

Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита

Н.А. Араблинский¹, ORCID: 0000-0002-7294-7274, nikita-arablinskij@yandex.ru

О.Д. Остроумова^{2,3✉}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

А.В. Филиппова², ORCID: 0000-0003-3081-602X, filippova.96@mail.ru

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Частота лекарственно-индуцированного панкреатита (ЛИП) составляет от 2 до 5% от всех случаев острого панкреатита (ОП), но значительно чаще он встречается в группах риска – среди детей и ВИЧ-инфицированных больных. Прием ряда лекарственных средств (ЛС) ассоциирован с развитием ЛИП, среди них особое место занимают противоопухолевые ЛС в связи с большой медико-социальной значимостью онкологических заболеваний и появлением в последние годы большого количества новых противоопухолевых ЛС. Целью настоящей статьи является обзор данных литературы о противоопухолевых ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит развился у 1,8% пациентов, получавших ниволумаб или пембролизумаб. Суммарно в 14 исследованиях 1–3-й фаз по изучению эффективности и безопасности ипилимумаба сообщалось о развитии ОП менее чем у 1% испытуемых. С развитием ОП ассоциирована и терапия молекулярно-нацеленными таргетными препаратами, такими как ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) или другими представителями класса ингибиторов киназ. В базе данных безопасности лекарств (нежелательных лекарственных реакций) Всемирной организации здравоохранения (the WHO Global Medicines Safety Database – VigiAccess) содержатся сообщения об отдельных клинических случаях развития ОП на фоне лечения ингибиторами протеасом и конъюгатами «антитело-лекарственное средство». Известно, что с развитием панкреатита также ассоциирован прием следующих противоопухолевых ЛС: 6-меркаптопурина, L-аспарагиназы, тамоксифена, цисплатина, цитарабина, ифосфамида, паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, капецитабина, алкалоидов барвинка, цитозина, цисплатина, интерферона альфа-2b, доксорубицина, тамоксифена, gefitinib, винорелбина, левамизола, метотрексата, 5-фторурацила, капецитабина, транс-ретиноевой кислоты. Большинство случаев ЛИП, ассоциированных с приемом противоопухолевых ЛС, заканчивается выздоровлением после отмены препарата-индуктора, однако описаны и случаи тяжелого течения, в т. ч. летальные.

Ключевые слова: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный острый панкреатит, лекарственно-индуцированные заболевания, противоопухолевые лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Араблинский Н.А., Остроумова О.Д., Филиппова А.В. Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита. *Медицинский совет*. 2021;(9):114–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-114-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antineoplastic agents associated with the development of drug-induced pancreatitis

Nikita A. Arablinskij¹, ORCID: 0000-0002-7294-7274, nikita-arablinskij@yandex.ru

Olga D. Ostroumova^{2,3✉}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Anastasiya V. Filippova², ORCID: 0000-0003-3081-602X, filippova.96@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The frequency of drug-induced pancreatitis (LIP) is from 2 to 5% of all cases of acute pancreatitis (OP), but it is much more common in risk groups – among children and HIV-infected patients. The use of a number of drugs (drugs) is associated with the development of lipids, among them a special place is occupied by antitumor drugs due to the great medical and social significance of oncological diseases and the appearance in recent years of a large number of new antitumor drugs. The purpose of this review was to review the literature data on antitumor drugs, the use of which is associated with the development of lipids.

LI OP developed in 1.8% of patients treated with nivolumab or pembroluzumab. In total, in 14 phase 1-3 studies on the efficacy and safety of ipilimumab, the development of OP was reported in less than 1% of the subjects. Therapy with molecular-targeted targeted drugs, such as tyrosine kinase inhibitors (TKI) or other representatives of the kinase inhibitor class, is also associated with the development of OP. The HP database of the World Health Organization (WHO, World Health Organization Adverse Drug Reaction database) contains reports of individual clinical cases of OP development during treatment with proteasome inhibitors and antibody-drug conjugates.

It is known that the following antitumor drugs are also associated with the development of pancreatitis: 6-mercaptopurine, L-asparaginase, tamoxifen, cisplatin, cytarabine, ifosfamide, paclitaxel, docetaxel, oxaliplatin, capecitabine, periwinkle alkaloids, cytosine, cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, tamoxifen, gefitinib, vinorelbine, levamisole, methotrexate, 5-fluorouracil, capecitabine, trans-retinoic acid.

Keywords: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced diseases, antitumor drugs, antineoplastic drugs, adverse drug reactions

For citation: Arablinskiy N.A., Ostroumova O.D., Filippova A.V. Antineoplastic agents associated with the development of drug-induced pancreatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-114-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На долю лекарственно-индуцированного панкреатита (ЛИП) приходится 2–5% всех случаев острого панкреатита (ОП), однако актуальность данной проблемы обусловлена тем, что уже известно более 70 лекарственных средств (ЛС), прием которых ассоциирован с его развитием, и этот список продолжает постоянно пополняться в связи с появлением в последние годы большого количества новых препаратов [1–3].

Кроме того, хотя в большинстве случаев ЛИП протекает доброкачественно и с благоприятным прогнозом, однако описаны и случаи с летальным исходом – при развитии некротической формы острого панкреатита [4].

Диагноз ЛИП всегда является диагнозом-исключением и требует проведения дифференциального диагноза с другими этиологическими причинами острого панкреатита, при этом самым важным в диагностике ЛИП является выявление причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием его симптомов [4–6].

В начале 1980-х гг. A. Mallory и F. Kern Jr разработали первую классификацию ЛС, основанную на вероятности развития ЛИП на фоне их приема [7]. В качестве определяющих критериев авторы выделили следующие положения:

- 1) панкреатит развился на фоне приема подозреваемого препарата;
- 2) отсутствие других этиологических факторов панкреатита;
- 3) исчезновение симптомов после отмены препарата;
- 4) рецидив панкреатита при повторном назначении подозреваемого препарата.

Позже C.D. Trivedi и C.S. Pitchumoni [8] модифицировали эту классификацию, она рекомендована к применению в настоящее время. Данная классификация предусматривает деление ЛС, прием которых потенциально может вызывать ЛИП, на 3 категории: категория I – опи-

сано ≥ 20 случаев ЛИП на фоне приема данного ЛС, из которых минимум в одном случае имел место рецидив ЛИП после отмены и повторного назначения данного ЛС; категория II – описано > 10 , но < 20 случаев ЛИП на фоне приема данного ЛС со случаями повторного развития ЛИП на фоне отмены и повторного назначения ЛС или без них; категория III – все остальные ЛС, ассоциированные с ЛИП (≤ 10 случаев, как опубликованных, так и имеющих в соответствующих базах данных нежелательных реакций (НР) ЛС).

Несколько позже была предложена еще одна классификация ЛС по их способности вызывать ЛИП (N. Badalov et al., 2007 [9]), которая также рекомендована для применения в настоящее время. Данная классификация учитывает рецидивирование ЛИП после возобновления приема ЛС, возможность латентного периода действия ЛС и доказательства отсутствия других вероятных причин ОП в каждом случае. Авторы разделили ЛС на 4 класса:

I. ЛС, у которых известен как минимум один случай рецидива ОП после повторного назначения препарата:

- Ia – исключены другие факторы риска развития ОП, такие как алкоголь, гипертриглицеридемия, камни в желчном пузыре и (или) прием других ЛС, которые могут вызывать развитие ЛИП;
- Ib – не исключены другие факторы риска развития ОП.

II. ЛС, у которых опубликовано как минимум 4 случая развития ОП на фоне их приема и в $\geq 75\%$ случаях четко выражен латентный период.

III. ЛС, у которых опубликовано ≥ 2 случаев, однако отсутствуют данные о латентном периоде и повторном назначении препарата после его отмены.

IV. ЛС, которые не были включены в предыдущие классы; ЛС, у которых опубликован единственный случай, в публикации отсутствует информация о повторном назначении.

Также для выявления причинно-следственной связи можно использовать и шкалу C.A. Naranjo et al. [10] – универсальный алгоритм оценки причинно-следственной

связи между приемом ЛС и развитием НР, хотя она и не является специфичной для ЛИП.

Определение причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием ЛИП, как и любой НР ЛС, диктует необходимость очень тщательного сбора фармакологического анамнеза, для этой цели предложен специальный алгоритм [6, 11].

Существует много групп ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП [4, 6], среди них особое место занимают противоопухолевые ЛС в связи с большой медико-социальной значимостью онкологических заболеваний и появлением в последние годы большого количества новых противоопухолевых ЛС. В свете вышеизложенного целью настоящей статьи является обзор данных литературы о противоопухолевых ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП.

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

В обзоре L. Hofmann et al. [12] сообщалось, что лекарственно-индуцированный острый панкреатит (ЛИОП) развился у 1,8% пациентов, получавших ниволумаб или пембролизумаб. У 5 из 9 пациентов авторы предполагают иммунный механизм развития ЛИП, так как его симптомы разрешились на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС).

Суммарно в 14 исследованиях 1–3-й фаз по изучению эффективности и безопасности ипилимумаба сообщалось о развитии ОП менее чем у 1% испытуемых [13]. Ипилимумаб-индуцированный ОП может проявиться как бессимптомным повышением уровня амилазы и липазы, так и протекать с клиническими проявлениями в виде лихорадки, недомогания или абдоминальных болей. В тех случаях когда для лечения ипилимумаб-индуцированного ОП был назначены ГКС (преднизон или дексаметазон), снижение уровня панкреатических ферментов было медленным – часто в течение нескольких месяцев [14]. В экспериментальных исследованиях при аутоиммунном панкреатите вследствие блокирования CTLA4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) наблюдалось подавление регуляторной функции Т-клеток, развивался ОП, проявления которого купировались циклоспорином или рапамицином, однако клинические данные об эффективности этих препаратов в лечении ОП и в частности ЛИОП отсутствуют [15].

У двух из 1 978 больных (0,1%) развитие ОП было ассоциировано с терапией **атезолизумабом** – гуманизированным моноклональным антителом, которое связывается с PD-L1 (химическое вещество, лиганд, экспрессируемый опухолевыми клетками) и блокирует взаимодействие с рецепторами PD-1 (англ. programmed cell death protein 1 – белок запрограммированной клеточной смерти 1) и B7-1 (или CD80 – мембранным белком суперсемейства иммуноглобулинов)¹.

Блинатумомаб (моноклональное антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток, активирует эндогенные Т-клетки), применяется для лечения острого лимфобластного лейкоза. В августе 2016 г. производитель препарата опубликовал рекомендации гематологам и онкологам, в которых указывалось, что с февраля 2016 г. у 10 из более чем 2 000 больных, получавших блинатумомаб, развился ОП². Однако его причиной могли быть и другие ЛС, которые получали пациенты, прежде всего ГКС в высоких дозах. В одном случае симптомы ОП исчезли после отмены блинатумомаба и вновь возникли при повторном назначении препарата. Предполагают, что механизм развития ЛИП на фоне приема блинатумомаба связан с его основным механизмом действия – ингибированием иммунных контрольных точек [16]. Так, известно, что CD19+, CD27+, CD24-high (субпопуляции В-лимфоцитов) при аутоиммунном панкреатите снижаются [17], а блинатумомаб транзитивно активирует повышение экспрессии молекул клеточной адгезии, выработку цитологических белков, высвобождение воспалительных цитокинов и пролиферацию Т-клеток и приводит к ликвидации клеток CD19+ [16].

Механизм индуцированного ингибиторами тирозинкиназы ОП окончательно не установлен, но предположительно это обусловлено его воздействием на сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) и моторику желудочно-кишечного тракта [18, 19]. Ингибирование сосудистого эндотелиального фактора роста может обуславливать ишемию ткани поджелудочной железы, увеличивая тем самым риск развития ОП [20]. Кроме того, сосудистый эндотелиальный фактор роста играет роль в регулировании клеточного цикла ацинарных клеток, поэтому его ингибирование может привести к апоптозу ацинарных клеток и высвобождению липолитических ферментов (фосфолипазы А и липазы), которые обуславливают аутодигестивные процессы в поджелудочной железе [18, 19]. Ингибиторы тирозинкиназы могут снижать моторику желудочно-кишечного тракта, приводя к рефлюксу содержимого двенадцатиперстной кишки в панкреатический проток и преждевременной активации пищеварительных ферментов ацинарных клеток поджелудочной железы, что также приводит к аутодигестии [18, 19].

МОЛЕКУЛЯРНО-НАЦЕЛЕННЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

С развитием ОП ассоциирована и терапия молекулярно-нацеленными таргетными препаратами, такими как ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) или другими представителями класса ингибиторов киназ [18, 21]. Так, в ретроспективном исследовании S.H. Tiruman et al. [22] базы данных крупного радиологического цен-

¹ Genentech. Tecentriq (Highlights of Prescribing Information). 2016. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf.

² Amgen. BLINCYTO (blinatumomab) – Risk of pancreatitis. 2016. Available at: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/59308a-eng.php>.

тра среди 91 пациента 15 с панкреатитом по данным компьютерной томографии (7 женщин и 8 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, средний возраст 59 лет) принимали молекулярно-нацеленные препараты. Панкреатит протекал бессимптомно у 2 пациентов, однако у 13 наблюдались боли в животе, у многих – диарея. У 4 пациентов также имелись камни в желчном пузыре (один из главных факторов риска развития ОП), однако именно прием препарата считался причиной развития ОП в указанных клинических случаях. У 4 из 9 пациентов, возобновивших прием ИТК, был отмечен рецидив ОП. Симптомы панкреатита разрешились у 14 из 15 пациентов, один пациент умер из-за прогрессирующего рака еще до того, как панкреатит был вылечен. ОП протекал в легкой форме: у 7 из 15 пациентов уровень панкреатических ферментов в крови был в пределах нормального диапазона, а диагноз был поставлен при компьютерной томографии.

P. Ghatlia et al. [21] представили результаты метаанализа исследований по изучению эффективности и безопасности препаратов данного класса для оценки относительного риска развития ОП, ассоциированного с приемом молекулярно-нацеленных таргетных препаратов (сунитиниба, сорафениба, пазопаниба, акситиниба, вандетаниба, кабозантиниба, понатиниба, регорафениба). Всего в метаанализ были включены данные 10 578 пациентов, принимавших участие в 16 исследованиях III фазы и в 6 исследованиях II фазы. Авторы установили, что риск развития ОП у пациентов, получавших молекулярно-нацеленные таргетные препараты, был выше по сравнению с пациентами, не получавшими такие препараты (относительный риск (ОР) 1,95, 95% ДИ: 1,02–3,70, $p = 0,042$). P. Ghatlia et al. [21] выявили 9 случаев развития панкреатита у пациентов, лечившихся сунитинибом. Из них 4 пациента проходили терапию только сунитинибом, а у 5 больных сунитиниб был назначен в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Также авторы сообщили о 8 случаях ОП, ассоциированного с приемом сорафениба: в 3 случаях имела место монотерапия данным препаратом, в 5 он применялся в составе комбинированной противоопухолевой терапии, в т. ч. в одном случае в комбинации с трансarterиальной химиоэмболизацией. В обзоре также представлены 3 случая ОП, ассоциированного с приемом **вандетаниба**, в двух из них вандетаниб применялся в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Наконец, авторы сообщают об одном найденном в литературе описании случая ОП, развившегося на фоне лечения акситинибом.

Сообщалось о случаях возникновения ОП во время 1-й фазы испытаний сорафениба и сунитиниба [18, 22]. У 3 из 69 испытуемых, принимавших сорафениб, развился ОП с клиническими проявлениями, а у 5% испытуемых, принимавших сунитиниб, отмечено бессимптомное повышение уровня амилазы и липазы.

В литературе имеются данные о развитии ОП на фоне лечения другими ИТК, в их числе пазопаниб [23, 24], акситиниб [25] и нилотиниб [26]. R. Pezzilli et al. [20] описали 5 случаев развития ОП на фоне терапии сорафени-

бом, 3 – сунитинибом, 6 – нилотинибом. На фоне лечения ибрутинибом, ингибитором тирозинкиназы Брутона, у одного из 9 пациентов развился ОП [27].

В литературе имеется описание одного случая развития ОП, ассоциированного с приемом вемурафениба – ингибитора BRAF-киназ (BRAF – онкоген, кодирующий белок B-Raf – серин-треонин протеинкиназу, участвующую в функционировании высокоонкогенных сигнальных путей) [28]: ОП развился через 2 нед. после введения вемурафениба с рецидивом после повторного назначения препарата [28]. В открытом многоцентровом исследовании с участием 3 222 пациентов, получавших вемурафениб, ОП развился у 3 пациентов [29].

Также имеется описание одного клинического случая на фоне лечения дабрафенибом³.

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL (гибридный белок, продукт гибридного гена BCR-ABL1, формирующегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 (филадельфийская хромосома)) являются терапией первой линии для большинства пациентов с хроническим миелогенным лейкозом, их прием также ассоциирован с развитием ЛИОП. В литературе имеются сообщения о нескольких случаях иматиниб-индуцированного ОП [30]. Повышение уровня амилазы/липазы в крови, как бессимптомное, так и в сочетании с клиническими симптомами ОП, выявлено на фоне приема нилотиниба [26, 31]. Еще один ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL, понатиниб, также рассматривается в качестве этиологического фактора развития ЛИОП [32]: у 11 из 81 пациентов, принимавших понатиниб, развился ОП, при этом у 8 больных он протекал в тяжелой форме. Повышение уровня амилазы и липазы без клинической картины ОП наблюдалось еще у 7 пациентов.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

В базе данных безопасности лекарств (нежелательных лекарственных реакций) Всемирной организации здравоохранения (the WHO Global Medicines Safety Database – VigiAccess) содержится 11 сообщений о том, что в течение 2–7 дней после начала приема бортезомиба развивался ОП [16, 33–36]. В двух из этих случаев повторное назначение бортезомиба привело к рецидиву ОП в течение нескольких часов [35, 36]. G. Talamo et al. [37] представили серию из 8 случаев бортезомиб-индуцированного ОП. В настоящее время патофизиологический механизм развития ЛИП, ассоциированного с приемом бортезомиба, остается неясным [34, 38, 39]. M. Gotoh et al. [40] опубликовали клинический случай пациента с меланомой, у которого после терапии бортезомибом повысился уровень триглицеридов; подобные данные были представлены и в других литературных источниках [33, 41], при этом уровни триглицеридов были повышены не экстремально. И хотя очень редко

³ European Medicines Agency. *Tafinlar. Summary of Product Characteristics*. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_en.pdf.

при меланоме может иметь место гипертриглицеридемия [42], тем не менее этот факт позволяет предположить метаболический механизм развития бортезомиб-индуцированного панкреатита. В литературе имеется описание одного клинического случая развития ОП на фоне терапии **карфилзомибом** (данные исследования I фазы) [43].

Конъюгаты «антитело-лекарственное средство» (англ. antibody-drug conjugates – ADCs). В литературе имеется по меньшей мере 9 сообщений о возникновении ЛИП, ассоциированного с приемом брентуксимаба ведотина [44, 45]. При этом сообщалось о 2 смертельных случаях в результате прогрессирующей полиорганной недостаточности вследствие ОП, вызванного этим ЛС [45]. Медиана времени до появления симптомов ОП составляла от 26 дней от начала терапии брентуксимабом ведотином до 12 дней после приема последней дозы, причем все случаи заболевания приходились на третий цикл терапии [44, 45]. У одного из трех пациентов, которым брентуксимаб ведотин был назначен повторно, наблюдался рецидив ОП [44]. С другой стороны, в одном случае после разрешения брентуксимаб-индуцированного ОП дополнительно было проведено 6 циклов данным ЛС без рецидива ЛИП [44]. Поскольку на фоне приема брентуксимаба ведотина часто возникают боли в животе (до 18% случаев), частота брентуксимаб-индуцированного ОП может быть недооценена⁴ [46].

Имеется сообщение о случае ОП, возникшем через 3 дня после начала терапии **трастузумабом эмтанзином** [16].

ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

6-меркаптопурин и азатиоприн являются сильными иммуносупрессивными агентами, на фоне их приема частота ЛИП составляет 3,3–5,3% случаев [47–65]. В представленных литературных данных дозы препаратов варьировались от 50 до 200 мг/сут. Зарегистрирован один случай летального исхода у 25-летнего пациента с трансплантированной почкой⁵ [30, 31].

На фоне приема L-аспарагиназы ОП развивается у 2–18% больных [66–69]. Описаны многочисленные случаи ЛИП на фоне лечения L-аспарагиназой, в т. ч. с летальными исходами [70–86]. ЛИП, ассоциированный с приемом данного ЛС, обычно возникает во время введения препарата, часто сразу после одной или нескольких доз [68, 73, 84, 87–90]. Индуцированный L-аспарагиназой ОП может возникнуть в результате ингибирования синтеза белка путем гидролиза аминокислоты L-аспарагина [87, 91–93]. Органы и ткани, в которых данный белок синтезируется в большом количестве, такие как печень и поджелудочная железа, подвергаются более серьезному риску неблагоприятных последствий такого воздействия.

Имеются также сообщения о развитии ЛИП на фоне приема цисплатина, цитарабина, ифосфамида, паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, капецитабина и алкалоидов барвинка, но частота его возникновения на фоне приема перечисленных препаратов неизвестна [94–118]. Многие случаи ЛИП были зарегистрированы при одновременном применении цитарабина и L-аспарагиназы. В одном исследовании ОП развился в течение 10 дней после начала приема цитарабина и рецидивировал при повторном назначении препарата [100].

Имеется по крайней мере 8 сообщений о развитии ОП, ассоциированного с приемом тамоксифена [119–126]. В 5 сообщениях отмечено, что пациенты имели в анамнезе дислипидемию [120–122, 124, 125]. Поскольку гипертриглицеридемия является фактором риска развития ОП, влияние тамоксифена на триглицериды может способствовать увеличению риска его развития. В одном из опубликованных случаев описано, что пациент, у которого на фоне лечения тамоксифеном развился ОП, в последующем принимал его в комбинации с фибратом – в течение последующих 3 лет рецидива ОП не отмечено [122]. Время дебюта тамоксифен-индуцированного ОП варьируется в широких пределах: от 4 до 24 мес. [5, 6]. Патофизиологические механизмы индуцированного тамоксифеном ОП неясны, но его развитие может быть связано с повышенным синтезом триглицеридов, что приводит к присутствию в крови большого количества хиломикронов, которые могут закупоривать капилляры, приводя к ишемии поджелудочной железы. Кроме того, деградация триглицеридов до свободных жирных кислот панкреатическими липазами может привести к цитотоксическим повреждениям [119].

Известно, что с развитием ОП также ассоциирован прием следующих противоопухолевых ЛС: цитозина арабинозида, интерферона альфа-2b, доксорубина, гефитиниба, винорелбина, оксалиплатина, левамизола, метотрексата, 5-фторурацила, капецитабина, трансретиноевой кислоты [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большое количество различных противоопухолевых ЛС могут вызывать ЛИП. Многие аспекты данной проблемы, включая частоту развития ОП на фоне приема новых классов противоопухолевых ЛС, патофизиологические механизмы развития ЛИП, ассоциированного с приемом противоопухолевых ЛС, в настоящее время неясны и требуют дальнейшего изучения. Однако уже сегодня повышение информированности врачей разных специальностей о данном лекарственно-индуцированном заболевании позволит улучшить подходы к ведению таких пациентов.



⁴ Truven Health Analytics. Micromedex® Clinical Knowledge Suite. Micromedex Solutions. User Guide. 2017. Available at: <https://www.periodicos.capes.gov.br/images/documents/Micromedex%20UserGuide.pdf>.

⁵ European Medicines Agency. Tafenlar. Summary of Product Characteristics. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafenlar-epar-product-information_en.pdf.

Список литературы / References

- Johnston D.H., Cornish A.L. Acute Pancreatitis in Patients Receiving Chlorothiazide. *JAMA*. 1959;170(17):1054–1056. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.03010170016003>.
- Zion M.M., Goldberg B., Suzman M.M. Corticotrophin and Cortisone in the Treatment of scleroderma. *Q J Med.* 1955;24(95):215–227. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13266985/>.
- Lee J.K., Enns R. Review of Idiopathic Pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(47):6296–6313. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i47.6296>.
- Lankisch P.G., Droge M., Gottesleben F. Drug Induced Pancreatitis: Incidence and Severity. *Gut.* 1995;37(4):565–567. <https://doi.org/10.1136/gut.37.4.565>.
- Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное дело.* 2020;3(14):25. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12251>.
- Ostroumova O.D., Kachan V.O. Drug-Induced Pancreatitis. *Lechebnoe delo = Medical Business.* 2020;3(14):25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12251>.
- Kale-Pradhan P.B., Wilhelm S.M. Chapter 39: Pancreatitis. In: Tisdale J.E., Miller D.A. (eds). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018, pp. 877–904.
- Mallory A, Kern F Jr. Drug-Induced Pancreatitis: A Critical Review. *Gastroenterology.* 1980 Apr;78(4):813–820. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6986321/>.
- Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis: An Update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709–716. <https://doi.org/10.1097/01.mcq.0000173929.60115.b4>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.11.023>.
- Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sander P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
- Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека.* 2020;6(113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
- 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. Farmateka = Pharmateca.* 2020;6(113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
- Hofmann L., Forscher A., Loquai C., Goldinger S., Zimmer L., Ugurel S. et al. Cutaneous, Gastrointestinal, Hepatic, Endocrine, and Renal Side Effects of Anti-PD-1 Therapy. *Eur J Cancer.* 2016;60:190–209. <https://doi.org/10.1016/j.jejca.2016.02.025>.
- Ibrahim R.A., Berman D.M., DePril V., Humphrey R.W., Chen T., Messina M. et al. Ipilimumab Safety Profile: Summary of Findings From Completed Trials in Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 Suppl):8583. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.8583.
- Weber J.S., Köhler K.C., Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691–2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750>.
- Schwaiger T., van den Brandt C., Fitzner B., Zatreh S., Kraatz F., Dummer A. et al. Autoimmune Pancreatitis in MRL/Mp Mice Is a T Cell-Mediated Disease Responsive to Cyclosporine A and Rapamycin Treatment. *Gut.* 2014;63(3):494–505. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303635>.
- Clamon G., Patel R., Mott S.L. Pancreatitis Associated with Newer Classes of Antineoplastic Therapies. *JCSO.* 2017;15(3):e135–e141. <https://doi.org/10.12788/jcs.0347>.
- Sumimoto K., Uchida K., Kusuda T., Mitsuyama T., Sakaguchi Y., Fukui T. et al. The Role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ Regulatory B Cells in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Pancreatol.* 2014;14(3):193–200. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.02.004>.
- Sevin A., Chen A., Atkinson B. Tyrosine Kinase Inhibitor Induced Pancreatitis. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(3):257–260. <https://doi.org/10.1177/1078155212457968>.
- Li M., Srinivas S. Acute Pancreatitis Associated with Sorafenib. *South Med J.* 2007;100(9):909–911. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31813c695d>.
- Pezzilli R., Corinaldesi R., Morselli-Labate A.M. Tyrosine Kinase Inhibitors and Acute Pancreatitis. *JOP.* 2010;11(3):291–293. Available at: <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/3836/4278>.
- Ghatalia P., Morgan C.J., Choueiri T.K., Rocha P., Naik G., Sonpavde G. Pancreatitis with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(1):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.11.008>.
- Tirumani S.H., Jagannathan J.P., Shinagare A.B., Kim Kw., Krajewski K.M., Ramaiya N.H. Acute Pancreatitis Associated with Molecular Targeted Therapies: A Retrospective Review of the Clinico-Radiological Features, Management and Outcome. *Pancreatol.* 2013;13(5):461–467. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.08.001>.
- Russano M., Vincenzi B., Venditti O., D'Onofrio L., Ratta R., Guida F.M. Pazopanib and Pancreatic Toxicity: A Case Report. *BMC Res Notes.* 2015;8(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1154-4>.
- Kawakubo K., Hata H., Kawakami H., Kuwatani M., Kawahata S., Kubo K. Pazopanib-Induced Severe Acute Pancreatitis. *Case Rep Oncol.* 2015;8(2):356–358. <https://doi.org/10.1159/000439124>.
- Péron J., Khenifer S., Potier V., Vitry T., Pasquet F., Rassat R., Pavic M. Axitinib-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Anticancer Drugs.* 2014;25(4):478–479. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000076>.
- Engel T., Justo D., Amitai M., Volchek Y., Mayan H. Nilotinib-Associated Acute Pancreatitis. *Ann Pharmacother.* 2013;47(1):3. <https://doi.org/10.1345/aph.1R334>.
- Blum K.A., Christian B., Flynn J.M., Jaglowski S.M., Jones J.A., Maddocks K., Byrd J.C. A Phase I Trial of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Combination with Rituximab (R) and Bendamustine in Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Blood.* 2012;120(21):1643. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.1643.1643>.
- Mulnech B., Buie L.W., Collichio F. Vemurafenib-Associated Pancreatitis: Case Report. *Pharmacotherapy.* 2013;33(4):43–44. <https://doi.org/10.1002/phar.1208>.
- Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A., Krajsova I., Schachter J., Neyns B. et al. Vemurafenib in Patients with BRAF(V600) Mutated Metastatic Melanoma: An open-Label, Multicentre, Safety Study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):436–444. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70051-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70051-8).
- Varma M.R., Mathew S., Krishnadas D., Vinayakumar K.R. Imatinib-Induced Pancreatitis. *Indian J Pharmacol.* 2010;42(1):50–52. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.62407>.
- Palandri F., Castagnetti F., Soverini S., Poerio A., Gugliotta G., Luatti S. et al. Pancreatic Enzyme Elevation in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Nilotinib after Imatinib Failure. *Haematologica.* 2009;94(12):1758–1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010496>.
- Cortes J.E., Kantarjian H., Shah N.P., Bixby D., Mauro M.J., Flinn I. et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2075–2088. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127>.
- Wang H.H., Tsui J., Wang X.Y., Liu S.S., Li J. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis in a Patient with Multiple Myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(6):1404–1405. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.831850>.
- Solakoglu T., Akkol P., Guney T., Dilek I., Atalay R., Koseoglu H. et al. Acute Pancreatitis Caused by Bortezomib. *Pancreatol.* 2013;13(2):189–190. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.01.002>.
- Elouni B., Ben Salem C., Zamy M., Sakhi D., Bouraoui K., Biour M. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis. *JOP.* 2010;11(3):275–276.
- Solakoglu T., Akar M., Aktan Kosker T., Buyukak S., Ersoy O. Is Bortezomib a Rare Cause of Acute Pancreatitis? *JOP.* 2013;14(6):682–683. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1927>.
- Talamo G., Sivik J., Pandey M.K., Mir M.A. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis: Case Report and Review of the Literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(2):332–334. <https://doi.org/10.1177/1078155214563813>.
- Mihaila R.G. A Possible Rare Complication of Bortezomib Treatment, Acute Pancreatitis. *Acta Medica Transilvanica.* 2013;2:269–171. Available at <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2013/Nr1-en/Mihaila.pdf.pdf>.
- Gupta H., Bansal R., Khanna S., Saxena S. An Unusual Complication of Bortezomib Therapy: Acute Pancreatitis. *Indian J Nephrol.* 2014;24(2):135–136. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.127928>.
- Gotoh M., Kitahara T., Sakuta J., Akahane D., Ohayashiki K. Multiple Lipoma with Hyperlipidemia in a Multiple Myeloma Patient Treated with Bortezomib/Dexamethazone. *Leuk Res.* 2010;34(4):120–121. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.10.003>.
- Gozzetti A., Fabbri A., Defina M., Chitarrelli I., Bocchia M. Hyperlipidemia in a myeloma Patient after Bortezomib Treatment. *Leuk Res.* 2010;34(9):250. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.03.025>.
- Misselwitz B., Goede J.S., Pestalozzi B.C., Schanz U., Seebach J.D. Hyperlipidemic Myeloma: Review of 53 Cases. *Ann Hematol.* 2010;89(6):569–577. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0849-9>.
- Kortuem K.M., Stewart A.K. Carfilzomib. *Blood.* 2013;121(6):893–897. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-459883>.
- Urru S.A., Mariotti E., Carta P., Massidda S., Marciis M., Murru R. et al. Acute Pancreatitis Following Brentuximab Vedotin Therapy for Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report. *Drugs R D.* 2014;14(1):9–11. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0036-x>.
- Gandhi M.D., Evens A.M., Fenske T.S., Hamlin P., Coiffier B., Engert A. et al. Pancreatitis in Patients Treated with Brentuximab Vedotin: A Previously Unrecognized Serious Adverse Event. *Blood.* 2014;123(18):2895–2897. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-561878>.
- Truven Health Analytics. *Micromedex® Clinical Knowledge Suite. Micromedex Solutions. User Guide.* 2017. Available at: <https://www.periodicos.capes.gov.br/images/documents/Micromedex%20UserGuide.pdf>.
- Haber C.J., Meltzer S.J., Present D.H., Korelitz B.I. Nature and Course of Pancreatitis Caused by 6-Mercaptopurine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 1986;91(4):982–986. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90703-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90703-1).
- Herskowitz L.J., Olansky S., Lang P.G. Acute Pancreatitis Associated with Long-Term Azathioprine Therapy. Occurrence in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol.* 1979;115(2):179. <http://doi.org/10.1001/archderm.1979.04010020025009>.
- Sturdevant R.A., Singleton J.W., Deren J.L., Law D.H., McCreery J.L. Azathioprine-Related Pancreatitis in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 1979;77(4/2):883–886. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38178/>.

50. Kawanishi H, Rudolph E, Bull F.E. Azathioprine-Induced Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 1973;289(7):357. <https://doi.org/10.1056/NEJM197308162890708>.
51. Paloyan D, Levin B, Simonowitz D. Azathioprine-Associated Acute Pancreatitis. *Am J Dig Dis*. 1977;22(9):839–840. <https://doi.org/10.1007/BF01694518>.
52. Niederle B, Bartos V, Hrodek O, Hyniova H. Acute Pancreatitis after Imuran in a Patient with Autoimmune Haemolytic Anaemia. *Mater Med Pol*. 1978;10(1):60–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/642594/>.
53. Simons-Ling N, Schachner L, Penneys N, Gorman H, Zillereulo G, Strauss J. Childhood Systemic Lupus Erythematosus. Association with Pancreatitis, Subcutaneous Fat Necrosis, and Calcinosis Cutis. *Arch Dermatol*. 1983;119(6):491–494. <https://doi.org/10.1001/archderm.119.6.491>.
54. Tragnone A, Bazzocchi G, Aversa G, Pecorelli M.G., Elmi G, Venerato S., Lanfranchi G.A. Acute Pancreatitis after Azathioprine Treatment for Ulcerative Colitis. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28(2):102–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8782004/>.
55. Siwach V, Bansal V, Kumar A, Rao Ch U, Sharma A, Minz M. Post-Renal Transplant Azathioprine-Induced Pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10):2495–2498. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.10.2495>.
56. Castiglione F., Del Vecchio Blanco G., Rispo A, Mazzacca G. Prevention of Pancreatitis by Weekly Amylase Assay in Patients with Crohn's Disease Treated with Azathioprine. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2394–2395. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02347.x>.
57. Toubanakis C, Batziou E, Sipsas N, Galanopoulos G., Tzivras M., Archimandritis A. Acute Pancreatitis after Long-Term Therapy with Mesalazine, and Hyperamylasaemia Associated with Azathioprine in a Patient with Ulcerative Colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):933–934. <https://doi.org/10.1097/00042737-200308000-00019>.
58. Floyd A, Pedersen L, Nielsen G.L., Thorlacius-Ussing O., Sorensen H.T. Risk of Acute Pancreatitis in Users of Azathioprine: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1305–1308. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07459.x>.
59. Bank L, Wright J.P. 6-Mercaptopurine-Related Pancreatitis in 2 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 1984;29(4):357–359. <https://doi.org/10.1007/BF01318523>.
60. Willert J.R., Dahl G.V., Marina N.M. Recurrent Mercaptopurine-Induced Acute Pancreatitis: A Rare Complication of Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(1):73–74. <https://doi.org/10.1002/mpo.1273>.
61. Weersma R.K., Peters F.T., Oostenbrug L.E., van den Berg A.P., van Haastert M., Ploeg R.J. et al. Increased Incidence of Azathioprine-Induced Pancreatitis in Crohn's Disease Compared with Other Diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(8):843–850. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02197.x>.
62. Nogueira J.R., Freedman M.A. Acute Pancreatitis as a Complication of Imuran Therapy in Regional Enteritis. *Gastroenterology*. 1972;62(5):1040–1041. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5029069/>.
63. Lai S.W., Wang Y.C., Wang C.H., Huang T.Y. Acute Pancreatitis and Erythema Nodosum Associated with Azathioprine. *QJM*. 2012;105(4):363–364. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr041>.
64. Halalsheh H, Bazzeh F., Alkayed K., Salami K., Madanat F. 6-Mercaptopurine-Induced Recurrent Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(6):470–472. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318271c92f>.
65. Chaparro M., Ordas I., Cabre E., Garcia-Sanchez V., Bastida G., Penalva M. et al. Safety of Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Long-term Follow-up Study of 3931 Patients. *IBD*. 2013;19(7):1404–1410. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f28f>.
66. Weetman R.M., Baehner R.L. Latent Onset of Clinical Pancreatitis in Children Receiving L-Asparaginase Therapy. *Cancer*. 1974;34(3):780–785. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197409\)34:3<780::aid-cncr2820340338>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197409)34:3<780::aid-cncr2820340338>3.0.co;2-u).
67. Haskell C.M., Canellos G.P., Leventhal B.G., Carbone P.P., Block J.B., Serpick A.A., Selawry O.S. L-Asparaginase: Therapeutic and Toxic Effects in Patients with Neoplastic Disease. *N Engl J Med*. 1969;281(19):1028–1034. <https://doi.org/10.1056/NEJM196911062811902>.
68. Land V.J., Sutow W.W., Fernbach D.J., Lane D.M., Williams T.E. Toxicity of L-Asparaginase in Children with Advanced Leukemia. *Cancer*. 1972;30(2):339–347. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197208\)30:2<339::aid-cncr2820300206>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197208)30:2<339::aid-cncr2820300206>3.0.co;2-p).
69. Raja R.A., Schmiegelow K., Albertsen B.K., Prunsild K., Zeller B., Vaitkeviciene G. et al. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in the NOPHO ALL2008 Protocol. *Br J Haematol*. 2014;165(1):126–133. <https://doi.org/10.1111/bjh.12733>.
70. Greenstein R., Nogueira C., Ohnuma T., Greenstein A. Management of Asparaginase Induced Hemorrhagic Pancreatitis Complicated by Pseudocyst. *Cancer*. 1979;43(2):718–722. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197902\)43:2<718::aid-cncr2820430247>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197902)43:2<718::aid-cncr2820430247>3.0.co;2-r).
71. Holland J.F., Bast R.C. Jr, Morton D.L., Frei E. III, Kufe D.W., Weichselbaum R.R. (eds). *Cancer Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. Vol. I, 1800 pp., Vol. II, 1800 pp.
72. Pratt C.B., Simone J.V., Zee P., Aur R.J., Johnson W.W. Comparison of Daily versus Weekly L-Asparaginase for the Treatment of Childhood Acute Leukemia. *J Pediatr*. 1970;77(3):474–483. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(70\)80023-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(70)80023-3).
73. Shaw M.T., Barnes C.C., Madden F.J., Bagshawe K.D. L-Asparaginase and Pancreatitis. *Lancet*. 1970;2(7675):721. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91990-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91990-2).
74. Tan C.L., Chiang S.P., Wee K.P. Acute Haemorrhagic Pancreatitis Following L-Asparaginase Therapy in Acute Lymphoblastic Leukaemia – A Case Report. *Singapore Med J*. 1974;15(4):278–282. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4533158/>.
75. Koniver G.A., Scott J.E. Pancreatitis with Pseudocyst: A Complication of L-Asparaginase Therapy for Leukemia. *Del Med J*. 1978;50(6):330–332. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/668953/>.
76. Jain R., Ramanan S.V. Iatrogenic Pancreatitis: A Fatal Complication in the Induction Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia. *Arch Intern Med*. 1978;138(1):1726. <https://doi.org/10.1001/archinte.138.11.1726>.
77. Yang C.M., Hsieh Y.L., Hwang B. Acute Pancreatitis in Association with L-Asparaginase Therapy: Report of One Case. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1993;51(1):74–77. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8384060/>.
78. Sadoff J., Hwang S., Rosenfeld D., Ettinger L., Spigland N. Surgical Pancreatic Complications Induced by L-Asparaginase. *J Pediatr Surg*. 1997;32(6):860–863. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90636-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90636-9).
79. Cheung Y.F., Lee C.W., Chan C.F., Chan K.L., Lau Y.L., Yeung C.Y. Somatostatin Therapy in L-Asparaginase-Induced Pancreatitis. *Med Pediatr Oncol*. 1994;22(6):421–424. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950220614>.
80. Sahu S., Saika S., Pai S.K., Advani S.H. L-Asparaginase (Leunase) Induced Pancreatitis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15(6):533–538. <https://doi.org/10.3109/08880019809018315>.
81. Garrington T., Bensard D., Ingram J.D., Silliman C.C. Successful Management with Octreotide of a Child with L-Asparaginase Induced Hemorrhagic Pancreatitis. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30(2):106–109. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-911x\(199802\)30:2<106::aid-mpo7>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199802)30:2<106::aid-mpo7>3.0.co;2-m).
82. Hsu Y.J., Chen Y.C., Ho C.L., Kao W.Y., Chao T.Y. Diabetic Ketoacidosis and Persistent Hyperglycemia as Long-Term Complications of L-Asparaginase-Induced Pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65(9):441–445. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433031/>.
83. Iatrogenic pancreatitis. *Br Med J*. 1977;2(6094):1043. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6094.1043>.
84. Jaffe N., Traggis D., Das L., Kim B.S., Won H., Hann L. et al. Comparison of Daily and Twice-Weekly Schedule of L-Asparaginase in Childhood Leukemia. *Pediatrics*. 1972;49(4):590–595. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/49/4/590.long>.
85. Larsen C.C., Laursen C.B., Dalby K., Graumann O. Splenic Artery Pseudoaneurysm Due to Acute Pancreatitis in a 6-Year-Old boy with Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated with L-Asparaginase. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2013202298. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202298>.
86. Treepongkaruna S., Thongpak N., Pakakasama S., Pienvichit P., Sirachainan N., Hongeng S. Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia after Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(11):812–815. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b87035>.
87. Flores-Calderón J., Exiga-González E., Morán-Villota S., Martín-Trejo J., Yamamoto-Nagano A. Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with L-Asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(10):790–793. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b794e8>.
88. Kearney S.L., Dahlberg S.E., Levy D.E., Voss S.D., Sallan S.E., Silverman L.B. Clinical Course and Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Asparaginase-Associated Pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(2):162–167. <https://doi.org/10.1002/pbc.22076>.
89. Oettgen H.F., Stephenson P.A., Schwartz M.K., Leeper R.D., Tallai L., Tan C.C. et al. Toxicity of E. coli L-Asparaginase in Man. *Cancer*. 1970;25(2):253–278. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197002\)25:2<253::aid-cncr2820250204>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197002)25:2<253::aid-cncr2820250204>3.0.co;2-u).
90. Zubrod C.G. The Clinical Toxicities of L-Asparaginase in Treatment of Leukemia and Lymphoma. *Pediatrics*. 1970;45(4):555–559. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/45/4/555.long>.
91. Whitecar J.P. Jr, Bodey G.P., Harris J.E., Freireich E.J. L-Asparaginase. *N Engl J Med*. 1970;282(13):732–734. <https://doi.org/10.1056/NEJM197003262821307>.
92. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and Antineoplastic Effects of L-Asparaginase. Study of Mice with Lymphoma and Normal Monkeys and Report on a Child with Leukemia. *Cancer*. 1966;19(12):1813–1819. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196612\)19:12<1813::aid-cncr2820191208>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196612)19:12<1813::aid-cncr2820191208>3.0.co;2-e).
93. Earl M. Incidence and Management of Asparaginase-Associated Adverse Events in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(9):600–606. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2002672/>.
94. McBride C.E., Yavorski R.T., Moses F.M., Robson M.E., Solimando D.A. Jr., Byrd J.C. Acute Pancreatitis Associated with Continuous Infusion Cytarabine Therapy: A Case Report. *Cancer*. 1996;77(12):2588–2591. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(199606\)77:12<2588::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(199606)77:12<2588::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N).
95. Izraeli S., Adamson P.C., Blaney S.M., Balis F.M. Acute Pancreatitis after Ifosfamide Therapy. *Cancer*. 1994;74(5):1627–1628. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(199409\)74:5<1627::aid-cncr2820740522>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(199409)74:5<1627::aid-cncr2820740522>3.0.co;2-u).
96. Puckett J.B., Butler W.M., McFarland J.A. Pancreatitis and Cancer Chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1982;97(3):453. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-3-453>.
97. Altman A.J., Dinndorf P., Quinn J.J. Acute Pancreatitis in Association with Cytosine Arabinoside Therapy. *Cancer*. 1982;49(7):1384–1386. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(198204\)49:7<1384::aid-cncr2820490714>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(198204)49:7<1384::aid-cncr2820490714>3.0.co;2-6).
98. Newman C.E., Ellis D.J. Pancreatitis during Combination Chemotherapy. *Clin Oncol*. 1979;5(1):83–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/421389/>.

99. Siemers R.F., Friedenberg W.R., Norfleet R.G. High-Dose Cytosine Arabinoside-Associated Pancreatitis. *Cancer*. 1985;56(8):1940–1942. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851015\)56:8<1940::aid-cncr2820560808>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851015)56:8<1940::aid-cncr2820560808>3.0.co;2-n).
100. McGrail L.H., Sehn L.H., Weiss R.B., Robson M.R., Antin J.H., Byrd J.C. Pancreatitis during Therapy of Acute Myeloid Leukemia: Cytarabine Related? *Ann Oncol*. 1999;10(11):1373–1376. <https://doi.org/10.1023/a:1008342320532>.
101. Calvo D.B. 3rd, Patt Y.Z., Wallace S., Chuang V.P., Benjamin R.S., Pritchard J.D. et al. Phase I-II Trial of Percutaneous Intra-Arterial Cis-Diamminedichloro Platinum (II) for Regionally Confined Malignancy. *Cancer*. 1980;45(6):1278–1283. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800315\)45:6<1278::aid-cncr2820450603>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800315)45:6<1278::aid-cncr2820450603>3.0.co;2-i).
102. Bunin N., Meyer W.H., Christensen M., Pratt C.B. Pancreatitis Following Cisplatin: A Case Report. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(2):236–237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3855700/>.
103. Stewart D.J., Feun L.G., Maor M., Leavens M., Burgess M.A., Benjamin R.S., Bodey G.P. Sr. Weekly Cisplatin during Cranial Irradiation for Malignant Melanoma Metastatic to Brain. *J Neurooncol*. 1983;1(1):49–51. <https://doi.org/10.1007/BF00153641>.
104. Socinski M.A., Garnick M.B. Acute Pancreatitis Associated with Chemotherapy for Germ Cell Tumors in Two Patients. *Ann Intern Med*. 1988;108(4):567–568. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-4-567>.
105. Yeung K.Y., Haidak D.J., Brown J.A., Anderson D. Metastasis-Induced Acute Pancreatitis in Small Cell Bronchogenic Carcinoma. *Arch Intern Med*. 1979;139(5):552–554. <http://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630420042014>.
106. Spiegel R.J., Magrath I.T. Tumor Lysis Pancreatitis. *Med Pediatr Oncol*. 1979;7(2):169–172. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950070210>.
107. Nevalainen T.J. Cytotoxicity of Vinblastine and Vincristine to Pancreatic Acinar Cells. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1975;18(2):119–127. <https://doi.org/10.1007/BF02889240>.
108. Ben Kridis W., Khanfir A., Frikha M. Acute Pancreatitis Induced by Anticancer Chemotherapy. *Acta Clin Belg*. 2013;68(4):309–310. <https://doi.org/10.2143/ACB.3351>.
109. Garg R., Agarwala S., Bhatnagar V. Acute Pancreatitis Induced by Ifosfamide Therapy. *J Pediatr Surg*. 2010;45(10):2071–2073. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.07.028>.
110. Kumar D.M., Sundar S., Vasanthan S. A Case of Paclitaxel-Induced Pancreatitis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(1):35. <https://doi.org/10.1053/clon.2002.0170>.
111. Hoff P.M., Valero V., Holmes F.A., Whealin H., Hudis C., Hortobagyi G.N. Paclitaxel-Induced Pancreatitis: A Case Report. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(1):91–93. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.1.91>.
112. Hudis C., Riccio L., Holmes F., Seidman A., Baselga J., Currie V. et al. Phase II Study of Semisynthetic Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(13):2198–2202. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00254-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00254-2).
113. Butt W., Saadati H., Saif M.W. Oxaliplatin-Induced Pancreatitis: A Case Series. *Anticancer Res*. 2010;30(12):5113–5115. Available at: <https://ar.iar-journals.org/content/30/12/5113.long>.
114. Chan H.Y., Ng C.M., Tiu S.C., Chan A.O., Shek C.C. Hypertriglyceridaemia-Induced Pancreatitis: A Contributory Role of Capecitabine? *Hong Kong Med J*. 2012;18(6):526–529. Available at: <https://www.hkmgj.org/system/files/hkmgj1212p526.pdf>.
115. Yucel H., Warmerdam L.V. Capecitabine-Induced Pancreatitis. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16(2):133–134. <https://doi.org/10.1177/1078155209344650>.
116. Jones K.L., Valero V. Capecitabine-Induced Pancreatitis. *Pharmacotherapy*. 2003;23(8):1076–1078. <https://doi.org/10.1592/phco.23.8.1076.32870>.
117. Gurzu S., Jung I., Comsulea M., Kadar Z., Azamfirei L., Molnar C. Lethal Cardiotoxicity, Steatohepatitis, Chronic Pancreatitis, and Acute Enteritis Induced by Capecitabine and Oxaliplatin in a 36-Year-Old Woman. *Diagn Pathol*. 2013;8:150. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-150>.
118. Singh V., Devata S., Cheng Y.C. Carboplatin and Docetaxel-Induced Acute Pancreatitis: Brief Report. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(6):642–644. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0105-2>.
119. Sakhri J., Ben Salem C., Harbi H., Fathallah N., Ltaief R. Severe Acute Pancreatitis due to Tamoxifen-Induced Hypertriglyceridemia with Positive Rechallenge. *JOP*. 2010;11(4):382–384. Available at: <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/3626/3965>.
120. Alagozlu H., Cindoruk M., Unal S. Tamoxifen-Induced Severe Hypertriglyceridaemia and Acute Pancreatitis. *Clin Drug Investig*. 2006;26(5):297–302. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626050-00007>.
121. Lin H.H., Hsu C.H., Chao Y.C. Tamoxifen-Induced Severe Acute Pancreatitis: A Case Report. *Dig Dis Sci*. 2004;49(6):997–999. <https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000034561.37401.f2>.
122. Athyros V.G., Gioulema O.I., Nikolaidis N.L., Vasiliadis T.V., Bouloukos V.I., Kontopoulos A.G., Eugenidis N.P. Long-Term Follow-Up of Patients with Acute Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(4):472–475. <https://doi.org/10.1097/00004836-200204000-00020>.
123. Artac M., Sari R., Altunbas H., Karayalcin U. Asymptomatic Acute Pancreatitis due to Tamoxifen-Induced Severe Hypertriglyceridemia in a Patient with Diabetes Mellitus and Breast Cancer. *J Chemother*. 2002;14(3):309–311. <https://doi.org/10.1179/joc.2002.14.3.309>.
124. Elisaf M.S., Nakou K., Liamis G., Pavlidis N.A. Tamoxifen-Induced Severe Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *Ann Oncol*. 2000;11(8):1067–1069. <https://doi.org/10.1023/a:1008309613082>.
125. Colls B.M., George P.M. Severe Hypertriglyceridaemia and Hypercholesterolemia Associated with Tamoxifen Use. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(4):270–271. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(98\)80019-8](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(98)80019-8).
126. Noguchi M., Taniya T., Tajiri K., Miwa K., Miyazaki I., Koshino H. et al. Fatal Hyperlipaemia in a Case of Metastatic Breast Cancer Treated by Tamoxifen. *Br J Surg*. 1987;74(7):586–587. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800740714>.

Информация об авторах:

Араблинский Никита Александрович, студент 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; nikita-arablinskij@yandex.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; filippova.96@mail.ru

Information about the authors:

Nikita A. Arablinskij, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nikita-arablinskij@yandex.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Anastasiya V. Filippova, 1st Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; filippova.96@mail.ru