

Обзорная статья / Review article

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт от портрета инсулина к портретам пациентов

Т.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com **М.Я. Измайлова**[™], ORCID: 0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Болюсные инсулины нацелены на имитацию физиологического действия эндогенного инсулина, секретируемого в ответ на прием пищи, для контроля пиков постпрандиальной гликемии. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – это инсулин с высокой скоростью всасывания в кровоток, направленный на имитацию физиологического прандиального высвобождения инсулина более точно. чем доступные в настоящее время препараты инсулина короткого или ультракороткого действия. Высокая биодоступность сверхбыстродействующего иАсп была достигнута за счет добавления двух вспомогательных веществ — никотинамида и L-аргинина. При этом L-аргинин обеспечивает стабильность препарата, а никотинамид отвечает за ускоренное всасывание инсулина после подкожного введения. Результаты клинических исследований показали, что подкожная инъекция сверхбыстродействующего иАсп обеспечивала более раннее начало действия и больший эффект снижения уровня глюкозы крови по сравнению с ИУКД аспарт. Применение сверхбыстродействующего иАсп как при подкожных инъекциях, так и при непрерывной подкожной инфузии инсулина обеспечивало лучший контроль ППГ по сравнению с аналогом ИУКД аспарт. Более того, с точки зрения контроля HbA1c применение инсулина аспарт сверхбыстрого действия через 20 мин после начала приема пищи не уступало ИУКД, вводимым перед приемом пищи. Это подчеркивает возможность применения сверхбыстродействующего иАсп в непосредственной связи с приемом пищи: за 0-2 мин и через 20 мин после начала приема пищи без ухудшения гликемического профиля, приводя к улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, сверхбыстродействующий инсулин аспарт, инсулин аспарт, постпрандиальная гипергликемия, гипогликемии, безопасность, эффективность

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт — от портрета инсулина к портретам пациентов. *Медицинский совет*. 2021;(7):8-16. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-8-16.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fast-acting insulin aspart - from insulin portraits to patient portraits

Tatiana Yu. Demidova, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com Maryam Ya. Izmaylova[™], ORCID: 0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Postprandial hyperglycemia is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Bolus insulins aim to mimic the physiological action of endogenous insulin secreted in response to food intake to control peaks of postprandial glycemia (PPG). Ultrafast insulin aspart is insulin with a high rate of absorption into the bloodstream that is designed to mimic the physiological prandial release of insulin more accurately than currently available short-acting or ultra-short-acting insulin preparations. The high bioavailability of ultrafast insulin aspart was achieved through the addition of two excipients — nicotinamide and L-arginine. At the same time, L-arginine ensures the stability of the drug, and nicotinamide is responsible for the accelerated absorption of insulin after subcutaneous administration. The results of clinical studies showed that subcutaneous injection of ultra-fast-acting insulin aspart provided an earlier onset of action and a greater effect of lowering blood glucose levels compared with ultra-short-acting aspart. The use of ultrafast insulin aspart both with subcutaneous injections and with CSII provided better control of PPG compared to the analogue of ultra-short-acting aspart. Moreover, the use of ultra-fast-acting insulin aspart 20 minutes after the start of a meal was not inferior to the ultra-short-acting aspart administered before meals in terms of HbA1c control. This emphasizes the possibility of using ultra-fast insulin aspart both before and after meals, without impairing glycemic control.

Keywords: type 1diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, fast-acting insulin aspart, insulin aspart, postprandial hyperglycemia, hypoglycemia, effectiveness, safety

For citation: Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya. Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(7):8-16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-8-16.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из четырех выделенных ВОЗ и Международной федерацией диабета (IDF) приоритетных неинфекционных заболеваний (НИЗ) и представляет серьезную угрозу общественному здравоохранению во всем мире [1]. Систематически обновляя данные. IDF подчеркивает огромные масштабы распространения данного заболевания и ожидаемое перманентное увеличение количества людей с СД, которое может достичь 693 млн к 2045 г.¹

В последние годы большое внимание было уделено причинно-следственной связи между ППГ и атерогенезом при СД [2, 3]. Многие эпидемиологические исследования подтверждают, что постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска сердечнососудистых заболеваний (ССЗ). Так, в исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), которое включало 2 500 участников, была выявлена взаимосвязь между постпрандиальным уровнем гипергликемии, показателем сердечно-сосудистой смертности и риском макроангиопатий, независимо от уровня глюкозы крови натощак [4]. В других крупных исследованиях, таких как Chicago Heart Association Detection Project in Industry [5]. Diabetes Intervention Study [6], PPS (Paris Prospective Study) [7], также была выявлена корреляционная зависимость роста смертности в результате ССЗ по мере увеличения выраженности и длительности ППГ. Равным образом несомненный интерес вызывает исследование M. Rosediani et al., которое продемонстрировало, что колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важной составляющей суммарной суточной гипергликемии [8]. Таким образом, снижение уровня глюкозы после приема пищи у пациентов с СД является важным компонентом в оптимизации общего гликемического контроля и снижении риска развития кардиоваскулярной патологии.

Терапия СД на современном этапе по-прежнему направлена на оптимизацию гликемического контроля для снижения риска макро- и микрососудистых осложнений, частота и прогрессирование которых коррелируют с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [9, 10]. Широкое признание вклада постпрандиальной гипергликемии в повышение уровня HbA1c и, как следствие, риска осложнений СД подчеркивает важность контроля отклонений ППГ [11]. Несмотря на то что алгоритмы ведущих профессиональных сообществ: American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ)) рекомендует для большинства пациентов с СД усредненный пороговый целевой уровень HbA1c ≤ 7.0%, для профилактики макрососудистых последствий требуется персонализация целей терапии. Так, целевые показатели гликемии должны быть индивидуализированы в зависимости от возраста, длительности СД, сопутствующих заболеваний и рисков гипогликемии [12-14]. Данные регистра СД Российской Федерации за 2018 г. свидетельствуют о том, что только у 52% пациентов с СД содержание HbA1c было < 7% [15].

Одним из эффективных способов контроля гликемии после еды у пациентов с сахарным диабетом (СД) (при СД1 единственным) является введение прандиального инсулина перед каждым приемом пищи. У здоровых людей секреция эндогенного инсулина происходит сразу после приема пищи, что приводит к ингибированию продукции глюкозы в печени, тем самым контролируя ППГ [16]. Соответственно, у пациентов с СД быстрое всасывание и раннее начало действия инсулина, вводимого подкожно перед приемом пищи, являются важнейшими свойствами, обеспечивающими качественный и безопасный контроль постпрандиальной гипергликемии, частично за счет ингибирования продукции глюкозы в печени [16]. Еще одним важным аспектом инсулинотерапии является приближение к физиологическому профилю действия, обеспечивающему достаточное, но не избыточное влияние препарата на уровень ППГ, тем самым минимизируя риск отсроченной постпрандиальной гипогликемии [16, 17].

На сегодняшний день в арсенале врача есть несколько типов болюсных инсулинов: инсулины короткого действия, ИУКД и сверхбыстродействующий инсулин аспарт. Прандиальные инсулины нацелены на имитацию физиологического действия эндогенного инсулина, секретируемого в ответ на прием пищи для контроля колебаний ППГ [17, 18]. Хотя современные аналоги ИУКД имеют неоспоримые преимущества перед обычным человеческим инсулином за счет более быстрой биодоступности, более раннего начала и короткой продолжительности действия, тем не менее по сравнению с эндогенным инсулином у людей без диабета остается проблема отсроченного начала и более длительной продолжительности действия. Также следует учитывать, что скорость всасывания ИУКД недостаточна для оптимизации ППГ, если введение инсулина происходит непосредственно перед приемом пищи. Чаще наибольшее снижение ППГ достигается при введении инсулинов за 15-30 мин до еды [18, 19], что не всегда выполнимо в реальной жизни. Соответственно, дальнейшее улучшение контроля ППГ может быть достигнуто с помощью новых препаратов инсулина, которые более точно имитируют физиологическую прандиальную секрецию инсулина и профиль его действий [20, 21].

В 2017 г. свершился прорыв в разработке инсулина сверхбыстрого действия, демонстрирующего еще более быстрое начало и более короткую продолжительность действия по сравнению с аналогом ИУКД и, соответственно, более точно воспроизводящего естественный физиологический секреторный ответ инсулина у человека без СД после приема пищи.

Целью данного обзора являлся анализ данных клинических исследований, посвященных оценке гликемического контроля (ППГ) на фоне сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт.

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available at: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF Atlas 9th Edition 2019.pdf.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

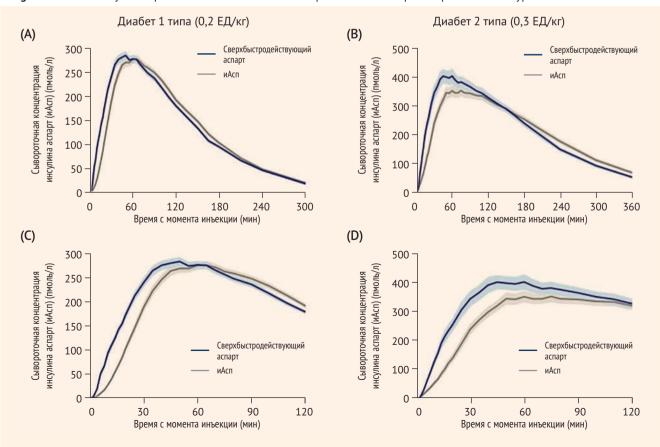
Сверхбыстродействующий иАсп — инновационный препарат, обладающий более высокой биодоступностью и, следовательно, более ранним началом действия по сравнению с ИУКД аспарт, что клинически проявляется выраженным сахароснижающим эффектом в первые 30 мин после инъекции препарата [17]. Высокая биодоступность сверхбыстродействующего иАсп была достигнута за счет добавления двух вспомогательных веществ никотинамида (витамин В3) и L-аргинина (аминокислоты). При этом никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание инсулина после подкожного введения препарата за счет увеличения скорости диссоциации в подкожно-жировой клетчатке гексамера до мономеров. а L-аргинин обеспечивает стабильность состава молекулы [10, 16, 17]. Кроме того, исследования на животных показали, что никотинамид может увеличивать кровоток в коже за счет кратковременного местного расширения сосудов, что также может способствовать абсорбции молекул инсулина после подкожного введения [22].

Фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп была исследована в объединенном анализе на основе шести клинико-фармакологических исследований, которые включали в себя 218 взрослых пациентов с СД1 [16]. и на основе одного исследования, которое включало 61 пациента с СД2 [23]. Фармакокинетический профиль (начало появления инсулина в кровотоке) был смещен влево в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт (4 против 9 мин) во всех исследованиях у пациентов как с СД1, так и с СД2 (рис. 1). Следовательно, сверхбыстродействующий иАсп обеспечивал ускоренную фармакокинетику по сравнению с ИУКД аспарт.

Также в объединенном анализе четырех исследований сравнивались фармакокинетические параметры сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт на основании измерения общего или свободного иАсп у пациентов с СД1 в возрасте > 18 лет. Выводы анализа показали, что подкожная инъекция инсулина сверхбыстрого действия аспарт обеспечивает более раннее начало действия, вдвое более высокую концентрацию инсулина в течение первых 30 мин после применения и более быстрое окончание действия по сравнению с ИУКД аспарт, вне зависимости от определения свободного или общего иАсп [24].

Таким образом, результаты исследования убедительно показали, что фармакокинетический профиль сверхбыстродействующего иАсп более приближен к физиологической секреции инсулина на прием пищи по сравнению с ранее разработанными ИУКД.

- Рисунок 1. Фармакодинамические профили при применении иАсп по сравнению с сверхбыстродействующим инсулином аспарт у пациентов с СД1 и СД2
- Figure 1. Pharmacodynamic profiles of administration of IAsp versus faster aspart in patients with type 1 and 2 diabetes



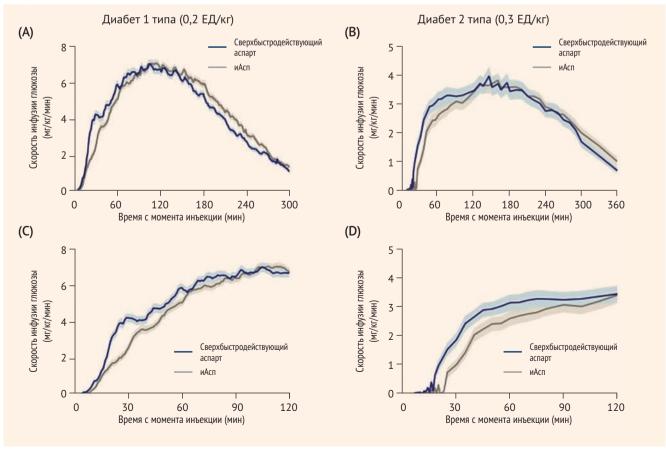
СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ППГ У ПАЦИЕНТОВ С СД

Наилучший контроль ППГ с помощью аналогов ИУКД достигается путем введения инсулина за 15-30 мин до приема пищи [25, 26]. Этот интервал времени между инъекцией и приемом пиши важен для того, чтобы уравновесить пик действия инсулина и пик всасывания углеводов после приема пищи [27]. Однако в повседневной жизни многие пациенты с диабетом для простоты и исходя из практических соображений используют относительно короткий интервал времени между инъекциями инсулина и началом приема пищи или выполняют инъекции ИУКД после еды [25-27]. Это может быть особенно важно при приеме пиши с высоким гликемическим индексом, который приводит к постпрандиальной гипергликемии в результате быстрого всасывания углеводов с одной стороны и относительно отсроченного начала действия экзогенного инсулина с другой [28].

В исследованиях III фазы были изучены эффективность и безопасность применения подкожной инъекции сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт у пациентов с СД1 или СД2. У пациентов с СД1 на фоне инъекций сверхбыстродействующего иАсп за 0-2 мин перед началом приема пиши отмечалось более выраженное снижение гликемии через 1 ч (p = 0.0375) и 2 ч (p < 0.0001) после приема пищи [29]. У пациентов с СД2 на фоне инъекций сверхбыстродействующего иАсп за 0-2 мин перед едой по сравнению с ИУКД аспарт, введенным в аналогичном временном интервале, отмечалось более выраженное снижение прироста глюкозы через 1 ч после приема пищи (р = 0,0198); при этом гипогликемический эффект через 2 ч после еды был сопоставим в обеих группах (рис. 2) [30].

В исследовании с участием пациентов с СД1 также оценивалась эффективность применения сверхбыстродействующего иАсп, введенного через 20 мин после начала приема пищи (после еды) по сравнению с ИУКД аспарт, вводимым за 0-2 мин перед приемом пиши (во время приема пищи) [29]. В результате была достигнута сопоставимая динамика уровней HbA1c в обеих группах, подтвердив не уступающую эффективность сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт. Кроме того, изменение уровня глюкозы через 2 ч после еды статистически значимо не отличалось между группой, которая делала инъекцию инсулина сверхбыстрого действия аспарт после еды, и группой ИУКД аспарт, которая вводила инсулин перед приемом пищи. Следует подчеркнуть, что наравне с этим увеличение уровня глюкозы через 1 ч

- Рисунок 2. Фармакодинамические профили при применении иАсп по сравнению с сверхбыстродействующим инсулином аспарт у пациентов с СД1 и СД2
- Figure 2. Pharmacodynamic profiles of administration of IAsp versus faster aspart in patients with type 1 and 2 diabetes



после приема пищи было статистически значимо ниже в группе сверхбыстродействующего иАсп [29], обозначив его преимущества. Результаты анализа показали, что сверхбыстродействующий иАсп (доза 0,2/0,3 Ед/кг) обеспечивает в 2 раза более быстрое всасывание при более раннем начале действия и в 2,5 раза более выраженный сахароснижающий эффект в первые 30 мин после еды (табл.) [29, 30]. Следовательно, более раннее начало действия и больший эффект снижения гликемии в первые 30 мин при введении сверхбыстрого иАсп во время приема пищи, по сравнению с иАсп, дает возможность его применения как во время, так и после еды без потери эффективности. Это может обеспечить пациентам гибкость дозирования сверхбыстродействующего иАсп и различный режим введения в пределах 20 мин до и после еды без существенного влияния на общий гликемический профиль.

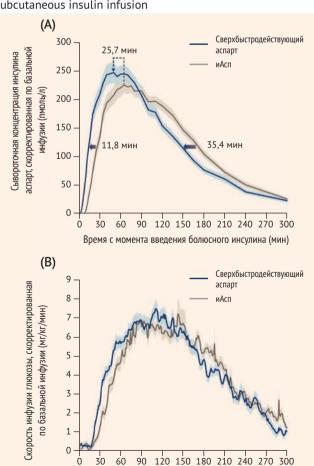
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СВЕРХБЫСТРОГО ИНСУЛИНА АСПАРТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

НПИИ с использованием инсулиновой помпы становится все более популярным вариантом лечения для детей и взрослых с СД1 [31]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований применение НПИИ связано с улучшением гликемического контроля и снижением частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с множественными ежедневными инъекциями инсулина [32]. Однако некоторые данные показывают, что, несмотря на использование инсулиновой помпы с устройствами для непрерывного мониторинга (НМГ) или без них, только 30% взрослых с СД1 достигают уровня HbA1c < 7,0% [33].

Несмотря на развитие технологий и совершенствование инсулиновых помп, существует ряд проблем при оптимизации гликемического контроля с помощью НПИИ. К ним относятся расчет скорости/доз базальной и болюсной инфузий инсулина, вариабельность действия и тип используемого инсулина. Расчет соответствующих доз инсулина требует от пациентов частого измерения уровня глюкозы в крови или использования НМГ [31]. Также неисправность помпы, инфузионная окклюзия или несвоевременная замена инфузионной системы могут повлиять на скорость всасывания инсулина и, следовательно, приводить к необъяснимой гипергликемии, кетозу или диабетическому кетоацидозу [34].

Усовершенствованная фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп может дать потенциальные преимущества для контроля гликемии у пациентов с СД1 при его использовании в инсулиновой помпе [34, 35]. Результаты 6-недельного исследования, включавшего 37 пациентов, продемонстрировали аналогичную совместимость сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт в помповой инсулинотерапии [35]. Итоги исследования показали, что на фоне сверхбыстрого действующего иАсп отмечалось примерно в три раза более раннее воздействие и на 100% больший эффект снижения уровня ППГ в течение первых 30 мин по сравнению с ИУКД аспарт [31, 35]. Кроме того, начало действия и эффект снижения уровней ППГ произошли на 35-й и 24-й мин раньше в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с группой ИУКД аспарт соответственно (рис. 3). Причины установленных различий между подкожным введением и введением через НПИИ до конца не изучены, одна из гипотез состоит в том, что непрерывная подача никотинамида при НПИИ дополнительно увеличивает скорость диссоциации мономеров инсулина, тем самым увеличивая скорость раннего всасывания сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт [31, 35, 36]. Также возможно, что меньший объем инсулина в подкожном депо, вводимого через НПИИ по сравнению с болюсной инъекцией, способствует ускоренной фармакокинетике сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт. При этом в проведенных исследованиях не было отмечено микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионной системы, что немаловажно с точки зрения поддержания стабильного сахароснижающего эффекта и удобства пользования инсулиновой помпы [31].

- Рисунок 3. Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени введения болюсной дозы
- Figure 3. Key pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster aspart administered via continuous subcutaneous insulin infusion



Время с момента введения болюсного инсулина (мин)

Таким образом, использование сверхбыстродействующего инсулина аспарт как при подкожных инъекциях, так и при НПИИ может обеспечить лучший контроль ППГ по сравнению с аналогом ИУКД аспарт. Однако, учитывая ограниченные данные о клиническом опыте применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в инсулиновых помпах, необходимо продолжать клинические исследования и/или расширять опыт реального применения в клинической практике, чтобы максимизировать потенциальные преимущества сверхбыстродействующего иАсп, в т. ч. и в помповой инсулинотерапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА В РАЗНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Постоянное улучшение возможностей долгосрочного целевого гликемического контроля с учетом суточной вариабельности и рисков гипогликемий, потребность в гибких режимах введения препаратов на фоне интенсивной инсулинотерапии являются назревшей потребностью в управлении СД1 и инструментом современного ведения пациентов [12-14]. Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп у пациентов с СД1 оценивались как часть базис-болюсного режима с инсулином длительного действия детемир в течение 52 нед. и в 26-недельном исследовании с инсулином сверхдлительного действия деглудек (табл.) [37, 38]. Через 52 нед. наблюдения было показано значительное снижение прироста ППГ в тесте со стандартной пищевой нагрузкой в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт через 1 и 2 ч после еды в обоих исследованиях и через 30 мин в 26-недельном исследовании. Снижение HbA1c было на 0,15% статистически достоверно больше в группе сверхбыстродействующего иАсп после 26 нед. и на 0,10% после 52 нед., что согласуется с результатами 26-недельного исследования [37, 38]. Частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий была абсолютно аналогична для сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт в обоих исследованиях. Таким образом, наблюдалось улучшение общего гликемического контроля при использовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с ИУКД аспарт у пациентов с СД1 при сопоставимой безопасности.

Исследование в условиях реальной клинической практики "GoBolus", проведенное с участием взрослых пациентов с СД1 в Германии, подтвердило результаты клинических исследований, которые продемонстрировали улучшение контроля ППГ на фоне применения сверхбыстродействующего иАсп. Его результаты показали не только статистически значимое улучшение показателя HbA1c [29, 37, 38], но также были получены данные по заметному улучшению показателя времени в целевом диапазоне (TIR) на 24-й нед. без увеличения периодов в диапазоне гипогликемии. Сокращение периода гипергликемии и увеличение показателя TIR, вероятно, связано со снижением ППГ. Поскольку на контроль постпрандиальной гипергликемии у пациентов с СД1 в наибольшей степени влияет доза болюсного инсулина, эти данные показывают, что сверхбыстродействующий инсулин аспарт может помочь улучшить общий контроль гликемии за счет снижения колебаний ППГ в условиях реальной клинической практики [39].

Пристальное внимание последних лет к изучению физиологической роли инсулина в обменных процессах позволило обратить внимание на ППГ как на важнейший фактор риска ССЗ у пациентов как с СД1, так и с СД2. По данным ряда исследований, ППГ ассоциирована с повышенным риском ретинопатии [40], с увеличением толщины интима-медиа сонных артерий [41], со снижением миокардиального объема кровотока, с нарушением когнитивной функции у лиц старшего возраста с СД2, детей и подростков [42], а также приводит к развитию окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [43]. ППГ может выявляться, даже если средние показатели метаболического контроля представляются адекватными при оценке по уровню HbA1c [44, 45]. Это определяется тем, что вклад постпрандиальной гипергликемии в компенсацию углеводного обмена тем выше, чем ближе к нормодиапазону уровень HbA1c. Основным препятствием в достижении целевых значений HbA1c и ППГ у пациентов с СД2 является несвоевременность интенсификации лечения и титрации доз инсулина. При наличии клинических показаний назначение болюсного инсулина зачастую откладывается или отвергается, даже когда возможности достижения гликемического контроля с помощью базального инсулина и его влияния на тощаковую гликемию исчерпаны. Главными причинами неудач являются клиническая инертность, боязнь гипогликемии и увеличения веса, а также некомплаентность пациентов [10]. Подходы к назначению инсулинотерапии при СД2 базируются на самостоятельных критериях и ориентированы на индивидуально обозначенные цели, клинические характеристики и потребности пациентов. Следует напомнить, что пациенты с СД2 – это люди старшего возраста, имеющие избыточный вес или ожирение и характеризующиеся тканевой инсулинорезистентностью. Действующие клинические рекомендации по ведению СД (ADA, EASD, PAЭ) при неадекватном контроле гликемии базальным инсулином в сочетании с другими сахароснижающими препаратами рекомендуют назначать болюсную инсулинотерапию пациентам с СД2 поэтапно [12-14]. Введение болюсного инсулина, как правило, начинают с 1 инъекции перед самым большим приемом пищи и при недостаточной эффективности постепенно увеличивают кратность его введения [10]. Таким образом, к базис-болюсному режиму пациенты приходят не сразу, только когда в этом появляется обоснованная необходимость. Потребность в множественных инъекциях болюсного инсулина может коррелировать с фармакокинетическими особенностями препаратов, позволяющих достигать эффективности у большего количества пациентов за счет скорости всасывания.

В клинических исследованиях с продолжительностью 26 и 16 нед. сравнивали сверхбыстродействующий иАсп • *Таблица.* Резюме результатов исследований III фазы сверхбыстродействующего инсулина аспарт с препаратами сравнения по эффективности и частоте гипогликемий [9]

• Table. Summary of efficacy and hypoglycaemia results in phase III trials with faster aspart [9]

Название исследования	Популяция исследования	Продолжительность лечения	Препарат сравнения	HbA1c,%*	∆ППГ 1 ч, ммоль/л*	ΔППГ 2 ч, ммоль/л*	Тяжелая гипогликемия*
Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций							
Onset 1 [38]	СД1	26 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,15; не уступает, достоверно	-1,18;	-0,67	НО
Onset 1 [37]	СД1	52 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,10; достоверно	-0,91;	-0,42	21
Onset 2 [30]	СД2; базальный инсулин + ПССП	26 нед. ББ (гларгин)+ПССП	иАсп	-0,02; не уступает	-0,59;	-0,36	25
Onset 3 [41]	СД2; базальный инсулин + ПССП	18 нед. ББ + метформин	базальный инсулин + метформин	-0,94, превосходит	НО	НО	789
Onset 8 [39]	СД1	26 нед. ББ (деглудек)	иАсп	-0,02; не уступает	-0,90;	-0,35	НО
Onset 9 [40]	СД2; ББ	16 нед. ББ (деглудек) + метформин	иАсп	0,04; не уступает	-0,40;	НО	НО

Примечание. ББ – базис-болюсная терапия; ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; ДППГ 1 ч – прирост постпрандиальной гликемии через 1 ч; ДППГ 2 ч – прирост постпрандиальной гликемии через 2 ч; HbA1c – гликированный гемоглобин; иAcп – инсулин аспарт; H0 – не определено; H3 – статистически не значимо (но оценка не предоставлена); ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа. *Различия в эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт и препарата сравнения (расчетные различия между видами лечения).

и ИУКД аспарт как часть базис-болюсного режима у пациентов с СД2 [30, 46]. Прирост ППГ через 1 ч после приема пищи с использованием теста со стандартной пищевой нагрузкой был ниже в группе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с группой получавших ИУКД аспарт при сопоставимом контроле HbA1c (т. е. подобно пациентам с СД1). В 16-недельном исследовании наблюдалась достоверно более низкая частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий, в то время как в 26-недельном исследовании была сопоставима для сверхбыстродействующего иАсп и ИУКД аспарт [30, 38]. Также в 18-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что добавление сверхбыстродействующего иАсп к базальному инсулину и метформину у пациентов с СД2 эффективно улучшало гликемический контроль. Наблюдалось снижение уровня HbA1c и улучшение гликемии в среднем на 2,48 ммоль/л (самостоятельно измеренного уровня глюкозы) через 2 ч после приема пищи (табл.) [46]. Хотя ожидаемо при добавлении сверхбыстродействующего иАсп к базальному инсулину наблюдалось увеличение частоты гипогликемических реакций по сравнению с группой, получавшей только базальный инсулин. Тем не менее частота гипогликемических эпизодов не отличалась от наблюдаемых в других исследованиях при назначении базис-болюсного режима инсулинотерапии при СД2 [46].

Особого внимания заслуживают данные по эффективности и безопасности сверхбыстродействующего иАсп у пациентов с СД1 в педиатрической популяции (1–17 лет). В 26-недельном исследовании сравнивали сверхбыстродействующий иАсп с аналогом ИУКД аспарт в режиме многократных инъекций инсулина, в качестве базального компонента применялся инсулин сверхдлительного действия деглудек. Результаты исследования убедительно

подтвердили эффективность новой формы инсулина в целом для педиатрической популяции, а полученные данные были сопоставимы с аналогичными исследованиями у взрослых с СД1. В группе сверхбыстродействующего иАсп прирост ППГ через 1 ч был значимо меньше при ее оценке во время всех приемов пищи и HbA1c статистически достоверно снижался на 0,17% больше и при этом без увеличения частоты тяжелых или подтвержденных гипогликемий [47].

Таким образом, ускоренные фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп были убедительно подтверждены во всех исследованиях, изучавших различные когорты пациентов с СД. Результаты анализов показали, что приближение фармакокинетического профиля сверхбыстродействующего иАсп к физиологической секреции эндогенного инсулина, характерной для здоровых людей, приводит к более низким уровням ППГ и HbA1c по сравнению с ИУКД аспарт. При этом у пациентов отмечалось улучшение качества жизни за счет появления «окна возможности» по времени введения инсулина, привязанного к приему пищи. Следовательно, сверхбыстродействующий иАсп может быть рекомендован для всех пациентов, нуждающихся в прандиальном компоненте инсулинотерапии. Бенефиты, которые определяются фармакокинетикой и фармакодинамикой сверхбыстродействующего иАсп, особенно очевидны для пациентов с СД 1-го типа при использовании его НПИИ, у пациентов детского и подросткового возраста, а также у пациентов с СД, нуждающихся в снижении рисков развития ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулин сверхбыстрого действия аспарт — это препарат, разработанный для ускоренного всасывания после подкожного введения. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что подкожная инъекция инсулина аспарт сверхбыстрого действия была связана с вдвое более быстрым появлением в кровотоке (4 против 9 мин), вдвое более высокой концентрацией инсулина и на 74% большим сахароснижающим эффектом в первые 30 мин после инъекции. Следовательно, сверхбыстродействующий аспарт более точно имитирует паттерн эндогенной прандиальной секреции инсулина, наблюдаемый у здоровых людей, тем самым обеспечивая улучшенный постпрандиальный контроль глюкозы у пациентов с СД по сравнению с доступными в настоящее время аналогами ИУКД действия.

> Поступила / Received 10.03.2021 Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2021 Принята в печать / Accepted 04.04.2021

Список литературы / References

- 1. Silva J.A., Souza E.C.F., Echazú Böschemeier A.G., Costa C.C.M.D., Bezerra H.S., Feitosa E.E.L.C. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. BMC Public Health. 2018;18(1):699. doi: 10.1186/s12889-018-5637-9.
- Wajchenberg B.L. Postprandial glycemia and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(2):212-221. doi: 10.1590/s0004-27302007000200010.
- Ceriello A., Quagliaro L., Catone B., Pascon R., Piazzola M., Bais B. et al. Role of Hyperglycemia in Nitrotyrosine Postprandial Generation. Diabetes Care. 2019;25(8):1439-1443. doi: 10.2337/diacare.25.8.1439.
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ. 1998;317(7155):371-375. doi: 10.1136/bmj.317.7155.371.
- Lowe L.P., Liu K., Greenland P., Metzger B.E., Dyer A.R., Stamler J. Diabetes, Asymptomatic Hyperglycemia, and 22-Year Mortality in Black and White Men: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. Diabetes Care. 1997;20(2):163-169. doi: 10.2337/ diacare.20.2.163.
- Hanefeld M., Fischer S., Julius U., Schulze J., Schwanebeck U., Schmechel H. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia. 1996;39(12):1577-1583. doi: 10.1007/s001250050617.
- Balkau B., Forhan A., Eschwège E. Two hours plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective Study. Diabetologia. 2002;45(9):1224-1230. doi: 10.1007/s00125-002-0889-3.
- Rosediani M., Azidah A.K., Mafauzy M. Correlation between fasting plasma glucose, postprandial glucose and glycated haemoglobin and fructosamine. Med J Malaysia. 2006;61(1):67-71. Available at: http://www.e-mjm.org/2006/v61n1/Plasma_Glucose.pdf.
- Haahr H., Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. Clin Pharmacokinet. 2020;59(2):155-172. doi: 10.1007/ s40262-019-00834-5.
- 10. Senior P., Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective. Can J Diabetes. 2019;43(7):515-523. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.01.004.
- 11. Owens D.R., Bolli G.B. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. Diabetes Obes Metab. 2020;22(5):743-754. doi: 10.1111/dom.13963.
- 12. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care. 2020;43(S1):S1-S2. doi: 10.2337/dc20-Sint.
- 13. Buse J.B., Wexler DJ., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu Ch. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066.
- 14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144. doi: 10.14341/DM221S1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus. 2019;22 (1 Suppl.):1-144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
- 15. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I.

- Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive. 2019;91(10):4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- 16. Heise T., Pieber T.R., Danne T., Erichsen L., Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet. 2017;56(5):551-559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8.
- 17. Buse J.B., Carlson A.L., Komatsu M., Mosenzon O., Rose L., Liang B. et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2885-2893. doi: 10.1111/dom.13545.
- 18. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab. 2012;14(9):780-788. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x.
- 19. Hermansen K., Bohl M., Schioldan A.G. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs.* 2016;76(1): 41-74. doi: 10.1007/s40265-015-0500-0.
- 20. Andersen G., Meiffren G., Lamers D., DeVries J.H., Ranson A., Seroussi C. et al. Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018;20(11):2627-2632. doi: 10.1111/dom.13442.
- 21. Morrow L., Muchmore D.B., Hompesch M., Ludington E.A., Vaughn D.E. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid - acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. Diabetes Care. 2013;36(2):273-275. doi: 10.2337/dc12-0808.
- 22. Kildegaard J., Buckley S.T., Nielsen R.H., Povlsen G.K., Seested T., Ribel U. et al. Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide. Pharm Res. 2019;36(3):49. doi: 10.1007/s11095-019-2578-7.
- 23. Pieber T.R., Svehlikova E., Brunner M., Halberg I.B., Due Thomsen K.M., Haahr H. Fast-acting insulin aspart in people with type 2 diabetes: Earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. Diabetes Obes Metab. 2019;21(9):2068-2075. doi: 10.1111/dom.13767.
- 24. Haahr H., Pieber T.R., Mathieu C., Gondolf T., Shiramoto M., Erichsen L., Heise T. Clinical Pharmacology of Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Measured as Free or Total Insulin Aspart and the Relation to Anti-Insulin Aspart Antibody Levels in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. Clin Pharmacokinet. 2019;58(5):639-649. doi: 10.1007/s40262-018-0718-6.
- 25. Cobry E., McFann K., Messer L., Gage V., VanderWel B., Horton L., Chase H.P. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(3): 173-177. doi: 10.1089/dia.2009.0112.
- 26. Luijf Y.M., van Bon A.C., Hoekstra J.B., Devries J.H. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(10):2152-2155. doi: 10.2337/
- 27. Heinemann L., Muchmore D.B. Ultrafast-acting insulins: state of the art. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(4):728-742. doi: 10.1177/193229681200600402.
- 28. Bell K.J., Smart C.E., Steil G.M., Brand-Miller J.C., King B., Wolpert H.A. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. Diabetes Care. 2015;38(6):1008-1015. doi: 10.2337/dc15-0100.
- 29. Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C., Franek E., Heller S.R., Mathieu C. et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). Diabetes Care. 2017;40(7):943-950. doi: 10.2337/dc16-1771.

- 30. Bowering K., Case C., Harvey J., Reeves M., Sampson M., Strzinek R. et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial Diabetes Care. 2017:40(7):951-957. doi: 10.2337/dc16-1770.
- 31. Evans M., Ceriello A., Danne T., De Block C., DeVries J.H., Lind M. et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. Diabetes Obes Metab. 2019;21(9):2039-2047. doi: 10.1111/dom.13798.
- 32. Fatourechi M.M., Kudva Y.C., Murad M.H., Elamin M.B., Tabini C.C., Montori V.M. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):729-740. doi: 10.1210/jc.2008-1415.
- 33. Klonoff D.C., Evans M.L., Lane W., Kempe H.P., Renard E., DeVries J.H. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab. 2019;21(4):961-967. doi: 10.1111/dom.13610.
- 34. Klonoff D.C., Freckmann G., Heinemann L. Insulin Pump Occlusions: For Patients Who Have Been Around the (Infusion) Block. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(3):451-454. doi: 10.1177/1932296817700545.
- 35. Zijlstra E., Demissie M., Graungaard T., Heise T., Nosek L., Bode B. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(1):145-151. doi: 10.1177/1932296817730375.
- 36. Janež A., Guja C., Mitrakou A., Lalic N., Tankova T., Czupryniak L. et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Ther. 2020;11(2):387-409. doi: 10.1007/s13300-019-00743-7
- 37. Mathieu C., Bode B.W., Franek E., Philis-Tsimikas A., Rose L., Graungaard T. et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treatto-target, phase III trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1148-1155. doi: 10.1111/dom.13205.
- 38. Buse J.B., Carlson A.L., Komatsu M., Mosenzon O., Rose L., Liang B. et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2885-2893. doi: 10.1111/dom.13545.
- 39. Danne T., Schweitzer M.A., Keuthage W., Kipper S., Kretzschmar Y., Simon J. et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic

- Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-WorldSetting: The GoBolus Study. Diabetes Technol Ther. 2021;23(3):203-212. doi: 10.1089/dia.2020.0360.
- 40. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A. et al. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. Biochem Biophys Res Commun. 2005;336(1):339-345. doi: 10.1016/j. bbrc 2005 08 158
- 41. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis. 1999;144(1):229-235. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00059-3.
- 42. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M., Grella R., Arciello A., Laieta M.T. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. Neurology. 2006;67(2):235-240. doi: 10.1212/01. wnl.0000224760.22802.e8.
- 43. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., Da Ros R., Maier A. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. Diabetes. 2004;53(3):701-710. doi: 10.2337/diabetes.53.3.701.
- 44. Erlinger T.P., Brancati F.L. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24(10):1734-1738. doi: 10.2337/diacare.24.10.1734.
- 45. Bonora E., Corrao G., Bagnardi V., Ceriello A., Comaschi M., Montanari P., Meigs J.B. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49(5):846-854. doi: 10.1007/s00125-006-0203-x.
- 46. Rodbard H.W., Tripathy D., Vidrio Velázquez M., Demissie M., Tamer S.C., Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). Diabetes Obes Metab. 2017;19(10):1389-1396. doi: 10.1111/dom.12955.
- 47. Bode B.W., Iotova V., Kovarenko M., Laffel L.M., Rao P.V., Deenadayalan S. et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. Diabetes Care. 2019;42(7):1255-1262. doi: 10.2337/dc19-0009.

Вклад авторов

Проведение поисково-аналитической работы – Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Написание текста - Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Редактирование - Демидова Т.Ю.

Contribution of authors

Prospecting and analysis - Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova Text development - Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova Editing - Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@qmail.com Измайлова Марьям Ярагиевна, ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova, Clinical Resident, Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com