

## Болевые синдромы у пациентов на хроническом программном гемодиализе

А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, В.В. Мальцев

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, Петрозаводск

В обзоре анализируется распространенность хронических болевых синдромов у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе (ПГД). Обсуждаются особенности формирования боли, как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализный период. Рассматриваются методы оценки хронического болевого синдрома с учетом его специфики, а также основные принципы терапии.

### Ключевые слова:

программный гемодиализ, хроническая боль, острая боль

- ✉ *Для корреспонденции:* Спасова Арина Павловна, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, Петрозаводск; e-mail: arina22@mail.ru
- ✉ *Для цитирования:* Спасова А.П., Барышева О.Ю., Мальцев В.В. Болевые синдромы у пациентов на хроническом программном гемодиализе. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;1:52–64.

## Pain syndrome in patients receiving chronic program dialysis

A.P. Spasova, O.Yu. Barysheva, V.V. Maltsev

Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk

The review analyzes the prevalence of chronic pain syndromes in patients on chronic hemodialysis program. The features of the formation of pain are discussed, both during the hemodialysis procedure and in the interdialytic period. We consider methods for assessing chronic pain syndrome, taking into account its specifics, as well as the basic principles of therapy.

### Keywords:

chronic pain, acute pain, hemodialysis

- ✉ *For correspondence:* Arina P. Spasova, Candidate of Medical Science, Assistant Professor of Chair of X-Ray diagnostic and X-Ray treatment with course of Critical And Respiratory Medicine of Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; e-mail: arina22@mail.ru
- ✉ *For citation:* Spasova AP, Barysheva OYu, Maltsev VV. Pain syndrome in patients receiving chronic program dialysis. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;1:52–64.

DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-52-64

## Актуальность проблемы

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой, имеющей не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение вследствие значительной распространенности в популяции (10–15 %), необходимости высокотратных методов лечения терминальной стадии (диализ, трансплантация). Нерешенной проблемой, стоящей на пути улучшения качества жизни больных с терминальной стадией ХБП, являются болевые синдромы, развивающиеся в период лечения методом хронического гемодиализа. Распространенность и интенсивность боли

у пациентов с прогрессирующей ХБП выше, чем у населения в целом и сопоставимо с другими хроническими тяжелыми заболеваниями, такими как рак, диабет и развернутая стадия СПИД [1–3]. В двух систематических обзорах, выполненных с 5-летним интервалом, приводятся схожие данные по наличию болевых синдромов у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Brkovic T. [4] в своем систематическом обзоре обнаружил, что распространенность острой и хронической боли у данной группы пациентов может составлять до 82 и 92 % соответственно, что согласуется с предыдущими исследованиями [5]. Распространенность и интенсивность боли могут быть выше

в популяции пациентов на хроническом программном гемодиализе (ПГД). Это связано с тем, что общепринятые инструменты оценки болевого синдрома, такие как краткий опросник боли, опросник боли McGill, модифицированная система оценки симптомов Эдмонтона, не являются специфичными для пациентов, получающих длительную заместительную почечную терапию, у которых могут возникать дополнительные синдромы, сопровождающиеся болевыми ощущениями (синдром беспокойных ног и крампи) [6, 7].

Несмотря на значительную распространенность и высокую интенсивность, управление болью оставляет желать лучшего [8]. Медицинские работники недооценивают наличие боли в 60–97 % случаев, а ее интенсивность — в 63 % случаев [6, 9]. Было показано, что у этой популяции пациентов боль значимо влияет на качество жизни, связанное со здоровьем. У больных на ПГД и ХБП 4–5-й стадии, страдающих от умеренной или сильной боли, чаще развиваются депрессия, бессонница, раздражительность, неспособность справляться со стрессом, повышенное восприятие бремени болезни, снижение восприятия социальной поддержки и снижение удовлетворенности жизнью [1, 10]. В работе Rodriguez Calero показана очень высокая распространенность боли во время гемодиализа, при этом только 8 % пациентов вообще не испытывали болевых ощущений в ходе процедуры. Анальгетики были назначены только 18 % пациентов. Кроме того, индекс управления болью (PMI)\* показал явное несоответствие выбора анальгетика интенсивности болевого синдрома, который чаще встречался среди пациентов, испытывавших более интенсивную боль [11].

По данным Davison S., 35 % пациентов на гемодиализе, страдающим от хронической боли, анальгетики не были назначены вообще, а сильные опиоиды использовались для купирования боли менее чем у 10 % больных [7]. В работах Bailie и Wu было отмечено, что 74 % пациентов с умеренной и сильной болью или болью, которая мешала работе, не получали эффективной анальгезии [12, 13].

## Препятствия эффективному облегчению боли

Барьеры для адекватной диагностики и лечения боли многочисленны. Самыми значимыми барьерами счита-

\* Pain Management Index (PMI) — индекс управления болью, часто используется для измерения адекватности использования анальгетиков у людей с раковой болью. Основываясь на анальгетической лестнице ВОЗ, PMI представляет собой сравнение наиболее сильного анальгетика, используемого пациентом, с уровнем боли этого пациента.

ются отсутствие стандартизации средств оценки боли и схем лечения, заблуждения в том, что хроническая боль более сложна для оценки и лечения и что боль является неизбежным результатом старения и диализа [14, 15].

Образование и опыт медицинских работников очень значимы. Некоторые медицинские работники не берут на себя ответственности за лечение симптомов, которые «не связаны» с диализом, и поэтому неохотно назначают анальгетики [15]. В этих случаях обсуждение проблемы с врачами других специальностей имеет большое значение для определения того, кто будет лечить этот симптом [16]. Врачи первичного звена чаще, чем нефрологи, назначают препараты для лечения большинства симптомов, включая боль [8]. Значимыми препятствиями к адекватному облегчению боли являются риски лекарственной токсичности, усугубляющиеся снижением клиренса препаратов и их метаболитов, вымыванием препарата на диализе и сложной фармакокинетикой на фоне уремии [17, 18].

Важной составляющей неадекватного лечения боли со стороны пациента являются культурные и этнические предубеждения, связанные с болью, стоицизм, боязнь опиоидов, боязнь наркомании или ярлыка «наркоман», боязнь возможных побочных эффектов и нежелание увеличивать количество принимаемых лекарств.

## Этиология боли

Боль у пациентов с прогрессирующей ХБП является многофакторной и включает ноцицептивные, соматические, висцеральные, невропатические синдромы [7]. Причиной боли могут быть сопутствующие заболевания, такие как диабет, сосудистые заболевания, артрит. Причиной болевого синдрома может стать само первичное заболевание почек, например поликистоз или нефролитиаз [19]. Боль может быть вызвана состояниями, связанными с минерально-костными нарушениями, сопутствующими ХБП, что проявляется в аномальном минеральном обмене, изменениях структуры и состава кости, внескелетной кальцификации. Например, остеомаляция, вызванная дефицитом витамина D, а также адинамическая болезнь кости часто связаны с болью и переломами [1]. Расстройства минерально-костного обмена могут приводить к периферической невропатии, кальцифицирующей уремической артериолопатии (кальцифилаксии), проксимальной миопатии, синдрому запястного канала.

В одном исследовании было показано, что паратгормон (ПТГ) может обладать нейротоксическим действием. Возможно, существует связь между ПТГ и неврологическими осложнениями терминальной почечной недостаточности, т. к. ПТГ изменял скорость проводимости по двигательным нервам в исследованиях на животных [20], хотя результаты исследования влияния ПТГ на периферические нервы у человека оказались проти-

воречивы. В работе Noordzij концентрация ПТГ ниже рекомендованной KDOQI была связана с более низким риском мышечно-скелетной боли (ОШ 0,8; 95%ДИ 0,6–0,9) [21]. Проявление остеоартрита может быть вызвано отложением дегидрата пирофосфата кальция, а также отложением амилоидоподобного белка  $\beta_2$ -микроглобулина. Наконец, диализная терапия может привести к синдрому обкрадывания конечности вследствие работы артериовенозной фистулы (АВФ), мышечным спазмам, головной боли и хроническим инфекциям.

## Особенности оценки болевого синдрома

Оценка боли включает в себя тщательный сбор анамнеза для выяснения возможной причины боли, ее локализации, качественные характеристики, интенсивность и, наконец, влияние на качество жизни. Важно вместе с пациентом сформировать реалистичные цели управления болью, т. к. не всегда удается полностью облегчить боль. Ноцицептивные и невропатические болевые синдромы имеют разные механизмы формирования, разные клинические характеристики и различные методы медикаментозного и немедикаментозного облегчения боли. Чаще всего у пациентов с терминальной стадией ХБП имеется сочетание ноцицептивного, невропатического и дисфункционального компонентов боли. Ноцицептивная боль возникает из-за повреждения тканей и вторичной стимуляции ноцицепторов. Боль локализуется в месте повреждения и, как правило, характеризуется как острая или ножеподобная. Висцеральная ноцицептивная боль (например, при поликистозе) связана с растяжением или воспалением кист и описывается как тупая, тянущая, плохо локализуемая. Напротив, невропатическая боль имеет необычные сенсорные характеристики, такие как жжение, по типу удара электрическим током, покалывания «как иголкой», ощущение ползания мурашек или онемения. Этот тип боли обусловлен нарушением генерации и проведения импульсов вследствие повреждения нервов, которое усиливается нарушением контроля возбудимости нейронов. Выяснение преобладающего механизма помогает определить подходящую стратегию лечения. Например, ноцицептивная боль хорошо поддается контролю с помощью опиоидов, тогда как для облегчения невропатической боли этой же группой препаратов требуются дозы, приводящие к неприемлемым токсическим побочным реакциям.

Для оценки интенсивности боли используют визуально-аналоговую, числовую рейтинговую и вербально-рейтинговую шкалы. Все эти три шкалы предназначены для определения субъективного ощущения пациентом боли в момент исследования. Опросник DN4 был создан как инструмент для диагностики и дифференциальной диагностики невропатической боли. Он состоит из двух блоков: первый блок (7 вопросов)

заполняется на основании опроса пациента, второй блок (3 вопроса) — на основании клинического осмотра. Опросник Pain DETECT предназначен для заполнения врачом и объединяет в себе схему локализации болевых расстройств в виде картинки с числовой рейтинговой шкалой и опросником, направленным на выявление спонтанных и вызванных симптомов невропатической боли. Опросник боли Макгилла (MPQ) благодаря преимущественному использованию сенсорных дескрипторов тоже позволяет дифференцировать природу боли (невропатическая, ноцицептивная), а дескрипторы аффективных характеристик иллюстрируют психологическое состояние пациентов [22].

Присоединение аффективных расстройств (беспокойство, депрессия) нередко способствует усугублению течения хронической боли [23]. Для оценки тревоги могут быть использованы госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond a. Snaith, 1983), шкала тревоги (Spielberger, 1975) и шкала симптомов боли и тревоги (McCracken, 1992). Все они переведены на русский язык и прошли лингвистическую валидацию.

В международной практике существует восемь утвержденных инструментов оценки симптомов для пациентов с терминальной стадией ХБП различного объема и «полезности» [24]. Такие инструменты, как модифицированная система оценки симптомов Эдмонтона (m-ESAS v. 2) и шкала исходов паллиативной помощи при почечной патологии (Palliative Care Outcome Scale-Renal), рекомендованы для рутинного клинического скрининга боли у пациентов с ХБП и помогают сформировать схему пациент-ориентированной терапии [25, 26]. К сожалению, в России эти вопросники не валидизированы.

Большое значение в оценке боли играют когнитивные расстройства. Когнитивный дефицит может проявляться задолго до перехода заболевания почек в терминальную стадию [27]. Примерно у 73 % пациентов при тестировании когнитивной функции выявляются умеренные нарушения [28]. Даже среди молодых пациентов, находящихся на диализе, более чем у 67 % регистрируются когнитивные нарушения легкой или средней степени тяжести [28].

## Боль во время гемодиализа

Это особая группа болевых синдромов, которая включает в себя боль, связанную с доступом к АВФ, диализную головную боль (ДГБ) и мышечные судороги — крампи.

## Боль во время канюляции и работы артериовенозной фистулы

Боль, связанная с доступом к АВФ, является особым типом боли, которую можно ожидать у всех пациентов

на ПГД. Для проведения ПГД требуется сосудистый доступ, и АВФ является наиболее надежным и эффективным способом его достижения [16]. Если ПГД выполняется три раза в неделю через АВФ, то пациента ожидает болезненная процедура канюляции АВФ примерно 320 раз в год. Нередко выполняется несколько попыток пункции для поддержания адекватного кровотока [29]. Для достижения требуемой скорости во время гемодиализа необходимо использовать иглы большого диаметра, что сопровождается болью и образованием гематом, особенно у больных с недавно сформированной АВФ [16]. Предположение о том, что канюляция АВФ является легкой и безболезненной процедурой, не имеет под собой оснований [30]. Было показано, что повторная постоянная канюляция АВФ на диализе приводит к развитию боли как во время процедуры, так и в междиализный период [31]. Пациенты считают боль во время введения иглы наиболее распространенной проблемой, связанной с сосудистым доступом [32], что может отрицательно влиять на качество жизни и являться причиной того, что пациенты не переносят диализ через АВФ [33]. Было опубликовано несколько систематических обзоров о влиянии различной техники пункции АВФ на частоту возникновения боли [34–36]. Однако корректно интерпретировать полученные данные затруднительно из-за общего низкого качества и существенной разнородности исследуемых групп пациентов [37].

Боль при канюляции АВФ многофакторна по своей природе. Она нередко является признаком анатомических проблем с АВФ, которые должны быть исключены в первую очередь [16]. *Синдром обкрадывания* развивается при декомпенсации кровообращения на фоне шунтирования крови через АВФ мимо периферического микроциркуляторного русла. Компенсаторные возможности кровообращения конечности очень высоки, но объем шунтируемой крови может в несколько раз превышать объем крови, доходящей до капилляров. В зависимости от степени обкрадывания и возможностей коллатерального кровообращения формируется клиническая картина, начиная от бледности и зябкости кистей рук, онемения пальцев, интенсивного болевого синдрома, вплоть до сухой гангрены концевых фаланг с тенденцией к распространению в проксимальном направлении. *Ишемическая нейропатия* проявляется болями по ходу одного из нервных стволов руки (чаще срединного нерва), принимающими мучительный характер во время диализа. Это связано, вероятно, с тем, что АВФ расположена вблизи одной из артериальных веток, питающих нерв; происходит обкрадывание питания нерва за счет АВФ; причем во время диализа разрежение, создаваемое заборной диализной иглой, приводит к еще большему ухудшению питания нервной ткани.

Тактика купирования боли будет зависеть от причины боли и может включать в себя самые разнообразные методы, начиная от использования местных анестети-

ков до перевязки АВФ. Несколько небольших исследований показали эффективность местных анестетиков, таких как эвтектическая смесь лидокаина и прилокаина в виде крема и спрея с этилхлоридом [38, 39].

### Головные боли на гемодиализе

Vana et al. впервые описали головную боль во время гемодиализа (ДГБ) в 1972 г. и установили, что от нее страдают две трети пациентов [40]. В 1988 г. Международное общество головной боли (IHS) учредило систему классификации, которая стала стандартом диагностики головных болей в клинических исследованиях. В том же году были определены критерии головной боли на гемодиализе, а в 2004 г. они были вновь пересмотрены. Согласно последнему пересмотру критерием ДГБ считается наличие трех атак острых головных болей, отвечающих двум критериям из следующего списка: 1) пациент находится на ПГД; 2) головные боли развиваются в течение как минимум половины сеансов ПГД; 3) головные боли разрешаются в течение 72 ч после сеанса ПГД и/или 4) полностью прекращаются после успешной трансплантации [41]. По оценкам экспертов, в соответствии с критериями Международного общества головной боли 1988 или 2004 г., частота ДГБ варьирует от 6,6 до 68 % [39], в среднем до 48 % пациентов испытывают этот болевой синдром [42, 43]. Интенсивность головной боли на диализе, оцененная с помощью различных шкал, указывает на то, что головная боль может быть очень изнурительной. Анализ этого типа головной боли показал, что средняя интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале составляет  $6,06 \pm 2,4$  [42]. Этиология ДГБ не ясна, хотя, вероятно, связана с физиологическими изменениями, которые происходят во время диализа. Описаны ассоциации повышенного содержания кальция и фосфора и низкого содержания магния, которые могут вызывать вазоконстрикцию сосудов головного мозга и утрату саморегуляции сосудистого тонуса [44]. Было отмечено, что резкое снижение уровня мочевины приводит к отеку мозга, что было подтверждено в клинических исследованиях с применением нейровизуализационных методов диагностики [45]. Прослеживается связь головной боли с повышенным давлением до процедуры гемодиализа [42]. Из-за сложных причинно-следственных связей и отсутствия исследований с точки зрения научно-доказательной медицины четких рекомендаций по лечению ДГБ нет. Следует избегать таких препаратов, как эрготамин, применяемый для лечения других типов головных болей, из-за риска сосудосуживающего воздействия на АВФ [46]. В небольших исследованиях продемонстрировано положительное влияние проведения процедуры гемодиализа с индивидуальным подбором концентрации натрия в диализном растворе [47]. В тематических отчетах описывается польза от применения мидодрина (гутро-

на) при гипотензии или ингибиторов ангиотензинпре-  
вращающего фермента при повышении артериального  
давления [48].

### Мышечные спазмы — крампи

Крампи (англ. cramps, charlie horses — судорога, спазм) — общий термин, определяющий синдром внезапных непроизвольных болезненных сокращений отдельных мышц или мышечных групп продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Чаще всего вовлекается мускулатура нижних конечностей, хотя мышцы рук и брюшного пресса также могут вовлекаться в болезненный спазм. Жалобы на мышечные спазмы во время диализа предъявляют 33–86 % пациентов [49]. Точная этиология развития крампи во время диализа не известна. Обсуждается роль изменения осмолярности плазмы, уровня электролитов, приема бета-блокаторов и ингибиторов протонной помпы, ацидоза, тканевой гипоксии, гипотензии [50]. Предложенные методы облегчения крампи, такие как использование хинина, витаминов С и Е [51], L-карнитина [52], магния [53], использование аппаратов для компрессии нижних конечностей [54], не показали значительного эффекта. Поэтому особая роль отводится коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития крампи, таких как нарушение баланса электролитов, выраженность междудиализной прибавки массы тела, гипотензии.

### Основные принципы фармакотерапии боли у пациентов на гемодиализе

Как и во многих случаях хронической боли, в том числе и при терминальной ХБП, причины ее развития часто многофакторны и необратимы. Для подбора терапии необходимы тщательное изучение болевого анамнеза и определение основных патофизиологических механизмов формирования болевого синдрома. Наличие ХБП, с диализом или без него, значительно изменяет фармакокинетику и фармакодинамику многих ненаркотических анальгетиков и большинства опиоидов. К сожалению, фармакокинетические и фармакодинамические данные об анальгетиках при ХБП остаются ограниченными, а уровень доказательств эффективности использования отдельных препаратов значительно варьирует. Большинство фармакокинетических исследований являются небольшими по выборке и представляют собой исследования «случай–контроль» у пациентов с различной степенью нарушения почечной функции. Обычно это исследования в течение очень короткого периода времени, которые не позволяют полноценно оценить эффективность и безопасность препаратов.

### Трехступенчатая схема ВОЗ

В настоящее время большинство руководств по лечению боли у пациентов на гемодиализе рекомендуют использовать трехступенчатую схему облегчения боли ВОЗ, созданную для лечения хронической неонкологической боли ноцицептивного и нейропатического типа в общей популяции [55, 56]. Эти рекомендации были дополнены комментариями экспертов, в которых особое внимание акцентировано на выборе анальгетика, с учетом степени дисфункции почек, сопутствующей патологии и взаимодействия с совместно назначаемыми препаратами. Согласно работе Barakzoy A.S. такой подход позволил достичь контроля боли в течение 4 недель у 96 % пациентов [57].

Ступень 1 лестницы предназначена для лечения слабой боли с оценкой 1–3 по 10-балльной шкале и включает использование ацетаминофена и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Ступень 2 является следующим шагом в лечении умеренной боли от 4 до 6 баллов и включает слабые опиоиды. Сильная боль, оцениваемая в 7–10 баллов, лечится с помощью препаратов 3-й ступени [58]; 4-й этап рекомендован для облегчения болевых кризов и включает интервенционные инвазивные методы или анальгезию, контролируемую пациентом [59]. Использование адьювантной терапии, такой как стероиды, анксиолитики, противосудорожные препараты, мембраностабилизаторы, антагонисты NMDA-рецепторов, антидепрессанты и каннабиноиды, рекомендуется для контроля побочных эффектов опиоидов, при неконтролируемой боли или в качестве опиоидсберегающих средств. Они особенно полезны в лечении невропатической боли [59].

Использование *ацетаминофена*, несмотря на его безопасность при ХБП, остается крайне низким, а применение НПВП — избыточным [60]. НПВП не должны использоваться у пациентов на ПГД из-за риска развития неконтролируемой гиперкалиемии, артериальной гипертензии и задержки воды в тканях. Хроническая почечная недостаточность влияет на всасывание, распределение, метаболизм и выведение этой группы препаратов. Элиминация еще более усложняется самой процедурой гемодиализа, поскольку некоторые лекарства легче выводятся с помощью этого метода, чем другие. Назначение НПВП у пациентов на гемодиализе может приводить к непредсказуемой кумуляции препарата. Так, кетопрофен в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 7 дней, который в основном имеет внепочечный метаболизм у людей с сохранной функцией почек, показал накопление активных метаболитов S-энантиомера, что привело к неблагоприятным токсическим эффектам [61].

*Трамадол* в основном метаболизируется в печени в активные метаболиты, которые, в свою очередь, преимущественно выводятся почками (95 %). При почечной недостаточности препарат удваивает период своего полувыведения, а с помощью диализа выводится всего

лишь 7 % лекарственного средства [62]. Как было показано в работе Kurella M., трамадол может оказаться эпилептогенным у пациентов с уремией, относящейся к состояниям с повышенной судорожной готовностью [63]. У пациентов с терминальной стадией ХБП трамадол может стать причиной остановки дыхания. Использование этого препарата в данной группе больных должно включать в себя сокращение дозы и увеличение интервала между ее введением, например, по 50 мг каждые 12 ч до максимальной суточной дозы 200 мг [64].

### Наркотические анальгетики

Как правило, эта группа препаратов очень неохотно назначается пациентам на хроническом ПГД, даже при наличии показаний. Большинство назначаемых опиоидов относятся к слабым опиоидам (например, кодеин). К сожалению, исследований, на основании которых можно сформулировать четкие рекомендации по долговременному применению наркотических анальгетиков у пациентов на ПГД, крайне мало. Поэтому необходимо уделять пристальное внимание вопросам эффективности и безопасности. Прежде всего, не назначать препараты, использование которых не рекомендовано у пациентов с терминальной ХБП (табл. 1).

Эпидемиологические данные о риске развития основных осложнений опиоидных препаратов — изменение психического статуса, падения и переломы у пациентов, находящихся на гемодиализе, — до 2018 г. были ограничены несколькими когортными исследованиями [65, 66]. В 2018 г. было опубликовано, пожалуй, самое крупное когортное исследование, изучившее связь между самим фактом приема опиоидов, их дозой и развитием вышеперечисленных побочных эффектов у 140 089 пациентов на гемодиализе в течение года. Главный вывод этого исследования — опиоиды могут быть связаны с риском развития изменения психического

статуса, падениями и развитием переломов, и эта связь четко зависит от характеристик самого препарата и его дозы. Данные неблагоприятные эффекты могут развиваться и при назначении более низких дозировок препаратов по сравнению с рекомендуемыми в руководствах. Интересно наблюдение о том, что риск развития этих неблагоприятных эффектов был максимальным в начальный период использования препарата, а препаратом, связанным с максимальным риском осложнений, оказался кодеин, не рекомендованный для использования у пациентов на гемодиализе [67].

Поэтому назначения морфина и кодеина надо избегать, т. к. оба препарата метаболизируются до морфина-6-глюкуронида, который является более мощным анальгетиком, чем сам морфин, медленно проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к длительной седации, остановке дыхания и летальному исходу [68]. Считается, что *гидроморфон* у людей с почечной недостаточностью лучше переносится, чем морфин [69]. И хотя его активный метаболит гидроморфон-3-глюкуронид выводится почками, он быстро диализируется, что может сделать его безопасным для пациентов на гемодиализе [70]. В РФ этот препарат пока недоступен, как и чистый *оксикодон*.

*Бупренорфин* (анальгетик производится МЭЗ в РФ) может использоваться при ХБП и у пациентов на гемодиализе. По сравнению с морфином он является частичным агонистом  $\mu_1$ -рецептора и антагонистом к-рецептора. Бупренорфин метаболизируется в печени с образованием неактивного бупреноприн-3-глюкоронида и активного норбупренорфина.

Норбупренорфин имеет меньшее сродство к вышеупомянутым рецепторам, чем исходное соединение, и не проникает через гематоэнцефалический барьер [71]. Бупренорфин выводится в основном через ЖКТ, тогда как метаболиты подвергаются почечной экскреции. Эти метаболиты, как было описано, нака-

Таблица 1. Препараты, которых следует избегать при сниженной функции почек

Препарат	Особенности метаболизма при терминальной хронической болезни почек	Побочные эффекты
Морфин	Активный метаболит, морфин-6-глюкуронид, накапливается при сниженной функции почек в спинномозговой жидкости в концентрации, в 15 раз превышающей ее при нормальной функции почек	Выраженная депрессия центральной нервной системы, остановка дыхания, миоклонус, неуправляемая гипотензия
Кодеин	Уменьшаются клиренс и период полувыведения морфин-6-глюкуронида	Тошнота, рвота, гипотензия, депрессия центральной нервной системы, остановка дыхания
Тапентадол*	Клиренс метаболита, тапентадола-о-глюкуронида резко снижен	Ограниченная информация по использованию при хронической болезни почек
Промедол	Снижение времени периода полувыведения активного метаболита нормеперидина, токсичного для центральной нервной системы	Миоклонус, делирий, судороги

\* Препарат зарегистрирован в РФ под названием «Палексия».

пливаются у больных с терминальной стадией ХБП [71]. Из других важных свойств надо отметить большой объем распределения и высокое связывание с белками (96 %), что затрудняет его выведение во время диализа. Исследование 10 пациентов на гемодиализе, использующих трансдермальный бупренорфин до 70 мг/ч, подтвердило этот факт. Концентрации исходного соединения и метаболитов в крови оставались стабильными до и после диализа, а прогнатоволевой эффект сохранялся [72].

*Фентанил* является препаратом выбора для пациентов с терминальной стадией ХБП и на ПГД. Как и бупренорфин, его можно использовать в виде трансдермальных форм при лечении хронической боли. Фентанил подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов и хорошо переносится пациентами с терминальной ХБП [73]. Он плохо выводится на диализе, учитывая его высокое связывание с белком (80 %), низкую растворимость в воде и большой объем распределения (4 л/кг) [74].

### Фармакотерапия нейропатической боли

Распространенность нейропатической боли у пациентов на ПГД, по клиническим данным, составляет от 12,6 [7] до 41,2 % [57]. В то же время, как показывают результаты электрофизиологических исследований, процент нейропатического компонента боли гораздо выше и может составлять до 98 % в зависимости от популяции больных [75]. Необъяснимым образом нейропатический компонент боли чаще встречается у мужчин. Самой частой причиной этого варианта болевого синдрома является сахарный диабет, который сам по себе может быть ответственным за терминальное поражение почек. В одном итальянском исследовании нейропатическая боль была диагностирована у 61,3 % пациентов на диализе. В 44,9 % она была обусловлена сахарным диабетом, а в 16 % причиной явилась уремиическая нейропатия [76]. Несмотря на годы исследований, патогенез уремиической полинейропатии изучен недостаточно. Изначально на основании сходства морфологической картины уремиической полинейропатии и поражения периферических нервов при недостаточности витаминов группы В предполагали, что лечение гемодиализом, во время которого закономерно происходит потеря водорастворимых витаминов, способствует возникновению и прогрессированию уремиической полинейропатии. Однако в последующем это предположение не подтвердилось [77]. В начале 70-х гг. прошлого века появилась теория накопления уремиических токсинов, которые представляли собой вещества со средней молекулярной массой 300–5000 дальтон, плохо проникающие через мембрану диализатора и повреждающие нервные волокна по типу аксональной дегенерации со вторичной сегментарной демиелинизацией. В настоящее время большинством исследователей принято,

что развитие уремиической полинейропатии обусловлено сочетанным влиянием ряда патологических факторов [78]. Яркой иллюстрацией формирования сложного нейропатического болевого синдрома является синдром карпального канала (СКК). Главная причина развития СКК — отложение амилоида (бета-2-микроглобулина) на поверхности сухожилий сгибателей кисти. Развитие этого синдрома обусловлено сдавлением срединного нерва в том месте, где он проходит через запястный канал под поперечной связкой запястья, что вызывает компрессию срединного нерва извне. Она усугубляется отечностью окружающих тканей вследствие гипергидратации [79], функционирующей АВФ, предрасполагающей к развитию тканевой гипоксии, и изменением метаболизма самого нерва вследствие нарушения обмена аминокислот в составе миелина оболочек. Все это ведет к демиелинизации срединного нерва и синтезу при ремиелинизации неполноценного миелина. Также не стоит отрицать аутоиммунный механизм повреждения периферического нерва: при контакте крови с некоторыми мембранами диализаторов вырабатываются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), роль которых в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний сегодня доказана [80]. Симптомы СКК включают в себя парестезии и боль в зоне иннервации срединного нерва, которые, как правило, усиливаются ночью, во время работы АВФ на диализе или при физической нагрузке. На поздних стадиях развиваются контрактура суставов и атрофия мышц кисти. В среднем СКК встречается у 28,5 % пациентов на ПГД и положительно коррелирует с продолжительностью диализного лечения [76]. Имеются данные о большей распространенности СКК у пациентов на гемодиализе по сравнению с перитонеальным диализом [81]. Однако в большом исследовании из Кореи с применением электрофизиологических методик частота развития СКК все же не отличалась у пациентов на ПГД по сравнению с пациентами на перитонеальном диализе [82].

Нейропатия локтевого нерва регистрируется у 41–60 % пациентов на ПГД [83]. Симптомы включают боль, онемение или парестезии в области локтевого сустава с иррадиацией в дистальный отдел плеча, кисть или мизинец, усиливающиеся при работе АВФ [83].

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) на основании принципов научно-доказательной медицины разработала руководство по лечению нейропатической боли. Данные принципы применимы и к лечению этого типа боли у пациентов на ПГД [84].

Препаратами первой линии являются трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентиноиды (габапентин и прегабалин) и лидокаин местно [56].

Эффективность габапентина и прегабалина была специально изучена у пациентов на ПГД. В проспективном перекрестном исследовании пациенты на гемодиализе с болевой формой периферической невропатии

в течение 6 недель получали лечение либо габапентином — 300 мг после диализа, либо прегабалином — 75 мг ежедневно на протяжении 6 недель [85]. Оба препарата оказались эффективными в снижении боли, симптомов депрессии, улучшении качества сна и в итоге — качества жизни [85, 86]. Побочные эффекты были аналогичны побочному действию в общей популяции — головокружение, сонливость и сухость во рту. Но степень их выраженности была незначительна и не потребовала отмены препарата [86].

Группа американских исследователей во главе с Ishida J.H. изучила безопасность габапентина и прегабалина при длительном приеме (1 год) с точки зрения оценки изменения психического статуса, падений и риска переломов. Габапентин ассоциировался с более высокой опасностью изменения психического статуса, падением и переломами, чем прегабалин, и этот риск был дозозависим.

Габапентиноиды удобны для титрования у пациентов на ПГД, т. к. в норме выводятся из организма без изменения почками. Уровни препаратов в сыворотке увеличиваются линейно, а токсичность коррелирует со степенью снижения функции почек [88]. В дни без диализа период полувыведения препарата увеличивается до 132 ч и сокращается до 4 ч на гемодиализе. Габапентин и прегабалин незначительно связываются с белками плазмы, что способствует легкому выведению препаратов на гемодиализе [89]. Было отмечено, что уровни препарата в плазме увеличиваются на 30 % после 2 ч диализа, вероятно, из-за его перераспределения [89]. Дозировки габапентина и прегабалина представлены в табл. 2.

ТЦА (в основном amitriptилин) рекомендуются как препараты первой линии в лечении болевой формы полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом.

Антихолинергические эффекты ТЦА, такие как седация, ортостатическая гипотензия и сухость во рту, могут плохо переноситься пациентами на гемодиализе и ограничивают их использование [63, 84]. ТЦА подвергаются печеночному метаболизму с увеличением образования конъюгированных метаболитов. Поскольку для ТЦА описано удлинение *QT*, рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с аномалиями проводимости [63]. Титрование препарата должно начинаться с низких доз, очень медленно, с обязательным мониторингом побочных эффектов, как холинергических, так и гистаминергических. Назначать препарат лучше на ночь, чтобы избежать последствий седации [63, 87].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как венлафаксин и дулоксетин, могут лучше переноситься, чем ТЦА, из-за меньших антихолинергических симптомов, но оказаться менее эффективными [84]. У пациентов с терминальной стадией ХБП период полувыведения у венлафаксина увеличивается на 180 %, причем и препарат, и его метаболиты очень плохо диализируются [90].

Дулоксетин подвергается печеночному метаболизму и почечной экскреции. Само вещество имеет высокую связь с белками плазмы (95,7 %) и большой объем распределения, что обуславливает его плохое выведение на диализе. По этой причине его не рекомендуют применять у пациентов на гемодиализе [91].

## Коррекция минерально-костных нарушений и боль

Причины формирования боли у пациентов на гемодиализе многообразны, что проявляется мышечно-скелетной болью, периферической нейропатией и критической ишемией. Весомый вклад в формирование этих болевых синдромов вносят грубые нарушения фосфорно-кальциевого обмена, сопутствующие терминальной ХБП. По результатам наблюдения за 1469 пациентами на ПГД Noordzij обнаружил, что низкие концентрации кальция были связаны с более низким риском развития крампи (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,3–0,9) [21].

Они также убедительно показали, что снижение плазменного уровня фосфора у пациентов, страдающих от крампи в течение года диализного лечения, статистически значимо способствует снижению частоты и интенсивности мышечных спазмов по сравнению с больными, у которых плазменный уровень фосфора оставался на прежнем уровне [21]. Значимым влиянием на интенсивность боли при диализной периаартропатии обладает выбор режимов гемодиализа и диализных мембран. Как показали последние исследования по диализной артропатии [92, 93], уменьшение степени выраженности симптоматики плечелопаточной периаартропатии наблюдалось при модификации мембран, используемых для гемодиализа.

## Немедикаментозное лечение боли

Хирургическое лечение с целью купирования боли показано при фармакорезистентном СКК и диализной артропатии плечевого сустава. По данным японских исследователей, хирургическая декомпрессия при СКК приводила к значительному облегчению симптомов, включая боль. Вместе с тем некоторые исследования показывают, что у диализных пациентов облегчение симптоматики выражено в меньшей степени, чем при идиопатическом СКК, а рецидивы встречаются гораздо чаще — от 5,6 % после эндоскопической декомпрессии до 21 % после открытой декомпрессии [94].

У пациентов с болью в плече на фоне диализной артропатии, резистентной к фармакотерапии, возможно проведение артроскопической синовэктомии. Отдаленные результаты этого вмешательства были оценены через 5,5 года. Большинство пациентов оценили их общую удовлетворенность после процедуры как отличную, с низкой оценкой боли по шкале вербальных оценок,



Таблица 2. Особенности дозирования основных анальгетиков у пациентов на программном гемодиализе\*

Препарат	Выделение с мочой, %	T ½ в норме, ч	T ½ при диализе		Гемодиализ	Перитонеальный диализ	Комментарии и рекомендации по использованию и максимальным дозам
			Т ½ в нормальной почечной недостаточности, ч	Т ½ при диализе (конечная стадия почечной недостаточности), ч			
Ацетаминофен	< 5	1–4	Не изменяется	Не изменяется	Диализируется	Не диализируется	Накопление инактивированных метаболитов. Выбирается при слабом-умеренном болевом синдроме. Снижение дозы не требуется
Трамадол	90 (30 % в неизменном виде, 60 % в качестве метаболитов)	6	11	11	Диализируется	Неизвестно	СКФ 30–10 мл/мин: 50–100 мг/день. СКФ < 10 мл/мин (и на диализе): 50 мг/день. Во время гемодиализа удаляется значительное количество трамодола, поэтому необходимо назначать его после процедуры
Фентанил	< 7	2–7	Возможно увеличивается	Возможно увеличивается	Не диализируется	Не диализируется	Неактивные метаболиты. В большинстве фармакокинетических исследований при ХБП используют парентерально, а не трансдермально. Обычно считается безопасным для использования при ХБП, если тщательно контролировать прием
Бупренорфин	Минимально	30	Не изменяется	Не изменяется	Диализируется	Диализируется	Можно принимать людям с ХБП в стандартных дозах. Безопасен при тщательном контроле приема препарата
Габапентин	Примерно 100	5–7	52–132	52–132	Диализируется	Возможно диализируется	Начальная доза — 300 мг в день после диализа, с последующей медленной титрацией до максимальной дозы 300 мг в день, внимательно наблюдая за побочными эффектами (нистагмом, атаксией, тремором, сонливостью и снижением уровня сознания). Препарат эффективен в облегчении кожного зуда и синдрома беспокойных ног
Прегабалин	92–99	5–6,5	Увеличивается	Увеличивается	Диализируется	Диализируется	Начальная доза — 25 мг в день после диализа, с последующей медленной титрацией до максимальной дозы 75 мг в день, внимательно наблюдая за побочными эффектами (нистагмом, атаксией, тремором, сонливостью и снижением уровня сознания). Препарат эффективен в облегчении кожного зуда и синдрома беспокойных ног
Дулоксетин	< 1	8–17	Не изменяется	Не изменяется	Диализируется	Диализируется	Некоторые источники рекомендуют избегать назначение препарата у пациентов с СКФ < 30 мл/мин
Кетамин	2–4	2–4	Не изменяется	Не изменяется	Не диализируется	Не диализируется	Доза — в соответствии с нормальной функцией почек
Амитриптилин	< 2	9–25	Не изменяется	Не изменяется	Не диализируется	Не диализируется	Хотя никакого снижения дозы не требуется, рекомендуется начинать с низких доз, с учетом вероятности антихолинергических побочных эффектов

СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек.

\* По Davison S.N. [22], с изменениями.

отсутствием боли ночью, безболезненностью движений с увеличением амплитуды сгибания и разгибания, а также с увеличением повседневной активности [95].

## Заключение

Пациенты с терминальной стадией ХБП на ПГД в большинстве своем страдают от различных болевых синдромов, которые часто не диагностируются и не имеют адекватного лечения. Своевременное распознавание медицинскими работниками определенных болевых синдромов как во время диализа, так и в междиализный период может помочь улучшить качество жизни этой категории больных.

Хотя опыт применения многих лекарств у пациентов на ПГД ограничен, поэтапный подход (ступенчатая

терапия) к лечению боли должен быть таким же, как и в общей популяции. При выборе анальгетиков для пациентов на гемодиализе необходимо учитывать клиренс препаратов и возможные побочные эффекты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Спасова А.П. — разработка плана обзора, систематизация информации и написание статьи; Барышева О.Ю. — написание и редактирование материала статьи; Мальцев В.В. — написание и редактирование материала статьи.

## ORCID авторов

Спасова А.П. — 0000-0002-2797-4740

Барышева О.Ю. — 0000-0001-6317-1243

Мальцев В.В. — 0000-0002-5978-1804

## Литература/References

- [1] Davison S.N., Jhangri G.S. Impact of pain and symptom burden on the Health-Related Quality of Life of haemodialysis patients. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39(3): 477–485. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.08.008
- [2] Gamondi C., Galli N., Schonholzer C., et al. Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Swiss Medical Weekly*. 2013; 143: w13750. DOI: 10.4414/smw.2013.13750
- [3] Harris T.J., Nazir R., Khetpal P., et al. Pain, sleep disturbance and survival in haemodialysis patients. *Nehpr Dial and Transpl*. 2012; 27(2): 758–765. DOI: 10.1093/ndt/gfr355
- [4] Brkovic T., Buriilovic E., Puljak L. Prevalence and severity of pain in adult end-stage renal disease patients on chronic intermittent hemodialysis: a systematic review. *Patient Preference and Adherence*. 2016; 10: 1131–1150. DOI: 10.2147/PPA.S103927
- [5] Zyga S., Alikari V., Sachlas A., et al. Assessment of fatigue in End-Stage Renal Disease patients undergoing haemodialysis: prevalence and associated factors. *Medical Archives*. 2015; 69: 376–380. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.376–380
- [6] Weisbord S.D., Carmody S.S., Bruns F.J., et al. Symptom burden, quality of life, advance care planning and the potential value of palliative care in severely ill haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(7): 1345–1352.
- [7] Davison S.N. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management. *Am. J. Kidney Dis*. 2003; 42(6): 1239–1247.
- [8] Claxton R.N., Blackhall L., Weisbord S.D., Holley J.L. Undertreatment of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39(2): 211–218. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.07.003
- [9] Weisbord S.D., Fried L.F., Mor M.K., et al. Renal provider recognition of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 2(5): 960–967. DOI: 10.2215/CJN.00990207
- [10] Cohen S.D., Patel S.S., Khetpal P., et al. Pain, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 2(5): 919–925. DOI: 10.2215/CJN.00820207
- [11] Rodriguez Calero M.A., Sánchez D.H., Navarro J.G., et al. Assessment and management of intra-dialysis pain [Evaluación y manejo del dolor intradiálisis]. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2006; 9(2): 65–70.
- [12] Bailie G., Mason N., Bragg-Gresham J., et al. Analgesic prescription patterns among haemodialysis patients in the DOPPS: Potential for underprescription. *Kidney International*. 2004; 65(6): 2419–2425. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00658.x
- [13] Wu J., Ginsberg J., Zhan M., et al. Chronic pain and analgesic use in CKD: implications for patient safety. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2015; 10(3): 435–442. DOI: 10.2215/CJN.06520714
- [14] Williams A., Manias E. Balancing safety with effective pain control in patients with chronic kidney disease. *J. Eval. Clin. Pract.* 2007; 13(5): 820–822. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2006.00744.x
- [15] Feldman R., Berman N., Reid M.C., et al. Improving symptom management in hemodialysis patients: identifying barriers and future directions. *Palliat. Med*. 2013; 16: 1528–1533. DOI: 10.1089/jpm.2013.0176
- [16] Aitken E., McLellan A., Glen J., et al. Pain resulting from arteriovenous fistulae: prevalence and impact. *Clin. Nephrol*. 2013; 80: 328–333. DOI: 10.5414/CN107917
- [17] Tomasello S. Central nervous system medications, *Semin Dial*. 2010; 23(5): 469–72.
- [18] Manley H.J., Cannella C.A., Bailie G.R., St Peter W.L. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2005; 46(4): 669–680. DOI: 10.1053/ajkd.2005.07.001
- [19] Salisbury E.M., Game D.S., Al-Shakarchi I., et al. Changing practice to improve pain control for renal patients. *Postgraduate Medical Journal*. 2009; 85(999): 30–33. DOI: 10.1136/pgmj.2008.071191

- [20] Goldstein D.A., Chui L.A., Massry S.G. Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *Clin. Invest.* 1978; 62(1): 88–93. DOI:10.1172/JCI109118
- [21] Noordzij M., Boeschoten E.W., Bos W.J., et al. Disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(10): 2944–2949. DOI: 10.1093/ndt/gfm319/
- [22] Davison S.N., Koncicki H., Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial.* 2014; 27(2): 188–204. DOI: 10.1111/sdi.12196
- [23] Theofilou P. Psychiatric disorders in chronic periodic hemodialysis. *Vima of Asklipiou.* 2010; 9 (4): 420–440.
- [24] Weisbord S.D., Fried L.F., Arnold R.M., et al. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the Dialysis Symptom Index. *Pain Symptom Manage.* 2004; 27(3): 226–240. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.07.004
- [25] Davison S.N., Jhangri G.S., Johnson J.A. Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(11): 3189–3195. DOI: 10.1093/ndt/gfl380
- [26] Hearn J., Higginson I.J. Development and validation of a core outcome measure for palliative care: the palliative care outcome scale. *Palliative Care Core Audit Project Advisory Group. Qual. Health Care.* 1999; 8(4): 219–227. DOI: 10.1136/qshc.8.4.219
- [27] Tamura M.K., Wadley V., Yaffe K. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52(2): 227–234. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004
- [28] Murray A.M., Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2008; 15(2): 123–32.
- [29] Figueiredo A.E., Viegas A., Monteiro M., Poli-de-Figueiredo C.E. Research into pain perception with arteriovenous fistula (AVF) cannulation. *J. Ren. Care.* 2008; 34(4): 169–172. DOI: 10.1111/j.1755-6686.2008.00041.x
- [30] Crespo R., Rivero M.F., Contreras M.D., Guisado C. Influence of bevel position of the needle on puncture pain in haemodialysis. *EDTNA ERCA J.* 1994; 20(4): 21–23.
- [31] Figueiredo A.E., Viegas A., Monteiro M., Poli-de-Figueiredo C.E. Research into pain perception with arteriovenous fistula (AVF) cannulation. *J. Ren. Care.* 2008; 34(4): 169–172. DOI: 10.1111/j.1755-6686.2008.00041.x
- [32] Bay W.H., Van Cleef S., Owens M. The hemodialysis access: preferences and concerns of patients, dialysis nurses and technicians, and physicians. *Am. J. Nephrol.* 1998; 18(5): 379–383. DOI: 10.1159/000013380
- [33] Ferrans C.E., Powers M.J. Quality of life of hemodialysis patients. *ANNA J.* 1993; 20(5): 575–581; discussion 582.
- [34] Grudzinski A., Mendelsohn D., Pierratos A., Nesrallah G. A systematic review of buttonhole cannulation practices and outcomes. *Semin. Dial.* 2013; 26(4): 465–475. DOI: 10.1111/sdi.12116
- [35] Wong B., Muneer M., Wiebe N., et al. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 64(6): 918–936. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.018
- [36] Atkar R.K., MacRae J.M. The buttonhole technique for fistula cannulation: pros and cons. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22(6): 629–636. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328365ae9e
- [37] Wong B., Muneer M., Wiebe N., et al. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 64(6): 918–936. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.018
- [38] Çelik G., Özbek O., Yilmaz M.M., et al. Vapocoolant spray vs. Lidocaine/Prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8(7): 623–627.
- [39] McPhail S. Hemodialysis needles can be pain free: use of a topical anesthetic cream. *CAANT.* 1992; 2(4): 19–20.
- [40] Bana D.S., Yap A.U., Graham J.R. Headache during hemodialysis. *Headache.* 1972; 12(1): 1–14.
- [41] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004; 24(Suppl. 1): 9–160.
- [42] Göksan B., Karaali-Savrun F., Ertan S., Savrun M. Hemodialysis-related headache. *Cephalalgia.* 2004; 24(4): 284–287. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00668.x
- [43] Antoniazzi A., Bigal M., Bordini C., Speciali J. Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited. *Cephalalgia.* 2003; 23(2): 146–149. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00510.x
- [44] Goksel B.K., Torun D., Karaca S., et al. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache.* 2006; 46(1): 40–45. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00295.x
- [45] Walters R.J., Fox N.C., Crum W.R., et al. Haemodialysis and Cerebral Oedema *Nephron.* 2001; 87(2): 143–147. DOI: 10.1159/000045903
- [46] Antoniazzi A., Corrado A.P. Dialysis headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 2007; 11(4): 297–303.
- [47] Elshahawy Y., Sany D., Shawky S. Outcome of individualized dialysate sodium concentration for hemodialysis patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013; 24(9): 507–513.
- [48] Fang J., Huang C. Midodrine hydrochloride in patients on hemodialysis with chronic hypotension. *Ren. Fail.* 1996; 18(2): 253–260.
- [49] Canzanello V.J., Burkart J.M. Hemodialysis-associated muscle cramps. *Semin Dial.* 1992; 5: 299.
- [50] Levin N.W., Kupin W.L., Zasuwa G., Venkat K. Complications during hemodialysis in *Clinical Dialysis.* 2nd ed. Appleton and Lange. 1990; 172–201.
- [51] Khajehdehi P., Mojerlou M., Behzadi S., and Rais-Jalali G.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002; 16(7): 1448–1451.
- [52] Lynch K.E., Feldman H.I., Berlin J.A., et al. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008; 52(5): 962–971. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.031
- [53] Kelber J., Slatopolsky E., and Delmez J.A. Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high efficiency dialysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 1994; 24(3): 453–460.

- [54] *Ahsan M., Gupta M., Omar I. et al.* Prevention of hemodialysis-related muscle cramps by intradialytic use of sequential compression devices: a report of four cases. *Hemodialysis International*. 2004; 8(3): 283–286. DOI: 10.1111/j.1492-7535.2004.01106.x
- [55] *Kahan M., Wilson L., Mailis-Gagnon A., Srivastava A.* Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician*. 2011; 57(11): 1269–1276, 1419–1228.
- [56] *Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J., et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(Suppl. 3): S3–14. DOI: 10.4065/mcp.2009.0649
- [57] *Barakzoy A.S., Moss A.H.* Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17(11): 3198–3203. DOI: 10.1681/ASN.2006050477
- [58] *Davison S.N.* Chronic pain in end-stage renal disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2005; 12(3): 326–334.
- [59] *Vargas-Schaffer G.* Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty four years of experience. *Can. Fam. Physician*. 2010; 56(6): 514–517.
- [60] *Bailie G.R., Mason N.A., Bragg-Gresham J.L., et al.* Analgesic prescription patterns among hemodialysis patients in the DOPPS: potential for under prescription. *Kidney Int*. 2004; 65(6): 2419–2425. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00658.x
- [61] *Grubb N.G., Rudy D.W., Brater D.C., Hall S.D.* Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen and ketoprofen glucuronide in end-stage renal disease: evidence for a 'futile cycle' of elimination. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1999; 48(4): 494–500.
- [62] *Koncicki H.M., Brennan F., Vinen K., Davison S.N.* An Approach to Pain Management in End Stage Renal Disease: Considerations for General Management and Intradialytic Symptoms. *Semin. Dial*. 2015; 28(4): 384–91. DOI: 10.1111/sdi.12372
- [63] *Kurella M., Bennett W., Chertow C.* Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am. J. Kidney Dis*. 2003; 42(2): 217–228.
- [64] *Mathew R.O., Bettinger J.J., Wegrzyn E.L., Fudin J.* Pharmacotherapeutic considerations for chronic pain in chronic kidney and end-stage renal disease. *J. Pain. Res*. 2016; 8,9(12): 1191–1195.
- [65] *Kimmel P.L., Fwu C.W., Abbott K.C., et al.* Opioid prescription, morbidity, and mortality in United States dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 28(12): 3658–3670. DOI: 10.1681/ASN.2017010098
- [66] *Desmet C., Beguin C., Swine C., Jadoul M.* Falls in hemodialysis patients: Prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am. J. Kidney Dis*. 2005; 45(1): 148–153.
- [67] *Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A., et al.* Opioid Analgesics and Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2018; May 7; 13(5): 746–753. DOI: 10.2215/CJN.09910917
- [68] *Conway B.R., Fogarty D.G., Nelson W.E., Doherty C.C.* Opiate toxicity in patients with renal failure. *BMJ*. 2006; 332: 345–346.
- [69] *Lee M.A., Leng M.E., Tiernan E.J.* Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat. Med*. 2001; 15(1): 26–34. DOI: 10.1191/026921601669626431
- [70] *Conway B.R., Fogarty D.G., Nelson W.E., Doherty C.C.* Opiate toxicity in patients with renal failure. *BMJ*. 2006; 332: 345–346. DOI: 10.1136/bmj.332.7537.345
- [71] *Filitz J., Griessinger N., Sittl R., et al.* Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur. J. Pain*. 2006; 10(8): 743–748. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.12.001
- [72] *Mordarski S.* Efficacy and safety of buprenorphine in patients receiving haemodialysis. *J. Appl. Ther. Res*. 2009; 7: 46–51.
- [73] *Pham P.C., Khaing K., Sievers T.M., et al.* 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J*. 2017; 10 (5): 688–697. DOI.org/10.1093/ckj/sfx080
- [74] *Dean M.* Opioids in renal failure and dialysis patients. *J. Pain Symptom Manage*. 2004; 28(5): 497–504. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021
- [75] *Baumgaertel M.W., Kraemer M., Berlit P.* Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb. Clin. Neurol*. 2014; 119: 383–393. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2
- [76] *Mambelli E., Barrella M., Facchini M.G., et al.* The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients. *Clin/ Nephrol*. 2012; 77(96): 468–475.
- [77] *Boston A.G., Shemin D., Lapane K.L., et al.* High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int*. 1996; 49: 147–152.
- [78] *Ramírez B.V.* Uraemic neuropathy. A review *International Journal of Genetics and Molecular Biology*. 2012; 3(11): 155–160.
- [79] *Warren D., Otieno L.* Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad. Med. J*. 1975; 51(597): 450–452.
- [80] *Asencio G., Rigout C., Ramperez P., et al.* Hemodialysis-related lesions of the hand. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995; 62(4): 233–240.
- [81] *Nomoto Y., Kawaguchi Y., Ohira S., et al.* Carpal Tunnel Syndrome in patients undergoing CAPD: a collaborative study in 143 centers. *Am. J. Nephrol*. 1995; 15(4): 295–299. DOI: 10.1159/000168852
- [82] *Kwon H.K., Pyun S.B., Cho W.Y., Boo C.S.* Carpal tunnel syndrome and peripheral polyneuropathy in patients with end stage kidney disease. *J. Korean. Med*. 2011; 26(9): 1227–1230. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.9.1227
- [83] *Nardin R., Chapman K., Raynor E.* Prevalence of ulnar neuropathy in patients receiving hemodialysis. *Arch. Neurol*. 2005; 62(2): 271–275. DOI: 10.1001/archneur.62.2.271
- [84] *Naylor H., Raymond C.* Treatment of neuropathic pain in patients with chronic kidney disease. *CANNT*. 2011; 21(1): 34–38.
- [85] *Biyik Z., Solak Y., Atalay H., et al.* Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int. Urol Nephrol*. 2013; 45(3): 831–837. DOI: 10.1007/s11255-012-0193-1
- [86] *Atalay H., Solak Y., Biyik Z., et al.* Crossover, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clin. Drug. Investig*. 2013; 33(6): 401–408. DOI: 10.1007/s40261-013-0080-2
- [87] *Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A., et al.* Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2018; 29(7): 1970–1978. DOI: 10.1681/ASN.2018010096

- [88] *Zand L., McKian K., Qian Q.* Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause or morbidity. *Am. J. Med.* 2010; 123(4): 367–373. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.09.030
- [89] *Beydoun A., Uthman B., Sackellares J.* Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol.* 1995; 18(6): 469–481.
- [90] *Troy S., Shultz R., Parker V., et al.* The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56(1): 14–21.
- [91] *Lobo E., Heathman M., Kuan H., et al.* Effects of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of duloxetine. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(5): 311–321. DOI: 10.2165/11319330-000000000-00000
- [92] *Marks J.L., van der H., Colebatch A.N., Buchbinder R., Edwards C.J.* Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J. Rheumatol.* 2012; 90: 81–84. DOI: 10.3899/jrheum.120347
- [93] *Hardouin P., Flipo R.M., Foissac-Gegoux P., et al.* Dialysis-related beta 2 microglobulin-amyloid arthropathy. Improvement of clinical symptoms after a switch of dialysis membranes. *Clin. Rheumatol.* 1988; 7(1): 41–45.
- [94] *Shiota E., Tsuchiya K., Yamaoka K., Kawano O.* Open carpal tunnel decompression in long-term haemodialysis patients. *J. Hand. Surg.* 2001; 26(6): 529–532. DOI: 10.1054/jhsb.2000.0550
- [95] *Coleman S.H., Madsen M., Di Carlo E.F., et al.* Arthroscopic synovectomy for the management of shoulder arthropathy in chronic renal dialysis patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003; 12(2): 144–147. DOI: 10.1067/mse.2003.30

Поступила 31.01.2019