

PŘENOSNÉ ZEVNÍ INZULINOVÉ PUMPY

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Centrum a subkatedra diabetologie LF UK a FN, Hradec Králové

Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN, Hradec Králové

Inzulínová pumpa (CSII – continuous subcutaneous insulin infusion) je automatický systém s počítačově ovládanou mechanickou stříkačkou, naplněnou inzulínem, na kterou je napojena kanyla. Inzulín se dostává do podkoží kanylou, jejíž minimální invazivita umožňuje nepřerušovanou aplikaci inzulínu do stejného místa po dobu několika dnů. Pacient může předprogramovat různou rychlost dodání inzulínu pro libovolné časové úseky během dne i noci. V České republice je oficiálně registrováno 2 700 diabetiků s inzulínovou pumpou. Předpokládáme-li, že třetina až polovina z nich není patrně registrována, je možno odhadnout celkový počet pumpou léčených diabetiků na 4 až 5 000.

CSII umožňuje značnou flexibilitu bolusových inzulínových dávek. Pacient může měnit, rušit či přidávat bolusové inzulínové dávky v závislosti na přijatém jídle a fyzické námaze. Režim CSII může zvýšit kvalitu života pacienta, zejména ve smyslu samostatného vedení a kontroly inzulínové léčby. Již dnes začínají být v praxi využívány současně kontinuální senzory pro měření glykémie on-line. Dalším vývojovým stupněm jsou pumpy, komunikující s kontinuálními glykemickými senzory, kdy je využíván algoritmus dávkování inzulínu v tzv. uzavřeném systému.

Klíčová slova: inzulínová pumpa, diabetes 1. typu, diabetes 2. typu, systém basal-bolus.

Med. Pro Praxi 2008; 5(1): 15–18

Úvod

V České republice je dnes více než 4 000 pacientů s inzulínovou pumpou a postupně přibývají další. Někteří z těchto pacientů nosí současně také senzor pro kontinuální monitorování glykémie on line. Všichni pacienti s inzulínovou pumpou jsou v péči diabetologů a stejně jako všichni ostatní diabetici jsou současně dispenzarizováni i u praktických lékařů a v případě jiných problémů i u ostatních specialistů.

Inzulínová léčba se plynule vyvíjela od dvacátých let minulého století. Od prvního regulárního, krátce účinkujícího zvířecího inzulínu pokračoval vývoj inzulínových preparátů až po škálu humánního inzulínu a jeho analog. Také způsob aplikace inzulínu se technicky zlepšoval, od velkých neforemných kovových jehel a skleněných stříkaček po elegantní inzulínová pera dokonce i pro jedno použití, inzulínové pumpy a perspektivní způsoby aplikace v budoucnu (inhalací, bukalní sliznicí, orálně).

Fyziologická sekrece inzulínu z beta buněk pankreatu má dvě složky, bazální (kontinuální) a bolusovou (inzulín k jídlu). Cíl inzulínové léčby, kopírování fyziologického uvolňování inzulínu, je však dodnes nevyřešeným problémem. Hlavní potíží je nepřesné časování a odhad dávkování vzhledem k reálnému životnímu stylu (jídlo, pohyb, stres) a nefyziologický vstup inzulínu do krevního oběhu (většinou je aplikován subkutánně). Absorpce inzulínu při subkutánní aplikaci je v různé míře variabilní, i když dnešní analogy mají podstatně stabilnější, méně kolísavý účinek. Za nejlepší způsob náhrady fyziologické inzulínové sekrece použitelný v běžné praxi je dnes považována tzv. kontinuální subkutánní inzulínová infuze – zevní přenosná inzulínová pumpa.

Režim inzulínové pumpy

Inzulínové pumpy (kontinuální podkožní infuze inzulínu – continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) mohou přesně dávkovat bolusový inzulín k jídlu a umožňují také snadnou aplikaci korekčních bolusových dávek mezi jídly. Inzulínové dávky je možno pružně přizpůsobovat okamžité potřebě. V pumpě je krátce účinkující humánní inzulín, případně krátký analog. Pumpy mohou také přesně dávkovat inzulín pro bazální potřebu během dne i noci a toto dávkování lze předprogramovat.

V praxi jsou používány různé typy tzv. zevních přenosných inzulínových pump, ve kterých je ve vyměnitelném zásobníku krátkodobý inzulín nebo jeho analog. Kanyla (kanylka), vedoucí od zásobníku, končí jehlou, zavedenou do podkoží. Touto kanylkou se dostává inzulín do podkoží kontinuálně v minimálních množstvích (mikrodávky) a jeho dávkování je předprogramováno na 24 hodin dopředu. Pacient ovládá bolusové dávky pomocí tlačítka. Inzulínová pumpa umožňuje volnější, flexibilní režim, není nezbytně nutné dodržování přesně stejné doby jídla každý den, je však je nutná častá kontrola glykemií na glukometru.

Potenciální výhody inzulínové pumpy

V první řadě je to eliminace výkyvů hladiny inzulínu v krvi. Většinou je možné i snížit celkovou dávku inzulínu, potřebnou k zajištění bazální inzulínémie a výrazně se snižuje riziko mírných i těžkých hypoglykemií (9). Inzulínové pumpy také umožňují přesně dávkovat inzulín k jídlu, tedy preprandiálně a snadno přidávat inzulín kdykoli podle potřeby. Rovněž velikost dávek inzulínu je možné ve srovnání s klasickým intenzifikovaným režimem snížit díky sofistikovanému dávkování pumpou. Někteří pozorování

prokázala snížení bolusových dávek o 18 % současně se snížením glykovaného hemoglobinu o 0,7 %, tedy udržení či zlepšení kompenzace diabetu při současném snížení potřeby inzulínových dávek (3).

Kvalita života je lepší, i když se pumpy zpočátku mohou jevit jako komplikované a nešikovné. Proto je optimální, když se nejprve pacient detailně s režimem inzulínové pumpy seznámí, nejlépe v klidu při hospitalizaci. Krátká hospitalizace přispěje ke klidnější titraci bazálních a bolusových inzulínových dávek a přispěje k hladkému zvládnutí nejen technické obsluhy pumpy, ale především samostatné úpravy inzulínových dávek. Režim pumpy nepochybně umožní větší flexibilitu režimu a zvýší možnost podílu pacienta na účasti při samostatné kontrole a léčbě diabetu (6). Odstraňuje nepříjemné noční hypoglykémie a ranní hyperglykémie (předprogramovaným zrychlením bazálního chodu pumpy), které lze jinak zvládnout pouze přídatnou dávkou inzulínu zpravidla kolem 4. hodiny ránní.

Odpadá nutnost opakovaných vpichů inzulínu. Subkutánní kanyla (pro bazální přívod inzulínu) je obvykle měněna jednou za tři až pět dnů, bolusové dávky je možno libovolně přidávat pomocí tlačítka.

Potenciální nevýhody inzulínové pumpy

V počátcích léčby inzulínovými pumpami byla hypoglykémie, zejména při ztrátě varovných příznaků, považována za kontraindikaci CSII, dnes je tomu naopak. Otázka zlepšení kompenzace diabetu je stále řešena. Studie srovnávající režim inzulínové pumpy s inzulíny lispro nebo aspart a dlouhodobý analog glargin s inzulíny lispro nebo aspart ukázala, že výsledný glykovaný hemoglobin byl srovnatelný. U CSII byl vyšší výskyt diabetické

ketoacidózy (v důsledku technické poruchy pumpy, např. z ucpaní přívodné kanyly nebo chybní inzulinu v jehle) a terapie byla dražší. Z této studie také vyplynulo, že klasický intenzifikovaný inzulinový režim by měl vždy předcházet režim inzulinové pumpy (4). Tento rozumný přístup je u nás v praxi uplatňován.

Špatně kompenzovaní diabetici mohou mít častější kožní infekce, které komplikují subkutánní aplikaci kanyly. Rozhodnutí o indikaci pumpy u pacientů s častějšími stafylokokovými kožními infekcemi bývá ale problematické. Obráceně totiž může zlepšení kompenzace při inzulinové pumpě kožní problémy odstranit.

U inzulinové pumpy se může velmi rychle (i během dvou třetin hodin) rozvinout diabetická ketoacidóza, i bez výrazné hyperglykémie. Toto nebezpečí hrozí zejména tehdy, je-li v pumpě krátký analog inzulinu. Zdá se, že stále technická vyspělost pump incidence diabetické ketoacidózy snižuje. Metaanalýza ukázala, že studie s inzulinovými pumpami před rokem 1993 vykázaly oproti studiím z období po roce 1993 vyšší výskyt diabetické ketoacidózy (7). Dnešní pumpy jsou velmi spolehlivé a selhání jejich funkce je výjimečné. Přesto musí všichni pacienti nosit náhradní inzulinové pero s inzulinem.

Neopomenutelným faktorem je také cena pumpy, CSII je drahou léčbou. Kvalitní kompenzace diabetu (je-li dosažena CSII) je ale zcela zásadní faktor prevence rozvoje pozdních komplikací diabetu a léčba komplikací představuje hlavní podíl nákladů diabetické péče. V tomto smyslu je vyšší cena CSII pouze relativní.

Někteří pacienti mohou mít pocit závislosti na přístroji. Někdy může pomoci klasická injekční technika, která přechodně na krátkou dobu nahradí inzulinovou pumpu.

Mylné představy o CSII

Flexibilní režim pumpy neznamená úplné zvolnění diety ať časově či obsahem a množstvím. Frekvenci self monitoringu glykemií nelze snížit, časté kontroly glykemií jsou nezbytnou podmínkou CSII, zejména na začátku léčby. Inzulinové pumpy nejsou kontraindikovány při poruše vnímání hypoglykémie a nejsou vyhrazeny pouze pro diabetiky 1. typu.

Po vyzkoušení pacient skoro vždy zjistí, že inzulinová pumpa nesníží kvalitu života. Inzulinové pumpy jsou malé a lehké (dají se přirovnat k mobilnímu telefonu), většinou vodotěsné, pohodlné k nošení. Jsou snadno ovladatelné, na displeji mají všechny potřebné údaje a mohou dokonce obsahovat i dietologické databáze. Mohou být kdykoli odňaty a v případě excesivního sportovního výkonu je možno je rovněž krátce odpojit.

Indikace inzulinové pumpy a výběr pacientů

Inzulinové pumpy jsou u nás indikovány a zdravotními pojišťovnami hrazeny u pacientů s diabetem s výraznými výkyvy glykemií i při intenzifikované inzulinové léčbě, u některých diabetických komplikací (nefropatie, neuropatie) a u gravidních diabetiček. Dobré výsledky jsou také u některých vysoce rezistentních diabetiků 2. typu. Při klasické inzulinové léčbě jsou nutné vysoké dávky inzulinu a zvyšuje se výskyt hypoglykemií. Ty jsou obvykle následovány přejídáním, spojením s hyperglykemií a vzestupem hmotnosti. Při CSII stačí ke kompenzaci diabetu malé dávky inzulinu, které navíc nevyvolávají tak veliký vzestup hmotnosti. Až 6 % diabetiků, kteří se jeví jako 2. typ, má pozitivní protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (1) – typ LADA (latent autoimmune diabetes of adults) a zde jsou důvody k zavedení pumpy podobné jako u diabetiků 1. typu.

Režim inzulinové pumpy vyžaduje správný výběr pacientů. Pacient musí být spolehlivý, schopný častého self monitoringu glykemií, musí rozumět základním zásadám léčby diabetu a významu správné kompenzace. Pro některé pacienty je přínosná výměna zkušeností s jinými pacienty s pumpou.

Komplikace inzulinové pumpy

Diabetici s inzulinovou pumpou jsou ohroženi především hyperglykemií a ketoacidózou. Může totiž dojít k zastavení či omezení dodávky inzulinu (technické poruchy pump jsou dnes výjimečné, nejčastější příčinou je buď ucpaní kanyly, nebo její odpojení od pumpy, infiltrát s infekcí v místě vpichu). Infiltráty, ze kterých se mohou vyvinout abscesy, vznikají zejména po delším ponechání jehly v podkoží bez výměny. U řady pacientů je nutná denní výměna i u teflonových kanyl, obvyklá frekvence výměny je za 2 až 3 dny.

Inzulinová pumpa z hlediska praktického lékaře

Řada praktických lékařů se s inzulinovou pumpou setkává u svých pacientů, kteří jsou u diabetologů léčeni pro diabetes 1. typu i při pohotovostních službách. U diabetiků s CSII je vždy nutné zkontrolovat přívod inzulinu z pumpy do podkoží, zkontrolovat místo a okolí zavedení kanyly a v případě hyperglykémie zahájit ihned frakcionovanou podkožní aplikaci inzulinu. Odpojení a odnětí inzulinové pumpy je možné vždy, je však nutné pamatovat, že diabetik 1. typu nemá v té chvíli žádný inzulin. Proto je nutné po odpojení zahájit prakticky bezprostředně inzulinovou léčbu klasickou stříkačkou (frakcionované podání inzulinu podkožně).

Objeví-li se u pacienta s pumpou jakákoli nová symptomatologie, např. bolest břicha, nauzea, zhor-

šení vědomí, je třeba vždy myslet na nebezpečnou diabetickou ketoacidózu. To je situace, která není jen teoretická a praktický lékař se s ní může kdykoliv setkat. Pro další prognózu tohoto akutního stavu je přitom rychlá a správná diagnóza nejdůležitější.

Uzavřené systémy

Technologie CSII je stále rozvíjena s cílem získat tzv. systém uzavřené kličky (loop), v které poskytuje glukózový senzor reálná data pro inzulinovou pumpu. Po kontrole pacientem by měla být potom podle algoritmu kalkulována dávka, která bude automaticky pumpou aplikována. V současné době jsou u nás využívány kontinuální glukózové senzory firmy Medtronic Minimed, které poskytují zpětnou (CGMS – Continuous Glucose Monitoring System) nebo on line (Guardian) informaci o glykemiích (podrobněji v 8).

Dnes již jsou i kontinuální senzory glykemií, které poskytují data on line a jsou vyvíjeny uzavřené systémy, které se v dávkování inzulinu obejdou v budoucnosti bez selfmonitoringu glykemií. Ten je ale v současnosti stále nezbytnou podmínkou a součástí provozu inzulinové pumpy. V klinickém zkoušení je intraperitoneální aplikace inzulinu buď implantovatelnou pumpou, nebo perkutánní portální kanylou.

Sledování trendů měření může včas zachytit hypoglykémie i hyperglykémie (případně alarmem). Ke kalibraci kontinuálního senzoru je nezbytné měřit glykémii na glukometru čtyřikrát denně. Pacient musí být dostatečně instruován v technice i interpretaci měření glykemií. Přesnost měření kolísá mezi 10 a 20 % v poměru ke glykemiím, změřeným na glukometru. Senzory snáze detekují hyperglykémie než hypoglykémie. Rozdíl mezi měřením glykemií na glukometru a kontinuálním senzorem je možné výstižně přirovnat k rozdílu mezi fotoaparátem, který občas udělá zajímavý a potřebný snímek a mezi kontinuálně fungující kamerou bezpečnostního systému. Trendy měření určují další vývoj glykemií spolehlivěji než trendy sestavené z jednotlivých měření glukometrem. Je měřeno mnohem více hodnot, měření je automatické, zatímco měření glukometrem se neobejde bez rozhodnutí lékaře či pacienta. Dosud je např. v USA povoleno používání pěti přístrojů (tabulka 1).

Tabulka 1. Kontinuální monitory glykemií

• Continuous Glucose Monitoring System Gold (CGMS Gold; Medtronic MiniMed, Northridge, Kanada)
• GlucoWatch G2 Biographer (GW2B; Cygnus, Redwood City, Kanada)
• Guardian Telemetered Glucose Monitoring System (Medtronic MiniMed)
• GlucoDay (A. Menarini Diagnostics, Florencie, Itálie)
• Pendra (Pendragon Medical, Curych, Švýcarsko)
• FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor (Abbott Laboratories, Alameda, Kanada)

Obrázek 1. Kontinuální měření glykemií přístrojem CGMS (elektroda a senzor v levé polovině břicha) u pacienta s inzulinovou pumpou (kanyla a pumpa v pravé polovině břicha)



Obrázek 2. Kontinuální senzor pro podkožní měření glykemií (288 hodnot denně) CGMS Guardian RT při bezdrátovém spojení senzoru s monitorem



Všechny kontinuální senzory používají minimálně invazivní (koncentrace glukózy měřena v intersti-

Tabulka 2. Metody měření glykemií a místa zavedení kontinuálních senzorů pro měření glykémie

Senzor	Rok uvedení na trh	Typ senzoru	Použitá metoda	Místo zavedení senzoru
SGMS Gold	1999	minimálně invazivní	enzymatická	podkoží břicha
GlucoWatch G2	2001	minimálně invazivní	reverzní iontoforéza	paže nebo předloktí
Guardian RT	2004	minimálně invazivní	enzymatická	podkoží paže
GlucoDay	2001	minimálně invazivní	mikrodialýza	podkoží břicha
Pendra	2004	neinvazivní	spektroskopie zápěstí	
FreeStyle Navigator	2006	minimálně invazivní	enzymatická	podkoží paže

ciální tekutině, neproniká do cévního řečiště) nebo neinvazivní měření (aplikace elektromagnetického záření přes kůži). Minimálně invazivními metodami je možno měřit několik dnů, neinvazivně až tři měsíce (tabulka 2).

Perspektivně by měla odpadnout nutnost kalibrace měřením na glukometru. Cílem je komfortní přístroj s jednoduchou obsluhou. Jsou vyvíjeny elektrody, které je dlouho funkční a vyvolávají minimální dráždění kůže v okolí zavedení elektrody.

Nejčastěji jsou monitory v klinické praxi využívány při změnách léčby, podle některých autorů se nejvíce hodí pro nastavení krátkodobého inzulínu k jídlům při intenzifikované terapii, podle jiných k úpravám dávkování bazálního inzulínu (obrázky 1 a 2). Podle některých odborníků přináší kontinuální monitorování glykémie nejpodrobnější informaci o odchylkách glykemií během dne, tedy o jejich četnosti, velikosti i významu (5). Většina studií prokázala při kontinuálním monitoringu mírné zlepšení glykovaného hemoglobinu, tento fakt ale nebyl potvrzen ve všech studiích, a proto zdravotní pojišťovny často s úhradou tohoto monitorování glykemií váhají. V některých studiích je ale doložen i přetrvávající po-

zitivní efekt po ukončení monitoringu. Monitory jsou jednoznačně významné pro prevenci hypoglykemií a tento efekt je někdy vyjádřen i bez zlepšení glykovaného hemoglobinu (2).

Závěr

Kontinuální subkutánní infuze inzulínu prostřednictvím zevní inzulínové pumpy je další možností inzulínové léčby. Může být řešením u určité skupiny pacientů s intenzifikovaným inzulínovým režimem, u kterých se dlouhodobě nedaří dosáhnout uspokojivé hodnoty glykovaného hemoglobinu nebo trpí opakovanými hypoglykemiemi. V současnosti pokračuje výzkum a zkoušení zevních pump s intraperitoneální aplikací inzulínu přes perkutánní porty a také implantovatelných pump, ve kterých se doplňuje inzulín do implantovaného reservoiru.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Centrum a subkatedra diabetologie LF UK a FN
Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: smahelov@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. Barinas-Mitchel E, Pietropaolo S, Zhang YJ et al. Islet cell autoimmunity in a triethnic adult population of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2004; 53: 1293–1302.
2. Boland E, Monsod T, Delucia MS, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane W. Limitations of Conventional Methods of Self-Monitoring of Blood Glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858–1862.
3. Crawford LM, Sinha RN, Odell RM, Comi RJ. Efficacy of insulin pump therapy: Mealtime delivery is the key factor. *Endocr Pract* 2000; 6: 277–278.
4. Garg SK, Walker AJ, Hoff HK et al. Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump therapy. *Diabetes technol Ther* 2004; 6: 9–15.

5. Klonoff DL. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1231–1239.
6. Norby D. Intensive Insulin Therapy Using an Insulin Pump: A Guide to Develop a Protocol to Implement Insulin Pump Therapy. Minneapolis, Disetronic Medical Systems, 1995, pp 33–52.
7. Seshadri R. Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079–1087.
8. Šmahelová A. Akutní komplikace diabetu. Praha: Triton, 2006.
9. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL et al. Insulin lispro in CSII: Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 46: 440–443, 1997. Bode BW, Steed RD, Davidson PC: Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324–327.