

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2011
УДК 617 – 089.5 + 616 – 036.882

Сравнение аналгетического эффекта парекоксиба и омнопона у хирургических больных в отделении интенсивной терапии. Двойное слепое рандомизированное исследование

И.И.Лесной

Национальный институт рака, отдел анестезиологии и интенсивной терапии
Киев, Украина

Целью данного исследования было выявить эффективность и безопасность применения парекоксиба и опиоидного аналгетика омнопона для обезболивания у больных в отделении интенсивной терапии. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование у 42 больных, которые находились в отделении интенсивной терапии после различных хирургических вмешательств. 1 группа для обезболивания получала парекоксиб, 2 группа для обезболивания получала омнопон. Проводилась оценка уровня боли по шкале ВАШ, уровня седации по шкале Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), потребности в дополнительном обезболивании, уровень гликемии и кортизола в плазме. Результаты исследования показали, что парекоксиб обеспечивал адекватную аналгезию, сравнимую с омнопонем, но с меньшим уровнем седации. Необходимость в дополнительном обезболивании не различалась между двумя группами. В группе парекоксиба уровень гликемии был достоверно ниже к окончанию 3 сут. при сравнении с группой омнопона. Уровень кортизола в плазме был более стабильным в группе парекоксиба, чем в группе омнопона.

Ключевые слова: боль, седация, уровень гликемии, кортизол.

ВВЕДЕНИЕ

Адекватная аналгезия остается одной из главных концепций в послеоперационном периоде. Боль оказывает влияние на различные

системы, включая сердечную, легочную и метаболическую и, таким образом, может влиять на результаты хирургического лечения [1]. В исследованиях на животных было показано, что сильная некупируемая боль может способствовать послеоперационной иммунной супрессии [2]. Повреждение тканей, сопровождающее операцию, запускает каскад последующих изменений в организме, включающих ноцицептивную и воспалительную реакции. Повреждение тканей и периферических нервов приводит к локальной воспалительной реакции, которая сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов [3]. Последние могут индуцировать сенситизацию периферической и центральной нервной системы, приводя к развитию состояния гипералгезии [3].

Ингибиторы циклооксигеназы-2 (СОХ-2) приобрели широкую популярность в лечении острой боли, особенно острой послеоперационной боли [4]. СОХ-2 ингибиторы могут самостоятельно облегчать умеренную и сильную боль, снижая на 20-50% потребность в опиоидных аналгетиках, снижать опиоидсвязанные побочные эффекты и обеспечивают большее удовлетворение больных качеством обезболивания по сравнению с плацебо [5-8]. Главным преимуществом СОХ-2 ингибиторов по сравнению с неселективными противовоспалительными препаратами является отсутствие влияния на функцию тромбоцитов и кровотечение. Это дает возможность использовать их также и в предоперационном периоде для предупреждения высвобождения воспалительных медиаторов, которые запускают болевой каскад, а также в послеоперационном периоде, когда этот каскад уже запущен [9]. Предполагается, что СОХ-2 действуют и на центральном уровне.

Воспалительная боль является ответом на хирургическую травму [9]. Периферическая и центральная сенситизация, а также и нейрональная пластичность ЦНС считаются ведущими в патогенезе боли после травмы, особенно в развитии хронизации острой боли [10-12]. У животных простагоиды в ЦНС ответственны за развитие гипералгезии и аллодинии, которые характеризуют развитие гиперчувствительности после повреждения. Торможение в ЦНС коксибами ноцицептивных проводящих путей может быть важным механизмом развития анальгезии этими препаратами [13, 14].

В результате более лучшего понимания механизмов боли сейчас мы признаем, что острая боль является комплексом, вовлекающим и периферическую, и центральную нервную систему. Опиоиды продолжают играть важную роль в фармакологическом ведении ноцицептивной боли, но они менее эффективны при лечении воспалительной или нейропатической боли. Более того использование опиоидов часто приводит к нежелательным побочным эффектам (задержка мочи, депрессия дыхания, иммуносупрессия), которые могут нарушать или задерживать восстановление после хирургических вмешательств. Не только хирургическое повреждение тканей, которое происходит во время анестезии (под прикрытием анестезии) имеет большое значение в восприятии боли, но и препараты для анестезии также воздействуют на сенсорное восприятие боли, однако их эффект, особенно опиоидов, не является однозначным. Например, сильные опиоиды вызывают не только антиноцицептивный эффект, но и состояние гипералгезии [15]. Лечение боли с неопиоидными анальгетиками, в частности СОХ-2 ингибиторами, обладает потенциальным преимуществом в обеспечении адекватной анальгезии и ранней мобилизации при отсутствии побочных эффектов, присущих опиоидам.

Целью исследования было сравнить эффективность послеоперационной анальгезии с использованием СОХ-2 ингибитора парекоксиба (Династат) в дозе 40 мг 2 раза в сут. и опиоидного анальгетика омнопона в дозе 1% 1 мл 4 раза в сут. у хирургических больных в отделении интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Киева за период с 01.01.07

по 01.01.08. В исследование было включено 42 больных, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии после различных хирургических вмешательств. Распределение больных в группах по основному заболеванию представлено в табл. 1. Критериями исключения из исследования были: известная аллергия на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), наличие почечной или печеночной недостаточности, тромбоцитопения, наличие в анамнезе алкоголизма или наркомании. В исследование включались больные, которые в зависимости от тяжести основного заболевания планировались находиться в отделении интенсивной терапии не менее 24 ч.

Двойным слепым методом больные были рандомизированы на две группы по 21 человеку: больные в группе парекоксиба (1 группа) получали в качестве послеоперационной анальгезии парекоксиб в дозе 40 мг внутривенно 2 раза в сут. При недостаточном уровне обезболивания для дополнительной анальгезии использовался омнопон в дозе 10 мг внутримышечно. В группе омнопона (2 группа) для анальгезии использовался омнопон 1% 1 мл 4 раза в сут. При недостаточном уровне анальгезии дополнительно вводился омнопон в вышеуказанной дозе до достижения адекватного обезболивания.

Для оценки эффективности анальгезии мы использовали не прямое измерение качества анальгезии по шкале «визуального аналога боли» (visual analogue scale of pain, VASP) [16].

Больному давали линейку 10 см и объясняли, что значение, равное 0, не представляет боли, а значение, равное 10, представляет самую сильную, нестерпимую боль. Затем больному предлагали сделать отметку на том значении, которое по его ощущениям соответствует выраженности его боли. По вышеописанной методике проводилось исследование качества анальгезии у всех обследуемых больных каждые

ТАБЛИЦА 1
Распределение больных в группах
в зависимости от основного заболевания

Диагноз	1 группа	2 группа
Закрытая травма живота без скелетной травмы	6	6
Закрытая травма живота в сочетании со скелетной травмой	11	11
Проникающие повреждения грудной и/или брюшной полости	4	3
Всего	21	21

ТАБЛИЦА 2

Шкала оценки седации Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Баллы	Состояние	Описание
+4	Агрессивный	Достаточно агрессивный, непосредственно опасный для персонала
+3	Очень возбужденный	Выдергивает или удаляет трубку (и) катетеры. Агрессивный
+2	Возбужденный	Частые нецеленаправленные движения, сопротивляется вентилятору
+1	Беспокойство	Беспокойный, но движения не агрессивны
0	Спокойный	
-1	Сонливый	Просыпается на оклик (>10 с)
-2	Легкая седация	Кратковременное просыпание на оклик (<10 с)
-3	Умеренная седация	Движения и открывание глаз на голос (без глазного контакта)
-4	Глубокая седация	Нет реакции на голос, но сохраняются движения и открывание глаз на физический раздражитель
-5	Невозможно разбудить	Нет реакции на голос и физический раздражитель

2 ч в течение 3 сут. в отделении интенсивной терапии.

Для оценки уровня седации у исследуемых больных мы использовали шкалу Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [17]. Регистрация уровня седации по шкале RASS (табл. 2) проводилась каждые 2 ч в течение дня на протяжении всего периода наблюдения у всех больных исследуемых групп.

Для оценки стресс-реакции проводили измерение уровня кортизола и глюкозы в плазме крови. Для определения содержания в плазме кортизола нами был использован метод радиоиммунного анализа (РИА) с помощью специального набора РИА-КОРТИЗОЛ-СТ (Беларусь). Метод радиоиммунного анализа имеет ряд преимуществ перед биохимическими способами определения физиологически активных веществ. К этим преимуществам относят: высокую чувствительность, специфичность, надежность и точность определения [18]. Образцы крови для определения уровня кортизола в плазме набирались согласно с его циркадным ритмом секреции (в 24:00 и 06:00) через 1 сут. и 3 сут. нахождения больных в отделении интенсивной терапии (ОИТ). После центрифугирования крови образцы плазмы были разлиты в пробирки и маркированы. Все образцы плазмы хранились в морозильной камере при температуре -70°C . Повторное размораживание образцов плазмы не допускалось. Анализ содержания кортизола в образцах плазмы был выполнен в лаборатории Института педиатрии, акушерства и гинекологии (ИПАГ) г. Киева.

Согласно фирме-производителя набора РИА-КОРТИЗОЛ-СТ, нормальное содержание кортизола в плазме составляет 260-720 нмоль/л утром и 50-350 нмоль/л днем. Уровень гликемии был исследован 1 раз в сут. в 08:00.

При оценке качества обезболивания проводился учет потребности в дополнительном обезболивании опиоидом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения «STATISTICA 8.0» (StatSoft. Ink., 2008). Оценка распределения непрерывных данных в группах проводили с построением диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова-Смирнова. Если распределение в группах не было нормальным, сравнение между группами проводили, используя непараметрические методы оценки данных. Описательная статистика включала вычисление средней со стандартной ошибкой и 95% ДИ, стандартного отклонения, медианы и квадратильного размаха (диапазон между 25 и 75 процентилем). Сравнение между группами количественных показателей проводили с использованием критерия Манна-Уитни, качественных — с использованием двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми различиями считали при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 42 больных. Один больной в 1 группе был исключен из исследования из-за раннего перевода в общую палату. Больные в группах не различались по возрасту. Средний возраст больных в 1 группе составил $35,7 \pm 11$ лет, во 2 группе — $33,2 \pm 13,8$ года ($p = 0,2444$, Mann-Whitney U Test). Средняя продолжительность лечения больных в отделении интенсивной терапии составила (данные представлены как средняя и стандартное отклонение ($M \pm SD$)) с доверительным интер-

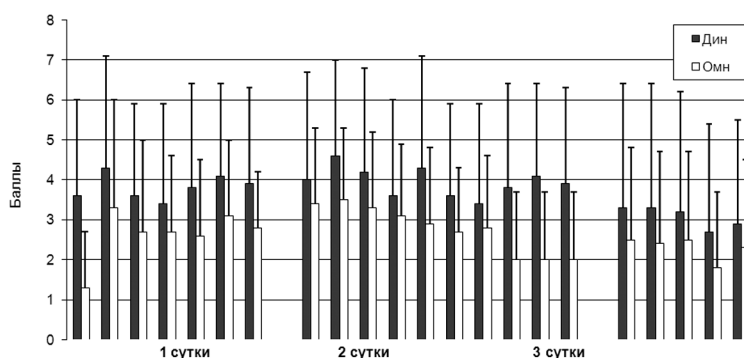


Рис. 1. Изменения интенсивности боли по ВАШ у больных исследуемых групп в течение 3 сут. лечения в ОИТ. Данные представлены как $M \pm SD$.

валом (CI, 95%) в 1 группе $44 \pm 26,8$ (20,4-39,1 CI) ч, во 2 группе — $37 \pm 23,3$ (27,1-47,8, CI) ч, статистически не различалась между группами ($p=0,2353$; Mann-Whitney U Test). В 1 группе 15 (71%) больным потребовалось проведение ИВЛ в течение $9 \pm 1,0$ (1,5-3,2 CI) ч, а во 2 группе 15 (68%) больным потребовалось проведение ИВЛ в течение $10,8 \pm 11,1$ (4,7-17,0) ч, не установлено статистически достоверных различий между группами при сравнении количества больных, требующих ИВЛ ($p=1,000$; Mann-Whitney U Test). Также не установлено достоверных различий между группами по продолжительности ИВЛ ($p=0,3245$; Mann-Whitney U Test), несмотря на более короткую продолжительность вентиляции в 1 группе.

Для оценки уровня боли у всех больных в течение трех дней была использована визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) (рис. 1). У больных в 1 группе уровень боли в 1 сут. был выше по сравнению со 2 группой и достигал 4-х баллов по шкале ВАШ. На 2 сут. наблюдения сохранялся более высокий уровень боли по ВАШ в 1 группе (4 балла) по сравнению со 2 группой (3 балла). На 3 сут. уровень боли существенно не различался между группами исследования и находился в пределах 2-3 баллов (при множес-

твенном межгрупповом сравнении 1, 2 и 3 сут., $p=0,0001$, Kruskal-Wallis test).

5 больным 1 группы в 1 сут. потребовалось для дополнительной аналгезии введение омнопона 10 мг 2 раза в сут., а во 2 сут. — 4 больным. Больные 2 группы в качестве послеоперационной аналгезии получали омнопон 10 мг 4 раза в сут. Из-за недостаточной аналгезии 6 больным потребовалось дополнительное обезболивание омнопном в 1 сут. ($p=1,000$ при сравнении с 1 группой, Fisher's two-tailed test) и 2 больных — во 2 сут. наблюдения ($p=0,6662$ при сравнении с 1 группой, Fisher's two-tailed test). Достоверных различий в количестве больных для дополнительного обезболивания не наблюдалось среди больных 1 и 2 групп. На 3 сут. необходимости в дополнительном обезболивании не было ни в одной группе исследования.

При исследовании уровня седации были установлены следующие различия между группами исследования (рис. 2). Так, у больных 1 группы уровень седации по RASS в 1 сут. наблюдения колебался в пределах от -1,5 до -1,0 балла, во 2 сут. — от -1,7 до -0,7 балла ($p=0,398$; Wilcoxon Test при сравнении 1 и 2 сут.), а на 3 сут. этот показатель находился в пределах от -0,9 до -0,3 балла ($p=0,3452$ при сравнении 2 и 3 сут., $p=0,0273$ при сравнении

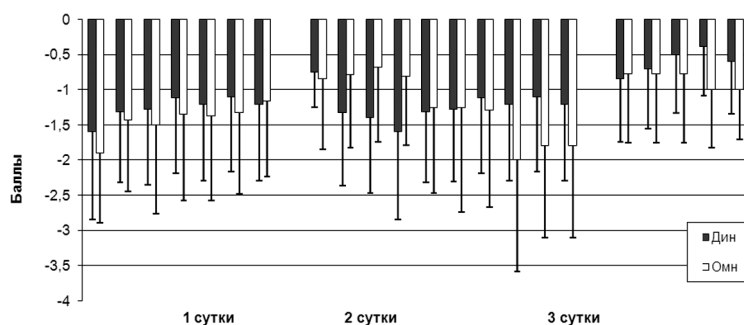


Рис. 2. Изменение показателей уровня седации по RASS у больных в группе парексифа (1 группа) и в группе омнопона (2 группа) в течение 1, 2, 3 сут. наблюдения. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

1 и 3 сут. наблюдения; Wilcoxon Test). У больных 2 группы наблюдался более глубокий уровень седации, который в 1 сут. составлял от -1,9 до -1,2 балла, на 2 сут. находился в пределах от -2,0 до -0,7 балла ($p=0,0629$). На 3 сут. уровень седации составлял от -1,0 до -0,8 балла ($p=0,0431$ при сравнении с 1 сут. и $p=0,8927$ при сравнении со 2 сут.; Wilcoxon Test). При анализе уровня седации по RASS в 1 сут. отмеченный более глубокий ее уровень у больных 2 группы достоверно различался с 1 группой ($p=0,004$; Kruskal-Wallis test) (рис. 2). Подобная динамика продолжала сохраняться и на 2 сут. наблюдения с более глубоким уровнем седации во 2 группе по сравнению с 1 группой ($p=0,006$; Kruskal-Wallis test). На 3 сут. показатели RASS в группах достоверно не различались между собой ($p=0,478$; Kruskal-Wallis test).

Частота дыхания в 1 группе составила 17 в мин. (16-18), а во 2 группе — 15 (14-17) дыханий в мин. ($p=0,0717$; Mann-Whitney U Test).

При исследовании уровень гликемии у больных 1 группы в 1 сут. нахождения в ОИТ составил $7,2 \pm 1,4$ (CI 6,1-8,6) ммоль/л, на 2 сут. — $7,2 \pm 1,4$ (CI 6,1-8,6) ммоль/л, а на 3 сут. — $6,4 \pm 1,3$ (CI 5,6-7,2) ммоль/л. При оценке статистической значимости изменений уровня гликемии в течение 3 сут. не установлено достоверных различий при сравнении уровня гликемии в 1, 2 и 3 сут. ($p=0,8187$; Friedman ANOVA and Kendall Coeff.) (рис. 3).

Уровень гликемии у больных 2 группы в 1 сут. нахождения в ОИТ составил $7,6 \pm 1,2$ (CI 7,0-8,1) ммоль/л, на 2 сут. — $7,2 \pm 1,3$ (CI 6,6-7,9) ммоль/л, а на 3 сут. — $8,1 \pm 1,5$ (CI 7,1-8,2) ммоль/л ($p=0,5056$ и $p=0,4769$ при сравнении 1 и 2 сут. и 1 и 3 сут., Wilcoxon Test). При сравнении уровня гликемии 1 и 2 сут. не установлено достоверных статистических различий между группами ($p=0,2596$ и $p=0,6132$; Mann-Whitney U Test) соответственно. К окончанию 3 сут. различия носили статистически значимый характер ($p=0,0009$; Mann-Whitney U Test).

При исследовании уровня кортизола у больных 1 группы в 1 сут. наблюдения его со-

держание составило $774,2 \pm 287,7$ нмоль/л (CI 210,6-453,8); $775,0$ [725-1030,0], а через 3 сут. — $719,6 \pm 298,1$ нмоль/л (CI 218,2-470,1); $719,6$ [500,0-1025] при сравнении с исходными показателями ($p=0,4955$; Wilcoxon Test) и находились в пределах верхней границы нормы для утреннего содержания кортизола в плазме (рис. 4). Во 2 группе содержание кортизола в плазме в 1 сут. составило $725,3 \pm 271,6$ нмоль/л (CI 580,6-870,0); $737,5$ [647,5-917,5], а через 3 сут. отмечался его рост до $819,1 \pm 275,0$ нмоль/л (CI 672,6-965,7); $819,0$ [792,5-1027,5] ($p=0,0494$; Wilcoxon Test) при сравнении с уровнем кортизола в 1 сут. и превышало верхнюю границу нормы для этого показателя. При сравнении уровня кортизола в плазме в 1 сут. не установлено статистически достоверных различий между группами ($p=0,4462$; Mann-Whitney U Test). Через 3 сут. наблюдения уровень кортизола также достоверно не различался между группами исследования ($p=0,3182$; Mann-Whitney U Test).

Проведенное исследование показало, что COX-2 ингибитор парекоксиб оказывал хороший анальгетический эффект у больных в ОИТ после хирургических вмешательств. Такой анальгетический эффект был сравним с опиоидным анальгетиком омнопном. При использовании двух анальгетиков не было различий также и в необходимости дополнительного обезболивания; количество больных, требовавших большую дозу анальгетиков, было одинаковым в обеих группах.

Адекватность анальгезии в группе парекоксиба также подтверждается и исследованием уровня стресс-реакции, а именно уровнем гликемии и уровнем кортизола. Так, изначально повышенный уровень гликемии у больных в 1 группе имел четкую тенденцию к снижению начиная со 2 сут., а к 3 сут. наблюдения уровень гликемии вернулся к верхней границе нормы. У больных во 2 группе после умеренного снижения уровня гликемии ко 2 сут. наблюдался его рост к окончанию 3 сут. наблюдения, его уровень превысил

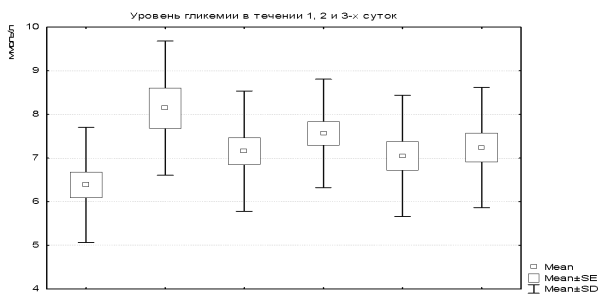


Рис. 3. Уровень гликемии в группах исследования в течение 1, 2 и 3 сут. наблюдения.

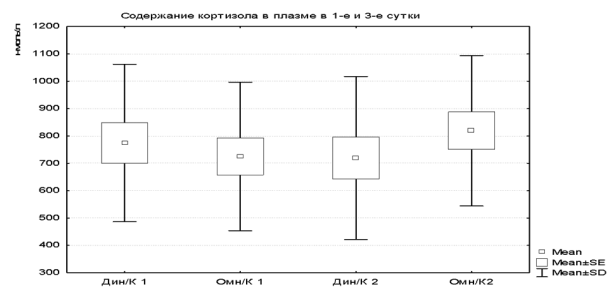


Рис. 4. Изменение содержания кортизола в плазме у больных в 1 и 2 группах в 1 и 3 сут. наблюдения.

исходные цифры этого показателя.

В подтверждение адекватности анальгезии у больных 1 группы может говорить и снижение уровня кортизола в плазме на 3 сут. наблюдения. Уровень кортизола в плазме в 1 сут. у больных в 1 группе, как и во 2-й, превышал верхнюю границу нормы, возможно, объясняя стресс-ответ непосредственно на травму при поступлении в ОИТ. Во 2 группе наблюдалась тенденция в сторону умеренного повышения уровня кортизола в плазме по сравнению с 1 группой. Возможно, опиоидная анальгезия с опиоидом не достаточно снижала стресс-реакцию у этой категории больных, несмотря на более низкие показатели уровня боли по сравнению с 1 группой.

В настоящее время в анестезиологии были интенсивно исследованы и широко адаптированы различные протоколы для анальгезии, а также оценена их эффективность для послеоперационного лечения боли [19]. J.-F. Paup и соавт. провели анализ данных проспективного мультицентрового обсервационного исследования DOLOREA, где оценивалась практика анальгезии и седации у больных, находящихся на ИВЛ в ОИТ в течение первой недели. Данные были получены из 44 ОИТ во Франции. Первый анализ показал, что большая часть больных на ИВЛ получали седацию и анальгезию, но без постоянной оценки уровня седации и качества анальгезии [20]. Из этого исследования было ясно, что в ОИТ широко не используются протоколы для анальгезии с оценкой ее эффективности. Анализ этого исследования показывает, что больные на продленной ИВЛ, у которых проводилась оценка уровня седации и уровня боли, получали меньше седативных препаратов по сравнению с больными, у которых не проводился такой мониторинг. Оценка седации и анальгезии была связана со снижением продолжительности вентиляции и нахождением в ОИТ по сравнению с больными, у которых такая оценка не выполнялась. Ранее проведенные исследования, направленные на контроль боли у больных в ОИТ, указывали на лечение боли как существенный фактор, влияющий на отдаленные результаты лечения тяжелых больных [21, 22]. Последние исследования показывают положительное влияние адекватной анальгезии у больных в ОИТ [23].

Доказано, что действие НПВП основано на подавлении синтеза простагландинов, за счет чего проявляется противовоспалительный и анальгетический эффекты [24]. Противовоспалительная эффективность НПВП может коррелировать с торможением этого фермента. Связь между их антиноцицептивной активностью и способностью тормозить СОХ более противоречива. Считается, что анальгетический эффект

НПВП является результатом их периферического торможения синтеза простагландинов в воспаленных тканях и клетках, а также показано их влияние на центральном уровне. Так, было показано, что СОХ-2 ингибиторы могут проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать структур мозга, вовлекаемых в регуляцию болевых ощущений [25].

По данным статистики, седативные препараты и анальгетики назначаются 92% больным, находящимся на лечении в ОИТ. В настоящее время существует достаточно оборудования для введения препаратов, но избежать передозировки или наоборот, не достичь адекватной седации представляет большую проблему. До настоящего времени нет единой стратегии, которая бы выполняла все требования анальгезии и седации в различных клинических ситуациях в интенсивной терапии, как и не существует идеального препарата для анальгезии и седации. Как чрезмерная, так и недостаточная седация имеют отрицательное влияние на больного, находящегося в ОИТ.

В нашем исследовании уровень седации у больных 1 группы был достоверно ниже в течение 1 и 2 сут. наблюдения по сравнению со 2 группой. Опиоиды помимо их основного эффекта анальгезии оказывают и выраженный седативный эффект, что и наблюдали у больных 2 группы. Наиболее выраженную седацию наблюдали к окончанию 2 сут. наблюдения в этой группе больных, возможно, за счет кумулятивного эффекта опиоида. На 3 сут. наблюдения уровень седации во 2 группе снизился и был одинаковым в обеих группах наблюдения, возможно, за счет снижения потребности в обезболивании и снижении интенсивности болевого синдрома. Считается, что одним из первых признаков возможной депрессии дыхания, связанной с использованием опиоидов, является высокий уровень седации. Депрессия дыхания является одним из опасных побочных эффектов при использовании опиоидов у больных в ОИТ. Для оценки дыхания мониторинг ее частоты является часто используемым критерием. В Европейском исследовании [26] мониторинг частоты дыхания рутинно использовался в 81% больниц, тогда как определение сатурации крови O_2 контролировалось только в 41%. В большом аудите послеоперационной анальгезии после больших хирургических вмешательств в сообщаемых 39 случаях депрессии дыхания только у 6 больных частота дыхания была менее 10 в мин., тогда как в 23 случаях сатурация крови O_2 была менее 90% [27]. Имеется мало исследований, оценивающих частоту дыхания после периодического введения опиоидных анальгетиков для лечения острой боли. В одном из

немногочисленных исследований, сообщающих об изменении сатурации крови O_2 при использовании опиоидной аналгезии, С. Жауг и соавт. [28] показали 13% частоту нарушения сатурации O_2 , которая была приблизительно такой же (12,5%), как в исследовании S.L.Tsui и соавт. [29]. О более значимых цифрах снижения сатурации крови O_2 сообщалось и в других небольших исследованиях, частота которой составляла более 20% [30]. Вышеприведенные исследования сходятся на том, что при периодическом болюсном введении опиоидов для послеоперационной аналгезии вероятность развития депрессии дыхания остается достаточно высокой.

В исследовании не наблюдалось депрессии дыхания, связанной с использованием опиоидного анальгетика омнопона, возможно, из-за немногочисленной группы. Тем не менее более высокий уровень седации, выявленный у больных 2 группы, в более многочисленной группе может выявить такой потенциально возможный побочный эффект опиоидов у больных, требующих адекватной аналгезии в ОИТ.

Хотя уже признано, что анальгетики играют важную роль в современной концепции аналгезии и седации [31, 32], продленная инфузия и периодическое введение стандартных опиоидов может привести к аккумуляции препарата и пролонгированному их эффекту. Это потенциально увеличивает время для ИВЛ, удлиняет период нахождения в ОИТ и повышает вероятность развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [33]. В исследовании у больных, которые получали для обезболивания омнопон (2 группа), продолжительность вентиляции была большей по сравнению с группой больных, получающих парекоксиб, хотя статистически достоверных различий между группами не было установлено.

ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании было показано, что послеоперационная аналгезия с использованием COX-2 ингибитора парекоксиба обеспечивает адекватное обезбоживание в послеоперационном периоде, не уступающее по эффективности опиоидному анальгетику омнопону. Кроме адекватного обезбоживания, аналгезия с использованием COX-2 ингибитора парекоксиба обладает умеренным стресс-протекторным эффектом, который по эффективности не уступает опиоидному анальгетику омнопону. При этом на фоне адекватного обезбоживания с использованием НПВП не отмечается чрезмерной седации, которая была при применении опиоидных анальгетиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia // *Br. J. Anaesth.* — 1980. — Vol. 63. — P. 189-195.
2. Kissin I. Preemptive analgesia // *Anesthesiology.* — 2000. — Vol. 93. — P. 1138-1143.
3. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Immune activation: the role of proinflammatory cytokines in inflammation, illness responses, and pathological pain states // *Pain.* — 1995. — Vol. 63. — P. 289-302.
4. Joshi W., Connelly N.R., Reuben S.S., Wolckenhaar M., Thakkar N. Evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management // *Anesth. Analg.* — 2003. — Vol. 97. — P. 35-38.
5. Gilron I., Milne B., Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in Postoperative pain management: Current evidence and future directions // *Anesthesiology.* — 2003. — Vol. 99. — P. 1198-1208.
6. Gajraj N.M. Cyclooxygenase-2 inhibitors management // *Anesth. Analg.* — 2003. — Vol. 96. — P. 1720-1738.
7. Romsing J., Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2004. — Vol. 48. — P. 525-546.
8. Kharasch E.D. Perioperative COX-2 inhibitors: Knowledge and challenges // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 98. — P. 1-3.
9. Munglani R., Fleming B.G., Hunt S.P. Remembrance of times past: The significance of c-fos in pain // *Br. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 76. — P. 1-4.
10. Woolf C.J., Chong M.S. (1993) Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth. Analg.* 77:362-79.
11. Woolf C.J., Salter M.W. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain // *Science.* — 2000. — Vol. 288. — P. 1765-1769.
12. Dirks J., Moiniche S., Hilsted K.L., Dahl J.B. Mechanisms of postoperative pain: Clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization // *Anesthesiology.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1591-1596.
13. Samad T.A., Sapirostein A., Woolf C.J. Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets // *Trends Mol. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 390-396.
14. Svensson C.I., Yaksh T.L. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2002. — Vol. 42. — P. 553-583.
15. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systemic review // *Anesthesiology.* — 2006. — Vol. 104. — P. 570-587.
16. Scott J., Huskisson E.S. Graphic representation of pain // *Pain.* — 1979. — Vol. 2. — P. 175.
17. Riker R.R., Picard J.T., Fraser G.L. Prospective evaluation of Richmond Agitation Sedation — Scale for adult critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1325-1329.
18. Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радионуклинохимические методы исследования. — М.: Медицина, 1983.
19. Payen J-F., Bosson J-L., Chanques G., Mantz J., Labarere J. for the DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechan-

- ical ventilation in the intensive care unit: A *post hoc* analysis of the DOLOREA study // *Anesthesiology*. — 2009. — Vol. 111. — P. 1308-1316.
20. Payen J.F., Chanques G., Mantz J. et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patientbased study // *Anesthesiology*. — 2007. — Vol. 106. — P. 687-695.
 21. Yeager M.P., Glass D.D., Neff R.K., Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients // *Anesthesiology*. — 1987. — Vol. 66. — P. 729-736.
 22. Ballantyne J.C., Carr D.B., deFerranti S. et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials // *Anesth. Analg.* — 1998. — Vol. 86. — P. 598-612.
 23. Fligel B.T., Luchette F.A., Reed R.L. et al. Half-a-dozen ribs: The breakpoint for mortality // *Surgery*. — 2005. — Vol. 138. — P. 717-723.
 24. Vane J.R., Botting, R. Inflammation and the mechanism of action of antiinflammatory drugs // *FASEB J.* — 1987. — Vol. 1. — P. 89-96.
 25. Romsing J., Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2004. — Vol. 48. — P. 525-546.
 26. Rawal N., Allvin R. Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe — a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. Euro Pain Study Group on Acute Pain // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1996. — Vol. 40. — P. 1119-1126.
 27. Tsui S.L., Irwin M.G., Wong C.M. et al. An audit of the safety of an acute pain service // *Anaesthesia*. — 1997. — Vol. 52. — P. 1042-1071.
 28. Jayr C., Thomas H., Rey A. et al. Postoperative pulmonary complications: epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids // *Anesthesiology*. — 1993. — Vol. 78. — P. 665-676.
 29. Tsui S.L., Lo R.J., Tong W.N. et al. A clinical audit for postoperative pain control on 1443 surgical patients // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1995. — Vol. 33. — P. 137-148.
 30. Wheatley R.G., Somerville I.D., Sapsford D.J., Jones J.G. Postoperative hypoxemia: comparison of extradural, intramuscular and patient controlled opioid analgesia // *Br. J. Anaesth.* — 1990. — Vol. 64. — P. 267-275.
 31. Richman P.S., Baram D., Varela M., Glass P.S. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1395-1401.
 32. Breen D., Karabinis A., Malbrain M. et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497] // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9. — P. 200-210.
 33. Kollef M.H., Levy N.T., Ahrens T.S. et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation // *Chest*. — 1998. — Vol. 114. — P. 541-548.

І.І.Лісний. Порівняння аналгетичного ефекту парекоксибу й омнопону у хірургічних хворих у відділенні інтенсивної терапії. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження. Київ, Україна.

Ключові слова: біль, седация, рівень глікемії, кортизол.

Метою цього дослідження було вивчити ефективність та безпеку використання парекоксибу та опіоїдного аналгетика омнопону для знеболювання хворих у відділенні інтенсивної терапії. Авторами було проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження 42 хворих, які знаходились у відділенні інтенсивної терапії після хірургічних втручань. 1 група для знеболювання отримувала парекоксиб, 2 група для знеболювання отримувала омнопон. Проводилася оцінка рівня болю за шкалою ВАШ, рівня седатції за шкалою Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), потреби в додатковому знеболюванні, рівня кортизолу та глюкози в плазмі. Результати дослідження показали, що парекоксиб забезпечував адекватну аналгезію, порівняну з омнопонем, але з меншим рівнем седатції. Необхідність у додатковому знеболюванні не відрізнялась між групами. У групі парекоксибу рівень глікемії був достовірно нижчим к закінченню 3 доби при порівнянні з групою омнопону. Рівень кортизолу в плазмі був більш стабільним у групі парекоксибу, ніж у групі омнопону.

I.I.Lisnyy. The comparison of analgesic effect of parecoxib and omnopon in surgical patients in intensive care unit. A randomized double blind study. Kyiv, Ukraine.

Key words: pain, sedation, cortisol and glucose plasma level.

The goal of this study was evaluate effectiveness and safety administration of parecoxib and opioid analgesic omnopon for pain relief at surgical patients in intensive care unit. Authors provided randomized double blind study of 42 patients, which were in intensive care unit after surgery procedures. The group Din received parecoxib and group Omn received omnopon. Pain level and sedation were assessed using VAS and Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), rescue dose of opioid, the level of glucose and cortisol in plasma. The study result showed that parecoxib provided adequate analgesia comparable with omnopon, but with more low level of sedation. Rescue opioid consumption did not differ between groups. The glucose level was lower in parecoxib group at 3 day than in omnopon group. The plasma cortisol level was more stable in parecoxib group compared with omnopon group.

Надійшла до редакції 20.11.2010 р.