

© Максименко В.Б., Османов Э.М., Македонская М.В., Труфанов А.И., Громаков Л.А., 2020
DOI 10.20310/2658-7688-2020-2-2(6)-7-19
УДК 616-08

**Фармакоэпидемиологическое изучение эффективности
прокаина (новокаина) в комбинации с другими
лекарственными средствами в лечении болевого синдрома
при остром панкреатите**

**Валерий Борисович МАКСИМЕНКО¹, Эседулла Маллаалиевич ОСМАНОВ¹,
Марина Владимировна МАКЕДОНСКАЯ^{1,2}, Аркадий Иванович ТРУФАНОВ^{1,2},
Лука Анатольевич ГРОМАКОВ¹**

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени 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/0000-0001-7493-2351>, e-mail: osmanov@bk.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2092-867X>, e-mail: arctrufanov68@mail.ru

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

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

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

**Pharmacoepidiological study of the effectiveness
of procaine (novocaine) in combination with other drugs
in the treatment of pain syndrome in acute pancreatitis**

**Valery B. MAKSIMENKO¹, Esedulla M. OSMANOV¹,
Marina V. MAKEDONSKAYA^{1,2}, Arkady I. TRUFANOV^{1,2},
Luka A. GROMAKOV¹**

¹Derzhavin 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/0000-0001-7493-2351>, e-mail: osmanov@bk.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2092-867X>, e-mail: arctrufanov68@mail.ru

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

²Archbishop Luka City Clinical Hospital of Tambov

6 Gogolya St., Tambov 392023, Russian Federation

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

Аннотация. *Цель исследования:* на основании статистического и фармакоэпидемиологического исследований изучить эффективность применения прокаина (новокаина) и разработать оптимальные комбинации фармакологических средств в лечении болевого синдрома при остром панкреатите. *Материал и методы.* В когортном ретроспективном исследовании изучены истории болезней 131 пациентов с острым панкреатитом, находившихся на лечении в отделении хирургии ТОГБУЗ «Городская клиническая больница имени Архиепископа Луки города Тамбова». Из них 71 мужчин (54,2 %) и 60 женщин (45,8 %), средний возраст которых составил 52,5 года, в том числе у мужчин – 46 лет, у женщин – 59 лет. Были изучены количество лекарственных препаратов, использованных для лечения болевого синдрома, время его купирования, произведена фармакоэпидемиологическая оценка эффективности

лечения новокаином в комбинации с различными лекарственными препаратами. Прокаин вводился внутривенно в виде 0,25–0,5 % раствора. *Результаты.* Установлено, что эффективное обезболивающее действие оказали комбинации прокаина с нестероидными противовоспалительными средствами и блокаторами желудочной секреции. Лечение болевого синдрома внутривенным введением раствора новокаина и его комбинации с холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками было неэффективным.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология; отношение рисков; отношение шансов; острый панкреатит; болевой синдром; прокаин (новокаин); нестероидные противовоспалительные средства; блокаторы желудочной секреции; холиноблокаторы; миотропные спазмолитики

Для цитирования: Максименко В.Б., Османов Э.М., Македонская М.В., Труфанов А.И., Громаков Л.А. Фармакоэпидемиологическое изучение эффективности прокаина (новокаина) в комбинации с другими лекарственными средствами в лечении болевого синдрома при остром панкреатите. Медицина и физическая культура: наука и практика. 2020;2(6):7-19. DOI 10.20310/2658-7688-2020-2-2(6)-7-19.

Abstract. *The purpose of the study:* on the base of statistical and pharmacoepidemiological researches to study the effectiveness of procaine (novocaine) and to develop optimal combinations of pharmacological agents in the treatment of pain in acute pancreatitis. *Materials and methods.* In a cohort retrospective research, we studied case histories of 131 patients with acute pancreatitis who were treated at Surgery Department of Archbishop Luka City Clinical Hospital of Tambov. Among them, 71 men (54.2 %) and 60 women (45.8 %), whose average age was 52.5, including 46 years old men and 59 years old women. We studied the number of medicines used to treat the pain syndrome, the time of its relief, and made a pharmacoepidemiological assessment of the effectiveness of treatment with novocaine in combination with various drugs. Procaine was injected intravenously in the form of a 0.25–0.5 % solution. *Results.* We found out that combination of procaine with non-steroidal anti-inflammatory medicines and gastric secretion blockers have an effective analgesic effect. Treatment of pain by intravenous injection of a solution of novocaine and its combination with anticholinergic and myotrop antispasmodics was ineffective.

Keywords: pharmacoepidemiology; risk ratio; odds ratio; acute pancreatitis; pain syndrome; procaine (novocaine); non-steroidal resolvents; blockers of gastric secretion; cholinergic antagonist; myotrop spasmolysant

For citation: Maksimenko V.B., Osmanov E.M., Makedonskaya M.V., Trufanov A.I., Gromakov L.A. Mnogofaktornyj regressionnyj analiz faktorov riska razvitiya mikrososudistykh oslozhnenij sakharnogo diabeta 2 tipa [Pharmacoepidemiological study of the effectiveness of procaine (novocaine) in combination with other drugs in the treatment of pain syndrome in acute pancreatitis]. *Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. – Medicine and Physical Education: Science and Practice.* 2020;2(6):7-19. DOI 10.20310/2658-7688-2020-2-2(6)-7-19. (In Russian, Abstr. in Engl.)

ВВЕДЕНИЕ

Лечение острого панкреатита (ОП) остается одной из наиболее сложных и актуальных задач современной медицины [1; 2]. В Российской Федерации ОП занимает 3 место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. В структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости – первое место [3; 4]. В США ОП – одна из основных причин госпитализации больных с гастроэнтерологическими заболеваниями, частота которых колеблется от 5 до 30 случаев на

100000 населения в год [5]. В ФРГ частота возникновения случаев ОП в год колеблется от 10 до 46 на 100000 населения. Смертность от отечной формы ОП составляет менее 1 %, тогда как от геморрагического некротического панкреатита – от 10 до 24 % [6].

К числу неотложных мероприятий в лечении ОП относится купирование болевого синдрома. Его медикаментозное лечение включает несколько групп лекарственных средств. Применяются традиционные методы обезболивания, основанные на применении анальгетиков, к которым относятся нестероидные противовоспалительные средства

(НПВС), опиоидные анальгетики, местные анестетики, вводимые системно. Все шире используются фармакологические подходы с использованием лекарственных средств, потенцирующих действие анальгетиков при ОП: блокаторов пищеварительной секреции, ингибиторов протеаз, антиоксидантов, препаратов, подавляющих активность тумор-некротизирующего фактора (TNF – α), пробиотиков [7].

Прокаин (новокаин) относится к числу наиболее широко применяемых лекарственных средств в лечении ОП [8]. Однако в литературе до сих пор не сложилось однозначного мнения о его эффективности при этом заболевании. Так, на основе рандомизированного контролируемого исследования по сравнению анальгетического эффекта прокаина и опиоидного анальгетика пентозацина была продемонстрирована недостаточная эффективность внутривенного введения новокаина в первые три дня лечения ОП [9]. Данный вывод был подтвержден мета-анализом, опубликованном в систематическом обзоре, основанном на восьми рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности лечения 356 пациентов ОП [10]. В то же время сопоставление внутривенного введения прокаина с плацебо в другом рандомизированном исследовании продемонстрировало высокий обезболивающий эффект новокаина [11]. Возможной причиной указанных несоответствий может быть отсутствие контроля применения дополнительных лекарственных средств, модифицирующих фармакологический эффект местного анестетика при системном введении.

Цель исследования: на основании статистического и фармакоэпидемиологического исследований изучить эффективность применения прокаина (новокаина) и разработать оптимальные комбинации фармакологических средств в лечении болевого синдрома при ОП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортном ретроспективном исследовании изучены истории болезней 131 пациентов с ОП, находившихся на лечении в отделении

хирургии ТОГБУЗ «Городская клиническая больница имени Архиепископа Луки города Тамбова» в 2010–2011 гг. Из них 71 мужчин (54,2 %) и 60 женщин (45,8 %), средний возраст которых составил 52,5 года, в том числе у мужчин – 46 лет, у женщин – 59 лет. Были изучены: количество лекарственных препаратов, использованных для лечения болевого синдрома, время его купирования и произведена фармакоэпидемиологическая оценка эффективности лечения новокаином в комбинации с различными лекарственными препаратами. Прокаин вводился внутривенно в виде 0,25–0,5 % раствора.

Анализ полученных результатов был проведен в два этапа. На первом этапе изучена эффективность лечения прокаином в общей популяции больных ОП и совместного применения прокаина и желудочных секретолитиков без учета использования других лекарственных средств. На втором этапе подробно рассмотрена эффективность лечения прокаином в сочетании с препаратами, относящимися к дополнительным группам медикаментов, использованных для лечения. Необходимость такого подхода была обусловлена тем, что каждый больной ОП получал сразу несколько лекарственных средств одновременно, для оценки эффективности прокаина следует отдельно рассмотреть значимость отдельных комбинаций, включающих данное лекарство. В качестве контроля использовалась группа пациентов, получавших такую же комбинацию медикаментов, но без прокаина.

При статистической обработке полученных результатов подсчитывались: средняя продолжительность купирования болевого синдрома, ошибка средней, достоверность различий между группами по *t*-критерию Стьюдента [12]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft. Inc.). Была определена средняя продолжительность лечения болевого синдрома, составившая $8,2 \pm 4,81$ дня, которая в дальнейшем использовалась в качестве суррогатной точки оценки эффективности лечения

с помощью подсчета относительного риска и относительного шанса получения обезболивающего эффекта при лекарственном лечении [13; 14].

Для количественной оценки фармакологического эффекта отдельных лекарственных средств или их комбинаций использовался показатель относительного риска (RR), отражающий, во сколько раз риск купирования болевого синдрома при действии медикаментов выше риска положительного исхода при их отсутствии. RR рассчитывался по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C+D)}{C \cdot (A+B)},$$

где A и B – пациенты с ОП, получавшие изучаемые лекарственные препараты или их комбинации, при этом A – количество больных с положительным анальгетическим эффектом, тогда как B – без него; C и D – пациенты с ОП, не получавшие изучаемые лекарственные препараты или их комбинации, при этом C – количество больных с положительным анальгетическим эффектом, тогда как D – без него.

Для проецирования полученных значений RR на генеральную совокупность рассчитывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) по следующим формулам:

Нижняя граница 95 % ДИ =

$$= e^{\ln(RR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}.$$

Верхняя граница 95 % ДИ =

$$= e^{\ln(RR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}.$$

Исходя из полученных данных значимость взаимосвязи анальгетического эффекта и примененных лекарственных средств считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве количественной меры фармакологического эффекта при сравнении относительных показателей применяли показатель отношения шансов (OR). OR – это отношение вероятности получения обезболивания в группе больных острым панкреатитом, подвергнутой воздействию лекарственного средства (прокаина) или их комбинации, к вероятности наступления такого события в контрольной группе пациентов, не получавших данного медикамента (прокаина). Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C},$$

где A и B (основная группа) – пациенты с обезболивающим эффектом. A – количество больных, получавших лекарственное средство с анальгетическим исходом, B – количество больных, не получавших лекарственное средство, но достигших обезболивающего исхода; C и D (контрольная группа) – без анальгетического эффекта. C – количество больных, принимавших лекарственное средство без анальгетического исхода, D – количество больных, не получавших лекарство и не имевших обезболивающего эффекта.

С целью проецирования полученных значений OR на генеральную совокупность рассчитывались границы 95 % ДИ по следующим формулам:

Нижняя граница 95 % ДИ =

$$= e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Верхняя граница 95 % ДИ =

$$= e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Исходя из полученных данных значимость взаимосвязи купирования боли и примененного препарата считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала

ла за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прокаин (новокаин) остается одним из наиболее используемых лекарственных средств для лечения болевого синдрома при ОП. Так, в изученной популяции больных ОП, он применялся в 73,3 % случаев. Однако при оценке его эффективности при лечении без учета назначения других медикаментов у 17 пациентов (13 %) продолжительность достижения обезболивания уменьшилась только на 1 день (11,4 %) (табл. 1). Блокаторы желудочной секреции относятся к обязательным медикаментам в лечении ОП. В 46,6 % случаев применяли блокатор H_2 – рецепторов гистамина фамотидин (квamatел) и в 42 % случаев ингибитор протонной помпы омез.

Тенденцию к сокращению продолжительности лечения продемонстрировали сочетание прокаина с фамотидином на 4 дня (38,5 %), с омезом на 2 дня (23 %) (табл. 1). В то же время применение прокаина с двумя

секретолитиками одновременно не оказало анальгетического эффекта (табл. 1).

Относительный риск обезболивающего эффекта был максимальным при совместном использовании прокаина и фамотидина (табл. 2). Относительный шанс достоверного купирования боли при ОП также установлен при одновременном лечении прокаином и фамотидином. Среди остальных групп больных тенденция к достоверной связи обезболивающего эффекта с лекарственным лечением отмечена в группе пациентов, получавших прокаин и омез (табл. 2).

Для выяснения возможных механизмов влияния дополнительно использованных лекарственных средств и их комбинаций на развитие анальгетического эффекта был предпринят второй этап исследования. При этом все случаи заболевания ОП были подразделены на группы в зависимости от лекарственных средств, с которыми сочеталось лечение прокаином.

Наиболее широко используемыми медикаментами были спазмолитики и холиноли-

Таблица 1
Продолжительность (дни) купирования болевого синдрома у больных с острым панкреатитом при применении прокаина в общей популяции больных острым панкреатитом и сочетании с блокаторами желудочной секреции

Table 1

Duration (days) of pain syndrome reduction among patients with acute pancreatitis in the general population of patients with acute pancreatitis and combination with gastric secretion blockers

№ п/п	Группа фармакологических средств Group of pharmacological medicines	Не получавшие прокаин Not receiving procaine	Получавшие прокаин Receiving procaine	%, <i>t</i>
1	Прокаин Общая популяция Procaine General population	8,8 ± 1,42 <i>n</i> = 35	7,8 ± 1,03 <i>n</i> = 96	88,6 0,33
2	Прокаин, фамотидин Procaine, famotidine	10,4 ± 1,33 <i>n</i> = 9	6,4 ± 0,74 <i>n</i> = 26	61,5 1,73
3	Прокаин, омез Procaine, omeprazole	8,7 ± 1,33 <i>n</i> = 10	6,7 ± 1,09 <i>n</i> = 19	77,0 0,68
4	Прокаин, фамотидин, омез Procaine, famotidine, omeprazole	8,3 ± 1,39 <i>n</i> = 8	8,9 ± 0,93 <i>n</i> = 18	107,2 0,22

Таблица 2

**Отношение рисков (RR) и отношение шансов (OR)
 купирования болевого синдрома у больных острым панкреатитом
 при лечении прокаинном и блокаторами желудочной секреции**

Table 2

**Risk ratio (RR) and odds ratio (OR) of pain syndrome reduction
 among patients with acute pancreatitis in procaine treatment
 and gastric secretion blockers**

№ п/п	Группа фармакологических средств Group of pharmacological medicines	RR	95 % доверительный интервал (CI) 95 % confidence interval (CI)	OR	95 % доверительный интервал (CI) 95 % confidence interval (CI)
1	Прокаин Общая популяция Procaine General population	1,029	0,594–1,782	1,071	0,283–4,060
2	Прокаин, фамотидин Procaine, famotidine	3,115	0,894–10,861	7,875	1,330–46,630
3	Прокаин, омез Procaine, omeprazole	1,053	0,647–1,713	1,200	0,220–6,534
4	Прокаин, фамотидин, омез Procaine, famotidine, omeprazole	0,978	0,510–1,875	0,943	0,169–5,248

Таблица 3

**Продолжительность (дни) купирования болевого синдрома
 у больных с острым панкреатитом при применении прокаина
 в сочетании с основными группами фармакологических средств**

Table 3

**Duration (days) of pain syndrome reduction
 among patients with acute pancreatitis when using procaine
 in combination with major groups of pharmacological agents**

№ п/п	Группа фармакологических средств Group of pharmacological medicines	Не получавшие прокаин Not receiving procaine	Получавшие прокаин Receiving procaine	%, <i>t</i>
1	Прокаин, спазмолитики, холинолитики Procaine, spasmolytics, cholinolytics	8,8 ± 0,73 <i>n</i> = 35	10,6 ± 1,73 <i>n</i> = 17	120,5 0,51
2	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics	8,7 ± 1,22 <i>n</i> = 11	7,8 ± 0,89 <i>n</i> = 16	89,7 0,6
3	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики, фамотидин Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics, famotidine	9,0 ± 1,2 <i>n</i> = 8	5,8 ± 0,74* <i>n</i> = 25	64,5 2,24
4	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики, омез Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics, omeprazole	9,6 ± 1,97 <i>n</i> = 7	6,0 ± 0,94 <i>n</i> = 19	62,5 0,76
5	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики, фамотидин, омез Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analge- sics, famotidine, omeprazole	7,8 ± 1,95 <i>n</i> = 8	8,7 ± 0,85 <i>n</i> = 19	111,5 0,42

Примечание: * – достоверно по сравнению с группой пациентов, не получавшей прокаин.
Note: * – reliable compared to the group of patients who did not receive procaine.

тики. Среди миотропных спазмолитиков папаверин применяли в 93 %, эуфиллин – в 60 %, платифиллин – в 88 %, атропин – в 35 % случаев. Комбинацию прокаина с холинолитиками и спазмолитиками без назначения других лекарств получали 18 пациентов (13,7 %). Средняя продолжительность купирования болевого синдрома у них имела тенденцию к возрастанию (табл. 3) и RR обезболивания не был достоверным (табл. 4), тогда как OR сокращения длительности болевого синдрома в этой группе был в 1,5 раза выше у пациентов, получавших прокаин (табл. 5).

У больных, пролеченных миотропными спазмолитиками, холинолитиками, анальгетиками совместно с новокаином, обнаружена тенденция к уменьшению длительности болевого синдрома (табл. 3), а также увеличе-

нию отношения рисков (табл. 4) и отношения шансов (табл. 5) наступления обезболивающего эффекта. Среди использованных анальгетиков преобладали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): анальгин – 49 %, баралгин – 28 %, ревалгин – 19 %, кеторол – 9 %. Группа пациентов, получавших только это лечение без других лекарств, состояла из 16 человек (12,2 %).

Наиболее эффективным обезболивающим эффектом обладало лекарственное лечение, включавшее прокаин, препараты спазмолитического, холиноблокирующего действия и секретолитики: фамотидин либо омез. При использовании фамотидина достоверно сократилась длительность болевого синдрома на 35,5 % (табл. 1). Заметно возросла частота

Таблица 4

Отношение рисков (RR) купирования болевого синдрома у больных острым панкреатитом при лечении прокаином в сочетании с основными группами фармакологических средств

Table 4

Risk ratio (RR) of pain syndrome reduction among acute pancreatitis patients in procaine treatment in combination with major pharmacological groups

№ п/п	Группа фармакологических средств Group of pharmacological medicines	Получавшие прокаин (EER) Receiving procaine (EER)	Не получавшие прокаин (CER) Not receiving procaine (CER)	RR	95 % доверительный интервал (CI) 95 % confidence interval (CI)
1	Прокаин, спазмолитики, холинолитики Procaine, spasmolytics, cholinolytics	0,412	0,457	0,901	0,459–1,766
2	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics	0,563	0,455	1,238	0,568–2,695
3	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики, фамотидин Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics, famotidine	0,720	0,375	1,920	0,760–4,854
4	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики, омез Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics, omeprazole	0,632	0,571	1,105	0,534–2,288
5	Прокаин, спазмолитики, холинолитики, анальгетики, фамотидин, омез Procaine, spasmolytics, cholinolytics, analgesics, famotidine, omeprazole	0,474	0,500	0,947	0,409–2,193

Таблица 5

Отношение шансов (OR) купирования болевого синдрома у больных острым панкреатитом при лечении прокаином в сочетании с основными группами фармакологических средств

Table 5

Odds ratio (OR) of pain syndrome reduction among patients with acute pancreatitis in procaine treatment in combination with major groups of pharmacological agents

№ п/п	Группа фармакологических средств Group of pharmacological medicines	Получавшие прокаин Шанс (R) Receiving procaine Odd (R)	Не получавшие прокаин Шанс (R) Not receiving procaine Odd (R)	OR	95 % доверительный интервал (CI) 95 % confidence interval (CI)
1	Спазмолитики, холинолитики Spasmolytics, cholinolytics	1,341	0,865	1,551	0,832–2,890
2	Спазмолитики, холинолитики, анальгетики Spasmolytics, cholinolytics, analgesics	1,286	0,833	1,543	0,329–7,226
3	Спазмолитики, холинолитики, анальгетики, фамотидин Cholinolytics, analgesics, famotidine	2,571	0,600	4,286	0,801–22,918
4	Спазмолитики, холинолитики, анальгетики, омез Spasmolytics, cholinolytics, analgesics, omeprazole	1,714	1,333	1,286	0,220–7,499
5	Спазмолитики, холинолитики, анальгетики, фамотидин, омез Spasmolytics, cholinolytics, analgesics, famotidine, omeprazole	0,900	1,000	0,900	0,172–4,700

наступления обезболивающего эффекта, отмеченная по RR (табл. 4) и особенно по OR (табл. 5). Таковую комбинацию препаратов получали 25 человек (19,1 %). Назначение омеза в сочетании с прокаином, спазмолитиками и холиноблокаторами у 19 пациентов (14,5 %) также продемонстрировало тенденцию к укорочению продолжительности лечения болевого синдрома (табл. 3–5).

Однако одновременное применение двух секретолитиков – фамотицина и омеза в комбинации с холинолитиками, спазмолитиками, анальгетиками у 19 больных ОП оказалось неэффективным (табл. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прокаин – это местноанестезирующее средство с умеренной обезболивающей активностью и большой шириной терапевтического диапазона действия. Блокирует Na^+ -

каналы мембран периферических нервов, препятствует генерации импульсов в нервных окончаниях и проведению импульсов по нервным волокнам. При непосредственном внутрисосудистом введении снижает возбудимость периферических холинергических систем, блокирует вегетативные ганглии: устраняет спазм органов желудочно-кишечного тракта, оказывает умеренное сосудорасширяющее действие, устраняет возбудимость коры головного мозга. Обладает короткой анестезирующей активностью. Подвергается метаболизму эстеразами в плазме крови и печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 30–50 с. Выводится через почки преимущественно в виде метаболитов [15].

Вероятными механизмами анальгетического эффекта прокаина при ОП могут быть: блокирование рецепторов и проведения болевых импульсов по чувствительным нервным волокнам, связанных с возникновением

невропатических (соматопарияетальных) болей типа А [16]. Кроме того, ганглиоблокирующий эффект прокаина приводит к уменьшению внутрипротокового давления в поджелудочной железе вследствие устранения спазма и подавления панкреатической секреции. Однако действие новокаина непродолжительно, и в проведенном исследовании не получено доказательств, подтверждающих анальгетический эффект прокаина без назначения дополнительных лекарственных средств, что совпадает с данными литературы [17].

Боль типа В висцеральная ноцицептивная обусловлена активацией двух типов ноцицепторов, локализованных в мышечной и серозной оболочках стенок панкреатических протоков и в капсуле. Висцеральная боль возникает при ОП вследствие спазма мышечной оболочки протоков, повышения давления в них, повреждения капсулы, натяжения брыжейки кишечника, сосудистых нарушений [2; 3]. Однако совместное назначение прокаина, холиноблокаторов и спазмолитиков не приводило к заметному обезболиванию, что совпадает с результатами метаанализа [9] и рандомизированного контролируемого исследования эффективности новокаина при ОП [17].

Деструкция панкреатической паренхимы при ОП приводит к возникновению воспалительной реакции с лейкоцитарной, макрофагальной, лимфоцитарной инфильтрацией, накоплением свободных радикалов, разрушением эндотелиоцитов панкреатических капилляров. Отек и воспалительная инфильтрация способствуют нарастанию боли, лихорадки и другим проявлениям ОП. Существенное значение имеет воспаление нервных волокон, для развития которого имеют значение ионы водорода, лейкотриены, метаболиты арахидоновой кислоты, брадикинин, панкреатические протеазы, например, трипсин. НПВС – основная группа медикаментов, обладающих анальгетическим, противовоспалительным эффектами, подавляющих активность циклооксигеназы и синтез простаноидов, регулирующих воспалительную реакцию иммуннокомпетентных клеток [18],

блокирующих образование свободных радикалов [19].

Возможно, что основной обезболивающий эффект НПВС обусловлен воздействием на спинальные механизмы ноцицептивной системы [20]. Одновременное применение прокаина, холиноблокаторов, миотропных спазмолитиков и НПВС в 1,5 раза повысило обезболивающий эффект лечения.

К средствам, потенцирующим обезболивающий эффект местных анестетиков и НПВС при ОП, относятся блокаторы желудочной секреции. При панкреатитах установлено закисление дуоденальной полости [21]. Дуоденальная ацидификация стимулирует выработку секретина в стенке 12-перстной кишки, который повышает уровень панкреатической, билиарной секреции и увеличивает внутрипротоковое давление в поджелудочной железе [22]. Снижение внутридуоденального рН вызывает спазм 12-перстной кишки и сфинктера Одди, блокирует гастро-дуоденальную моторику, повышает дуоденальную гиперчувствительность, усиливает спланхническое кровообращение [23; 24].

Было установлено, что одновременное лечение прокаином, холиноблокаторами, спазмолитиками, НПВС совместно с блокаторами H_2 – рецепторов гистамина и ингибиторами протонной помпы оказывает наиболее значительный обезболивающий эффект. Так, применение в этой комбинации фамотидина в 4,3 раза повысило относительный шанс получения анальгетического эффекта. При этом достоверно уменьшился курс лечения на 3,2 дня. Сходный, но менее выраженный эффект имела комбинация лекарств с омезом. Применение перечисленных лекарственных комбинаций без прокаина уменьшает эффективность лечения. Тогда как одновременное применение фамотидина и омеза в данной комбинации не оказало заметного влияния на обезболивающий эффект.

ВЫВОДЫ

1. Прокаин (новокаин), вводимый внутривенно в виде 0,25–0,5 % раствора, относится к наиболее широко используемым анестетикам в лечении болевого синдрома при ОП.

2. Для проявления обезболивающего эффекта прокаина необходимо его сочетание с другими анальгетиками (НПВС) и дополнительными лекарственными средствами: холинолитиками, миотропными спазмолитиками и блокаторами желудочной секреции.

3. Перспективными для лечения болевого синдрома при ОП являются комбинации: прокаин, холиноблокаторы, миотропные спазмолитики, НПВС и фамотидин; прокаин, холиноблокаторы, миотропные спазмолитики, НПВС и омез.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Иванов Ю.В.* Поиск новых средств лечения острого панкреатита: дис. ... д-ра мед. наук. Купавна; 2001. 257 с.
2. *Губергриц Н.Б.* Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. М.: МЕД-ПРАКТИКА-М; 2003. 100 с.
3. *Гостищев В.С., Глушко В.А.* Активная тактика лечения деструктивного панкреатита в современных условиях. *Анналы хирургической гепатологии.* 1996;1(Приложение);134-5.
4. *Зигинова Т.М.* Особенности эпидемиологии, диагностики и лечения деструктивных форм острого панкреатита в условиях северного региона: дис. ... канд. мед. наук. Петрозаводск; 2008. 124 с.
5. *Siregar G.A., Siregar G.P.* Management of severe acute pancreatitis open access maced. *J. Med. Sci.* 2019;15(7):3319-23.
6. *Mayerle J., Simon P., Kraft M., Meister T., Lerch M.M.* Conservative treatment of acute pancreatitis. *Med. Klin. (Munich).* 2003;15(98):744-9.
7. *Bi Y., Atwal T., Vege S.S.* Drug therapy for acute pancreatitis. *Curr. Treat. Opinions Gastroenterol.* 2015;13(3):54-68.
8. *Лутцев А.Б., Македонская М.В., Максименко В.Б., Говша Ю.А., Симикин 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;1(1):12-21.
9. *Kahl S., Zimmermann S., Pross M., Schulz H.U., Schmidt U., Malfertheiner P.* Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. *Digestion.* 2004;69(1):5-9.
10. *Meng W., Yuan J., Zhang C., Bai Z., Zhou W., Li J., Y., X.* Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology.* 2013;13(3):201-6.
11. *Layer P., Bronisch H.-J., Henniges U., Koop I., Kahl M., Dignass A., Ell C., Freitag M., Keller J.* Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreas.* 2011;40(5):673-9.
12. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая Школа; 1980. 293 с.
13. *Зырянов В.К.* Фармакоэпидемиология вчера, сегодня, завтра. *Фарматека.* 2003;(3):13-7.
14. *Сертик В.Г.* Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2009;(2):9-14.
15. *Харкевич Д.А.* Фармакология. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2005. 736 с.
16. *Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Аникина Е.В.* Абдоминальные боли: от патогенеза к лечению. *Фарматека.* 2015;(2):89-95.
17. *Wilms B., Meffert K.S., Schultes B.* Procaine infusion for pain treatment of acute pancreatitis: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010;135(46):2290-5.
18. *Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Corinaldesi R.* NSAIDs and acute pancreatitis: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(3):558-71.
19. *Yoo J.H., Kwon C.I., Yoo K.H., Yoon H., Kim W.H., Ko K.H., Hong S.P., Park P.W.* Effect of proton pump inhibitor in patients with acute pancreatitis – pilot study. *Korean J. Gastroenterol.* 2012;60(6):362-7.
20. *Yaksh T.L., Malmberg A.B.* Spinal actions of NSAIDs in blocking spinally mediated hyperalgesia: the role of cyclooxygenase products. *Agents Actions Suppl.* 1993;41:89-100.
21. *Максименко В.Б., Копаница И.В., Кукушкина Н.И., Космынин В.А.* Способ лечения болевого синдрома при панкреатите. Патент RU 2517163. С. 2.
22. *Waldum H.L., Burhol P.G.* The effect of duodenal acidification on plasma secretin and gastrin and pancreatic bicarbonate secretion in man. *Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg).* 1979;26(2):142-7.

23. Benyó I., Jakab F., Sugár I., Szabó G. The effect of acidifying the duodenal contents on splanchnic blood flow. *Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg)*. 1977;24(3):201-4.
24. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(9):2431-40.

REFERENCES

1. Ivanov Yu.V. *Poisk novykh sredstv lecheniya ostrogo pankreatita: dis. ... d-ra med. nauk* [Search for New Treatments for Acute Pancreatitis. Dr. med. sci diss.]. Kupavna; 2001. 257 p. (In Russian).
2. Gubergrits N.B. *Lecheniye pankreatitov. Fermentnye preparaty v gastroenterologii* [Treatment of Pancreatitis. Enzyme Drugs in Gastroenterology]. Moscow: MEDPRAKTICE–M; 2003. 100 p. (In Russian).
3. Gostishchev V.S., Glushko V.A. Aktivnaya taktika lecheniya destruktivnogo pankreatita v sovremennykh usloviyakh [Active tactics for the treatment of destructive pancreatitis in modern conditions]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – Annals of Surgical Hepatology*. 1996;1(Application);134-5. (In Russian).
4. Ziginova T.M. *Osobennosti epidemiologii, diagnostiki i lecheniya destruktivnykh form ostrogo pankreatita v usloviyakh severnogo regiona: dis. ... kand. med. nauk* [Features of Epidemiology, Diagnostics and Treatment of Destructive Forms of Acute Pancreatitis in the Northern Region. Cand. med. sci. diss.]. Petrozavodsk; 2008. 124 p. (In Russian).
5. Siregar G.A., Siregar G.P. Management of severe acute pancreatitis open access maced. *J. Med. Sci.* 2019;15(7):3319-23.
6. Mayerle J., Simon P., Kraft M., Meister T., Lerch M.M. Conservative treatment of acute pancreatitis. *Med. Klin. (Munich)*. 2003;15(98):744-9.
7. Bi Y., Atwal T., Vege S.S. Drug therapy for acute pancreatitis. *Curr. Treat. Opinions Gastroenterol.* 2015;13(3):54-68.
8. Luttsev A.B., Makedonskaya M.V., Maksimenco V.B., Govsha Yu.A., Simikin D.P., Gromakov L.A., Molotkova K.S., Minkh E.A. Farmakoepidemiologicheskoye izucheniye effektivnosti anal'getikov i blokatorov zheludochnoj sekretsii v lechenii bolevoogo sindroma pri ostrom pankreatite [Pharmacoepidiological study of the effectiveness of analgesics and gastric secretion blockers in the treatment of pain syndrome in acute pancreatitis]. *Meditcina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. – Medicine and Physical Education: Science and Practice*. 2019;1(1):12-21. (In Russian).
9. Kahl S., Zimmermann S., Pross M., Schulz H.U., Schmidt U., Malfertheiner P. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. *Digestion*. 2004;69(1):5-9.
10. Meng W., Yuan J., Zhang C., Bai Z., Zhou W., Li J., Y., X. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol.* 2013;13(3):201-6.
11. Layer P., Bronisch H.-J., Henniges U., Koop I., Kahl M., Dignass A., Ell C., Freitag M., Keller J., Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreas*. 2011;40(5):673-9.
12. Lakin G.F. *Biometriya* [Biometrics]. Moscow: High School; 1980. 293 p. (In Russian).
13. Zyryanov V.K. Farmakoepidemiologiya vchera, segodnya, zavtra [Pharmacoepidemiology yesterday, today, tomorrow]. *Farmateka. – Pharmateca*. 2003;(3):13-7. (In Russian).
14. Serpik V.G. Teoreticheskiye osnovy biostatistiki pri provedenii farmakoekonomicheskikh issledovanij. Farmakoekonomika [Theoretical bases of biostatistics in pharmaco-economic research. Pharmaco-economics]. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. – Modern Pharmaco-economics and Pharmacoepidemiology*. 2009;(2):9-14. (In Russian).
15. Kharkevich D.A. *Farmakologiya* [Pharmacology]. Moscow: GEOTAR – Media; 2005. 736 p. (In Russian).
16. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Yakovenko A.V., Anikina E.V. Abdominal'nye boli: ot patogeneza k lecheniyu [Abdominal pain: from pathogenesis to treatment]. *Farmateka. – Pharmateca* 2015;(2):89-95. (In Russian).
17. Wilms B., Meffert K.S., Schultes B. Procaine infusion for pain treatment of acute pancreatitis: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010;135(46):2290-5.
18. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Corinaldesi R. NSAIDs and acute pancreatitis: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(3):558-71.
19. Yoo J.H., Kwon C.I., Yoo K.H., Yoon H., Kim W.H., Ko K.H., Hong S.P., Park P.W. Effect of proton pump inhibitor in patients with acute pancreatitis – pilot study. *Korean J. Gastroenterol.* 2012;60(6):362-7.

20. Yaksh T.L., Malmberg A.B. Spinal actions of NSAIDs in blocking spinally mediated hyperalgesia: the role of cyclooxygenase products. *Agents Actions Suppl.* 1993;41:89-100.
21. Maksimenko V.B., Kopanitsa I.V., Kukushkina N.I., Kosmynin V.A. *Sposob lecheniya bolevoogo sindroma pri pankreatite* [Method of Treating Pain Syndrome in Pancreatitis]. Patent RU 2517163. P. 2. (In Russian).
22. Waldum H.L., Burhol P.G. The effect of duodenal acidification on plasma secretin and gastrin and pancreatic bicarbonate secretion in man. *Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg)*. 1979;26(2):142-7.
23. Benyó I., Jakab F., Sugár I., Szabó G. The effect of acidifying the duodenal contents on splanchnic blood flow. *Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg)*. 1977;24(3):201-4.
24. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(9):2431-40.

Информация об авторах

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

Вклад в статью: написание и редактирование текста.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4701-3522>

Османов Эседулла Маллаалиевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института. Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: osmanov@bk.ru

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение текста статьи.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7493-2351>

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

Вклад в статью: анализ полученных результатов.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-5248>

Труфанов Аркадий Иванович, заведующий хирургическим отделением. Городская клиническая больница имени Архиепископа Луки г. Тамбова, г. Тамбов, Российская Федерация; ассистент кафедры общей хирургии, анестезиологии и реанимации Медицинского института. Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: arctrufa-nov68@mail.ru

Вклад в статью: сбор и статистическая обработка данных, анализ полученных результатов.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2092-867X>

Information about the authors

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

Contribution: writing and text editing.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4701-3522>

Esedulla M. Osmanov, Doctor of Medicine, Professor, Director of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: osmanov@bk.ru

Contribution: concept and design of the study, final approval of the text of the article.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7493-2351>

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

Contribution: analysis of results.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-5248>

Arkadiy I. Trufanov, Head of the Surgical Department. Archbishop Luka City Clinical Hospital of Tambov, Tambov, Russian Federation; Assistant of General Surgery, Anesthesiology and Resuscitation Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: arctrufa-nov68@mail.ru

Contribution: collection and statistical processing of data, analysis of obtained results.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2092-867X>

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

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

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

Конфликт интересов отсутствует.

Для контактов:

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

Поступила в редакцию 15.02.2020 г.

Поступила после рецензирования 17.03.2020 г.

Принята к публикации 28.04.2020 г.

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

Contribution: collection and statistical processing of data, analysis of obtained results.

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

There is no conflict of interests.

Corresponding author:

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

Received 15 February 2020

Reviewed 17 March 2020

Accepted for press 28 April 2020