บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

Analgesia Nociception Index: การทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์

ปรก เหล่าสุวรรณ์
ฝ่ายวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย

Analgesia Nociception Index: an Evidence-Based Review

Prok Laosuwan
Department of Anesthesiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society and Faculty of Medicine, Chulalongkorn University Bangkok 10330 Thailand

ปัจจุบันเครื่องมือเพื่อใช้ในการตรวจวัดระดับความปวดอย่างเป็นรูปธรรมโดยเฉพาะขณะที่ผู้ป่วยหมดสติหรือได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปถูกพัฒนาขึ้นมา เพื่อหวังว่าทำให้วิสัญญีแพทย์สามารถประยุกต์ใช้และสามารถปรับยาระงับปวดได้อย่างเหมาะสมซึ่งจะทำให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยมากที่สุด เนื่องจากแม้ขณะผู้ป่วยได้รับการวางยาสลบร่างกายจะไม่สามารถบอกความปวดได้ก็ตาม แต่กระบวนการของความปวด nociception ยังคงเกิดขึ้นและให้ผลตอบสนองแก่ร่างกายได้ Analgesia Nociception Index (ANI) เป็นเครื่องมือตรวจวัดที่แบบไม่รุกล้ำที่แสดงคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 100 เพื่อบอกจำนวนของกระแสหรือสมดุลของระบบประสาทพาราซิมพาเธติคกับซิมพาเธติค จากการศึกษาส่วนใหญ่ที่มีอยู่ในปัจจุบัน พบว่าเครื่องตรวจวัด ANI อาจจะช่วยลดการใช้ยาระงับปวดในกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นลงได้ และค่า ANI ยังสัมพันธ์กับการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติได้ค่อนข้างไวกว่าการดูจากชีพจรหรือความดันเลือดตามแบบเดิม อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่สามารถแสดงให้เห็นผลรวมได้อย่างชัดเจนว่า การใช้เครื่องตรวจวัด ANI นี้ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกหลังผ่าตัดดีกว่าเดิม เช่น คะแนนความปวดหลังผ่าตัดลดลง หรือ ผลข้างเคียงจากยาแก้ปวดน้อยลง ทั้งนี้ผู้ใช้ควรจะมีความรู้เรื่องข้อจำกัดของการใช้เครื่องมือและปัจจัยรบกวนของการแสดงผลเพื่อการใช้เครื่องมือที่แม่นยำและปลอดภัย

The aims of general anesthesia consisted of unconsciousness, immobility and analgesia. One of the main analgesic drugs is opioids which are usually titrated by clinical surrogates of nociception and experiences of health care providers. The under-dosage or over-dosage of intraoperative analgesia could occur, resulting in nausea, vomiting, respiratory depression and opioid-induced hyperalgesia. Nociception is not a subjective feeling but the whole physiological process of nociceptive stimuli. The new non-invasive objective tools, Analgesia Nociception Index (ANI), has been developed to achieve objective pain assessment during intraoperative or patients who unable to communicate. ANI measures heart rate variability from EKG monitoring. The results are continuously showed as a number from 0 to 100 through spectral analysis. The number indicates the balance between parasympathetic and sympathetic outflows. Most of studies exhibited favorable results in patients under anesthesia in terms of decreased dose of intraoperative opioids and good correlation with hemodynamic reactivity. However, the overall expected benefits including better postoperative pain scores correlation or less undesirable adverse events of opioids were until questionable. There are some limitations of use and confounding factors that might interfere with interpretation.

วิสัญญีสาร 2562; 45(4): 164-70. ● Thai J Anesthesiol 2019; 45(4): 164-70.

Correspondence to: Prok Laosuwan MD, E-mail: prokchula@gmail.com
Received 31 May 2019, Revised 3 Aug 2019, Accepted 3 Aug 2019

บทนำ

การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป คือ การทำให้ผู้ป่วยตกอยู่ในสภาวะต่างๆ พร้อมกัน อันประกอบไปด้วย หมดสติ จำเหตุการณ์ไม่ได้ ไม่รับรู้ความปวด และไม่สามารถขยับได้ในชั่วระยะเวลาหนึ่งด้วยฤทธิ์ของยานอกจากนี้ยังจำเป็นต้องรักษาสภาพทางสรีรวิทยาให้อยู่ในภาวะปกติมากที่สุด[1] ในปัจจุบันนิยมการใช้ยาหลายกลุ่มร่วมกันเพื่อลดปริมาณการใช้ยาแต่ละกลุ่มลง ทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์กันของยาต่างกลุ่ม ทั้งยังช่วยให้ยาออกฤทธิ์ดีขึ้นและลดผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดลง เรียกวิธีนี้ว่า การระงับความรู้สึกแบบสมดุล (balanced general anesthesia หรือ multimodal general anesthesia)[2]

ในปัจจุบัน เครื่องมือเพื่อวัดระดับความลึกของการสลบถูกพัฒนาขึ้นมากและใช้กันอย่างแพร่หลาย ทำให้สามารถตรวจสอบระดับความลึกของการสลบได้ตลอดการผ่าตัดทั้งจากวิธียาดมสลบหรือการให้ยาสลบทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง นอกจากนี้การตรวจสอบระดับความหย่อนของกล้ามเนื้อก็สามารถทำได้เช่นเดียวกัน ทำให้สามารถให้ยาสลบและยาหย่อนกล้ามเนื้อได้อย่างแม่นยำ ในขณะที่การให้ยาระงับปวดระหว่างผ่าตัดมักถูกตัดสินด้วยประสบการณ์ของวิสัญญีแพทย์หรืออาการทางคลินิกอื่นๆ โดยอ้อมเพื่อดูว่ายาระงับปวดเพียงพอหรือไม่ เช่น ชีพจรเต้นเร็วขึ้น ความดันเลือดสูงขึ้น มีเหงื่อออกหรือน้ำตาไหล เป็นต้น[3] ทั้งที่การให้ยาระงับปวดที่เพียงพอมีความสำคัญอย่างมาก เพื่อช่วยป้องกันการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติที่ไม่พึงปรารถนา ป้องกันการจดจำความปวดของสมอง และลดโอกาสการขยับตัวของผู้ป่วยระหว่างผ่าตัด แต่การให้ยาระงับปวดที่มากเกินไปก็อาจนำมาซึ่งผลข้างเคียงต่างๆ และยังสามารถทำให้เกิดภาวะ opioid-induced hyperalgesia ตามมาได้[4] โดยที่เครื่องตรวจติดตามระดับความลึกของการสลบที่รับข้อมูลมาจากคลื่นไฟฟ้าสมองยังคงไม่สามารถแสดงปริมาณหรือระดับความปวดที่เกิดขึ้นได้

อย่างไรก็ตาม nociception ที่เกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการรับความรู้สึกแบบทั่วไปอาจไม่สามารถเรียกได้ว่าเป็น “ความปวด” ได้ เนื่องจาก nociception คือกระบวนการทั้งหมดของระบบประสาทในการรับความรู้สึกจาก noxious stimuli หรือจากภยันตรายต่างๆ ในขณะที่ความปวด คือการรับรู้ข้อมูลของกระบวนการดังกล่าวในขณะที่ผู้ป่วยยังมีสติ[2] nociception ในผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวสามารถกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาผ่านทางระบบประสาทอัตโนมัติ เกิดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเธติค เพิ่มการหลั่งของฮอร์โมนเครียด ได้แก่ catecholamine และ cytokines ต่างๆ มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นชีพจรและความดันเลือด แต่ทั้งนี้ก็ไม่ใช่อาการที่เฉพาะเจาะจงต่อ nociception เพียงอย่างเดียวเช่นกัน

การแปรปรวนของชีพจร (Heart rate variability) และ Analgesia Nociception Index

การแปรปรวนของชีพจร (heart rate variability) คือการวัดการเปลี่ยนแปลงระดับของพาราซิมพาเธติคและซิมพาเธติคที่ออกจากระบบประสาทส่วนกลางไปที่ sinoatrial node ของหัวใจ จากการศึกษาในช่วงแรกในสาขาหทัยวิทยาพบว่า หากมีความผันผวนของการแปรปรวนของชีพจรมากกว่า 0.15 hertz มักสรุปได้ว่า เป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากระบบประสาทพาราซิมพาเธติค ในขณะที่หากมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ในช่วงความถี่ต่ำมักเกิดจากผลของการกระทำร่วมกันระหว่างพาราซิมพาเธติคและซิมพาเธติค[5] แต่ในขณะนั้นยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์ที่เฉพาะเจาะจงระหว่างการแปรปรวนของชีพจรกับความปวดและการระงับปวดในระหว่างผ่าตัดได้อย่างแน่ชัด ต่อมาจึงมีการศึกษาที่สามารถเชื่อได้ว่า ความปวดส่งผลให้มีการลดลงของการแปรปรวนของชีพจรโดยเฉพาะในช่วงความถี่สูง (high frequency power: 0.15-0.5 hertz) ซึ่งบ่งว่ามีการลดลงของ vagal tone ในขณะที่เกิด noxious stimuli ระหว่างผ่าตัด[6,7] จากหลักการนี้จึงได้มีผู้พยายามประยุกต์มาใช้วัดความสมดุลของการระงับปวดหรือ nociception ระหว่างผ่าตัดที่ผู้ป่วยได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปซึ่งเรียกว่า Analgesia Nociception Index (ANI) โดยมีพื้นฐานมาจากการเปลี่ยนแปลงของระยะ R-R interval ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แตกต่างกันไปในแต่ละช่วงเวลาของการหายใจ

หากมีกระแสของระบบประสาทพาราซิมพาเธติคเด่น การตอบสนองเพื่อเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจจะช้าลงในแต่ละรอบของการหายใจ และจะมีการแปรปรวนของ beat to beat oscillation ที่ลดลง แต่เมื่อวิเคราะห์การแปรปรวนของชีพจร (total power of HRV analysis) จะพบว่ามี high-frequency domain (HFnu) เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้เครื่องมือแสดงค่า ANI ที่สูง เรียกว่า respiratory sinus arrhythmia และเมื่อกระแสของระบบประสาทพาราซิมพาเธติคลดลง อิทธิพลของการหายใจที่มีต่อการการตอบสนองนี้ก็จะน้อยลงตามไปด้วยแต่พบว่ามีการแปรปรวนเพิ่มขึ้น แต่ HFnu ลดลง ทำให้ค่า ANI มีค่าน้อยลง[8] เมื่อนำมาเขียนกราฟสามารถหาพื้นที่กราฟความถี่เหล่านี้และนำมาคำนวณเพื่อติดตามดูกระแสการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเธติครวมทั้งสามารถคาดคะเนความสมดุลของระบบประสาทซิมพาเธติคได้ ซึ่งสามารถบ่งบอกถึง hemodynamic reactivity[9]

คณะผู้พัฒนาเครื่องมือนี้จึงพยายามปรับปรุงให้เครื่อง PhysioDoloris monitor หรือพัฒนาต่อมาในชื่อ Analgesia Nociception Index (Mdoloris Medical Systems, Loos, ฝรั่งเศส) ให้มีการกรองความแปรปรวนที่เกิดขึ้นเพื่อพิจารณาเฉพาะส่วนของความถี่สูง (high frequency domain: HFnu) และแสดงค่า ANI จาก 100 ถึง 0 ขึ้นกับปริมาณกระแสของระบบประสาทพาราซิมพาเธติค โดยค่า 100 แสดงว่าพาราซิมพาเธติคมีผลมากหรือมีความเครียดน้อย และ 0 คือมีพาราซิมพาเธติคน้อย และมีระดับความเครียดมาก โดยเครื่องจะคำนวณย้อนหลังแสดงออกมาเป็นผลรวมภายใน 64 วินาที[9] เรียกว่าเป็น gross ANI หรือ instantaneous ANI (ANIi) และคิดย้อนหลัง 120 วินาทีเพื่อแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean ANI; ANIm) บนหน้าจอ

การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

1. เพื่อการปรับยาระงับปวดระหว่างผ่าตัดอย่างเหมาะสม

นับแต่มีการค้นพบยาเฟนทานิลและถูกนำมาใช้เพื่อระงับปวดระหว่างผ่าตัดยิ่งทำให้เกิดหลักการของ opioid-based anesthesia มากขึ้นเนื่องจากมีความปลอดภัยสูงเกี่ยวกับระบบไหลเวียนเลือด[10] อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อความปวดของร่างกายและการตอบสนองต่อยาระงับปวดย่อมแตกต่างกันไปตามแต่ละบุคคลและชนิดของการผ่าตัดนั้นๆ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วในผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป วิสัญญีแพทย์มักสังเกตจากอาการแสดงที่บ่งถึงการตอบสนองของระบบประสาทซิมพาเธติคเท่านั้น เช่น ความดันเลือดสูง ชีพจรเต้นเร็วขึ้น เป็นต้น ซึ่งเป็นอาการแสดงที่ไม่จำเพาะเจาะจง และการไม่มีอาการเหล่านี้ก็อาจไม่ได้หมายถึงร่างกายไม่รับรู้ความปวดเช่นกัน ในขณะที่การให้ยาระงับปวดโดยเฉพาะกลุ่มอนุพันธ์ของฝิ่นที่มากเกินไป อาจนำมาสู่ผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ได้ เช่น ถอดท่อหายใจได้ช้า หรือไม่สามารถถอดท่อหายใจได้ การออกจากห้องพักฟื้นหรือการกลับบ้านได้ช้า อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ เป็นต้น นอกจากนี้อาจนำมาสู่ภาวะ opioid-induced hyperalgesia ได้อีกด้วย[10] จากการศึกษาของ Upton HD และคณะ พบว่าการนำเครื่องตรวจวัด ANI มาใช้ในการผ่าตัดกระดูกสันหลังระดับเอวชนิด dissectomy และ laminectomy โดยรักษาระดับค่า ANI ให้มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ด้วยการเติมยาเฟนทานิล พบว่ากลุ่มที่ใช้เครื่องตรวจวัด ANI เป็นแนวทางนั้นมีคะแนนความปวดที่ห้องพักฟื้นต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ใช้วิจารณญาณและประสบการณ์ของวิสัญญีแพทย์ในการเติมยาเฟนทานิล นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ถูกติดเครื่องตรวจวัด ANI นั้นยังต้องการยาระงับปวดที่ห้องพักฟื้นน้อยกว่า มีอาการคลื่นไส้น้อยกว่า ลดอาการหนาวสั่นได้ แต่ค่าการใช้ยาเฟนทานิลระหว่างผ่าตัดจากการคำนวณที่ effect site (Intraoperative-predicted fentanyl effect-site concentration over time; CeFent) สูงกว่า[11] สอดคล้องกับการศึกษาในการผ่าตัดหลอดเลือดโดยเทียบกับขนาดของยา remifentanil ก็พบว่าเครื่องมือตรวจวัด ANI สามารถช่วยในการปรับยาและลดขนาดการให้ยาลงได้และการระงับความปวดหลังผ่าตัดได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า[12]

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Dundar N[13] ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดเต้านมและได้รับการทำ thoracic paravertebral block ร่วมด้วย แม้จะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เติมยาด้วยการใช้เครื่องตรวจวัด ANI เป็นแนวทางได้รับยา remifentanil น้อยกว่า แต่คะแนนความปวดในห้องพักฟื้นและระยะเวลาที่อยู่ในห้องพักฟื้นไม่ต่างกันกับกลุ่มที่ใช้การสังเกตอาการในการปรับยาส่วนในการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยอ้วนที่มาผ่าตัด bariatric surgery ซึ่งจัดได้ว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อาจบริหารยาแก้ปวดได้ยากเนื่องจากเหตุผลทางเภสัชวิทยา พบว่า การใช้เครื่องตรวจวัด ANI ระหว่างผ่าตัดสามารถลดการใช้ปริมาณยา sufentanil ต่อชั่วโมงได้ แต่ไม่ลดผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน การกดการหายใจ และไม่สามารถลดปริมาณการใช้ยามอร์ฟีนเพื่อการระงับปวดหลังผ่าตัด รวมถึงคะแนนความปวดหลังผ่าตัดที่ 24 ชั่วโมงก็ไม่พบความแตกต่าง[14] ในขณะที่การศึกษาของ Szental JA และคณะพบว่า การนำเครื่องวัด ANI มาใช้เพื่อเป็นแนวทางการเติมยามอร์ฟีนหรือเฟนทานิลระหว่างการผ่าตัดส่องกล้องเพื่อตัดถุงน้ำดี ไม่พบว่าให้ผลการระงับปวดที่ดีกว่ากลุ่มที่สังเกตอาการโดยวิสัญญีแพทย์และจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนนความปวดระดับปานกลางถึงสูงก็ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม[15] ดังนั้นประโยชน์ของเครื่องตรวจวัด ANI ที่แท้จริงอาจจะยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต[16] เนื่องจากพบว่ายาสลบชนิดต่างกัน เช่น sevoflurane -fentanyl กับ propofol- remifentanil อาจส่งผลต่อค่า ANI เนื่องจากฤทธิ์ในการกดการตอบสนองต่อระบบประสาทอัตโนมัติแตกต่างกัน[17] นอกจากนี้เครื่องตรวจวัด ANI ยังสามารถถูกนำมาเพื่อดูระดับการให้ยาแก้ปวดเสริมที่นอกเหนือจากอนุพันธ์ของฝิ่นได้อีกด้วย เช่น dexmeditomidine[18] หรือ ketamine[19] ได้อีกด้วย

2. การทำนายผลการตอบสนองของระบบประสาทอัตโนมัติที่มีต่อระบบไหลเวียนเลือด (Prediction of hemodynamic reactivity)

การตรวจวัด ANI เป็นการแปลผลมาจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยตรง เพื่อประเมินสมดุลระหว่าง nociception และ anti-nociception จึงมีความพยายามศึกษาความสัมพันธ์ของ

ANI กับการตอบสนองต่อสิ่งเร้าระหว่างผ่าตัดและได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป เช่น การศึกษาของ Gruenewald M และคณะ[20] ซึ่งศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วย sevoflurane และ remifentanil พบว่า เมื่อค่าของ ANI เปลี่ยนแปลงตามสิ่งกระตุ้นต่างๆ ได้แก่ ขณะใส่ laryngeal mask หรือการกระตุ้นด้วยด้วยไฟฟ้าเพื่อให้เกิด tetanic stimulation ด้วยไฟฟ้าขนาดต่างกัน พบว่าค่าของ ANI ที่ลดลงสัมพันธ์สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกับอัตราชีพจรและความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นแต่มีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่า และสอดคล้องกับปริมาณการใช้ยา remifentanil ที่เพิ่มขึ้นด้วยสอดคล้องกับการศึกษาของ Sriganesh K และคณะ[21] ซึ่งพบว่า ค่า ANI ต่ำลงผกผันกับชีพจรและความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นขณะทำการ direct laryngoscope และใส่ท่อหายใจในขณะที่จากการศึกษาของ Boselli E และคณะ[22] ซึ่งเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงชีพจรหรือความดันเลือดมากกว่าร้อยละ 20 เทียบระหว่างค่า ANI ที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 55 กับค่า Bisprectral index (BIS) พบว่า ANI สามารถทำนายการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดหรือชีพจรได้ดีกว่า BIS โดยมี sensitivity และ specificity เป็น 88% และ 83% ตามลำดับแต่สัมพันธ์กับ sedation score ไม่ดีนักอย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ใช้ sevoflurane และ fentanyl พบว่า แม้จะเห็นการลดลงของค่า ANI หลังจากมี airway manipulation และหลังจากเริ่มลงมีดผ่าตัด ค่า ANI มีความสามารถในการทำนาย (predictive probability) ที่ค่อนข้างต่ำกว่า (0.59 และ 0.61 ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ใช้วิธีระงับความรู้สึกแบบ total intravenous anesthesia เหมือนการศึกษาอื่นๆ[23] ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กก็มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ค่า ANI โดยเฉพาะ ANIi นั้นมีความไวในการบอกระดับการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดและชีพจร[24] แต่กลุ่มอายุที่แตกต่างกันสามารถส่งผลต่อความสัมพันธ์นี้ได้ด้วย[25] นอกจากนี้ค่า ANI ที่ใช้ทำนายความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนโลหิตนั้น ผู้เสนอว่าการใช้ ΔANI ซึ่งคำนวณจาก (ANI_{1min} - ANI)/([ANI + ANI_{1min}]/2) ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดและชีพจรดีกว่าค่า ANI ปกติ เมื่อ ANI1min คือ ค่าที่วัดได้หลังจากเหตุการณ์นั้นเป็นเวลา 1 นาที[26]

ในทางตรงกันข้าม ความดันเลือดสูงและชีพจรเต้นเร็วอาจเป็นการตอบสนองของร่างกายที่แสดงออกเพราะสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่เพราะถูกกระตุ้นด้วยความปวดเสมอไป ดังนั้นเครื่องตรวจวัด ANI อาจแสดงถึงสาเหตุอื่นที่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาลดความดันเลือดและไม่จำเป็นต้องให้ยาระงับปวดเพิ่มขึ้น[27]

3. การจัดการความปวดในผู้ป่วยที่หอผ่าตัดวิกฤต ห้องพักฟื้น ผู้ป่วยที่มีสติสมบูรณ์

จากการศึกษาในหอผู้ป่วยวิกฤตพบว่า ความปวดมักเป็นสภาวะที่ถูกละเลยทั้งที่ในผู้ป่วยอาจต้องเผชิญกับหัตถการต่างๆ ที่ก่อให้เกิดความปวดได้มากมาย และความปวดเหล่านี้สามารถส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้[28] แม้จะการใช้วิธีวัดความปวดในผู้ป่วยเหล่านี้ เช่น Behavioral Pain Scale (BPS) หรือ critical care pain observation tool (CPOT) แต่มีความแปรปรวนได้ขึ้นกับผู้ประเมิน และไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ[29] จากการศึกษาของ Broucqsault-Dédrie C และคณะ[30] ในผู้ป่วยที่ถูกให้ยานอนหลับและใช้เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าค่า ANI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญขณะพลิกเพื่อเช็ดตัวผู้ป่วยเมื่อเทียบกับก่อนและหลังกิจกรรมนั้น 5 นาที แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยา Norepinephrine หยดทางหลอดเลือดดำอยู่หรือไม่ก็ตาม โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า ANI กับ BPSในขณะที่การศึกษาของ Chanques G และคณะ[31] สนับสนุนว่า ANIi ที่ ≥43 มีค่าNegative-Predictive value ถึง 90% แต่มีค่า sensitivity และ specificity ที่ค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับค่า BPS โดยเฉพาะระหว่างการเปลี่ยนท่าร่างกายผู้ป่วยหรือระหว่างการดูดเสมหะในท่อหายใจ แต่อาจดีกว่าขณะที่ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนผ้าปิดแผล ดังนั้น ANIi ที่ ≥43 จึงอาจเป็นตัวชี้วัดเพื่อแสดงว่าผู้ป่วยไม่มีอาการปวด ในขณะที่ ANIm ไม่สามารถบอกความปวดได้ดีนัก

อย่างไรก็ดี เมื่อเทียบกับเครื่องวัดความปวดหลังผ่าตัดชนิดอื่นขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในห้องพักฟื้น พบว่า เครื่อง variation coefficient of pupillary diameter (VCPD) มีความสัมพันธ์กับคะแนนความปวดแบบ visual analog score ได้สูงกว่าการใช้เครื่องตรวจวัด ANI[32] ตรงข้ามกับการศึกษาที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยมีได้รับการทำแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกขณะที่ยังมีสามารถประเมินความปวดด้วยตนเองได้ พบว่าค่า ANI สามารถตรวจวัดความปวดขณะทำแผลได้โดยมี sensitivity และ specificity เป็นร้อยละ 67 และ 70 ตามลำดับ[33]

ในขณะที่การศึกษาความสัมพันธ์ของค่า ANI ในผู้ป่วยที่แข็งแรงและมีสติสมบูรณ์นั้นพบว่า ANI มีความสัมพันธ์ทางลบที่ไม่ดีนัก (weak negative correlation) กับคะแนนความปวดเมื่ออาสาสมัครถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าไม่ว่าจะดูจากค่า ANIm หรือ ΔANIm ก็ตาม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้อาจจะถูกพิจารณาว่าเป็น underpowered study เนื่องจากชีพจร ความดันเลือด และอัตราการหายใจก็ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน[34] สอดคล้องกับการศึกษาที่ทำให้อาสาสมัครที่มีสติสมบูรณ์อีกกลุ่มหนึ่งพบว่าค่า ANI สัมพันธ์กับคะแนน

ความปวดได้ดีกว่าหากสิ่งกระตุ้นนั้นเป็นความปวดขั้นรุนแรง[35]

นอกจากนี้มีการนำเครื่องตรวจวัด ANI มาใช้เพื่อประเมินผลของการทำ hypnosis ทั้งในอาสาสมัครที่แข็งแรงและระหว่างผ่าตัดร่วมกับการทำ axillary brachial plexus block พบว่า ค่า ANI เพิ่มขึ้นในขณะที่ทำ hypnosis และผู้ป่วยอยู่ในภาวะสบาย[36,37]

4. การจัดการความปวดในผู้ป่วยกลุ่มเด็ก

การศึกษาของ Julien-Marsollier F และคณะเพื่อประเมินการใช้ ANI ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2-12 ปีที่มาเข้ารับการผ่าตัดชนิดต่างๆ พบว่า ค่า ANI ทั้ง 3 ค่า ได้แก่ ANIm, ANIi และ ΔANI สามารถบ่งบอกถึงการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าที่ก่อให้เกิดความปวด เช่นการลงมีดผ่าตัดได้ค่อนข้างดี โดยมีพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ (area under receiver-operating characteristic curves) ประมาณ 0.75 โดยพบว่า ANIi $\leq$ 53, ANIm $\leq$ 56 และ ΔANI $\leq$ -13.3 ตามลำดับ จะพบว่ามีค่า sensitivity ที่ร้อยละ 90 ในทางตรงกันข้าม หากค่า ANI มากกว่า 90 อาจสามารถบอกได้ว่าไม่มีสิ่งเร้าที่ก่อให้เกิดความปวดโดยมี accuracy ถึงร้อยละ 90(38) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่ชี้ให้เห็นว่าค่า ANI < 50 บ่งบอกว่ามีการกระตุ้นจากความปวดทั้งจากการผ่าตัดหรือการทดลองด้วยไฟฟ้าในอาสาสมัครก็ตาม[39,40] เมื่อเทียบกับการใช้เครื่อง skin conductance เพื่อวัดระดับการตอบสนองต่อความปวดระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มเด็ก พบว่า เครื่องตรวจวัด ANI มีความไวต่อสิ่งเร้าความปวดมากกว่า โดยตอบสนองได้ชัดที่สุดหากมีการใช้ยาระงับปวด remifentanil ทางหลอดเลือดดำในขนาดน้อยลง[41] นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มาเข้ารับการทำหัตถการ เช่น การตัดกล้ามเนื้อเพื่อการวินิจฉัย และได้รับยาระงับประสาทขนาดอ่อน (light sedation) ร่วมด้วย พบว่า ค่า ANI ก็ลดลงหลังเริ่มทำหัตถการและมีการเปลี่ยนแปลงที่ไวมากกว่าการดูจากอัตราการเปลี่ยนแปลงของชีพจรหรือการให้คะแนนความปวดด้วยการสังเกตพฤติกรรม (FLACC scores)[42]

ในปัจจุบันมีการพยายามศึกษาการใช้การวิเคราะห์ค่าความแปรปรวนของชีพจรเพื่อทำนาย nociception หรือประเมินความปวดแบบ objective ในผู้ป่วยเด็กทารกหรือทารกแรกเกิด เรียกว่า Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index ทั้งในห้องผ่าตัดและหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต[43-45] ซึ่งไม่ขอกล่าวรายละเอียดในบทความนี้

ข้อจำกัดของเครื่องวัด ANI[46-48]

ข้อจำกัดของการใช้เครื่องวัด ANI ได้แก่ การให้ยาหรือเหตุการณ์ที่อาจเกิดการรบกวนของวงจรระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเธติค

1. การหยุดหายใจ ซึ่งทำให้วงจรการรับส่งสัญญาณระหว่าง bronchial stretch receptors และ vagus nerve nucleus ไม่สมบูรณ์

2. การให้ยา atropine ซึ่งเป็นยากลุ่ม anticholinergic ที่มีผลต่อการวัดกระแสประสาทพาราซิมพาเธติค อาจทำให้ค่า ANI เชื่อถือไม่ได้เป็นเวลานาน 20 นาทีหลังให้ยา ขึ้นกับการหมดฤทธิ์ของยา อย่างไรก็ตาม หากค่าพลังงานยังอยู่ในช่วงค่าปกติ (0.05-2.5) ค่า ANI สามารถเชื่อถือได้

3. การให้ยา ephedrine หรือยากระตุ้นซิมพาเธติคชนิดต่างๆ โดยเป็นการให้แบบฉีดครั้งเดียว (bolus dose) อาจทำให้ค่า ANI เชื่อถือไม่ได้เช่นกันจนกว่าจะหมดฤทธิ์ของยา จากการศึกษาพบว่าการให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ (infused dose) ไม่กระทบต่อการอ่านค่า ANI[30]

4. การเต้นของหัวใจต้องเป็น sinus rhythm เท่านั้น หากมี atrial fibrillation เกิน 9 นาที หรือผู้ที่ใส่ pacemaker จะไม่สามารถอ่านค่าได้

5. การค่าอ่านค่า ANI จะแปลผลได้ก็ต่อเมื่อค่าพลังงานอยู่ในช่วงปกติเท่านั้น (0.05-2.5)

สรุป

Analgesia Nociception Index เป็นตัวชี้วัดที่บ่งถึงกระแสของระบบประ สาทอัตโนมัติพาราซิมพาเธติคที่วิเคราะห์มาจากความแปรปรวนของ R-R interval ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ทำให้สามารถประเมินระดับ nociception ได้ในผู้ป่วยได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปหรือผู้ป่วยที่ไม่รู้สติ ส่งผลให้วิสัญญีแพทย์สามารถให้ยาระงับปวดได้อย่างถูกต้องมากกว่าการใช้อาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียว และยังสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนเลือดที่ตอบสนองจากระบบประสาทอัตโนมัติได้ค่อนข้างดี อย่างไรก็ตาม เครื่องมือตรวจวัดนี้แม้จะเป็นเครื่องมือที่ไม่รุกล้ำและใช้ง่าย ก็ยังพบว่ายังมีความไม่แน่นอนของการแปรผลและมีปัจจัยที่สามารถส่งผลต่อค่าที่วัดได้หลายประการ นอกจากนี้ ค่า ANI อาจไม่ได้สะท้อนต่อความปวดของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัดทันทีเสมอไป ผลประโยชน์ในระยะยาวอาจยังจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

References

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. N Engl J Med 2010;363(27):2638-50.
2. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. Anesth Analg 2018;127(5): 1246-58.

3. Evans JM. Pain and awareness during general anaesthesia. Lancet 1987;2(8566):1033.
4. Fechner J, Ihmsen H, Schuttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. Eur J Pain 2013;17(4):562-70.
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 1996;17(3):354-81.
6. Miu AC, Heilman RM, Miclea M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. Auton Neurosci 2009;145(1-2):99-103.
7. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci 2009;147(1-2): 91-6.
8. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009;2009:1840-3.
9. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010;2010:1194-7.
10. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. Curr Opin Anaesthesiol 2018;31(5):556-61.
11. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. Anesth Analg 2017;125(1):81-90.
12. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. Anaesth Crit Care Pain Med 2017;36(4):229-32.
13. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. J Clin Monit Comput 2018;32(3):481-6.
14. Le Gall L, David A, Carles P, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. Anaesth Crit Care Pain Med 2019;38(1):35-9.
15. Szental JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI(R)) monitoring: a randomized clinical trial. Br J Anaesth 2015;114(4):640-5.
16. Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. Minerva Anestesiol 2019;85(5):522-30.
17. Boselli E, Jeanne M. Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. Br J Anaesth 2014;112(5):936-7.
18. Gazi M, Abitagaoglu S, Turan G, Koksal C, Akgun FN, Ari DE. Evaluation of the effects of dexmedetomidine and remifentanil on pain with the analgesia nociception index in the perioperative period in hysteroscopies under general anesthesia. A randomized prospective study. Saudi Med J 2018;39(10):1017-22.
19. Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebe P. The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris analgesia monitor: a pilot study. J Clin Monit Comput 2015;29(2):291-5.
20. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth 2013;110(6): 1024-30.
21. Sriganesh K, Theerth KA, Reddy M, Chakrabarti D, Rao GSU. Analgesia nociception index and systemic haemodynamics during anaesthetic induction and tracheal intubation: A secondary analysis of a randomised controlled trial. Indian J Anaesth 2019;63(2):100-5.
22. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/ Nociception Index (ANI): a prospective observational study. Minerva Anestesiol 2015;81(3):288-97.
23. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. Acta Anaesthesiol Scand 2014;58(1):74-9.
24. Weber F, Geerts NJE, Roeleveld HG, Warmenhoven AT, Liebrand CA. The predictive value of the heart rate variability-derived Analgesia Nociception Index in children anaesthetized with sevoflurane: An observational pilot study. Eur J Pain 2018;22(9):1597-605.

25. Bobkowski W, Stefaniak ME, Krauze T, et al. Measures of Heart Rate Variability in 24-h ECGs Depend on Age but Not Gender of Healthy Children. Front Physiol 2017;8:311.
26. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (ANI). J Clin Monit Comput 2016;30(6):977-84.
27. Logier R, De Jonckheere J, Delecroix M, et al. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011;2011:3776-9.
28. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013;41(1): 263-306.
29. Payen JF, Gelinas C. Measuring pain in non-verbal critically ill patients: which pain instrument? Crit Care 2014;18(5):554.
30. Broucqsault-Dedrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. PloS one 2016;11(1):e0147720.
31. Chanques G, Tarri T, Ride A, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. Br J Anaesth 2017;119(4):812-20.
32. Charier D, Vogler MC, Zantour D, et al. Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception Index(TM)vs pupillometry. Br J Anaesth 2019;123(2):e322-e32733.
33. Papaioannou V, Chouvarda I, Gaertner E, et al. Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients. Burns 2016;42(7): 1445-54.
34. Issa R, Julien M, Decary E, et al. Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. Can J Anaesthesia 2017;64(8):828-35.
35. Yan Q, An HY, Feng Y. Pain assessment in conscious healthy volunteers: a crossover study evaluating the analgesia/ nociception index. Br J Anaesth 2017;118(4):635-6.
36. Boselli E, Musellec H, Martin L, et al. Effects of hypnosis on the relative parasympathetic tone assessed by ANI (Analgesia/Nociception Index) in healthy volunteers: a prospective observational study. J Clin Monit Comput 2018;32(3):487-92.
37. Boselli E, Musellec H, Bernard F, et al. Effects of conversational hypnosis on relative parasympathetic tone and patient comfort during axilary brachial plexus blocks for ambulatory upper limb surgery: a quasiexperimental pilot study. Int J Clin Exp Hypn 2018;66(2):134-46.
38. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. Br J Anaesth 2018;121(2):462-8.
39. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, et al. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. Br J Anaesth 2015;115(6):890-5.
40. Boselli E, Bouvet L, Begou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. Br J Anaesth 2014;112(4): 715-21.
41. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. Paediatr Anaesth 2013;23(2):149-55.
42. Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallee L, Cuisset JM, Logier R. Assessment of Procedural Pain in Children Using Analgesia Nociception Index: A Pilot Study. Clin J Pain 2016;32(12):1100-4.
43. Cremillieux C, Makhlouf A, Pichot V, Trombert B, Patural H. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. Eur J Pain 2018;22(6):1071-9.
44. De Jonckheere J, Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? J Clin Monit Comput 2019. [Internet]. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007/s10877-019-00276-1. Access on Jul 30, 2019.
45. Weber F, Roeleveld HG, Geerts NJE, Warmenhoven AT, Schroder R, de Leeuw TG. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia-A prospective observational pilot study. Paediatr Anaesth 2019;29(4):377-84.
46. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. Br J Anaesth 2019;123(2): e312-21.
47. Silke B, Guy S, Riddell JG. Effects of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on heart-rate variability in normal subjects assessed using summary statistics and nonlinear procedures. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30(6):817-23.
48. Mdolaris Medical Systems. ANI Monitor V2 product brochure. [Internet]. Available at: URL:https://www.mdoloris.com/en/technologies/ani-analgesia-nociception-index/?b5-file=1201&b5-folder=228. Access on May 27, 2019.