

Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте

В.В. Захаров, д.м.н., проф., В.В. Гринюк, С.К. Межмиддинова,
К.Б. Слепцова

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Захаров В.В., Гринюк В.В., Межмиддинова С.К., Слепцова К.Б. Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 6. С. 14–20.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-6-14-20

Свыше 5% лиц старше 60 лет имеют хронический болевой синдром какой-либо локализации. Как известно, одним из важных факторов риска хронизации боли является коморбидная депрессия. Риск развития депрессии также возрастает в пожилом возрасте. Согласно гипотезе сосудистой депрессии, депрессия у лиц старшего возраста может иметь органическую природу, обусловленную острым или хроническим цереброваскулярным заболеванием. Поэтому представляется целесообразным дальнейшее изучение взаимосвязи между базисными сосудистыми заболеваниями, структурным поражением головного мозга, эмоциональными расстройствами и хронизацией болевого синдрома. В лечении пациентов позднего возраста с депрессией приоритетными считаются препараты без выраженного холинолитического эффекта. К настоящему времени накоплен опыт использования атипичного антидепрессанта с плейотропным эффектом тразодона.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сосудистая депрессия, депрессия позднего возраста, хронический болевой синдром, лечение депрессии, тразодон

Хронический болевой синдром (ХБС) – одно из наиболее распространенных патологических состояний, с которыми сталкиваются медицинские работники. По данным американских исследований, экономические потери, связанные с болевым синдромом, в США составляют 560–635 млрд долларов в год. Эта сумма включает расходы на здравоохранение, а также затраты, связанные со снижением производительности труда и невыходом на работу. При этом прямые затраты на лечение хронической боли составляют

47 млрд долларов, из них 36 млрд связаны с лечением хронической боли в спине [1].

Согласно академическому определению, боль, которая сохраняется дольше, чем разумное ожидаемое время заживления поврежденных тканей, признается хронической. В повседневной практике боль считается хронической, если она сохраняется в течение трех месяцев и более [2, 3]. В европейских странах 19% всех обратившихся к врачам пациентов страдают хронической болью [4]. В России, в соответствии с результатами различных эпи-

демиологических исследований, распространенность болевого синдрома у взрослого населения варьируется от 13,8 до 56,7% [5].

Распространенность хронической боли с возрастом увеличивается. По данным Национального центра статистики здравоохранения США, среди 20–40-летних этот показатель составляет 12,3%, в группе 45–64 лет – 17,5%, старше 65 лет – 14,9% [6]. В Норвегии среди лиц в возрасте 18–39 лет распространенность хронической боли достигает 19,2%, в возрасте 40–59 лет – 27,5%, 60–81 год – 31,2% [7]. По данным О.С. Левина, к 60 годам около 20% людей страдают хронической болью в различных отделах позвоночника, а к 75 годам этот показатель достигает 50% у мужчин и до 90% у женщин [8].

Факторы риска хронизации боли

Согласно результатам многочисленных исследований, в хронизации болевого синдрома большую роль играют психосоциальные факторы, такие как:

- ограниченная мобильность;
- одиночество;
- страх смерти;
- выход на пенсию;
- финансовые трудности;
- смерть друзей и близких;
- вдовство или развод;
- хронические заболевания;
- депрессия [9].

Следует отметить, что многие из перечисленных факторов ассоциируются с более старшим возрастом, что может объяснять тенденцию к увеличению распространенности ХБС в старших возрастных группах. Большинство психосоциальных факторов риска хронизации боли относятся к потенциально модифицируемым и соответственно могут служить мишенью при проведении профилактики или лечения пациентов с ХБС.

Как уже отмечалось, важным фактором риска хронизации боли является наличие депрессии до возникновения болевого синдрома.

P.V. Polatin и соавт. исследовали нервно-психический статус 200 пациентов с люмбагией с помощью диагностических критериев DSM-III-R. У 77% пациентов выявлены психические расстройства в анамнезе, у 59% – на момент проведения обследования [10]. Во время осмотра чаще регистрировались депрессия, злоупотребление алкоголем или наркотиками и расстройства тревожного спектра. В анамнезе у обследованных пациентов, как правило, имели место эпизоды депрессии, расстройства тревожного спектра, алкогольная или наркотическая зависимость.

По данным других авторов, коморбидность ХБС и депрессии у пожилых пациентов достигает 40–60% [11–13].

Таким образом, распространенность нервно-психических расстройств среди пациентов с болевым синдромом существенно выше, чем в популяции в целом.

Для депрессии характерно снижение концентрации серотонина и норадреналина в головном мозге. В то же время нисходящие норадренергические и серотонинергические пути являются частью антиноцицептивных систем и активно включены в контроль боли [14]. Недостаточность нисходящих противоболовых систем – один из важных механизмов формирования хронической боли. Поэтому связь депрессии и хронической боли можно объяснить общностью нейрохимических изменений при таких состояниях. В свою

очередь ХБС способен увеличить вероятность развития большой депрессии в девять раз [15].

Распространенность депрессии в пожилом возрасте

В систематическом обзоре A. Varga и соавт. проанализированы результаты эпидемиологических исследований распространенности депрессии среди лиц старше 60 лет. В анализ вошли публикации исследователей из Азии, Европы, Австралии, Северной Америки и Южной Америки. Общее количество участников исследований – 487 275. Распространенность депрессии составила от 4,7 до 16,1%, средний показатель – 10,3% [16].

В метаанализ J.R.M. Copeland и соавт. были включены 44 исследования, проведенные в девяти европейских центрах. Общее число участников – 13 808 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Распространенность депрессии составила 14,1% среди женщин и 8,1% – среди мужчин. Однако распространенность отдельных депрессивных симптомов была существенно выше. Например, снижение настроения отмечали от 26 до 40% опрошенных, нарушения сна – от 15 до 60% [17].

Согласно данным российского исследования КОМПАС, риск возникновения депрессии возрастает в 1,4 раза каждые десять лет жизни [18]. При этом не исключена взаимосвязь между риском развития депрессии и наличием умеренных когнитивных нарушений. Так, в исследовании M. Polyakova и соавт. депрессия зарегистрирована у 20% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и лишь у 10,3% пациентов без них [19].

Z. Ismail и соавт. проанализировали результаты 57 работ, выполненных в период с 2001 по 2015 г., изложенные в 255 публикациях. В общей сложности были обобщены результаты исследований с участием 20 892 пациентов. Средний показатель распространенности депрессии на фоне умеренных когнитивных нарушений варьировался от 25 до 40% в зависимости от дизайна исследования и в среднем составил 32% [20].

Гипотеза сосудистой депрессии

Предполагается, что депрессия в пожилом возрасте может иметь органическую природу, связанную с сосудистыми или нейродегенеративными заболеваниями головного мозга. Существует статистическая связь между наличием артериальной гипертензии и риском развития депрессии. Так, распространенность депрессии среди пациентов с артериальной гипертензией выше, чем среди сверстников без артериальной гипертензии, – 60% [21].

В исследовании T.T. Van Sloten и соавт. участвовали 1949 пациентов (средний возраст – 74,6 года) с гипертонической болезнью, без деменции и депрессии. Спустя пять лет наблюдения депрессия была диагностирована у 10,1% пациентов [22].

Принято считать, что артериальная гипертензия – наиболее сильный фактор риска развития церебральной микроангиопатии. По данным A.M. Pavlovic и соавт., у 39,8% пациентов (117 из 294) с микроангиопатией в течение 3–5 лет развивается депрессия [23]. Н.В. Ларева и Т.В. Валова показали, что распространенность эмоционально-поведенческих нарушений зависит от стадии гипертонической болезни. В проведенном ими исследовании участвовало 120 пациентов с артериальной гипертензией разной стадии. Расстройства тревожного спектра выявлены у 40% пациентов с артериальной гипертензией стадий I и II и 80% пациентов со стадией III. Распространенность клинически выраженной депрессии у пациентов с артериальной гипертензией стадии I составила 30–80%, у пациентов со стадией II – 40–75%, со стадией III – 60–100%. На риск развития депрессии тяжесть артериальной гипертензии влияла в большей степени, чем пол или возраст пациентов [24].

По данным M.B. Кирухиной, у пациентов с гипертонической болезнью в структуре психопатологических синдромов преобладают депрессивные нарушения (55,8%), тревожный (15,8%), ипохондрический (12,5%), истерический (10,8%)

и обсессивно-фобический (5%) синдромы [25].

Впервые концепцию сосудистой депрессии предложили K.R. Krishnan и G.S. Alexopoulos в 1997 г. Обсуждаются различные подходы к диагностике сосудистой депрессии. По мнению K.R. Krishnan, сосудистая депрессия – это аффективные нарушения, которые возникли у пациента без подобных нарушений в анамнезе, впервые дебютируют в зрелом или пожилом возрасте и сочетаются с сосудистой лейкоэнцефалопатией по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга [26]. G.S. Alexopoulos предположил, что для постановки диагноза сосудистой депрессии принципиальное значение имеют наличие базисного сосудистого заболевания и характерные клинические особенности: когнитивные нарушения,

двигательная и психическая замедленность, снижение мотивации, недостаточность концентрации внимания при мягко выраженных подавленности или тоске [27].

K.R. Krishnan и D.C. Steffens разработали диагностические критерии сосудистой депрессии [28].

Считается, что цереброваскулярная патология ответственна более чем за 50% случаев депрессии у стационарных и амбулаторных пациентов пожилого возраста [29]. По данным M.L. Bruce и соавт., среди эпизодов депрессии, впервые возникших у пациентов старше 65 лет, к сосудистым относятся до 71% [30].

Принято считать, что сосудистая депрессия вызывается поражением белого вещества, в том числе специфических проводящих путей, циркуляция возбуждения в которых участвует в управлении

поведением и эмоциями. К таким структурам относятся левый верхний продольный пучок, проекционные пути поясной извилины, проекционные волокна лобной доли к мозолистому телу, связи лобной коры с лимбической системой [31]. Поражение как глубоких, так и более поверхностных отделов белого вещества увеличивает риск возникновения депрессивных симптомов [32]. При этом прослеживается связь между объемом поражения белого вещества головного мозга и риском развития депрессии [33]. J.H. Park и соавт. проанализировали истории болезней 783 пациентов. Лейкоэнцефалопатия (2-я и 3-я степень по шкале Фазекас) увеличивает вероятность развития депрессии в 8,1 раза [34]. Поражение серого вещества головного мозга также увеличивает вероятность развития депрессии [35]. Критическую роль в развитии сосудистой депрессии играет дисфункция фронто-стриарно-лимбической системы и орбитомедиальной префронтальной коры. Индикатором поражения фронто-стриарно-лимбической системы и орбитомедиальной префронтальной коры служит уменьшение объема орбитофронтальной коры с двух сторон, медиальной лобной коры, подмозолистой извилины гиппокампа, парагиппокампальной извилины, амигдалы, островка, передней поясной извилины, истончение и уменьшение в объеме лентиформных ядер [36–39]. Согласно данным R.H. Wu и соавт., независимым фактором развития сосудистой депрессии являются немые инфаркты в базальных ганглиях [40].

Артериальная гипертензия, сосудистая депрессия и хроническая боль

Возможно, развитие сосудистой депрессии частично объясняет более высокую распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с хронической неспецифической болью в спине по сравнению с популяцией в целом. О частой ассоциации хронической боли и артериальной гипертензии свидетельствует работа

NB

Диагностические критерии сосудистой депрессии, предложенные D.C. Steffens и K.R. Krishnan

A. Большой депрессивный эпизод, который происходит у пациента:

- ✓ с клинически явной или подтвержденной нейровизуализацией цереброваскулярной болезнью или
- ✓ при наличии когнитивных нарушений.

B1. Клиническая манифестация после перенесенного инсульта, транзиторной ишемической атаки или наличие очаговых неврологических симптомов (повышение глубоких сухожильных рефлексов, рефлекс Бабинского, псевдобульбарный синдром, нарушение ходьбы, слабость в конечностях).

B2. Нейровизуализация выявляет гиперинтенсивные очаги в белом или сером веществе головного мозга (2–3-я степень по шкале Фазекас или наличие очагов повреждения головного мозга более 5 мм в диаметре неровной формы), сливные очаги поражения белого вещества головного мозга, кортикальные или субкортикальные инфаркты.

B3. Когнитивные нарушения начинаются с нарушения управляющих функций (целеполагание, планирование и контроль), памяти или темпа познавательной деятельности.

Симптомы, поддерживающие диагноз:

- ✓ дебют депрессии после 50 лет или дебют депрессии у пациента до 50 лет после сосудистого события;
- ✓ заметное снижение интереса к жизни или удовольствия, получаемого от жизни;
- ✓ психомоторная заторможенность;
- ✓ отсутствие депрессии у родственников;
- ✓ заметное снижение самообслуживания в повседневной жизни.

S. Bruehl и соавт. [41]. В данном исследовании участвовали 300 пациентов с ХБС и 300 здоровых добровольцев, сопоставимых по половозрастным характеристикам. Оказалось, что у пациентов с ХБС артериальная гипертензия встречается почти в два раза чаще (39%), чем у пациентов без ХБС (21%). При этом сочетание артериальной гипертензии и хронической боли у женщин регистрировалось несколько чаще, чем у мужчин, – 41,2 и 35,6% соответственно [41]. Впрочем, возможно и другое объяснение статистической взаимосвязи артериальной гипертензии и ХБС: боль через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может способствовать повышению уровня артериального давления. Таким образом, гипертоническая болезнь предрасполагает к развитию депрессии, риск и выраженность которой соответствуют тяжести гипертонической болезни. Депрессия сопровождается уменьшением активности серотонинергической, норадренергической и дофаминергической церебральных систем, играющих важную роль в центральной регуляции восприятия боли. В свою очередь недостаточность центральных противобольных систем рассма-

тривается как значимый фактор риска хронизации боли [42]. Поэтому артериальная гипертензия опосредованно, через сосудистую депрессию, может предрасполагать к формированию ХБС различной локализации. Необходимы дальнейшие исследования распространенности, клинических особенностей и подходов к терапии болевых синдромов у пациентов с артериальной гипертензией.

Лечение депрессии пожилого возраста

При лечении пациентов пожилого возраста с депрессией первостепенное значение имеют вопросы безопасности и переносимости используемых лекарственных средств. Как известно, классические антидепрессанты, такие как трициклические препараты, обладают достаточно сильным холинолитическим эффектом и, следовательно, способны вызывать или усугублять имеющиеся когнитивные, поведенческие и психотические расстройства. Холинолитический эффект лежит в основе тахикардии и увеличения риска кардиальных аритмий, вызывает сухость во рту [43]. Поэтому пожилым пациентам следует назначать более селективные препараты, которые не оказывают негативно-

го влияния на ацетилхолинергическую систему. В отличие от лиц молодого и среднего возраста пожилые пациенты должны получать антидепрессивные препараты в меньших дозах.

Благоприятный профиль безопасности и переносимости и почти полное отсутствие холинолитического эффекта делают чрезвычайно привлекательным для использования у пожилых пациентов тразодон (Триттико) [44]. По механизму действия тразодон является мультимодальным антидепрессантом, то есть одновременно воздействует на обратный захват моноаминов и их рецепторы. В нижнем диапазоне суточных доз (до 100 мг/сут) тразодон проявляет преимущественно седативные и анксиолитические свойства, связанные с блокадой 5-HT_{2A} ($K_i = 35,8$ нМ), альфа-1- и H₁-рецепторов. В среднем диапазоне суточных доз (150–300 мг/сут) анксиолитические и антидепрессивные эффекты тразодона, по-видимому, определяются его способностью выступать в роли частичного или даже полного агониста ($E_{max} = 95\%$) 5-HT_{1A}- ($K_i = 118$ нМ) и антагониста альфа-2C- ($K_i = 155$ нМ) и 5-HT_{2C}-рецепторов ($K_i = 223,9$ нМ). В верхнем диапазоне суточных доз (450–600 мг/сут) дополнительное

Тразодон в лечении депрессии

Автор, год исследования, ссылка	Дизайн исследования	Количество пациентов, абс.	Конечные точки	Результат
Beasley C.M.Jr. et al., 1991 [48]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 250 мг/сут в сравнении с флуоксетином 20 мг/сут Длительность лечения – 6 недель	126	Шкала Гамильтона Шкала клинического впечатления Нейропсихологические тесты	Сопоставимая эффективность
Cunningham L.A. et al., 1994 [49]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 50–300 мг/сут в сравнении с венлафаксином 25–150 мг/сут или плацебо Длительность лечения – 12 месяцев	220	Шкала Гамильтона Шкала Монтгомери – Асберга Шкала клинического впечатления	Достоверное преимущество перед плацебо, сопоставимая эффективность тразодона и венлафаксина
Kasper S. et al., 2005 [50]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 150–450 мг/сут в сравнении с пароксетином 10–20 мг/сут Длительность лечения – 6 недель	108	Шкала Гамильтона Шкала Монтгомери – Асберга Шкала клинического впечатления	Сопоставимая эффективность
Munizza C. et al., 2006 [51]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 150–450 мг/сут в сравнении с сертралином 50–100 мг/сут Длительность лечения – 6 недель	122	Шкала Гамильтона Шкала Монтгомери – Асберга Шкала клинического впечатления	Сопоставимая эффективность
Sheehan D.V. et al., 2009 [52]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 150–450 мг/сут в сравнении с плацебо Длительность лечения – 6 недель	412	Шкала Гамильтона Шкала клинического впечатления	Достоверное преимущество перед плацебо

значение, очевидно, приобретает способность тразодона ингибировать SERT ($K_i = 367,3$ нМ), осуществляющий обратный захват серотонина [45–47].

Клиническая эффективность тразодона убедительно доказана в ряде рандомизированных клинических исследований у пациентов с диагнозом «большое депрессивное расстройство» в соответствии с международными классификациями. При этом эффективность тразодона по анализируемым показателям превосходила таковую плацебо, а в прямых сравнительных исследованиях была сопоставима с эффективностью других современных антидепрессантов, таких как сертралин, пароксетин, флуоксетин, венлафаксин и др. (таблица) [48–53].

Отдельно изучалась эффективность тразодона у пациентов пожилого возраста с депрессией. Показано, что и тразодон в лекарственной форме с замедленным высвобождением, и традиционный препарат эффективно купируют депрессию позднего возраста с минимальным числом нежелательных явлений [54]. По антидепрессивному эффекту у лиц пожилого возраста тразодон не уступает

амитриптилину и флуоксетину [55, 56]. В то же время при использовании флуоксетина достоверно чаще регистрируются психомоторное возбуждение, усиление тревоги и расстройства сна [56]. По сравнению с амитриптилином тразодон более безопасен в отношении мнестических и психомоторных функций, а также сердечно-сосудистой системы [43].

Особый интерес для клиницистов представляет опыт использования тразодона у пациентов с поведенческими расстройствами на фоне деменции. Показано, что тразодон в дозе 50–200 мг/сут способствует значительному регрессу тревожного возбуждения у пациентов с болезнью Альцгеймера. При этом эффективность тразодона не уступает таковой галоперидола в дозе 1–5 мг/сут [57].

О положительном влиянии тразодона на поведенческие симптомы деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера сообщают также D. Houligan и соавт. [58].

У пациентов с лобно-височной дегенерацией использование тразодона способствует регрессу раздражительности, тревожного возбуждения, депрессии и расстройств пищевого поведения [59].

Ожидаемые клинические эффекты тразодона зависят от используемых доз. Так, в дозе 50–150 мг препарат оказывает преимущественно анксиолитический и седативный, а в дозе 150–450 мг – выраженный антидепрессивный эффект. Лечение начинают с дозы 50–100 мг/сут и увеличивают на 50 мг каждые 3–6 дней. Тразодон назначают в три приема, при этом максимальную дозу следует назначать на ночь или во второй половине дня. Максимальная разовая доза не должна превышать 150 мг. Пожилым пациентам нежелательно назначать тразодон в дозе свыше 450 мг/сут, в то время как молодым пациентам в ряде случаев дозу можно увеличить до 600 мг/сут.

Таким образом, антидепрессанты с минимальным холинолитическим воздействием эффективно купируют депрессивные расстройства у пациентов пожилого возраста, не вызывая дополнительного усиления когнитивных или поведенческих симптомов.

Необходимы дальнейшие исследования терапии антидепрессантами в отношении коморбидного ХБС у пациентов с депрессией позднего возраста. *

Литература

1. Gaskin D.J., Richard P. Relieving pain in America. A Blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
2. Singh M.K., Kishner S. Chronic pain syndrome // *www.e-medicine.com*.
3. Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Лечение невропатической боли // РМЖ. 2003. № 25. С. 14–19.
4. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. и др. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов // Боль. 2003. № 1 (1). С. 38–43.
5. Павленко С.С., Тов Н.Л. Исследование распространенности основных видов хронических болевых синдромов среди населения Новосибирска // Боль. 2003. № 1 (1). С. 13–16.
6. Ross M.M., Crook J. Elderly recipients of home nursing services: pain, disability and functional competence // *J. Adv. Nurs.* 1998. Vol. 27. № 6. P. 1117–1126.
7. Rustoen T., Wahl A.K., Hanestad B.R. et al. Age and the experience of chronic pain: differences in health and quality of life among younger, middle-aged, and older adults // *Clin. J. Pain.* 2005. Vol. 21. № 6. P. 513–523.
8. Левин О.С. Депрессия и деменция у пожилых пациентов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 4. С. 39–45.
9. Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology – where do lifestyle factors fit in? // *Pain.* 2013. Vol. 7. № 4. P. 209–217.
10. Polatin P., Bevers K., Gatchel R.J. Pharmacological treatment of depression in geriatric chronic pain patients: a biopsychosocial approach integrating functional restoration // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 10. № 9. P. 957–963.
11. Gatchel R.J. Comorbidity of chronic mental and physical health disorders: the biopsychosocial perspective // *Am. Psychologist.* 2004. Vol. 59. № 8. P. 792–805.

12. *Polatin P.B., Kinney R.K., Gatchel R.J. et al.* Psychiatric illness and chronic low back pain // *Spine*. 1993. Vol. 18. № 1. P. 66–71.
13. *Вознесенская Т.Г.* Хроническая боль и депрессия // *Фарматека*. 2008. № 6 (160). С. 10–15.
14. *Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л.* Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. № 9. С. 54–58.
15. *Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S.C.* Forebrain pain mechanisms // *Brain Res. Rev.* 2009. Vol. 60. № 1. P. 226–242.
16. *Barua A., Ghosh M.K., Kar N., Basilio M.A.* Prevalence of depressive disorders in the elderly // *Ann. Saudi Med.* 2011. Vol. 31. № 6. P. 620–624.
17. *Copeland J.R.M., Beekman A.T.F., Braam A.W. et al.* Depression among older people in Europe: the EURODEP studies // *World Psychiatry*. 2004. Vol. 3. № 1. P. 45–49.
18. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др.* Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // *Кардиология*. 2004. Т. 44. № 1. С. 48–54.
19. *Polyakova M., Sonnabend N., Sander C. et al.* Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review // *J. Affect. Disord.* 2014.
20. *Ismail Z., Elbayoumi H., Fischer C.E. et al.* Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *JAMA. Psychiatry*. 2017. Vol. 74. № 1. P. 58–67.
21. *Козлова О.А.* Патогенетическая взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2003.
22. *Van Sloten T.T., Sigurdsson S., van Buchem M.A. et al.* Cerebral small vessel disease is associated with a higher incidence of depressive symptoms in a general elderly population: the AGES-Reykjavik study // *Am. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 172. № 6. P. 570–578.
23. *Pavlovic A.M., Pekmezovic T., Trajkovic J.Z. et al.* Baseline characteristic of patients presenting with lacunar stroke and cerebral small vessel disease may predict future development of depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2015. Vol. 31. № 1. P. 58–65.
24. *Ларева Н.В., Валова Т.В.* Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. Т. 117. № 2. С. 53–56.
25. *Кирюхина М.В.* Психические расстройства у больных артериальной гипертензией и их психотерапевтическая коррекция: автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2006.
26. *Krishnan K.R., Hays J.C., Blazer D.G.* MRI-defined vascular depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1997. Vol. 154. № 4. P. 497–501.
27. *Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al.* Clinically defined vascular depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1997. Vol. 154. № 4. P. 562–565.
28. *Steffens D.C., Krishnan K.R.R.* Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implication for classification and future directions // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. № 10. P. 705–712.
29. *Brodsky H., Luscombe G., Parker G. et al.* Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology // *J. Affect. Disord.* 2001. Vol. 66. № 2–3. P. 225–236.
30. *Bruce M.L., McAvay G.J., Raue P.J. et al.* Major depression in elderly home health care patients // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. № 8. P. 1367–1374.
31. *Taylor W.D., Zhao Z., Ashley-Koch A. et al.* Fiber tract-specific white matter lesion severity findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype // *Hum. Brain Mapp.* 2013. Vol. 34. № 2. P. 295–303.
32. *Godin O., Dufouil C., Maillard P. et al.* White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study // *Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 63. № 7. P. 663–669.
33. *Wen M.C., Steffens D.C., Chen M.-K., Zainal N.H.* Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 29. № 12. P. 1173–1184.
34. *Park J.H., Lee S.B., Lee J.J. et al.* Epidemiology of MRI-defined vascular depression: a longitudinal, community-based study in Korean elders // *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 180. P. 200–206.
35. *Disabato B.M., Morris C., Hranilovich J. et al.* Comparison of brain structural variables, neuropsychological factors, and treatment outcome in early-onset versus late-onset late-life depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 22. P. 1039–1046.
36. *Ribeiz S.R., Duran F., Oliveira M.C. et al.* Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 11. P. e80049.
37. *Du M., Liu J., Chen Z. et al.* Brain grey matter volume alterations in late-life depression // *J. Psychiatry Neurosci.* 2014. Vol. 39. № 6. P. 397–406.
38. *Jayaweera H.K., Hickie I.B., Duffy S.L. et al.* Mild cognitive impairment subtypes in older people with depressive symptoms: relationship with clinical variables and hippocampal change // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 174–183.
39. *Harada K., Matsuo K., Nakashima M. et al.* Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 204. P. 112–119.
40. *Wu R.H., Li Q., Tan Y. et al.* Depression in silent lacunar infarction: a cross-sectional study of its association with location of silent lacunar infarction and vascular risk factors // *Neurol. Sci.* 2014. Vol. 35. № 10. P. 1553–1559.

41. Bruehl S., Chung O.Y., Jirjis J.N., Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients // Clin. J. Pain. 2005. Vol. 21. № 2. P. 147–153.
42. Яхно Н.Н. Неврология боли // Российский журнал боли. 2013. № 2 (39). С. 3–5.
43. Branconnier R.J., Cole J.O. Effects of acute administration of trazodone and amitriptyline on cognition, cardiovascular system and salivation in the normal geriatric patients // J. Clin. Psychopharmacology. 1981. Vol. 1. № 6. Suppl. P. 82S–88S.
44. Fagiolini A., Comandini A., Dell'Osso M.C., Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder // CNS Drugs. 2012. Vol. 26. № 12. P. 1033–1049.
45. Odagaki Y., Toyoshima R., Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding // J. Psychopharmacol. 2005. Vol. 19. № 3. P. 235–241.
46. Беккер А., Быков Ю.В. Триттико (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2018. Т. 20. № 3–4. С. 51–62.
47. Settimo L., Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets // J. Psychopharmacology. 2018. Vol. 32. № 1. P. 96–104.
48. Beasley C.M.Jr., Dornseif B.E., Pultz J.A. et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects // J. Clin. Psychiatry. 1991. Vol. 52. № 7. P. 294–299.
49. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S. et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression // J. Clin. Psychopharmacol. 1994. Vol. 14. № 2. P. 99–106.
50. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 8. P. 1139–1146.
51. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 9. P. 1703–1713.
52. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Psychiatry (Edgmont.). 2009. Vol. 6. № 5. P. 20–33.
53. Sheehan D.V., Rozova A., Gossen E.R., Gibertini M. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder // Psychopharmacol. Bull. 2009. Vol. 42. № 4. P. 5–22.
54. Bayer A.J., Pathy M.S., Cameron A. et al. A comparative study of conventional and controlled-release formulations of trazodone in elderly depressed patients // Clin. Neuropharmacol. 1989. Vol. 12. Suppl. 1. P. S50–S55.
55. Altamura A.C., Mauri M.C., Rudas N. et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial // Clin. Neuropharmacol. 1989. Vol. 12. Suppl. 1. P. S25–S33.
56. Falk W.E., Rosenbaum J.F., Otto M.W. et al. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1989. Vol. 2. № 4. P. 208–214.
57. Sultzer D.L., Gray K.F., Gunai I. et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1997. Vol. 5. № 1. P. 60–69.
58. Houligan D.J., Mulsant B.H., Sweet R.A. et al. A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complication of dementia // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1994. Vol. 2. № 1. P. 78–85.
59. Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004. Vol. 17. № 4. P. 355–359.

Comorbidity of Depression and Chronic Pain Syndrome in Elderly Patients

V.V. Zakharov, PhD, Prof., V.V. Grinyuk, S.K. Mezhmiddinova, K.B. Sleptsova

Department of Neural Diseases and Neurosurgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir V. Zakharov, zakharovenator@gmail.com

More than 55% persons aged 60 and older suffer from chronic pain syndromes of any location. It's well known that coexistent depression is one of the important risk factors for chronic pain. In old age the risk of depression is increased also. According 'vascular depression' hypothesis, depression in the late life can be of organic origin linked with acute or chronic cerebral vascular disease. Further studies of relations between basic vascular disorders, organic brain lesion, emotional state and chronization of pain is needed. In treatment of late life depression, medications without prominent anticholinergic effects are preferred. Existent data on trazodone experience in late life depression is of a particular practical interest.

Key words: *hypertension, vascular depression, late life depression, chronic pain syndrome, depression treatment, trazodone*