



© Лутцев А.Б., Македонская М.В., Максименко В.Б., Говша Ю.А., Семикин Д.П.,
Громаков Л.А., Молоткова К.С., Минх Е.А., 2019
УДК 616-08

Фармакоэпидемиологическое изучение эффективности анальгетиков и блокаторов желудочной секреции в лечении болевого синдрома при остром панкреатите

**Александр Борисович ЛУТЦЕВ¹, Марина Владимировна МАКЕДОНСКАЯ^{2,3},
Валерий Борисович МАКСИМЕНКО³, Юрий Анатольевич ГОВША¹,
Дмитрий Петрович СЕМИКИН², Лука Анатольевич ГРОМАКОВ³,
Кристина Сергеевна МОЛОТКОВА³, Елена Андреевна МИНХ⁴**

¹ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко»
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, 29

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0197-390X>, e-mail: post@tob.tambov.gov.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5176-5570>, e-mail: uriy-govsha@rambler.ru

²ТОГБУЗ «Городская клиническая больница им. Архиепископа Луки г. Тамбова»
392023, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Гоголя, 6

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-5248>, email: marivama@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1422-0421>, e-mail: sdp71@mail.ru

³ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»,
Медицинский институт

392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4701-3522>, e-mail: maksivb@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1623-9257>, e-mail: gromacov7@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3157-1319>, e-mail: kristihkaa-m@mail.ru

⁴ГБУЗ «Тамбовский областной госпиталь для ветеранов войн»

392002, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Советская, 1а

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4309-6025>, e-mail: alena.altna.2013@yandex.ru

Pharmacoepidemiological study of the analgesics effectiveness and gastric secretion blockers in the treatment of pain syndrome in acute pancreatitis

**Aleksandr B. LUTTSEV¹, Marina V. MAKEDONSKAYA^{2,3}, Valeriy B. MAKSIMENKO³,
Yuriy A. GOVSHA¹, Dmitriy P. SEMIKIN², Luka A. GROMAKOV³,
Kristina S. MOLOTKOVA³, Elena A. MINKH⁴**

¹Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko

29 Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0197-390X>, e-mail: post@tob.tambov.gov.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5176-5570>, e-mail: uriy-govsha@rambler.ru

²City Clinical Hospital named after Archbishop Luke

6 Gogolya St., Tambov, 392023, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-5248>, email: marivama@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1422-0421>, e-mail: sdp71@mail.ru

³Derzhavin Tambov State University, Medical Institute

33 Internatsionalnaya St., Tambov, 392000, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4701-3522>, e-mail: maksivb@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1623-9257>, e-mail: gromacov7@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3157-1319>, e-mail: kristihkaa-m@mail.ru

⁴Tambov Regional Hospital for War Veterans

1a Sovetskaya St., Tambov, Russian Federation, 392002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4309-6025>, e-mail: alena.altna2013@yandex.ru

Аннотация. *Цель исследования:* на основании фармакоэпидемиологической оценки изучить частоту, эффективность применения блокаторов желудочной секреции (фамотидина, омеза) и анальгетиков (нестероидных противовоспалительных средств, даларгина, кеторола), разработать оптимальные алгоритмы фармакологического лечения болевого синдрома при острых панкреатитах. *Материалы и методы.* В когортном ретроспективном исследовании изучены истории болезней 136 пациентов с острым панкреатитом. Определены частота приема медикаментозных препаратов и время купирования болевого синдрома при использовании различных лекарственных средств и их комбинаций. Произведен подсчет отношения шансов (OR) и достоверность полученных результатов по 95%-ному доверительному интервалу. *Результаты.* Установлено, что эффективными лекарственными средствами в лечении болевого синдрома при остром панкреатите являются анальгетики. Их обезболивающий эффект нарастает при сочетанном использовании с блокаторами желудочной секреции: омезом и фамотидином. Применение блокаторов желудочной секреции без анальгетиков, также как и нестероидных противовоспалительных средств без блокаторов неэффективно. Полученные результаты могут иметь значение для повышения эффективности лечения острого панкреатита.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология; отношение шансов; острый панкреатит; болевой синдром; анальгетики; нестероидные противовоспалительные средства; блокаторы желудочной секреции

Для цитирования: Лутцев А.Б., Македонская М.В., Максименко В.Б., Говша Ю.А., Семикин Д.П., Громаков Л.А., Молоткова К.С., Минх Е.А. Фармакоэпидемиологическое изучение эффективности анальгетиков и блокаторов желудочной секреции в лечении болевого синдрома при остром панкреатите // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2019. Т. 1. № 1. С. 12-21

Abstract. Aim of the study is on the basis of pharmacoepidemiological study to assess the frequency, gastric secretion blockers efficacy (famotidine, omez), and analgesics (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dalargin, ketorol), to develop optimal algorithms for the pain syndrome pharmacological treatment in acute pancreatitis. *Materials and Methods.* In a cohort retrospective study we examine the clinical records of 136 patients with acute pancreatitis. We determine the frequency of application medications and the time of pain management using different drugs and their combinations. We made the odds ratio (OR) calculation and the results reliability on the 95 % confidence interval. *Results.* It was found that analgesics are effective drugs in the treatment of pain in acute pancreatitis. Their analgesic effect increases in combination with gastric secretion blockers: omez and famotidine. The gastric secretion blockers application without analgesics, as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs without blockers is ineffective. Obtained results may be important for improving the acute pancreatitis treatment.

Keywords: pharmacoepidemiology; odds ratio; acute pancreatitis; pain syndrome; analgesics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastric secretion blockers

For citation: Luttsev A.B., Makedonskaya M.V., Maksimenko V.B., Govsha Y.A., Semikin D.P., Gromakov L.A., Molotkova K.S., Minkh E.A. Farmakoepidemiologicheskoye izucheniye effektivnosti anal'getikov i blokatorov zheludochnoy sekretsii v lechenii bolevoogo sindroma pri ostrom pankreatite [Pharmacoepidemiological study of the analgesics effectiveness and gastric secretion blockers in the treatment of pain syndrome in acute pancreatitis]. *Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika* — *Medicine and Physical Education: Science and Practice*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 12-21. (In Russian, Abstr. in Engl.)



ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине лечение острого панкреатита остается одной из наиболее сложных и актуальных задач. По частоте встречаемости острый панкреатит занимает 3 место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая лишь острым аппендициту и холециститу [1–2]. В структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости острый панкреатит прочно удерживает первое место. Так, в начале 2000-х гг. в г. Москва летальность от острого панкреатита оставалась в пределах 24–27% [3]. Поскольку 70% больных острым панкреатитом — лица активного трудоспособного возраста [2], проблема лечения этого заболевания имеет большую социально-экономическую значимость, а сохраняющаяся высокая смертность при остром панкреатите определяет необходимость критической оценки применяющихся методов его лечения.

Болевой синдром занимает центральное место в клинической картине панкреатита. Для его лечения в настоящее время применяют несколько групп лекарственных средств: опиоидные и неопиоидные анальгетики, спазмолитики, местные анестетики, блокаторы желудочной секреции, ингибиторы секреции и активности панкреатических ферментов, антациды и другие средства. Однако на сегодняшний день отсутствуют указания на эффективные медикаментозные методы купирования панкреатического болевого синдрома, имеющие доказательную базу [4–5].

Цель исследования: на основании фармакоэпидемиологической оценки изучить частоту, эффективность применения блокаторов желудочной секреции (фамотидина, омеза) и анальгетиков (нестероидных противовоспалительных средств, далагина, кеторола), разработать оптимальные алгоритмы фармакологического лечения болевого синдрома при острых панкреатитах.

Задачи исследования:

1) изучение частоты применения лекарственных средств в лечении болевого синдрома при острых панкреатитах у больных хирургических отделений;

2) изучение эффективности применения лекарственных средств для лечения болевого синдрома при острых панкреатитах;

3) формирование алгоритмов применения эффективных лекарственных средств в лечении панкреатитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В когортном ретроспективном исследовании изучены истории болезней 136 пациентов с острым панкреатитом, находившихся на лечении в отделении хирургии ТОГБУЗ «Городская клиническая больница им. Архиепископа Луки г. Тамбова» в 2010–2011 гг. Из них — 72 мужчины (52,9%) и 64 женщины (47,1%), средний возраст которых составил 52,6 года, в том числе у мужчин — 46 лет, у женщин — 59 лет. У каждого пациента были изучены: частота приема лекарственных препаратов и время купирования болевого синдрома при использовании различных лекарственных препаратов и их комбинаций. Кроме того, оценивалось отношение шансов (OR) купирования болевого синдрома при применении различных групп лекарственных средств. Для этого была подсчитана средняя продолжительность лечения болевого синдрома, составившая $9,2 \pm 0,81$ дня, которая в дальнейшем использовалась в качестве суррогатной точки оценки эффективности лечения. В качестве исследуемой группы использовали пациентов, получавших лекарственный препарат, а в качестве контрольной группы — больных, не получавших данный препарат. OR — это отношение шансов купирования боли в исследуемой группе к шансу положительного лечебного эффекта в контрольной группе. Достоверность полученных результатов оценивалась по 95%-ному доверительному интервалу [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота применения отдельных групп лекарственных средств для лечения болевого синдрома у больных острым панкреатитом заметно различалась (табл. 1).

Так, чаще других использовали миотропные спазмолитики, холиноблокаторы и системно применяли местные анальгетики. Среди анальгети-

Таблица 1
Частота применения лекарственных средств в лечении болевого синдрома при остром панкреатите

Table 1
Drugs application frequency with acute pancreatitis pain syndrome treatment

Группа лекарственных средств Group of medicaments	Частота применения, % Application frequency, %
Миотропные спазмолитики / Myotropic antispasmodics	
Папаверин Papaverine	93
Эуфиллин Aminophylline	60
Холиноблокаторы / Anticholinergics	
Платифиллин Platyphyllin	88
Атропин Atropine	35
Анальгетики / Analgesics	
Новокаин Novocaine	74
Анальгин Analgin	49
Даларгин Dalargin	48
Баралгин Baralgin	28
Ревалгин Revalgin	19
Кеторол Ketorol	9
Блокаторы желудочной, панкреатической секреции / Blockers of gastric, pancreatic secretion	
Фамотидин Famotidine	34
Омепразол Omeprazole	41
Октреотид Octreotide	4
Цитостатики, ингибиторы ферментов антигистаминные / Cytostatics, antihistaminic enzyme antagonist	
5-фторурацил 5-fluorouracil	10
Контрикал Contrykal	6
Димедрол Dimedrol	41

ков примерно у половины больных использовали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), даларгин и значительно реже — кеторол. Блокаторы желудочной секреции вводились парэнтерально у 30–40 % пациентов. В изученных случаях острого панкреатита октреотид использовали только у 4 % больных. Довольно часто применяли противовоспалительный антигистаминный препарат димедрол (41 %). Ингибиторы панкреатических протеаз и цитостатики использовали редко.

Как показали проведенные исследования, эффективными средствами купирования болевого синдрома были анальгетики (табл. 2).

Таблица 2
Продолжительность болевого синдрома при остром панкреатите при применении анальгетиков

Table 2
Pain syndrome duration in acute pancreatitis with application of analgesics

Группы пациентов Groups of patients	Длительность болевого синдрома, дни Pain syndrome duration, days
Без анальгетиков Without analgesics	10,7 ± 1,52
Анальгетики без блокаторов желудочной секреции Analgesics without gastric secretion blockers	7,4 ± 0,59
Анальгетики с омезом Analgesics with omez	7,35 ± 1,05
Анальгетики с фамотидином (квamatелом) Analgesics with famotidine (quamatel)	6,6 ± 0,69*

Примечание: * — достоверно в 95 % случаев.
Note: * — reliable in 95 % of cases.



Таблица 3

Отношение шансов купирования болевого синдрома при применении анальгетиков

Table 3

Pain management odds ratio with application of analgesics

Группы пациентов Groups of patients	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	Стандартная ошибка (S) Standard error (S)	95 %-ный доверительный интервал (CI) 95 % confidence interval (CI)
Анальгетики без блокаторов ж.с. Analgesics without gastric secretion blockers	3,283	0,565	1,085–9,931*
Анальгетики с омезом Analgesics with omez	4,815	0,636	1,384–16,753*
Анальгетики с фамотидином (квamatелом) Analgesics with famotidine (quamatel)	3,691	0,585	1,172–11,626*

Примечание: * — достоверно в 95 % случаев.

Note: * — reliable in 95 % of cases.

Так, по сравнению с группой пациентов, не получавших анальгетиков, продолжительность болевого синдрома сократилась на 3,3 дня (30,8 %).

Статистически достоверным был эффект совместного применения анальгетиков и фамотидина: длительность болевого синдрома на 4,1 дня короче (40,3 %).

Относительный шанс купирования боли был достоверным как в группе больных, получавших только анальгетики, так и при их сочетании с блокаторами желудочной секреции (табл. 3). Подавление желудочной секреции повышало анальгетический эффект.

Изучение обезболивающего действия НПВС продемонстрировало их эффективность при остром панкреатите (табл. 4).

Несмотря на то, что установленное сокращение длительности болевого синдрома не было статистически достоверным, относительный шанс увеличения анальгетического эффекта был достоверным для сочетания НПВС и омеза (табл. 5).

Как видно из представленных данных, ингибиторы Н+/К+-АТФазы заметно усиливают обезболивающий эффект использованных анальгетиков. Тогда как изолированное применение блокаторов желудочной секреции не было эффективным в лечении болевого синдрома при остром панкреатите. В табл. 6 приведены данные статистической оценки их эффективности.

Таблица 4

Продолжительность болевого синдрома при остром панкреатите при применении НПВС

Table 4

Pain syndrome duration in acute pancreatitis with application of nonsteroidal antiinflammatory drugs

Группы пациентов Groups of patients	Длительность болевого синдрома, дни Pain syndrome duration, days
Без нестероидных противовоспалительных средств омез, фамотидин (квamatел) Without nonsteroidal antiinflammatory drugs omez, famotidine (quamatel)	9,8 ± 1,92
Нестероидные противовоспалительные средства с омезом Nonsteroidal antiinflammatory drugs with omez	6,6 ± 0,78
Нестероидные противовоспалительные средства с фамотидином (квamatелом) Nonsteroidal antiinflammatory drugs with famotidine (quamatel)	7 ± 1,3

Таблица 5

Отношение шансов купирования болевого синдрома при применении НПВС

Table 5

Pain syndrome odds ratio with nonsteroidal antiinflammatory drugs application

Группы пациентов Groups of patients	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	Стандартная ошибка (S) Standard error (S)	95 %-ный доверительный интервал (CI) 95 % confidence interval (CI)
Нестероидные противовоспалительные средства без блокаторов ж. с. Nonsteroidal antiinflammatory drugs without gastric secretion blockers	2,167	0,622	0,641–7,327
Нестероидные противовоспалительные средства с омезом Nonsteroidal antiinflammatory drugs with omez	7,212	0,803	1,494–34,812*
Нестероидные противовоспалительные средства с фамотидином (квamatелом) Nonsteroidal antiinflammatory drugs with famotidine (quamatel)	1,827	0,481	0,712–4,587

Примечание: * — достоверно в 95 % случаев.
Note: * — reliable in 95 % of cases.

Таблица 6

Продолжительность болевого синдрома при остром панкреатите при применении блокаторов желудочной секреции

Table 6

Acute pancreatitis pain syndrome duration with the application of gastric secretion blockers

Группы пациентов Groups of patients	Длительность болевого синдрома, (дни) Pain syndrome duration, (days)
Без блокаторов желудочной секреции Without gastric secretion blockers	9,2 ± 0,81
Омез Omez	6,8 ± 0,91
Фамотидин (квamatел) Famotidine (quamatel)	7,2 ± 0,73

Была обнаружена тенденция к уменьшению продолжительности болевого синдрома, которая не была достоверной. Подсчет отношения

шансов также не подтвердил их возможности купирования болевого синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современный этап развития клинической фармакологии дает возможность выбора методов медикаментозного лечения заболеваний на основе фармакоэкономических [7–8] и фармакоэпидемиологических [9] оценок возможности их применения. Данное исследование подтверждает возможность использования отношения шансов для выяснения эффективности лекарственных средств в лечении острого панкреатита.

При остром панкреатите боли могут быть невропатическими (соматопариетальными), возникающими при повреждении рецепторов чувствительных нервных волокон, и висцеральными (ноцицептивными), связанными с активацией двух типов ноцицепторов. В поджелудочной железе ноцицепторы локализируются в мышечной и серозной оболочках стенок панкреатических протоков и в капсуле. Такие же рецепторы локализованы в париетальной брюшине, тогда как в висцеральной брюшине и большом сальнике они отсутствуют [4; 10–11]. Ноцицепторы участвуют в восприятии механических, химических



и термических стимулов с указанных анатомических структур [12–13]. Основными пусковыми факторами возникновения висцеральной боли при остром панкреатите являются быстрое повышение давления в протоках с растяжением их стенки (наиболее частая причина), а в дальнейшем — повреждение панкреатической капсулы, натяжение брыжейки кишечника, сосудистые нарушения. В ноцицептивной передаче болевых импульсов участвуют нейротрансмиттеры (норадреналин, серотонин, гистамин, вазоактивный интестинальный полипептид); оксид азота; тахикинины (субстанция P, нейрокинины A и B); тканевые медиаторы (брадикинин, коллидин); простагландины; ионы водорода; аденозинтрифосфат; молочная кислота; ионы калия. Генерированные в ноцицепторах импульсы передаются по аксону нерва в спинной мозг и далее в центральную нервную систему [14].

Возникновение боли при остром панкреатите связывают с панкреатической гипертензией [15]. Наличие подобного механизма объясняет их усиление после приема пищи и других стимуляторов секреции поджелудочной железы, повышающих давление в протоковой системе. Подавление продукции желудочного и панкреатического сока с помощью блокаторов желудочной секреции в значительной мере снижает интенсивность воздействия данного фактора.

Воспалительный компонент возникновения боли при остром панкреатите обусловлен отеком и воспалительной инфильтрацией паренхимы поджелудочной железы, особенно в зонах прохождения сенсорных нервов, приводят к их сдавлению и развитию нейропатии, увеличивая тропность панкреатических сенсорных нервов

к влиянию различных эндогенных (медиаторы воспаления) экзогенных воздействий (алкоголя, алиментарные насыщенные жирные кислоты и т.д.) [16–17]. В начале развития острого панкреатита НПВС, подавляющие синтез медиаторов воспаления, уменьшают активацию ноцицепторов в стенке панкреатических протоков и уменьшают выраженность болевого синдрома. По мере развития заболевания, при вовлечении в процесс капсулы поджелудочной железы и отека перипанкреатической клетчатки, сдавливающей панкреатическую паренхиму, НПВС уменьшают образование медиаторов воспаления, активацию ноцицепторов и в капсуле железы. Кроме того, одновременное назначение блокаторов желудочной секреции предотвращает возникновение эрозивно-язвенных поражений гастро-дуоденальной слизистой при применении НПВС.

ВЫВОДЫ

1. Эффективными лекарственными средствами в лечении болевого синдрома при остром панкреатите являются анальгетики. Их обезболивающий эффект нарастает при сочетанном использовании с блокаторами желудочной секреции: омезом и фамотидином.
2. Применение НПВС без блокаторов желудочной секреции неэффективно. Достоверный анальгетический эффект достигается при одновременном использовании НПВС и омеза.
3. Применение омеза и фамотидина без анальгетиков не оказало достоверного обезболивающего эффекта.
4. Перспективными для лечения болевого синдрома при остром панкреатите являются комбинации: омез и НПВС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гостищев В.С., Глушко В.А. Активная тактика лечения деструктивного панкреатита в современных условиях // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. Т. 1. Приложение. С. 134-135.
2. Зигинова Т.М. Особенности эпидемиологии, диагностики и лечения деструктивных форм острого панкреатита в условиях северного региона: дис. ... канд. мед. наук. Петрозаводск, 2008. 124 с.
3. Иванов Ю.В. Поиск новых средств лечения острого панкреатита: дис. ... д-ра мед. наук. Купавна, 2001. 257 с.
4. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Устинова Н.Н. Патофизиология боли и подходы к лечению при хроническом панкреатите // *Врач*. 2011. № 10. С. 46-50.
5. Burton F., Alkaade S., Collins D. et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011. Vol. 33 (1). P. 149-159.

6. Серник В.Г. Теоретические основы биostatистики при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009. № 2. С. 9-14.
7. Афендулов С.А., Максименко В.Б., Калинина Т.И. и др. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки различными антисекреторными препаратами в стационаре // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 5. С. 112-118.
8. Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.А. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 3. С. 68-77.
9. Зырянов В.К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня, завтра // Фарматека. 2003. № 3. С. 13-17.
10. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Аникина Е.В. Абдоминальные боли: от патогенеза к лечению // Фарматека. 2015. № 2. С. 89-95.
11. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Воробейчик Я.М. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия // Анестезиология и реаниматология. 1994. № 4. С. 36-41.
12. Kalloo A.N. Overview of differential diagnoses of abdominal pain // Gastrointestinal Endoscopy. 2002. Vol. 56. P. 675-680.
13. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Abdominal pain, including the acute abdomen // Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. 2003. Vol. 1. P. 80-90.
14. Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 2005. 1191 p.
15. Kloppel G. Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain // Acta Chemica Scandinavica. 1990. Vol. 156. P. 261-265.
16. Ceyhan G.O., Demir I.E., Maak M., Friess H. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy // Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology. 2010. Vol. 24. P. 311-322.
17. Zhu Y., Colak T., Shenoy M. et al. Transforming growth factor beta induces sensory neuronal hyperexcitability, and contributes to pancreatic pain and hyperalgesia in rats with chronic pancreatitis // Molecular Pain. 2012. Vol. 8. P. 65.

REFERENCES

1. Gostishchev B.C., Glushko V.A. Aktivnaya taktika lecheniya destruktivnogo pankreatita v sovremennykh usloviyakh [Destructive pancreatitis active tactics of treatment in modern conditions]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii — Annals HPB Surgery*, 1996, vol. 1 (supplement), pp. 134-135. (In Russian).
2. Ziginova T.M. *Osobennosti epidemiologii, diagnostiki i lecheniya destruktivnykh form ostrogo pankreatita v usloviyakh severnogo regiona: dis. ... kand. med. nauk* [Epidemiology Features, Acute Pancreatitis Destructive Forms Diagnosis and Treatment in the Northern Region. Cand. med. sci. diss.]. Petrozavodsk, 2008, 124 p. (In Russian).
3. Ivanov Y.V. *Poisk novykh sredstv lecheniya ostrogo pankreatita: dis. ... d-ra med. nauk* [Search for New Acute Pancreatitis Treatments. Dr. med. sci. diss.], Kupavna, 2001, 257 p. (In Russian).
4. Kucheryavyy Y.A., Moskaleva A.B., Ustinova N.N. Patofiziologiya boli i podkhody k lecheniyu pri khronicheskom pankreatite [Pathophysiology of pain and approaches to treatment in chronic pancreatitis]. *Vrach — The Doctor*, 2011, no. 10, pp. 46-50. (In Russian).
5. Burton F., Alkaade S., Collins D. et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, vol. 33 (1), pp. 149-159. (In Russian).
6. Serpik V.G. Teoreticheskiye osnovy biostatistiki pri provedenii farmakoeconomicheskikh issledovaniy. [Theoretical basis of biostatistics for pharmaco-economic researchers]. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya — Pharmacoconomics. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*, 2009, no. 2, pp. 9-14. (In Russian).
7. Afendulov S.A., Maksimenko V.B., Kalinina T.I. et al. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka effektivnosti lecheniya neoslozhnennoy yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki razlichnymi antisekretornymi preparatami v statsionare [Clinical and economic assessment of treatment efficacy of uncomplicated duodenal ulcer with different antisecretory agents in hospital]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2005, no. 5, pp. 112-118. (In Russian).
8. Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Kucheryavyy Y.A. Farmakoeconomika kislotozavisimykh zabolevaniy [Pharmacoconomics of acid-related diseases]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii — Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2006, no. 3, pp. 68-77. (In Russian).



9. Zyryanov V.K. Farmakoepidemiologiya vchera, segodnya, zavtra [Pharmacoepidemiology yesterday, today, tomorrow]. *Farmateka — Pharmateca*, 2003, no. 3, pp. 13-17. (In Russian).
10. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Yakovenko A.V., Anikina E.V. Abdominal'nyye boli: ot patogeneza k lecheniyu [Abdominal pain: from pathogenesis to treatment]. *Farmateka — Pharmateca*, 2015, no. 2, pp. 89-95. (In Russian).
11. Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K., Vorobeychik Y.M. Neyrogennyie bolevyye sindromy i ikh patogeneticheskaya terapiya [Neurogenic pain syndromes and their pathogenetic therapy]. *Anesteziologiya i reanimatologiya — Anaesthesiology and Reanimatology*, 1994, no. 4, pp. 36-41. (In Russian).
12. Kalloo A.N. Overview of differential diagnoses of abdominal pain. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, no. 56, pp. 675-680.
13. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Abdominal pain, including the acute abdomen. *Slisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*, 2003, vol. 1, pp. 80-90.
14. Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 2005. 1191 p.
15. Kloppel G. Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain. *Acta Chemica Scandinavica*, 1990, vol. 156, pp. 261-265.
16. Ceyhan G.O., Demir I.E., Maak M., Friess H. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. *Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology*, 2010, vol. 24, pp. 311-322.
17. Zhu Y., Colak T., Shenoy M. et al. Transforming growth factor beta induces sensory neuronal hyperexcitability, and contributes to pancreatic pain and hyperalgesia in rats with chronic pancreatitis. *Molecular Pain*, 2012, vol. 8, p. 65.

Информация об авторах

Лутцев Александр Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач. Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: post@tob.tambov.gov.ru

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0197-390X>

Македонская Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач. Городская клиническая больница им. Архиепископа Луки г. Тамбова, г. Тамбов, Российская Федерация; заведующий кафедрой поликлинической терапии Медицинского института. Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: marivama@mail.ru

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-5248>

Максименко Валерий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и фармакологии Медицинского института. Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: maksivb@mail.ru

Вклад в статью: концепция, написание и редактирование текста.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4701-3522>

Information about the authors

Aleksandr B. Luttsev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head Doctor. Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Tambov, Russian Federation. E-mail: post@tob.tambov.gov.ru

Contribution: study conception and design.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0197-390X>

Marina V. Makedonskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head Doctor. City Clinical Hospital named after Archbishop Luke, Tambov, Russian Federation; Head of the Polyclinic Therapy Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: marivama@mail.ru

Contribution: study conception and design.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-5248>

Valeriy B. Maksimenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Biochemistry and Pharmacology Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: maksivb@mail.ru

Contribution: study conception, manuscript drafting and text editing.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4701-3522>

Говша Юрий Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий организационно-методическим отделом. Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: uriy-govsha@rambler.ru

Вклад в статью: научное консультирование, редактирование текста статьи.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5176-5570>

Семикин Дмитрий Петрович, врач-хирург. Городская клиническая больница им. Архиепископа Луки г. Тамбова, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: sdp71@mail.ru

Вклад в статью: подготовка и анализ медицинской документации.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1422-0421>

Громаков Лука Анатольевич, ассистент кафедры биохимии и фармакологии Медицинского института. Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: gromacov7@gmail.com

Вклад в статью: статистическая обработка данных, анализ полученных результатов.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1623-9257>

Молоткова Кристина Сергеевна, врач-ординатор Медицинского института. Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: kristihkaa-m@mail.ru

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3157-1319>

Минх Елена Андреевна, врач-терапевт. Тамбовский областной госпиталь для ветеранов войн, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: alena.altna2013@yandex.ru

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4309-6025>

Конфликт интересов отсутствует.

Для контактов:

Максименко Валерий Борисович
E-mail: maksivb@mail.ru

Поступила в редакцию 11.01.2019 г.
Поступила после рецензирования 1.02.2019 г.
Принята к публикации 22.03.2019 г.

Yuriy A. Govsha, Candidate of Medicine, Head of Organizational and Methodical Department. Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Tambov, Russian Federation. E-mail: uriy-govsha@rambler.ru

Contribution: scientific consulting, manuscript text editing.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5176-5570>

Dmitriy P. Semikin, Operating Surgeon. City Clinical Hospital named after Archbishop Luke, Tambov, Russian Federation. E-mail: sdp71@mail.ru

Contribution: preparation and medical documentation analysis.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1422-0421>

Luka A. Gromakov, Assistant of Biochemistry and Pharmacology Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: gromacov7@gmail.com

Contribution: statistical data processing, obtained results analysis.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1623-9257>

Kristina S. Molotkova, Resident Doctor of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: kristihkaa-m@mail.ru

Contribution: data acquisition and processing.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3157-1319>

Elena A. Minkh, General Physician. Tambov Regional Hospital for War Veterans, Tambov, Russian Federation. E-mail: alena.altna2013@yandex.ru

Contribution: data acquisition and processing.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4309-6025>

There is no conflict of interests.

Corresponding author:

Valeriy B. Maksimenko
E-mail: maksivb@mail.ru

Received 11 January 2019
Reviewed 1 February 2019
Accepted for press 22 March 2019

