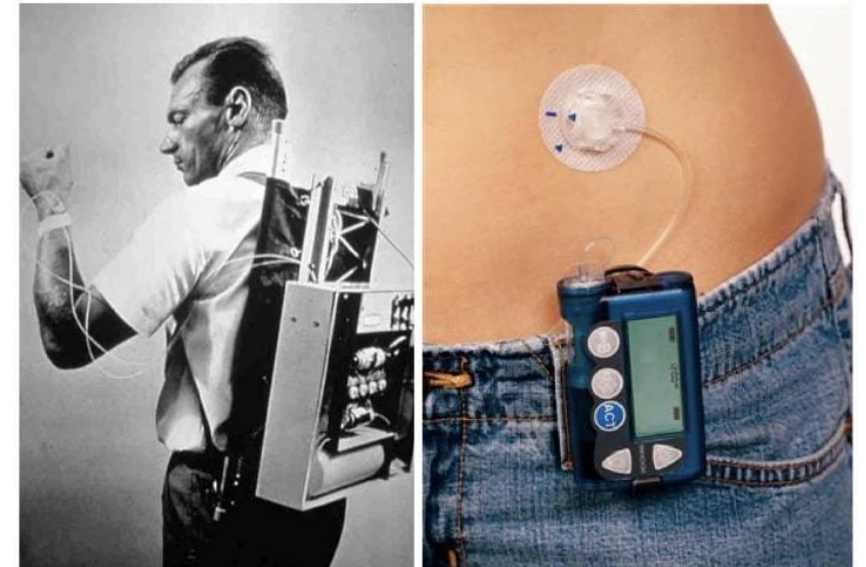
Inhalační dávkovač - Afrezza

- 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)
- Rychlý nástup účinku (do 12 minut)
- 3 druhy cartridge: 4, 8, 12 IU – jejich kombinací se vytvoří požadovaná dávka inzulínu
- Ostatní výrobky byly staženy z trhu kvůli slabým prodejům nebo způsobovaly chronické dýchací obtíže



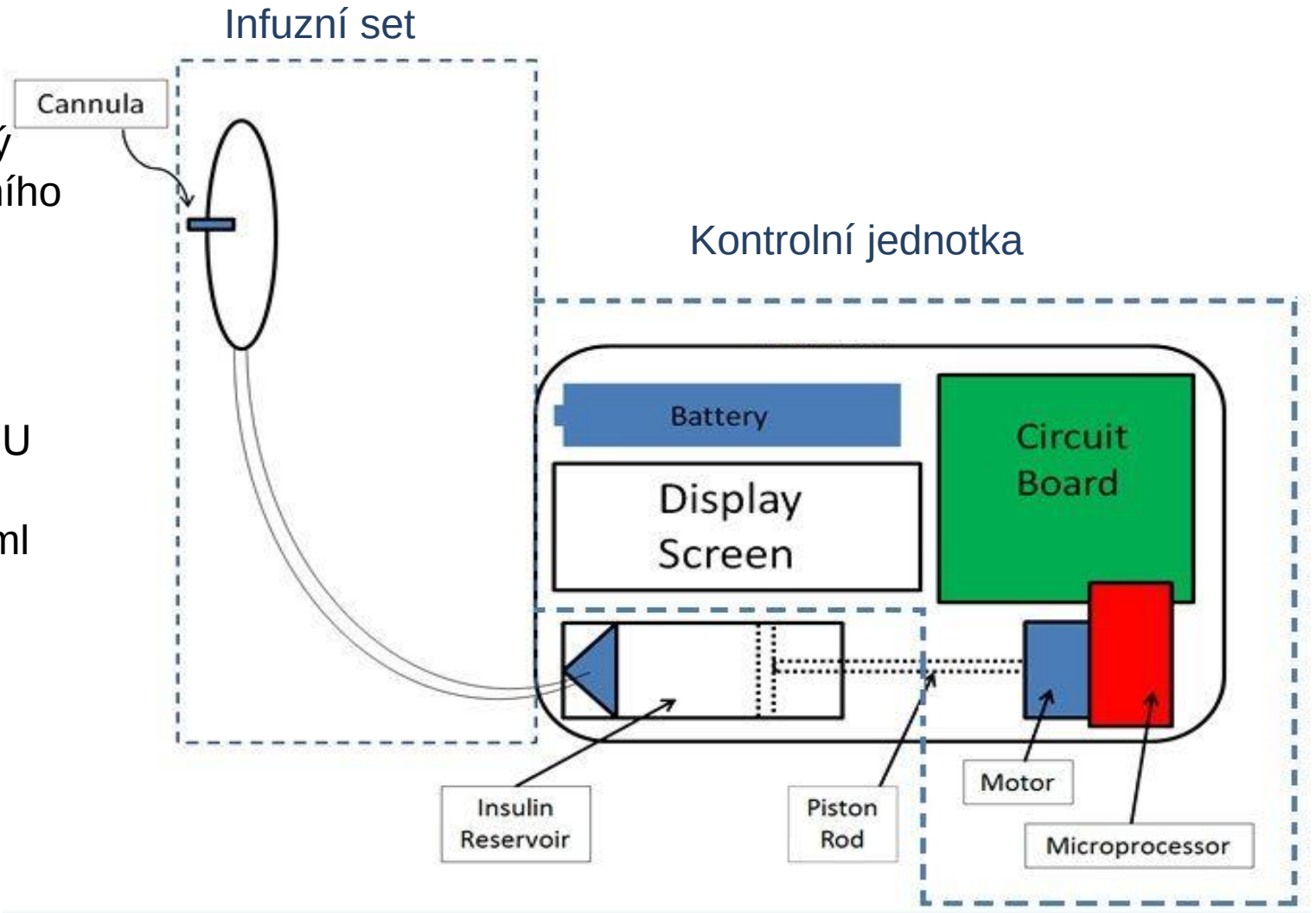
Inzulínová pumpa

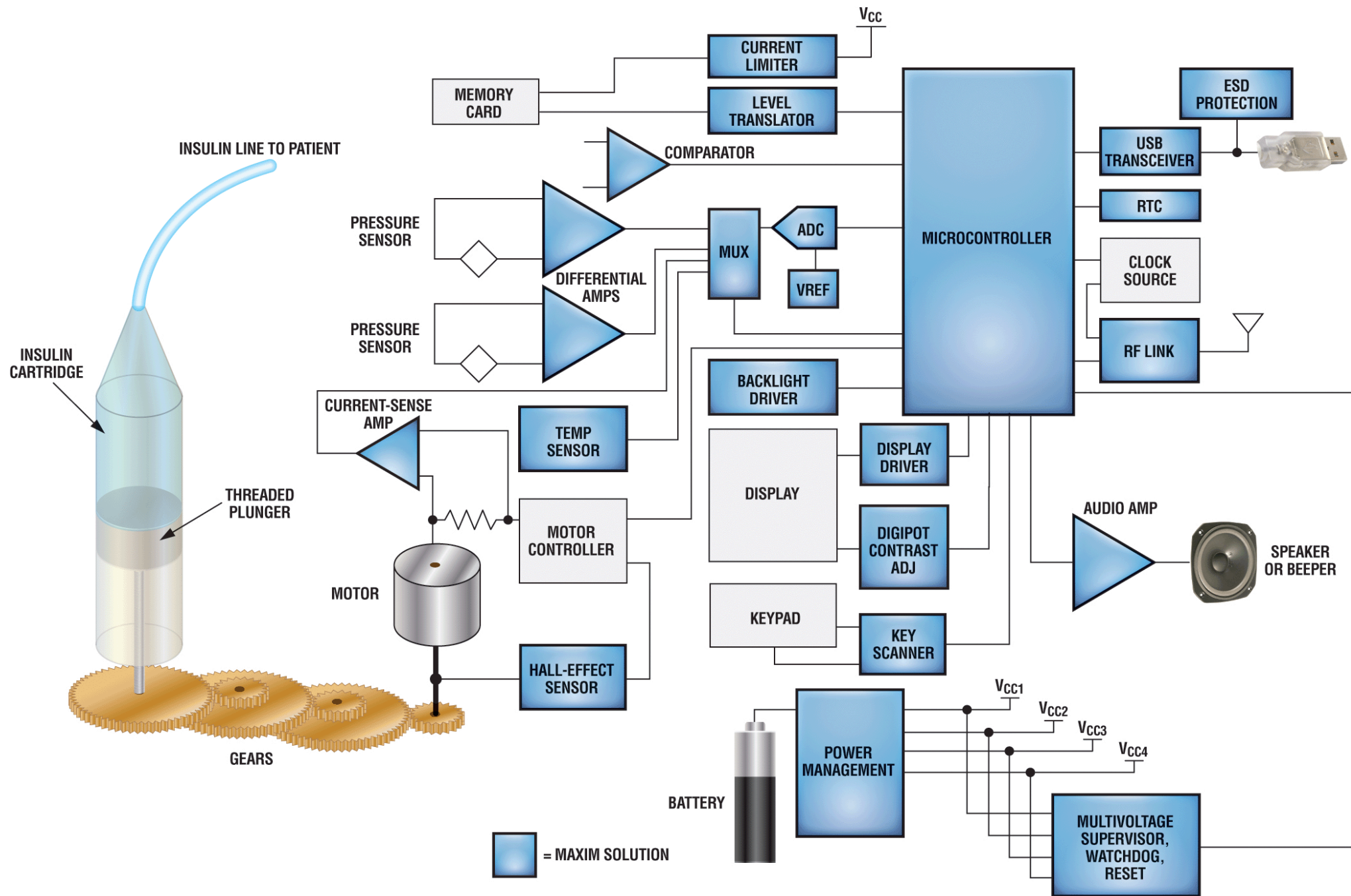
- Zařízení pro průběžnou aplikaci inzulínu do podkoží s možností regulace dle aktuální situace
- Novější technologie, od r. 1963
- Základní uspořádání
 - Řídicí jednotka, display - datamanager
 - Krokový motor, převody, píst
 - Zásobník inzulínu
 - Infuzní set
 - Kanyla (jehla)
 - Katetr (hadička)
- Existují rovněž patch-pumpy – nalepovací, vše v jednom (řídicí jednotka je oddělná)



Inzulínová pumpa

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

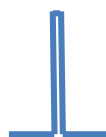




Inzulínová pumpa - režimy

- 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



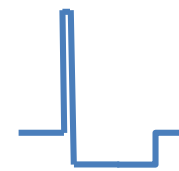
ROZLOŽENÝ



KOMBINOVANÝ



SUPERBOLUS



Inzulínové pumpy dostupné v ČR

1. Medtronic (MiniMed 640G, 670G, starší Paradigm® Veo™)
2. Roche (Accu-chek Insight)
3. Tandem t:slim X2
4. SOOIL (Dana Diabecare R)
5. mylife Diabetescare (Ypsopump)

Podrobněji v praktické části

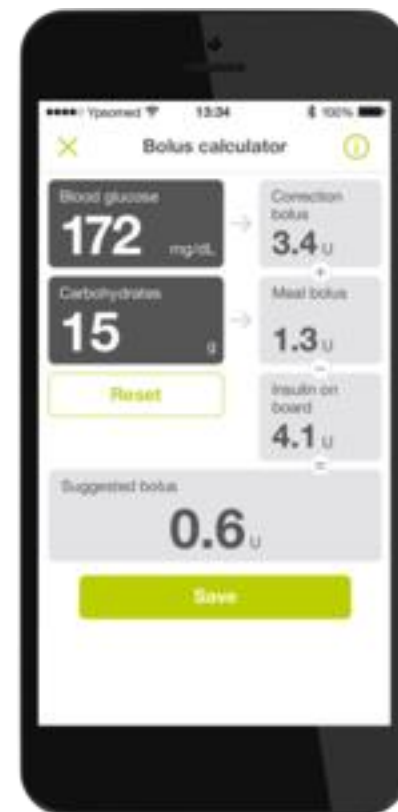


Pokročilé funkce inzulinových pump

- Propojení s glukometrem
- Bolusový kalkulátor
- Zobrazení aktivního inzulinu (IoB)
- Nastavení různých bazálních profilů
- Bluetooth rozhraní – komunikace s glukometrem/data managerem/mobilní aplikací
- Propojení s CGM
- Alarmy (např. nízký stav zásobníku, dochází baterie, alarmy z CGM...)
- Aktualizace firmware (t:slim X2)

Dálkové ovládání pumpy

- Glukometr/data manager
 - Contour Plus Link 2.4 (Medtronic)
 - glukometr
 - při propojení s CGM automatická kalibrace senzoru
 - posílání manuálního bolusu na dálku
 - Accu-Chek Insight handset (Roche)
 - glukometr, diabetický deník
 - lze plně ovládat pumpu
 - zobrazení informací o pumpě
 - využití bolusového kalkulátoru bez nutnosti vytahovat pumpu
- Mobilní telefon
 - Dana Diabecare R insuline pump jako jediná v současnosti umožňuje ovládání mobilním telefonem
 - Další výrobci (Medtronic) propojení pumpy a mobilu připravují



Komunikační rozhraní

- Minimed 640G - Contour Plus Link 2.4m
 - *IEEE 802.15.4 protocol*
- Accucheck Insight - Accucheck Insight Headset
 - *Bluetooth*
- Dana Diabecare R - Android/iPhone
 - *Bluetooth*
- Tandem t:slim X2 - Android/iPhone
 - Bluetooth
- Výrobci se dlouho obávali otevření komunikačního rozhraní pump
- Nebezpečí hacknutí komunikačního protokolu a záměrné ohrožení pacienta
- Šifrovaná komunikace

„Patch“ pumpy

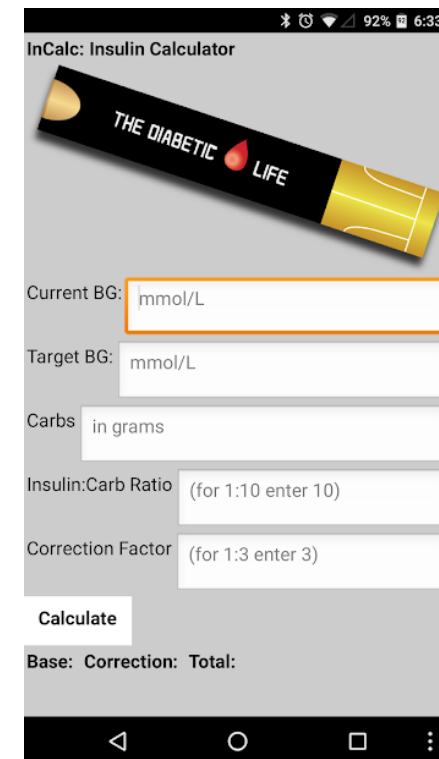
- **OmniPod**

- 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
- Podrobněji v praktické části



Bolusové kalkulátory

- Podrobněji bude probráno ve 3. přenášce
- Funkce pro doporučení dávky insulínu
- Pokud jsou součástí pump, mohou si parametry rovnou načíst a případně bolus rovnou aplikovat
- Základní parametry
 - Aktuální glykémie
 - Množství plánované konzumace sacharidů
- Další parametr
 - Insulinová citlivost
 - Plánovaná fyzická aktivita
 - Cílová glykémie
 - ...



Exporty dat insulinové pumpy

- Podrobněji bude probráno ve 3. přenášce
- Důležité pro offline zpracování – např. v případě potřeby kombinace s jinými typy dat
- Neexistuje standard, každý výrobce má svůj formát: převážně XML nebo CSV
- Částečně vhodné pro automatizované zpracování
- Reverse engineering, specifikace formátu exportu nejsou veřejně dostupné

Ukázka XML exportu Accu-chek Combo (Roche)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<DIARY>
  <DIARYINFO Ver="2.00" Dt="2013-12-18" Tm="16:21" EnBgUnit="1" EnCarbUnit="0" HasPump="1" InsulinHeader1="1" InsulinHeader2="2" InsulinHeader3="3"/>
  <PATIENT ID1="Peterková" ID2="Karolína" ID3="1993-01-01" ID3isDate="1" ID4="002"/>
  <METERINFO Cnt="1">
    <METER Name="Performa C" SN="20064261" Dt="2013-12-18" Tm="16:16" ModelType="676"/>
  </METERINFO>
  <PUMPINFO Cnt="1">
    <PUMP Name="Combo" SN="10165287" Dt="2013-12-18" Tm="16:18" ActiveProf="1">
      <IPPROFILE Name="1" IUday="25.50">
        <IPTIMESLOT Number="1" IU="1.20"/>
        <IPTIMESLOT Number="2" IU="0.90"/>
      </IPPROFILE>
      <BG Dt="2013-10-27" Tm="18:33" Gl="9.4" Ca="36" Vs="7" Di="0"/>
      <IP Dt="2013-10-27" Tm="18:35" Ba="5.50" Tc="1" Fl="1" Vs="1155" Ev="0" Bo="1" Di="0">
        <BOLUS Type="1" Val="5.5"/>
      </IP>
      <IP Dt="2013-10-27" Tm="20:00" Br="1.00" Pr="1" Vs="13" Ev="0" Bt="1" Di="0"/>
      <IP Dt="2013-10-27" Tm="20:31" Br="1.70" Pr="1" Rc="170.00" Du="120" Tc="2" Fl="128" Vs="1261" Ev="0" Bt="1" Di="0"/>
      <IP Dt="2013-10-27" Tm="22:31" Br="1.00" Pr="1" Fl="48" Vs="141" Ev="0" Bt="1" Di="0"/>
      <IP Dt="2013-10-28" Tm="04:56" Br="1.00" Pr="1" Fl="48" Vs="141" Ev="0" Bt="1" Di="0"/>
      <BG Dt="2013-10-28" Tm="07:15" Gl="11.2" Ca="40" Vs="7" Di="0"/>
      <IP Dt="2013-10-28" Tm="07:17" Ba="8.00" Tc="1" Fl="1" Vs="1155" Ev="0" Bo="1" Di="0">
        <BOLUS Type="1" Val="8"/>
      </IP>
      <IP Dt="2013-10-28" Tm="14:07" Br="1.20" Pr="1" Fl="48" Vs="141" Ev="0" Bt="1" Di="0"/>
    </PUMP>
  </PUMPINFO>
  <SETTINGS EnBgUnit="1">
    <range HyperLmt="10" ShowHyperLmt="0"/>
    <timerange PeriodType="0" ScrollType="3"/>
    <styles Trend="1" Day="1" Week="1"/>
    <status HypoRiskPerWeek="0.5" HypoUseLbgi="1" HypoUsePerWeek="1" MeanHiRd="10" TgRngTo="7.8" TgRngFrom="4.2" HypoLmt="3.9" VarRelHi="50" VarRelLo="33">
      <timeblock B0="05:30:00" B1="08:00:00" B2="11:00:00" B3="12:30:00" B4="17:00:00" B5="18:30:00" B6="21:30:00" B7="00:00:00"/>
    </status>
  </SETTINGS>
  <CHECK CRC="9287"/>
</DIARY>
```

Ukázka CSV exportu Medtronic

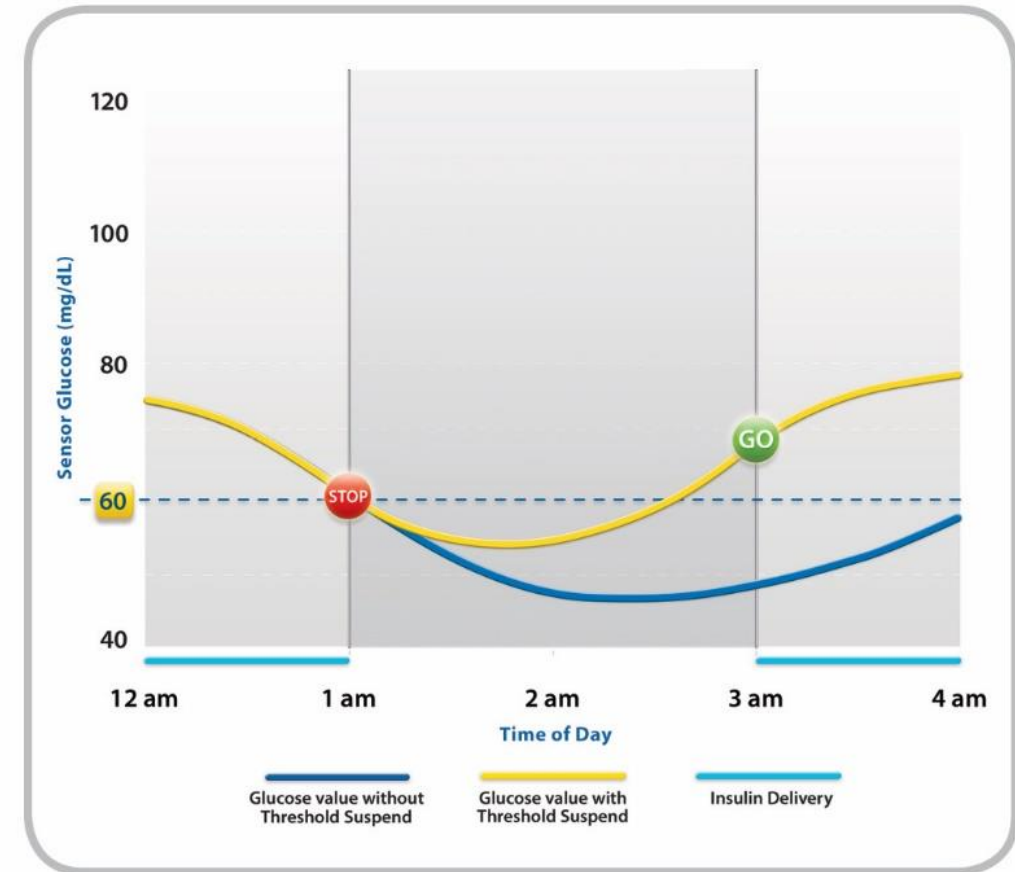
```
Soubor exportu dat z Medtronic Diabetes CareLink Personal (v1.0.1) .....
INFO O PACIENTOVÍ.....
Jméno;xxx xxx .....
Rozsah zprávy;12.03.2014;do;15.04.2014;.....
INFO O ZAŘÍZENÍ;.....
Pumpa;;Paradigm Veo - 554;#658116;Změny času: 2;.....
Senzor;;Použitý; .....
Čas exportu dat;15.04.2014 11:37;.....
DATA O ZAŘÍZENÍ (8575 záznamy);.....
Rozsah dat;12.03.2014 9:59;do;15.04.2014 10:38;.....
Rejstřík;Datum;Čas;Časový otisk;Nový čas přístroje;Naměřená hodnota glykémie (mmol/l);ID propojeného glukometru;Objem dočas. bazální
dávky (J/hod);Typ dočasné bazální dávky;Trvání dočasné bazální dávky (hh:mm:ss);Typ bolusu;Vybraný objem bolusu (J);Vydáný objem
bolusu (J);Naprogramované trvání bolusu (hh:mm:ss);Typ plnicího bolusu;Vydáný objem plnicího bolusu (J);Zastavení;Přetočení;Odhad
funkce Bolus Wizard (J);Vysoká cílová GL funkce Bolus Wizard (mmol/l);Nízká cílová GL funkce Bolus Wizard (mmol/l);Sachar. poměr
funkce Bolus Wizard (gramy);Citlivost na inzulin. funkce Bolus Wizard (mmol/l);Vstupní sachar. funkce Bolus Wizard (gramy);Vstupní GL
funkce Bolus Wizard (mmol/l);Odhad korekce funkce Bolus Wizard (J);Odhad jídla funkce Bolus Wizard (J);Aktivní inzulin funkce Bolus
Wizard (J);Alarm;Kalibrační GL senzoru (mmol/l);Glukóza naměřená senzorem (mmol/l);Hodnota ISIG;Celk. denní dávka inzulinu (J);Typ
Raw;Hodnoty Raw;Číslo Raw;Odeslání čísla Raw;Raw- Čís. sekvence;Typ zařízení Raw
1;12.03.2014;9:59:00;12.03.2014
9:59;.....;SensorTimestamp;TIMESTAMP_TYPE=gap;12816115566;53143623;8575;Paradigm Veo - 554
2;12.03.2014;10:07:00;12.03.2014 10:07;.....;0;ResultDailyTotal;AMOUNT=0,
CONCENTRATION=null;12816110075;53143623;3084;Paradigm Veo - 554
3;12.03.2014;10:07:02;12.03.2014 10:07;.....;BasalProfileStart;PATTERN_NAME=standard, PROFILE_INDEX=0, RATE=0,
START_TIME=0, ACTION_REQUESTOR=pump;12816110105;53143623;3114;Paradigm Veo - 554
4;12.03.2014;10:07:03;12.03.2014 10:07;.....;Chyba přeprogramování (61);;;;AlarmPump;RAW_TYPE=61, RAW_MODULE=26,
LINE_NUM=1436;12816110104;53143623;3113;Paradigm Veo - 554
```

Propojení pumpy a CGM

- SAT – sensor augmented therapy
- Aktuální trend – krok k uzavřené smyčce
- Řízení bazální dávky insulinu podle aktuální glykémie z CGM
- T:slim X2 – korekční režimy na základě CGM (i korekční bolusy)
- Ideální pro udržení stabilní glykémie během spánku – není pohyb, není příjem sacharidů
- Kombinace výrobců pumpa x CGM dostupné v ČR
 - Accu-chek: nic
 - Animas: Dexcom
 - Dana Diabecare R: nic
 - Medtronic MiniMed 640G/670G: senzor Enlite
 - T:slim X2 – Dexcom G6

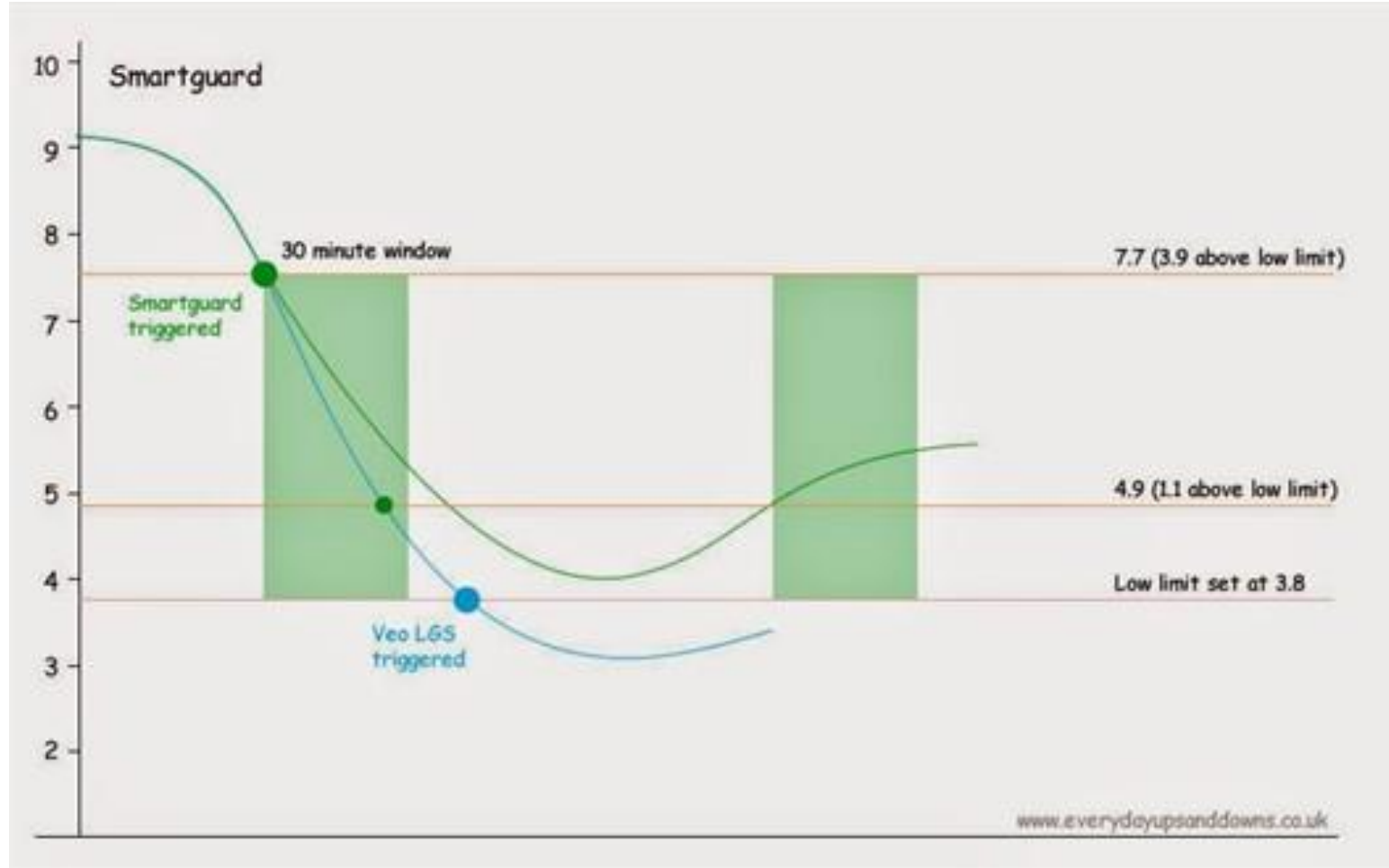
Low Glucose Suspend

- Zásadní komplikace - zpoždění
 - Zpoždění CGM
 - Zpoždění akce insulínu
- Aktuálně používané režimy:
 - Pouze ochrana před hypoglykemií
 - Insulin lze pouze dodat
- Low Glucose Suspend
 - Dávkování insulínu je zastaveno (suspend) pokud aktuální glykémie klesne pod určitou hranici
 - Po nárůstu glykémie zpět je dodávka insulínu obnovena



Predictive Low Glucose Management

- Snaha, aby hypoglykemického prahu vůbec nebylo dosaženo
- Při poklesu glykémie pod určitou mez, redukce bazálu
- Při poklesu pod druhou (nižší mez), zastavení insulinu



Děkuji za pozornost!

Jan Mužík
muzikj@gmail.com

Společné pracoviště biomedicínského inženýrství
FBMI ČVUT a
1. LF UK

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2020/21