

Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты

Л.А. Суплотова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

А.Ш. Тилкиян, <https://orcid.org/0009-0007-2125-5263>, tilkiyan1234@gmail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Целью современной инсулинотерапии, применяемой при лечении сахарного диабета, является имитация физиологической секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железой. Новый сверхбыстрый аналог инсулина аспарт (СБДиАсп) демонстрирует более быстрое начало и более короткую продолжительность действия по сравнению с аналогом инсулина ультракороткого действия аспарт (ИУКД аспарт), что обосновывает возможность введения инсулина непосредственно перед приемом пищи, что способствует улучшению гликемического контроля за счет регулирования постпрандиального уровня глюкозы, улучшая качество жизни пациентов. Проведен литературный поиск за период с 2012 по 2023 г. в электронных базах PubMed, Elibrary.ru, Cochrane library научной информации эффективности и безопасности СБДиАсп в сравнении с ИУКД аспарт. При применении СБДиАсп отмечено снижение риска поздней постпрандиальной гипогликемии за счет увеличения скорости абсорбции и более раннего окончания сахароснижающего эффекта. Рассмотрена проблема использования СБДиАсп в нашей стране, решаемая допуском на рынок биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров). Показано, что зарегистрированный в РФ биосимиляр СБДиАсп (РинФаст® Ник) отечественного производства признан взаимозаменяемым с оригинальным СБДиАсп (Фиасп®) по био- и терапевтической эквивалентности, иммунной безопасности, хорошей переносимости, а также соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям. Доказана точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании нового биосимиляра в помпах. Следовательно, СБДиАсп может быть рекомендован для всех пациентов, в том числе и детей, нуждающихся в прандиальном компоненте инсулинотерапии.

Ключевые слова: сверхбыстрый инсулин аспарт, постпрандиальная гипергликемия, безопасность, эффективность, сахарный диабет, биосимиляр, помпа

Для цитирования: Суплотова ЛА, Тилкиян АШ. Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты. *Медицинский совет.* 2024;18(13):146–154. <https://doi.org/10.21518/ms2024-262>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects

Lyudmila A. Suplotova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

Alina Sh. Tilkiyan, <https://orcid.org/0009-0007-2125-5263>, tilkiyan1234@gmail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

The goal of modern insulin therapy used in the treatment of diabetes mellitus is to mimic physiologic insulin secretion by pancreatic beta cells. The new ultrafast-acting insulin analog aspart (UFAiAsp) demonstrates a faster onset and shorter duration of action compared to the ultra-short-acting insulin analog aspart (USAIasp), which substantiates the possibility of insulin administration immediately before meals, which helps to improve glycemic control by regulating postprandial glucose levels, improving patients' quality of life. We conducted a literature search for the period from 2012 to 2023 in the electronic databases PubMed, Elibrary.ru, and Cophrane library of scientific information on the efficacy and safety of ultrafast-acting insulin aspart in comparison with USAIasp. With the use of UFAiAsp, a reduced risk of late postprandial hypoglycemia due to increased absorption rate and earlier termination of the sugar-lowering effect was observed. The problem of using ultrafast-acting insulin aspart in our country, which is solved by the admission of biosimilar drugs (biosimilars) to the market, is considered. It was shown that the domestically produced biosimilar UFAiAsp (RinFast® Nick) registered in the Russian Federation is recognized as interchangeable with the original UFAiAsp (Fiasp®) in terms of bio- and therapeutic equivalence, immune safety, good tolerability, and also meets the specification norms when used for continuous subcutaneous infusion in terms of physicochemical parameters. Dosing accuracy and absence of occlusions in the systems over 72 hours with the new biosimilar in pumps have been proven. Consequently, UFAiAsp can be recommended for all patients, including children, who require the prandial component of insulin therapy.

Keywords: ultra-fast-acting insulin aspart, postprandial hyperglycemia, safety, efficacy, diabetes mellitus, biosimilar, pump

For citation: Suplotova LA, Tilkiyan ASH. Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):146–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-262>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Важным аспектом в терапии сахарного диабета (СД) является снижение постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) для оптимизации общего гликемического контроля и достижения гликемических целей [1]. Контроль ППГ у пациентов с СД в режимах базис-болюсной терапии предполагает введение инсулина короткого или ультракороткого действия перед приемом пищи с профилем абсорбции, который имитирует эндогенную секрецию инсулина после приема пищи в здоровом состоянии [2]. Многие пациенты с СД используют минимальный интервал между введением инсулина и началом приема пищи или вообще не используют его, однако, наибольшее снижение ППГ достигается при введении инсулинов за 10–30 мин до еды, в соответствии с утвержденными инструкциями [3]. Ранее разработанные аналоги инсулина ультракороткого действия (ИУКД) (инсулин аспарт, инсулин лизпро и инсулин глулизин) обеспечивают более быстрое всасывание и более раннее начало снижения уровня глюкозы крови, что приводит к улучшению контроля ППГ по сравнению с человеческим инсулином короткого действия [4]. Однако скорость их всасывания недостаточна для оптимизации ППГ при введении инсулина в начале приема пищи [2]. Чаще наибольшее снижение ППГ достигается при введении инсулинов за 15–30 мин до еды [3], в соответствии с утвержденными инструкциями, а также для простоты и исходя из практических соображений многие пациенты с СД используют минимальный интервал между введением инсулина и началом приема пищи или вообще не используют его [5].

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. Данные эффекты представляются возможными благодаря добавлению вспомогательных веществ: никотинамида и L-аргинина в сверхбыстродействующем инсулине аспарт (Фиасп®), трепростинила и цитрата натрия в сверхбыстродействующем инсулине лизпро (Льюжев®) [2].

В настоящее время проблема доступности зарубежных лекарственных препаратов дает стимул российским фармацевтическим компаниям разрабатывать и выводить на рынок разные по спектру действия биоаналоги инсулина. Отечественное производство позволяет увеличить надежность обеспечения пациентов препаратами, увеличить конкуренцию производителей, повысить доступность препаратов инсулина для пациентов с СД. В связи с этим фармацевтической компанией ООО «ГЕРОФАРМ» разработан биоаналог сверхбыстродействующего инсулина аспарт – РинФаст® Ник. Наличие в составе никотинамида приводит к более быстрому началу действия инсулина после введения, в качестве компонента для обеспечения стабильности молекулы используется L-лизин моногидрохлорид. Сравнительное исследование

фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и безопасности позволяет выявить возможные различия оригинального препарата и его биоаналога [4]. В данном литературном обзоре проводится сравнительный анализ ФК- и ФД-параметров действующих веществ препаратов РинФаст® Ник (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Фиасп® («Ново Нордиск А/С», Дания), а также их безопасность и переносимость (включая местную).

СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт (СБДиАсп) – 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 [6, 7]. Высокая биодоступность СБДиАсп была достигнута за счет добавления двух вспомогательных веществ – никотинамида (витамин В3) и L-аргинина. При этом никотинамид обеспечивает более быстрое всасывание инсулина после подкожного введения препарата за счет увеличения скорости диссоциации в подкожно-жировой клетчатке гексамера до мономеров, соответственно, никотинамид способствует трансэндотелиальному транспорту иАсп, а L-аргинин обеспечивает стабильность состава молекулы, за счет снижения агрегации инсулина в растворах с высокой ионной силой [8]. Никотинамид и L-аргинин включены в базу данных FDA США (Food and Drug Administration) неактивных ингредиентов в препаратах для инъекций в более высоких концентрациях, чем в сверхбыстродействующем инсулине аспарт, и в базу данных безопасных пищевых веществ¹. Локальные побочные эффекты никотинамида в месте инъекции маловероятны, т. к. было показано, что период полувыведения никотинамида из подкожного депо у свиней составляет всего ~5 мин. Аминокислота L-аргинин содержится в пище, богатой белками, и было показано, что применение ее в виде пищевых добавок, в 5–10 раз превышающее среднесуточное потребление с пищей, безопасно и хорошо переносится [9].

ФД и ФК СБДиАсп (Фиасп®) были исследованы в объединенном анализе на основе 6 клинико-фармакологических исследований, которые включали в себя 218 взрослых пациентов с СД 1-го типа (СД1) [10–15], и на основе 1 исследования, которое включало 61 пациента с СД 2-го типа (СД2) [16]. Фармакокинетический профиль (начало появления инсулина в кровотоке) смещен влево в случае СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт (4 против 9 мин) во всех исследованиях у пациентов как с СД1, так и с СД2 (рис. 1), свидетельствуя о том, что фармакокинетический профиль СБДиАсп более близко имитирует физиологическую секрецию эндогенного инсулина по сравнению с ранее разработанными ИУКД. Также среди взрослых с СД1 начало появления СБДиАсп в кровотоке

¹ US FDA. Inactive ingredient search for approved drug products. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.

происходило на ~5 мин раньше, время до достижения 50% максимальной концентрации (t ранняя 50% C_{max}) было на ~10 мин короче, а время до достижения максимальной концентрации (t_{max}) было на 7 мин короче по сравнению с ИУКД аспарт. В объединенном анализе взрослых с СД1 было отмечено более выраженное действие в течение первых 2 ч после введения СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт [17]. В течение 30 мин после инъекции концентрация СБДиАсп была в 2 раза выше по сравнению с иАсп. У пациентов с СД2 более раннее начало действия и больший сахароснижающий эффект также были продемонстрированы для СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт [18]. Время появления в кровотоке было на 1,2 мин раньше, t ранняя 50% C_{max} – на 8,5 мин короче, а концентрация в течение первых 30 мин после инъекции (AUC иАсп, 0–30 мин) – на 89% больше при применении СБДиАсп по сравнению с иАсп. Отмечалось увеличение скорости абсорбции СБДиАсп и более раннее окончание сахароснижающего эффекта (на 14-й мин) по сравнению с иАсп, потенциально снижающий риск поздней постпрандиальной гипогликемии [19].

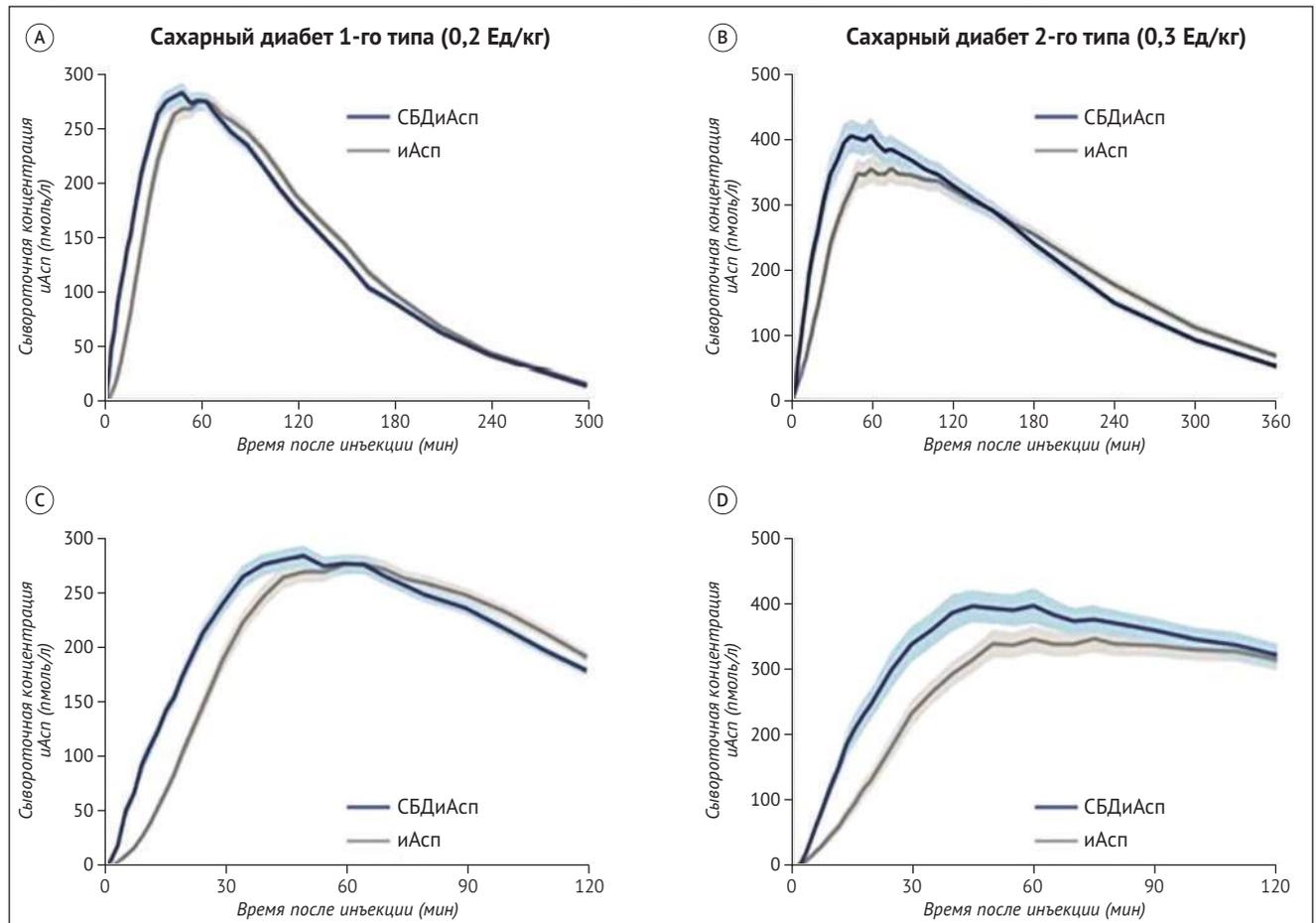
СБДиАсп разработан для более быстрой абсорбции иАсп после подкожного введения. Фармакокинетический и фармакодинамический профили СБДиАсп смещены влево по сравнению с иАсп в разных популяциях

(взрослые с СД1 или СД2). Фармакологические характеристики СБДиАсп обеспечивают лучший контроль ППГ и гликированного гемоглобина по сравнению с иАсп, а также гибкость введения инъекций СБДиАсп, Фиасп® может быть введен непосредственно перед приемом пищи или вскоре (в течение 20 мин) после приема пищи, когда это необходимо. Таким образом, СБДиАсп в большей степени способен удовлетворить потребности пациентов с СД в инсулине с фармакокинетическим профилем, который приближается к секреции инсулина здоровой поджелудочной железой [20].

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОСИМИЛЯРОВ

Проблема доступности зарубежных лекарственных препаратов дает стимул российским фармацевтическим компаниям разрабатывать и выводить на рынок разные по спектру действия биоаналоги инсулина [9]. В связи с этим разработан биоаналог СБДиАсп – РинФаст® Ник. Наличие в составе никотинамида приводит к более быстрому началу действия инсулина после введения, т. к. вызывает транзиторную локальную вазодилатацию, что повышает абсорбцию препарата в месте инъекции, в качестве компонента для обеспечения стабильности

- **Рисунок 1.** Фармакодинамические профили при применении инсулина аспарт по сравнению со сверхбыстродействующим инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа
- **Figure 1.** Pharmacodynamic profiles of administration of IAsp versus faster aspart in patients with type 1 and 2 diabetes



молекулы используется аминокислота L-лизина моногидрохлорид, которая снижает агрегацию инсулина в растворах с высокой ионной силой. Это позволяет пациентам производить инъекции инсулина непосредственно перед едой или сразу после приема пищи [6]. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяют регуляторные органы. В РФ взаимозаменяемость определяется Министерством здравоохранения РФ на основе заключения комиссии экспертов по проведению экспертизы лекарственных средств (ЛС) о взаимозаменяемости с последующим размещением в специальном перечне Государственного реестра ЛС. Все требования национальных и международных регуляторных органов направлены на соблюдение принципов безопасности и эффективности биоподобных препаратов [6, 7].

Биоэквивалентность биосимиляра – это достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении лекарственного препарата (ЛП), имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения [5]. Доказательство биоэквивалентности биосимиляра и референтного препарата является крайне важным для определения дальнейшей судьбы воспроизводимого биологического средства. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции, в том числе у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью функции почек, печени и т. д.), экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Биоэквивалентность и взаимозаменяемость – не тождественные понятия. Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биосимиляра к клиническому применению [5]. В клиническом аспекте взаимозаменяемость означает, что замена оригинального препарата на биосимиляр не приведет к ухудшению результатов лечения, а все клинические эффекты оригинального препарата будут воспроизведены биоподобным препаратом. Это позволяет с меньшими финансовыми потерями достигать клинических эффектов, сопоставимых с эффектами референтного (оригинального) препарата.

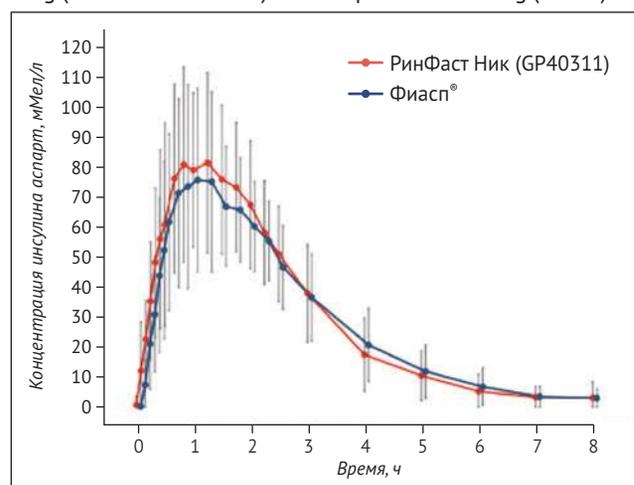
В соответствии с принятыми как за рубежом, так и в России нормативными требованиями к изучению фармакологических свойств биосимиляров инсулина

было проведено клиническое двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование ФК и ФД с участием 36 добровольцев мужского пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет, сравнивающее РинФаст® Ник и Фиасп®, в котором представлены усредненные профили ФК-кривых действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения (СБДиАсп) в плазме крови добровольцев в линейных координатах (рис. 2). 90%-е доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений основных ФК-параметров действующего вещества тестируемого препарата и препарата сравнения составили для AUCins.0-t – 97,45–109,71%, для Cins.max – 105,66–123,15%. Полученный 90%-й ДИ для инсулина аспарт лежит в установленных допустимых пределах 80,00–125,00% (табл. 1). В ходе оценки ФД показателей (t, GIRmax, AUCGIR0-1, AUCGIR0-3, AUCGIR0-5, tGIRmax и tGIRlag) была доказана сопоставимость параметров действия тестируемого и референтного препаратов. Графическое представление данных демонстрирует, что усредненные ФД-профили тестируемого препарата и препарата сравнения имеют совпадающие формы (рис. 3) [4].

Следовательно, препараты РинФаст® Ник и Фиасп® являются биоаналогичными (биоподобными) и фармакокинетический профиль СБДиАсп лучше соответствует постпрандиальной секреции эндогенного инсулина у здоровых людей как в ранней, так и в поздней фазах.

● **Рисунок 2.** Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация – время» тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)

● **Figure 2.** Averaged concentration-time curves of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® reference drug (n = 36)



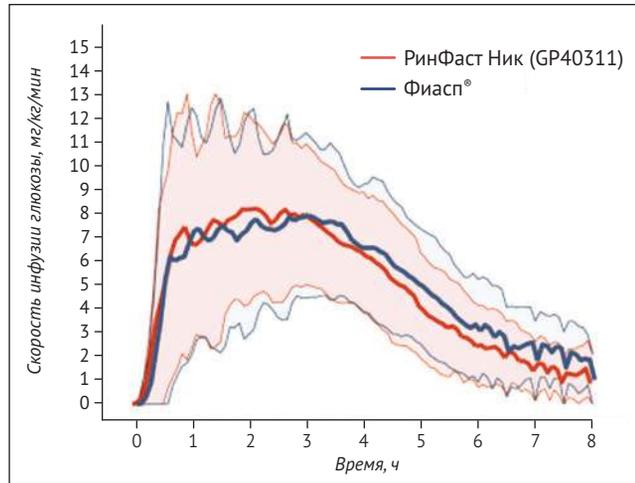
● **Таблица 1.** Значения рассчитанного 90%-го доверительного интервала для показателей AUCins.0-t и Cins.max инсулина аспарт

Параметр	Отношение геометрически средних T/R	90%-й ДИ		Допустимые значения для 90%-го ДИ	CV, %
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUCins.0-t	1,03	97,45	109,71	80–125	14,96
Cins.max	1,14	105,66	123,15	80–125	19,4

Примечание. ДИ – доверительный интервал; Т – тестируемый препарат; R – референтный препарат; CV – коэффициент вариации.

● **Рисунок 3.** Усредненные фармакодинамические профили после подкожного введения тестируемого препарата GP40311 (инсулин РинФаст® Ник) и препарата сравнения Фиасп® (n = 36)

● **Figure 3.** Averaged pharmacodynamic profiles after subcutaneous injection of GP40311 test drug (RinFast® Nik insulin) and Fiasp® drug (n = 36)



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

Безопасность сравниваемых препаратов оценивается на протяжении всего исследования – с момента первого введения исследуемого препарата по возникновению и развитию нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых прежде всего по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, результатам оценки жизненно важных показателей, лабораторного и инструментального обследований.

● **Таблица 2.** Резюме результатов исследований III фазы сверхбыстродействующего инсулина аспарт с препаратами сравнения по эффективности и частоте гипогликемий

● **Table 2.** Summary of efficacy and hypoglycaemia results in phase III trials with faster aspart

Название исследования	Популяция	Продолжительность лечения	Препарат сравнения	HbA1c, %	ΔППГ 1 ч, ммоль/л	ΔППГ 2 ч, ммоль/л	Тяжелая гипогликемия
Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций							
Onset 1 [21]	СД1	26 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,15; не уступает, достоверно	-1,18;	-0,67;	НО
Onset 1 [20]	СД1	52 нед. ББ (детемир)	иАсп	-0,10; достоверно	-0,91;	-0,42;	21
Onset 2 [23]	СД2; базальный инсулин + ПССП	26 нед. ББ (ларгин) + ПССП	иАсп	-0,02; не уступает	-0,59;	-0,36;	25
Onset 3 [24]	СД2; базальный инсулин + ПССП	18 нед. ББ + метформин	Базальный инсулин + метформин	-0,94; превосходит	НО	НО	789
Onset 8 [26]	СД1	26 нед. ББ (дегludeк)	иАсп	-0,02; не уступает	-0,90;	-0,35;	НО
Onset 9 [25]	СД2; ББ	16 нед. ББ (дегludeк) + метформин	иАсп	0,04; не уступает	-0,40;	НО	НО

Примечание. ББ – базис-болюсная терапия; ΔППГ 1 ч – прирост постприандиальной гликемии через 1 ч; ΔППГ 2 ч – прирост постприандиальной гликемии через 2 ч; HbA1c – гликированный гемоглобин; иАсп – инсулин аспарт; НО – не определено; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат.

Проведен анализ результатов исследований Onset III фазы, изучавших эффективность и безопасность СБДиАсп (Фиасп®) с препаратами сравнения у пациентов с СД1 (табл. 2): СБДиАсп как часть базис-болюсного режима с инсулином длительного действия детемир в течение 52 нед. и в 26-нед. исследованиях с инсулином сверхдлительного действия дегludeк [21, 22]. Через 52 нед. наблюдения было показано значительное снижение прироста ППГ вместе со стандартной пищевой нагрузкой в группе СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт через 1 и 2 ч после еды в обоих исследованиях и через 30 мин в 26-нед. исследовании. Отмечено снижение HbA1c на 0,15% в группе СБДиАсп после 26 нед. и на 0,10% после 52 нед. [21, 22]. Частота тяжелых или подтвержденных гипогликемий была абсолютно аналогична для СБДиАсп и ИУКД аспарт в обоих исследованиях. В исследовании “GoBolus”, проведенном с участием взрослых пациентов с СД1 в Германии, продемонстрировано улучшение контроля ППГ на фоне применения СБДиАсп. Его результаты показали не только статистически значимое улучшение показателя HbA1c [23], но также заметное улучшение показателя времени в целевом диапазоне (TIR) на 24-й нед. без увеличения периодов в диапазоне гипогликемии. Сокращение периода гипергликемии и увеличение показателя TIR, вероятно, связаны со снижением ППГ. В клинических исследованиях с продолжительностью 26 и 16 нед. сравнивали СБДиАсп (Фиасп®) и ИУКД аспарт как часть базис-болюсного режима у пациентов с СД2 [24, 25]. Прирост ППГ через 1 ч после приема пищи был ниже в группе СБДиАсп 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 СБДиАсп и ИУКД аспарт [26].

Также в 18-нед. многоцентровом рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что добавление СБДиАсп 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 [27]. Хотя ожидаемо при добавлении СБДиАсп 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 [28–31].

Особого внимания заслуживают данные по эффективности и безопасности СБДиАсп у пациентов с СД1 в педиатрической популяции (1–17 лет). В 26-нед. исследовании сравнивали СБДиАсп 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 СБДиАсп 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 [32, 33].

Результат анализа данных о безопасности при однократном введении препаратов РинФаст® Ник и Фиасп® показал, что существенных различий в возникновении НЯ не было зарегистрировано. Связь с применением препарата исследования была в 1 случае определенная (в группе препарата Фиасп®), в 4 случаях при использовании препарата сравнения Фиасп® и 3 случаях при использовании тестируемого препарата инсулин РинФаст® Ник – вероятная. Все НЯ были легкой степени тяжести и завершились выздоровлением без осложнений. Таким образом, препараты РинФаст® Ник и Фиасп® признаны биоаналогичными и одинаково безопасными. Анализируемое исследование, доказавшее биоэквивалентность препаратов РинФаст® Ник и Фиасп®, также полностью соответствует требованиям в отношении экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности и исключает необходимость исследования препарата РинФаст® Ник в детской популяции [4].

Таким образом, ускоренные фармакологические свойства СБДиАсп были убедительно подтверждены во всех исследованиях, изучавших различные когорты пациентов с СД. Результаты анализов показали, что приближение фармакокинетического профиля СБДиАсп 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.

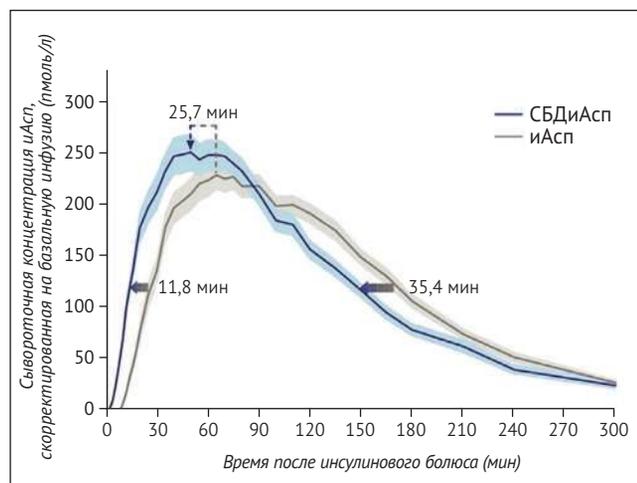
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СВЕРХБЫСТРОГО ИНСУЛИНА АСПАРТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

Непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) с использованием инсулиновой помпы становится все более популярным вариантом лечения для детей и взрослых с СД1 [34]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований применение НПИИ связано с улучшением гликемического контроля и снижением частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с множественными ежедневными инъекциями инсулина [35]. 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% [36]. Несмотря на развитие технологий и совершенствование инсулиновых помп, существует ряд проблем, к которым относятся расчет скорости / доз базальной и болюсной инфузий инсулина, вариабельность действия и тип используемого инсулина [37]. 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 [38].

Усовершенствованная фармакокинетика сверхбыстродействующих инсулинов может дать потенциальные преимущества для контроля гликемии у пациентов с СД1 при его использовании в инсулиновой помпе [39]. Результаты 6-недельного исследования, включавшего 37 пациентов, продемонстрировали аналогичную совместимость СБДиАсп (Фиасп®) и ИУКД аспарт в помповой инсулинотерапии [40]. Итоги исследования показали, что на фоне использования СБДиАсп начало действия и эффект снижения уровней ППГ произошли на 35-й и 24-й мин раньше по сравнению с ИУКД аспарт (рис. 4) [41]. В результате клинического исследования инсулина РинФаст® Ник, проведенного на таких инсулиновых помпах, как MiniMedTM 640G, MiniMed Paradigm REAL-Time, Accu-Chek® Combo, было показано, что относительная погрешность объемной скорости потока для инсулиновой помпы MinimedTM 640G составила 2,8%, для помпы Minimed Paradigm® REAL-Time – 3,3% и для Accu-Chek® Combo – 3,8%. В процессе исследования инсулина РинФаст® Ник при использовании вышеуказанных помп значения pH находились в пределах спецификации на исследуемый препарат, отклонение среднего показателя в каждой серии ЛП не превышало 1,18, 1,18 и 0,81% соответственно. Относительное стандартное отклонение (RSD) по показателю количественного определения инсулина аспарт при использовании в помпе MiniMedTM 640G и MiniMed Paradigm REAL-Time не превышало 0,83%, в помпе Accu-Chek® Combo – 1,2% для всех серий. При исследовании примесей с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу аспарт, в используемых помпах показано, что инсулин РинФаст® Ник стабилен по данному показателю в течение 72 ч. Во время испытания на протяжении 72 ч сигнала опасности окклюзии не было, что

● **Рисунок 4.** Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени введения болюсной дозы

● **Figure 4.** Key pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster aspart administered via continuous subcutaneous insulin infusion



позволяет сделать вывод об отсутствии склонности к катетерной окклюзии в течение рекомендованного интервала замены инфузионной системы [4]. Причины установленных различий между подкожным введением и введением через НППИ до конца не изучены, одна из гипотез состоит в том, что непрерывная подача никотинамида при НППИ дополнительно увеличивает скорость диссоциации мономеров инсулина, тем самым увеличивая скорость раннего всасывания СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт [42]. Также возможно, что меньший объем инсулина в подкожном депо, вводимого через НППИ по сравнению с болюсной инъекцией, способствует ускоренной фармакокинетики СБДиАсп по сравнению с ИУКД аспарт. Использование СБДиАсп в помпах за счет его улучшенных ФК-характеристик считается перспективным в качестве хорошего контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с СД [39, 40]. Оригинальный СБДиАсп в 6-недельном исследовании показал хорошую совместимость при применении в помпах и отсутствие микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионного набора [4]. Биосимиляр РинФаст® Ник совместим с используемыми в клинической практике в нашей стране помпами, что позволяет применять его в качестве постоянной подкожной инфузии и обеспечивать лучший контроль постпрандиальной гликемии у пациентов.

Ввиду того что отечественный СБДиАсп (РинФаст® Ник) биоаналогичен оригинальному СБДиАсп (Фиасп®), он может использоваться в помпах, а также соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям: рН, количественное определение инсулина аспарт, содержание примесей. Также установлена точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании препарата в помпах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сверхбыстродействующие инсулины имеют большой потенциал в улучшении постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 1-го и 2-го типа за счет своих фармакологических характеристик, разработаны для более быстрой абсорбции инсулина аспарт после подкожного введения и при НППИ. Таким препаратом в РФ является инсулин РинФаст® Ник – биосимиляр СБДиАсп с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, признанный взаимозаменяемым с оригинальным инсулином Фиасп®. Фармакокинетический профиль СБДиАсп смещен влево и лучше соответствует постпрандиальной секреции эндогенного инсулина у здоровых людей как в ранней, так и в поздней фазах по сравнению с доступными в настоящее время аналогами ИУКД действия. Это подчеркивает возможность применения СБДиАсп 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. Безопасность СБДиАсп доказана, нежелательные явления были легкой степени тяжести и завершились выздоровлением без осложнений. При использовании отечественного препарата РинФаст® Ник установлено, что он соответствует нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям, доказана точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании нового биосимиляра в помпах. Следовательно, СБДиАсп может быть рекомендован для всех пациентов, в том числе и детей, нуждающихся в прандиальном компоненте инсулинотерапии.



Поступила / Received 25.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.06.2024

Список литературы / References

- Хаар Х, Хайзе Т. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт: фармакокинетические и фармакодинамические свойства и их влияние на клинические эффекты. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):140–160. <https://doi.org/10.14341/DM12357>.
- Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):140–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12357>.
- Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – от портрета инсулина к портретам пациентов. *Медицинский совет*. 2021;(7):8–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-8-16>.
- Demidova TY, Izmaylova MY. Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(7):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-8-16>.
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, Jacobsen JB, Nosek L, Zijlstra E, Haahr H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649–660. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0473-5>.
- Саверская ЕН, Кокшарова ЕО, Носков СМ, Заикин ПГ, Банко ВВ, Арефьева АН. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического зугликемического клэмп и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. *Медицинский совет*. 2024;18(1):43–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.
- Saverskaya EN, Koksharova EO, Noskov SM, Zaikin PG, Banko VV, Arefeva AN. Results of biosimilar assessing of insulin aspart preparations of Russian

- and foreign production using the hyperinsulinemic euglycemic clamp method and studying the use of a new ultra-fast-acting Russian biosimilar in pumps. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-023>.
5. Булгакова СВ, Саверская ЕН, Шаронова ЛА, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Биосимильяра аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский совет*. 2022;16(23):207–214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
 6. Bulgakova SV, Saverskaya EN, Sharonova LA, Dolgikh YA, Kosareva OV. Biosimilar of analogue of insulin glargin: proven safety, effectiveness, interchangeability. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):207–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
 7. Evans M, Wilkinson M, Giannopolou A. Fast-Acting Insulin Aspart: The Rationale for a New Mealtime Insulin. *Diabetes Ther*. 2019;10(5):1793–1800. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00685-0>.
 8. Evans M, Ceriello A, Danne T, De Block C, DeVries JH, 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13798>.
 9. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, Wilborn CD, Wu G. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J Nutr*. 2016;146(12):2587S–2593S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.234740>.
 10. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, 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. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>.
 11. Billion L, Charleer S, Registrar VLI, Registrar SMJ, Registrar VKI, De Block N et al. Glucose control using fast-acting insulin aspart in a real-world setting: A 1-year, two-centre study in people with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(12):2716–2727. <https://doi.org/10.1111/dom.14527>.
 12. Dutta D, Mohindra R, Mahajan K, Sharma M. Performance of Fast-Acting Aspart Insulin as Compared to Aspart Insulin in Insulin Pump for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2023;47(1):72–81. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0035>.
 13. Buse JB, Carlson AL, 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13545>.
 14. Lind M, Catrina SB, Ekberg NR, Gerward S, Halasa T, Hellman J et al. Fast-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes in Real-World Clinical Practice: A Noninterventional, Retrospective Chart and Database Study. *Diabetes Ther*. 2023;14(9):1563–1575. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01444-y>.
 15. Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимильяра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет*. 2022;16(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
 16. Karonova TL, Mayorov AY. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
 17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Вилулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимильяров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
 18. Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AY, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
 19. Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):303–310. <https://doi.org/10.1111/jdi.12697>.
 20. Haahr H, Pieber TR, 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. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0718-6>.
 21. Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, Halberg IB, Due Thomsen KM, 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13767>.
 22. Hövelmann U, Heise T, Nosek L, Sassenfeld B, Thomsen KMD, Haahr H. Pharmacokinetic Properties of Fast-Acting Insulin Aspart Administered in Different Subcutaneous Injection Regions. *Clin Drug Investig*. 2017;37(5):503–509. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0499-y>.
 23. Koufakis T, Dhatriya KK, Kotsa K. Potential Role of Ultrafast-acting Insulin Analogues in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):e4259–e4260. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac301>.
 24. Mathieu C, Bode BW, 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, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148–1155. <https://doi.org/10.1111/dom.13205>.
 25. Russell-Jones D, Bode BW, de Block C, Franek E, Heller SR, 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. <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>.
 26. Danne T, Schweitzer MA, 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-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(3):203–212. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0360>.
 27. 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. <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>.
 28. Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjærsgaard MIS, Oviedo A et al. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (ONSET 9). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1710–1716. <https://doi.org/10.2337/dc19-2232>.
 29. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A random-ized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1389–1396. <https://doi.org/10.1111/dom.12955>.
 30. Svehlikova E, Mursic I, Augustin T, Magnes C, Gerring D, Jezek J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Three Different Formulations of Insulin Aspart: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study in Men With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):448–455. <https://doi.org/10.2337/dc20-1017>.
 31. Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):57–69. <https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1109442>.
 32. Fatourechhi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):729–740. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1415>.
 33. Wei J, Wang Y. Effectiveness of Faster Aspart versus Insulin Aspart in Children with Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2024;53(1):23–34. <https://doi.org/10.18502/ijph.v53i1.14680>.
 34. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, DeVries JH et al. A randomized, multicenter 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13610>.
 35. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, Sach-Friedl S, Erichsen L, Basu R, Haahr H. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1615–1622. <https://doi.org/10.1111/dom.13270>.
 36. Ozer K, Cooper AM, Ahn LP, Waggonner CR, Blevins TC. Fast Acting Insulin Aspart Compared with Insulin Aspart in the Medtronic 670G Hybrid Closed Loop System in Type 1 Diabetes: An Open Label Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(4):286–292. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0500>.
 37. 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. <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>.
 38. Beck RW, Russell SJ, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, Balliro C, Li Z, Calhoun P. A Multicenter Randomized Trial Evaluating Fast-Acting Insulin Aspart in the Bionic Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(10):681–696. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0167>.
 39. Yadav A, Kumar R, Dayal D, Yadav J, Pattanaik S, Patil A. Effect of Postmeal Fast-Acting Insulin Aspart Injection on the Frequency of Hypoglycemia among Pre-School Children with Type 1 Diabetes: An Open-Label, Cross-Over, Randomized Control Trial. *Indian J Pediatr*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04844-x>.
 40. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.004>.
38. Haahr H, Pieber TR, 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. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0718-6>.
39. Paquot N, Scheen AJ. Faster aspart insulin (FIASP®). *Rev Med Liege*. 2018;73(4):211–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676875/>.
40. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903–910. <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>.
41. Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes*. 2021;39(4):415–423. <https://doi.org/10.2337/cd20-0119>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Суплотова
 Концепция и дизайн исследования – Л.А. Суплотова
 Написание текста – А.Ш. Тилкиян, Л.А. Суплотова
 Сбор и обработка материала – А.Ш. Тилкиян
 Обзор литературы – А.Ш. Тилкиян, Л.А. Суплотова
 Анализ материала – А.Ш. Тилкиян, Л.А. Суплотова
 Редактирование – Л.А. Суплотова, А.Ш. Тилкиян
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila A. Suplotova
 Study concept and design – Lyudmila A. Suplotova
 Text development – Alina Sh. Tilkiyan, Lyudmila A. Suplotova
 Collection and processing of material – Alina Sh. Tilkiyan
 Literature review – Lyudmila A. Suplotova, Alina Sh. Tilkiyan
 Material analysis – Alina Sh. Tilkiyan, Lyudmila A. Suplotova
 Editing – Lyudmila A. Suplotova, Alina Sh. Tilkiyan
 Approval of the final version of the article – Lyudmila A. Suplotova

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotovala@mail.ru

Тилкиян Алина Шухратовна, клинический ординатор курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tilkiyan1234@gmail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotovala@mail.ru

Alina Sh. Tilkiyan, Clinical Resident of the Endocrinology Course of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tilkiyan1234@gmail.ru