Aplikační pomůcky v léčbě pacientů s diabetem

Kateřina Štechová

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

V léčbě pacientů s diabetem (1. i 2. typu, příp. i ostatních typů diabetu) se významně uplatňují léky, které je nutné podávat parenterálně. Konkrétně si pacienti aplikují tyto léky subkutánně. Kromě inzulínu patří do této skupiny v diabetologii i GLP-1 analogy a glukagon (tj. záchranná medikace pro případ hypoglykemického bezvědomí). Podávání těchto léků vyžaduje přesnost dávkování, šetrnou a jednoduchou aplikaci, opatření proti zanesení infekce. Tyto požadavky musí aplikační pomůcky splňovat a zanedbáno nemůže být ani estetické hledisko. Aplikační pomůcky jsou buď jednorázové, nebo pro opakované použití. V článku je rozebrána současná situace stran jehel a stříkaček používaných diabetickými pacienty, inzulínových (a jiných aplikačních) per a inzulínových pump. Tento rozbor je doplněn o historické ohlédnutí za vývojem těchto pomůcek, které mají usnadnit každodenní život pacientům s diabetem.

Klíčová slova: aplikační pomůcka, diabetes, inzulín, inzulínová pumpa, pero.

Application devices in diabetic patients' treatment

In the treatment of diabetic patients (suffering from type 1 and type 2 diabetes as well as from other types of diabetes) drugs which must be administered via parenteral way are frequently used. These drugs are applied subcutaneously. To this group not only insulin belongs. GLP-1 analogues and glucagon (e.g. an emergency medication for hypoglycaemic coma) are given subcutaneously as well. The administration of these drugs must be precise, gentle, simple and safe to prevent the risk of infection. Application devices used to deliver these drugs must fulfil these criteria but esthetical viewpoint should be taken into account as well. These devices are disposable or not (e.g. can be used repeatedly). In this article, current status regarding needles and syringes used by diabetic patients as well as regarding insulin (or other application) pens and insulin pump is discussed. The analysis of devices intended for daily diabetic patients' life enhancement is accompanied by the historical overview of their development.

Key words: application device, diabetes, insulin, insulin pump, pen.

Úvod

Aplikačními pomůckami v léčbě pacientů s diabetem jsou míněny pomůcky pro parenterální aplikaci léků, konkrétně inzulínu, GLP-1 analogu a glukagonu. Jedná se konkrétně o různé typy stříkaček, jehel, o inzulínová pera a pera k aplikaci GLP-1 analogu a o inzulínové pumpy. Pomocí těchto pomůcek si pacienti obvykle samostatně aplikují léky subkutánně. Při vývoji těchto pomůcek je kladen důraz na jejich přesnost, spolehlivost, minimální bolestivost aplikace a jednoduchost použití. Zohledněn musí být i fakt, že mnoho pacientů s diabetem má různý

stupeň problémů se zrakem, včetně úplné slepoty. Tyto pomůcky slouží pacientům bez ohledu na typ diabetu. Pacienti musí být ovšem pro jejich efektivní a správné použití edukováni, včetně seznámení se zásadami minimalizujícími riziko vzniku infekce v důsledku jejich používání.

Historické ohlédnutí

Diabetes coby choroba je lidstvu znám od starověku. Vývoj aplikačních pomůcek souvisí ale až s objevem inzulínu (1921), a jeho počátky tedy spadají do minulého století. Může se nám dnes zdát zcela neuvěřitelné, že ještě počátkem

80. let minulého století bylo naprosto běžné, že pacienti k aplikaci inzulínu používali kovové stříkačky a jehly, které si doma pro opakované použití sami sterilizovali vyvařením. Přesnost aplikace inzulínu při tehdy užívané koncentraci inzulínu byla maximálně 2 jednotky (půl dílku na stupnici stříkačky) a tato aplikace byla jistě i bolestivá. V důsledku nešetrné aplikace inzulínu podkoží pacientů velmi trpělo a komplikace v místě vpichu byly mnohem častější než dnes (infekce, vznik lipodystrofie). Tehdy používané inzulíny navíc zdaleka nedosahovaly kvality dnešních přípravků připravovaných pomocí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.,
katerina.stechova@fnmotol.cz, Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(4): 162–165
Článek přijat redakcí: 4. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2017

metod genového inženýrství (přípravky na bázi zvířecího inzulínu měly např. podstatně vyšší imunogenicitu).

Úlevu pacientům přineslo zavedení jednorázových jehel a stříkaček, zejména pak tzv. „inzulínek“, kdy bylo možné aplikovat inzulín s přesností až 0,5 jednotky (opět se jednalo o polovinu nejmenšího dílku stříkačky). „Inzulínky“ jsou používány dodnes (1).

Další zásadní krok do budoucna představoval vývoj tzv. inzulínového pera. Jehlové inzulínové pero je také dosud jediným z aplikátorů inzulínu, který se dočkal opravdového rozšíření. Tato pera přinesla pacientům tolik potřebný komfort a diskrétnost aplikace inzulínu, což spolu se zavedením aplikace inzulínu v rámci intenzifikovaného inzulínového režimu až 4x denně bylo velmi důležité. Je samozřejmě rozdíl, když si například pacient v zaměstnání musí před obědem natahovat inzulín do stříkačky nebo si ho může diskrétně aplikovat elegantně vypadajícím perem, které navíc není nutné uchovávat v lednici. Na tomto místě musím zmínit osobnost docenta Chlupa z olomouckého pracoviště, jehož jméno je spojeno s vytvořením tzv. MADI dávkovače (zkratka MADI pochází z výrazu „manuální dávkovač inzulínu“). Ruční dávkovač inzulínu MADI byl představen v roce 1983 a spolu s Novopenem (Novo, 1984) se stal jedním z prvních takových dávkovačů inzulínu ve světě. K ověření jeho použitelnosti byla provedena studie technická (1982–1986) a studie klinická (1986–1990) (2–3). Princip inzulínového pera je využíván dnes i pro aplikaci GLP-1 analog (viz dále).

Nejsofistikovanější aplikační pomůcku v diabetologii představuje inzulínová pumpa. I zde byla snaha vyvinout „domácí variantu“ přístroje, protože před rokem 1989 bylo problematické zavádět do jakékoli léčby západní technologie. Kořeny vývoje inzulínových pump ve světě spadají už do 60. let minulého století, ale první prototypy velikosti batohu nebyly prakticky použitelné. Situace se změnila v roce 1978, kdy byly publikovány přelomové výsledky práce profesora Pickupa, který je právem považován za „otce“ léčby inzulínovou pumpou (4).

Před rokem 1989 byly v tehdejší Československu zkoušeny tedy jednak inzulínové pumpy vlastní výroby, ale díky pokrokovosti, znalostem a nadšení diabetologů byly například pro dětské pacienty (konkrétně díky profesorovi

Vavřincovi) k dispozici i nejmodernější inzulínové pumpy americké výroby umožňující přesnost dávkování 0,1 jednotky. Problém byl sice s obstaráváním spotřebního materiálu k pumpám (infuzní sety, zásobníky), ale jednalo se o obrovský pokrok v léčbě diabetu a naši pacienti i v těchto těžkých dobách měli k dispozici opravdu moderní léčebné prostředky.

Inzulínové stříkačky

Není nutné, myslím, rozebírat současnou nabídku stran klasických injekčních stříkaček a jehel. Pouze uvedu, že pro případ problému s inzulínovým perem je dobré, aby byl pacient vybaven rezervními jehlami a stříkačkami, zejména pokud se chystá například cestovat. **Speciální inzulínové stříkačky** (výše zmíněné „inzulínky“ alias též „tuberkulínky“, tj. injekční stříkačky pro přesné podávání malých objemů léčiva subkutánně nebo intradermálně) mají integrovanou jehlu s odnímatelným krytem a jsou kalibrovány tak, že jeden dílek odpovídá jedné jednotce inzulínu. V nabídce pro humánní medicínu jsou stříkačky pro inzulín o koncentraci 100 IU/1 ml. Průměr jehly je 0,3 mm (tzv. fix jehla G30), délka jehly je 8 nebo 12 mm (podrobnosti lze nalézt na webových stránkách výrobců, resp. dodavatelů). Jehla je tedy jemná, k podkoží dostatečně šetrná a při použití kratší jehly je menší riziko nechtěné aplikace inzulínu do svalu, což je výhodné zejména u malých dětí či velmi štíhlých dospělých jedinců.

Inzulínová a jiná aplikační pera

Inzulínová pera jsou buď na opakované, nebo na jednorázové použití (Obr. 1). V tomto druhém případě není nutné vkládat do pera cartridge s inzulínem, protože je již jeho součástí a pero se po upotřebení vyhodí. Jednorázová inzulínová pera jsou vyráběna v balení po 3 nebo 5 kusech. U jednorázových inzulínových per je dávkovací krok 1 jednotka. Stejně jako v případě per na opakované použití je mechanismus nastavení uzpůsoben i pro osoby se zhoršeným zrakem. Na našem trhu jsou v jednorázových předplněných perech k dispozici i inzuliny o jiné koncentraci, než je 100 IU/1 ml, konkrétně se jedná o Humalog® 200 IU/ml KwikPen™ (rychle působící inzulínový analog používaný jako prandální inzulín a inzulín ke korekci hyperglykemie) a dále pak o bazální inzulínový analog Toujeo® v peru SoloStar®, kde je inzulín glargin v koncen-

Obr. 1. Jednorázová inzulínová pera, archiv autorky

traci 300 IU/ml. Výrobci obou těchto přípravků věnovali značnou pozornost bezpečnosti a obal přípravku i vlastní pera jsou opatřena varovnými nápisy, které upozorňují na nutnost aplikovat tyto inzuliny jen pomocí příslušných jednorázových per. Při přetáhnutí tohoto inzulínu a podání například pomocí inzulínové stříkačky určené pro inzulín o koncentraci 100 IU/ml by hrozilo předávkování (5–6).

Aplikační krok po 1 jednotce může být příliš velký v případě malých dětí, ale i štíhlých dospělých pacientů (obecně u pacientů s dobrou inzulínovou senzitivitou). Řešením je tzv. půlkové pero (aplikační krok je po 0,5 IU). Tato pera zatím nejsou dostupná v jednorázové variantě a pacienti si v nich tedy musí měnit inzulínové cartridge. Na pera pro jednorázové, ale i opakované použití se nasazují vyměnitelné jehly s krytem. Jehly jsou opět v různých délkách, konkrétně 6 a 8 mm. Kratší jehly mají i menší průsvit (31 G, tj. 0,25 mm). Jehly jsou vyráběny pomocí tzv. tenkostěnné technologie a mají trojitě zkosený tvar špičky jehly a silikonovou povrchovou vrstvu. Tyto faktory zajišťují téměř bezbolestný vpich. Jehly jsou kompatibilní i s tzv. neinzulínovými pery (určenými pro aplikaci jiných léků, než je inzulín). Obvyklá velikost balení jehel je 100 ks a pojišťovny hradí uživatelům inzulínových per 2 balení za rok.

Bylo vyvinuto i inzulínové pero pro opakované použití s pamětí, které umožňuje zobrazit datum, čas a velikost 16 posledních dávek. Aspektem, který není opomíjen při vývoji jednorázových inzulínových per i per pro opakované použití, je také estetické hledisko.

Jak jsem již zmínila – pomocí per si pacienti s diabetem 2. typu aplikují i GLP-1 analogy. Obecný princip je stejný jako u inzulínových per. Vždy se jedná o předplněná pera. Na našem trhu je již i kombinovaný přípravek určený pro pacienty s diabetem 2. typu, který obsahuje v určitém poměru bazální inzulín (degludek) a GLP-1 analog liraglutid (přípravek Xultophy®). Kromě

Obr. 2. Inzulínová pumpa se spotřebním materiálem (vlevo infuzní set, vpravo zásobník), archiv autorky

medicínských předností je zřejmá atraktivita takto designovaného přípravku pro pacienta i to, že díky němu ušetří nemálo vpichů (7).

Inzulínové pumpy

Inzulínová pumpa (IP) je přístroj malých rozměrů, který podle předem stanoveného programu dává inzulín (Obr. 2). V inzulínových pumpách se používají výhradně rychle působící inzulínové analogy. Ta si buď pacient natahuje z ampule do zásobníku, který vkládá do přístroje, nebo lze v určitých typech inzulínových pump využít speciální inzulínové kartridže určené pro IP (jedná se o přípravky NovoRapid® PumpCart®, kartridž obsahuje 1,6 ml inzulínu aspart o koncentraci 100 IU/ml). Tato náplň je kompatibilní s inzulínovou pumpou firmy Roche (model Accu-Check® Insight) a pumpou mylife™ YpsoPump® (8).

Inzulínové pumpy pracují v tzv. režimu bazál-bolus. Nepřetržitě automaticky pumpa dává přednastavenou bazální dávku (například jednu jednotku za hodinu, přesnost nastavení je v některých případech až na setiny jednotky, tj. například 0,75 IU/hod). Je možné nastavit více bazálních dávek, obvykle ale postačí, když se den rozdělí na 4–5 časových úseků. Pumpy mají v sobě integrované funkce, jako je dočasná změna bazální dávky, volba jiného bazálního profilu na všední den, resp. na víkend.

Bolusem je míněna jednorázová dávka inzulínu určená k jídlu (aby vzestup glykémie po jídle byl v akceptovatelných mezích, tj. ideálně 2 mmol/l). Pokyn k vydání bolusu zadává pacient manuálně. Pacient by měl umět správně určit obsah sacharidů v jídle a podle toho volit výši bolusu. Pumpy opět nabízí různé další možnosti. Například tzv. kombinovaný bolus (část bolusu je vydána ihned a část ve zvoleném časovém intervalu), který je nejpodobnější fyziologické situaci, je zvláště výhodný při konzumaci jídel s vysokým obsahem sacharidů, ale nižším glykemickým

indexem (např. jídla italské kuchyně). Po těchto jídlech glykémie velmi stoupá, ale až za delší dobu. Další zajímavou funkcí je tzv. bolusový kalkulátor, který umožňuje pacientovi lépe určit velikost bolusu. Pacient zadá pouze glykémii a množství sacharidů v jídle. Kalkulátor poté doporučí podle předem nastavených parametrů (tzv. doba aktivního inzulínu, individualizované poměry sacharidy-inzulín a inzulínová citlivost) dávku bolusu. Kalkulátor přitom při výpočtu zohlední i tzv. aktivní inzulín (přítomný v těle z předchozích bolusů) i to, zda je nutný nějaký inzulín navíc kvůli korekci glykémie, pokud tato není v cílovém pásmu. Dále lze na IP nastavit například různé upomínky.

Technicky inzulínová pumpa pracuje tak, že inzulín je tlakem pístu ze zásobníku vytlačován do katétru, který je zakončen tenkou kanylou zavedenou do podkoží. Pacienti mají k dispozici buď kanyly kovové (nepodléhají schválení revizním lékařem) nebo teflonové, které musí projít schvalovacím procesem. Pacient si musí zavést novou kanylu každé dva dny v případě kanyl kovových, resp. každé tři dny v případě kanyl teflonových. Teflonové kanyly jsou zaváděny tak, že pro snazší zavedení obsahují kovový zavaděč, který se po zavedení odstraní. Kanyly se vyrábí buď kolmé, nebo šikmé. K dispozici jsou kanyly i katetry různé délky. I při malé spotřebě inzulínu je nutné často měnit zásobník, aby se nesnižovala biologická účinnost inzulínu například díky vystavení vyšší teplotě. Pacient si může pumpu odpojit na maximálně dvě hodiny. Delší odpojení by (používán je pouze rychle působící inzulínový analog, jehož podkožní depo je navíc malé) znamenalo, že je pacient záhy zcela bez inzulínu, a to představuje významné zdravotní riziko. Pokud si pacient přeje odpojovat se častěji – například kvůli dovolené u moře, je lepší jej dočasně převést zpět na terapii inzulínovými pery. Těmi by měl být pacient v každém případě vybaven pro případ technické poruchy pumpy.

Výrobky dvou firem dostupné na našem trhu mají již i integrovanou funkci kontinuální monitorace koncentrace glukózy. Jedna z těchto firem nabízí přístroj, který je schopen určité samostatné reakce. U staršího typu IP této firmy se jedná o zastavení dodávky bazálního inzulínu, pokud je dosaženo přednastaveného hypoglykemického prahu. V případě novější varianty IP k zastavení dávkování dojde, pokud systém vyhodnotí, že hrozí riziko vzniku hypo-

glykémie (tzv. funkce prediktivního zastavení). Tyto inzulínové pumpy představují krok k tzv. uzavřenému okruhu. IP jsou u nás hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pumpy jsou rozděleny do tří kategorií a předpis IP vždy podléhá schválení revizním lékařem pacientovy pojišťovny. Tyto kategorie jsou následující: 1. IP bazální, 2. IP s vestavěným monitorem na kontinuální měření glukózy či napojením na glukometr, 3. IP s vestavěným monitorem na kontinuální měření glukózy a odezvou na měření glukózy (9). Interval výměny IP (nový předpis) je 4 roky. Pomocí IP může být léčen každý pacient bez ohledu na typ diabetu, pokud vyžaduje intenzifikovaný inzulínový režim. Jasně jsou ale stanovena indikační kritéria této finančně nákladné léčby, mezi která patří například prekoncepční příprava a těhotenství u diabetičky, tzv. fenomén úsvitu, syndrom nerozpoznávání hypoglykemií aj. (podrobnosti by již přesáhly plánovaný obsah tohoto sdělení). Pacienti, u nichž byla léčba IP schválena, musí být vybaveni i příslušným spotřebním materiálem (10).

Glukagon a poznámka k edukaci

Zmínila bych ještě aplikaci glukagonu, který představuje pro pacienty léčené léky s hypoglykemizujícím potenciálem záchrannou medikaci pro případ hypoglykemického bezvědomí. Je nutné, aby byl pacient nejen vybaven touto injekcí (balení obsahuje jehlu se stříkačkou naplněnou injekční vodou a účinnou látku v ampulce v práškové formě), ale především, aby jeho okolí bylo edukováno k jejímu použití (11).

Edukace pacienta i jeho příbuzných je nesmírně důležitá. I vysoce sofistikovaná aplikační pomůcka je jen tak dobrá, jak správně je používána. Zde je nezastupitelná, i vzhledem k časové náročnosti, role středního zdravotnického personálu a speciálně vyškolených edukátorů. Správnost používání aplikačních pomůcek je třeba i prověřovat. Vysoce pozitivní roli zde může sehrát i lékárník, který by měl být obeznámen se správnou obsluhou aplikačních pomůcek, které vydává. Pracovník lékárny je tak nedílnou součástí edukačního řetězce, který má zaručit správné a efektivní užití nejen léků, ale právě i aplikačních pomůcek. V českém odborném písemnictví existuje i kniha, která se touto problematikou speciálně zabývá, a to včetně rozboru praktických situací, se kterými se lékárník může setkat (12).

Výhled do budoucna

Jsmo svědky velkého pokroku ve vývoji inzulinových pump a dá se říci, že i nových léčivých přípravků (například výše zmíněná kombinace inzulinu-GLP-1 analog atd.). Jinak je ale hledání něčeho nového na téma aplikace inzulinu poněkud frustrující. Zdá se, že tzv. **ARIA čili alternativní cesty aplikace inzulinu** (alternative routes

of insulin administration) jsou spíše na okraji zájmu (až na inhalační přípravek Afrezza, v ČR není k dispozici). Týká se to orálního inzulinu, mikrojehlové nebo dokonce bezjehlové aplikace inzulinu i jeho intradermální aplikace za použití krátkých „konvenčních“ jehel.

Za zmínku stojí snad pouze tzv. XTW jehly do inzulinových per, tj. ty s extra tenkou stěnou

(Extra-Thin Wall), které jsou lepší než jehly klasické. Je ovšem zajímavé, jak je technologicky složité takovou jehlu vyvinout, aby nedocházelo k jejímu zalomení (13).

Práce autorky v oblasti technologií v diabetologii je exkluzivně podporována progr. proj. MZČR s reg. č. 15-25710A (P08 panel).

LITERATURA

1. Kudlová P, Chlup R. Pomůcky k aplikaci inzulinu. Med. Pro Praxi 2006; 6: 298–301.
2. Chlup R, Janů K, Menzel R, Bruns W, Venháčová J. Léčba diabetu pomocí ručního dávkovače inzulinu MADI. Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, 1985; 64 s.
3. Chlup R, Janů K, Venháčová J, Bartek J. Six models of a new insulin pen (MADI): description and first clinical trial. Practical Diabetes International 1995; 12(1): 32–35.
4. Dvořáková L. Diabetes je záhadná nemoc aneb z historie diabetu. DialInfo 2007; 45.
5. SPC Humalog® 200 IU/ml, staženo 11. 8. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf
6. SPC Toujeo® 300 IU/ml, staženo 11. 8. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf
7. SPC Xultophy®, staženo 11. 8. 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf
8. SPC NovoRapid® PumpCart®, staženo 11. 8. 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500047935.pdf
9. Úhradový katalog VZP – ZP. Metodika (verze 992). Str. 48 https://webvzp.blob.core.windows.net/media/Default/dokumenty/ciselniky/metodika_992.pdf, staženo 2. 11. 2017
10. Štechová K. Léčba inzulinovou pumpou. In: Štechová K (ed). Technologie v diabetologii. Maxdorf s. r. o. Praha 2016, 61–95.
11. Glucagen 1 mg Hypokit SPC, staženo 11.8.2017 <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0083741&tab=texts>
12. Šmahelová A, Lášticová M. Diabetologie pro farmaceuty. Mladá Fronta Praha, 1. vydání, 2011.
13. Aronson R, Gibney MA, Oza K, Bérubé J, Kassler-Taub K, Hirsch L. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. Clin Ther. 2013; 35(7): 923–933.