

ČESKÁ



{ září | 2019 }  
měsíc | 1. ročník

# DIAbetologie

Časopis pro odborníky zabývající se léčbou diabet

Vývoj dávkovače  
inzulinu MADI v ČR

Rudolf Chlup, Karel Janů

# Manuální dávkovač inzulínu MADI se v roce 1983 stal vábničkou pro intenzivní léčbu inzulínem v Československu

**Rudolf Chlup, Karel Janů**

Ústav fyziologie LF UP v Olomouci

II. interní klinika gastroenterologie a geriatry LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Odborný léčebný ústav Paseka, pracoviště Moravský Beroun

## Souhrn

Přehledová práce přináší informace o vývoji a využívání prvního ručního dávkovače inzulínu (pera) MADI. Dávkovač vznikl ve spolupráci mezi Univerzitou Palackého v Olomouci a pracovníky Výzkumného ústavu Vítkovice (dříve koncernový podnik Vítkovické železárny a strojírný Klementa Gottwalda) v Ostravě. V roce 1983 byl registrován na Úřadu pro patenty a vynálezy v Praze. Byly provedeny nezbytné technické i klinické zkoušky v rámci multicentrické studie. Přispěl k rozšíření intenzivní léčby inzulínem. Jeho sériová výroba začala v roce 1988 ve výrobním podniku META Ostrava. Do roku 2005 začal sloužit tisícům dětí, mužů a žen s diabetem. Postupně byl nahrazován inzulínovými perý jednotlivých výrobců inzulínu, případně inzulínovými pumpami.

## Klíčová slova

dávkovač inzulínu, inzulínové pero, jehlové pero, katéetrové pero, intenzivní léčba inzulínem, mikrobiologická bezpečnost, přesnost dávek

## Prolog

Od začátku léčby inzulínem v lednu 1922 byla vedle jeho výroby klíčovým problémem také injekční technika. Pacienti byli nabádáni, aby před každou aplikací inzulínu sterilizovali své skleněné injekční stříkačky a jehly v nádobě s destilovanou vodou dvacetiminutovým varem (obrázek č. 1), respektive je uchovávali ve vysterilizované kazetě maximálně po dobu 24 hodin. V 50. letech se objevila vodotěsná kovová pouzdra, ve kterých byly za účelem dezinfekce jehly i vyvařená stříkačka zality ethylalkoholem, a lékař pacientovi dovolil použít stříkačku několikrát bez sterilizace. Byly zkonstruovány i zvláštní stříkačky pro slepé osoby s diabetem, které umožňovaly regulovat posun pístu hmatem.

V roce 1936 připravil Hagedorn depotní inzulín a tím probudil naději na omezení počtu injekcí. V 80. letech se však ukázalo, že intenzifikace léčby rychlým inzulínem a terapeutická edukace je přístupem fyziologičtější a účinnější (1–6). S tím ale souvisel problém, jak v praxi uplatnit principy léčby malými bolusy rychlého inzulínu před jednotlivými jídly.



**Obrázek č. 1:** Nádoba („kastrůlek“) se dvěma rozloženými skleněnými stříkačkami, jehlami a jedním kovovým a jedním plastovým pouzdrům, nástroje jsou připraveny k zalití destilovanou vodou (láhev vlevo) a k následné „sterilizaci“ varem. Tato technologie byla používána 60 let po objevu inzulínu. Rok 1980.  
Zdroj: archiv autora

Jednorázové stříkačky z umělé hmoty sice znamenaly jistý pokrok, ani ty však nezabavily člověka s diabetem starosti s natahováním inzulínu před každým vpichem. V roce 1978 popsal John Pickup (Guy's Hospital, Londýn) první zkušenosti s kontinuální podkožní infuzí inzulínu pomocí malé nositelné pumpy s elektromotorkem (Mill Hill Infusor) (7). Nezávisle na tom vznikl zásluhou Pavla Hirše v dílnách Fyziologického ústavu ČSAV již v roce 1976 první funkční prototyp československé inzulínové pumpy IP-1 (8), kterou následně vyzkoušela Ludmila Dvořáková v tehdejší Fakultní nemocnici s poliklinikou Pod Petřínem (oficiální název je dnes Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského v Praze; <https://youtu.be/dlwa16voxFE>). Pro běžnou praxi však byla pumpa jen obtížně dosažitelná. V Olomouci byla první pumpa (Promedos E1 od firmy Siemens) zavedena v roce 1981 (9, 10).

Praktická diabetologie tedy potřebovala technické pomůcky pro intenzivní konvenční léčbu inzulínem. Konkrétně řečeno bylo nutné:

1. vyrobit jednoduché transportní pouzdro na stříkačku plněnou inzulínem a posoudit bezpečnost opakovaného použití jehly bez sterilizace;
2. vyvinout jednoduchý ruční dávkovač a prověřit jeho přesnost a farmakologickou spolehlivost;
3. přesvědčit se o využitelnosti nových pomůcek v praxi.

Řešením těchto problémů se zabývala diabetologická skupina FN Olomouc ve spolupráci s dalšími pracovišti a výsledky jejich usilí jsou shrnuty ve třech následujících kapitolách.

### 1. Tužkové pouzdro na stříkačku s inzulínem

Pro pohodlný transport stříkačky naplněné inzulínem se nejlépe hodilo pouzdro tužkového tvaru. Tužkové pouzdro s naplněnou plastovou stříkačkou lze považovat za provizorní předstupeň dávkovačů inzulínu. První prototypy pouzder byly vysoustruhovány z lehkých slitin (obrázek č. 2a) a před prvním použitím sterilizovány horkým vzduchem. Pouzdro bylo ve FN Olomouc v roce 1981 přihlášeno jako zlepšovací návrh (obrázek č. 2b) – v naději, že to zajistí jeho sériovou výrobu.

Ve FN Olomouc pak začala klinická studie zaměřená především na otázky jejich mikrobiologické bezpečnosti. V rámci této studie pouzdro sloužilo od roku 1981 jako základní pomůcka při intenzivní léčbě diabetu. Při opakovaném používání tužkového pouzdra i též stříkačky a jehly bez resterilizace k samostatné aplikaci inzulínu se nepodařilo

prokázat zvýšené riziko infekce (11–14). Výsledky byly v souladu s mikrobiologickými studiemi jiných autorů (15–18) Pacient naplnil stříkačku inzulínem a nosil ji i s jehlou v tužkovém pouzdře. Podle potřeby provedl vpich do podkoží a pod zrakovou kontrolou aplikoval stanovenou dávku inzulínu; stříkačku se zbytkem inzulínu i s nasazenou jehlou vložil zpět do pouzdra (obrázek č. 2c).

Díky aktivní spolupráci s Františkem Beničkem z Koh-i-nooru Dačice mohla být v letech 1985–1991 plastová tužková pouzdra v tomto podniku sériově vyráběna (obrázek č. 3).



**Obrázek č. 2a:** Jedno z prvních kovových tužkových pouzder s upravenou plastovou stříkačkou Chirana 2 ml. Pouzdro vysoustruhoval člověk, který chtěl lidem s diabetem zlepšit komfort léčby inzulínem. Rok 1981.  
Zdroj: archiv autora



**Obrázek č. 2b:** Zlepšovateľský průkaz byl přihlášen v roce 1981 a přijat v roce 1984  
Zdroj: archiv autora



**Obrázek č. 2c:** Aplikace inzulínu plastovou stříkačkou. Po vstříknutí bolusu do podkoží byl na jehlu znovu nasazen ochranný plastový kryt a stříkačka s jehlou a se zbývajícím inzulínem byla uložena zpět do tužkového pouzdra. Rok 1982.  
Zdroj: archiv autora



**Obrázek č. 3:** Ručně upravená plastová stříkačka Chirana 2 ml, Stará Turá, s nasazenou jehlou a sériově vyráběné plastové pouzdro. Rok 1985.  
Zdroj: archiv autora

Od roku 1992 byla pouzdra nahrazována ručními dávkovači inzulínu. Nicméně i pak dlouhou dobu zůstávala jako „záloha“ pro případ selhání nastupující nové technologie dávkovačů.

## 2. Manuální dávkovač inzulínu

Manuální dávkovač inzulínu (manual device for insulin injection, Manueller Dosierer für Insulin), zkráceně MAD1, je původní československý výrobek. Vznikal společným úsilím pracovníků UP v Olomouci a FN Olomouc, Výzkumného ústavu Vítkovice (dříve koncernový podnik Vítkovické železárny a strojírna Klementa Gottwalda) v Ostravě a řady obětavých pracovníků dalších institucí a podniků. Hlavními konstruktéry byli Karel Janů a Jan Chleboun, kteří podle dosahovaných výsledků postupně tvořili výkresovou dokumentaci a v roce 1983 zajistili podání přihlášky autorského osvědčení (patentu) (obrázek č. 4a) a ve výzkumném ústavu vedeném Jiřím Vartou zajistili výrobu funkčních prototypů. Zkušební série



**Obrázek č. 4a:** Přihláška patentu „Ruční mechanický dávkovač kapaliny“. Rok 1983.  
Zdroj: archiv autora



**Obrázek č. 4b:** První monografie o MAD1. Rok 1985.  
Zdroj: Chlup R, Janů K, Menzel R, Bruns W, Venháčová J. Léčba diabetu pomocí ručního dávkovače inzulínu MAD1. Olomouc (CZ): Univerzita Palackého; Karlsburg (DE): Institut für Diabetes Gerhardt Katsch; 1985. Czech.

vyrobily Vývojové laboratoře a dílny Univerzity Palackého v Olomouci a následně META, výrobní podnik Svazu invalidů v ČR se sídlem v Ostravě.

MADI byl vytvářen nezávisle na aktivitách jiných autorů (19). Známa je práce J. Velemínského z Ostravy a E. Spirové z Lubochně, kteří připravili prototyp katérového pera, u kterého byl píst stříkačky stlačován šroubovým mechanismem (20).

První prototypy MADI byly předvedeny v roce 1984 na diabetologických dnech v Luhačovicích souběžně s dánským dávkovačem NovoPen. V roce 1985 vydala UP v Olomouci malou monografii o obsluze a možnostech použití MADI (21) (obrázek č. 4b). Ve stejném roce se objevila publikace o dánském dávkovači NovoPen (22).

Na studii o přesnosti MADI se podíleli specialisté LF UP v Olomouci (Rudolf Rosenfeld z Ústavu fyziologie LF UP v Olomouci; Jiří Lenfeld z Ústavu farmakologie LF UP v Olomouci; Lubomír Neoral z Ústavu soudního lékařství LF UP v Olomouci) a diabetologického institutu v Karlsburgu (Peter Abel). Stovkami gravimetrických testů bylo prokázáno, že ani simulované pětileté používání dávkovačů s plastovým zásobníkem nevedlo k významné změně velikosti dávek. Přesnost dávkovače byla asi 3× větší než přesnost běžně používaných stříkaček Chirana 2 ml z plastu. Při hodnocení stability inzulínu se ukázalo, že Pur Insulin Neutral Spofa (první československý krátkodobý monokomponentní vepřový inzulín) může být uchovávan v plastovém zásobníku MADI při 37 °C i při velké mechanické zátěži (každý den 8 hodin v třepačce) po dobu tří dnů. Při delší mechanické zátěži obsah inzulínu v plastové stříkačce klesá, avšak ne tolik jako v originální lahvičce. Je-li inzulín v plastové stříkačce uchovávan při teplotě 37 °C bez mechanické zátěže, zůstává jeho obsah zachován nejméně po dobu jednoho roku (23–24).

#### Popis dávkovače MADI

Dávkovač MADI byl původně navržen ve dvou rozměrových modelech: na upravenou plastovou stříkačku 5 ml (MADI 5) anebo 2 ml (MADI 7/2) (21; 40–46). Nakonec byla dána přednost modelu se zásobníkem 2 ml (obrázek č. 5). Označení modelu zahrnuje číslo technického návrhu a objem zásobníku.

MADI byl vyroben převážně z lehkých slitin s eloxovaným povrchem a z plastů. Naplňoval se inzulínem z lahvičky. Plnění i dávkování se provádělo otáčením dávkovacího kloboučku.

Zásobník MADI 7/2 byl tvořen upravenou stříkačkou Chirana 2 ml. Válec stříkačky je vyro-



Obrázek č. 5: Manuální dávkovač inzulínu MADI 7/2 – jehlová varianta. Rok 1985.  
Zdroj: archiv autora

ben z polypropylenu, píst z polyethylenu. Úprava byla prováděna podobně jako u stříkaček do tužkového pouzdra ručně ořezáním hmatníků. Po úpravě byly stříkačky baleny a sterilizovány ethylenoxidem.

V roce 1991 byla započata výroba nových, barevně odlišených typů dávkovače, a sice MADI 40-1, 40-2, 80-1, 80-2, 100-1 a 100-2. První část čísla modelu udává koncentraci inzulínu (j/ml), pro který je model určen, druhá část čísla udává, kolik jednotek se aplikuje v jednom kroku. Protože konstrukční princip byl u všech těchto typů stejný, označovaly se tyto dávkovače zjednodušeně jako MADI 8 (47–54). Byly dodávány v transportním pouzdře (obrázek č. 6a). K pouzdru byl přiložen barevný popis s obrázkem (obrázek č. 6b) a podrobný návod k použití.



Obrázek č. 6a: MADI 8 s teleskopickým krytem jehly a transportním pouzdrem pro rezervní zásobníky (na 3 ml inzulínu), katétr a balení rychlého inzulínu, který se do MADI před prvním vpichem natáhl, a další pomůcky. Po spotřebování inzulínu se zásobník mohl znovu naplnit. Rok 1991.  
Zdroj: archiv autora

MADI 8 již měl speciální plastový zásobník 3 ml a na rozdíl od předchozích typů byl vybaven teleskopickým krytem jehly. Teleskop chránil jehlu, takže zůstávala skryta před i při aplika-



Obrázek č. 6b: Barevný popis dávkovače MADI 8 (první a poslední strana)  
 Zdroj: součást každého balení MADI



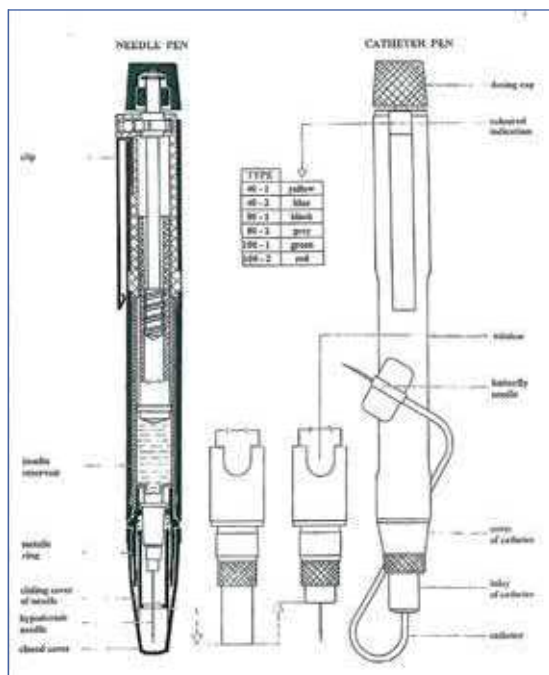
Obrázek č. 7a: Vlevo: MADI 40-1 před vpichem do podkoží paže. Jehla je kryta teleskopickým krytem. Vpravo: MADI 40-1 při vpichu do paže – teleskopický kryt se zasunul do těla dávkovače a jehla pronikla do podkoží. Rok 1992.  
 Zdroj: archiv autora

ci inzulínu (obrázek č. 7a). Proto byl přínosem u osob se špatným zrakem a u těch, kteří měli strach z jehly.

Oblibu si získala i katéetrová varianta (obrázek č. 7b), u které byla na zásobník nasazena kanyla s křídlovou jehlou trvale zavedenou do podkoží břicha, hýždě nebo paže, takže při aplikaci stačilo otočit kloboučkem. Dávkovač tak fungoval jako „inzulinová pumpa na ruční pohon“ (48–55).



Obrázek č. 7b: MADI 40-1 – katéetrová varianta (10). Rok 1994.  
 Zdroj: archiv autora



**Obrázek č. 7c:** Konstrukční schéma jehlové a katéetrové varianty MADI 8  
**Zdroj:** Chlup R, Janů K, Mořkovský J, Venháčová J. Six models of insulin pen MADI: description and first clinical trial. *Practical Diabetes International*. 1995;12(1):32–5.



**Obrázek č. 8:** Pur-insulin-neutral, Léčiva Praha; Actrapid HM, Novo Nordisk; Humulin R, Eli Lilly; koncentrace 40 j/ml, aplikace stříkačkou, pomocí MADI 40-1, MADI 40-2, MADI 7/2 ml (META Ostrava) nebo dávkovačem D-pen (Disetronic, Švýcarsko)  
**Zdroj:** Berger M, Jörgens V, Chlup R. Léčba insulinem v každodenním životě. Praha (CZ): Victoria Publishing; 1995. 293 p. Czech.

Konstrukční schéma, jehlové i katéetrové varianty dávkovače MADI 8 ukazují obrázek 7c.

Na obrázcích 6a a 8 vidíme insulinové preparáty od různých výrobců, které byly aplikovány pomocí MADI 7/2 ml, MADI 40-1 nebo MADI 40-2.

### 3. Klinická studie o možnostech využití MADI 7/2 ml v praxi

Po úspěšném zakončení laboratorních zkoušek MADI (34) bylo při jednání se Státní komisí pro vědeckotechnický a investiční rozvoj a se Státním ústavem pro kontrolu léčiv stanoveno, že se v rámci multicentrické klinické studie vyzkouší celkem 1000 ks dávkovače MADI, z toho dvě třetiny v ČR a jedna třetina v SSR. Tato studie se stala součástí státního výzkumného úkolu P 12-335-802/16-2/6 (řešitelské pracoviště LF UP v Olomouci a FN Olomouc) (35).

Díky aktivnímu přístupu výrobního podniku META Ostrava a zdravotnických týmů ustanovených zkušebních pracovišť byl MADI nasazen v období červen 1986 – 30. června 1987 u 482 osob s diabetem 1. nebo 2. typu, z toho u 238 mužů a hochů a 244 žen a dívek ve věku 10–75 let (průměr 34 let) s trváním diabetu v rozmezí 0–47 let (průměr 12 let). Léčba byla zahajována při hospitalizaci (355 osob) nebo ambulantně (127 osob).

Na návrh komise pro nová léčiva MZ ČR a SSR bylo ustanoveno 16 zkušebních středisek. Průběh studie byl koordinován diabetologickou skupinou LF UP v Olomouci a FN Olomouc a zařizován odpovědnými specialisty:

- MUDr. Anděl Michal, CSc.,**  
1. interní výzkumná základna IKEM, Praha
- MUDr. Astlová Eva,**  
Interní klinika Fakultní nemocnice s poliklinikou Pod Petřínem, Praha
- MUDr. Bartek Josef,**  
přednosta oddělení klinické biochemie FN sP Olomouc
- MUDr. Bělobrádková Jana,**  
diabetologická ordinace II. interní kliniky FN sP Brno
- MUDr. Březina Jiří,**  
diabetologická ordinace NsP II Mělník
- MUDr. Dryáková Marie, CSc.,**  
Interní výzkumná základna IKEM, Praha
- MUDr. Dvořáková Ludmila, CSc.,**  
Interní klinika Fakultní nemocnice s poliklinikou Pod Petřínem, Praha
- MUDr. Gregorová Anna,**  
expertka Ministerstva zdravotnictví ČR pro diabetes mellitus, interní klinika I LF NsP Gottwaldov
- MUDr. Hradeč Jiří,**  
diabetologická ordinace OÚNZ, Chrudim

**MUDr. Hudcová Jaroslava**,  
interní oddělení ZÚNZ Uranových dolů,  
Příbram-Zdaboř

**MUDr. Imramovská Marie**,  
dětské oddělení KÚNZ Středočeského kraje,  
Praha

**MUDr. Jiroutková Věra**,  
diabetologická ordinace I. polikliniky OÚNZ, Praha 1

**MUDr. Kalinová Marie**,  
II. interní klinika FN Hradec Králové

**MUDr. Koloušková Stanislava**,  
II. dětská klinika Praha-Motol

**MUDr. Kukučová Marta**,  
diabetologická ordinace interního oddělení OÚNZ,  
Trenčín

**MUDr. Loyková Věra**,  
II. interní klinika FN sP Olomouc

**MUDr. Mazánková Alena**,  
krajská diabetoložka KÚNZ, České Budějovice

**MUDr. Michálek Jozef**,  
přednosta oddělení dětské endokrinologie  
NEDÚ, Lubochňa

**MUDr. Moravcová Milena**,  
II. gynekologicko-porodnická klinika u Apolináře,  
Praha

**Nejedlá Jarmila**,  
odborná učitelka Střední zdravotnické školy  
v Olomouci

**MUDr. Perušičová Jindřiška**,  
krajská diabetoložka, fakultní poliklinika  
na Karlově náměstí, Praha

**MUDr. Pinková Dagmar**,  
diabetologická ordinace OÚNZ, Jindřichův Hradec

**MUDr. Pírek Antonín**,  
NEDÚ, Lubochňa

**MUDr. Podroužková Blažena**,  
krajská diabetoložka, II. interní klinika FN sP Brno

**MUDr. Richtrová Anna**,  
poliklinika OÚNZ, Praha 4

**MUDr. Rušavý Zdeněk**,  
diabetologická ordinace I. interní kliniky KÚNZ  
a FN Plzeň

**MUDr. Spoustová Ludmila**,  
diabetologická ordinace Městské NsP Ostrava

**doc. MUDr. Středa Miloslav, CSc.**,  
I. Interní klinika FVL UK, Praha

**prof. MUDr. Svoboda Zdeněk, DrSc.**,  
přednosta Interní kliniky Fakultní nemocnice s po-  
liklinikou Pod Petřínem, Praha

**MUDr. Šindelář Miroslav**,  
interní oddělení NsP Gottwaldov

**MUDr. Škarpová Olga**,  
diabetologická ordinace KÚNZ, Ostrava

**MUDr. Šmahelová Alena**,  
I. interní klinika FN Hradec Králové

**MUDr. Vaník Jan**,  
diabetologická ordinace NsP Žamberk

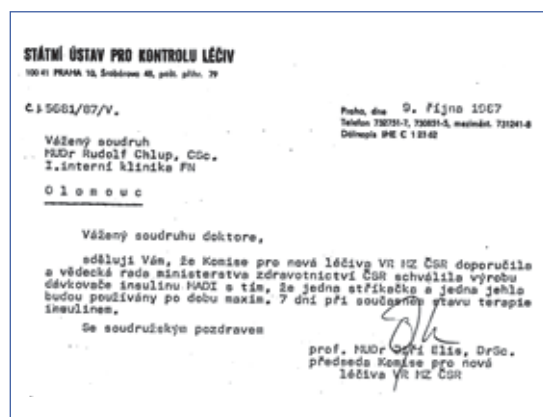
**MUDr. Vavřínek Jan, CSc.**,  
II. dětská klinika Praha-Motol

**MUDr. Venháčová Jitřenka**,  
katedra a klinika dětského lékařství LF UP  
v Olomouci a FN sP Olomouc

MADI 7/2 byl používán k samostatné aplikaci krátkodobě účinkujícího inzulínu (Pur inzulín neutral, Léčiva, nebo Actrapid MC Novo nebo Humulin R nebo inzulín B) 2–8× denně, většinou 3–4× denně. Samotným krátkodobě účinkujícím inzulínem bylo léčeno 156 osob. U 325 byl nezávisle na aplikaci inzulínu pomocí MADI podáván samostatnou stříkačkou 2× denně depotní inzulín. Jeden člověk aplikoval pomocí MADI inzulín Semilente MC. Dávky inzulínu byly upravovány dle aktuální kompenzace. Před prvním použitím nebyl MADI (s výjimkou kužele a uzavřeného krytu jehly) sterilizován. Výrobní postup nedovoloval mechanické nebo chemické znečištění.

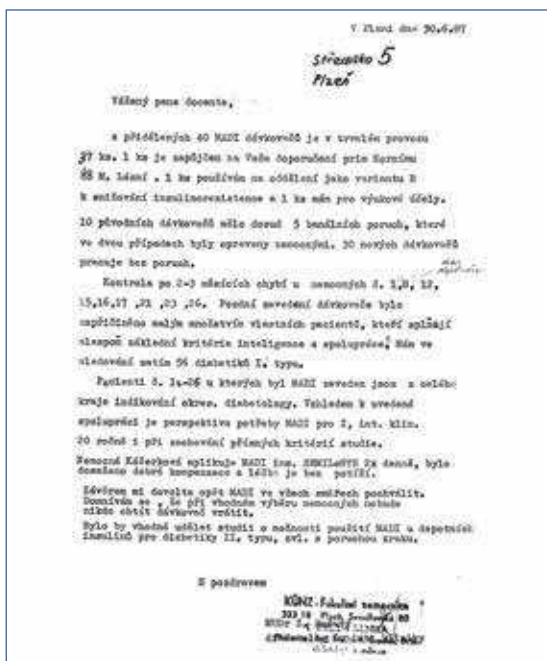
V první fázi studie (červenec 1986 – leden 1987) byla u poloviny osob léčených inzulínem jedna jehla používána jeden den a u zbývajících poloviny jeden týden, tj. až ke 40 vpichům bez sterilizace. Ve druhé fázi byl aplikován inzulín jednou jehlou celý týden; při otupení jehly se tato doba zkrátila. K natahování inzulínu z lahvičky byla používána stejná jehla jako k aplikaci. Plnění MADI i aplikaci inzulínu prováděl každý samostatně. Výjimečně (například u slepých) zajišťoval plnění rodinný příslušník. V roce 1987 byl získán souhlas Státního ústavu pro kontrolu léčiv k opakovanému použití jehly v dávkovači MADI bez sterilizace (obrázek č. 9).

MADI byl využíván doma, ve škole, na cestách a v zaměstnáních rozličného typu. Z výsledků této multicentrické studie vyplynulo, že se MADI 7/2 v běžném provozu při hospitalizaci



Obrázek č. 9: Souhlas SÚKL k opakovanému použití jehly v MADI u jedné osoby. Rok 1987.  
Zdroj: SÚKL, č. j. 5681/87 V

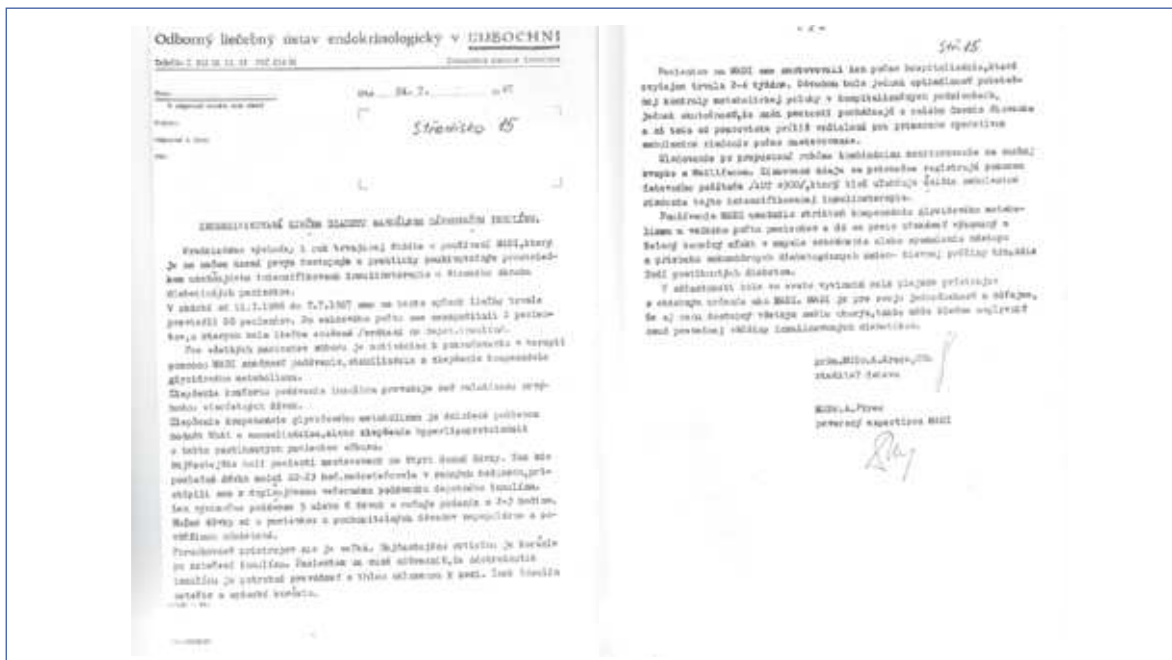




Obrázek č. 10a: Hodnocení centra nemocnice v Plzni  
 Zdroj: Chlup R, et al. Závěrečná zpráva o klinických zkouškách manuálního dávkovače inzulinu MADI. Státní výzkumný úkol P 12-335-802/16-2/6. Olomouc (CZ): Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci; 1987. Czech.



Obrázek č. 10b: Hodnocení centra Fakultní nemocnice s poliklinikou Pod Petřínem  
 Zdroj: Chlup R, et al. Závěrečná zpráva o klinických zkouškách manuálního dávkovače inzulinu MADI. Státní výzkumný úkol P 12-335-802/16-2/6. Olomouc (CZ): Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci; 1987. Czech.



Obrázek č. 10c: Hodnocení přínosu MADI v léčbě osob s diabetem – centrum v Lubochni  
 Zdroj: Chlup R, et al. Závěrečná zpráva o klinických zkouškách manuálního dávkovače inzulinu MADI. Státní výzkumný úkol P 12-335-802/16-2/6. Olomouc (CZ): Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci; 1987. Czech.

i ambulantně osvědčil jako dobrá pomůcka k aplikaci krátkodobého inzulínu.

Postoj k léčbě pomocí MADI byl v 95 % z celkového počtu 482 testovaných osob jednoznačně kladný; u mnoha z nich dávkovač zvýšil zájem o intenzivní léčbu inzulínem. Dávkovač vrátilo 24 osob, tj. 5 %: 18 dalo přednost jinému druhu léčby, u 2 osob s diabetem 2. typu bylo možno léčbu inzulínem ukončit a 4 pacienti zemřeli (žádné úmrtí nesouviselo s léčbou dávkovačem). Akceptance MADI byla obdobná jako ve studii s NovoPenem (22).

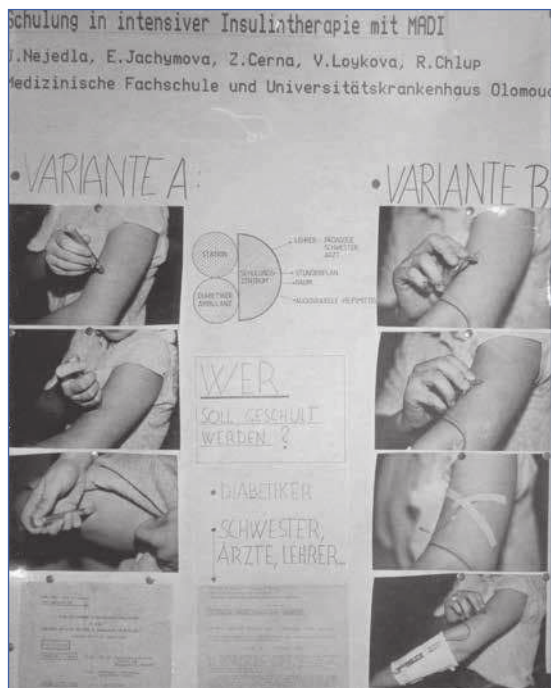
Za 62 950 dnů bylo 482 dávkovači provedeno dohromady asi 200 000 aplikací inzulínu jednorázovými jehlami bez resterilizace. Každý jedinec používal jednu jehlu asi týden. Použití jedné jehly více osobami nebylo v žádném případě povoleno. Infekce v místě vpichu nebyla zjištěna.

U jednoho zásobníku se průměrné jednotlivé dávky při 40. chodu nelišily od 1. chodu. Zásobník tedy mohl být používán déle než jeden měsíc. Přesnost dávkovače zůstávala zachována i po simulovaném desetiletém provozu. Při používání v praxi vzniklo celkem 56 poruch u 48 dávkovačů. Všechny poruchy byly odstraněny buď

pacientem, lékařem, nebo edukátorem ihned na místě nebo u výrobce.

Nezávisle na klinických zkouškách v ČSSR probíhaly dle stejného protokolu i zkoušky v NDR pod řízením diabetologického institutu v Karlsburgu (31, 50). V červnu 1987 byly zahájeny též klinické zkoušky v Institutu experimentální endokrinologie a chemie hormonů v Moskvě, nicméně k dalšímu rozvoji kontaktů mezi tímto pracovištěm a UP v Olomouci nedošlo. Závěrečné hodnocení bylo provedeno 1. července 1987 v Olomouci. Ohlasy z jednotlivých center byly vesměs příznivé (obrázek č. 10a, b, c).

Výsledky byly prezentovány na národních i mezinárodních diabetologických konferencích: Luhačovice (25, 26), Bratislava (27), Temešvár (28), Karl-Marx-Stadt (dnes Chemnitz) (29), Berlín (30, 31),



**Obrázek č. 11a:** Dubrow-Berg 1987: jeden z posterů o edukaci v intenzivní léčbě inzulínem pomocí MADI (jehlová a katérová varianta)  
**Zdroj:** archiv autora



**Obrázek č. 11b:** Dubrow-Berg 1987: sestra Gisela Wangerin (Karlsburg) demonstuje obsluhu MADI  
**Zdroj:** archiv autora



**Obrázek č. 11c:** Dubrow-Berg 1987: ředitelka FN Olomouc Otilie Weinbergová při rozhovoru s ředitelem výrobního podniku META Ostrava Pavlem Smitalem o možnostech výroby a dodávek MADI  
**Zdroj:** archiv autora

České Budějovice (32), Moskva (33), Dubrow-Berg (36, 37), Rostock (38), Londýn (39), Pleven (40) ad. MAD1 byl rovněž součástí expozice UP v Olomouci na výstavě INVEX (Brno, 22.–28. října 1986).

Mezinárodní workshop (pro lékaře, sestry, edukátory, řadové i vedoucí pracovníky a výrobce) v Dubrow-Berg/Berlín 3.–4. prosince 1987 na téma „Insulintherapie mit manuellen Dosierern“ byl organizován na podnět FN Olomouc a diabetologického institutu v Karlsburgu v Německu. Jeho cílem bylo zajistit výrobu dávkovačů pro všechny, nejen pro země tehdejší Rady vzájemné hospodářské pomoci (obrázek č. 11a – obrázek č. 11c). Nicméně naše snahy se tenkrát podařilo realizovat jen v omezeném rozsahu.

### Klinická studie o využívání MAD1 8 (1991–1993)

V této studii (54, 55) (obrázek č. 12) bylo hodnoceno 365 mužů a žen s diabetem 1. nebo 2. typu a 46 dětí. Každý účastník využíval jeden z typů



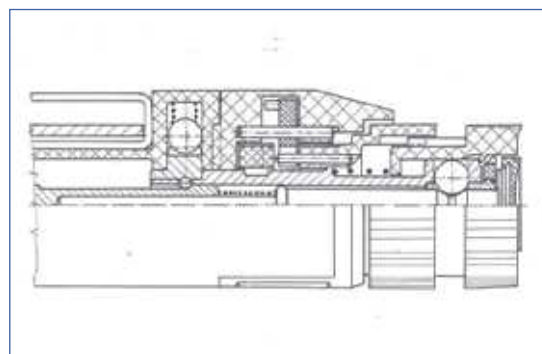
**Obrázek č. 12:** Výsledky klinické studie s MAD1 8 v letech 1991–1993  
**Zdroj:** Chlup R, Janů K, Mořkovský J, Venháčová J. Six models of insulin pen MAD1: description and first clinical trial. Practical Diabetes International. 1995;12(1):32–5.

MAD1 8 po dobu několika měsíců a mohl podle vlastního rozhodnutí volit jehlovou (obrázek č. 7a), nebo katérovou (obrázek č. 7b) variantu aplikace. Celkem 95 % účastníků studie bylo s dávkovačem velmi spokojeno. V průběhu jednoho roku používání bylo zaznamenáno 17 poruch, které byly odstraněny odborníkem. Zájem o katérovou variantu projevovali pouze ti, kdo byli speciálně zacvičeni v obsluze katétru MAD1. Žádné vážné klinické komplikace, které by souvisely s používáním MAD1, se nevyskytly. Teleskopický kryt jehly se osvědčil. Na základě studie bylo MAD1 8 možné doporučit k širokému použití zejména těm, kdo preferovali zvířecí inzuliny a inzuliny o koncentraci 40 j/ml (obrázky č. 6a a 8) nebo 80 j/ml (protože tyto koncentrace inzulínu nebyly dodávány v patronách pro jiné dávkovače).

### Výhody a nevýhody MAD1

MAD1 byl využíván především v Československu, Německu, Polsku, Rusku a Velké Británii. Jeho výhodou bylo, že mohl být použit k aplikaci jakéhokoliv druhu zvířecího nebo lidského inzulínu a že si člověk mohl zvolit buď jehlovou, nebo katérovou variantu (41–55). Ukázalo se, že je dobré preferovat dávkovače, u kterých jeden krok představuje jednu jednotku inzulínu. Výrobní podnik META Ostrava navázal spolupráci s firmou Polfa Tarchomin v Polsku, která vyráběla inzulín o koncentraci 80 j/ml. Nicméně po sjednocení koncentrace inzulínu na 100 j/ml ztratily dávkovače na inzuliny o koncentraci 40 j/ml a 80 j/ml své odstatnění.

Ekonomický přínos MAD1 byl velký. V roce 1986 byla výsledná úspora na jednoho člověka léčeného inzulínem při využívání MAD1 ve srovnání s plastovými stříkačkami odhadována na



**Obrázek č. 13:** Nerealizovaný projekt: hlava dávkovače MAD1 9 s mechanismem předvolby, číselným ukazatelem předvolené dávky (rozsah do 20 j) a mechanismem pro signalizaci, že předvolená dávka byla beze zbytku aplikována. Rok 1992.  
**Zdroj:** archiv autora



**Obrázek č. 14:** Osvědčení o zápisu do rejstříku ochranných známek. Na další straně je uvedeno, že platnost ochranné známky je 10 let. Rok 1991.

**Zdroj:** dokumentace úřadu pro patenty a vynálezy

1800 Kčs/rok. Kromě toho byla jedna jednotka lidského inzulínu v lahvičce pro MADI o 0,20 Kčs levnější než v Penfilu pro NovoPen. Při potřebě inzulínu 40 j/d tak tehdy úspora činila 8 Kč/d, tj. 2900 Kčs/rok.

MADI se osvědčil jako dobrá pomůcka k aplikaci krátkodobého inzulínu. Dal se použít ve všech věkových skupinách u každého, kdo zvládl nároky na jeho obsluhu a dovedl se soustředit na jednoduché úkony. Výhodou dávkovače byla i možnost aplikace inzulínu bez přímé zrakové kontroly a bez nároků na natahování inzulínu do klasické stříkačky. Tyto přednosti našly uplatnění také u starších a špatně vidících lidí, jimž plnění dávkovače mohla obstarat jiná zaškolená osoba (43).

Mezi nevýhody naproti tomu patřila nemožnost použít předplněné inzulínové patrony; zásobník bylo nutné plnit z lahvičky ručně (což bylo pro některé pacienty náročné). Rovněž nebylo možné předvolit dávku inzulínu před vpichem a inzulín se dávkoval otáčením dávkovacího kloboučku až po vpichu jehly do pod-

koží. Otázku předvolby řešil projekt modelu MADI 9 (obrázek č. 13).

Model MADI 10 obsahoval kromě předvolby i pámeťovou jednotku, která měla uchovávat údaje o velikosti a době aplikace jednotlivých dávek inzulínu za několik týdnů. Projekty MADI 9 ani MADI 10 však již nebyly realizovány.

V rámci klinických studií s MADI byla postupně vytvářena základní osnova edukace a byly definovány podmínky pro optimální výuku pacientů. Osnova edukace se stala součástí systému Programová léčba diabetu (56), který byl ověřen na několika stovkách pacientů. Programová léčba je zaměřena na zavádění intenzivní léčby inzulínem. Pozůstává ze čtyř částí:

1. diagnostika diabetu a přidružených chorob;
2. zavedení intenzivní léčby inzulínem;
3. edukace pacienta a jeho vybavení dávkovačem a glukometrem;
4. samostatné rozhodnutí pacienta o dalším režimu.

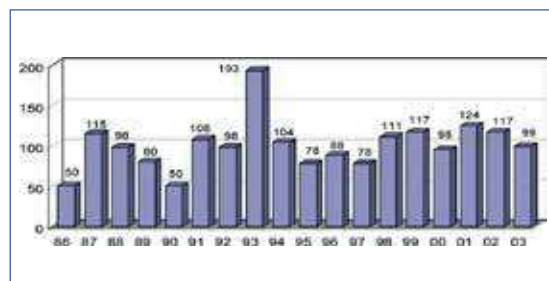
### Vývoj MADI po roce 1990

V letech 1991–1993 se MADI stal součástí grantového úkolu „Léčba diabetu inzulinovou pumpou a dávkovačem“ (52). Do roku 1992 byly v souladu s technickým vývojem MADI přihlášeny a zaregistrovány ještě 4 patenty. V roce 1991 vydal Federální úřad pro vynálezy osvědčení o zápisu ochranné kombinované známky MADI do rejstříku ochranných známek (obrázek č. 14). Autorem ochranné známky MADI je Ing. arch. Igor Krčmář: lipový list vlevo nahoře je symbolem české státnosti, vlnovka (v prostoru písmene M) vyjadřuje technickou povahu výrobku; směrem doprava přechází ve vodorovnou čáru znázorňující jehlu; dvě protisměrné šipky vpravo ukazují, že kapalina (inzulin) může jehlou procházet oběma protichůdnými směry.

Sériová výroba dávkovačů MADI skončila počátkem 90. let. Výrobní podnik META Ostrava sice vyprodukoval tisíce MADI, ale při malé reklamě a nedokonalé distribuci zůstala většina z nich ve skladech. Výrobní podnik META počátkem 90. let zanikl. Distribuce vyrobených dávkovačů se ujal zkušený technický náměstek ředitele výrobního podniku META Ing. Petr Pavuk v nově vytvořeném podniku Intermeta Ostrava.

I když MADI patřil k nejlevnějším aplikátorům, bylo jeho šíření přechodně administrativně omezováno: v prvním roce existence pojištěn byl zřejmě jediným dávkovačem, k jehož získání byl dočasně nutný písemný souhlas revizního lékaře. Lze odhadovat, že počet MADI zavedených v Česku i na Slovensku překročil 10 000 ks. Vývoj ve FN Olomouc ukazuje obrázek č. 15. Od roku 2005 byl MADI postupně nahrazován NovoPenem, respektive jinými dávkovači s předplněnými patronami nebo inzulinovými pumpami, přičemž zůstal jako rezerva. V roce 2017 používali MADI jen čtyři muži. Jeden muž a jedna žena dávají po celou dobu jednoznačně přednost plastové stříkačce.

### Počet osob s diabetem, u nichž byl zaveden MADI



**Obrázek č. 15:** Podle studie FN Olomouc byl MADI v letech 1986–2003 zaveden celkem u 1803 osob s diabetem  
Zdroj: archiv autora



**Obrázek č. 16:** Studenti nacvičují vpich do podkoží břicha dávkovačem inzulinu MADI 8 s teleskopickým krytem jehly. V 90. letech se 90 % našich studentů přesvědčilo, že jde o jednoduchý úkon. Ostatní buď nestihli přijít, nebo vyslovili obavy ze zbytečného porušení integrity svého organismu.  
Zdroj: archiv autora

Rozšiřování různých typů dávkovačů v jiných státech bylo rozdílné. Zatímco na přelomu tisíciletí v evropských zemích patřily dávkovače ke standardnímu vybavení většiny lidí léčených inzulinem (56, 57), v USA aplikovali pacienti inzulin především injekčními stříkačkami. Americká diabetologická asociace připustila použití dávkovače inzulinu ve srovnání s Evropou s určitým zpožděním (58).

Současně se zaváděním dávkovačů do intenzivní léčby inzulinem byla věnována pozornost i praktické výuce studentů medicíny a nelékařských zdravotnických oborů v diabetologii (obrázek č. 16).

### Souhrn

- Byly vytvořeny technické předpoklady pro intenzivní konvenční léčbu inzulinem:
  - bylo vyrobeno jednoduché tužkové pouzdro na stříkačku s inzulinem a ověřena jeho bezpečnost;
  - byl zkonstruován manuální dávkovač inzulinu MADI. MADI byl jedním z prvních inzulinových per ve světě;
  - byla prověřena mechanická přesnost MADI. Variabilita dávek je zanedbatelná. U MADI 7/2 ml se variační koeficient dávek pohybuje v rozmezí 1,0–4,6 %, výjimečně 5,7 %. Rychlost aplikace ani teplota v pásmu 20–37 °C nemají na celkovou dávku vliv. Ani simulované desetileté používání dávkovače nevedlo k významné změně velikosti dávek;
  - krátkodobý inzulin může být uchován v plastickém zásobníku dávkovače při 37 °C a při velké mechanické zátěži po dobu tří dnů.

Název patentu (jméno výrobku)	Autor	Číslo žádosti	Datum podání žádosti	Datum udělení patentu	Číslo patentu
ruční mechanický dávkovač kapaliny (MADI)	Janů K., Chlup R., Chleboun J.	1983–6160	24. srpna 1983	24. dubna 1985	237 521
dispenser (NovoPen)	Rex Jorn Vogeley OA	584 876	29. února 1984	03. června 1986	4 592 745

Tabulka č. 1: MADI × NovoPen: patentové řízení  
Zdroj: archiv autora



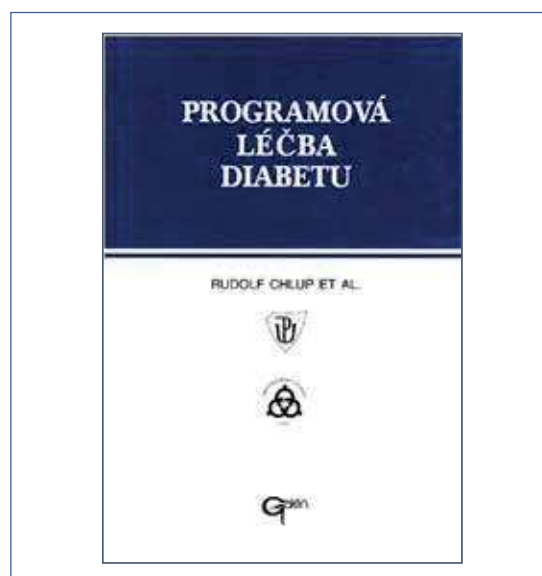
Obrázek č. 17: Muzeum diabetu v Háji ve Slezsku. Vitrína s vybranými dávkovači inzulínu. Zatímco dávkovače MADI (vlevo nahoře) umožňovaly aplikaci jakéhokoli rozpustného inzulínu, většina ostatních per byla vyvinuta výrobcem inzulínu (Novo Nordisk, Eli Lilly, Hoechst-Sanoft, Berlin Chemie) pouze pro jeho inzulínové patrony.

Zdroj: Muzeum diabetu v Háji ve Slezsku; foto: Vítězslav Kupčák, 2019

Bez mechanické zátěže zůstává obsah monokomponentního inzulínu při 37 °C zachován nejméně rok;

- opakované použití jehly, stříkačky i zásobníku bez sterilizace u téhož člověka je prakticky bez rizika a lze je doporučit pro běžnou léčbu. Limitujícím faktorem je ostrost jehly;
- MADI se osvědčil k aplikaci všech druhů inzulínu v každém věku. K aplikaci není nutná zraková kontrola. Plnění z lahvičky i dávkování se provádí otáčením dávkovacího kloboučku. MADI 8 má zásobník na 3 ml a jehla je chráněna posuvným krytem. MADI lze použít i jako katérové pero.

2. V rámci klinických studií s MADI byl vytvořen systém programové léčby diabetu zaměřené na zavádění intenzivní léčby inzulínem. MADI se přitom stal vábníčkou, která usnadnila uplatňování principů léčby malými dávkami rychlého inzulínu v každodenní praxi i při výuce zdravotníků (obrázek č. 18).



Obrázek č. 18: Chlup R, et al. Programová léčba diabetu. Praha (CZ): Galén; 1996. 196 p.

### Epilog

V roce 2015 se Muzeum diabetu v Mnichově (www.diabetesmuseum.de) obrátilo na patentový úřad v Německu s otázkou, kdy byl registrován a patentován dávkovač inzulínu MADI a kdy NovoPen. Odpověď ukazuje tabulka č. 1:

V roce 2018 bylo díky aktivitě Vítězslava Kupčika otevřeno v Háji ve Slezsku první muzeum diabetu v České republice. Zde si lze prohlédnout nejen dávkovače inzulínu MADI, ale i stovky dalších zajímavých exponátů z historie i současnosti diabetu (obrázek č. 17). Mediálním partnerem tohoto muzea je časopis DIastyl (59, 60, 61, 62).

V roce 2018 jsme se v Kvapilově monografii Diabetologie 2018 ohlédli za historií dávkovače inzulínu MADI (63). Dnes předkládaná publikace naše tehdejší ohlédnutí upřesňuje a rozvíjí.



**Obrázek č. 19:** Záplava ručních dávkovačů inzulínu a/nebo inkretinových preparátů, které byly krok za krokem rozšiřovány lékaři a různými výrobci od roku 1983 dodnes: dávkovače (pera) plnitelné inzulínem z lahvičky, pera na inzulínové patrony 1,5 ml nebo 3 ml, jednorázová pera předplněná inzulínem a/nebo inkretiny k používání do vyčerpání zásobníku...

Zdroj: Muzeum diabetu v Háji ve Slezsku; foto: Vítězslav Kupčík

#### Na konec několik doplňků:

- Vývoj ručního dávkovače začal počátkem 80. let, když Ludmila Dvořáková (Fakultní nemocnice s poliklinikou Pod Petřínem, <https://youtu.be/dlwa16voxfe>) vzájemně představila autory tohoto článku.
- První prototypy dávkovače MAD1 vznikaly v roce 1983 jako bezejmenné pomůcky pro aplikaci inzulínu (obrázek č. 4a).
- Název MAD1 byl vytvořen v roce 1984 při konzultacích mezi odborníky z diabetologického institutu v Karlsburgu (Ruth Menzelová a Waldemar Bruns) s autory tohoto článku (21, 25, 27, 28, 29, 30, 31).
- K vábníčce poprvé MAD1 přirovnal Zdeněk Rušavý (nemocnice v Plzni-Lochotíně) na základě svých zkušeností v průběhu klinické studie v letech 1986–1987 (viz obrázek č. 10a).
- Principy konvenční intenzivní léčby inzulínem poprvé v české odborné literatuře popsal Michal Anděl (z IKEM) se spolupracovníky v roce 1987 (2).
- Není důležité, kdy, kdo a kde byl první, ale do jaké míry ruční dávkovače (obrázek č. 19) ve světě přispěly k rozšíření intenzivní léčby diabetu do každodenní praxe.

doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Ústav fyziologie LF UP v Olomouci

11. interní klinika gastroenterologie a geriatrie LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Odborný léčebný ústav Paseka, pracoviště

Moravský Beroun

e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz

#### Literatura a důležité reference

1. Schiffrin AD, Desrosiers M, Aleyassine H, Belmonte MM. Intensified insulin therapy in the type 1 diabetic adolescent: A controlled trial. *Diabetes Care*. 1984;7:197–213.
2. Anděl M, Slabočková Z, Dryáková M, Andělová K, Vondra K, Bartoš V. Všeobecné základy intenzifikované konvenční terapie cukrovky 1. typu inzulínem. *Vnitřní lékařství*. 1987;33:475–84. Czech.
3. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jörgens V, Ionescu-Tirgoviste C, Scholz V, Mincu I. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1987;30:681–90.
4. Howorka K. Funktionelle, normoglykämische Insulinsubstitution. 2nd ed. 1988. German.
5. Rybka J, Brázdová L, Jirkovská A, Chlup R, Lacigová S, Lebl J, Vavřinec J, Podroužková B, Šimurda J, Rušavý Z.



- Edukace diabetika. In: Sborník XXX. jubilejní diabetologické dny v Luhačovicích, 21.-23. 4. 1994. p. 40-49. Czech.
6. Kvapil M. Edukace. In: Perušičová J, editor. Trendy soudobé diabetologie. Svazek 3. Praha (CZ): Galén; 1999. p. 37-58. Czech.
  7. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGM. Continuous subcutaneous insulin infusion an approach to achieving normomoglycaemia. *BMJ*. 1978;1:204-7.
  8. Hirš P, Bureš J, Zahálka A. Programovatelná osobní infusní pumpa pro parenterální aplikaci. *Prakt Lek*. 1984;64:548-50. Czech.
  9. Chlup R. Léčba diabetu 1. typu infuzní pumpou. Spolek lékařů v Olomouci dne 20. 5. 1982 (přednáška). Czech.
  10. Chlup R, Možíšová L. Léčba diabetiků pomocí inzulinové pumpy - teorie a praxe. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2000;1:3-17. Czech.
  11. Chlup R, Maršálek E, Bruns W. Možnosti opakovaného použití injekčních stříkaček a jehel u diabetiků bez sterilizace. XVIII. diabetologické dny v Luhačovicích, duben 1982 (přednáška). Czech.
  12. Chlup R, Maršálek E, Bruns W. Management of the multiple injection insulin therapy by re-using a disposable syringe-needle unit. In: XIth international Karlsburg Symposium on Problems of Diabetes, 19.-21. 9. 1983; Abstracts submitted after deadline. Central Institute of diabetes Research and Treatment „Gerhardt Katsch“ Karlsburg, the Society for Clinical Medicine of the German Democratic Republic.
  13. Chlup R, Maršálek E, Bruns W. Prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. *Diabetic Medicine*. 1990;7:624-7.
  14. Chlup R, Maršálek E. Používání injekční stříkačky a jehly bez restilizace - hazard, nebo účelné zjednodušení inzulinové léčby? *Prakt Lek*. 1991;71(23-24):706-8.
  15. Greenough A, Cockcroft PM, Bloom A. Disposable syringes for insulin injection. *BMJ*. 1979;278:1467-8.
  16. Hodge RH, Krøngaard L, Sande MA, Kaiser DL. Multiple use of disposable insulin syringe-needle units. *JAMA*. 1980;244:266-7.
  17. Borders LM, Bingham PR, Riddle MC. Traditional insulin use practices and the incidence of bacterial contamination and infection. *Diabetes Care*. 1984;7:121-7.
  18. Collins BJ, Richardson SC, Spence BK, Hunter J, Nelson JK. Safety of reusing disposable plastic insulin syringes. *Lancet*. 1983;i:559-61.
  19. Updike SJ, Shults MC, Cronwell ST, Tuffeli GA, Zograf GD. Facilitating intensive conventional insulin management using operated syringe injector. *Diabetes Res*. 1984;1:135-41.
  20. Veleminský J, Spirová E. A simple manually operated injector for insulin treatment. *Vnitr Lek*. 1987;33:145-9.
  21. Chlup R, Janů K, Menzel R, Bruns W, Venháčová J. Léčba diabetu pomocí ručního dávkovače inzulinu MADI. Olomouc (CZ): Univerzita Palackého; Karlsburg (DE): Institut für Diabetes Gerhardt Katsch; 1985.
  22. Walters DP, Smith PA, Marteau TM, Brimblet A, Borthwick LJ. Experience with NovoPen, an injection device using cartridged insulin, for diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 1985;2:496-7.
  23. Hildebrandt R, et al. Zur Stabilität von Insulininjektionslösungen in Spritzen. *Z Klin Med*. 1986;41(1):51. German.
  24. Hildebrandt R, Rafalski I. Stabilität und Sterilität von Neutralinsulin nach Anbruch. *Z Klin Med*. 1987;42:1279-81. German.
  25. Chlup R, Janů K, Abel P, Mangold R, Menzel R, Lenfeld J, Rosenfeld R, Franková M, Hildebrandt R, Kohnert K, Maršálek E, Mester J. Přesnost, spolehlivost a mikrobiální bezpečnost dávkovače inzulinu MADI. XXI. diabetologické dny v Luhačovicích, duben 1985 (přednáška). Czech.
  26. Chlup R. Dávkovače inzulinu při léčbě diabetu a aktuální stav jejich vývoje v Československu. XXII. diabetologické dny v Luhačovicích, duben 1986 (přednáška). Czech.
  27. Chlup R, Menzel R, Kolesár P, Rybka J, Svoboda Z, Škarpová O, Venháčová J, Zander E, Abel P, Rosenfeld R, Hildebrandt R, Janů K, Jutzi E. Erste Erfahrungen mit dem MADI - multizentrische technische und klinische Studie. VIII. internationales Donau-Symposium über Diabetes mellitus, Bratislava, 18.-21. Juni 1985. Wien: Robidruck 1985, Abstrakt 79 P. German.
  28. Chlup R, Menzel R, Bruns W. MADI (Manual Device for Insulin Injection) in the treatment of diabetes. IInd National Congress and XIth Conference of the Romanian Diabetes Society, Timisoira, Romania, 3.-5. 10. 1985 (přednáška).
  29. Chlup R, Hildebrandt R, Menzel R, Janů K, Bruns W, Linss P, Abel P, Jutzi E. Optimierung des Stoffwechsels beim Typ-1-Diabetes mit Hilfe von Insulindosiergeräten - multizentrische experimentelle und klinische Studie der ČSSR und der DDR. Autoreferate des 2. Kongress der Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der DDR, Karl-Marx-Stadt, 26.-29. 1986 Mai. p. 22 (abstrakt). German.
  30. Chlup R, Menzel R, Bruns W. Manueller Insulindosierer MADI. In: Bruns, W., editor. Lehrgang über aktuelle Probleme des Diabetes mellitus. Berlin 24.-28. 11. 1986 (Kongressberichte) Akademie für ärztliche Fortbildung der DDR. p. 57-59. German.
  31. Felsing W, Menzel R, Alt E, Chlup R, Bruns W. Erste Erfahrungen mit dem MADI in der DDR. In: Bruns W, editor. Lehrgang über aktuelle Probleme des Diabetes mellitus. Berlin 24.-28. 11. 1986 (Kongressberichte) Akademie für ärztliche Fortbildung der DDR. p. 60. German.
  32. Chlup R. Ruční dávkovač inzulinu MADI. In: Aktuality v diabetologii. Česká diabetologická společnost a Spolek lékařů České Budějovice, 1986. p. 34-7. Czech.
  33. Chlup R. Léčba inzulinem pomocí ručního dávkovače inzulinu MADI. *Institut endokrinologie a biochemie hormonů, Moskva*, 7. 6. 1987 (přednáška). Czech.
  34. Chlup R, et al. Závěrečná zpráva o laboratorních zkouškách manuálního dávkovače inzulinu MADI. Státní výzkumný úkol P 12-335-802/16-2/6. Olomouc (CZ): Lékařská fakulta Univerzity Palackého; 1986. Czech.
  35. Chlup R, et al. Závěrečná zpráva o klinických zkouškách manuálního dávkovače inzulinu MADI. Státní výzkumný úkol P 12-335-802/16-2/6. Olomouc (CZ): Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci; 1987. Czech.





36. Chlup R, Menzel R, Bruns W, Starostina E, Janů K, Mořkovský J. Ergebnisse der multizentrischen Langzeitsstudie mit dem MADI (META Ostrava) in der Tschechoslowakei, DDR und USSR – Übersicht. Workshop „Moderne Insulintherapie mit manuellen Insulindosierern“, Dubrow-Berg bei Königs-Wusterhausen, 3.–4. 12. 1987 (přednáška). German.
37. Nejedlá J, Jáchymová E, Černá Z, Loyková V, Chlup R. Schulung in intensiver Insulintherapie mit MADI. Workshop „Moderne Insulintherapie mit manuellen Insulindosierern“, Dubrow-Berg bei Königs-Wusterhausen, 3.–4. 12. 1987 (Poster). German.
38. Chlup R. Zum Stand der Einführung der Insulindosierern und Injektionshilfsmitteln. Fortbildungsveranstaltung für Ärzte und Fürsorgerinnen in der Diabetologie. Bezirksakademie Rostock, 7.–9. 12. 1987 (přednáška). German.
39. Chlup R. Intensive insulin treatment by means of insulin-pen. Seminar on Diabetes Therapy, St. Thomas Hospital, London, 17. 2. 1988 (přednáška).
40. Chlup R, Menzel R, Bruns W, Jutzi E, Janů K, Mořkovský J, Nejedlá J. Intensive insulin treatment by means of MADI in daily life of diabetics. Symposium „Contemporary treatment of diabetes mellitus“, Pleven, Bulgarien, 27.–28. 5. 1988 (přednáška).
41. Chlup R, Janů K, Menzel R, Bruns W, Venháčová J, Abel P. MADI – manueller Dosierer von Insulin. Olomouc (CZ): Univerzita Palackého; 1986. German.
42. Chlup R, Šindlář M, Dryáková M, Škarpová O, Podroužková B, Rušavý Z, Pírek A, Menzel R, Janů K, Mořkovský J. MADI – základní pomůcka pro intenzivní inzulinovou léčbu v praxi. In: Abstrakta XXIII. diabetologické dny v Luhačovicích, 22.–24. dubna 1987. p. 27. Czech.
43. Chlup R, Jutzi E, Hildebrandt R, Stöwhas H, Menzel R. Manuelle Insulindosierer (MADI und MD) als Hilfe für Insulinbehandlung sehbehinderter und älterer Diabetiker: Ergebnisse einer Langzeitsstudie. In: 1. nationale Diabetestagung der DDR, Berlin, 5.–7. Oktober 1988, Abstracts. p. 11. German.
44. Chlup R, Janů K, Loyková V, Menzel R, Mořkovský J. Manuální dávkovač inzulinu MADI v léčbě diabetu. Služba zdravotníkům. 1989(2):47–50. Czech.
45. Chlup R, Menzel R, Bruns W. Manuelle Insulindosierer (Pens) – moderne Injektionstechnik für den Alltag. Med Aktuell. 1990;16:566–7. German.
46. Janů K, Chlup R. Konstrukční řešení ručního dávkovače inzulinu MADI. Jemná mechanika a optika. 1992;37(1):14–15. Czech.
47. Loyková V, Chlup R, Pumpřila J, Bartek J. Intenzivní inzulinová léčba pomocí MADI u dospělých. In: Abstrakta XXIV. diabetologické dny v Luhačovicích, 24.–27. dubna 1990. p. 30. Czech.
48. Janů K, Mořkovský J, Beníček F, Loyková V, Chlup R. MADI 8 – nový typ ručního dávkovače k aplikaci inzulinu 100j/ml nebo 40j/ml. In: Abstrakta XXIV. diabetologické dny v Luhačovicích, 24.–27. dubna 1990. p. 22. Czech.
49. Chlup R, Menzel R, Alt E, Bibergeil H, Felsing W, Witte K. Manual insulin injection devices („pens“) connected to the body by subcutaneous catheter. Abstract book XVth Congress of the European Society for Artificial Organs, Prague, Czechoslovakia, June 29–July 1, 1988 (C 605). p. 128.
50. Menzel R, Chlup R, Felsing W, Witte K, Alt E, Jutzi E. Insulin-injection devices connected to the body by subcutaneous catheter – a cheap alternative to highly sophisticated insulin pumps? Diabetologia. 1988;31:520 A (Abstract).
51. Chlup R, Menzel R, Grimberger E, Gottschling H, Hildmann W, Keilacker H, Kohnert K, Jutzi E, Schulz B. Metabolische Wirksamkeit von verschiedenen Regimen der intensiven konventionellen Insulintherapie bei insulinpflichtigen (Typ I) Diabetikern. FA Nr IF K1 89/1 MfGe (Forschungsaufgabe des Ministeriums für Gesundheitswesen) der DDR. Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“, Karlsburg, 1988–1990. Obhájen v Karlsburgu v červnu 1990. German.
52. Chlup R, et al. Léčba diabetu inzulinovou pumpou a ručním dávkovačem inzulinu – přínos pro látkovou výměnu a kvalitu života. IGA MZ ČR 715-3 (1991–1993). Olomouc (CZ): Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc. Czech.
53. Menzel R, Chlup R, Jutzi E, Hildmann W. „Catheter-Pens“ – an alternative to insulin pump treatment? Exp Clin Endocrinol. 1990;95:157–64.
54. Chlup R, Janů K, Mořkovský J, Venháčová J. Six models of insulin pen MADI: description and first controlled trial. In: Electronic Book (Bayer) 15th International Diabetes Federation Congress Abstracts, Kobe, Japan, November 6–11, 1994.
55. 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):32–5.
56. Chlup R, Navrátilová L, Řehořová J, Vavřková H, Venháčová J, Bartek J, Ficker L, Slezáková L. Programová léčba diabetu. Praha (CZ): Galén, 1996. 196 p. Czech.
57. Berger M, Jörgens V, Chlup R. Léčba insulinem v každodenním životě. Praha (CZ): Victoria Publishing; 1995, 293 p. Czech.
58. American Diabetes Association Position Statements: Insulin Administration. Diabetes Care. 2004;27(Suppl. 1):S106–S109.
59. Chlup R, Kupčik V, Burgerová S. Ohlédnutí do historie rozpoznání a léčby diabetu. Diastyl. 2018;14(1):42–3. Czech.
60. Bartek J, Kupčik V, Chlup R, Burgerová S. Cukr v moči – kdysi klíč k diagnóze, dnes jen doplněk. Diastyl. 2018;14(2):44–5. Czech.
61. Kupčik V, Chlup R, Bogdanič Š. Dávkovače inzulinu. První na světě byl náš MADI. Diastyl. 2018;14(4):40–1. Czech.
62. Kupčik V. „Bezbolestné“ aplikátory inzulinu. Diastyl. 2019;15(4):44–5. Czech.
63. Chlup R. Ohlédnutí do historie: vývoj MADI – prvního aplikátoru inzulinu v České republice. In: Kvapil M, editor. Diabetologie 2018. Praha (CZ): Triton; 2018, p. 21–38. Czech.