

# Сахароснижающие препараты и риск развития лекарственно-индуцированного острого панкреатита

А.В. Филиппова, А.И. Кочетков, Д.Г. Гусенбекова, О.Д. Остроумова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
ostroumova.olga@mail.ru

## Аннотация

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – одно из самых распространенных заболеваний во всем мире. Только в России на 2020 г. насчитывается около 5 млн людей с СД. В связи с этим остро стоит вопрос о безопасной и рациональной медикаментозной терапии. Но, как и большинство лекарственных средств (ЛС), препараты для лечения СД имеют ряд нежелательных реакций, к которым относится развитие острого панкреатита (ОП). Цель данного обзора – анализ литературных данных о ЛС, предназначенных для лечения больных СД 2, которые могут приводить к развитию лекарственно-индуцированного острого панкреатита (ЛИОП), и механизмах развития данной патологии на фоне приема конкретных ЛС. С развитием ЛИОП ассоциирован прием бигуанидов (метформин), производных сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид, гликлазид), инкретин-направленной терапии (эксенатид, ситаглиптин и др.). Литературные данные о развитии ЛИОП представлены в большинстве публикаций описанием отдельных клинических случаев / серии случаев, однако в случае ЛИОП, ассоциированного с приемом производных сульфонилмочевины и инкретин-направленной терапии, имеются данные когортных ретроспективных наблюдательных, проспективных наблюдательных по типу «случай–контроль», рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов и субанализов.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, лекарственно-индуцированный панкреатит, лекарственное поражение поджелудочной железы, нежелательные лекарственные реакции, сахарный диабет 2-го типа, пероральные сахароснижающие препараты, ингибиторы дипептидил-пептидазы 4-го типа.

**Для цитирования:** Филиппова А.В., Кочетков А.И., Гусенбекова Д.Г., Остроумова О.Д. Сахароснижающие препараты и риск развития лекарственно-индуцированного острого панкреатита. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 52–58. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0025

## Antidiabetic drugs and the risk of developing drug-induced acute pancreatitis

Anastasia V. Filippova, Alexey I. Kochetkov, Dinara G. Gusenbekova, Olga D. Ostroumova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ostroumova.olga@mail.ru

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world. In Russia, in 2020, the number of people with diabetes mellitus is about 5 million. In this regard, there is an acute issue of safe and rational drug therapy. But, like most drugs, drugs for the treatment of diabetes mellitus have a number of adverse reactions, which include the development of acute pancreatitis. The purpose of this review is to analyze the literature data on drugs intended for the treatment of patients with diabetes mellitus, which can lead to the development of drug-induced acute pancreatitis (DIAP) and the mechanisms of development of this pathology while taking specific drugs. The development of DIAP is associated with taking biguanides (metformin), sulfonylurea derivatives (glibenclamide, glimepiride, gliclazide), incretin-targeted therapy (exenatide, sitagliptin et al.). Literary data on the development of DIAP are presented in most publications by the description of individual clinical cases / series of cases, however, in the case of DIAP associated with the intake of sulfonylurea and incretin-targeted therapy, there are data from cohort retrospective observational, prospective observational, case-control, randomized controlled studies, meta-analyses and sub-analyses.

**Key words:** acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced pancreas injury, adverse drug reactions, type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic drugs, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

**For citation:** Filippova A.V., Kochetkov A.I., Gusenbekova D.G., Ostroumova O.D. Antidiabetic drugs and the risk of developing drug-induced acute pancreatitis. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 52–58. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0025

Заблеваемость острым панкреатитом (ОП) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, а в возрастной группе молодых пациентов (до 45 лет) риск развития ОП в 5 раз выше, чем у лиц той же возрастной группы без диагностированного СД [1]. Хотя точные патофизиологические механизмы развития ОП на фоне СД окончательно не установлены, но, по мнению многих исследователей, центральную роль играют множественные метаболиче-

ские изменения, в частности гипергликемия, в сочетании с другими факторами риска, влияющими на резистентность к инсулину (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ядерный фактор  $\kappa\text{B}$ , амилин). Поскольку все они способствуют увеличению генерации активных форм кислорода в ацинарных клетках, предполагают, что тем самым они способствуют развитию ОП при СД [1]. Кроме того, определенную роль играет частое наличие у больных СД 2 сопутствующей патологии желчевыводящих путей, ожирения и

гипертриглицеридемии, эти заболевания/состояния расценивают как факторы риска возникновения ОП у всех пациентов, в том числе и у больных СД 2 [1].

Наконец, имеются данные, что развитие ОП у пациентов с СД 2 могут провоцировать некоторые сахароснижающие лекарственные средства (ЛС). ОП, развитие которого ассоциировано с приемом ЛС, принято называть лекарственно-индуцированным (ЛИ) [2]. В настоящей статье мы суммировали литературные данные о развитии ОП на фоне приема пероральных сахароснижающих ЛС.

**Метформин.** В литературе имеется несколько сообщений о случаях развития ЛИОП на фоне лечения метформином у пациентов с СД и почечной недостаточностью [3–7]. На фоне лечения метформином в рекомендованных дозах и у пациентов с нормальной функцией почек подобные случаи не зарегистрированы. Метформин имеет свойство накапливаться при почечной недостаточности, когда скорость клубочковой фильтрации  $<45$  мл/мин, и в таком случае могут возникнуть нежелательные реакции, в основном лактоацидоз, поэтому некоторые авторы считают и ЛИОП возможной побочной реакцией метформина у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек IIIb–V стадий. Но у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку ОП может возникнуть сам по себе [8], требуются дополнительные исследования для доказательства причинно-следственной взаимосвязи между приемом метформина и развитием ОП у пациентов с хронической болезнью почек. Терапия метформином также ассоциирована с повышенным риском развития ОП у пациентов, носителей редкого полиморфизма S573C гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) [9].

**Производные сульфонилмочевины.** А. Gonzalez-Perez и соавт. [10] в течение почти 4 лет наблюдали большую когорту пациентов (85 525 человек) и установили, что терапия препаратами из класса производных сульфонилмочевины была ассоциирована со статистически значимо большим риском развития ОП по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты (отношение шансов – ОШ 2,58, 95% доверительный интервал – ДИ 1,34–4,96). К.В. Blomgren и соавт. [11] провели популяционное исследование по типу «случай–контроль» (1,4 млн пациентов) и обнаружили, что прием глибенкламида (в США известен как глибурид) ассоциирован с повышенным риском развития ОП (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,5–5,9); при проведении множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на наличие других факторов риска повышенный риск развития ОП на фоне приема глибенкламида сохранялся (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,1–5,9). При этом риск развития ОП был выше у пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Также имеются описания клинических случаев развития ОП, ассоциированных с приемом глимегирида и гликлазида [1].

**Инкретин-направленная терапия.** К инкретин-направленной терапии относят ЛС, действие которых основано на «эффектах инкретин» – глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, они принадлежат к двум классам – агонисты

рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (идПП-4). Хотя имеются многочисленные сообщения о ЛИОП, ассоциированном с инкретин-направленной терапией, эта взаимосвязь вызывает сомнения из-за противоречивости имеющейся информации [12].

В литературе имеется около 20 публикаций клинических случаев ОП ассоциированного с инкретин-направленной терапией [13–29]. В 2007 и 2008 гг. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) выпустило сообщение о 30 случаях ОП и 6 случаях геморрагического или некротического панкреатита у пациентов, принимающих **эксенатид** [30]. В 2009 г. FDA опубликовало сообщение о 88 случаях ОП, включая 2 случая геморрагического и некротического панкреатита у пациентов, принимающих **ситаглиптин** [31–33].

В одном из анализов компьютеризированной информационной базы данных FDA о нежелательных явлениях (The FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) было показано, что у пациентов, получавших эксенатид или ситаглиптин, ОП развивался в 6 и более раз чаще, чем у больных, лечившихся другими сахароснижающими препаратами (ОР 10,68, 95% ДИ 7,75–15,1,  $p < 10^{-16}$  и ОР 6,74, 95% ДИ 4,61–10,0,  $p < 10^{-16}$ ) [34]. В другом исследовании, где также были проанализированы данные из той же информационной базы данных FAERS [35] и в исследовании итальянских авторов с использованием базы данных Italian Spontaneous ADR (adverse drug reaction) database [36] обнаружено, что инкретин-направленная терапия ассоциирована с повышенной частотой случаев развития ОП по сравнению с другими схемами сахароснижающей терапии [35]. В популяционном исследовании типа «случай–контроль» с использованием большой базы данных США показано, что у пациентов на терапии эксенатидом или ситаглиптином в настоящее время или в недавнем прошлом повышен риск госпитализации в связи с развитием ОП по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты [37].

В 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) оценивали частоту ОП в рамках оценки безопасности на фоне приема разных представителей класса идПП (саксаглиптина, алоглиптина и ситаглиптина), в общей сложности в них принимали участие более 18 тыс. пациентов [38–40]. Частота случаев ОП была низкой, и статистически значимых различий между группами пациентов, получавших идПП-4 и другую сахароснижающую терапию, выявлено не было. Так, в исследовании Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53) trial [41] частота ОП составила 0,21% в группе **саксаглиптина** и 0,1% в группе плацебо. В каждой группе зафиксировано по одному случаю развития тяжелого панкреатита, кроме того, в группе плацебо был один случай ОП со смертельным исходом, тогда как подобных случаев в группе саксаглиптина не зарегистрировано. Риск развития ОП на фоне терапии саксаглиптином не отличался от такового на фоне

терапии плацебо (ОШ 1,88, 95% ДИ 0,84–4,21,  $p=0,128$ ). В исследовании Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care (EXAMINE) [39] частота ОП составляла 0,44% в группе **алоглиптина** и 0,30% в группе плацебо, смертельных случаев не отмечено. Риск развития ОП на фоне лечения алоглиптином не отличался от такового в группе плацебо (ОШ 1,49, 95% ДИ 0,61–3,65,  $p=0,383$ ). В исследовании Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) [40] лечение ситаглиптином также статистически значимо не приводило к увеличению риска развития ОП, хотя определенная тенденция все-таки прослеживалась (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,96–3,87,  $p=0,067$ ). Частота развития ОП составляла 0,32% и 0,17% в группах ситаглиптина и плацебо, соответственно, при этом в группе плацебо не было зафиксировано тяжелых случаев ОП, тогда как в группе ситаглиптина таких случаев было 4, два из них закончились летальным исходом [42]. Однако в 2017 г. I. Tkáč и I. Raz [42] опубликовали метанаанализ данных этих 3 исследований, результаты которого свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих инкретин-направленную терапию, по сравнению с пациентами групп контроля риск развития ОП был статистически значимо выше (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,13–2,82,  $p=0,013$ ), но разница в абсолютных рисках его развития была минимальна (0,13%).

В литературе имеется описание нескольких клинических случаев развития ОП на фоне терапии вилдаглиптином [1].

В 2018 г. были опубликованы результаты 2 исследований, в которых авторы сравнивали частоту развития ОП на фоне лечения иДПП-4 и препаратами сульфонилмочевины [43]. Авторы одного из них проанализировали данные базы данных U.S.Medicare beneficiaries за 2007–2014 гг. [43]. Они включили в исследование пациентов пожилого и старческого возраста (в возрасте 66 лет и старше) без заболеваний поджелудочной железы или алкоголь-ассоциированных болезней, которым были назначены либо иДПП-4, либо тиазолидиндионы или препараты сульфонилмочевины, которые в течение 90 дней после инициации терапии были госпитализированы в связи с развитием ОП [43]. Авторы отмечают, что риск развития ОП на фоне терапии иДПП-4 не отличался от такового на фоне лечения производными сульфонилмочевины (скорректированное отношение рисков – сОР 1,01; 95% ДИ 0,83–1,24) и тиазолидиндионами (1,11; 95% ДИ 0,76–1,62) [43]. Поправки на возраст и пол пациентов не изменили результатов. Среди пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в группах иДПП-4 и производных сульфонилмочевины частота ОП была выше (2,3 и 2,4 на 1 тыс. пациенто-лет соответственно), чем в группе тиазолидиндионов (1,5 на 1 тыс. пациенто-лет) [43]. Риск развития ОП среди пациентов с СД 2 и ССЗ, у которых была начата терапия иДПП-4, был выше, чем у больных, лечившихся тиазолидиндионами (сОР 1,84; 95% ДИ 1,02–3,35) и сопоставим с таковым у пациентов, получавших препараты производных сульфонилмочевины [43].

В другом исследовании (популяционное когортное исследование с использованием национальной базы данных Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort data, 33 395 пациентов, которым впервые были назначены препараты сульфонилмочевины и иДПП-4 соответственно) риск госпитализаций в связи с развитием ОП в группе иДПП-4 был даже ниже, чем в группе производных сульфонилмочевины (ОШ 0,642; 95% ДИ 0,535–0,771), в том числе среди больных СД 2 без сопутствующих ССЗ (0,591; 95% ДИ 0,476–0,735) [44]. У пациентов с СД 2 и наличием сопутствующих ССЗ риски госпитализаций по поводу ОП были сопоставимы (ОШ 0,727; 95% ДИ 0,527–1,003) [44].

В исследовании, в котором принимали участие 3 731 пациент без СД 2 (период наблюдения 56 нед) частота развития ОП на фоне приема лираглутида, составила 0,4 на 100 пациенто-лет [45], однако у многих пациентов имелись и другие факторы риска развития ОП, в частности, в 55% случаев было констатировано наличие камней в желчном пузыре.

W.M. Steinberg и соавт. [46] провели вторичный анализ данных 4 РКИ за фазы, входящих в программу исследования Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) clinical development program [46] по изучению эффективности и безопасности лираглутида в дозе 3,0 мг для снижения массы тела (5 358 пациентов с ИМТ $\geq$ 30 или от 27 до <30 кг/м<sup>2</sup> как минимум с одним коморбидным заболеванием/состоянием). Среди включенных пациентов 1 723 человека не имели нарушений углеводного обмена, у 2 789 имел место предиабет и 846 страдали СД 2 [46]. Участники были рандомизированы в группу лираглутида в дозе 3,0 мг ( $n=3302$ ), лираглутида в дозе 1,8 мг ( $n=211$ , все с СД 2) или плацебо ( $n=1,845$ ) [46]. В данную программу не включали больных с хроническим панкреатитом и с наличием ОП неизвестной этиологии в анамнезе. Авторы анализировали взаимосвязь уровней амилазы/липазы в сыворотке крови на визите включения и в процессе наблюдения в программе со случаями развития ОП. За период наблюдения (около 56 нед) лечение лираглутидом в дозе 3,0 мг по сравнению с плацебо ассоциировалось с повышением среднего уровня амилазы на 7%, а липазы – на 31% [46]. Сходные данные были получены и на фоне терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг. Однако у нескольких пациентов на фоне лечения лираглутидом в дозе 3,0 мг зафиксировано повышение уровня амилазы и липазы до 3 верхних границ нормы – <0,1% и <2,9% для амилазы и липазы соответственно, после отмены лираглутида уровни панкреатических ферментов вернулись к исходному уровню. ОП развился у 12 пациентов: у 9 во время лечения лираглутидом в дозе 3,0 мг (0,3%), у 3 – уже после прекращения лечения (0,1%) по сравнению с единственным подобным случаем в группе плацебо (0,1%). Все 12 пациентов были участниками исследования SCALE Trial 1 [46]. При этом 5 из 12 пациентов, у которых на фоне лечения лираглутидом в дозе 3,0 мг развился ОП, имели желчекаменную болезнь. До развития ОП увеличение уровней амилазы и липазы в сыворотке

крови было выражено минимально. Авторы сделали вывод об очень низкой прогностической значимости повышения активности панкреатических ферментов в плане прогнозирования развития лираглутид-ассоциированного ОП (<1%) [46].

Кроме того, имеются результаты субанализа исследования Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) [47], в котором также оценивалась взаимосвязь между уровнями амилазы/липазы и развитием ОП у пациентов с СД 2, получавшими лечение лираглутидом в дозе 1,8 мг. Всего в исследовании LEADER приняли участие 9 340 больных СД 2 высокого сердечно-сосудистого риска, они были рандомизированы в группы лираглутида или плацебо, медиана периода наблюдения – 3,84 года. Всего в ходе исследования зафиксировано 18 (0,4%) случаев ОП в группе лираглутида и 23 (0,5%) – в группе плацебо. Наличие в анамнезе ОП не повышало риск развития данного заболевания за время наблюдения в исследовании LEADER. Уровень амилазы и липазы у больных, получавших терапию лираглутидом, был выше, по сравнению с таковыми у пациентов из группы плацебо, на 7,0% и 28,0% соответственно. Так же как и при анализе данных исследования SCALE, повышение уровня амилазы и липазы не коррелировало с риском развития ОП в будущем.

В обоих исследованиях повышение уровней амилазы/липазы наблюдалось примерно через 4 нед после инициации терапии лираглутидом и после отмены препарата возвращались к исходному уровню [47].

Приведенные данные позволяют с достаточной долей достоверности сделать следующий вывод: лечение лираглутидом, независимо от дозы препарата и наличия СД, ассоциируется с повышением активности амилазы и липазы в сыворотке крови примерно на 7% и 30% соответственно, но это повышение не оказывает влияния на риск развития ОП.

В метаанализе 3 РКИ (арГПП1 против плацебо) не было выявлено увеличения риска развития ОП на фоне применения арГПП1 [48]. Учитывая результаты цитируемого выше метаанализа 3 РКИ иДПП-4 [42], можно предположить, что риски развития ЛИОП на фоне терапии арГПП1 и иДПП-4 различны.

В то же время, напротив, как минимум в 12 крупных наблюдательных исследованиях, основанных в том числе и на данных национальных регистров, не обнаружено повышенного риска развития панкреатита на фоне инкретин-направленной терапии по сравнению с плацебо и с другими сахароснижающими препаратами [12, 49–68].

**Патофизиологические механизмы** развития ЛИОП, индуцированного инкретин-направленной терапией, неизвестны. Рецепторы ГПП1 в незначительной степени экспрессируются в панкреатических ацинарных клетках, и в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных (грызуны) показана способность ГПП1 интенсифицировать секрецию амилазы этими структурными элементами поджелудочной железы [69]. ГПП1 также стимулирует синтез белка в ацинарных клетках, включая потенциально образование амилазы и липазы, и при-

водит, тем самым, к росту массы поджелудочной железы, не влияя при этом на  $\beta$ -клетки [70]. Вместе с тем такие эффекты ГПП1 на экзокринную функцию поджелудочной железы и белково-синтетические процессы в ней не были верифицированы у людей и приматов [71–75]. Существует и другая гипотеза возможного патогенеза развития ОП под действием ГПП1 и препаратов, обладающих подобным влиянием (арГПП1) [76]: предполагается, что ГПП1 может повышать проницаемость базолатеральной мембраны ацинарных клеток и, тем самым, усиливать высвобождение панкреатических ферментов в системное сосудистое русло, но данный механизм требует дальнейшего изучения.

Есть мнение, что ОП на фоне инкретин-направленной терапии может возникать ассоциировано с формированием камней в желчном пузыре и протоках [76]. Повышение частоты нежелательных лекарственных реакций со стороны билиарной системы (в частности, холелитиаза и холецистита) на фоне терапии арГПП1 зафиксировано в исследованиях LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [77] и SCALE (Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-morbidities) [45]. Причиной холелитиаза при применении арГПП1 способен служить тот факт, что данные препараты угнетают моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе и желчного пузыря, способствуя стазу желчи. Дополнительными факторами формирования желчных конкрементов на фоне такой терапии является снижение массы тела (один из дополнительных эффектов арГПП1) и изменение пищевых пристрастий пациентов. В пользу гипотезы холелитиаз-ассоциированного генеза ОП при использовании арГПП1 свидетельствует наличие относительно продолжительного временного промежутка между инициацией такой терапии и манифестацией ОП. Возможно, разграничение во времени данных событий как раз и связано с постепенным и довольно медленным образованием желчных конкрементов.

В отличие от арГПП1 иДПП-4 обычно не влияют на моторику желудочно-кишечного тракта, на массу тела пациентов, поэтому развитие ОП на фоне их приема не может быть объяснено нарушением функционирования гепатобилиарной системы [76]. Кроме того, не получено убедительных данных и об увеличении уровня в крови амилазы/липазы при использовании иДПП-4 [76]. В контексте патогенеза ОП как нежелательной лекарственной реакции на фоне терапии иДПП-4 рассматривается влияние данной группы препаратов не только на уровень ГПП1, но и на содержание других биологически активных веществ и медиаторов воспаления (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, цитокины, факторы роста и нейропептиды) [76]. Так, известно, что дипептидилпептидаза 4-го типа (ДПП-4) среди прочего экспрессируется на поверхности мембраны Т-клеток [78] и благодаря этому иДПП-4 могут затрагивать функционирование иммунной системы и влиять на процессы тканевого воспаления. Подтверждением этого, в частности, служит описание случаев развития буллезного пемфигоида –

аутоиммунного заболевания из группы пузырчатки, на фоне терапии данными препаратами [79]. Считается, что развитие такого осложнения связано с генетически детерминированной предрасположенностью [80]. Аналогичным образом высказывается предположение о взаимосвязи повышенного риска ОП при применении иДПП-4 с воспалительным ответом тканей поджелудочной железы, который, в свою очередь, обусловлен индивидуальными генетическими особенностями [76].

В дополнение к этому предполагается, что иДПП-4, как и аргПП1, могут стимулировать процессы обновления тканей поджелудочной железы посредством потенцирования эффектов ГПП1 на фоне блокады ДПП-4 и способствовать тем самым избыточному росту и делению структурных элементов протоков и ацинарных клеток, приводя к окклюзии мелких протоков, в результате чего и развивается ОП [44].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать точно такой же вывод, который был сформулирован экспертами FDA еще в 2014 г. [81]: имеющиеся в настоящее время данные, несмотря на продолжающиеся исследования, посвященные данной проблеме, не позволяют убедительно констатировать наличие причинно-следственной связи между инкретин-направленной терапией и повышенным риском развития ОП. Однако пациенты, получающие подобную сахароснижающую

терапию, особенно при наличии факторов риска развития ОП, должны находиться под тщательным наблюдением лечащего врача.

Обсуждая вопрос о развитии ЛИОП у пациентов с СД 2, следует иметь в виду, что в связи с частым наличием сопутствующих ССЗ они получают большое количество различных ЛС для их лечения. В свою очередь, прием ряда препаратов, очень часто назначаемых для терапии ССЗ, ассоциирован с повышенным риском развития ЛИОП, среди них диуретики, как петлевые (фуросемид, этакриновая кислота, буметамид), так и тиазидные или тиазидоподобные (гидрохлоротиазид, хлорталидон), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, статины, антиаритмические препараты (амиодарон, прокаинамид) [82, 83].

### Заключение

Хотя данные о развитии ОП на фоне приема сахароснижающих препаратов неоднозначны, не стоит исключать возможность данного класса ЛС вызывать такой тип осложнений. Именно поэтому пациенты с диагнозом «сахарный диабет», получающие медикаментозную терапию, должны быть под строгим наблюдением врача.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература / References

- Giorda CB, Nada E, Tartaglino B et al. A systematic review of acute pancreatitis as an adverse event of type 2 diabetes drugs: from hard facts to a balanced position. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (11): 1041–7. DOI: 10.1111/dom.12297
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. American Society of Health-System Pharmacists, 2018; p. 877–904.
- Inzucchi SE. Metformin and heart failure: innocent until proven guilty. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2585–7. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2585
- Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad Med* 2004; 80 (942): 239–40. DOI: 10.1136/pgmj.2003.011957
- Fimognari FL, Corsonello A, Pastorell R et al. Metformin-induced pancreatitis: A possible adverse drug effect during acute renal failure. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 1183. DOI: 10.2337/diacare.2951183
- Infante JM, Bermejo AB, Gallardo BP et al. Pancreatitis aguda tóxica por metformina sin insuficiencia renal. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (13): 519. DOI: 10.1157/13127282
- Audia P, Feinfeld DA, Dubrow A, Winchester JF. Metformin-induced lactic acidosis and acute pancreatitis precipitated by diuretic, celecoxib, and candesartan-associated acute kidney dysfunction. *Clin Toxicology* 2008; 46 (2): 164–66. DOI: 10.1080/15563650701355314/
- Golay V, Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren Fail* 2012; 34 (10): 1338–40. DOI: 10.3109/0886022x.2012.718951
- Kongsuphol P, Cassidy D, Romeiras F et al. Metformin treatment of diabetes mellitus increases the risk for pancreatitis in patients bearing the CFTR-mutation S573C. *Cell Physiol Biochem* 2010; 25 (4–5): 389–96. DOI: 10.1159/000303043
- Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): 2580–5. DOI: 10.2337/dc10-0842
- Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Wilholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care* 2002; 25 (2): 298–302. DOI: 10.2337/diacare.25.2.298
- Wang T, Wang F, Gou Z et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (1): 32–41. DOI: 10.1111/dom.12386
- Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exenidin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care* 2006; 29 (2): 471. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-2043
- Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1969–72. DOI: 10.1056/NEJMc0707137
- Tripathy NR, Basha S, Jain R, Shetty S, Ramachandran A. Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 987–8.
- Ayoub WA, Kumar AA, Naguib HS, Taylor HC. Exenatide-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract* 2010; 16 (1): 80–3. DOI: 10.4158/EP09104.CRR
- Iyer SN, Drake AJ, West RL et al. Case report of acute necrotizing pancreatitis associated with combination treatment of sitagliptin and exenatide. *Endocr Pract* 2012; 18 (1): 10–3. DOI: 10.4158/EP11264.CR
- Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (4): 22. DOI: 10.1345/aph.1P714
- Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, Drincic A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69 (5): 386–9. DOI: 10.2146/ajhp110221
- Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Pancreatitis during treatment with liraglutide. *JOP* 2012; 13 (5): 540–1. DOI: 10.6092/1590-8577/1107
- Bourezane H, Kastler B, Kantelip JP. Late and severe acute necrotizing pancreatitis in a patient with liraglutide. *Therapie* 2012; 67 (6): 539–43. DOI: 10.2515/therapie/2012076
- Nakata H, Sugitani S, Yamaji S et al. Pancreatitis with pancreatic tail swelling associated with incretin-based therapies detected radiologically in two cases of diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 2012; 51 (21): 3045–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7876
- Artero A, Bourguet M, Lorente RI, Real JT. Acute pancreatitis in a patient treated with liraglutide. *Med Clin (Barc)* 2013; 141 (8): 368–9. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.01.022
- Jeyaraj S, Shetty AS, Kumar CR et al. Liraglutide-induced acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India* 2014; 62 (1): 64–6.

25. Garg R, Hussey C, Ibrahim S. Pancreatitis associated with the use of sitagliptin and orlistat combination: a case report. *Diabet Med* 2010; 27 (4): 485–6. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02950.x
26. Sue M, Yoshihara A, Kuboki K et al. A case of severe acute necrotizing pancreatitis after administration of sitagliptin. *Clin Med Insights Case Rep* 2013; 6: 23–7. DOI: 10.4137/CCRep.S10856
27. Lee CF, Sun MS, Tai YK. Saxagliptin-induced recurrent acute pancreatitis. *Intern Med* 2014; 53 (12): 1351–4. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1913
28. Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract* 2011; 17 (3): 48–50. DOI: 10.4158/EP10383.CR
29. Saraogi R, Mallik R, Ghosh S. Mild acute pancreatitis with vildagliptin use. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (2): 480–2. DOI: 10.4103/2230-8210.104138
30. US Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) – 8/2008 Update. 2008. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety. Date of access: 20.06.2021.
31. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application. 2018. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2009/0219195000sumr. Date of access: 20.06.2021.
32. Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* 2015; 99 (1): 107–29. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.013
33. de Heer J, Göke B. Are incretin mimetics and enhancers linked to pancreatitis and malignant transformations in pancreas? *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (11): 1469–81. DOI: 10.1517/14740338.2014.955013
34. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141 (1): 150–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018
35. Cohen D. Reports of pancreatitis are 20–30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ* 2013; 23 (346): 2607. DOI: 10.1136/bmj.f2607
36. Delfino M, Motola D, Benini A et al. Incretin-mimetics associated pancreatitis: evidence from the spontaneous adverse drug reactions reporting in Italy. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (2): 151–6. DOI: 10.1517/14740338.2014.853036
37. Singh S, Chang HY, Richards TM et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (7): 534–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2720
38. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care* 2014; 37 (9): 2435–41. DOI: 10.2337/dc13-2546
39. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
42. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (2): 284–6. DOI: 10.2337/dc15-1707
43. Hong J, Buse JB, Funk MJ et al. The Risk of Acute Pancreatitis After Initiation of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Testing a Hypothesis of Subgroup Differences in Older U.S. Adults. *Diabetes Care* 2018; 41 (6): 1196–3. DOI: 10.2337/dc17-2212
44. Kim YG, Kim S, Han SJ et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *J Diabetes Res* 2018. ID-5246976. DOI: 10.1155/2018/5246976
45. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 11–22. DOI: 10.1056/nejmoa1411892
46. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data from the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 2017; 40 (7): 839–48. DOI: 10.2337/dc16-2684
47. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; 40 (7): 966–72. DOI: 10.2337/dc16-2747
48. Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: Reassuring data from cardio-vascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (9): 1327–8. DOI: 10.1111/dom.12981
49. Li X, Zhang Z, Duke J. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of pancreatitis: a self-controlled case series analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23 (3): 234–9. DOI: 10.1002/pds.3542
50. Giorda CB, Picariello R, Nada E et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (2): 111–5. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70147-5
51. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014; 348 (24): 2780. DOI: 10.1136/bmj.g2780
52. Chou HC, Chen WW, Hsiao FY. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a population-based nested case-control study. *Drug Saf* 2014; 37 (7): 521–8. DOI: 10.1007/s40264-014-0171-x
53. Funch D, Gydesen H, Tornøe K et al. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (3): 273–5. DOI: 10.1111/dom.12230
54. Eurich DT, Simpson S, Senthilvelan A et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* 2013; 346 (25): 2267. DOI: 10.1136/bmj.f2267
55. Dore DD, Hussein M, Hoffman C et al. A pooled analysis of exenatide use and risk of acute pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (12): 1577–86. DOI: 10.1185/03007995.2013.838550
56. Wenten M, Gaebler JA, Hussein M et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared with other anti-diabetic medication: a follow-up study. *Diabet Med* 2012; 29 (11): 1412–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03652.x
57. Romley JA, Goldman DP, Solomon M et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (10): 904–11. DOI: 10.1089/dia.2012.0075
58. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (6): 559–66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01376.x
59. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010; 33 (11): 2349–54. DOI: 10.2337/dc10-0482
60. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (4): 1019–27. DOI: 10.1185/03007990902820519
61. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 48–56. DOI: 10.1111/dom.12176
62. Li L, Shen J, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348 (2): 2366. DOI: 10.1136/bmj.g2366
63. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98 (2): 271–84. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.008
64. Meier JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014; 57 (7): 1320–4. DOI: 10.1007/s00125-014-3231-y
65. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (7): 984–90. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02382.x
66. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal

- function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (6): 495–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01214.x
67. MacConell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 29–41. DOI: 10.2147/DMSO.S28387
  68. MacConell L, Gurney K, Malloy J et al. Safety and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: an integrated analysis of 4,328 patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 241–53. DOI: 10.2147/DMSO.S77290
  69. Hou Y, Ernst SA, Heidenreich K, Williams JA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310 (1): 26–33. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2015
  70. Koehler JA, Baggio LL, Cao X et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists increase pancreatic mass by induction of protein synthesis. *Diabetes* 2015; 64 (3): 1046–56. DOI: 10.2337/db14-0883
  71. Gotfredsen CF, Mølck AM, Thorup I et al. The human GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide: absence of histopathological effects on the pancreas in nonhuman primates. *Diabetes* 2014; 63 (7): 2486–97. DOI: 10.2337/db13-1087
  72. Bonner-Weir S, In't Veld PA, Weir GC. Reanalysis of study of pancreatic effects of incretin therapy: methodological deficiencies. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (7): 661–6. DOI: 10.1111/dom.12257
  73. Ueberberg S, Jütte H, Uhl W et al. Histological changes in endocrine and exocrine pancreatic tissue from patients exposed to incretin-based therapies. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18 (12): 1253–62. DOI: 10.1111/dom.12766
  74. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH et al. Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017; 40 (3): 301–8. DOI: 10.2337/dc16-0836
  75. Tanaka K, Saisho Y, Manesso E et al. Effects of Liraglutide Monotherapy on Beta Cell Function and Pancreatic Enzymes Compared with Metformin in Japanese Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Subpopulation Analysis of the KIND-LM Randomized Trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35 (10): 675–84. DOI: 10.1007/s40261-015-0331-5
  76. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med* 2018; 6 (7): 131. DOI: 10.21037/atm.2018.02.24
  77. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 311–22. DOI: 10.21037/atm.2018.02.24.10.1056/NEJMoa1603827
  78. Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase inhibitors, an emerging drug class for inflammatory disease? *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30 (11): 600–7. DOI: 10.1016/j.tips.2009.08.003
  79. Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8 (1): 24–8. DOI: 10.3315/jidcr.2014.1166
  80. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T et al. HLA-DQB1\*03:01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (5): 1201–4. DOI: 10.1016/j.jid.2017.11.023
  81. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*—2014; 370 (9): 794–7. DOI: 10.1056/NEJMp1314078
  82. Филиппова А.В., Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированный панкреатит: фокус на препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Медицинский алфавит*. 2021; 7: 42–7. [Filippova A.V., Ostroumova O.D. Drug-induced pancreatitis: focus on drugs used to treat diseases of the cardiovascular system. *Medical Alphabet*. 2021; 7: 42–7 (in Russian).]
  83. Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное дело*. 2020; 3: 14–25. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251 [Ostroumova O.D., Kachan V.O. Drug-induced pancreatitis. *Medical Business*. 2020; 3: 14–24. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Филиппова Анастасия Витальевна** – ординатор каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: filippova.96@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3081-602X

**Anastasia V. Filippova** – Medical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: filippova.96@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3081-602X

**Кочетков Алексей Иванович** – канд. мед. наук, доцент каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

**Alexey I. Kochetkov** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak\_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

**Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drdinara@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5332-2890

**Dinara G. Gusenbekova** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drdinara@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5332-2890

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – проф., д-р мед. наук, зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2021