



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Technologie pro léčbu inzulínem

Jan Mužík

jan.muzik@lf1.cuni.cz

Anna Holubová

anna.holubova@lf1.cuni.cz

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

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2018/19



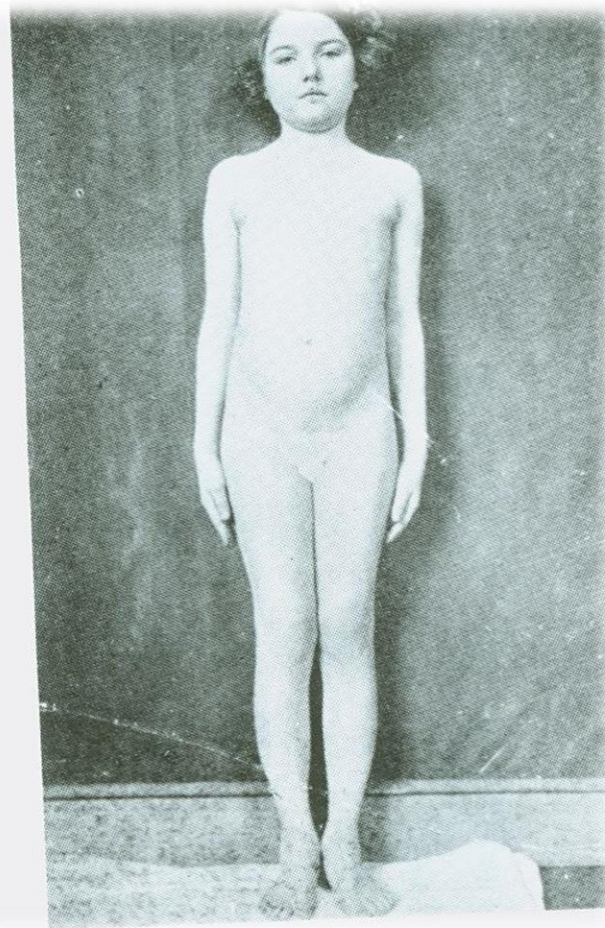
Historie aplikace inzulínu

- **1920: Frederick Banting** (Kanada) – objev inzulínu jako léčiva
 - **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

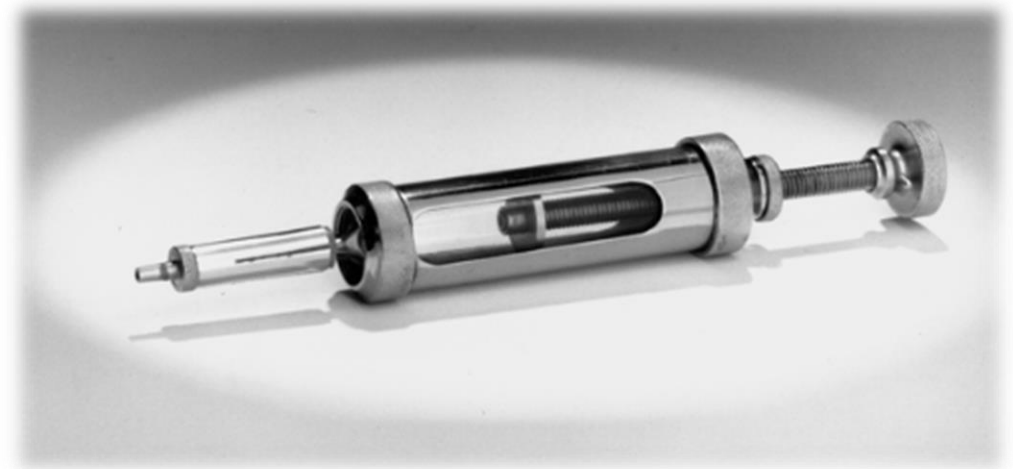


Becton, Dickinson & Co



Počátky injekční aplikace inzulínu

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





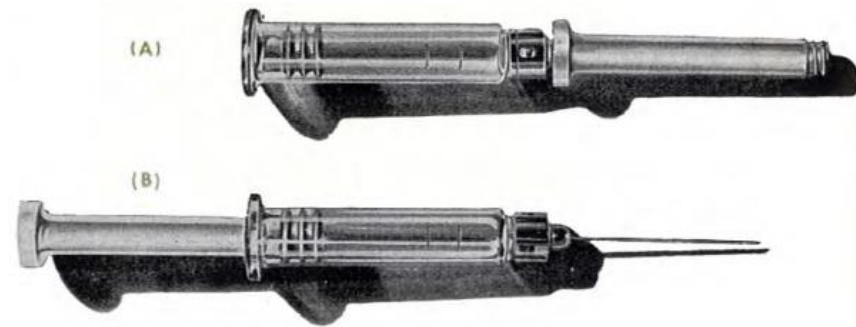
mezitím v oblasti výzkumu inzulínu...

- **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: Kanadťané **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 ± 2 IU)

↓
„Inzulínka“





mezitím v oblasti výzkumu inzulinu...

- 1960: Americká studie ukázala, že všichni pacienti s diabetem si během léčby vytvářejí protilátky proti inzulinu a postupem času zvyšují dávky kvůli malé účinnosti
- U některých pacientů se navíc objevovala alergie
- -> důvodem byly nečistoty v inzulinu -> výrobci se tedy snažili extrahovat z prasečích slinivek co nejčistší formu inzulinu, 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 Terapeutisk Laboratorium*, 1985)
 - Vyměnitelná cartridge s inzulínem
 - 1 klik/1IU
 - Krátká a tenká jehla



1989:



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





30 let vývoje

NovoPen



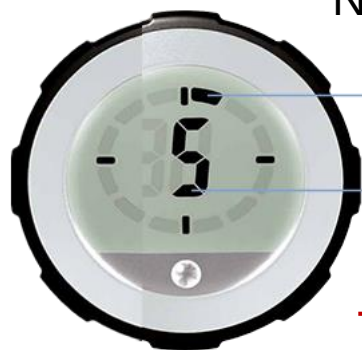
NovoPen 3



NovoPen 4



NovoPen 5



• **Time elapsed**

Each segment represents
an hour since the last dose

• **Last dose volume**

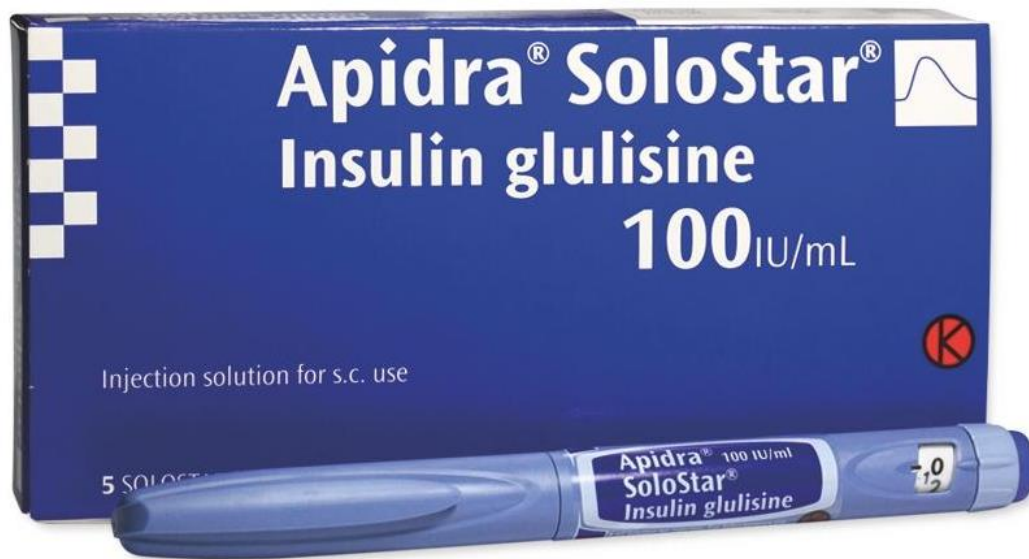
Records the last insulin dose in units

NovoPen echo



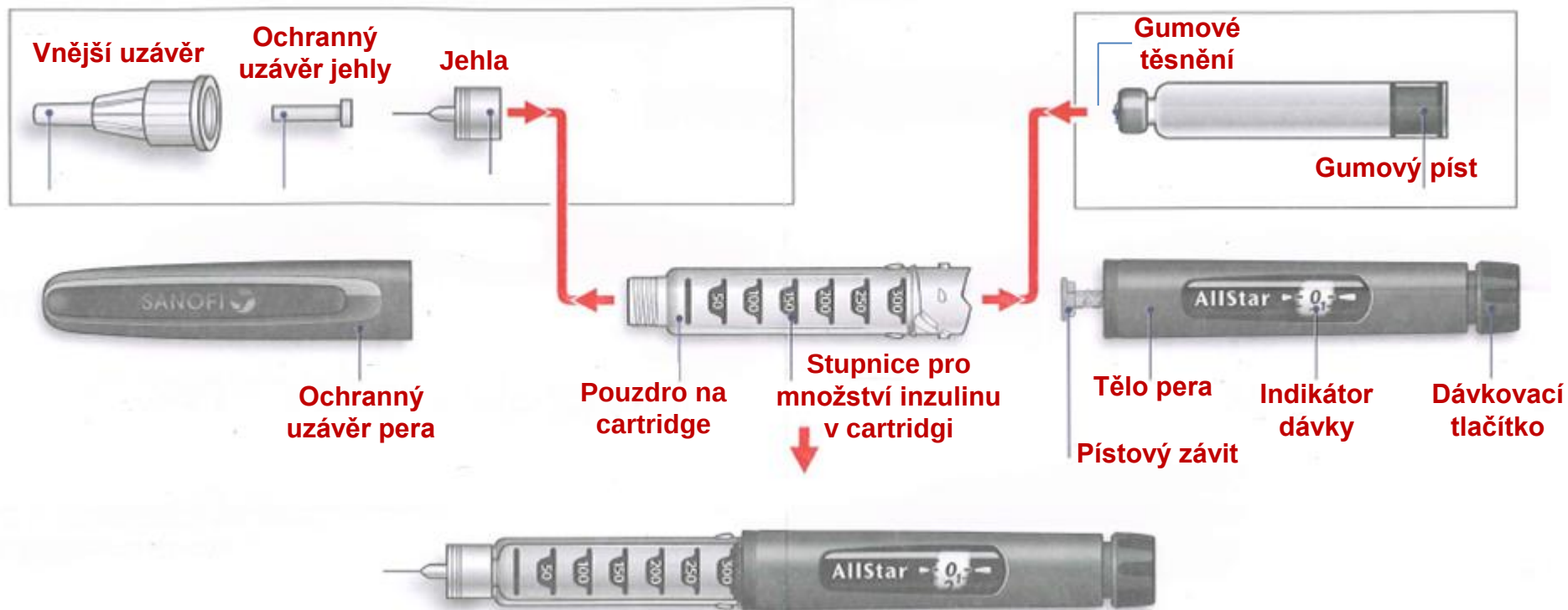
Předplněná jednorázová pera

- Balení s 5-ti předplněnými perý
- **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

GoCap

- Pacienti často zapomínají, zda si vůbec aplikovali inzulin
 - Vynechání dávky X předávkování
- Možnosti sledovaných parametrů:
 - Dávka
 - Čas aplikace
 - Množství zbývajcího inzulinu
 - Typ inzulinu
 - Teplota



InsuLog



Timesulin



InsulClock





pendiq

intelligent diabetes care

- 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 inzulín
 - ucpání jehly





Pera s Bluetooth

InPen (Eli Lilly)



Esysta Pen (Emperra)





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



insujet

- **NovoPen PenMate** – jehla je zakryta speciálním pouzdrům a zavádí se přes přídatné tlačítko



NovoPen 3 PenMate



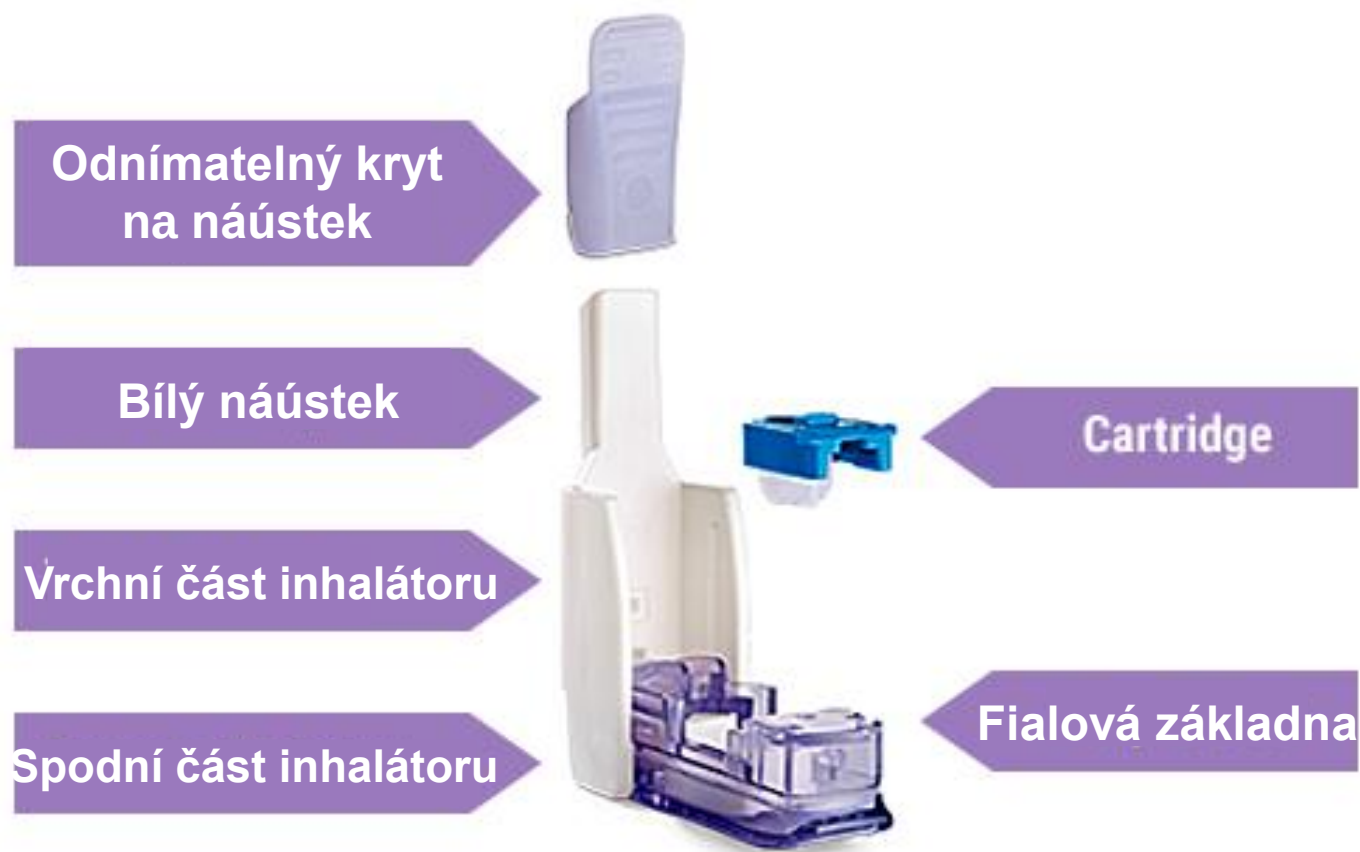
Inhalační dávkovače

- **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



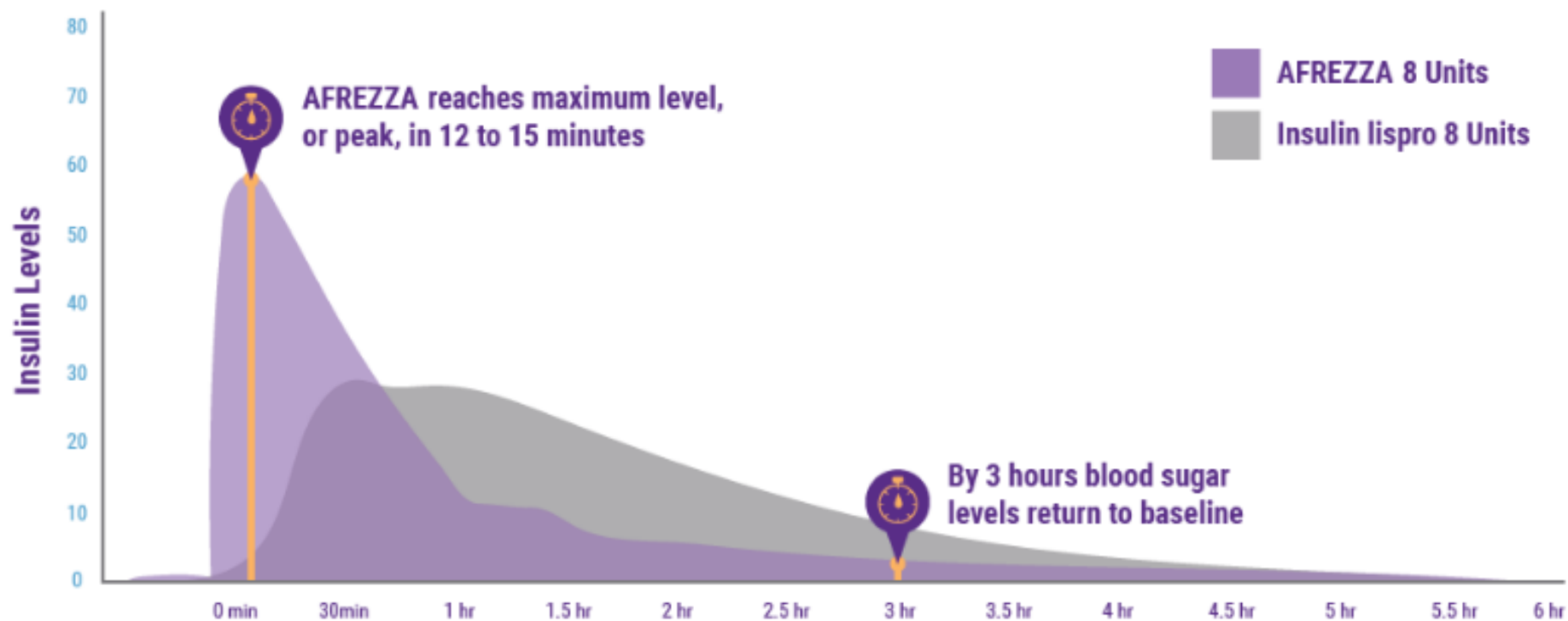


Inhalační dávkovače





Inhalační dávkovače - kinetika





Inhalační dávkováče

- **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)



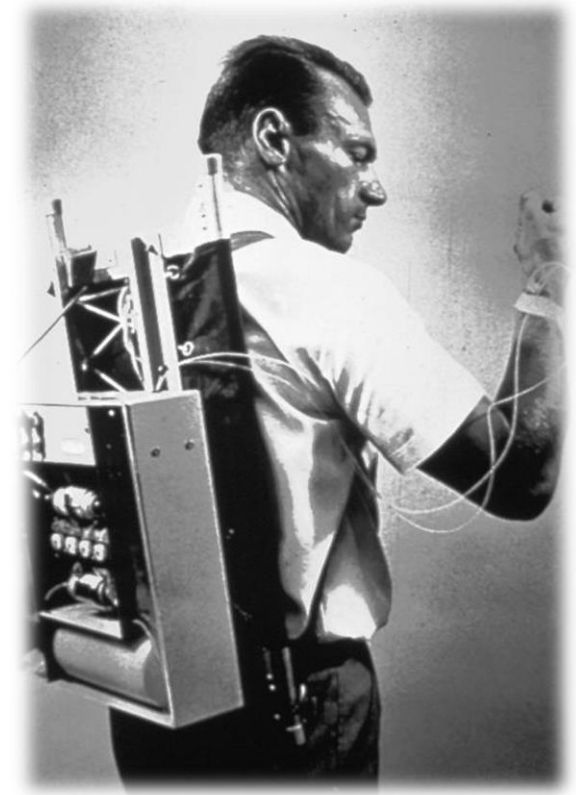
Léčba inzulínovou pumpou CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)





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

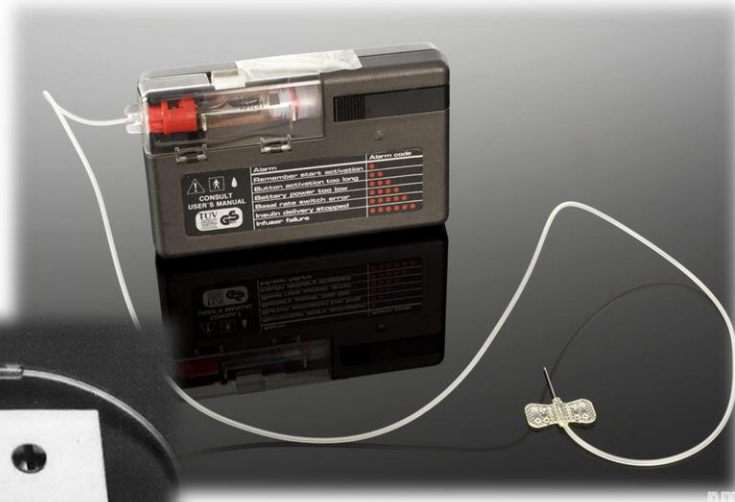
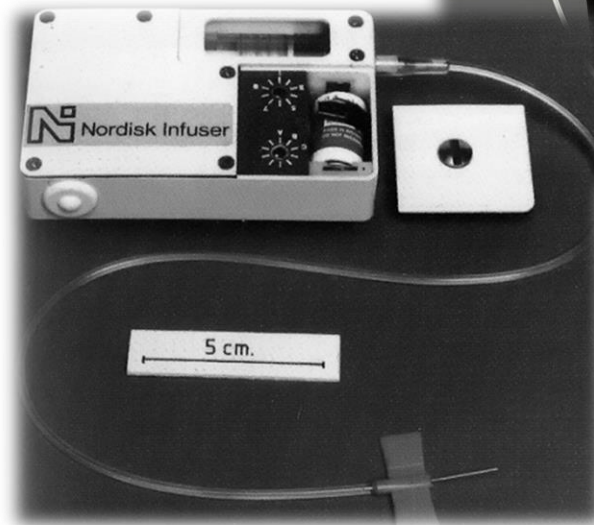
- **1978: Mill Hill Infuser**
 - Dr John Pickup
 - Použití CSII v praxi
 - 159g, 14,5 x 2,2 x 4,2cm
 - Plastový zásobník 2ml
 - 2 režimy (2 rychlosti):
 - Bazál: 47 μ l/h
 - Boluso-bazál: 375 μ l/h (aktivace 15-30min před jídlem tlačítkem, trvání 17 minut)
 - Pro pokrytí individuálních potřeb se inzulin (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

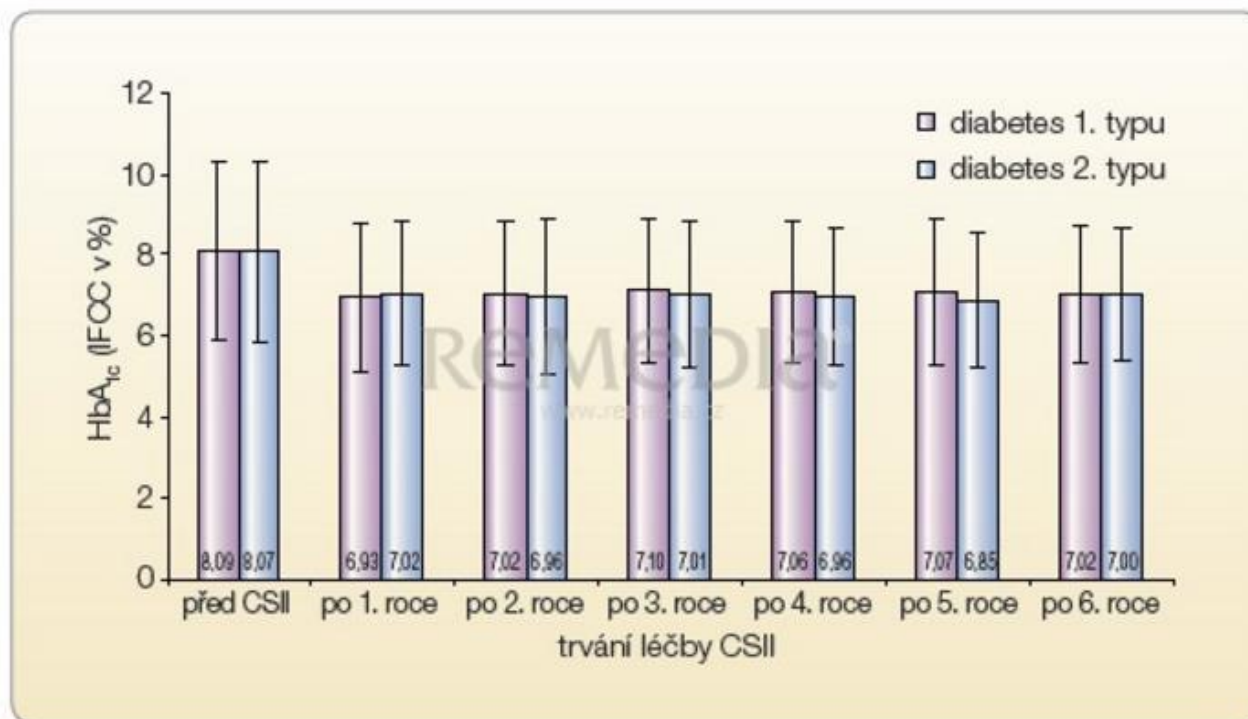


Inzulínová pumpa

- 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



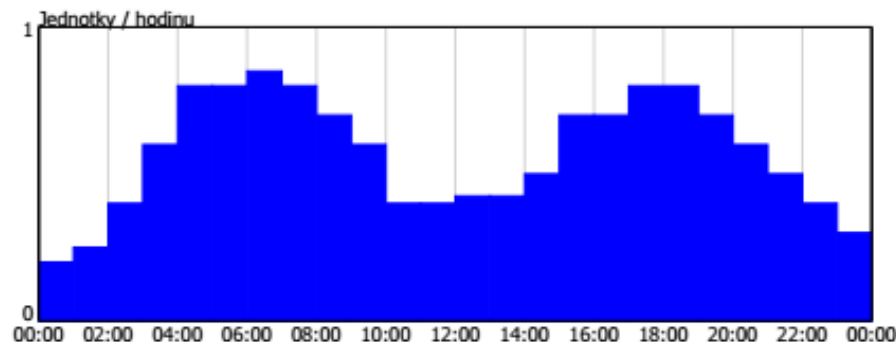
Graf 2 Kompenzace pacientů s inzulínovou pumpou. Zdroj: Registr inzulínových pump v České republice, Jankovec Z., 2013. CSII – kontinuální subkutánní infuze inzulínu (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin



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“ insulin
- Bazál – mikrodávky inzulínu, které pumpa dává automaticky cca co 2-3 minuty
 - Pacient si na pumpě nastaví daný profil dávek po hodině – tj. kolik inzulínu má pumpa vydávat za danou hodinu

Standardní profil (Aktivní)



Příklad bazálního profilu pacienta s T1D

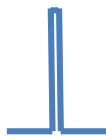
Standardní							
24 hod celkem				13,65 J			
Poslední úprava				Žádná data			
Profily							
00:00	0,2	01:00	0,25	02:00	0,4	03:00	0,6
04:00	0,8	05:00	0,8	06:00	0,85	07:00	0,8
08:00	0,7	09:00	0,6	10:00	0,4	11:00	0,4
12:00	0,42	13:00	0,42	14:00	0,5	15:00	0,7
16:00	0,7	17:00	0,8	19:00	0,7	20:00	0,6
21:00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

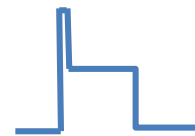
NORMÁLNÍ



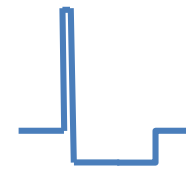
ROZLOŽENÝ



KOMBINOVANÝ



SUPERBOLUS





Inzulínové pumpy dostupné v ČR

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





Parametry

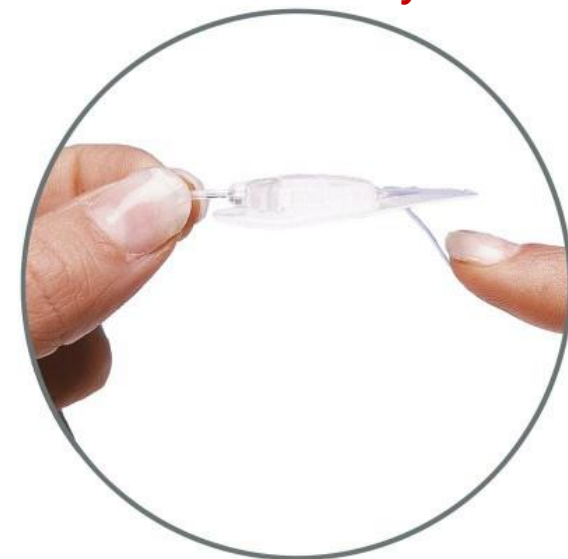
- Hmotnost **63,5g** (Dana) až **122g** (Accu-chek Insight)
- Objem zásobníku **1,6-3ml** (160-300IU)
- Velikost $\pm 80 \times 50 \times 20$ (Š x V x H, mm)
- Vodotěsnost IPX8 (zaručena ochrana proti krátkodobému a náhodnému kontaktu s vodou – déšť, pot, náhodné ponoření do vany/umyvadla atp. + většinou ponoření na 1-24h do hl. max 3,6m)

- **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



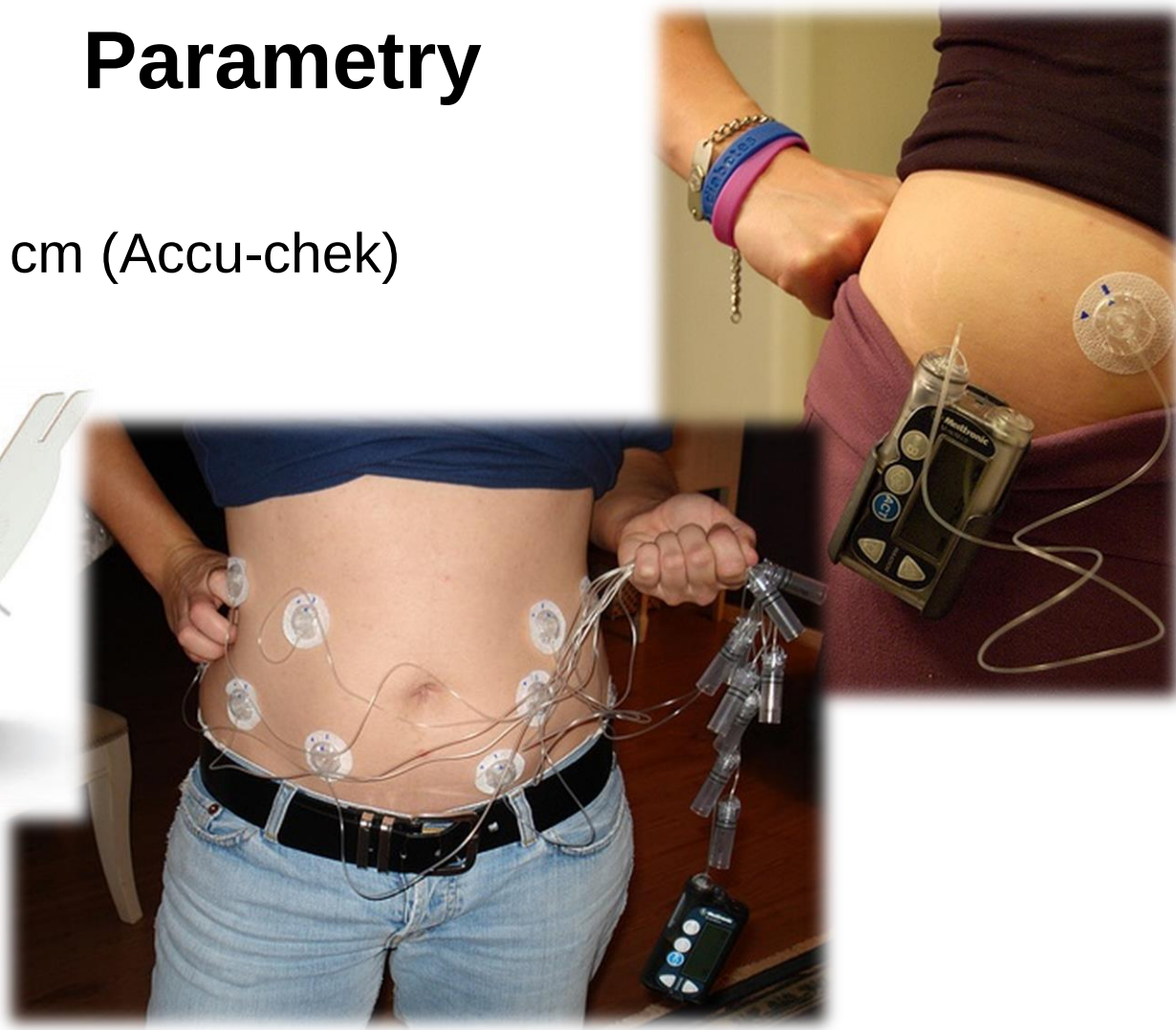
Kolmá teflonová





Parametry

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





Funkce

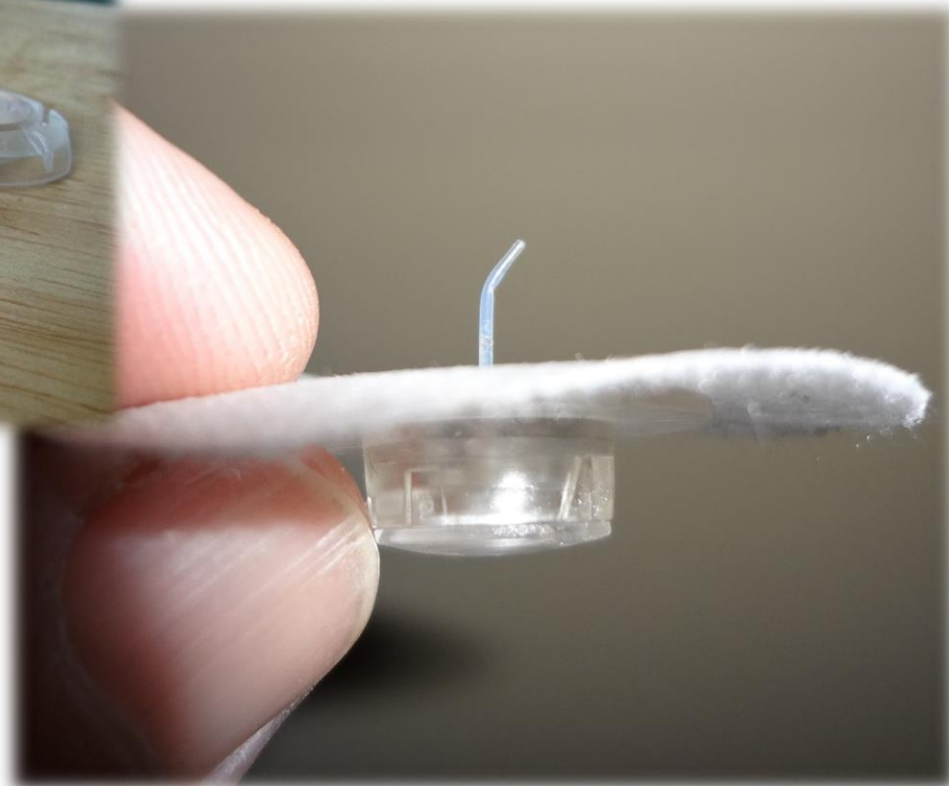
- Individuální nastavení bazálního profilu + možnost tvorby více profilů
- Různé druhy bolusů (normální, rozložený, kombinovaný,...)
- Dočasná bazální dávka (DBD)
- Nastavení upomínek
- Alarmy
 - chyby, varování
 - Dochází inzulin, slabá baterie, ucpání systému, nenaplněný zásobník,...
 - Pro Accu-chek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



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Komplikace

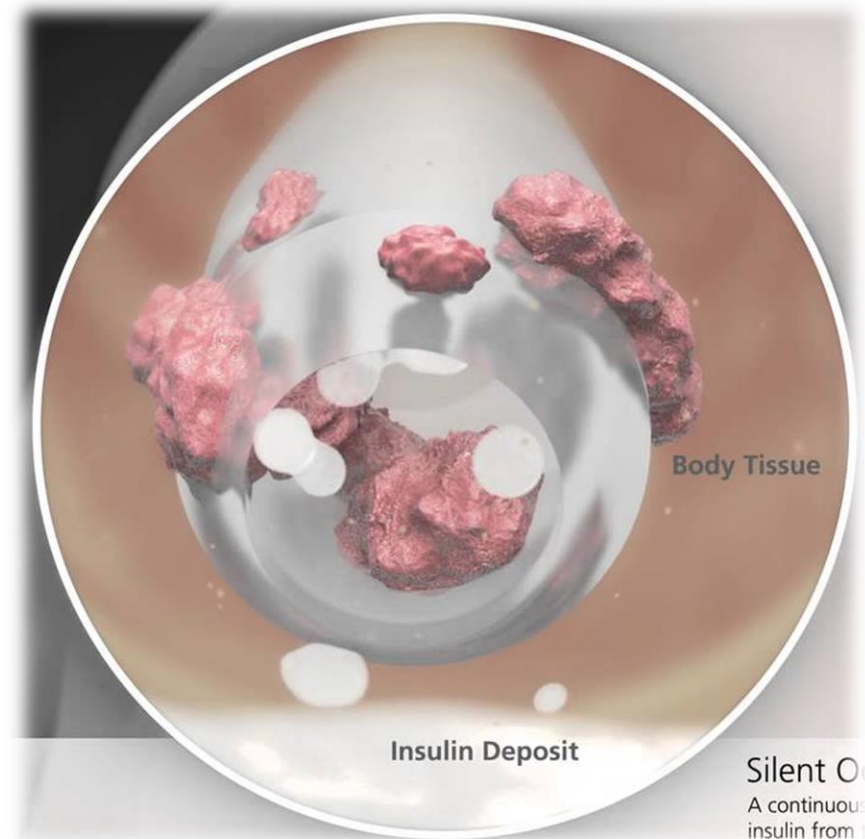
www.insulinindependent.blogspot.com



Komplikace

Okluze

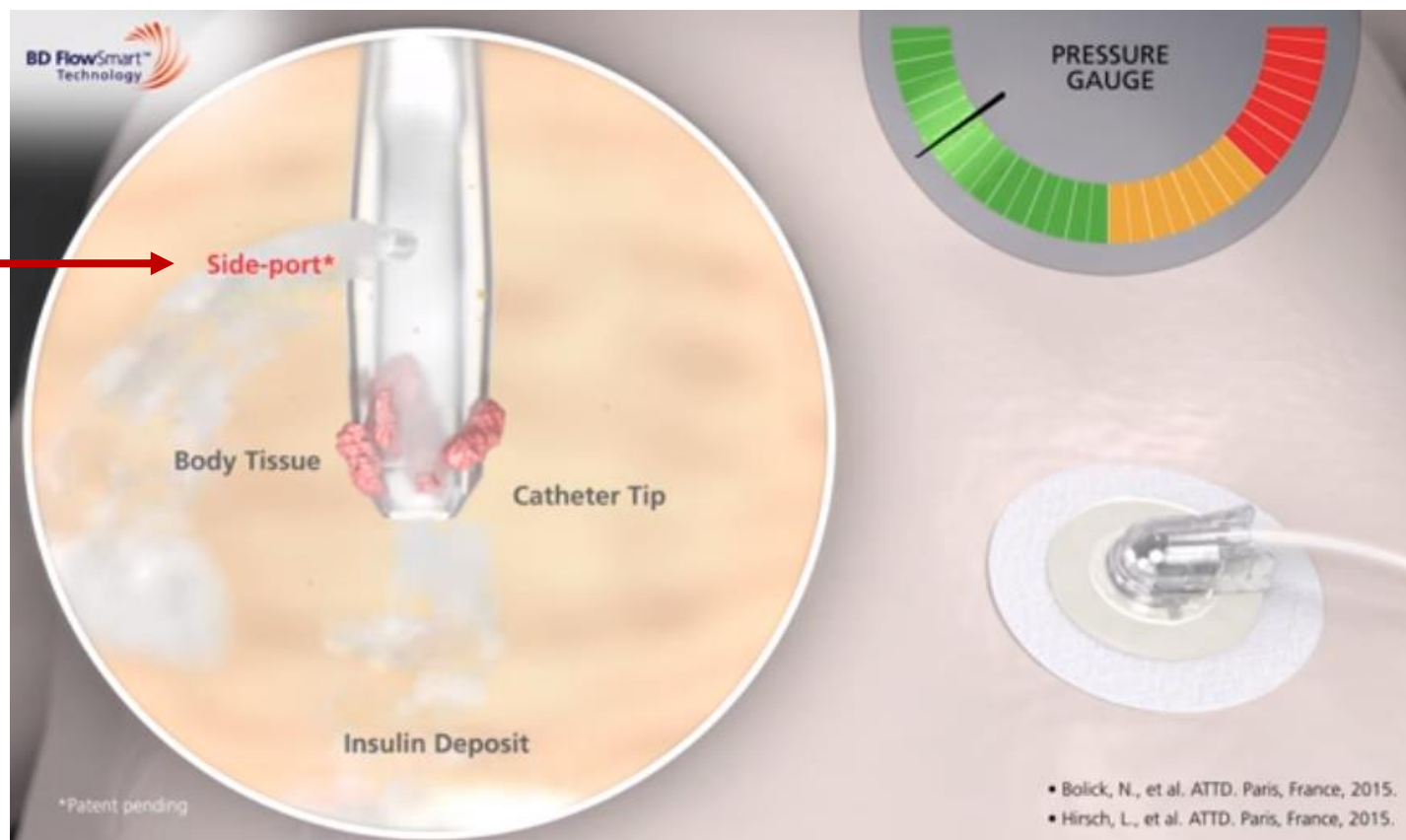
- Do kanyly vniknou částičky tkáně, krevní elementy atp.
- Inzulín se hromadí před překážkou -> Zvyšuje se tlak v kanyle
- Senzor tlaku hlásí okluzi často velmi pozdě – změny tlaku nejsou příliš patrné





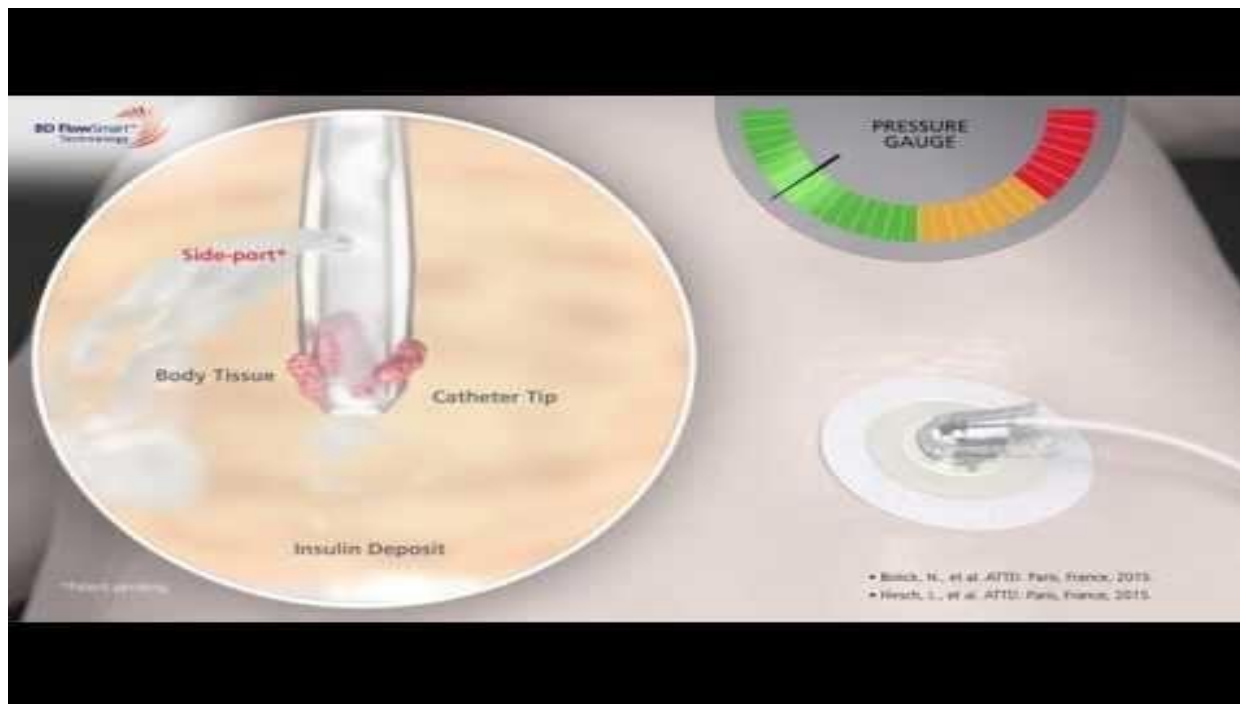
BD FlowSmart technology

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 píst
 - Při otřesech, změnách teploty a tlaku





Bubliny v infúzním setu

- Prevence
 - Plnění zásobníku inzulinem o stejné teplotě, jakou má zásobník (pokojová 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

- malá, diskrétní, bez hadičky
- jednorázová
- nedá se odpojit
- při vytržení nutno nahradit novou



Pod

PDM (Personal
Diabetes Manager)



„Patch“ pumpy

- patch pump + CGM

A6 TouchCare System (Medtrum)





„Něco mezi“

Cellnovo GEN 3



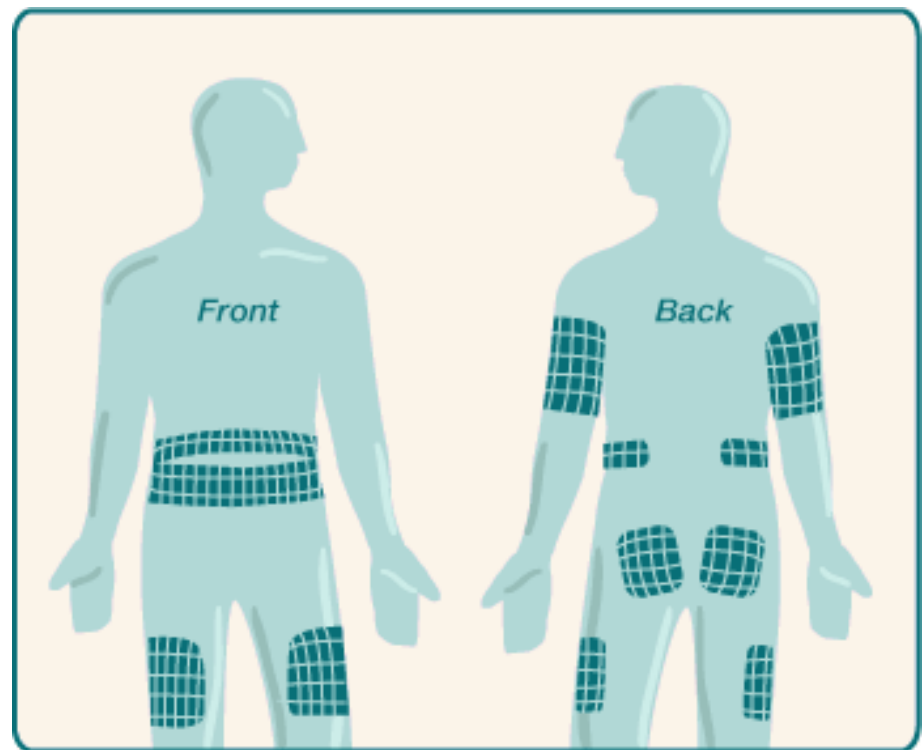
- patch pump s hadičkou





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

Děkujeme za pozornost!

Jan Mužík

jan.muzik@lf1.cuni.cz

Anna Holubová

anna.holubova@lf1.cuni.cz

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

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2018/19