

16. Kindgen-Milles D., Muller E., Buhl R., Bohner H., Ritter D., Sandmann W., Tarnow J. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest* 2005; 128: 821-828.
17. Kindgen-Milles D., Buhl R., Gabriel A., Bohner H., Muller E. Nasal continuous positive airway pressure: A method to avoid endotracheal reintubation in postoperative high-risk patients with severe nonhypercapnic oxygenation failure. *Chest* 2000; 117:1106-11.
18. Lindner K.H., Lotz P., Ahnefeld F.W. Continuous positive airway pressure effect on functional residual capacity, vital capacity and its subdivisions. *Chest* 1987; 92: 66-70.
19. Lundquist H., Hedenstierna G., Strandberg A., Tokics L., Brismar B. Assessment of Dependent Lung Densities in Man During General-Anesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36: 626-632.
20. Magnusson L., Spahn D. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 61-72.
21. Michelet P., D'Journo X.B., Seinaye F., Forel J.M., Papazian L., Thomas P. Noninvasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. *Br J Surg* 2009; 96: 54-60.
22. Reinius H., Jonsson L., Gustafsson S., Sundbom M., Duvernoy O. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology* 2009; 111: 979-987.
23. Ricksten S.E., Bengtsson A., Soderberg C., Thorden M., Kvist H. Effects of periodic positive airway pressure by mask on postoperative pulmonary function. *Chest* 1986; 89: 774-781.
24. Squadrone V., Coha M., Cerutti E., Schellino M. M., Biolino P., Occella P., Belloni G., Vilianis G., Fiore G., Cavallo F., Ranieri V.M. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 589-595.
25. Stock M.C., Downs J.B., Gauer P.K., Alster J.M., Imrey P.B. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest* 1985; 87: 151-157.
26. Wallet F., Scoeffler M., Reynaud M., S., Duperret S. Workineh, Viale J. Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 15: 49-54.
27. Zoremba M., Kalmus G., Begemann D., Eberhart L., Zoremba N., Wulf H., Dette F. Short term non-invasive ventilation post-surgery improves arterial blood-gases in obese subjects compared to supplemental oxygen delivery — a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2011, p. 11-16.

*Надійшла 3.09.2014*

**УДК 616-089.5**

**Е. Д. Чумаченко**

## **ANALGESIA NOCICEPTION INDEX: ОТ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ НОЦИЦЕПЦИИ К ОПТИМИЗАЦИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ**

*Département d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier "Eure-Seine", Париж, Франция*

УДК 616-089.5

Е. Д. Чумаченко

### **ANALGESIA NOCICEPTION INDEX: ОТ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ НОЦИЦЕПЦИИ К ОПТИМИЗАЦИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ**

Реализация агрессивного хирургического или диагностического акта требует от анестезиолога проведения адекватной анестезии, где аналгезия является ведущим компонентом.

Применение большинства субъективных методов оценки ноцицепции в условиях общей анестезии или седации невозможно, и уровень ноцицепции, пери- и послеоперационной анальгезии оценивается клинически.

Значительная фармакологическая вариабельность анальгетиков не позволяет предвидеть индивидуальную чувствительность и потребность в них.

Рассмотрены клинические возможности нового метода оценки баланса ноцицепции/антиноцицепции с помощью аппарата “ANI-Monitor” (MetroDoloris®, Франция) с расчетом оригинального индекса ANI (Analgesia Nociception Index).

Базируясь на вариабельности сердечного ритма (BCP), объективный и неинвазивный метод позволяет следить за уровнем восприятия боли в пери- и послеоперационном периодах и оптимизировать протокол обезболивания для конкретного больного.

Индекс ANI может применяться у пациентов всех возрастных групп для оценки активности автономной нервной системы и симпатовагального баланса. В период реанимации и интенсивной терапии ANI позволяет определять активность парасимпатического тонуса и уровень комфорта больного.

Для определения специфичности и порога чувствительности индекса ANI в различных клинических условиях необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** ноцицепция, мониторинг боли, Analgesia Nociception Index.

UDC 616-089.5

E. D. Chumachenko

#### **ANALGESIA NOCICEPTION INDEX: FROM OBJECTIVE EVALUATION OF NOCICEPTION TO ANALGESIA IMPROVEMENT**

The point when an aggressive surgical or diagnostic act is performed is that requires an adequate anesthesia performed by the anesthesiologist, where the analgesia is the leading component.

The application of better part of subjective methods for the nociception assessment under general anesthesia or sedation is impossible and not applicable and the level of nociception during per- and post-surgery analgesia are evaluated clinically.

Considerable pharmacological variability of analgesics doesn't allow predicting individual sensitivity and individual needs for them.

Here are considered clinical possibilities of a new method for assessment of the balance of nociception-antinociception by usage of apparatus “ANI-Monitor” (MetroDoloris®, France), allowing to calculate the original index ANI (Analgesia Nociception Index).

Based on the Heart Rate Variability, the objective and non-invasive method allows to monitor the level of pain perception during the per- and post-surgery periods and to adapt the analgesia protocol specifically for a given patient.

ANI monitor can be used with patients of all age groups to assess the activity level of Autonomous Nervous System. During reanimation and intensive care periods ANI allows the activity determination of parasympathetic tone and the comfort level of the patient.

Further studies are needed to determine the specificity and the threshold sensitivity of ANI index in various clinical conditions.

**Key words:** nociception, monitoring of pain, Analgesia Nociception Index.

Цель любого анестезиологического пособия — обеспечение агрессивного хирургического или диагностического вмешательства в наилучших для пациента условиях. При этом сама по себе анестезия не должна ухудшить состояние больного.

Несмотря на широкое внедрение сегодня новых методов послеоперационной анальгезии, качество ее все еще остается неудовлетворительным, в том числе и в

странах с высоким уровнем и доступностью медицинской помощи. Во Франции почти каждый четвертый пациент испытывает сильную острую послеоперационную боль.

Ноцицепция — это бессознательное ощущение организмом болевого (травматического) стимула, выражающееся ответной реакцией автономной нервной системы (АНС) и/или двигательной реакцией организма.

В клинической практике анестезиолог адаптирует глубину анальгезии по интенсивности хирургической стимуляции, ориентируясь на появление гемодинамической реакции (например, модификации АД, ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня), слезотечения или повышенного потоотделения [1; 5].

Необходимо подчеркнуть, что развитие гемодинамического ответа возникает через 5–10 мин от момента ноцицептивной стимуляции. Aulsems M. E. et al. (1988) отметил, что степень выраженности гемодинамических изменений не всегда соответствует силе ноцицепции: они могут быть более значимыми в момент интубации трахеи, чем при разрезе кожи [3; 4].

Современные стандартные схемы как периоперационного, так и послеоперационного обезболивания ориентируются на травматичность хирургического вмешательства, возраст, массу тела и общее состояние пациента, сопутствующую патологию, степень риска по той или иной классификации.

В ходе общего обезболивания без локорегионального компонента определение уровня антиноцицепции (периоперационной анальгезии) главным образом оценивается дозой введенных опиоидов или их концентрацией в зоне действия, рассчитанной по фармакокинетическим моделям для опиоидных анальгетиков (Sufentanil, Remifentanil, Fentanyl, Alfentanil) [2; 12; 26].

В периоперационный период опиоидные анальгетики титруются согласно предполагаемого «профиля» интенсивности различных хирургических стимулов. При «малой хирургии» концентрация суфентанила обычно устанавливается от 0,05 до 0,15 мкг/мл, а при т. н. большой хирургии может достигать 0,3–1 мкг/мл; концентрация ремифентанила соответственно варьирует от 1–3 до 4–8 мкг/мл. Guignard V. et al. отметил, что поддержание неоправданно высокой концентрации опиоидов в течение длительного времени сопровождается риском развития послеоперационной гиперальгезии [6; 13].

Необходимо подчеркнуть, что наряду с фармакокинетической существует и значительная фармакодинамическая вариабельность, для центральных анальгетиков нередко достигающая 500 %. Эта интериндивидуальная вариабельность является следствием множества причин: генетических, возрастных, наличия сопутствующих патологий, фармакологического синергизма. Следовательно, невозможно заранее предвидеть ни индивидуальную чувствительность, ни индивидуальную потребность в анальгетиках. Эта значительная вариабельность заставляет нас искать новые методы и новые технологии для определения ответной реакции АНС на болевую стимуляцию.

Периоперационный мониторинг баланса ноцицепция/антиноцицепция имеет конечной целью оптимизацию индивидуального титрования дозы или концентрации центральных анальгетиков и предотвращение как недостаточного обезболивания с риском пробуждения, двигательной реакции и нестабильной гемодинамики, так и передозировки с риском позднего пробуждения, послеоперационного апноэ и гиперальгезии [5; 7].

Расчет доз применяемых препаратов основан на теоретических знаниях фармакодинамики и фармакокинетики каждого из анальгетиков, на клинических признаках передозировки или недостаточной их концентрации.

Адаптация дозы (анальгетиков) для каждого отдельного пациента (*feed back clinique negatif*) не позволяет учесть индивидуальные особенности порога болевой чувствительности, функциональное состояние автономной нервной системы и индивидуальную потребность конкретного пациента в анальгетиках.

В совокупности со слабыми предиктивными клиническими признаками точная оценка адекватности обезболивания остается затруднительной.

Сегодня из трех основных компонентов общей анестезии: наркоза, мышечного расслабления и анальгезии — достаточно объективное измерение и мониторинг могут быть выполнены для первых двух. Для глубины седации с успехом применяются методы, основанные на анализе электроэнцефалограммы (BIS, Entropie) или на анализе подкорковой активности (вызванные звуковые потенциалы). Мышечный тонус уже давно контролируется индикаторами нейромышечного блока (TOF). Открытым остается вопрос объективной оценки и мониторинга глубины анальгезии и, следовательно, качества обезболивания [1; 8].

В ходе оперативного вмешательства или в послеоперационном периоде эпизоды повышенной ноцицептивной стимуляции могут быть подчинены своеобразной эволюции, которая вызывает прямые клинические последствия.

Известно, что адекватное лечение острого болевого синдрома в пери- и послеоперационном периодах — один из важных способов профилактики ряда послеоперационных осложнений: тромбоемболических, респираторных, ишемических и др., сокращающий длительность госпитализации. Кроме того, качественная анальгезия предупреждает хронизацию боли и развитие гиперальгезии.

Понятно, что в ходе общего обезболивания мы не можем пользоваться разного рода шкалами, опросниками, анкетами и другими субъективными (описательными, косвенными) методами определения интенсивности болевой стимуляции, также как и методами, требующими анализа “*a posteriori*”. Кроме того, определение интенсивности боли с их помощью фракционно, и нередко между болевым стимулом и его «измерением» проходит немалый отрезок времени [9; 12].

Предлагаемые в последнее время объективные способы оценки и измерения болевых стимулов для периоперационного мониторинга не находят широкого применения (AlgiScan®, VideoAlgigraph®, MedStorm®) или из-за погрешностей и влияний на измеряемые показатели других факторов, кроме боли, или из-за неудобства при длительном наблюдении, или из-за невозможности их использования в послеоперационном периоде у пациентов, находящихся в сознании [10; 13; 18–20].

Предоперационная же оценка порога болевой чувствительности с использованием различных технологий стимуляции ноцицептивной системы не только несет в себе элемент субъективности, но остается малопригодной для широкой клинической практики [3; 11].

В ходе как операции, так и послеоперационного периода выбор анальгетиков, их сочетание должны соответствовать интенсивности болевой стимуляции: усиливать вводимые дозы при повышенной ноцицепции и снижать их в менее болезненный период. В идеале такая тактика позволила бы избежать побочных эффектов, сокращать период пробуждения и т. д. Полностью автоматизированная периоперационная анальгезия возможна при использовании Ремифентанила (Ultiva®) — опиоида ультракороткого действия, причем ориентироваться следует не столько

на теоретическую концентрацию в зоне действия, сколько на реальный уровень ноцицепции в данный момент.

Поиск объективного, надежного, точного, быстрого способа определения интенсивности ноцицепции без непосредственного участия пациента начался много десятилетий назад [17; 19].

Среди предложенных в последние годы способов мониторинга реакции АНС на ноцицептивные стимулы наше внимание привлекла новая технология, разработанная университетской лабораторией нейрофизиологии г. Лиль (Франция) при помощи аппарата "ANI-Monitor" (MetroDoloris®). Эта технология предложена для быстрой оценки и длительного мониторинга ноцицепции у пациентов всех возрастных групп, начиная с пренатального периода. Технология неинвазивна и не требует индуцированного болевого импульса [15; 16; 23].

В физиологической основе лежит достаточно известный феномен ВСП, соответствующей непостоянным интервалам между каждым комплексом QRS. Вариабельность сердечного ритма уменьшается или исчезает при гибели мозга, инфаркте миокарда, диабетической дисавтономии, внутриутробной гипоксии плода [5; 14; 18].

Известно, что регуляция сердечного ритма является результатом ритмической активности пейсмекеровских клеток синусового узла, модулирующего влияния вегетативной и центральной нервной систем, гуморальных и рефлекторных воздействий. Изменчивость сердечного ритма зависит от тонуса автономной нервной системы под влиянием болевых стимулов или введения анальгетиков. Попытки определения вагосимпатического баланса и ноцицепции предпринимались и ранее, но рассматриваемый метод от всех предыдущих отличается тем, что базируется исключительно на определении парасимпатического тонуса [15; 23]. Спектральный анализ сердечного ритма по Фурье позволяет выделить три зоны частот. Зона низких частот (от 0,04 до 0,15 Гц) соответствует в основном модуляции симпатического тонуса через барорефлекс, причем симпатическую активность выделить спектрально достаточно сложно, т. к. она разделяет зоны частот с другими физиологическими факторами [16; 23].

Предметом анализа стала зона высоких частот (от 0,15 до 0,40 Гц), несущая информацию только о парасимпатическом тонусе, модуляция которого происходит в основном под действием дыхания.

Среди многочисленных факторов, влияющих через синусовый узел на сердечный ритм, именно дыхание играет ключевую роль. Регуляция сердечного ритма автономной нервной системой находится под влиянием дыхательного цикла: вдох временно подавляет парасимпатическое влияние, вызывая ускорение сердечного ритма и уменьшая интервалы R-R; выдох, наоборот, стимулируя парасимпатический тонус, замедляет сердечный ритм, увеличивая эти интервалы. Таким образом, каждый дыхательный цикл сопровождается резкими перепадами парасимпатического тонуса. Эти ритмические осцилляции и принято называть дыхательной синусовой аритмией (ДСА) [2; 6; 9; 14; 19; 25].

На этой физиологической базе строится непрерывный спектральный анализ с математическим расчетом оригинального индекса ANI (Analgesia Nociception Index). Показатель баланса ноцицепции/антиноцицепции рассчитывается на основе серии интервалов R-R после их фильтрации и нормализации.

Анализ состоит из пяти этапов:

1) получение сигнала ЭКГ (рис. 1);

2) создание серии сигналов RR и извлечение из этой серии признаков, связанных с ноцицепцией;

3) фильтрация серии сигналов от артефактов в реальном времени с заменой «ошибочного» образца коррелированным (например, экстрасистола заменяется искусственным комплексом R);

4) определение признаков, связанных с болью: при ноцицептивной стимуляции амплитуда слабая и хаотичная (рис. 2), что свидетельствует о низком парасимпатическом тоне, и напротив — при адекватном обезболивании дыхательная аритмия имеет большую амплитуду (рис. 3), т. е. высокий парасимпатический тонус;

5) расчет показателей основан на измерении амплитуды респираторных модуляций серии RR по принципу измерения площадей под кривыми серии RR, т. н. AUCmin — Minima of the Areas Under the Curve (рис. 4).

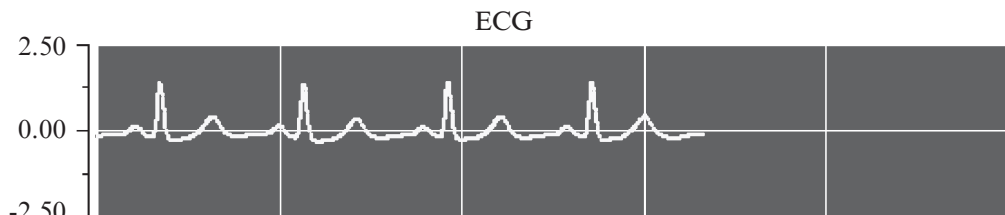


Рис. 1. Сигнал электрокардиограммы

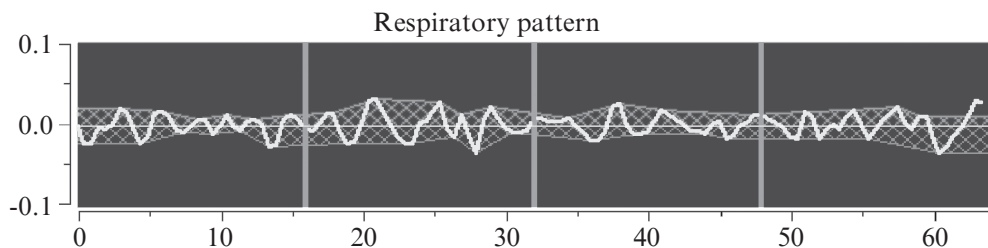


Рис. 2. Амплитуда при низком парасимпатическом тоне

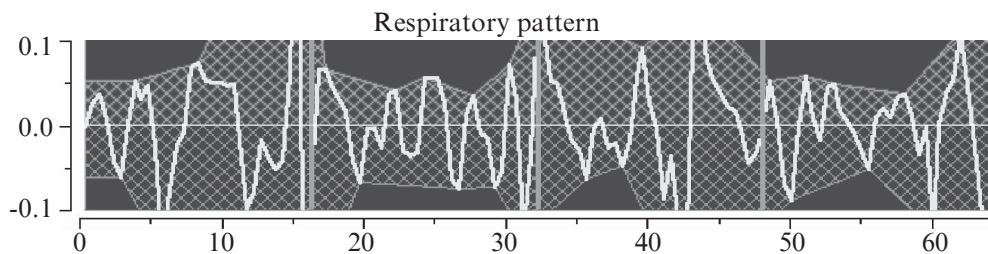


Рис. 3. Амплитуда при высоком парасимпатическом тоне

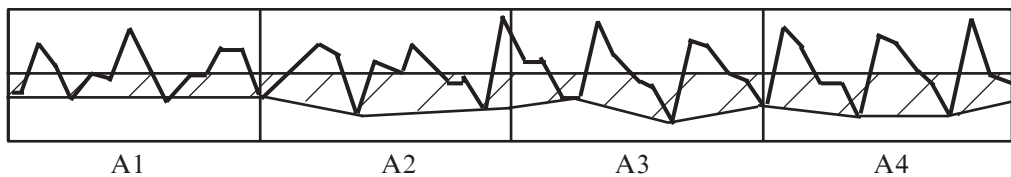


Рис. 4. Принцип расчета индекса



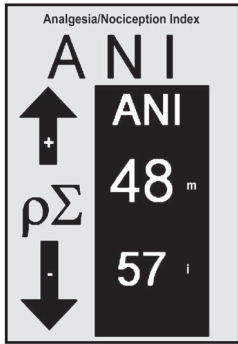


Рис. 5. Индекс ANI

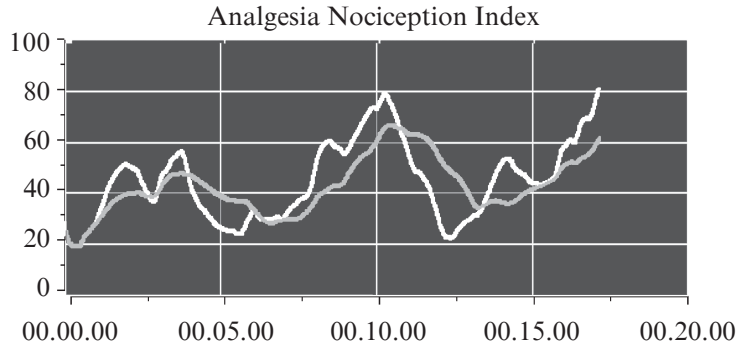


Рис. 6. Мгновенные и средние значения ANI

Индекс является производным от площади, занимаемой изменчивыми интервалами R-R в течение респираторных циклов по отношению к общей площади:  $ANI = 100 \cdot [(5,1 \cdot AUC_{min} + 1,2) : 12,8]$ .

При отсутствии болевого стимула и/или стресса только ДСА оказывает влияние на серию интервалов RR; площадь т. н. дыхательных мотивов и соответственно значение ANI становятся высокими. Боль, стресс, беспокойство, волнение, страх уменьшают амплитуду вариабельности интервалов RR по отношению к их среднему значению, изменчивость в серии интервалов RR становится хаотичной и показатель индекса ANI снижается. При этом изменения дыхательного ритма не оказывают влияния на величину индекса.

Процесс анализа занимает всего 16 с и перерасчитывается каждые 2 с, выдавая непрерывную оценку анальгезии в реальном времени. На экране ANI отображается в виде индекса от 0 до 100 (рис. 5) и двух графических кривых с мгновенным и средним значением индекса (рис. 6) [16; 20; 23].

Пример изменения индекса ANI в течение хирургического вмешательства, зависящий от силы болевого стимула и анальгетической антиноцицепции представлен на рис. 7.

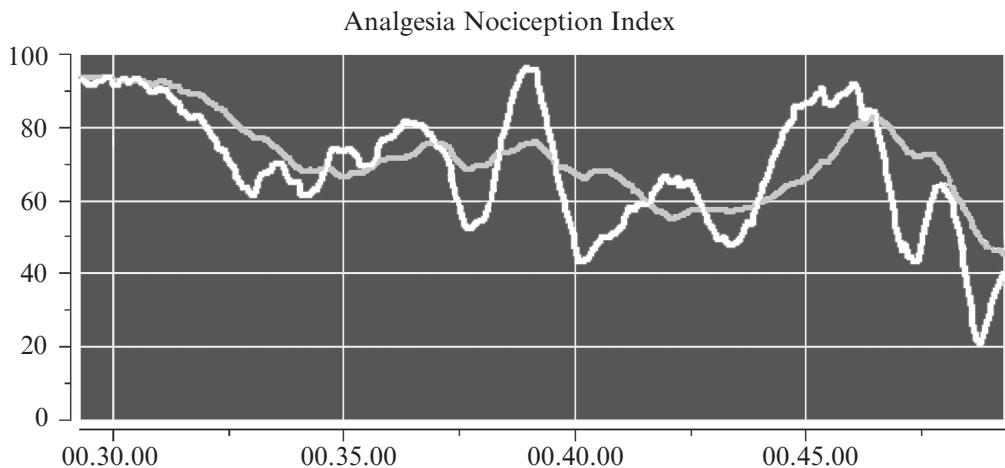


Рис. 7. Изменения индекса ANI в течение операции

Интерпретация парасимпатического тонуса осуществляется по алгоритму:

Тонус  $\rho\Sigma$  = реакция на ноцицепцию + психологический стресс [16; 24].

У пациентов во время общего обезболивания или при глубокой седации составляющая психологического стресса во внимание не принимается, и индекс ANI таким образом интерпретируется как объективный индекс аналгезии пациента. Зона адекватной аналгезии находится в пределах 50–70 (рис. 8), стойкое увеличение индекса свидетельствует о передозировке аналгетиков и возможном риске послеоперационной гиперальгезии. Снижение показателя ANI ниже 50 указывает на неадекватность обезболивания, а при значениях меньше 30 — на сильную болевую стимуляцию. Значение индекса выше 70 в течение длительного периода свидетельствует о передозировке аналгетиков, что может послужить причиной развития послеоперационной гиперальгезии. Кроме того, высокие показатели ANI в конце операции, и особенно перед экстубацией, предупреждают о возможном возникновении дыхательной депрессии в ближайшем послеоперационном периоде [21; 23].

У пациента в сознании должна учитываться составляющая «психологического стресса», и клиницист обязан определять по изменению индекса ANI, препараты какой группы (анальгетики или седативные) более адаптированы для конкретной клинической ситуации [16; 22]. При этом «зона комфорта» индекса находится в пределах от 60 до 100.



Рис. 8. «Зеленый коридор» адекватной периоперационной аналгезии



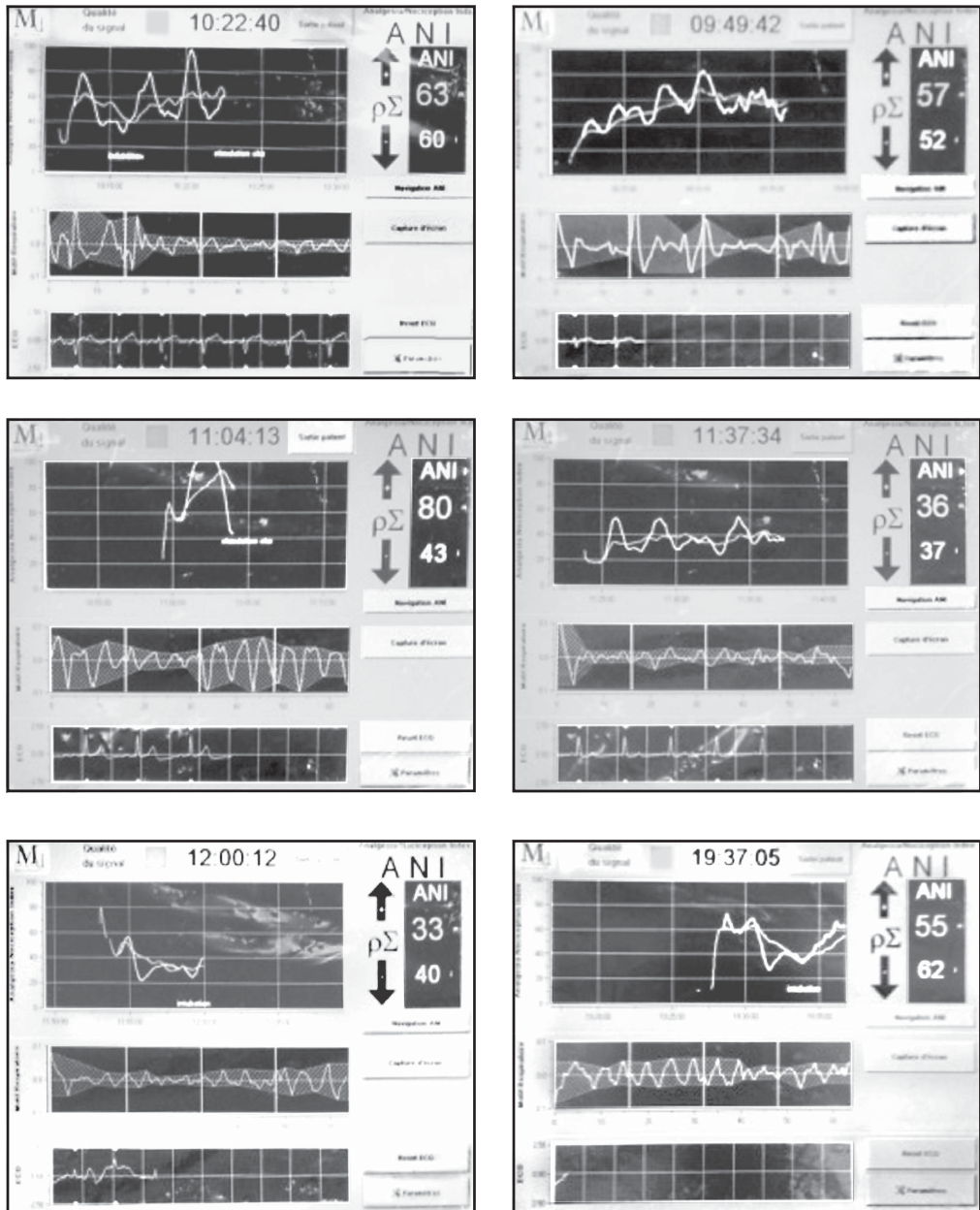


Рис. 9. Варианты индекса ANI при стандартном протоколе аналгезии

*Клиническое применение.* Определение индекса ANI в группе из 16 пациентов (в возрасте 15–18 лет, без сопутствующих патологий, ASA 1) при экстракции зубов мудрости под общим обезболиванием по стандартной схеме (пропופол, севофлуран и суфентанил в дозе 0,3 мкг/кг) показало, что ни у одного из этих пациентов аналгетический профиль не совпадал (рис. 9), и применение стандартизированных доз опиоида не учитывало индивидуальную потребность в нем.

В процессе общего обезболивания по принятым клиническим протоколам показатели ANI определялись с целью оценки анальгетической составляющей общего обезболивания и возможности мониторинга баланса анальгезия/ноцицепция как во время операции, так и в послеоперационном периоде [15; 16; 22; 25; 29]. После вводного периода и отсутствия болевой стимуляции индекс был повышен до 82 (68–100),  $p < 0,01$ , что отражает преобладание парасимпатического тонуса. Ноцицептивная стимуляция вызывает четкое снижение ANI до 47 (39–62),  $p < 0,01$ , отражая уменьшение парасимпатического компонента и, опосредованно, увеличение симпатического тонуса, которое проявлялось гемодинамической реактивностью. При этом индекс ANI с высокой степенью чувствительности и специфичности опережает изменения привычных гемодинамических показателей (увеличение на 20 % АД, ЧСС), связанных с болевой стимуляцией, на 7–10 мин.

В работах Jeanne M. et al. [15; 17; 26] показаны преимущества индекса ANI, который гораздо чувствительнее гемодинамических ответов на ноцицептивные хирургические стимулы в абдоминальной хирургии у пациентов ASA 1–2 при анестезии пропофолом методом AIVOC. Авторы подчеркивают потенциальный интерес измерения ANI для улучшения титрования опиоидов при внутривенной анестезии пропофолом.

Определение уровня ноцицепции с помощью ANI непосредственно перед экстубацией в конце общего обезболивания (галогены и ремифентанил) позволяет с высокой степенью чувствительности и специфичности предсказать наличие и степень интенсивности острой послеоперационной боли [7]. В завершающий период общей анестезии объективный контроль позволяет поддерживать антиноцицепцию на адекватном уровне и обеспечить плавный переход к послеоперационному обезболиванию, не прерывая «анальгетическую эстафету».

В ближайшем послеоперационном периоде ANI заметно повышался при адекватном обезболивании ( $ВАШ < 20$ ;  $p < 0,01$ ), достигая 66 (50–87) [7]. Результаты иллюстрируют интерес оценки баланса ноцицепции и анальгезии в ходе оперативного вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде как для предупреждения недостаточного обезболивания, так и передозировки анальгетиков, учитывая индивидуальные потребности больного в этих препаратах. В послеоперационном периоде предиктивный болевой порог индекса ANI в зависимости от выбранного протокола обезболивания требует дальнейших уточнений. Очевидно, ANI не может быть идентичным после анестезии с применением пропофола или галогенов, также как и других компонентов мультимодальной анестезии [15; 16; 26; 28].

Индекс ANI позволяет проводить дифференциальную диагностику периоперационного подъема АД у больных, страдающих гипертонической болезнью, и выбрать правильную лечебную тактику. При показателе индекса больше 60, свидетельствующего об адекватной анальгезии, введение анальгетика не требовалось и гипертоническая реакция купировалась введением гипотензивных препаратов, при низком значении ANI в первую очередь добавлялись анальгетики, что и стабилизирует гемодинамику [26].

Пристальное внимание уделяется обезболиванию и седации пациентов в период реанимации и интенсивной терапии. Для адекватного назначения соответствующих лекарственных препаратов, согласно современным рекомендациям, необходима оценка как седации, так и анальгезии. Индекс ANI позволяет в реальном времени определять активность парасимпатического тонуса, пропорционального со-

стоянию комфорта больного, и, кроме того, реагируя на ноцицептивные стимулы, дает возможность врачу адаптировать дозы анальгетиков [8]. Достаточно простой и неинвазивный способ объективной оценки адекватности анальгезии у реанимационных больных, находящихся в состоянии седации, требует дальнейшего изучения [27].

В период родовой деятельности боль носит полиморфный характер, где ноцицепция является основным, но не единственным ее компонентом. Психологический фактор (страх, беспокойство, незнакомое окружение, температурный дискомфорт и пр.) несомненно влияют на восприятие и оценку боли.

У 45 беременных в возрасте (34±5) лет без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии сравнивали значения индекса ANI и показатели ВАШ в течение 45 мин до постановки эпидуральной анестезии. Учитывались значения с погрешностью  $p < 0,05$ . Определена обратная линейная зависимость значений ВАШ-ANI с высокой степенью специфичности (0,66) и чувствительности (0,85).

У пациенток без предварительной седации зона комфорта и анальгезии находилась в пределах от 100 до 80, индекс ниже 30 свидетельствовал о выраженной боли, а промежуточные значения могли отражать не только ноцицепцию, но и психологический стресс. Это подтверждалось увеличением индекса не при усилении анальгезии ропивакаином (Naropin®) в концентрации от 0,125 до 0,2 % с изменением величины болюса при неизменном рефрактерном периоде, а при внутривенном введении седативного препарата гидроксизин (Atarax®) в дозе 50–100 мг.

Предиктивные возможности индекса ANI можно использовать для диагностики возможного развития гипотензии при выполнении спинальной анестезии перед плановой операцией кесарева сечения. Увеличение индекса на 5 по сравнению с исходным при проведении TILT-Test непосредственно перед выполнением спинальной анестезии предупреждает анестезиолога о развитии гипотензии с высокой степенью чувствительности (80 %) и специфичности (76 %) [10].

У детей оценка боли еще труднее [14]. Использование ANI позволяет определить недостаточную анальгезию у детей [16; 26], особенно при невозможности контакта с ребенком (младший возраст, состояние седации).

Определение ANI у 18 детей в возрасте от 3 до 7 лет при тонзилэктомии под общим обезболиванием с интубацией трахеи позволило не только с высокой степенью чувствительности и специфичности определить уровень ноцицепции, но и адаптировать дозы опиоидов к их реальной потребности, уменьшив общую дозу суфentanila на 26,7 %.

Определение предиктивных порогов боли, в том числе хронической, в педиатрии требует дополнительных исследований [16].

В неонатологии, где точная оценка боли особенно необходима, предложены многочисленные шкалы (для острой, послеоперационной или длительной боли). Показания индекса HFVI (ANI, адаптированный к физиологическим особенностям новорожденного) у пациентов неонатальной реанимации после тяжелого хирургического вмешательства свидетельствуют о чувствительности, специфичности и предиктивных (положительных и отрицательных) качествах индекса [16].

Интересный результат, позволяющий определять уровень ноцицепции/антиноцицепции плода, получен при определении ANI в фетальной хирургии (экспериментальная работа) [11].

## Заклучение

Анестезиолог, являясь, вольно или невольно, клиническим специалистом автономной нервной системы, не располагал на сегодняшний день идеальным мониторингом, который бы определял и измерял в реальном времени баланс ноцицепция/антиноцицепция. Поэтому гемодинамические параметры и клинические признаки остаются необходимыми для этой оценки, но чаще всего они свидетельствуют о неадекватном равновесии боль/анальгезия.

Среди появившихся в последнее время технологий заслуживает внимание неинвазивный метод определения уровня ноцицепции и мониторинга качества обезболивания с расчетом оригинального индекса ANI — Analgesia Nociception Index (MetroDoloris®).

Объективный метод определения ноцицепции и качества обезболивания с расчетом ANI (Analgesia Nociception Index) позволяет с высокой степенью специфичности непрерывно следить за уровнем восприятия боли в пери- и послеоперационный периоды.

Индекс ANI отражает относительный парасимпатический тонус больного, являясь надежным индикатором баланса анальгезия/ноцицепция. С помощью ANI возможна адаптация протокола обезболивания к потребностям конкретного больного вне зависимости от его возраста.

Без сомнения, требуются новые исследования для определения специфичности и порога чувствительности этого индекса в различных клинических условиях при разнообразных патологиях. Также требуется доказать, что широкое клиническое применение этой технологии может сопровождаться не только снижением потребляемых анальгетиков, но и уменьшением послеоперационной гиперальгезии или хронизации боли.

Возможность использования ANI-мониторинга при интенсивной терапии шоковых состояний и у пациентов с хронической болью также может стать объектом дальнейших исследований.

## REFERENCES

1. Aloula P., Jantti V., Yli-Hankala A. Respiratory sinus arrhythmia during anaesthesia: assessment of respiration related beat-to-beat heart rate variability analysis methods. *Int. J. Clin Monit. Comput.* 1997; 14: 241-249.
2. Benarroch E.E. Pain-autonomic interactions. *Neurol. SSci.* 2006; 27: S130-3.
3. Boselli E., Daniela-Ionescu M, Begou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* 2013 Sep; 111(3): 453-9.
4. Boselli E., Bouvet L., Begou G. et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *BJA Advance Access publ.* December 8, 2013.
5. Broucqsaault-Dedrie C., Nseir S., De Jonckheere J., et al. Validité de la mesure de la variabilité du rythme cardiaque pour l'évaluation de la nociception chez les patients de réanimation. 41ème Congrès de la SFAR, 2013.
6. Constant I. Le systh. nerv. autonome revisite. Conf. d'actualisation. SFAR; 2006.
7. De Jonckheere J., Delecroix M., Jeanne M., Keribedj A., Couturier N., Logier R. Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation: Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 1952-1955.
8. De jonckheere J., Rommel D., Nandrino J.L., Jeanne M., Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 3432-5.
9. Demetz J. et al. Douleur et analgésie foetale: un nouvel outil d'évaluation? Etude expérimentale chez le fœtus d'agneau. Journée francophone de recherche en obstétrique et gynécologie; 6 dec. 2012.

10. Gepts E., Shafer S.L., Camu F., Stanski D.R. Woestenborghs R., Van Peer A., Heykants J.J. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194-204.
11. Gruenewald M., Ilies C., Herz J., Schoenherr T., Fudickar A., Hocker J., Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J An-aesth.* 2013 Jun; 110(6): 1024-30
12. Guignard B., Bossard A.E., Coste C., Sessler D.I., Lebrault C., Alfonsi P., Fletcher D., Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000; 93: 409-17.
13. Jeanne M., Clement C., De Jonckheere J., Logier R., Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 289-94.
14. 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: 91-6.
15. 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.
16. Jeanne M., Logier R. et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147: 91-96.
17. Larson MD et al. Puillometric Analysis of the "Absent Light Reflex". *Arch. of Neurology* 1995; 52(4): 369-372.
18. Le Guen M., Jeanne M., Sievert K., Al Moubarik M., Chazot T., Laloe P.A., Dreyfus J.F., Fischler M. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth.* 2012 Apr; 21(2): 146-51
19. Ledowski T., Pascoe E., Ang B., Schmarbeck T., Clarke M.W., Fuller C., Kapoor V. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia* 2010; 65: 1001-6.
20. Ledowski T., Tiong W.S., Lee C., Wong B., Fiori T., Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2013 Oct; 111(4): 627-9.
21. Ledowski T., Ang B. et al. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia.* 2009; 64: 727-731.
22. Ledowski T., Bromilow J. et al. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 862-865.
23. Logier R., De Jonckheere J., Delecroix M., Keribedj A., Jeanne M., Jounwaz R., 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
24. 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.
25. Logier R., Jeanne M. et al. Physio Doloris: a monitoring device for Analgesia/Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *Conf. Proc IEEE Eng. Med. Biol Soc.* 2010; 1: 1194-7.
26. Marcilly R., Bras Da Costa S., Boog C., Beuscart-Zephir M.C., De Jonckheere J., Pelayo S. Impact of the context of use analysis for the extension of an existing medical device: an analgesia monitor case study. *Stud Health Technol Inform* 2013; 194: 139-44.
27. Merkel SI. et al. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr. Nurs.* 1997; 23: 293-7.
28. Migeon A, Desgranges F.P., Chassard D., Blaise B.J., De Queiroz M., Stewart A., Cejka J.C., Combet S., Rhondali O. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. 2013 Dec; 23(12): 1160-5.
29. Minto C.F., Schnider T.W., Egan T.D., Youngs E., Lemmens H.J., Gambus P.L., Billard V., Hoke J.F., Moore K.H., Hermann D.J., Muir K.T., Mandema J.W., Shafer S.L. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.

Поступила 3.09.2014