

Možnosti léčby inzulinovými pumpami

MUDr. Zdeněk Jankovec, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice v Plzni

Léčba inzulinovou pumpou se postupně stala běžnou součástí péče o pacienty s diabetes mellitus, zejména 1. typu. V současnosti odhadujeme, že je inzulinovou pumpou léčeno cca 5 500–6 000 pacientů v ČR soustředěných hlavně do diabetologických center. Vzhledem k častým přidruženým onemocněním se tato léčba netýká jen diabetologů, ale stále více se s ní setkávají i lékaři jiných oborů. Článek se snaží podat stručný přehled dosavadních poznatků o léčbě inzulinovou pumpou i o současných indikacích a možnostech léčby. Inzulinové pumpy mají své pevné místo v péči o pacienty s diabetem, ale vzhledem k ekonomické i personální náročnosti této léčby je nutno pečlivě zvažovat všechny výhody i možná rizika, včetně pravidelného přehodnocení efektivity a indikací pokračování v této léčbě.

Klíčová slova: inzulinová pumpa, CSII, diabetes mellitus, kontinuální monitorace glykemií.

Options of treatment with insulin pumps

Treatment with an insulin pump has gradually become a routine part of care of patients with diabetes mellitus, particularly of those with type 1 diabetes. Currently, approximately 5,500–6,000 patients, primarily centred in diabetes centres, are estimated to be treated with an insulin pump in the Czech Republic. Due to frequent comorbidities, this treatment is not exclusively in the hands of diabetologists, but increasingly involves the participation of physicians in other fields as well. The article aims at presenting a brief overview of the present knowledge on treatment with an insulin pump and current indications and options of treatment. Insulin pumps have a firm place in the care of diabetes patients; however, given the economic and personal demands of this treatment, it is necessary to carefully weigh all the benefits and possible risks, including regular reappraisal of effectiveness of and indications for continuation of this treatment.

Key words: insulin pump, CSII, diabetes mellitus, continuous glucose monitoring.

Interní Med. 2012; 14(3): 116–118

Úvod

Léčba inzulinovou pumpou (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) je specifická forma intenzifikovaného inzulinového režimu, který se nejvíce blíží fyziologické sekreci napodobením bazální a postprandiální produkce inzulinu. Za posledních téměř 30 let se stala běžně užívaným způsobem léčby diabetu.

Vlastní přístroje prošly postupně rozsáhlými úpravami, jsou vybaveny moderní elektronikou zajišťující jednoduché ovládání i vysokou bezpečnost, kvalitní materiály odpovídající dlouhé životnosti a spolehlivosti. Přesto základní princip zůstává stejný – dávkování mikrodávek inzulinu v krátkých časových intervalech dle předem naprogramovaného plánu spolu s aplikací prandiálních bolusových dávek. Inzulinové pumpy tak zajišťují kontinuální přívod inzulinu s přesnějším přizpůsobením dávky variabilnímu dennímu režimu. Malé podkožní depo inzulinu na jedné straně minimalizuje variabilitu vstřebávání, na druhé straně v případě zastavení přívodu inzulinu může vést k rychlému vzestupu glykemií a event. ketoacidóze.

Nejvíce je léčba CSII užívána u pacientů s diabetem 1. typu, i když celosvětově se zastoupení této terapie významně liší (od cca 20 % v USA nebo Izraeli až po méně než 5 % pacientů s diabetem 1. typu v Dánsku nebo Velké Británii). Přestože pacienti s diabetes mellitus 2. typu tvoří

většinu, zastoupení léčby CSII je mezi nimi jen sporadické – maximálně 5–15 % všech pacientů léčených CSII.

Léčba inzulinovou pumpou u diabetes mellitus 1. typu

Ve srovnání léčby CSII s obvyklou bolusovou aplikací inzulinu (dále IIR) s využitím HM inzulinů prokázalo několik studií (počínaje DCCT) zlepšení kompenzace (1). Dvě metaanalýzy zahrnující 600 a 1547 pacientů prokázaly větší snížení HbA_{1c} při léčbě CSII než IIR (o 0,4–0,5 %) spolu s poklesem potřebné dávky inzulinu (2, 3). Randomizované studie srovnávající CSII s krátce působícími inzulinovými analogy proti HM inzulinům prokázaly lepší kontrolu postprandiálních glykemií i pokles HbA_{1c} (4). Podobně studie srovnávající CSII a IIR s využitím krátce působících inzulinových analogů našly větší zlepšení kompenzace u CSII (zlepšení o 0,23–0,84 % proti IIR), pokles denní dávky inzulinu i nižší výskyt hypoglykemií (5, 6).

S uvedením dlouhodobě působících inzulinových analogů bylo zvažováno, zda nebudou nové režimy IIR srovnatelné s léčbou CSII. Ze tří provedených randomizovaných studií zaměřených na tuto problematiku jedna neprokázala rozdíly v kompenzaci mezi CSII a IIR, studie na dětských pacientech našla významně lepší kompenzaci při léčbě CSII (HbA_{1c} 7,2 vs. 8,1 %), poslední studie našla při léčbě CSII nižší pre-

prandiální (oběd a večeře) a večerní glykemie při podobných ranních glykemiích (7). Přestože není čistá evidence ve prospěch inzulinových pump, některá retrospektivní srovnání a klinické zkušenosti ukazují na výhodnost léčby CSII, zejména u pacientů s horší kompenzací diabetu a vyšším BMI (8, 9).

V počátcích léčby inzulinovými pumpami byl velkým problémem výskyt diabetické ketoacidózy (DKA). V metaanalýze hodnotící práce do roku 1993 byl popsán výskyt DKA při léčbě CSII 7,2x vyšší oproti IIR, průměrně téměř 10 epizod na 100 pacientů a rok (10). Vzhledem k minimálnímu podkožnímu depu inzulinu se předpokládalo zejména s nástupem krátce působících inzulinových analogů vyšší riziko DKA. Přesto s nárůstem zkušeností zdravotnického personálu a zlepšením edukace pacientů se snížil i výskyt DKA. Ve studiích z poslední doby je výskyt DKA výrazně nižší a ve srovnání s IIR je podobný, nebo dokonce nižší (11). Výskyt těžkých hypoglykemií při léčbě CSII proti IIR je podobně jako DKA v recentních studiích redukován.

Oproti DCCT, kde bylo popsáno až 1,8x vyšší riziko proti léčbě IIR, ve studii z roku 1996 klesl výskyt těžkých hypoglykemií až o 83 % při srovnatelné kompenzaci a redukci dávky inzulinu o 15 % (12). Studie srovnávající léčbu inzulinovými analogy popsaly srovnatelný nebo, zvláště u dětských pacientů, nižší výskyt hypoglykemií

ve srovnání s IIR (13, 14). Nezanedbatelný je i pozitivní vliv léčby CSII na kvalitu života, flexibilitu životního stylu a spokojenost s terapií, jak dokládá několik randomizovaných i nerandomizovaných studií (5).

Léčba inzulinovou pumpou u diabetes mellitus 2. typu

Přínos léčby CSII byl velmi dobře dokumentován u diabetu 1. typu. Opakovaně byl prokázán pozitivní efekt ve zlepšení kompenzace diabetu, snížení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, redukcí variability glykemií, snížení výskytu zejména těžkých hypoglykemií i zlepšení kvality života a flexibility režimu. Stejný pozitivní efekt očekáváme i u pacientů s diabetem 2. typu, přestože není k dispozici dostatek kvalitních, a zejména jasně průkazných dat. Výsledky užití inzulinových pump u diabetu 2. typu jsou velmi omezené a žádná dlouhodobá, randomizovaná, kontrolovaná studie prokazující jednoznačný efekt nebyla zatím publikována. Nejlépe byl zatím dokumentován krátkodobý efekt léčby CSII na kompenzaci diabetu, inzulinovou rezistenci, fibrinolytický systém a endoteliální dysfunkci (14, 15). Kazuisticky bylo publikováno i využití léčby CSII (pomalá desenzibilizace) při alergii na inzulin.

Naopak případný dlouhodobý efekt léčby CSII – ovlivnění pozdních mikro i makrovaskulárních komplikací diabetu 2. typu – zůstává nejasný. Dvě studie izraelských autorů srovnávající léčbu CSII s bolusovým inzulinovým režimem u diabetu 2. typu popsaly příznivý efekt CSII na kompenzaci, hmotnost i dávky inzulinu u výrazně inzulinorezistentních pacientů. Ve srovnání s IIR léčba CSII významně snížila glykovaný hemoglobin HbA_{1c}, a plochu pod křivkou (AUC) glykemie, nebyly popsány významné rozdíly v hmotnosti a dávce inzulinu (16, 17). Naopak další dvě velké studie nenašly významnější rozdíly v kompenzaci diabetu mezi léčbou CSII a IIR, tzn. pokles HbA_{1c}, nárůst hmotnosti, dávky inzulinu nebo komplikace léčby se navzájem nelišily (18, 19). Ve studiích byla popsána větší spokojenost a preference léčby CSII.

Léčba CSII u diabetu 2. typu není ve srovnání s diabetem 1. typu spojena se zvýšeným počtem komplikací. Možné nevýhody léčby CSII (hypoglykemie, rychlý nástup hyperglykemie, nárůst hmotnosti, riziko infekce v místě aplikovaného katetru) nejsou časté a lze jejich výskyt snížit kvalitní edukací, důslednou obsluhou CSII a adherencí k léčbě. Zejména výskyt hypoglykemií, které jsou často limitujícím faktorem intenzifikované terapie u starších pacientů, se neliší oproti IIR nebo léčbě CSII u diabetu 1. typu.

Vzhledem k limitacím dosud publikovaných studií je nutné na široké populaci pacientů s diabetem mellitus 2. typu získat další jasné důkazy o dlouhodobém pozitivním efektu, což dosud postrádáme. Léčba CSII u diabetu 2. typu je alternativou v intenzifikované inzulinové terapii a může být přínosná pro specifické skupiny nemocných. Avšak po zvážení možných rizik, větší ekonomické a personální náročnosti, a zejména na absenci jasných a průkazných dat o přínosu léčby není v současné době důvod pro široké rozšíření CSII v léčbě diabetu 2. typu.

Indikace léčby CSII

Možnosti léčby inzulinovými pumpami jsou poměrně široké. V tabulce 1 jsou uvedena indikační omezení Všeobecné zdravotní pojišťovny. V praxi je léčba CSII často indikována z důvodů nedostatečné kompenzace diabetu, opakovaných hypoglykemií a dawn fenomenu. Zanedbatelné nejsou ani indikace z důvodu pokročilých pozdních komplikací diabetu, zejména diabetické polyneuropatie, výrazné inzulinorezistence nebo prekoncepční přípravy. Svou roli hraje i zájem samotného pacienta o tento způsob terapie.

Vždy si musíme uvědomit, že k optimální léčbě inzulinovou pumpou je nutná správná volba režimu pumpy, motivace a edukace spolupracujícího pacienta, náležité personální a technické vybavení pracoviště a dostupný kontakt pacienta s ošetřovatelským týmem. Naopak kontraindikací léčby je nesplnění indikace nebo výše uvedených podmínek, zejména u nespolečupracujících pacientů, závislých na alkoholu a drogách, s psychiatrickým onemocněním, u pacientů neschopných obsluhy inzulinové pumpy. Překážkou pro léčbu mohou být i chro-

Tabulka 1. Indikace VZP pro preskripci inzulinové pumpy

Inzulinové pumpy jsou indikovány v dia-centrech u diabetiků splňujících některé z následujících kritérií, po schválení RL:
■ opakované a nepoznávané hypoglykemie, které nelze ovlivnit jinými terapeutickými metodami (včetně podávání analogů – Lantus)
■ výrazný „dawn fenomén“ (výrazné ranní hyperglykemie neovlivnitelné jinými intenzifikovanými inzulinovými režimy)
■ prekoncepční stadium a gravidita, pokud není dosaženo úspěšné kompenzace diabetu jiným intenzifikovaným režimem
■ prevence vzniku a jako možnost příznivého ovlivnění mikrovaskulárních komplikací diabetu při dlouhodobě špatné kompenzaci DM neovlivnitelné jinými inzulinovými režimy a průkaznosti zlepšení kompenzace při léčbě pumpou
■ ochrana transplantované ledviny u pacientů, u nichž došlo k odhojení štěpu nebo u nichž nebyla provedena transplantace slinivky

Tabulka 2. Přehled inzulinových pump aktuálně dostupných v ČR

Výrobce	Typ inzulinové pumpy
Animas	Animas IR 2020
	Animas Vibe *
Medtronic	MiniMed Paradigm Veo 554 a 754
Roche	Accu Chek Combo
Sooil	DANA Diabecare R
* inzulinová pumpa bude dostupná v ČR do roku 2012	

nické kožní potíže znemožňující zavedení kanyly pro aplikaci inzulinu.

V současné době jsou na českém trhu k dispozici inzulinové pumpy od 4 výrobců – Animas, Medtronic, Roche a Sooil (tabulka 2). Není možné vzhledem k rozsahu článku zmiňovat veškeré technické podrobnosti, každopádně všechny přístroje poskytují srovnatelné možnosti pro léčbu diabetu, obsahují řadu rozšířených funkcí pro aplikaci inzulinu i množství alarmů a bezpečnostních kontrol, které minimalizují možné komplikace léčby.

Právě snížení výskytu komplikací posunulo léčbu inzulinovými pumpami opět dále. Významné je snížení rizika ketoacidozy (uvádí se cca 0,11±0,03 příhody na pacienta a rok) dále zvýšením technické spolehlivosti přístrojů, snížením rizika okluze kanyl (i díky moderním inzulinovým analogům) a lepší edukací a zkušeností s léčbou. Naopak riziko hypoglykemií je při léčbě CSII sníženo (cca o 50 % proti IIR) a je často právě indikací k léčbě. Z lokálních komplikací jsou kromě iritačních nebo alergických projevů (používáme kovové nebo teflonové kanyly) významné infekce v místě vpichu. Proto důsledná dezinfekce, pravidelná kontrola a výměna kanyly (cca á 2–3 dny), případně časná ošetření ložiska zánětu jsou důležitou součástí terapie.

Kontinuální měření glykemie

V posledních letech se rozšířilo využívání kontinuální monitorace glykemií. U nás jsou nyní dostupné systémy firmy Dexcom (DexCom Seven Plus) a Medtronic (Guardian Real Time, iPro). Tyto přístroje umožňují monitoraci glykemie v intersticiální tekutině v intervalu 1–5 minut a její zobrazení buď zpětně, nebo v reálném čase (tzv. real time monitory). Sledování průběhu glykemií využíváme zejména v diagnostice hypoglykemií (často nepoznaných), lability diabetu, případně dawn fenoménu. Monitorace glykemie v reálném čase umožňuje pacientům včas reagovat na kolísání glykemií (hypo- nebo hyperglykemie) úpravou léčby nebo životosprávy. Právě integrace těchto systémů do inzulinových pump je dalším posunem ve vývoji těchto přístrojů a dalším při-

Obrázek 1. Inzulínová pumpa Minimed Paradigm Veo**Obrázek 2.** Inzulínová pumpa Animas Vibe

blížením k uzavřenému systému (tzv. close loop). Nyní máme k dispozici inzulínovou pumpu s integrovaným senzorem glykemií Minimed Paradigm Veo (obrázek 1) a připravuje se distribuce inzulínové pumpy Animas Vibe (obrázek 2).

Stav léčby CSII v ČR

V České republice se léčba inzulínovou pumpou významněji rozšířila až v první polovině 90. let minulého století. Do té doby se jednalo spíše o výjimečný způsob léčby u zvláště motivovaných nebo komplikovaných pacientů. Výraznou roli zde sehrála i změna vnitropolitické a ekonomické situace, která umožnila lepší dostupnost moderních způsobů terapie (nejen

v diabetologii). V současnosti předpokládáme v České republice cca 6000 pacientů léčených CSII (cca 800 tisíc pacientů s diabetem, cca 7 % s diabetem 1. typu).

K prokázání účinnosti a přínosu léčby včetně její bezpečnosti na široké skupině pacientů (oproti více či méně přísně selektovaným skupinám z klinických studií) jsou od roku 1998 pod záštitou České diabetologické společnosti shromažďována data o pacientech v českém Registru pacientů léčených CSII. Tato data jasně prokazují dlouhodobou efektivitu a přínos léčby inzulínovými pumpami zejména na kompenzaci diabetu (graf 1).

Závěr

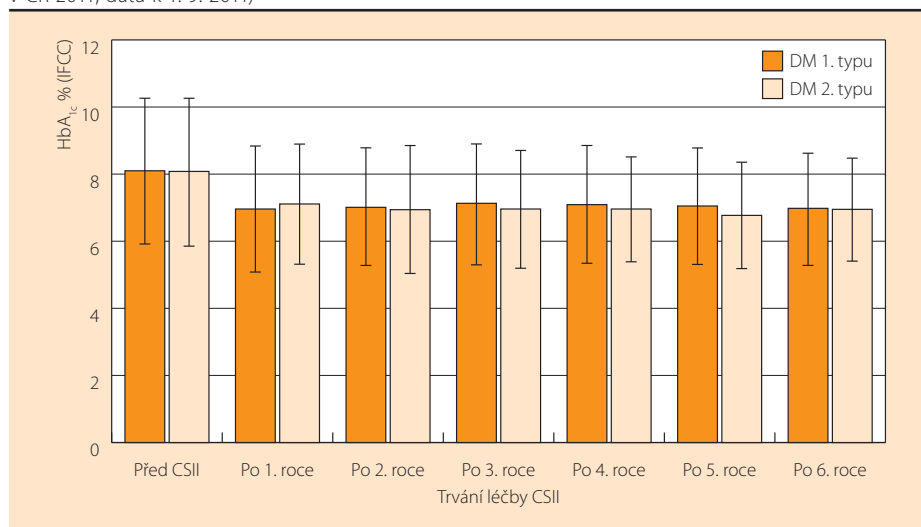
Léčba inzulínovou pumpou, která je variantou intenzifikované inzulínové terapie, představuje v současnosti běžný terapeutický postup především u pacientů s diabetem 1. typu. Léčba vede ke zlepšení kompenzace diabetu, snížení dávků inzulínu a ke snížení výskytu hypoglykemií. Vzhledem ke svým specifickým, vysoké finanční i personální náročnosti a možným komplikacím léčby ji však většinou volíme v případě, kdy nedokážeme dosáhnout stanovených cílů jinými inzulínovými režimy, a vždy pečlivě zvážujeme všechny výhody i možná rizika, včetně pravidelného přehodnocení efektivity a indikací pokračování v této léčbě.

Literatura

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
2. Pickup J, Mattock M, Kerry A. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injection in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1–6.

3. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079–1087.
4. Renner R, Pflutzner A, Trautmann M, et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 784–788.
5. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, et al. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 2074–2080.
6. Tsui E, Barrie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; 24: 1722–1727.
7. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005; 28: 533–538.
8. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S140–145.
9. Hanaire H, Lassmann-Vague V, Jeandier N, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of art. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 401–423.
10. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 14: 919–928.
11. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590–2596.
12. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324–327.
13. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al. Comparison of the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin infusion (IIR) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006; 23: 141–147.
14. Sherr J, Tamborlane WV. Past, present and future of insulin pump therapy: a better shot at diabetes control. *Mt Sinai J Med* 2008; 75 (4): 352–361.
15. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, et al. Induction of longterm glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of b-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597–2602.
16. Wainstein J, Metzger M, Wexler ID, et al. The use of continuous insulin delivery system in severely insulin-resistant patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1299.
17. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1037–1046.
18. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2598–2603.
19. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1568–1573.

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2011
Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2012

Graf 1. Úspěšnost léčby CSII v České republice (Registru pacientů léčených inzulínovými pumpami v ČR 2011, data k 1. 9. 2011)

MUDr. Zdeněk Jankovec, Ph.D.

I. interní klinika
Fakultní nemocnice v Plzni
Zábělská 58, 312 00 Plzeň
jankovec@fnplzen.cz

