

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2011
УДК 617 — 089.5 + 616 — 036.882

Сравнение аналгетического эффекта декскетопрофена и омнопона у хирургических больных в отделении интенсивной терапии

И.И.Лесной, В.И.Черний, И.Р.Малыш

Национальный институт рака, отдел анестезиологии и интенсивной терапии (руководитель — к.м.н. И.И.Лесной), Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии (заведующий — член-корр. НАМН Украины, профессор В.И.Черний), Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, отделение анестезиологии и интенсивной терапии (заведующий — д.м.н. И.Р.Малыш) Киев, Донецк, Украина

Целью данного исследования было выявить эффективность и безопасность применения декскетопрофена и опиоидного аналгетика омнопона для обезболивания у больных в отделении интенсивной терапии. Авторами было проведено рандомизированное двойное слепое исследование у 42 больных, которые находились в отделении интенсивной терапии после различных хирургических вмешательств. Группа 1 для обезболивания получала декскетопрофен, группа 2 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 декскетопрофен обеспечивал адекватную аналгезию, сравнимую с омнопонем, но с меньшим уровнем седации. Необходимость в дополнительном обезболивании не различалась между двумя группами. В группе 1 уровень гликемии был достоверно ниже к окончанию 3 сут. по сравнению с группой 2. Уровень кортизола в плазме был более стабильным в группе декскетопрофена, чем в группе омнопона.

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

Введение

Адекватное обезболивание остается одной из главных составляющих терапевтического комплекса в послеоперационном периоде. Неадекватно купируемая острая послеоперационная боль может нарушать различные системы организма, включая сердечно-сосудистую систему, дыхательную, а также способствовать нарушениям метаболических процессов в организме [1]. В конечном итоге, вышеуказанные нарушения в системе организма могут ухудшать прогноз хирургического лечения. Неадекватно леченая боль также может вызывать и иммуносупрессию в послеоперационном периоде, приводя к нарушению заживления ран, развитию инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [2].

Повреждение тканей и последующее за ним воспаление приводят к изменениям в периферической и центральной нервной системе. На периферии выделение многочисленных химических медиаторов вызывает нарушение фун-

кции высокопороговых ноцицепторов, Аδ и С волокон, что приводит к их возбуждению при значительно меньших раздражителях. Это вызывает состояние периферической сенситизации, когда менее интенсивные или даже не болезненные раздражители вызывают боль (состояние аллодинии), а минимальные болезненные раздражители приводят к обостренной болевой реакции (состояние гипералгезии). Изменения в сенсорной обработке, главным образом центральная сенситизация на уровне спинного мозга, приводит к состоянию, когда нейроны задних рогов становятся гипервозбудимыми [3].

В результате более лучшего понимания механизмов боли, сейчас мы признаем, что острая боль является комплексом, вовлекающим и периферическую, и центральную нервную системы. Опиоиды продолжают играть большую роль в фармакологическом ведении ноцицептивной боли, но менее эффективны при лечении воспалительной или нейропатической

Таблиця 1

Распределение больных в группах в зависимости от основного заболевания

Диагноз	Группа 1	Группа 2
Закрытая травма живота	1	6
Закрытая травма живота в сочетании со скелетной травмой	11	11
Проникающие повреждения грудной и/или брюшной полости	9	3
Всего	21	21

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, но их эффект, особенно опиоидов, не является однонаправленным. Например, сильные опиоиды вызывают не только антиноцицептивный эффект но и состояние гипералгезии [20]. Лечение боли с неопиоидными анальгетиками, в частности нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), обладает потенциальным преимуществом в обеспечении адекватной аналгезии и ранней мобилизации при отсутствии побочных эффектов, присущих опиоидам.

Декскетопрофен, недавно разработанный НПВП, принадлежит к группе арил-пропионовой кислоты. Это водорастворимая соль S(+)-энантиомера рацемического компонента кетопрофена [23]. В моделях воспаления и аналгезии на животных декскетопрофен вызывал аналгетический эффект вдвое сильнее, чем кетопрофен [24]. В исследованиях у людей при различных болях декскетопрофен зарекомендовал себя как хороший анальгетик [25-27].

Целью данного исследования было сравнить эффективность послеоперационной аналгезии с использованием НПВП декскетопрофена 50 мг 3 раза в сут. и опиоидного анальгетика омнопона 1% 1 мл 4 раза в сут. у хирургических больных в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Киева за период 01.01.07 по 01.01.08 гг. В исследование было включено 42 больных, которые находились на лечении в ОИТ после различных хирургических вмешательств. Распределение больных в группах по основному заболеванию представлено в табл. 1. Критериями исключения из исследования были: известная аллергия на 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 ОИТ не менее 24 ч.

Двойным слепым методом больные были рандомизированы на две группы по 21 человеку: больные в группе 1 получали для послеоперационной аналгезии декскетопрофен в дозе 50 мг внутривенно 3 раза в сутки. При недостаточном уровне обезболивания для дополнительной аналгезии использовался омнопон в дозе 10 мг внутримышечно. В группе 2 для аналгезии использовался омнопон 1% 1 мл 4 раза в сутки. При недостаточном уровне аналгезии дополнительно вводился омнопон в вышеуказанной дозе до достижения адекватного обезболивания.

Для оценки эффективности аналгезии мы использовали не прямое измерение качества аналгезии по шкале «визуального аналога боли» (visual analogue scale of pain, VASP) [4].

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 боли. По вышеописанной методике проводилось исследование качества аналгезии у всех обследуемых больных каждые 2 ч в течение 3 сут. в ОИТ.

Регулярная оценка и документирование уровня седации и возбуждения, используя валидные методики, обеспечивает оптимально направленный мониторинг седации больного. Для оценки уровня седации у исследуемых больных мы использовали шкалу Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [5]. Регистрация уровня седации по шкале RASS (табл. 2) проводилась каждые 2 ч в течение суток 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 на-

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

бора 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 [6]. Образцы крови для определения уровня кортизола в плазме набирались согласно его циркадному ритму секреции (в 24:00 и 06:00) через 1 и 3 сут. нахождения больных в 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 проводили учет потребности в дополнительном обезболивании опиоидом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения «STATISTICA 8.0» (StatSoft. Ink., 2008). Оценку 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% доверительного интервала, 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 рода менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 42 больных. Один больной в группе 1 был исключен из исследования из-за раннего перевода в общую палату. Больные в группах не различались по возрасту. Так, средний возраст больных в группе 1 составил $30,8 \pm 9$ лет, в группе 2 — $33,2 \pm 13,8$ года ($p = 0,952$, Mann-Whitney U Test). Средняя продолжительность лечения больных в ОИТ составила (данные представлены как средняя и стандартное отклонение ($M \pm SD$) с доверительным интервалом (CI, 95%)): в группе 1 — $37 \pm 22,4$ ч ($27,5-47,9$, CI), в группе 2 — $37 \pm 23,3$ ч ($27,1-47,8$, CI), статистически не различалась между группами ($p = 0,8606$, Mann-Whitney U Test). В группе 1 у 14 (67%) больных потребовалось проведение ИВЛ в течение $7 \pm 2,4$ ч ($5,6-8,4$ CI), а в группе 2 у 15 (68%) больных потребовалось проведение ИВЛ в течение $10,8 \pm 11,1$ ч ($4,7-17,0$). Также не было установлено статистически достоверных различий между группами при сравнении количества больных, требующих ИВЛ ($p = 0,0824$, Mann-Whitney U Test). Также не установлено достоверных различий между группами по продолжительности ИВЛ ($p = 0,6516$, Mann-Whitney U Test), несмотря на более короткую продолжительность вентиляции в группе 1.

Для оценки уровня боли у всех больных в течение 3 дней была использована шкала боли ВАШ

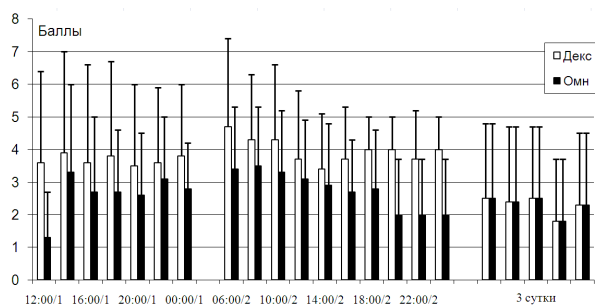


Рис. 1. Изменения интенсивности боли по ВАШ у больных исследуемых групп в течение 3-х сут. лечения в ОИТ. Данные представлены как $M \pm SD$.

(визуально-аналоговая шкала боли) (рис. 1). У больных в группе 1 отмечалось увеличение показателей ВАШ на 2 сут. наблюдения с максимальным ее подъемом к 8:00 4,1 \pm 3,2 (3,7-7,3 CI) балла с последующим снижением к окончанию периода наблюдения до 1,8 \pm 1,9 (-0,2-3,9 CI) балла.

У больных в группе 2 отмечалась постепенная тенденция к повышению уровня боли к середине 2 сут. наблюдения до 3,5 \pm 1,8 (2,5-4,4 CI) балла с последующим снижением на 3 сут. до 1,8 \pm 1,9 (-0,2-3,9 CI) балла при сравнении с группой 1 ($p=0,0001$, Mann-Whitney U Test). У больных в группе 1 в 1 сут. 6 больным потребовалось для дополнительной аналгезии введение омнопона 10 мг 2 раза в сут., а во 2 сут. — 4 больным. Больные группы 2 для послеоперационной аналгезии получали омнопон 10 мг 4 раза в сут. Из-за недостаточной аналгезии у 6 больных потребовалось дополнительное обезболивание омнопоном в 1 сут. ($p=1,000$ при сравнении с группой 1, Fisher's two-tailed test) и у 2 больных во 2 сут. наблюдения ($p=0,6701$ при сравнении с группой 1, Fisher's two-tailed test). Достоверных различий в количестве больных для дополнительного обезболивания не наблюдалось среди больных групп 1 и групп 2. На 3 сут. наблюдения 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 в группе 1 уровень седации по RASS в 1 сут. наблюдения колебался в пределах -1,45 и -0,88 балла, во 2 сут. от -0,4 до -0,3 балла ($p=0,0179$, Wilcoxon Test) при сравнении 1 и 2 сут., а на 3 сут. этот показатель находился в пределах -1,0 и -0,78 балла, $p=0,0431$ при сравнении 2 и 3 сут. и $p=0,2733$ при сравнении 1 и 3 сут. наблюдения (Wilcoxon Test).

У больных группы 2 наблюдался более глубокий уровень седации, который в 1 сут. со-

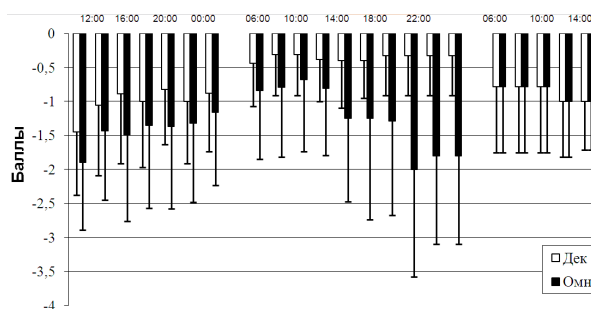


Рис. 2. Изменение показателей уровня седации по RASS у больных в группе 1 и в группе 2. Группа 2 в течение 1, 2, 3 сут. наблюдения (данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$)).

ставлял 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 в группе 2 достоверно различался с группой 1 ($p=0,005$, Kruskal-Wallis test) (рис. 2). Подобная динамика продолжала сохраняться и на 2 сут. наблюдения с более глубоким уровнем седации в группе 2 по сравнению с группой 1 ($p=0,00046$, Kruskal-Wallis test). На 3 сут. показатели RASS в группах достоверно не различались между собой ($p=0,3728$, Kruskal-Wallis test).

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

При исследовании уровень гликемии у больных группы 1 в 1 сут. нахождения в ОИТ составил 7,9 \pm 1,1 (7,4-8,4 CI) ммоль/л, на 2 сут. — 7,2 \pm 0,9 (7,4-8,4 CI) ммоль/л, а в 3 сут. — 7,2 \pm 0,9 (6,6-7,9 CI) ммоль/л. При оценке статистической значимости изменений уровня гликемии в течение 3 сут. установлены достоверные различия. Так, при сравнении уровня гликемии в 1 и 2 сут. и при сравнении в 1 и 3 сут. $p=0,021$ и $p=0,039$ (Wilcoxon Test) (рис. 3).

Уровень гликемии у больных группы 2 в 1 сут. нахождения в ОИТ составил 7,6 \pm 1,2 (7,0-8,1 CI) ммоль/л, на 2 сут. — 7,2 \pm 1,3 (6,6-7,9 CI) ммоль/л, а в 3 сут. — 8,1 \pm 1,5 (7,1-8,2 CI) ммоль/л ($p=0,51$ и $p=0,476$ при сравнении 1 и 2 сут. и 1 и 3 сут., Wilcoxon Test). При межгрупповом сравнении (группа 1 и группа 2) уровня гликемии 1 и 2 сут. не установлено достоверных статистических различий между группами (Kruskal-Wallis test, $p=0,2337$ и $p=0,8288$ соответственно). К окончанию 3 сут. различия носили статистически значимый характер (Kruskal-Wallis test, $p=0,0029$).

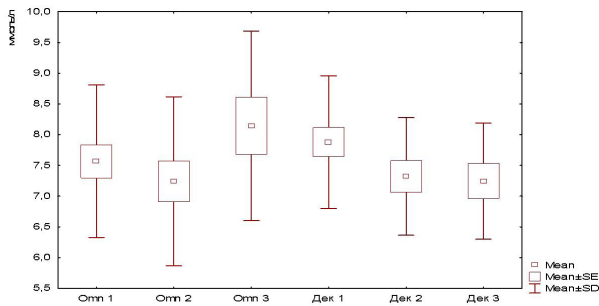


Рис. 3. Уровень гликемии в группах исследования в течение 1, 2 и 3 сут. наблюдения.

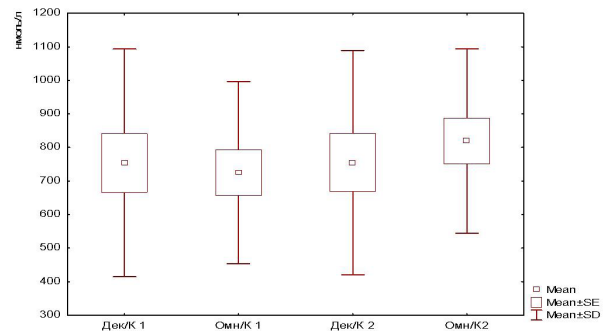


Рис. 4. Изменение содержания кортизола в плазме у больных группы 1 и группы 2 в 1 и 3 сут. наблюдения.

При исследовании уровня кортизола у больных группы 1 в 1 сут. наблюдения его содержание составило $753,8 \pm 328,1$ нмоль/л (579,0-928,6 CI); 754,0 [620-992,5], а через 3 сут. — $754,7 \pm 323,1$ нмоль/л (582,5-926,9 CI); 755,0 [605-1025], при сравнении с исходными показателями ($p=0,7368$, Wilcoxon Test) и находились в пределах верхней границы нормы для утреннего содержания кортизола в плазме (рис. 4).

В группе 2 содержание кортизола в плазме в 1 сут. составило $725,3 \pm 271,6$ нмоль/л (580,6-870,0 CI); 737,5 [647,5-917,5], а через 3 сут. отмечался его рост до $819,1 \pm 275,0$ нмоль/л (672,6-965,7 CI); 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 ($p=0,6259$, Mann-Whitney U Test). Через 3 сут. наблюдения уровень кортизола также достоверно не различался между группами исследования ($p=0,4945$, Mann-Whitney U Test).

Системная нейроэндокринная и воспалительная реакция на повреждение, которое сопровождает операцию, изменяет работу всех органов и систем организма, однако не у всех больных развиваются послеоперационные осложнения, связанные с этими изменениями. Сейчас установлено, что определенные подгруппы больных (например, пожилые больные, больные со сниженными физиологическими резервами, со специфичными операциями, как резекция легких, операции на сердце) могут составлять более высокий риск развития послеоперационных осложнений. Различные методы лечения боли наряду с анальгезией также могут способствовать развитию тех или иных осложнений, связанных непосредственно с обезболиванием (задержка мочи, нарушение функции почек, осложнения со стороны ЖКТ и др.).

В настоящее время в анестезиологии были интенсивно исследованы и широко адаптированы различные протоколы для анальгезии, а также оценена их эффективность для послеоперационного лечения боли [7]. J-F. Paуen 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 [8]. 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 нахождения 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 существенного фактора, влияющего на отдаленные результаты лечения тяжелых больных [9, 10]. Последние исследования у определенной категории больных показывают положительное влияние адекватной анальгезии у больных в ОИТ [11]. Острая послеоперационная боль не должна рассматриваться как просто симптом дискомфорта, который исчезает после заживления хирургической раны. Острая боль отражает сложный комплекс, вовлекающий периферический, спинальный и церебральный уровни, а также множество нейро-

трансмиситтеров и модуляторов боли, включая иммунную систему.

Доказано, что действие НПВП основано на подавлении синтеза простагландинов, за счет чего проявляется противовоспалительный и анальгетический эффекты [21]. Противовоспалительная эффективность НПВП может коррелировать с торможением этого энзима. Связь между их антиноцицептивной активностью и способностью тормозить циклооксигеназу более противоречиво. 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 декскетопрофен проникает через гематоэнцефалический барьер и может достигать структур мозга, вовлекаемых в регуляцию болевых ощущений [22].

В проведенном нами исследовании было показано, что анальгезия с использованием НПВП декскетопрофена обеспечивает адекватную анальгезию у хирургических больных в ОИТ. При сравнении с группой больных, которые в качестве обезболивания получали опиоиды, уровень боли был несколько выше, хотя статистически достоверных различий между группами не было установлено. Адекватность анальгезии в группе 1 также подтверждается и исследованием уровня стресс-реакции, а именно уровнем гликемии и кортизола. Так, изначально повышенный уровень гликемии у больных группы 1 имел четкую тенденцию к снижению ко 2 и 3 сут. наблюдения, тогда как у больных группы 2 после умеренного снижения уровня гликемии ко 2 сут. наблюдался его рост к окончанию 3 сут. наблюдения.

Уровень кортизола в плазме у больных группы 1, как и в группе 2, в 1 сут. превышал верхнюю границу нормы, возможно объясняя стресс-ответ непосредственно на травму при поступлении в ОИТ. Однако в группе 1 через 3 сут. намечалась тенденция к незначительному снижению уровня кортизола, тогда как в группе 2 наблюдалась обратная реакция в сторону умеренного его повышения. Возможно, что опиоидная анальгезия с опиоидом недостаточно снижала стресс-реакцию у этой категории больных, несмотря на более низкие показатели уровня боли по сравнению с группой 1.

По данным статистики, седативные препараты и анальгетики назначаются 92% больным, находящимся на лечении в ОИТ. Препараты использовать не сложно, в настоящее время существует достаточно оборудования для введения препаратов, но избежать передозировки,

или наоборот, не достичь адекватной седации представляют 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 седация, так и недостаточная седация имеют отрицательное влияние на больного, находящегося в ОИТ.

В нашем исследовании уровень седации у больных группы 1 был достоверно ниже в течение 1 и 2 сут. наблюдения по сравнению с группой 2. Опиоиды, помимо их основного эффекта анальгезии, оказывают и выраженный седативный эффект, что мы и наблюдали у больных группы 2. Наиболее выраженную седацию мы наблюдали на 2 сут. наблюдения в этой группе больных, возможно, за счет кумулятивного эффекта опиоидов. На 3 сут. наблюдения уровень седации в группе 2 снизился и был одинаковым в обеих группах наблюдения, возможно, за счет снижения потребности в обезболивании и снижении интенсивности болевого синдрома. Считается, 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 [12] 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% [13]. Имеется мало исследований, оценивающих частоту дыхания после периодического введения опиоидных анальгетиков для лечения острой боли. В одном из немногочисленных исследований, сообщаемых об изменении сатурации крови O_2 при использовании опиоидной анальгезии, С. Jaug и соавт. [14] показали 13% частоту нарушения сатурации O_2 , которая была приблизительно такой же (12,5%), как в исследовании S.L.Tsui и соавт. [15]. О более значимых цифрах снижения сатурации крови O_2 сообщалось в других небольших исследованиях, частота которой составляла более 20%. [16]. Выше приведенные исследования сходятся на том, что при

периодическом болюсном введении опиоидов для послеоперационной аналгезии вероятность развития депрессии дыхания остается достаточно высокой.

В нашем исследовании мы не наблюдали депрессии дыхания, связанной с использованием опиоидного анальгетика омнопона, возможно из-за немногочисленной группы. Тем не менее, более высокий уровень седации, выявленный у больных группы 2, 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 [17, 18], 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 [19]. В нашем исследовании у боль-

ных, которые получали для обезболивания омнопон (группа 2), продолжительность вентиляции была большей по сравнению с группой больных, получавших декскетопрофен, хотя статистически достоверных различий между группами не было установлено.

Выводы

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

Литература

1. Beilin B., Bessler H., Mayburd E., Smirnov G. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period // *Anesthesiology*. — 2003. — Vol. 98. — P. 151-155.
2. Page G.G., Blakely W.P., Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats // *Pain*. — 2001. — Vol. 90. — P. 191-199.
3. Woolf C., Chong M-S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization // *Anesth. Analg.* — 1993. — Vol. 77. — P. 362-379.
4. Scott J., Huskisson E.S. Graphic representation of pain // *Pain*. — 1979. — Vol. 2. — P. 175.
5. 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.
6. Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунохимические методы исследования. — М.: Медицина, 1983.
7. Payen J-F., Bosson J-L., Chanques G., Mantz J., Labarere J. for the DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A *post hoc* analysis of the DOLOREA study // *Anesthesiology*. — 2009. — Vol. 111. — P. 1308-1316.
8. Payen J.F., Chanques G., Mantz J. et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient based study // *Anesthesiology*. — 2007. — Vol. 106. — P. 687-695.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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. 666-676.
15. Tsui S.L., Lo R.J., Tong W.N. et al. A clinical audit for postoperative pain control on 1443 surgical patients // *Acta Anaesthesiol. Sin.* — 1995. — Vol. 33. — P. 137-148.
16. Wheatley R.G., Somerville I.D., Sapsford D.J., Jones J.G. Postoperative hypoxaemia: comparison of extradural, intramuscular and patient controlled opioid analgesia // *Br. J. Anaesth.* — 1990. — Vol. 64. — P. 67-75.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systemic review // *Anesthesiology.* — 2006. — Vol. 104. — P. 570-587.
21. Vane J.R., Botting R. Inflammation and the mechanism of action of antiinflammatory drugs // *FASEB J.* — 1987. — Vol. 1. — P. 89-96.
22. Netter, P., Lopicque, F., Bannwarth, B. et al. Diffusion of intramuscular administered ketoprofen into the cerebrospinal fluid // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 29. — P. 319-321.
23. Mauleón D., Artigas R., García M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen // *Drugs.* — 1996. — Vol. 52. — P. 24-46.
24. Cabré F., Fernández M.F., Calvo L. et al. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of S(+)- ketoprofen in vivo // *J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 3-10.
25. Gay C., Planas E., Donado M. et al. Analgesic effect of low doses of dexketoprofen in the dental pain model: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Drug Invest.* — 1996. — Vol. 11. — P. 320-330.
26. Ezcurdia M., Cartejoso F.J., Lanzón R. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea // *J. Clin. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 38 (Suppl. 12). — P. 55-64.
27. Hanna M.H., Elliott K.M., Stuart-Taylor M.E., Roberts D. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 55. — P. 126-133.

I.I.Лісний, В.І.Черній, І.Р.Малиш. Порівняння анагетичного ефекту декскетпрофену і омнопону у хірургічних хворих відділення інтенсивної терапії. Київ, Донецьк, Україна.

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

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

I.I.Lisnyy, V.I.Chernyy, I.R.Malish. Dexketoprofen vs. omnopon comparison of analgesic effect at surgical patients in intensive care unit. Kyiv, Donetsk, Ukraine.

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

The goal of this study was evaluate effectiveness and safety of administration of dexketoprofen and opioid analgesic omnopon for pain relief at surgical patients in intensive care unit. Authors provided randomized double blind study in 42 patients, which were in intensive care unit after surgery procedures. The group 1 received dexketoprofen and group 2 — omnopon. The pain and sedation levels were assessed using VAS and Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), we studied rescue dose of opioid, the level of glucose and cortisol in plasma. The results of the study showed that dexketoprofen 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 dexketoprofen group at 3 day than in omnopon group. The plasma cortisol level was more stabile in group 1 then in group 2.

Надійшла до редакції 20.10.2010 р.