

Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

А. В. Филиппова¹, О. Д. Остроумова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире и в России. Поэтому остро стоит вопрос о безопасной и рациональной медикаментозной терапии. Но, как и большинство лекарственных средств (ЛС), препараты для лечения ССЗ имеют ряд нежелательных реакций, в частности развитие острого панкреатита. Эта НР может быть как дозозависимой, так и зависеть от длительности приема данных групп препаратов. Цель данного обзора – анализ литературных данных о лекарственных средствах, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут приводить к развитию лекарственно-индуцированного панкреатита (ЛИП), о механизмах развития данной патологии на фоне приема конкретных ЛС, диагностике, лечении и профилактике. С развитием ЛИП ассоциирован прием диуретиков, как петлевых (фуросемида, этакриновой кислоты, буметамида), так и тиазидных или тиазидоподобных (хлоротиазида, гидрохлоротиазида и хлорталидона), антигипертензивных препаратов центрального действия (метилдопа), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, статинов, антиаритмических препаратов (амiodарона, прокаинамида). Литературные данные о развитии ЛИП представлены в большинстве публикаций описанием отдельных клинических случаев/серии случаев, однако в случае ЛИП, ассоциированного с приемом ИАПФ и статинов, имеются также данные когортных ретроспективных наблюдательных, проспективных наблюдательных по типу «случай – контроль», рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов. При своевременной диагностике и отмене ЛС, ставших причиной развития острого панкреатита (ОП), симптомы заболевания регрессируют вплоть до полного исчезновения и развития серьезных последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный панкреатит, лекарственное поражение поджелудочной железы, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat cardiovascular disease

A. V. Filippova¹, O. D. Ostroumova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide and in Russia. Therefore, the question of safe and rational drug therapy is acute. But, like most drugs, drugs for the treatment of CVD have a number of adverse reactions, in particular, the development of acute pancreatitis. This adverse reactions can be both dose-dependent and depend on the duration of administration of these groups of drugs. The purpose of this review is to analyze the literature data on drugs intended for the treatment of CVD that can lead to the development of drug-induced pancreatitis (LIP), on the mechanisms of development of this pathology against the background of taking specific drugs, diagnosis, treatment and prevention. The development of LIP is associated with the use of diuretics, both loop (furosemide, etacric acid, bumetanide), and thiazide/thiazide-like (chlorothiazide, hydrochlorothiazide and chlorthalidone), antihypertensive drugs of central action (methyldopa), angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, statins, antiarrhythmic drugs (amiodarone, procainamide). Literature data on the development of LIP are presented in most publications with the description of clinical case/series of cases, however, in the case of LIP associated with the use of ACEI and statins, there are also data from cohort, retrospective observational, prospective case-control, randomized controlled trials, and meta-analyses. With timely diagnosis, and the cancellation of drugs that have caused the development of OP, the symptoms of the disease regress until they completely disappear and develop serious consequences.

KEY WORDS: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced pancreas injury, drugs, adverse drug reaction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причин смертности в мире [1]. Для улучшения прогноза и качества жизни пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают комбинированную фармакотерапию, и хотя в настоящее время имеется большое количество эффективных и весьма безопасных лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, тем не менее любое ЛС может стать причиной нежелательных реакций (НР), в том числе и в результате межлекарственных взаимодействий [2].

Одной из мало обсуждаемых НР препаратов, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, является лекарственно-индуцированный панкреатит (ЛИП). Хотя в большинстве случаев ЛИП протекает доброкачественно по типу острого отечного панкреатита и имеет благоприятный прогноз, однако в случае развития некротической формы возможен даже летальный исход [3].

Кроме того, актуальность данной проблемы обусловлена еще и тем, что имеются большие трудности в диагностике ЛИП, они связаны с рядом причин, но прежде всего это существенные вариации во времени между приемом

конкретного препарата и появлением симптомов ЛИП и отсутствие патогномоничных признаков именно при лекарственной этиологии поражения поджелудочной железы [3].

Для определения вероятности того, действительно ли какой-то симптом является именно НР конкретного ЛС, а не других этиологических факторов, используется шкала Наранжо [4]. Также для оценки уровня доказанности влияния ЛС на развитие ЛИП используются системы классификаций ЛС, опубликованные A. Mallory и F. Jr. Kern (1980) [5], а также N. Badalov и соавт. (2007) [6]. Необходимо помнить о важности сбора анамнеза, для этого рекомендуется использовать алгоритм опроса пациента, предложенный при подозрении на любое лекарственно-индуцированное заболевание, в том числе острый панкреатит, предложенный Д. А. Сычевым и соавт. в 2020 году [7].

Диуретики

Сообщалось о нескольких случаях ЛИП на фоне приема *фуросемида* [8–15]. Дозы фуросемида варьировали от 40 до 1000 мг в день, симптомы панкреатита, как правило, возникали в течение 2–5 недель после начала терапии [16]. Кроме того, прием других петлевых диуретиков (буметамида и этакриновой кислоты) также ассоциирован с развитием ЛИП [12, 17, 18].

Прямое токсическое действие на поджелудочную железу могут оказывать и тиазидные диуретики [19]. Кроме того, известно, что тиазиды вызывают гиперкальциемию и гипопаратиреоз – состояния, присутствующие у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, который, как известно, повышает риск развития панкреатита [20]. У пациентов, получающих тиазидные диуретики, в ряде случаев повышается концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке крови, что может привести к развитию панкреатита [19, 21]. Кроме того, повышенная концентрация кальция в сыворотке крови на фоне приема тиазидных диуретиков может обуславливать образование камней в панкреатических протоках и (или) ускорить превращение трипсиногена в трипсин, что также приводит к развитию панкреатита [22]. Также было высказано предположение, что тиазиды могут вызывать панкреатит в результате тиазид-индуцированной гиперлипидемии [21], также снижение артериального давления на фоне лечения тиазидными диуретиками может привести к ишемии поджелудочной железы [23]. Также в литературе имеются сообщения о случаях развития острого ЛИП на фоне приема *хлоротиазида*, *гидрохлоротиазида* и *хлорталидона*, он развивался в сроки от 2 недель до года и более после начала терапии этими препаратами [19–21, 24–35].

Антигипертензивные препараты центрального действия

Имеются сообщения о случаях острого ЛИП на фоне приема метилдопа, точная распространенность его неизвестна. Симптомы панкреатита на фоне лечения данным препаратом обычно возникают в течение 1–2 недель после старта антигипертензивной терапии (диапазон: 1–14 дней) [36–39]. Течение метилдопа-индуцированного панкреатита обычно легкое, осложнения нехарактерны, однако в литературе имеется описание одного клинического случая развития хронического ЛИП на фоне приема данного ЛС [6, 39].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются сообщения о нескольких случаях острого панкреатита на фоне приема блокаторов РААС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) [40–56]. Панкреатит может развиваться через несколько месяцев после начала терапии ИАПФ, латентный период – от 4 до 26 месяцев, может рецидивировать [57–59]. Риск развития ЛИП на фоне ИАПФ особенно велик в первые 6 месяцев терапии и возрастает по мере увеличения суточной дозы [60]. Т. S. Bexelius и соавт. [61] провели исследование по типу «случай – контроль» на основании данных пациентов (6161 пациент с острым панкреатитом и 61 637 больных контрольной группы, возраст пациентов 40–84 года), включенных в Национальный шведский регистр (National Patient Register), и обнаружили повышенный риск развития острого панкреатита на фоне приема ИАПФ (относительный риск [ОР] = 1,11; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,01–1,21, с поправкой на возраст и пол). Имеется сообщения о том, что с развитием ЛИП ассоциирован прием *каптоприла*, *лизиноприла* (латентный период от 3 часов до 5 лет), *беназеприла*, *рамиприла*, *периндоприла*, *хинаприла*, *зофеноприла* [62].

Однако в ретроспективном когортном исследовании с участием 174 824 пожилых пациентов, которым назначались ИАПФ, ассоциации между их приемом и высоким риском развития острого панкреатита (ОП) не выявлено: частота его развития на фоне приема данного класса ЛС составляла 9 случаев на 10 тысяч человеко-лет, без статистически значимых различий с контрольной группой [63].

ИАПФ могут вызывать развитие панкреатита благодаря индуцируемому ими ангионевротическому отеку панкреатического протока, вторичному по отношению к снижению деградации кининов, вследствие которой происходит повышение концентрации брадикинина [64]. Другим возможным патофизиологическим механизмом развития ОП на фоне приема ИАПФ является индуцированная препаратами этого класса гипогликемия, обуславливающая токсическое воздействие на поджелудочную железу [40, 65, 66]. Наконец, существует гипотеза о том, что ИАПФ индуцируют образование аутоантител, которые затем атакуют клетки поджелудочной железы [40]. Так, было обнаружено, что ИАПФ (каптоприл и эналаприл) индуцируют выработку аутоантител во многих тканях, включая поджелудочную железу [67].

В литературе также описано несколько случаев развития острого панкреатита на фоне терапии БРА, большинство из них ассоциируются с приемом *лозартана* [68], описаны и случаи рецидива ОП после повторного назначения этого препарата [68]. Кроме того, встречаются единичные сообщения о развитии ОП на фоне приема *валсартана* [69], *кандесартана* [70], *телмисартана* (при передозировке) [71], *ирбесартана* (в комбинации с гидрохлортиазидом) [49].

Однако в цитируемом выше исследовании Т. S. Bexelius и соавт. [61] текущее применение БРА, напротив, сопровождалось снижением риска развития ОП по сравнению с пациентами, не принимавшими БРА (ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,69–0,86). Значимое снижение риска обнаружено

авторами как для тяжелого течения панкреатита (ОР = 0,71; 95 % ДИ: 0,59–0,85), так и для панкреатита легкой степени тяжести (ОР = 0,81; 95 % ДИ: 0,70–0,94) [61].

Гиполипидемические средства (статины)

В литературе имеется описание множества клинических случаев развития ОП на фоне терапии *правастатином* [68], *симвастатином* [68], *аторвастатином* [68], *розувастатином* [72], *флувастатином* [68], *ловастатином* [68]. Был зарегистрирован один случай ОП через 6 месяцев после начала лечения правастатином в дозе 20 мг в сутки [68]. После повторного назначения правастатина (в дозе 40 мг в сутки) у пациента через 7 дней вновь развился ОП легкой степени тяжести, при этом все возможные другие причины ОП были исключены. В литературе также был описан единственный случай развития острого панкреатита легкой степени тяжести через 3 месяца лечения флувастатином [68] и один случай развития панкреатита на фоне терапии ловастатином (20 мг два раза в день) в комбинации с гемфиброзилом (300 мг два раза в день) [68]. Имеется три сообщения о случаях острого панкреатита на фоне лечения симвастатином [68], только в одном из этих случаев симптомы ОП возобновились после повторного назначения препарата [68]. Также имели место случаи развития ОП на фоне терапии аторвастатином [68]. Особый интерес представляет публикация S. Singh и соавт. [68], где авторы описали пациента, у которого развился ОП при приеме аторвастатина, затем препарат был отменен, а далее пациенту был назначен розувастатин, что привело к рецидиву ОП. Все эти факты позволяют предположить наличие класс-эффекта статинов в отношении развития острого ЛИП [68].

Риск развития панкреатита, по-видимому, не ассоциирован с дозой статинов [73]. В ряде случаев у пациентов, получавших статины, еще до дебюта острого панкреатита присутствовали и другие побочные эффекты, включая миалгию или рабдомиолиз [74]. Было выдвинуто предположение, что развитию статин-индуцированного панкреатита способствуют лекарственные взаимодействия, опосредованные через цитохром печени CYP3A4, поэтому на фоне приема статинов, не метаболизируемых CYP3A4, таких как правастатин, питавастатин и, возможно, розувастатин, риск развития острого ЛИП ниже, чем на фоне терапии другими статинами. Симптомы статин-индуцированного острого панкреатита могут возникать в любое время, но в большинстве описанных случаев – спустя многие месяцы лечения статинами [75].

S. Singh и Y. K. Loke [76] в 2006 году проанализировали 53 клинических случая развития острого панкреатита на фоне приема статинов (аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, розувастатина, симвастатина). В 46 описаниях были сведения о дозе статина: панкреатит развивался на фоне приема как низких, так и высоких доз [76]. В 20 описаниях случаев содержались данные о длительности приема статинов (минимальный – 8 часов, максимальный – 7 лет). Согласно этим данным, ЛИП мог возникнуть в очень широком временном диапазоне – от менее чем 24 часа до года и более от начала терапии статином, однако наиболее часто он возникал в промежутке от месяца до года от момента инициализации терапии статином. Время появления симптомов панкреатита также не было взаимосвязано с дозой

статинов [76]. В большинстве случаев ЛИП был легкой степени тяжести и симптомы панкреатита исчезли после отмены статина. Однако в 5 из 53 случаев (9%) привели к летальному исходу. Также были представлены результаты метаанализа двух исследований «случай – контроль», согласно которым прием статинов в течение предшествующего года был ассоциирован с повышенным риском развития острого панкреатита (ОР = 1,41; 95 % ДИ: 1,15–1,74) [76].

J. Kuorppa и соавт. в 2015 году [77], используя данные национального регистра, провели популяционное ретроспективное исследование по типу «случай – контроль», направленное на изучение риска развития острого панкреатита на фоне терапии статинами. В исследование были включены 4376 пациентов, госпитализированных в связи с развитием первого острого неалкогольного панкреатита, и 19859 больных контрольной группы на терапии статинами, но у них не было в анамнезе панкреатита [77]. Медиана продолжительности приема статинов не различалась между группами и составила 2,12 и 2,18 года соответственно, приверженность к терапии статинами также была сопоставима в обеих группах (66 и 69 % соответственно) [77].

Авторы выявили связь между приемом статинов и повышенной частотой острого панкреатита (ОР = 1,53; 95 % ДИ: 1,39–1,67 с поправкой на пол и возраст; ОР = 1,25; 95 % ДИ: 1,13–1,39 с поправкой на наличие других факторов риска развития ОП) [77]. У пациентов, которые на момент развития у них ОП, продолжали принимать статины, с повышенной частотой развития ЛИП была взаимосвязана длительность их приема в течение 4–12 месяцев (ОР = 1,32; 95 % ДИ: 1,07–1,63), в то время как у пациентов на терапии статинами как до 3 месяцев или более года риск развития ЛИП не был увеличен [77]. Среди всех статинов (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин) наибольшее количество случаев ОП зафиксировано у пациентов, лечившихся симвастатином (536 случаев) и аторвастатином (49 случаев) [77]. Также 197 больных, у которых развился ЛИП, последовательно принимали разные препараты из класса статинов [77]. Частота ЛИП возрастала в тех подгруппах больных, которые принимали статины в средних и высоких дозах, эквивалентных ≥ 20 мг симвастатина [77]. На основании полученных результатов авторами были сделаны выводы о том, что прием статинов ассоциирован с повышенным риском развитием ЛИП, особенно в первый год приема данных препаратов и при назначении их в высоких дозах [77].

S.-W. Lai и соавт. [78] изучали возможную связь приема аторвастатина с повышенным риском развития острого панкреатита, используя данные национального регистра страхования здоровья, охватывающего 99 % населения Тайваня. В исследование были включены пациенты в возрастной группе от 20 до 84 лет с впервые диагностированным острым панкреатитом с 1998 по 2011 год (5810 пациентов), которые получали аторвастатин как на момент развития острого панкреатита, так и в любые сроки, предшествующие его развитию, и сопоставимые с ними по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям, больные без панкреатита (острого и хронического) и опухолей поджелудочной железы (5733 больных) [78]. В исследование не включались пациенты, получающие другие статины и (или) другие гиполипидемические препараты [78].

При помощи логистической регрессии была создана модель, показывающая, что острый панкреатит статистически значимо ассоциирован с приемом аторвастатина. В настоящее время, по сравнению с отсутствием приема аторвастатина ($OR = 1,67$; 95 % ДИ: 1,18–2,38), подобной взаимосвязи у пациентов, прекративших прием аторвастатина (7 дней и более, предшествующих развитию симптомов острого панкреатита), выявлено не было [78].

Для выявления возможной связи между приемом статинов и развитием ЛИП проведен ряд метаанализов, однако их результаты противоречивы [76, 79].

D. Priess и соавт. [79] продемонстрировали результаты метаанализа крупных (количество участников составляло более тысячи пациентов, а наблюдение длилось более года) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в котором проводился анализ возможной взаимосвязи между приемом статинов или фибратов и высоким риском развития ОП. Всего в данный метаанализ были включены данные 21 исследования по оценке эффективности и безопасности статинов (включая 19 исследований с неопубликованными данными о развитии панкреатита) и семи исследований по изучению эффективности и безопасности фибратов (включая три с неопубликованными данными о развитии панкреатита) [79]. Среди 21 исследования по статинам 16 были плацебо-контролируемыми, а в пяти сравнивали эффективность и безопасность высоких и средних доз статинов. В общей сложности во всех исследованиях, включенных в данный метаанализ, приняли участие 115 414 пациентов [79]. Средний исходный уровень триглицеридов составлял 118–187 мг/дл, средняя продолжительность периода наблюдения – $4,3 \pm 1,6$ года [79]. В 16 плацебо-контролируемых исследованиях статинов в общей сложности участвовали 113 800 больных, и за период наблюдения (в среднем $4,1 \pm 1,5$ года) у 309 человек развился ОП (0,27%), 134 в группе статинов и 175 в группе плацебо ($OR = 0,77$; 95 % ДИ: 0,62–0,97; $p = 0,03$); $\chi^2 = 9,11$ и $I^2 = 0\%$, что иллюстрирует низкую гетерогенность результатов между исследованиями; количество пациентов, которых необходимо лечить статинами, чтобы предупредить один дополнительный случай ОП, составило 1175 (95 % ДИ: 693–9195) в течение более 5 лет [79]. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что статинотерапия ассоциируется со сниженным риском развития панкреатита у пациентов с нормальным или умеренно повышенным уровнем триглицеридов [79].

G. Poropat и соавт. [80] провели метаанализ 13 наблюдательных исследований (семь по типу «случай – контроль» и шесть когортных), в которых участвовали 34 899 пациентов, у которых развился острый панкреатит, и 53 778 пациента контрольной группы. Частота приема статинов составила 9,8 % среди пациентов с ОП и 25,0 % среди пациентов контрольной группы [80]. В исследованиях «случай – контроль» прослеживалась взаимосвязь приема статинов с повышенным риском развития ОП (скорректированное $сОШ = 1,39$; 95 % ДИ: 1,10–1,75), тогда как подобная взаимосвязь не была выявлена при анализе когортных исследований ($сОШ = 0,69$; 95 % ДИ: 0,37–1,31) [80]. Поэтому при анализе всех исследований подобная взаимосвязь также не была обнаружена ($сОШ = 1,00$; 95 % ДИ: 0,63–1,59) [80]. Представляет интерес тот

факт, что взаимосвязи не было при анализе данных западных стран ($OR_j = 0,90$; 95 % ДИ: 0,52–1,56), а в восточных странах (Азия) она была ($сОШ = 1,39$; 95 % ДИ: 1,10–1,75) [80]. Авторы сделали заключение о том, что, хотя, по их данным, не прослеживается связь между приемом статинов и повышенным риском развития ЛИП, тем не менее полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения вопроса – тип статина, дозы, длительность приема статинов, этиология острого панкреатита, все это может вносить вклад в риск развития статино-ассоциированного-панкреатита [80].

Таким образом, в литературе имеются противоречивые данные об ассоциации острого панкреатита с приемом статинов [68, 80]. Данные наблюдательных исследований, популяционных регистровых исследований, систематические обзоры опубликованных отчетов о случаях заболевания, метаанализ результатов двух исследований по типу «случай – контроль» выявили статистически значимую взаимосвязь между приемом статинов и повышенным риском развития ОП [68, 80]. В то же время в метаанализе данных крупных РКИ, в которых изучалось влияние статинов на сердечно-сосудистые исходы, подобной взаимосвязи обнаружено не было [80]. Однако ограничением данного метаанализа является тот факт, что острый панкреатит не был заранее определен как конечная точка ни в одном из РКИ [80]. В настоящее время отсутствует окончательный ответ на вопрос о взаимосвязи риска ЛИП с дозой и продолжительностью терапии статинами [68, 80]. Все это диктует необходимость проведения более углубленных исследований.

Патофизиологические механизмы развития статин-индуцированного панкреатита окончательно не ясны. Предположительно, это могут быть иммунно-опосредованные воспалительные реакции, прямое повреждающее действие на клетки поджелудочной железы, индуцированный рабдомиолиз, лекарственные взаимодействия или изменения в метаболизме, которые могут изменить фармакокинетику препаратов [75, 76]. Предполагают, что способность статинов вызывать лекарственно-индуцированный панкреатит может различаться в зависимости от их ингибирующего действия в отношении изоферментов цитохрома P450 и их липофильности [68].

Антиаритмические средства

Имеются единичные сообщения об амиодарон-индуцированном панкреатите [50, 81, 82]. Так, X. Bosch и O. Bernadich [81] описали случай ОП у пациента, принимающего 800 мг амиодарона в течение 4 дней. После разрешения симптомов и нормализации уровня амилазы и липазы пациенту вновь был назначен амиодарон в дозе 100 мг в сутки, что послужило развитию рецидива ОП [81]. G. Famularo и соавт. [50] описали пациента, у которого развился острый панкреатит после приеме 600 мг амиодарона. В последующем доза амиодарона была снижена до 200 мг в сутки, при этом рецидива панкреатита не отмечено [81]. Исследователи предположили, что амиодарон-индуцированный острый панкреатит является дозозависимой НЛР [81]. В проведенном исследовании в рамках «случай – контроль» с использованием большой базы данных страховых случаев США у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

обнаружена ассоциация между приемом амиодарона (не других антиаритмических препаратов) и повышенным риском манифестации ОП, высокий риск был выявлен в первые 12 месяцев после начала приема амиодароном [83].

В литературе имеется сообщение о развитии ОП на фоне лечения прокаинамидом: у пациента через 7 месяцев после начала приема прокаинамида в дозе 1,5 мг/кг в сутки проявились более чем трехкратное увеличение уровня сывороточной амилазы и боли в животе [68]. Препарат был отменен, а затем назначен вновь: через 3–4 недели после репрескрайбинга прокаинамида у пациента развился второй приступ острого панкреатита легкой степени тяжести [68].

Диагностика, лечение и профилактика лекарственно-индуцированного панкреатита

Диагностика ЛИП не отличается от традиционных подходов: важно учитывать данные физикального, лабораторного и инструментального обследований и помнить о необходимости учитывать все назначенные пациенту ЛС. В общем и биохимическом анализе крови выявляются следующие изменения: повышаются уровни лейкоцитов, глюкозы, билирубина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, гемоглобина; снижаются уровни тромбоцитов, альбумина и кальция, а также увеличивается протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) [84]. Маркером панкреатита может выступать и повышение липазы в сыворотке крови [84]. При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы могут выявляться структурные изменения [84].

Терапия ЛИП не отличается от терапии панкреатита иной этиологии. Также необходимо отменить прием ЛС, которые могли вызвать поражение поджелудочной железы, избегать перорального приема ЛС, при необходимости обеспечить адекватную анальгезию [84].

В целях профилактики ЛИП не рекомендуется назначать одновременно более двух ЛС, которые могут индуцировать развитие панкреатита, а также проинформировать пациентов о необходимости избегания приема алкоголя при назначении этих ЛС [84].

Заключение

Таким образом, ЛИП является хотя и редким, но весомым осложнением фармакотерапии ряда препаратов, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее при своевременной диагностике, коррекции и отмене спровоцировавшей развитие осложнений терапии симптомы исчезают полностью, не вызывая серьезных последствий.

Тщательный сбор анамнеза, в том числе лекарственного, исключение других заболеваний поджелудочной железы, могут помочь в постановке диагноза. В случае выявления у пациента ЛИП необходимо отменить подозреваемый в развившемся состоянии препарат и провести дополнительные инструментальные и лабораторные обследования. Важное значение имеет тщательный мониторинг клинических симптомов при применении антигипертензивных препаратов, способных вызвать ЛИП, он является залогом ранней диагностики. При назначении ЛП важно учитывать и возможные факторы риска развития ЛИП, это создает предпосылки для успешной профилактики его развития.

Список литературы / References

1. Lankisch P.G., Droge M., Goffeleben F. Drug induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995; 37 (4): 565–567. DOI: 10.1136/gut.37.4.565.
2. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения: 10 ведущих причин смерти в мире. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 15 May 2021.
3. Sychev D. A. (ред.) Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с., ил. Sychev D. A. (ed.) Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions. Tutorial. 2nd ed., Rev. and add. SPb.: TsOP «Professiya», 2018. 272 p., ill.
4. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandoz P., Ruiz I., Roberts E.A., Janeczek E., Domecq C., Greenblatt D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30 (2): 239–45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
5. Mallory A., Kern F. Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology*. 1980; 78 (4): 813–820. DOI: 10.1016/0016-5085(80)90689-7.
6. Badalov N., Baradaran R., Iswara K., Li J., Steinberg W., Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5 (6): 648–661. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.11.023.
7. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. Фармотека. 2020; 6: 113–126.
8. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Pharmateca*. 2020; 6: 113–126. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
9. Wilson A.E., Mehra S.K., Gomersall C.R., Davies D.M. Acute pancreatitis associated with frusemide therapy. *Lancet*. 1967; 289 (7481): 105. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)92499-3.
10. Strunge P. Letter: Frusemide-induced pancreatitis? *Journal Article. BMJ*. 1975; 3 (5980): 434–434. doi.org/10.1136/bmj.3.5980.434-b.
11. Jones P.E., Oelbaum M.H. Frusemide-induced pancreatitis. *Journal Article*. 1975; 1 (5950): 133–134. doi.org/10.1136/bmj.1.5950.133.
12. Call T., Malarkey W.B., Thomas F.B. Acute pancreatitis secondary to furosemide with associated hyperlipidemia. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1977; 22 (9): 835–838. doi.org/10.1007/bf01694517.
13. Stenvinkel P., Vestrand A. Loop Diuretic-induced Pancreatitis with Rechallenge in a Patient with Malignant Hypertension and Renal Insufficiency. *Acta Medica Scandinavica*. 2009; 224 (1): 89–91. doi.org/10.1111/j.0954-6820.1988.tb16743.x.
14. Juang P., Page R.L., Zolty R. A Successful Rapid Desensitization Protocol in a Loop Diuretic Allergic Patient. *Journal of Cardiac Failure*. 2006; 40 (1): 128–34. doi.org/10.1345/aph.1g314.
15. Buchanan N., Cane R.D. Frusemid-induced pancreatitis. *BMJ*. 1977; 2 (6099): 1417–1417. doi.org/10.1136/bmj.2.6099.1417-c.
16. Chao C.T., Chao J.Y. Case report: furosemide and pancreatitis: Importance of dose and latency period before reaction. *Can Fam Physician*. 2013; 59 (1): 43–45. doi.org/10.1007/s40278-013-5056-8.
17. Underwood T.W., Frye C.B. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm.* 1993; 12 (6): 440–448. doi.org/10.1111/j.1365-2710.1993.tb00565.x.
18. Lynggaard E., Bjorndal N. Bumetanide-induced hyperamylasaemia in patients with renal insufficiency. *Lancet*. 1977; 310 (8052): 1355. doi.org/10.1016/S0140-6736(77)90401-9.
19. Molnar J., Samberg J.C. The clinical pharmacology of ethacrynic acid. *Am J Ther.* 2009; 16 (1): 86–92. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318195e460.
20. Weaver G.A., Bordley J., Guiney W.B., D'Accurzio A. Chronic pancreatitis with cyst formation after prednisone and thiazide treatment. *Am J Gastroenterol*. 1982; 77 (3): 164–168. PMID: 7081177.
21. Pickleman J., Straus F.H., Paloyan E. Pancreatitis Associated With Thiazide Administration. *Archives of Surgery*. 1979; 114 (9): 1013–1016. DOI: 10.1001/arch-surg.1979.01370330035006.
22. Sammet D., Greben C., Sayeed-Shah U. Acute pancreatitis caused by penicillin. *Dig Dis Sci*. 1998; 43 (8): 1778–83. DOI: 10.1023/a:1018891905246.
23. Ludwig GD, Chaykin LD. Pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism. *Med Clin North Am*. 1966; 50 (5): 1403–1418. doi.org/10.1016/S0025-7125(16)33133-9.
24. Bolesta S., Montgomery P. Pancreatitis. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th Ed. 2014: 721–36.
25. Ances I.G., McClain C.A. Acute pancreatitis following the use of thiazide in pregnancy. *South Med J*. 1971; 64 (3): 267–9. DOI: 10.1097/00007611-197103000-00003.
26. Diamond M.T. Hyperglycemic hyperosmolar coma associated with hydrochlorothiazide and pancreatitis. *N Y State J Med*. 1972; 72 (13): 1741–2. doi.org/10.1001/jama.220.12.1592.
27. Cohen L., Sandbank U., Rosenfeld J.B. Silent acute pancreatitis with encephalomalacia mimicking hepatic coma. *Am J Gastroenterol*. 1975; 63 (1): 75–78. PMID: 1119473.
28. Fuchs J.E., Keith M.R., Galanos A.N. Probable metolazone-induced pancreatitis. *DICP*. 1989; 23 (9): 711. DOI: 10.1177/106002808902300918.
29. Eckhauser M.L., Dokler M., Imbombo A.L. Diuretic-associated pancreatitis: a collective review and illustrative cases. *Am J Gastroenterol*. 1987; 82 (9): 865–70. PMID: 3631033.
30. Anderson P.E., Ellis G.G., Austin S.M. Case report: metolazone-associated hypercalcemia and acute pancreatitis. *Am J Med Sci*. 1991; 302 (4): 235–7. DOI: 10.1097/00000441-199110000-00008.
31. Rion R.J. Recurrent pancreatitis after treatment with hydrochlorothiazide. *J Am Board Fam Pract*. 1994; 7 (1): 74–6. PMID: 7510925.
32. Bedrossian S., Vahid B. A Case of Fatal Necrotizing Pancreatitis: Complication of Hydrochlorothiazide and Lisinopril Therapy. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 558–560. doi.org/10.1007/s10620-006-9220-3.
33. Jones M.F., Caldwell J.R. Acute hemorrhagic pancreatitis associated with administration of chlorthalidone. Report of a case. *N Engl J Med*. 1962; 267: 1029–31. DOI: 10.1056/NEJM196211152672007.
34. Prigogine T.H., Futeral B., Kraytman M. Acute hemorrhagic pancreatitis associated with chlorthalidone therapy. *Acta Clinica Belgica*. 1978; 33 (4): 272–272. doi.org/10.1080/22953337.1978.11718641.

34. Ibáñez L, Laporte J.R., Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf.* 1991; 6 (6): 450–9. DOI: 10.2165/0002018-199106060-00005.
35. Brujin J.A., van Albada-Kuipers G.A., Smit V.T., Eulderink F. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1986; 15 (4): 363–7. DOI: 10.3109/03009748609098204.
36. Rominger J.M., Gutierrez J.G., Curtis D., Chey W.Y. Methylodopa-induced pancreatitis. *Am J Dig Dis.* 1978; 23 (8): 756–8. DOI: 10.1007/BF01072366.
37. Warren S.E., Mitas J.A., Swerdlin A.H. Pancreatitis Due to Methylodopa: Case Report. *Military Medicine.* 1980; 145 (6): 399–400. DOI: 10.1093/milmed/145.6.399.
38. Van der Heide H., Ten Haaf M.A., Stricker B.H. Pancreatitis caused by methylodopa. *Clin Res Ed.* 1981; 282 (6280): 1930–1. DOI: 10.1136/bmj.282.6280.1930.
39. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21 (5): 544–54. DOI: 10.1097/01.mog.0000175543.42582.55.
40. Tilkeimer P., Thompson P.D. Acute pancreatitis possibly related to enalapril. *N Engl J Med.* 1988; 318 (19): 1275–6. DOI: 10.1056/NEJM198805123181914.
41. Niebergall-Roth E., Teyssen S., Weber T., Singer M.V. Effect of 8-week administration of enalapril plus additional 2-week administration of furosemide on heart rate and exocrine pancreas secretion in dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1996; 109 (11–12): 414–8. PMID: 8999774.
42. Pedro-Botet J., Miralles R., Coll J., Rubiés-Prat J. Captopril versus Enalapril: Cough versus Pancreatitis. *DiCP.* 1990; 24 (4): 438–439. doi.org/10.1177/106002809002400419.
43. Maringhini A., Termini A., Patti R., Ciambra M., Biffarella P., Pagliaro L. Enalapril-associated acute pancreatitis: recurrence after rechallenge. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92 (1): 166–7. PMID: 8995963.
44. Madsen J.S., Jacobsen I.A. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and acute pancreatitis. *Blood Press.* 1995; 4 (6): 369–71. DOI: 10.3109/08037059509077623.
45. Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee. Pancreatitis and ACE inhibitors. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin.* 1989.
46. Martin T., Taupignon A., Graf E., Perrin D. Pancreatitis and hepatitis in a patient treated with enalapril maleate. A case report. *Therapie.* 1989; 44 (6): 449–50. PMID: 2560267.
47. González Ramallo V.J., Muñoz Míguez A., Torres Segovia F.J. Necrotizing pancreatitis and enalapril. *Eur J Med.* 1992; 1 (2): 123. PMID: 1342370.
48. Camovale A., Esposito P., Bassano P., Russo L., Uomo G. Enalapril-induced acute recurrent pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2003; 35 (1): 55–7. DOI: 10.1016/S1590-8658(02)00012-9.
49. Fisher A.A., Bassett M.L. Acute pancreatitis associated with angiotensin II receptor antagonists. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (12): 1883–6. DOI: 10.1345/aph.1C099.
50. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., De Simone C. Acute pancreatitis associated with irbesartan therapy. *Pancreas.* 2005; 31 (3): 294–5. DOI: 10.1097/01.mpa.0000178281.58158.64.
51. Maliekal J., Drake C.F. Acute pancreatitis associated with the use of lisinopril. *Ann Pharmacother.* 1993; 27 (12): 1465–6. DOI: 10.1177/106002809302701211.
52. Marinella M.A., Billi J.E. Lisinopril therapy associated with acute pancreatitis. *West J Med.* 1995; 163 (1): 77–8. PMID: 7667995.
53. Roush M.K., McNutt R.A., Gray T.F. The adverse effect dilemma: quest for accessible information. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (4): 298–9. DOI: 10.7326/0003-4819-114-4-298.
54. Can B., Sali M., Batman A., Yilmaz H., Korkmaz U., Celebi A., Senturk O., et al. Valsartan-induced acute pancreatitis. *Intern Med.* 2014; 53 (7): 703–5. DOI: 10.2169/10000000000002545.
55. Muchnick J.S., Mehta J.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pancreatitis. *Clin Cardiol.* 1999; 22 (1): 50–51. DOI: 10.1002/clc.4960220117.
56. Arjomand H., Kemp D.G. Quinapril and pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (1): 290–1. PMID: 9934786.
57. Kanbay M., Selcuk H., Yilmaz U., Boyacioglu S. Recurrent acute pancreatitis probably secondary to lisinopril. *South Med J.* 2006; 99 (12): 1388–1389. DOI: 10.1097/01.smj.0000251413.20573.ad.
58. Kanbay M., Korkmaz M., Yilmaz U., Gur G., Boyacioglu S. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (948): 617–618. DOI: 10.1136/pgmj.2003.018119.
59. Bracamonte J.D., Underhill M., Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67 (3): 214–216. DOI: 10.2146/ajhp080519.
60. Eland I.A., Sundström A., Velo G.P., Andersen M., Sturkenboom M.C., Langman M.J., Stricker B.H., et al. EDIP Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41 (12): 1484–1490. DOI: 10.1080/00365200600761676.
61. Bexelius T.S., Ljung R., Fredrik Mattsson F., Lu Y., Lindblad M. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis – a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterology.* 2017; 17 (1): 36. DOI: 10.1186/s12876-017-0595-8.
62. Hung W.Y., Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5 (4): 405–415. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.405.
63. Cheng R.M., Mamdani M., Jackevicius C.A., Tu K. Association between ACE inhibitors and acute pancreatitis in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (7–8): 994–8. DOI: 10.1345/aph.1C270.
64. Rozencweig M., McLaren C., Bellangady M., Ritter J., Canetta R., Schacter L., Kelley S., et al. Overview of phase I trials of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 (5): 570–575. DOI: 10.1093/clinids/12.supplement5.s570.
65. Gershon T., Olshaker J.S. Acute pancreatitis following lisinopril rechallenge. *Am J Emerg Med.* 1998; 16 (5): 523–524. DOI: 10.1016/S0735-6757(98)90009-2.
66. Miller L.G., Tan G. Drug-induced pancreatitis (lisinopril). *J Am Board Fam Pract.* 1999; 12 (2): 150–153. DOI: 10.3122/jabfm.12.2.150.
67. Bi C.K., Soltani K., Sloan J.B. Induction of tissue-specific autoantibodies by captopril. *Clin Res.* 1988; 60 (10): 633–633. doi.org/10.1021/jac00161a728.
68. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda. American Society of Health-System Pharmacists; 2018: 877–904.
69. Celbek G., Aydin Y., Ermiş F., Güngör A., Kutlucan A., Önder E. Rare Acute Pancreatitis Cases Due to Different Antihypertensive Drugs: Four Cases. *Acta Medica Anatolia.* 2014; 3 (X-X). doi.org/10.15824/actamedica.90033.
70. Flati G., Andrén-Sandberg A., La Pinta M., Porowska B., Carboni M. Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention, and treatment. *Pancreas.* 2003; 26 (1): 8–14. DOI: 10.1097/00006676-200301000-00002.
71. Baffoni L., Durante V., Grossi M. Acute pancreatitis induced by telmisartan overdose. *Ann Pharmacother.* 2004; 38 (6): 1088. DOI: 10.1345/aph.1D582.
72. Iltidare M., Rahman A., Nathan S.R., Ashraf S. Rosuvastatin-Induced Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology.* 2015; 110: 106. doi.org/10.14309/00000434-201510001-00245.
73. Thisted H., Jacobsen J., Munk E.M., Nørgaard B., Friis S., McLaughlin J.K., Sørensen H.T., et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (1): 185–90. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02728.x.
74. Jones M.R., Hall O.M., Kaye A.M., Kaye A.D. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J.* 2015; 15 (1): 45–51. PMID: 25829880.
75. Siwach V., Bansal V., Kumar A., Rao Ch U., Sharma A.M., Minz M. Post-renal transplant azathioprine-induced pancreatitis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999; 14 (10): 2495–2498. doi.org/10.1093/ndt/14.10.2495.
76. Singh S., Loke Y.K. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf.* 2006; 29 (12): 1123–32. DOI: 10.2165/0002018-200629120-00004.
77. Kuoppala J., Pulkkinen J., Kastarinen H., Kiviniemi V., Jyrkkä J., Enlund H., Happonen P., et al. Use of statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24 (10): 1085–92. DOI: 10.1002/pds.3858.
78. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Atorvastatin Use Associated With Acute Pancreatitis: A Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (7): 2545. DOI: 10.1097/MD.00000000000002545.
79. Preiss D., Tikkanen M.J., Welsh P., Ford I., Lovato L.C., Elam M.B., La Rosa J.C., et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308 (8): 804–11. DOI: 10.1001/jama.2012.8439.
80. Poropat G., Archibugi L., Korpela T., Cárdenas-Jaén K., de-Madaria E., Capurso G. Statin use is not associated with an increased risk of acute pancreatitis: A meta-analysis of observational studies. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (8): 1206–1214. DOI: 10.1177/2050640618781168.
81. Bosch X., Bernadich O. Acute pancreatitis during treatment with amiodarone. *Lancet.* 1997; 350 (9087): 1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)62478-6.
82. Chen Y.Y., Chen C.Y., Leung K.K. Acute pancreatitis and amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (6): 975–7. DOI: 10.3748/wjg.v13.i6.975.
83. Alonso A., MacLehose R.F., Lutsey P.L., Konety S., Chen L.Y. Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation: a nested case-control study. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (3): 449–50. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6927.
84. Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное Дело.* 2020; 3: 14–24.
85. Остроумова О.Д., Качан В.О. Drug-induced pancreatitis. *Medical Business.* 2020; 3: 14–24. (In Russ.) DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251.

Статья поступила / Received 14.05.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.05.2021
Принята к публикации / Accepted 20.05.2021

Сведения об авторах

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: filippova.96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3081-602X

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Filippova Anastasia V., first-year intern of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: filippova.96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3081-602X

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Филиппова А.В., Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Медицинский алфавит.* 2021; (17): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-37-42>

For citation: Filippova A.V., Ostroumova O.D. Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat cardiovascular disease. *Medical alphabet.* 2021; (17): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-17-37-42>

