

# Особенности медикаментозной терапии болевого синдрома у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию хронического гемодиализом

**О. А. Прилепская**, ассистент кафедры нервных болезней  
**М. В. Дурова**, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней  
**И. А. Лебедев**, д. м. н., доцент кафедры нервных болезней

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Тюмень

## *Features of medication therapy of pain syndrome in patients with end-stage renal disease receiving treatment with chronic hemodialysis*

O. A. Prilepskaya, M. V. Durova, I. A. Lebedev

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia



О. А. Прилепская



М. В. Дурова



И. А. Лебедев

### Резюме

В статье отражены основные аспекты проблемы противоболевой медикаментозной терапии пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ. Описаны основные патофизиологические механизмы воздействия лекарственных препаратов на структуры почки. Приведены критерии, которым должно отвечать лекарственное средство, назначаемое с анальгетической целью нефрологическим больным. Проанализированы возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов и антиконвульсантов в терапии боли среди пациентов с исследуемой патологией. Представлены рекомендации зарубежных сообществ нефрологов по анальгетической терапии у больных с патологией почек.

**Ключевые слова:** почечная недостаточность, боль, гемодиализ, нестероидные противовоспалительные препараты, антидепрессанты, противосудорожные препараты в лечении боли.

### Summary

The article describes the major aspects of analgesic drug treatment of pain in patients with end-stage renal failure receiving chronic hemodialysis. The basic pathophysiological mechanisms of action of drugs on kidney structure. The criteria to be met by a drug administered with the analgesic purpose of nephrology patients. The possibilities of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants and anticonvulsants in the treatment of pain in patients with the studied disease. Presented recommendations for analgesic therapy in patients with kidney disease of foreign nephrologists' communities.

**Key words:** renal failure, pain, hemodialysis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants, anticonvulsants in treatment of pain.

Боль различной локализации и интенсивности является одной из основных жалоб пациентов с терминальной почечной недостаточностью в условиях диализных центров.

Боль представляет собой неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, 1986). Однозначно, что она представляет собой важное ощущение, которое позволяет адекватно воспринимать повреждающие воздействия и избегать фак-

торов, вызывающих опасность для организма в целом, но очень часто у данной категории больных болевой синдром является хроническим и становится самостоятельной болезнью, снижая не только качество жизни пациентов, но и ухудшая их комплаентность к проведению диализных сессий. Кроме того, любая боль всегда имеет и эмоциональный аспект, что накладывает свой отпечаток на аффективный статус пациента и на его отношение не только к болезни, но и к проводимому лечению в целом. Адекватная анальгетическая терапия относится к числу важнейших задач повседневной клинической практики, так как важна

с этической и экономической точек зрения и является неременным компонентом успешных лечения и реабилитации таких пациентов.

В настоящее время для выбора методов медикаментозной терапии болевого синдрома наиболее важным является понимание патогенетических механизмов, лежащих в его основе, так называемая механизм-обусловленная терапия. Выделяют острую и хроническую боль. Необходимо помнить, что боль может быть ноцицептивной, нейропатической, дисфункциональной и смешанной, следовательно, будут отличаться и подходы к лекарственной терапии.

При ноцицептивной боли показано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), анальгетиков, в ряде случаев при выраженной ноцицептивной боли и опиоидных анальгетиков. При нейропатической боли показаны антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды, местные анестетики либо комбинация перечисленных групп лекарственных препаратов [1].

Больные с терминальной почечной недостаточностью, получающие терапию программным гемодиализом, — особая когорта пациентов, подходы к терапии болевого синдрома у которых также должны быть особенными. В данной статье мы рассматриваем особенности каждой группы лекарственных препаратов, применяемых для анальгетической терапии у пациентов с исследуемой патологией.

В 1986 году ВОЗ рекомендовала основанный на исследованиях трехступенчатый подход к фармакотерапии боли. Однако данная концепция не всегда применима у диализных больных. Остановимся на некоторых важных моментах.

Функциональной единицей почки является нефрон. В его структуре нет ни одного компонента, в котором не было бы рецепторов циклооксигеназы (ЦОГ) –1 или ЦОГ-2. Рецепторы ЦОГ-1 отвечают за контроль внутрипочечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации, рецепторы ЦОГ-2 — за экскрецию соли и воды. Именно ЦОГ-2 является протектором от ренопривной артериальной гипертензии [11].

Отрицательное действие НПВС на почки проявляется повреждением интерстиция, снижением клубочковой фильтрации, повышением артериального давления (АД) и уменьшением эффективности действия большинства антигипертензивных препаратов (бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов ангиотензинпревращающего фермента).

Воздействие НПВС на почки здоровых людей незначительное. Так, риск развития таких НПВС-ассоциированных осложнений, как повышение АД, гиперкалиемия, задержка жидкости и сердечная недо-

статочность, небольшой и составляет 3%. Риск повышения уровня креатинина до 1,3 от нормы равен 1%. Длительный (более года) и кратковременный (до 15 дней) прием любых НПВС в терапевтических дозах с нефрологической точки зрения относительно безопасен. ЦОГ-2 — селективные НПВС не имеют преимуществ перед неселективными в отношении развития ренальных осложнений. Однако следует обратить внимание, что препараты, влияющие преимущественно на ЦОГ-2, обладают более сильным потенциалом к задержке жидкости, натрия и калия, чем неселективные [2].

Рекомендации национальных обществ нефрологов (Европа, США) гласят, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III стадии (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] = 30–59 мл в минуту) следует избегать применения НПВС в дозах выше рекомендуемых, особенно коксибов, у пациентов с ХБП IV (СКФ = 15–29 мл в минуту) и V (менее 15 мл в минуту или диализ) стадий использование любых НПВС противопоказано [2]. Однако в реальной клинической практике ситуация обстоит иначе, ХБП различной стадии относительно широко распространена у пациентов, при этом частота назначения НПВС таким больным соответствует такой же частоте назначения этих лекарственных средств у лиц без ХБП. Это связано и с объективными причинами (купирование послеоперационной боли, ограниченное применение опиоидных анальгетиков, неосведомленность медицинского персонала отделений нефрологии и диализа, требование необходимости коррекции сопутствующих заболеваний) и субъективными факторами (самостоятельный прием противовоспалительных средств, прием некорректных доз или совместное использование нескольких НПВС, невыполнение рекомендаций врача). Согласно рекомендациям Международной ассоциации нефрологов (НКФ, 2011) путь к минимизации возможных неблагоприятных почечных реакций лежит через выбор безопасного препарата. Исходя из этого, можно выделить

особенности лекарственного средства, о котором можно говорить как о безопасном, для пациентов с нарушенной функцией почек:

1. препарат должен ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (но преимущественно ЦОГ-2), приближаясь к селективным НПВС;
2. он должен иметь короткий период полувыведения;
3. не должно быть кумуляции препарата после многократного введения;
4. желателно отсутствие необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов;
5. в сочетании с диуретиками лекарственное средство не должно вызывать изменений АД и осмолярности мочи / экскреции натрия;
6. должно быть отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов с нетяжелыми формами почечной недостаточности;
7. препарат должен отвечать требованиям общей безопасности, включая безопасность повреждения желудочно-кишечного тракта.

Выбор противовоспалительного средства при оценке ренальных рисков должен осуществляться на основе данных требований к безопасности НПВС [3]. При необходимости применения препаратов из этой группы возможно назначение ацетилсалициловой кислоты или ацеклофенака, обладающих наименее выраженным побочным действием на клубочковую фильтрацию. Рекомендуется увеличивать интервал приема между дозами до шести часов, избегать применения длительно действующих средств с периодом полувыведения более 12 часов, чтобы предотвратить стойкое и клинически значимое снижение СКФ, связанное с ингибированием вазодилаторных ренальных простагландинов. Следует избегать совместного использования рентгенконтрастных препаратов, средств, способных оказывать нефротоксическое действие или ухудшать почечную гемодинамику [4]. Также на период приема НПВС у диализных пациентов необходимо исключить назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы и диуретиков, а также проводить тщательный, при необходимости ежедневный, контроль состояния пациента для своевременного выявления перегрузки объемом [5, 8].

Ацетаминофен в качестве монотерапии или в комбинации со слабыми опиатами считается одним из самых безопасных ненаркотических анальгетиков для пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих терапию хронического гемодиализом, но он может оказывать нефротоксическое действие при длительном применении в высоких дозах.

Трамадол как представитель слабых опиоидов обычно используется при средней интенсивности боли у пациентов с хроническими заболеваниями почек, так как он не обладает прямым нефротоксическим действием. Однако при ТПН выведение препарата снижается. Период полувыведения метаболитов трамадола составляет пять часов, и он может увеличиваться вдвое у больных с нефрологической патологией. При накоплении в крови этих метаболитов у пациентов может развиваться угнетение дыхания и снижаться судорожный порог. Кроме того, препарат может провоцировать развитие злокачественного серотонинового синдрома у больных, получающих терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Максимальная доза трамадола у больных с ТПН не должна превышать 50 мг два раза в сутки в таблетированной форме. Такая доза не требует ее коррекции после проведения сеансов гемодиализа, так как трамадол посредством диализа и гемодифльтрации не выводится.

Назначение других опиоидных анальгетиков при получении хронического гемодиализа ограничено их фармакодинамическими характеристиками. Накопление активных и токсичных метаболитов препаратов из этой группы может привести к выраженному угнетению деятельности головного мозга и к депрессии дыхания, что крайне характерно для морфина, оксикадона, пропоксифена. Однако использование метадона и фентанила разрешено в связи с тем, что

основной метаболит метадона выводится через желудочно-кишечный тракт, а при ТПН с калом (компенсаторный путь экскреции) и не накапливается в значительной степени в организме больных с почечной недостаточностью. Метаболиты же фентанила фармакологически неактивны и не оказывают токсического действия. Использование фентаниловой трансдермальной системы является резервным методом для больных с хорошей переносимостью опиатов, если другие методы оказались неэффективны.

Лечение пациентов ТПН, получающих терапию программным гемодиализом, страдающих нейропатической болью, представляется гораздо более сложной задачей, чем с лечение больных с другими вариантами болевого синдрома. Основным методом борьбы с нейропатической болью является фармакотерапия. Последние рекомендации EFNS подтверждают высокую эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в суточной дозе 25–150 мг, кроме того, подчеркивается значимость антиконвульсантов, габапентина (1 200–3 600 мг в сутки) и прегабалина (150–600 мг в сутки) в качестве препаратов первой линии (уровень доказательности А) в терапии различных видов боли, связанной с повреждением нервной системы. Терапевтический выбор в пользу какого-либо класса препаратов из рекомендованных в качестве первой линии должен базироваться на оценке соотношения эффективности и безопасности и клинического состояния пациента (коморбидные состояния, противопоказания, сопутствующая терапия).

В перекрестном открытом клиническом исследовании, проведенном в Турции, сравнивались эффективность габапентина и прегабалина в лечении пациентов с нейропатической болью, находящихся на программном гемодиализе, а также воздействие этих препаратов на качество жизни, ассоциирующееся со здоровьем. Несмотря на высокую распространенность нейропатической боли у диализных пациентов, исследований по оценке эффективности применения современных

антиконвульсантов в данной категории больных ранее не проводилось. В единичных публикациях отражены исследования применения габапентина и прегабалина, которые больные получали после каждого сеанса гемодиализа в дозе 300 и 75 мг соответственно в течение шести недель, после чего следовал двухнедельный период вымывания. Все исследования продемонстрировали высокую эффективность вышеуказанных антиконвульсантов в терапии нейропатического болевого синдрома у диализных больных, а также значительное улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии обоими препаратами (Atalay H. et al., 2013).

Обзор исследований разного уровня по эффективности и безопасности приема антидепрессантов у больных с ТПН, находящихся на гемодиализе, в том числе и Кокрановский обзор, также показал недостаточность изученности данного вопроса. Практически во всех публикациях говорится о пользе применения антидепрессантов при хронической боли, однако у многих пациентов с ТПН наблюдались побочные эффекты их применения, хотя они и были оценены как легкие и не требующие отмены терапии [6, 7, 10].

Благодаря высокой связи с тканевыми и плазменными белками и большому объему распределения антидепрессанты плохо диализируются, поэтому гемодиализ исключается как метод лечения передозировки. Это является важным условием применения данной группы медикаментов у больных с грубой почечной патологией, находящихся на программном гемодиализе. Рекомендуются к использованию антидепрессанты с мягким психостимулирующим действием, сниженные дозы amitриптилина, венлафаксина, дулоксетина, рексетина. В качестве препаратов первой линии рекомендованы препараты из группы СИОЗС [6, 9]. Исключение составляет лишь флуоксетин, так как при выраженном нарушении функции почек выведение самого препарата замедляется, а его метаболиты гемодиализ абсолютно не выводит ввиду высокой степени связывания

с белками плазмы и большого объема распределения, что чревато передозировкой даже при использовании низких доз.

Очень важной частью работы с пациентами диализных центров, страдающими от боли, является разъяснение смысла, принципов и правил терапии, что позволяет достичь оптимального для больного и врача комплаенса и доверия в решении проблемы борьбы с болью. Больной должен понимать, почему ему назначены те или иные лекарственные средства, быть информирован об их особенностях и влиянии на функцию почек, иметь возможность задать интересующие вопросы и обсудить высказать свои сомнения [1].

Таким образом, несмотря на значительные ограничения в применении лекарственных средств для лечения боли у пациентов с ТПН, получающих терапию программным гемодиализом, практический врач, знающий особенности применения той или иной группы медикаментов, может составить адек-

ватную и эффективную программу борьбы с болевым синдромом. Это позволит повысить качество жизни данной категории больных, достичь высокой степени доверия к врачу при проведении диализных сессий и, тем самым, повысить эффективность комплексной терапии, а также уменьшить число отказов продолжать диализную терапию.

#### Список литературы

1. Данилов Ан.Б., Данилов А.Б. Управление болью: биосоциальный подход. АММ Пресс.— Москва, 2014 г., 592 с.
2. Гордеев А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и почки. // *Consilium medicum*. Экстравыпуск. Материалы II Евразийского конгресса ревматологов, научный симпозиум «Боль у пациентов с ревматическими заболеваниями: от начала развития к лечению», с. 11–15.
3. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015; 1: 4–24.
4. Griffin M. R., Yared A., Ray W. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute failure in elderly persons // *Am. J. Epidemiol.*, 2000, Vol. 151, P. 488–496.
5. Lafrance J. P. et al. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. // *Pharmacoepidemiol. Drugs Saf.*, 2009, Vol. 18, P. 923–931.
6. Mor M., Sevick M. A., Shields A. M. et al. Associations of depressive symptoms and pain with Dialysis Adherence, Health resource utilization and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* — 2014.
7. Phuon-Chi T. Pharm, Edgar Toscano, Phuon-Mai T. Pharm et al. Pain management in patients with chronic kidney disease // *NDT Plus*. Volume 2, N2, 2009.
8. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper/ // *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol. 59, P. 1058–1073.
9. Rossat J. et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects.
10. Saarto T., Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005; 20: CD005454.
11. Swan S. K. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. // *Ann. Intern. Med.*, 2000, Vol. 133, P. 1–9.



**20-22**  
ФЕВРАЛЯ 2017

ГОСТИНЫЙ ДВОР  
ИЛЬИНКА, 4  
МОСКВА  
WWW.BIOMOS.RU



IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

## БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

15-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

## МИР БИОТЕХНОЛОГИИ 2017

### ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ПОТОКИ КОНГРЕССА:

- Фундаментальные вопросы биотехнологии
- Биотехнология и медицина
- Промышленная и фармацевтическая биотехнология
- Биоинформатика и IT
- Биоэкономика
- Конкурс молодых ученых
- Научно-популярная секция

### ТЕМАТИКА ВЫСТАВКИ:

#### BIOTech2C

Производство и услуги биотехнологических компаний для конечного пользователя.  
Медицинские продукты питания. Детское питание.  
Биологически активные добавки, герпротекторы.  
Биопрепараты для медицины и косметологии, а также готовые продукты на их основе.  
Биологические и генетические тесты.  
Мобильные технологии и индивидуальное диагностическое оборудование.

#### BIOLab

Лабораторно-аналитическое оборудование и биоаналитические комплексы.  
“Умные” (smart) лаборатории.  
Процессы и аппараты для биотехнологических производств и лабораторных исследований (биореакторы и измерительное оборудование).  
Реактивы и наборы.  
Питательные среды.  
Расходные материалы.

#### BIOSoft

Программные продукты для биотехнологии.

Большие массивы данных – Big Data.  
Облачные технологии и сервисы.  
Банки данных в биотехнологии.  
IT-решения для биологических задач.

#### BioMed

Персонализированная диагностика и лечение.  
Биофармацевтика и фармацевтические компании.  
Биочипы и биосенсоры.  
Генетическая инженерия и биосовместимые материалы.  
Биомедицинские и роботические технологии

#### BIOEconomy

Весь спектр биопродуктов для пищевой промышленности, агропромышленного комплекса, биотехнологии, промышленных производств, а также биоагенты для охраны и восстановления окружающей среды.  
Технологии производства.  
Альтернативные источники энергии, в т.ч. из возобновляемого сырья.  
Биобезопасность.



+7 (495) 780-41-09  
+7 (495) 722-20-74

119071 Москва, ул. Стасовой, 4  
БЦ «Донской Посад», офис С506

www.expo-red.com  
info@expo-red.com

