

УДК 615.21-08-039.35

И.И.Лесной

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРЕКОКСИБА НАТРИЯ ДЛЯ АНАЛГЕЗИИ НЕ НАРУШАЕТ КАЧЕСТВО СНА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Национальный институт рака, Киев

Цель исследования – сравнить влияние на качество сна парекоксиба натрия и омнопона при использовании их для послеоперационного обезболивания у хирургических больных в отделении интенсивной терапии. **Материалы и методы.** Исследование проведено на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии клинической больницы скорой медицинской помощи г. Киева в период с 01.01.2007 г. по 01.01.2008 г. В исследование было включено 42 больных, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии после различных хирургических вмешательств. Двойным слепым методом больные были рандомизированы на две группы: для послеоперационного обезболивания в одной группе (n=21) больные получали парекоксиб натрия в дозе 40 мг/м² 2 раза в сутки, во второй (n=21) – омнопон 2% в дозе 1 мл 3–4 раза в сутки. Качество сна оценивали по 5-балльной шкале, интенсивность боли – по визуально-аналоговой шкале, состояние когнитивной функции – по шкале MMSE. Содержание мочевины и мелатонина в плазме изучали общепринятыми методами. **Результаты.** Больные, которые получали для послеоперационного обезболивания парекоксиб натрия, имели уровень послеоперационной боли сопоставимый с таковым в группе пациентов, получавших омнопон. Качество сна было также сопоставимо в обеих группах. Средняя оценка по шкале MMSE достоверно не отличалась в группах. Содержание мелатонина в плазме крови у больных, которые получали парекоксиб натрия, достоверно было выше по сравнению с пациентами, которые получали омнопон для анальгезии в 24:00 (p=0,0008) и в 04:00 (p=0,0036). Уровень мочевины в плазме по окончании третьих суток был достоверно ниже у больных в группе парекоксиба натрия по сравнению с группой больных, получавших омнопон (p=0,0045). **Выводы.** Использование парекоксиба натрия для анальгезии у хирургических больных в отделении интенсивной терапии не нарушало секрецию мелатонина, не увеличивало уровень мочевины в плазме, не влияло на качество сна и не вызывало нарушение когнитивной функции в течение первых трех суток послеоперационного периода.

Ключевые слова: сон, мелатонин, мочевина, когнитивная дисфункция.

Расстройство сна у больных в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в настоящее время является предметом дискуссии и остается до конца не решенной проблемой [1]. Считается, что депривация сна может способствовать развитию возбуждения и депрессии после выписки из стационара [2]. При проведении полисомнографии установлено, что у больных, у которых использовали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), имела место глубокая фрагментация сна с частыми пробуждениями [3].

В настоящее время методики анальгезии и седации послеоперационных больных предусматривают использование большое количество различных комбинаций препаратов, обладающих гипнотическим (пропофол, тиопентал натрия, этиomidат, оксифутират натрия, кетамин), анксиолитическим, транквилизирующим (бензодиазепины, бутирофеноны) и анальгетическим действием (опиатные анальгетики, неопиатные анальгетики центрального действия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют какие-либо достоверные доказательства преимуществ какой-либо комбинации упомянутых препаратов. Наоборот, чем большее количество медикаментозных препаратов используют для анальгезии и седации, тем больше нежелательных побочных эффектов (влияние на дыхание, кровообращение, функцию выделительных органов), обусловленных особенностями метаболизма каждого из препаратов и их совместного действия.

Для седации у больных в ОИТ до настоящего времени продолжают рутинно использовать одномоментную (однократное внутримышечное введение) или продленную внутривенную инфузию седативных препаратов с риском развития чрезмерной седации, нарушения адаптационно-компенсаторных реакций автономной нервной системы и задержки с отлучением от респиратора [5], что неизбежно влечет за собой увеличение продолжительности лечения больных в ОИТ. С другой стороны, использование у таких

больных седативных препаратов в низких дозах может приводить к недостаточной седации, фрагментации и депривации сна [6].

Глубокая седация с использованием седативных препаратов не обязательно означает, что больной хорошо спит. Например, бензодиазепины уменьшают время засыпания, снижают частоту пробуждения, увеличивают продолжительность сна, а также эффективность сна (соотношение продолжительности сна и времени нахождения в постели). С другой стороны, они значительно снижают медленную фазу сна (slow-wave sleep – SWS) и REM-фазу сна (REM), а в высоких дозах – снижают амплитуду ЭЭГ [6–8]. Бензодиазепины могут значительно изменять эффект SWS [9, 10]. В настоящее время эффекты бензодиазепинов и опиоидов в отношении сна у больных в ОИТ до конца еще не изучены. Установлено, что опиоиды могут подавлять глубокий сон и REM-фазу сна, а также увеличивать частоту пробуждения и 1-ю стадию сна [2].

Другой группой препаратов, которые используют в ОИТ для анальгезии, являются НПВП и особенно группа селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Их роль в расстройстве сна при использовании в послеоперационном периоде еще не исследована.

Цель исследования – сравнить влияние на качество сна и состояние когнитивной функции при использовании для анальгезии селективного НПВП – парекоксиба натрия и опиоидного анальгетика – омнопона у хирургических больных в отделении интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Киева в период с 01.01.2007 г. по 01.01.2008 г. В исследование было включено 42 больных, которые находились на лечении в ОИТ после различных хирургических вмешательств.

Критериями исключения из исследования были: известная аллергия на НПВП, почечная или печеночная недостаточность, наличие в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, алкоголизма или наркомании. В исследование включали больных, которые в зависимости от тяжести основного заболевания должны были находиться в отделении интенсивной терапии не менее 24 часов.

Двойным слепым блоковым методом больные были рандомизированы на две группы: для

послеоперационного обезболивания в одной группе (n=21) больные получали парекоксиб натрия в дозе 40 мг в/м 2 раза в сутки, во второй (n=21) – омнопон 2% в дозе 1 мл 3–4 раза в сутки. Характеристика групп больных, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Не установлено статистически достоверных различий между группами по среднему возрасту, соотношению полов, продолжительности ИВЛ и лечения в ОИТ. Один больной в группе Гр.П был исключен из исследования из-за раннего перевода из ОИТ в общую палату.

Данные о характере основного заболевания приведены в табл.2.

Для оценки сохранности циркадного ритма сна у больных проводили исследование содержания уровня мелатонина в плазме. Образцы крови забирали в соответствии с его циркадным ритмом секреции в 24:00 и 04:00 через 3 суток нахождения больных в ОИТ. После центрифугирования крови образцы плазмы разливали в пробирки и маркировали. Образцы хранили в морозильной камере при температуре не выше -20 °С. Повторное размораживание образцов плазмы не допускалось. Анализ содержания мелатонина в образцах плазмы был выполнен в лаборатории Института педиатрии, акушерства и гинекологии (Киев). Для определения уровня мелатонина в плазме были использованы наборы Melatonin Plasma RIA (Biosource, Германия). Согласно инструкции фирмы-производителя нормальное содержание мелатонина в плазме в дневное время составляет 0,5–15 пг/мл.

В различных исследованиях показано, что депривация сна индуцирует катаболическое состояние. В работе Scrimshaw N.S. [11] установлено, что у больных с депривацией сна увеличивалась экскреция азота с развитием катаболического состояния. Другими авторами [12] показано, что депривация сна у здоровых людей в течение 72 ч вызывала 3-кратное повышение уровня мочевины в конце периода депривации. Учитывая приведенные данные и предположение о развитии катаболического состояния у

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Группа	М/Ж	Возраст, лет	Продолжительность ИВЛ, ч	Продолжительность лечения в ОИТ, ч
Гр. П (n=20)	15 ¹ /5 ²	35,7±11	9±1,0 ¹ (15 больных/71%) ²	44±26,8
Гр. О (n=21)	15 ¹ /6 ²	33,2±13	10,8±11,1 ¹ (15 больных/71%) ²	37±23
	¹ p=1,000 ² p=1,000	p=0,2444	p=0,3245 ¹ p=1,000 ²	p=0,2353

Примечание * – по критерию Фишера; ** – по критерию Манна–Уитни.

Таблиця 2. Розподілення хворих в групах в залежності від основного захворювання

Діагноз	Гр.П	Гр.О
Закрита травма живота без скелетної травми	6	6
Закрита травма живота в поєднанні со скелетної травмою	11	11
Проникаючі пошкодження грудної і/або брюшної порожнини	4	3
Всього	21	21

всех больных проводили определение уровня мочевины в плазме. Забор крови для анализа осуществляли 1 раз в сутки в 8:00 утра.

Субъективную оценку качества сна проводили у всех больных утром в 8:00 по произвольной 5-балльной шкале, где 1 балл – самый плохой сон, а 5 баллов – отличный сон.

Уровень послеоперационного обезболивания оценивали по визуально-аналоговой 10-балльной шкале (ВАШ) боли.

Для оценки когнитивных нарушений использовали Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [13]. Этот тест обладает достаточно высокой специфичностью. Результаты теста интерпретируют следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения, 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности.

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности,

0–10 баллов – тяжелая деменция.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., 2008). Оценку распределения непрерывных данных в группах проводили путем построения диаграмм распределения, а также с использованием критерия

Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что 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 (95% ДИ), стандартного отклонения, медианы и квадратичного размаха (диапазон между 25 и 75 процентилем). Сравнение между группами количественных показателей проводили с

использованием критерия Манна-Уитна, качественных – с использованием двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании уровня боли установлено, что у больных в Гр.П оценка по ВАШ составляла до $(4,3 \pm 2,8)$ балла в первые сутки в 14:00, а на вторые сутки в 8:00 отмечена максимальная интенсивность до $(4,6 \pm 2,4)$ балла с последующим снижением к окончанию периода наблюдения до $(2,9 \pm 2,7)$ балла (95% ДИ: $-0,2-3,9$) (рис. 1).

У больных в Гр.О отмечена тенденция к повышению уровня боли до $(3,3 \pm 2,7)$ балла в 14:00 в первые сутки и до $(3,5 \pm 1,8)$ балла – в 08:00 на вторые сутки с последующим снижением на третьи сутки до $(1,8 \pm 1,9)$ балла.

У больных Гр.П в первые сутки 5 (25%) больным потребовалось для дополнительной аналгезии введение омнопона в дозе 10 мг 2 раза в сутки, а на вторые сутки – 4 (20%). Больные в Гр.О для послеоперационной аналгезии получали омнопон в дозе 10 мг 4 раза в сутки. Из-за недостаточной аналгезии у 6 (28%) больных в первые сутки потребовалось дополнительное обезбоживание омнопоном

($p=1,000$ при сравнении с Гр.П) и у 2 (9,5%) – на вторые сутки ($p=0,6662$ при сравнении с Гр.П по критерию Фишера). Достоверных различий в количестве больных, у которых требовалось дополнительное обезбоживание, между группами не выявлено. На 3-и сутки наблюдения необходимости в дополнительном обезболивании не было ни

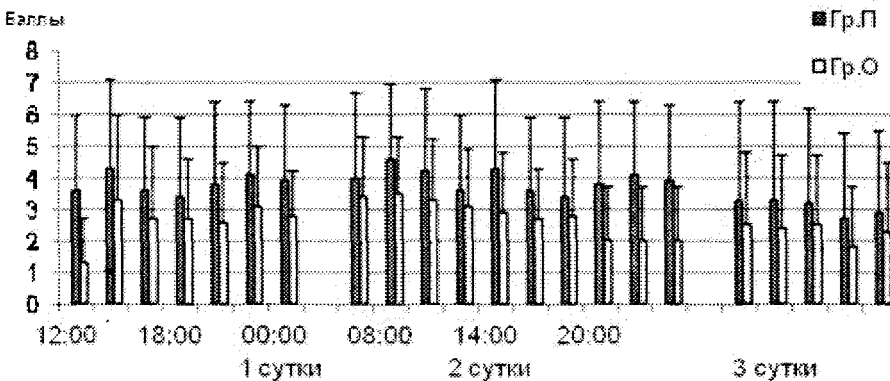


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в течение 3 суток лечения в ОИТ

в одной из групп исследования.

Уровень мочевины в плазме (рис. 2) у больных Гр.П в первые сутки составил $(7,2 \pm 1,9)$ ммоль/л (95% ДИ: 1,4–2,8) и имел тенденцию к снижению к окончанию 3-х суток до $(6,8 \pm 1,8)$ ммоль/л (95% ДИ: 1,2–2,2; $p=0,1004$, критерий Уилкоксона). У больных в Гр.О наблюдали повышение уровня мочевины с $(7,6 \pm 1,5)$ ммоль/л (95% ДИ: 1,2–2,2) до $(8,1 \pm 1,8)$ ммоль/л (95% ДИ: 7,3–8,9) к окончанию 3-х суток наблюдения ($p=0,3051$, критерий Уилкоксона). При сравнении Гр.П и Гр.О в первые сутки не установлено достоверных различий в уровне мочевины в плазме ($p=0,0993$, U-критерий Манна–Уитни). При анализе этого показателя через 3 суток установлены статистически достоверные различия между группами ($p=0,0045$, U-критерий Манна–Уитни).

У больных Гр.П качество сна (рис. 3) в 1-е сутки составило $(3,5 \pm 1,3)$ балла (95% ДИ: 2,9–4,0), а на 3-и сутки – $(3,8 \pm 1,1)$ балла (95% ДИ: 3,3–4,3, $p=0,2205$, критерий Уилкоксона). У больных в Гр.О этот показатель составил $(3,9 \pm 0,8)$ балла (95% ДИ: 3,5–4,4) и $(4,1 \pm 0,7)$ балла (95% ДИ: 3,6–4,5) соответственно ($p=0,5754$, критерий Уилкоксона). При сравнении в первые и на третьи сутки не

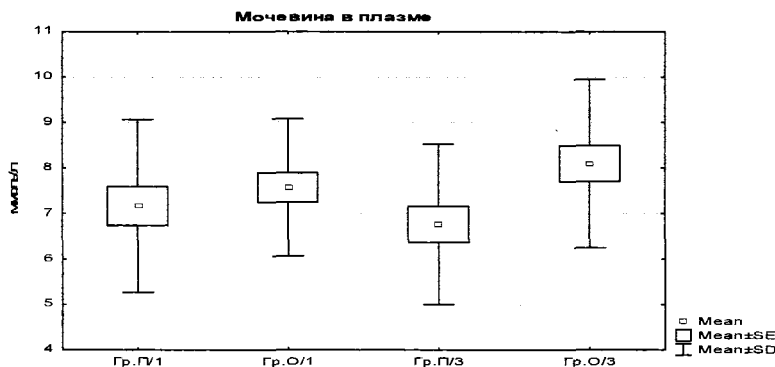


Рис. 2. Динамика уровня мочевины в плазме в первые (Гр.П/1 и Гр.О/1) и на третьи (Гр.П/3 и Гр.О/3) сутки наблюдения

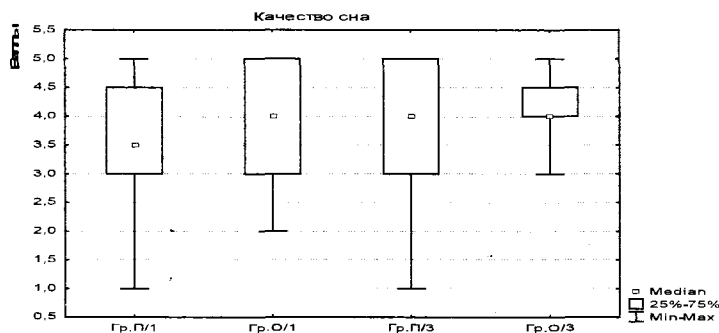


Рис. 3. Динамика качества сна в первые (Гр.П/1 и Гр.П/1) и на третьи (Гр.П/3 и Гр.О/3) сутки наблюдения

установлено достоверных различий между группами ($p=0,6759$ и $p=0,6811$ соответственно, U-критерий Манна–Уитни).

При исследовании оценки по шкале MMSE (рис. 4) у больных в послеоперационном периоде установлено, что в Гр.П этот показатель в первые сутки составил $(27,7 \pm 1,9)$ балла (95% ДИ: 26,6–28,8), а на 3-и сутки – $(29,0 \pm 1,6)$ балла (95% ДИ: 28,2–29,7, $p=0,8589$, критерий Уилкоксона). У больных в Гр.О – соответственно $(27,6 \pm 2,5)$ балла (95% ДИ: 26,4–28,8) и $(28 \pm 1,8)$ балла (95% ДИ: 26,7–29,3, $p=0,6784$, критерий Уилкоксона). При анализе оценки по шкале MMSE не установлено достоверных статистических различий между группами в первые сутки ($p=0,9097$) и через 3 суток наблюдения ($p=0,0905$, U-критерий Манна–Уитни).

У больных в Гр.П содержание мелатонина в плазме (рис. 5) на третьи сутки в 24:00 составило $(319,2 \pm 402,3)$ нмоль/л (95% ДИ: 96,4–542,0); $227,0$ [72,3–319,2] и снизилось к 04:00 часам наблюдения до $(156,0 \pm 133,3)$ нмоль/л (95% ДИ: 82,1–229,8); $156,0$ [41,5–160,1], $p=0,0146$, критерий Уилкоксона). У больных в Гр.О содержание мелатонина в плазме на третьи сутки наблюдения было низким в 24:00 – $(62,3 \pm 67,3)$ пг/мл (95% ДИ: 26,4–98,2); $58,2$ [15,6–64,8] с тенденцией к снижению к 04:00 до $(57,9 \pm 65,7)$ пг/мл (95% ДИ: 22,9–92,9); $54,5$ [19,1–82,1], $p=0,2343$, критерий Уилкоксона). При сравнении содержания мелатонина в плазме в Гр.П и Гр.О в 24:00 и 04:00 выявлены статистически достоверные различия ($p=0,0008$ и $p=0,0036$ соответственно, U-критерий Манна–Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что продолжительность лечения больных обеих групп в ОИТ достоверно не отличалась, то есть выбор препарата не влиял на продолжительность нахождения больных в ОИТ. Продолжительность ИВЛ у больных в Гр.П была меньше по сравнению с Гр.О, хотя статистически достоверных различий не установлено. Уровень боли в Гр.П был несколько выше, но различия не были статистически значимыми. Считается, что одной из причин депривации сна у больных в ОИТ может быть неадекватное обезбоживание. В нашем исследовании качество сна достоверно не отличалось в группах, поэтому можно предположить, что этот фактор не оказывал влияние на сон. Учитывая, что методика определения качества сна является субъективной, дальнейшие исследования

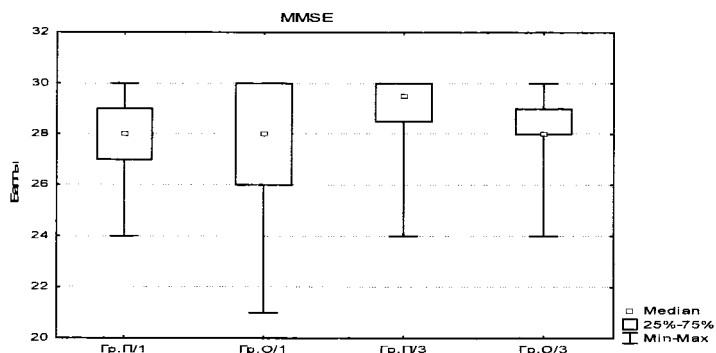


График 4. Изменение показателей MMSE у больных в группах Gr.П и Gr.О в первые (Gr.П/1 и Gr.О/1) и третьи (Gr.П/3 и Gr.О/3) сутки наблюдения.

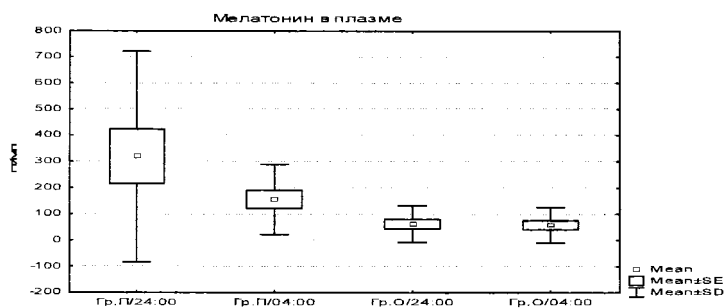


График 5. Динамика содержания мелатонина в плазме в 24:00 (Gr.П/М1 и Gr.О/М1) и 04:00 (Gr.П/М2 и Gr.О/М2).

позволили выявить наличие нарушения сна у больных в ОИТ при использовании анальгетиков с различным механизмом действия. Так, в нашем исследовании установлено, что уровень мочевины в плазме (как один из предлагаемых критериев наличия депривации сна) у больных в Gr.О достоверно был выше спустя через трое суток нахождения в ОИТ, что могло косвенно свидетельствовать о наличии депривации сна у больных этой группы. Считается, что уровень содержания мочевины в плазме возрастает у больных с нарушением сна. Причиной этого является тот факт, что у таких больных в ночное время процессы катаболизма начинают преобладать над процессами анаболизма. В норме во время ночного сна происходит усиление процесса анаболизма с увеличением синтеза белка в организме [15, 18]. При депривации сна этот процесс нарушается.

Другим подтверждением наличия депривации сна в нашем исследовании было изменение уровня мелатонина в плазме. У больных, которые получали для анальгезии омнопон, содержание мелатонина в плазме уже в 24:00 было значительно ниже нормы для ночного времени и продолжало снижаться к 04:00, тогда как у больных, которые получали

парексиксид натрия, этот показатель был в пределах нормы в 24:00, но с тенденцией к снижению в 04:00 до уровня в пределах нормы.

Наши результаты согласуются с данными Mundigler G. [25], который наблюдал нарушение циркадного ритма секреции мелатонина у тяжелых больных с сепсисом в ОИТ. Другими авторами [26] исследовано содержание в моче метаболита мелатонина – 6-sulphatoxymelatonin (6-SMT) в течение 24 ч. Они обнаружили, что экскреция 6-SMT была нарушена у всех больных, у большинства из них не наблюдалось ее ночного подъема. Установлено, что нарушение секреции мелатонина способствовало быстрой утомляемости больных и слабой кооперации с медперсоналом во время раннего восстановительного периода. Предполагается, что причиной нарушения сна у больных в ОИТ является нарушение “биологических часов” или “биологических ритмов” организма. В другом исследовании [27] сделано предположение, что нарушение ритма секреции мелатонина у больных, находящихся в ОИТ, способствует не только нарушению механизмов сна, но и развитию делирия и когнитивной дисфункции, особенно у больных, которые находятся на вспомогательном дыхании [28, 29].

В нашем исследовании не выявлено достоверных отличий между группами относительно нарушения когнитивной функции. Возможной причиной этого могут быть небольшие по численности группы исследования, что не позволило выявить такие различия. С другой стороны, возможно, к окончанию третьих суток у данной категории больных при использовании обоих исследуемых препаратов не успевают развиваться статистически значимые изменения в когнитивной функции. С учетом результатов более точных методов исследования (в большей степени – уровня мелатонина в плазме и в меньшей – уровня мочевины в плазме), можно предположить, что у хирургических больных в ОИТ к третьим суткам начинают развиваться признаки депривации сна, не наблюдаемые клинически, которые при более длительном наблюдении могут проявиться клинически.

Учитывая, что опиоидные анальгетики могут нарушать структуру сна и, как следствие, – качество сна, возможно, мы это и наблюдали при исследовании уровня мочевины и мелатонина. Данных о том, что НПВП могут нарушать сон, в доступной литературе найти не удалось. В исследованиях Chen Z. и Orr M. показано, что ЦОГ-2 вовлекается в синтез как сон-промотирующего простагландина D₂, так и

сонингибирующего простагландина E_2 . PGE_2 тормозит продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1) [14, 15]. ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО) и их рецепторы имеются в головном мозге. В исследованиях на крысах установлен дневной ритм продукции ИЛ-1мРНК и ФНОмРНК и их протеинов в мозге [16–18]. Наивысший их уровень коррелирует с началом светового периода (у крыс – дневное время), когда NREMS является максимальным. После депривации сна уровни ИЛ-1мРНК и ФНОмРНК увеличиваются в мозге [19]. Стимуляция синтеза ИЛ-1 и ФНО также стимулирует развитие NREMS фазы сна. Инактивация или ИЛ-1, или ФНО снижает спонтанное развитие NREMS фазы сна. Например, анти-ИЛ-1 или анти-ФНО-антитела или ИЛ-1- или ФНО-растворимые рецепторы тормозят спонтанный сон [20]. Эндогенные субстанции, которые тормозят действие ИЛ-1 (α -меланоцит-стимулирующий гормон), тормозят спонтанный сон [24]. Имеется достаточно данных, которые позволяют сделать заключение, что такие цитокины, как ФНО- α или ИЛ-1 β , вовлекаются в физиологическую регуляцию сна. Более того, возможно, что быстрая утомляемость при определенных патологиях связана с гиперэкспрессией этих цитокинов. Например, синдром хронической усталости напрямую связан со снижением уровня ФНО [21].

Рофекоксиб, ингибитор ЦОГ-2, обладает хорошей пенетрацией в ЦНС после перорального введения и может напрямую тормозить ЦОГ-2 в ЦНС помимо его периферического действия [22]. Тканевое и периферическое повреждение нервов приводит к локальной воспалительной реакции, сопровождаемой увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β и ИЛ-6 [23]. Повышенное содержание ИЛ-1 β в ЦНС также может приводить к продукции ЦОГ-2 нейронами в головном и спинном мозге и к дальнейшему синтезу PGE_2 [24]. Использование для анальгезии ингибиторов ЦОГ-2 (в нашем исследовании – парекоксиба натрия) через систему цитокинов может оказывать антидепривационный эффект на сон. В нашем исследовании сохранение циркадной секреции мелатонина и нормализацию уровня мочевины в плазме, очевидно, может объяснить положительный эффект ингибиторов ЦОГ-2 на сохранение структуры сна.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у хирургических больных в ОИТ анальгетики с различным механизмом действия могут вызывать нарушения сна. В течение трех суток пребывания в ОИТ нарушения сна можно выявить только при более глубоком исследовании, а именно при определении уровня мелатонина в плазме и использовании других методов. Оценка субъективного

показателя сна по шкале качества сна не всегда может выявить нарушение сна у больных. Парекоксиб натрия в меньшей степени влияет на нарушение сна у больных в ОИТ по сравнению с опиоидом, в частности, он не снижает уровень мелатонина в плазме и не увеличивает уровень мочевины в плазме. Это дает основание предположить, что НПВП не вызывают нарушения сна у хирургических больных в ОИТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parthasarathy S., Tobin M.J. (2004) Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 30: 197-206.
2. Bourne R.S., Mills G.H. (2004) Sleep deprivation in critically ill patients-pharmacological consideration. *Anesthesia*, 59: 374-84.
3. Drouot X., Cabello B., d'Ortho M.P. (2008) Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev*, 12: 391-403.
4. Mistraletti G., Carloni E., Cigada M., Zambrelli E. (2008) Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*, 74: 329-333.
5. Kaplan J., Fredrickson P.A., Renaux S.A., et al. (1993) Theophylline effect on sleep in normal subjects. *Chest*, 103: 193-95.
6. Payen J.F., Chanques G., Maniz J., et al. (2007) Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*, 106: 687-695.
7. Jones J., Hoggart B., Whitley J., et al. (1979) What the patients say: a study of reactions to an intensive care unit. *Intensive Care Med*, 5: 89-92.
8. Hamill-Ruth R.J., Marohn L. (1999) Evaluation of pain in the critically ill patient. *Crit Care Clin*, 15: 35-54.
9. Fraser G.L., Riker R.R. (2007) Sedation and analgesia in the critically ill adult. *Curr Opin Anaesthesiol*, 20: 119-123.
10. Puntillo K.A. (2001) Patients perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care*, 10: 238-251.
11. Scrimshaw N.S., Habicht J.P., Pellet P. et al. (1966) Effects of sleep deprivation and reversal of diurnal activity on protein metabolism of young men. *Am J Clin Nutr*, 19: 313-319.
12. Kant G.J., Genser S.G., Thorne D.R., et al. (1984) Effects of 72 hour sleep deprivation on urinary cortisol and indices of metabolism. *Sleep*, 7(2): 142-146.
13. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of psychiatric research*, 12: 129-138.
14. Chen Z. (1999) Nuclear factor-B-like activity increases in murine cerebral cortex after sleep deprivation. *Am. J. Physiol*, 276: R1812–R1818.
15. Opp M. (1989) Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. *Am. J. Physiol*, 257: R528–R535.
16. Taishi P. (1998) Sleep-associated changes in interleukin-1RNA in the brain. *J. Interferon Cytokine Res*, 18: 793-798.
17. Bredow S. (1997) Diurnal variations of tumor necrosis factor mRNA and -tubulin mRNA in rat brain. *Neuroimmunomodulation*, 4: 84-90.
18. Floyd R.A., Krueger J.M. (1997) Diurnal variation of TNF in the rat brain. *Neuroreport*, 8: 915-918.
19. Nguyen K.T. (1998) Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 protein in the rat. *J. Neurosci*, 18: 2239-2246.
20. Krueger J.M., Majda J.A. (1994) Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation. *Crit. Rev. Immunol*, 14: 355-379.
21. Moss R.B. (1999) TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Immunol*, 19: 314-316.
22. Buvanendran A., Kroin J.S., Tuman K.J., et al. (2005) Cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in humans: Single and multiple oral drug administration. *Anesth Analg*, 100: 1320-4.

23. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. (1995) Immune activation: the role of proinflammatory cytokines in inflammation, illness responses, and pathological pain states. *Pain*, 63: 289–302.
24. Samad T.A., Moore K.A., Sapirstein A., et al. (2001) Interleukin-1-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 410: 471–5.
25. Mundigler G., Delle-Karh G., Koreny M. et al. (2002) Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 30: 536–40.
26. Shilo L., Dagan Y., Smorjick Y. (1999) Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern. *Am. J. Med. Sci.*, 317: 278–281.
27. Miyazaki T., Kuwano H., Kato H., et al. (2003) Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy. *Surgery*, 133: 662–668.
28. Olofsson K., Alling C., Lundberg D., Malmros C. (2003) Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 48: 679–684.
29. Frisk U., Olsson J., Nylen P., Hahn R.G. (2004) Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit. *Clin. Sci. (Lond)*, 107: 47–53.

І.І.Лісний

ВИКОРИСТАННЯ ПАРЕКОКСИБУ НАТРІУ ДЛЯ АНАЛГЕЗІЇ НЕ ПОРУШУЄ ЯКІСТЬ СНУ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Національний інститут раку, Київ

Мета дослідження – порівняти вплив на якість сну парекоксибу натрію та омнопону при використанні їх для післяопераційного знеболювання у хірургічних хворих у відділенні інтенсивної терапії. **Матеріали та методи.**

Дослідження проведено на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Києва у період з 01.01.2007 р. по 01.01.2008 р. У дослідження було включено 42 хворих, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії після різних хірургічних втручань. Подвійним сліпим методом хворих рандомізовано на дві групи: для післяопераційного знеболювання в одній групі (n=21) хворі отримували парекоксид натрію в дозі 40 мг/м двічі на добу, в іншій (n=21) – омнопон 2% у дозі 1 мл 3–4 рази на добу. Якість сну оцінювали за 5-бальною шкалою, інтенсивність болю – за візуально-аналоговою калою, стан когнітивної функції – за шкалою MMSE. Вміст сечовини та мелатоніну в плазмі крові вивчали загальноприйнятими методами. **Результати.** Хворі, які отримували для післяопераційного знеболювання парекоксид натрію, мали рівень післяопераційного болю, порівняний з таким у групі омнопону. Якість сну також була порівнянною в обох групах. Рівень MMSE достовірно не відрізнявся у групах. Вміст мелатоніну в плазмі крові хворих, які отримували парекоксид натрію, достовірно був вищим порівняно з групою пацієнтів, яка отримувала омнопон о 24:00 (p=0,0008) та о 04:00 (p=0,0036). Рівень сечовини в плазмі по закінченні 3-ї доби був достовірно нижчим у групі парекоксибу натрію, ніж у групі хворих, які отримували омнопон (p=0,0045). **Висновки.** Використання парекоксибу натрію для анальгезії у хірургічних хворих у відділенні інтенсивної терапії не порушувало секрецію мелатоніну, не збільшувало рівень сечовини у плазмі, не впливало на якість сну та не спричиняло порушення когнітивної функції протягом перших 3 діб післяопераційного періоду.

Ключові слова: сон, мелатонін, сечовина, когнітивна дисфункція.

I.I.Lisnyy

THE ADMINISTRATION OF PARECOXIB SODIUM FOR ANALGESIA DIDN'T DISTURB THE QUALITY OF SLEEP IN SURGICAL PATIENTS IN ICU

The goal of the study – compare the influence of administration the parecoxib sodium and omnopon on the quality of sleep in patients in ICU. **The material and methods.** By double blind method patients were randomized on two groups on 21 persons: patients in group (Gr.P) for analgesia have got Parecoxib sodium 40 mg two times a day. In group (Gr.O) for analgesia was used omnopon 20 mg i.m. 3–4 times a days. The quality of sleep on 5 scale, estimation of the cognitive function on scale MMSE, plasma levels of melatonin and urea were estimated. The results. It was shown that in patients, which have got Parecoxib sodium for analgesia in Gr.P the quality of sleep and the level of MMSE were similar as in Gr.O. But plasma level of the melatonin was significantly higher (p=0,0008) at 24:00 p.m. and at 04:00 a.m. (p=0,0036) and urea in plasma was lower in contrast with Gr.O (p=0,0045). **The conclusions.** The administration of selective COX-2 inhibitor Parecoxib sodium in dose 40 mg 2 times a day for postoperative analgesia didn't disturber the sleep quality, preserved the melatonin and urea plasma level. The cognitive function didn't differ between study groups.

Keywords: sleep, melatonin, urea, cognitive dysfunction.