

Г.Р. Табеева

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных

Представлен обзор литературы, посвященный сочетанию хронических болевых синдромов и депрессии. Хроническая боль и депрессия оказывают взаимное влияние на клиническую манифестацию, течение и эффективность лечения у таких пациентов. При наличии множества неврологических, соматических и вегетативных расстройств, характерных для сочетания боли и депрессии, важное значение приобретает понимание природы этой коморбидности, а также ее диагностики и приоритетов в лечении. Сложность выявления собственно аффективной симптоматики у таких пациентов определяет менее благоприятные исходы, персистирующее течение хронической боли, развитие терапевтической резистентности и риск рецидивирования заболевания. Обсуждаются вопросы эпидемиологии, особенности клинических проявлений хронической боли и депрессии при наиболее распространенных неврологических заболеваниях. Рассматриваются современные концепции патогенеза коморбидности хронической боли и депрессии, вопросы психофармакологии.

Ключевые слова: хроническая боль, депрессия, коморбидность, неврологические заболевания.

Контакты: Гюзель Рафкатовна Табеева grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):4–12.

Comorbidity of chronic pain and depression in neurological patients

G.R. Tabeeva

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper presents the literature review of chronic pain syndromes concurrent with depression. Chronic pain and depression have a mutual impact on clinical manifestation, course and treatment effectiveness in these patients. When there is a multitude of neurological, somatic, and autonomic disorders characteristic for the concurrence of pain and depression, understanding the nature of this comorbidity, as well as its diagnosis and treatment priorities assumes an importance. The complexity of detecting the affective symptoms proper in these patients determines less favorable outcomes, chronic persistent pain, the development of therapeutic resistance, and the risk of disease recurrence. The epidemiology and clinical manifestations of chronic pain and depression in the most common neurological diseases are discussed. The current concepts of the pathogenesis of comorbidity of chronic pain and depression and the problems of psychopharmacology are considered.

Key words: chronic pain, depression, comorbidity, neurological diseases.

Contact: Gyuzel Rafkatovna Tabeeva grtabeeva@gmail.com

For reference: [Tabeeva GR. Comorbidity of chronic pain and depression in neurological patients. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):4–12.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2332>

Пациенты с сочетанными психическими и соматическими жалобами — одна из самых трудных категорий больных, с которыми сталкиваются практикующие врачи разного профиля. Депрессия — весьма частое психическое расстройство, распространенность которого в настоящее время составляет 10–20% [1], предполагается, что к 2020 г. она станет самым распространенным заболеванием в мире [2]. У пациентов с депрессией весьма часты необъяснимые с клинической точки зрения соматические симптомы и жалобы, а примерно 50% больных с депрессией жалуются на боль [3]. Эта категория больных особенно часто встречается в неврологической практике, поскольку ведущими являются жалобы на слабость, боль в мышцах, суставах, спине и голове [4, 5]. Собственно депрессивные признаки не выявляются и, соответственно, не лечатся, что приводит к персистированию симптомов и хронизации заболевания. Данные масштабных исследований показывают, что среди больных, об-

ращающихся к врачам непсихиатрической практики, более половины имеют психическое расстройство [6], при этом наибольшее клиническое значение приобретают коморбидные хроническая боль и депрессия.

Жалобы на хроническую боль — одни из наиболее частых у пациентов с самыми разными заболеваниями. Хронической болью страдают около 20% общей популяции и 52% больных неврологического профиля [7]. Депрессия отмечается в 24% случаев в неврологической практике [8]. Четкая ассоциация между хронической болью и депрессией выявлена во многих исследованиях [2, 9–11].

Коморбидность хронической боли и депрессии влечет за собой негативные последствия для пациента, его близких и общества в целом. Расходы на лечение таких больных значительно увеличиваются. У пациентов с коморбидными расстройствами заметно снижается продуктивность работы и возрастает число дней нетрудоспособности [12]. У них на-

блюдаются больше депрессивных симптомов и соматических жалоб, выраженное нарушение адаптации. По-видимому, с этим связано более частое обращение за медицинской помощью, прежде всего к врачам общей практики. Хорошо известно, что коморбидность хронической боли и депрессии существенно влияет на исходы заболевания. Например, у пациентов, страдающих депрессией и хроническими болевыми синдромами, вероятность достижения ремиссии депрессивных симптомов значительно снижается [13]. Соответственно, пациенты с резидуальными симптомами имеют высокую вероятность рецидива депрессивных эпизодов. Кроме того, у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), у которых не достигнута полная ремиссия, отмечается существенное нарушение физической активности, профессионального и социального функционирования [14]. Как известно, резидуальные депрессивные симптомы ассоциированы с более высоким уровнем суицидальности, негативным влиянием на отношения в семье и психическое здоровье детей таких пациентов [13].

Эпидемиология коморбидности хронической боли и депрессии

Взаимное влияние хронической боли и депрессии хорошо изучено как в популяционных исследованиях, так и на моделях клинических выборок первичного звена и специализированной медицинской помощи. Из 18 980 обследованных в странах Европы у 4% обнаружены симптомы, отвечающие критериям DSM-IV БДР, среди них 43,3% больных указывали на наличие, по крайней мере, одного симптома боли, тогда как среди не имевших признаков БДР на боль жаловались только 16,1% [10]. У пациентов с депрессивными симптомами и болевыми феноменами отмечалось более длительное течение заболевания, они чаще предъявляли другие, в том числе соматические, жалобы (слабость, нарушения сна, психомоторная заторможенность, увеличение массы тела и выраженные трудности концентрации внимания).

В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Испании в 2010 г., L. Agüera и соавт. проанализировали болевые расстройства и депрессивную симптоматику у 3189 пациентов первичного звена с недифференцированной хронической болью [9]. Преобладали жалобы на боль в шее и спине (71,6%), головную боль (64,7%), боль в суставах и конечностях (61,3 и 58,5% соответственно). Симптомы депрессии выявлялись у 80,4% пациентов (чаще у женщин); среди них 56,2% пациентов отвечали критериям большой депрессии, 17,8% — критериям дистимии. Похожие результаты получены в другом исследовании пациентов с БДР, среди которых 69% жаловались на недифференцированные болевые ощущения. Вместе с тем пациенты с депрессией в 3 раза чаще указывали на персистирующую боль, чем лица без симптомов депрессии [11]. В первичном звене медицинской помощи на умеренную боль жаловались 69,1% пациентов с БДР и только 38,6% лиц без БДР [15]. При сочетании хронической боли и депрессии снижается вероятность выздоровления. При длительном наблюдении пожилых пациентов установлено, что при коморбидных депрессивных и хронических болевых расстройствах полное выздоровление наблюдалось в 9% случаев, а при депрессии без боли — значительно чаще — в 47% [12].

Исследования, проведенные в специализированных клиниках боли, показывают, что распространенность БДР у пациентов с хронической болью составляет в среднем 52%, а распространенность хронической боли среди пациентов с депрессией — примерно 65% [15]. Исследования ассоциации депрессии и хронической боли в психиатрических выборках, как и у пациентов с соматическими заболеваниями, показали взаимосвязь этих расстройств. В мультицентровое международное исследование STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) было включено около 3000 пациентов с депрессией [16], 80% из них жаловались на различные виды боли. В результате выявлены клинически значимые различия между пациентами с болью и без таковой. Пациенты с жалобами на боль имели более тяжелые проявления депрессии, а также тревожные симптомы, желудочно-кишечные расстройства, признаки активации симпатической нервной системы, что в целом сопровождалось значительным ухудшением качества жизни и более низким эффектом лечения антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Примечательно, что неэффективность терапии чаще наблюдалась у лиц женского пола с более широким спектром коморбидных расстройств [16]. В исследованиях больных с депрессией в психиатрических выборках распространенность болевых проявлений составляет от 50 до 69% [11]. Пациенты с жалобами на различные болевые феномены в целом старше и среди них больше женщин. В то же время у пациентов специализированных клиник боли распространенность депрессии составляет от 35 до 73% [2]. Таким образом, на основании данных многочисленных исследований доказана положительная корреляция между хронической болью и депрессией, а также то, что в целом у пациентов с хроническими болевыми синдромами риск развития депрессивных расстройств в 2 раза выше, чем у пациентов без таковых [2].

Нейрогенные болевые синдромы, ассоциированные с депрессией

Хроническая боль часто наблюдается при многих неврологических заболеваниях (у 20–40% пациентов) [3, 9, 16, 17]. Распространенность хронической боли и депрессии при различных неврологических заболеваниях представлена в табл. 1 [18].

Как видно из табл. 1, сочетание хронической боли и депрессии характерно для наиболее распространенных в клинической практике неврологических заболеваний. Несмотря на различия представленных данных, можно заключить, что боль и депрессия весьма тесно связаны у неврологических больных [17]. О наличии связи хронической боли и депрессии на клиническом уровне говорит то, что в большинстве исследований депрессия чаще обнаруживается у пациентов с хронической болью, чем у пациентов без жалоб на боль и, по-видимому, частота этой ассоциации неодинакова при разных типах боли. Например, при хронической боли в спине она встречается чаще, чем при онкологических заболеваниях [19].

Другие коморбидные расстройства у пациентов с хронической болью

Выявить депрессивные расстройства у пациентов с хроническими болевыми синдромами трудно из-за наличия у них других психических нарушений, достаточно тесно

Таблица 1. *Распространенность хронической боли и депрессии при неврологических заболеваниях (цит. по [18])*

Заболевание	в популяции	Распространенность	
		хроническая боль	среди пациентов депрессия
Болезнь Паркинсона	0,3% (Schrag, 2007)	40–60% (Simuni и Sethi, 2008; Ford, 2010)	15–30% (Vanderheyden и соавт., 2010), 45% (Lemke, 2008)
Болезнь Альцгеймера	42% среди лиц старше 84 лет (Hebert и соавт., 2003)	57% (Pautex и соавт., 2006)	35% (Pautex и соавт., 2006), 20,5% (Arbus и соавт., 2010), 87% (Strober и соавт., 2009)
Инсульт	2,8% при геморрагических и 3,1% при ишемических инсультах (Saez de Ocariz и соавт., 1996)	8–14% при всех типах инсульта (Kumar и соавт., 2009)	36% (Boug и соавт., 2010)
Рассеянный склероз	0,09% (Fox, 2010)	50–86% (O’Connor и соавт., 2008; Bermejo и соавт., 2010)	50% (Siebert и соавт., 2005; Abernethy, 2005)
Спинальная травма	40 случаев на 1 млн (National Spinal Cord Injury Statistical Center – NSCISC)	64,9% (Modirian и соавт., 2010)	10,7–19,7% (Krause и соавт., 2009), 11,4% (Bombardier и соавт., 2004)
Черепно-мозговая травма	31,6% в течение жизни (Corrigan и соавт., 2010)	51% (Nampiaparampil, 2008)	35% (Busch и соавт., 1998)
Болезнь Фабри	1 случай на 120 тыс. живорожденных (Hoffmann и соавт., 2007)	81% среди мужчин, 65% среди женщин (Hoffmann и соавт., 2007)	60% (Schermuly и соавт., 2010), 46% (Cole и соавт., 2007)
Диабетическая невропатия	10–100% при сахарном диабете (Dyck и соавт., 1995)	63% (Davies и соавт., 2006)	60% (Schermuly и соавт., 2010)
Боковой амиотрофический склероз	0,001–0,002% (Nelson и соавт., 1995)	15% (Franca и соавт., 2007)	6–28% (Atassi и соавт., 2010)
Синдром Гийена – Барре	6–40 случаев на 1 млн (Office of Rare Diseases – ORD – of the National Institutes of Health – NIH)	89% (Moulin и соавт., 1997), 66% в острой фазе заболевания и 38% спустя 1 год (Ruts и соавт., 2010)	9–11% (Kurt и соавт., 2007)
Комплексный регионарный болевой синдром	5,5–26 на 1 тыс. (Kang и соавт., 2012)	61–81%	41% (Ciccone и соавт., 1997)
Постгерпетическая невралгия	0,8 на 1 тыс. (Sicras-Mainar и соавт., 2012)	39–51% (Ghai и соавт., 2004), 90% (Johnson и соавт., 2010)	44% (Atkinson и соавт., 1986)
Боль в спине	6,3–15,4% (Hoу и соавт., 2010)	54–80% (Manchikanti и соавт., 2009)	5–54% (Sullivan и соавт., 1992)
Послеоперационная невропатическая боль	10–50% хирургических вмешательств (Kehlet и соавт., 2006)	5–85% (Searle и соавт., 2010)	22% (Kalliomaki и соавт., 2009)
Мигрень	12% (Scher и соавт., 1998)	14% (Katzarawa и соавт., 2010)	28,5% (McWilliams и соавт., 2004), 47% (Antonaci и соавт., 2011)
Неврологические проявления синдрома приобретенного иммунодефицита	—	30–90% (Hewitt и соавт., 1997)	8–45% (Perkins и соавт., 1994)
Фибромиалгия	2% (Staud, 2009), 4% (Russell и соавт., 2008)	100%	20–80% (Fietta и соавт., 2007)

связанных с аффективными расстройствами. К таким нарушениям можно отнести злоупотребление психоактивными веществами, которое является вторым по частоте распространенным психическим расстройством у пациентов с хронической болью и встречается в 3,2–18,9% случаев [20]. Другим частым спутником хронической боли являются тревожные расстройства. При обследовании большой группы

пациентов с хронической болью паническое расстройство отмечено в 11% случаев, агорафобия с паническими атаками – в 2,1%, генерализованное тревожное расстройство – в 20%, обсессивно-компульсивное расстройство – в 1,1%, посттравматическое стрессовое расстройство – в 1,1%, адаптивное расстройство с тревожным настроением – в 42,8%, фобическое расстройство – в 9% [21]. В то же время боль ча-

сто наблюдается у пациентов с тревожными расстройствами. Так, по данным W. Katon [14], 81% пациентов с паническим расстройством жаловались на боль.

Хотя тревожно-фобические расстройства широко распространены при хронической боли, их диагностика затруднительна и имеет свои особенности. По наблюдениям врачей общей практики, у пациентов с болью в нижней части спины тревожные расстройства встречаются значительно чаще, чем у лиц без боли [21]. Сравнительные исследования «случай — контроль» показывают, что пациенты с хронической болью характеризуются поведенческими особенностями в виде избегания особых ситуаций (инъекций, малых хирургических манипуляций, госпитализаций, вида крови, внимания аудитории). Кроме клинически очевидных признаков тревожных расстройств, у пациентов с хронической болью имеются субклинические симптомы тревоги, в частности обсессивно-компульсивные феномены: компульсивное переживание, навязчивости сексуального содержания, навязчивые склонности к совершению покупок, азартным играм [3]. Как правило, при всех указанных расстройствах эффективно лечение СИОЗС [22]. Помимо этого, у 9% пациентов с хронической болью встречается интересующее эксплозивное расстройство, которое характеризуется преходящими эпизодами потери контроля, в некоторых случаях ассоциированными с насильственным поведением. Агрессия и раздражительность также часто выявляются у пациентов с хронической болью [21].

Наряду с психическими заболеваниями у пациентов с хронической болью часто отмечаются соматические расстройства. Некоторые соматические жалобы, прежде всего на утомляемость, имеют особое значение [21]. D.A. Fishbain и соавт. [23] провели клиническое и психометрическое обследование пациентов с хронической болью в спине и шее, у которых часто выявлялись симптомы повышенной утомляемости, при этом прослеживалась корреляция с уровнем шкалы невропатической боли, женским полом, наличием депрессии и общим числом диагнозов в соответствии с DSM-IV. Причем различий между пациентами с хронической болью в спине и хронической болью в шее не было. У пациентов с хронической болью, как правило, наблюдаются нарушения сна, выраженность которых коррелирует с длительностью заболевания и интенсивностью боли [9]. Сон у этих больных фрагментирован, сопровождается выраженными качественными нарушениями. Типичные расстройства сна при хронической боли — частые пробуждения среди ночи, отсутствие ощущения отдыха после сна. Эти феномены существуют независимо от аффективных нарушений и снижают эффективность лечения хронической боли.

Еще одним характерным расстройством, входящим в спектр клинической коморбидности хронической боли и депрессии, является головная боль. Тяжелая головная боль отмечается у 10,5% пациентов с хронической болью различной локализации [17]. Наиболее часто у них диагностируются мигрень и цервикогенная головная боль, хотя у большей доли пациентов наблюдается перекрытие симптомов этих двух типов цефалгий. Поэтому успешное ведение таких пациентов может потребовать дополнительного, в том числе специфического, лечения мигрени или назначения эффективных при цервикалгиях методов физической терапии (постизометрическая релаксация, физиотерапия, массаж).

Нередки у пациентов с хронической болью и депрессией жалобы на нарушения памяти и концентрации внимания. Эти расстройства чаще наблюдаются при хронической головной и шейной боли и несколько реже — при болевых синдромах другой локализации [9]. У некоторых пациентов доминируют сексуальные нарушения, которые в типичных случаях развиваются вследствие частого прерывания сексуального контакта из-за появления или резкого усиления болевых ощущений. Нарушение потенции установлено у 63% мужчин с хронической болью в спине [24].

Для пациентов, страдающих хронической болью и депрессией, характерно наличие множественных коморбидных заболеваний, которые существенно видоизменяют проявления входящих в этот круг психических и соматических расстройств, затрудняя идентификацию возможных органических причин хронической боли. Удалось выделить ряд признаков, которые в совокупности характеризуют больных с «неорганической хронической болью». Изучая пациентов с хронической болью в спине, G. Waddell и соавт. [25] в 1980 г. описали клинические признаки («знаки Уэдделла»), которые ранее использовались для выявления случаев симуляции органической боли в спине. Несмотря на неспецифичность, эти признаки позитивно коррелируют с уровнем депрессии, истерии и ипохондрии по данным теста MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) и позволяют выявлять пациентов с сочетанием хронической боли и депрессии. Среди них — характерные признаки, которые указывают на дисфункциональный тип боли: гипералгезия, гиперпатия в отсутствие признаков анатомического повреждения, сенсорные расстройства, не укладывающиеся в закономерности анатомического распределения. К характерным признакам также относятся: усиление боли при аксиальной нагрузке, боль при одновременной ротации плечевого и тазового пояса, прерывистый, толчкообразный характер слабости и повышения мышечного тонуса при активном сопротивлении [25].

Нейробиологические основы ассоциации хронической боли и депрессии

В последние годы благодаря успехам фундаментальных и клинических нейронаук изменились представления о хронической боли как доминирующем процессе в пределах сенсорной системы. Теперь боль рассматривают как комплексный процесс, при котором паттерны активации сенсорных систем интегрированы с активностью других мозговых систем, осуществляющих широкий спектр различных функций, включая эмоциональные, когнитивные, поведенческие, вегетативные. Данные нейровизуализации указывают на вовлечение различных областей мозга, таких как передняя поясная, островная извилина, вентролатеральные отделы орбитофронтальной коры, миндалина, полосатое тело, околосредовое серое вещество, голубое пятно, красные ядра, продолговатый мозг и многих других, в том числе ассоциированных с процессами формирования аффективных расстройств, изменение функционального состояния которых рассматривается как ключевое звено патогенеза депрессивных нарушений. В то же время эти представления объясняют механизмы формирования и частоту болевых и депрессивных расстройств при многих неврологических заболеваниях. Одним из характерных примеров может служить болезнь Паркинсона, при которой хроническая боль встречается в 40–60% случаев, депрессия — в 30%, а патофизиология забо-

левания предполагает мультифокальное вовлечение мозга с фокусами функциональных изменений в областях, регулирующих интегративные эмоциональные, когнитивные, поведенческие, вегетативные и другие функции [26].

Сосуществование депрессии и боли может быть объяснено общими нейробиологическими механизмами, связанными с активностью различных нейротрансмиттеров (субстанция Р, серотонин, норадреналин, допамин, мозговой нейротрофический фактор и ГАМК), функциональная активность которых изменена при хронической боли и депрессии [27]. В большей степени изучены серотонинергические и норадренергические механизмы, которые участвуют в патогенезе депрессии и одновременно являются частью противоболевой системы головного мозга [28]. Норадренергические системы задействованы в формировании депрессивного настроения, апатии, ангедонии, регуляции сна, астении, когнитивных расстройств, а также психомоторной ажитации и заторможенности [28]. Серотонинергическая система модулирует сон и сексуальное поведение. Обе системы имеют множественные функции, но совместно участвуют в регуляции сна, настроения, тревоги и стрессогенных реакций. В эндогенной противоболевой системе оба нейротрансмиттера действуют синергически. Между тем и допаминергическая система участвует в процессах формирования депрессивного настроения, апатии, психомоторной ажитации и когнитивных нарушений [28]. Болевые сигналы с периферии передаются через спиноталамические проекции в таламус и теменную кору, из таламуса — к миндалине, островку, вентральному отделу полосатого тела, гиппокампу и префронтальной коре. Эти проекции участвуют в эмоциональном компоненте болевого восприятия и одновременно в патофизиологии депрессии [29]. Восприятие боли имеет дискриминационный (таламокортикальный) и аффективный (таламолимбический) компоненты. Депрессия может облегчать болевое восприятие, а боль предрасполагать к развитию депрессии. Эти реципрокные взаимоотношения могут осуществляться на уровне структурных рецепторных и генетических изменений норадренергических и серотонинергических систем или быть связаны с механизмами центральной сенситизации [30]. Хроническая боль или депрессия может быть результатом нарушения открытия ионных каналов в центральных мозговых структурах, что приводит к хронической гиперактивности их нейронов, когда нормальные физиологические сигналы из соматических структур ощущаются как боль [28]. Это убедительно показано в исследовании пациентов с БДР, у которых наблюдалось усиление аффективных реакций в ответ на термические стимулы, что сопровождалось активацией миндалины, области островка и поясной коры и одновременно подавлением активности кортикальных/субкортикальных зон [31].

Другим важным аспектом природы коморбидности хронической боли и депрессии являются механизмы стрессогенных реакций, нейроэндокринные и иммунные факторы. В экспериментах на животных хроническая боль сопровождалась изменениями, характерными для хронического стресса: атрофией гиппокампа, гипертрофией миндалины, редукцией глии в префронтальной коре, дисфункцией допаминергических проекций от вентральной покрышечной зоны к *n. accumbens* [32]. Аналогичные изменения обнаружены при исследовании больных, страдающих депрессией [33]. Эмоциональные компоненты болевых реакций модулируются кортико-лимбическими системами, включая ги-

поталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГН) ось, которая регулирует взаимоотношения боли, памяти и настроения. Дисфункция ГН-оси характерна для пациентов с различными болевыми синдромами, такими как фибромиалгия, хроническая распространенная боль и синдром раздраженного кишечника [34]. Одновременно дисфункция ГН-оси является ключевым феноменом для БДР, при котором нарушение супрессии кортизола выявляется почти в 50% случаев. Кроме того, появляется все больше фактов, свидетельствующих об иммунной активации как при депрессии, так и при хронической боли [27]. Было показано, что интерлейкин 2 и интерферон вызывают распространенную боль, слабость и депрессию [35], а провоспалительные цитокины снижают доступность серотонина [36].

Все эти данные подчеркивают сложность и многокомпонентность общих нейробиологических механизмов хронической боли и депрессии и позволяют обозначить возможные мишени для патогенетической терапии.

Между хронической болью и депрессией имеется тесная связь на психологическом и поведенческом уровне. Хорошо известна роль психической травмы в раннем детстве, особенностей личности, ипохондрического типа мышления в формировании как депрессии, так и хронической боли. Особенности личности и «болевое поведение» весьма характерны для пациентов с депрессией [3]. Как и пациентам с хронической болью, им присуще болевое поведение, которое выражается не только лицевой экспрессией, характерными позами, вербализацией, но и избыточным приемом лекарств, привлечением внимания значимых окружающих лиц, поиском помощи и способов получения компенсации. Такое поведение, как правило, наблюдается у лиц, которые в детстве были обделены вниманием, испытали насилие, взяли на себя слишком большую ответственность или росли с родственником, имевшим хроническое заболевание [37]. Кроме того, понятие «болевая личность» включает такие характеристики, как склонность к множественным соматическим жалобам, агрессии, конфликтность, страх перед болью и пассивные формы ее преодоления, пессимистичный прогноз и нереалистичные ожидания, в том числе от врачебных консультаций и лечения [3].

Особенности лечения пациентов с коморбидностью хронической боли и депрессии

Коморбидность хронической боли с психическими расстройствами предполагает назначение психотропных препаратов. Некоторые из этих препаратов обладают собственной анальгетической активностью, что определяет их выбор для лечения хронической боли. Между тем при выборе терапии важнейшую роль играют безопасность и переносимость лекарств, поскольку значительную долю пациентов составляют лица старшего возраста с серьезными соматическими заболеваниями, принимающие множество препаратов с большим потенциалом лекарственных взаимодействий. Не менее существенным фактором является приверженность лекарственной терапии.

При изучении психофармакотерапии хронической боли выявлено несколько важных закономерностей. Так, *раннее распознавание депрессии и ее эффективное лечение* улучшают исходы хронической боли, снижают терапевтическую резистентность и риск рецидива. Вместе с тем для достижения полной

ремиссии депрессивной симптоматики необходимо адекватное лечение соматических и болевых проявлений [38].

Трудности психофармакотерапии сопряжены в большой степени с *лекарственной переносимостью*. Хорошо известно, например, что традиционное использование эффективных при хронической боли трициклических антидепрессантов (ТЦА) часто ограничивается их непереносимыми побочными эффектами, которые имеют дозозависимый характер. Антихолинергическое действие ТЦА вызывает тяжелые расстройства (ортостатическая гипотензия, выраженный седативный эффект и когнитивные нарушения), особенно у пожилых пациентов. СИОЗС в целом имеют значительно лучший профиль переносимости, за исключением наблюдаемых в некоторых случаях гастроинтестинальных и сексуальных побочных явлений. Между тем собственно анальгетическая активность СИОЗС изучена меньше. Новейшие антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), отличающиеся хорошей переносимостью и эффективностью при хронической боли, можно назначать пациентам с непереносимостью или неэффективностью ТЦА или СИОЗС. Пациенты должны быть информированы о возможных побочных эффектах лечения и их преходящем характере, что улучшает приверженность терапии. При назначении большинства психотропных препаратов снизить вероятность, а в некоторых случаях и полностью избежать появления побочных эффектов можно, следуя принципу «start low and go slow», в соответствии с которым лечение начинают с низких доз, которые постепенно титруют. Клинический эффект проявляется через 1–3 нед, причем анальгетическое действие большинства психотропных препаратов опережает их типопалеитический эффект.

Другой важнейший фактор — возможные лекарственные взаимодействия. Большинство антидепрессантов метаболизируется в печени, ингибируя изоэнзим CYP2D6 системы цитохрома P450. Поэтому использовать СИОЗС (кроме циталопрама и эсциталопрама) в комбинации с ТЦА следует с осторожностью из-за их ингибиторного эффекта в отношении метаболизма ТЦА с помощью CYP2D6. Возможны лекарственные взаимодействия антидепрессантов и анальгетиков. Например, анальгетические свойства трамадола и кодеина уменьшаются вследствие ингибирования антидепрессантами, в частности флуоксетином CYP2D6. Необходимо уделять внимание возможным взаимодействиям СИОЗС с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), трамadolом, триптанами из-за опасности развития серотонинового синдрома. Кроме того, пептическая язва чаще возникает при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и СИОЗС, чем НПВП и ТЦА. Использование трамадола в комбинации с бупропионом может вызвать эпилептические припадки у пациентов, имеющих такую предрасположенность [39].

Препараты, применяемые для лечения хронической боли, подразделяются на три категории: неопиоидные анальгетики (аспирин и НПВП), опиоиды и другие лекарства (натуральные и синтетические), а также адыювантные анальгетики, к которым относятся антидепрессанты, антиконвульсанты, анксиолитики, глюкокортикоиды, антигистаминные средства и др. Существует многочисленные данные об эффективности стабилизаторов настроения и антиконвульсантов последнего поколения у пациентов с хронической болью [40]. Пре-

габалин и габапентин, лиганды α - β -белковой субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов, могут ослаблять болевые симптомы путем подавления активности кальциевых каналов и блокады возбуждающих нейротрансмиттеров. Однако их антидепрессивный эффект в этих случаях не доказан. Атипичные антипсихотики могут проявлять анальгетические свойства в основном посредством взаимодействия с допаминовыми D₂-рецепторами [28]. Среди антипсихотиков второго поколения некоторые анальгетические свойства, как и антидепрессивное действие, демонстрируют оланзапин, рисперидон, кветиапин и zipрасидон. Когнитивно-поведенческая терапия является одним из наиболее эффективных подходов в лечении этих больных. Кроме того, следует принимать во внимание важность и других психологических факторов, таких как эмоциональная поддержка, обучение пациентов активным копинг-стратегиям и навыкам социального тренинга, биологическая обратная связь, релаксационные техники, семейная психотерапия, гипноз [11].

Антидепрессанты в лечении хронической боли

Антидепрессанты являются наиболее изученным и часто назначаемым классом препаратов для лечения пациентов с хронической болью, в том числе в первичном звене медицинской помощи. В общей популяции уровень потребления антидепрессантов в течение года составляет от 6 до 10% [41]. Основное показание — БДР и тревога. В последние 20 лет использование антидепрессантов интенсивно растет. Во Франции, например, с 1980 по 2008 г. их продажи увеличились в 7 раз [3], причем на долю СИОЗС и СИОЗСН приходится 80%. В США антидепрессанты являются третьим по частоте назначения классом препаратов. Как показывает анализ, рост их потребления происходит за счет не столько лечения психических заболеваний, сколько назначения по «непсихиатрическим показаниям». В некоторых наблюдательных исследованиях установлено, что их доля варьирует от 25 до 60% [42].

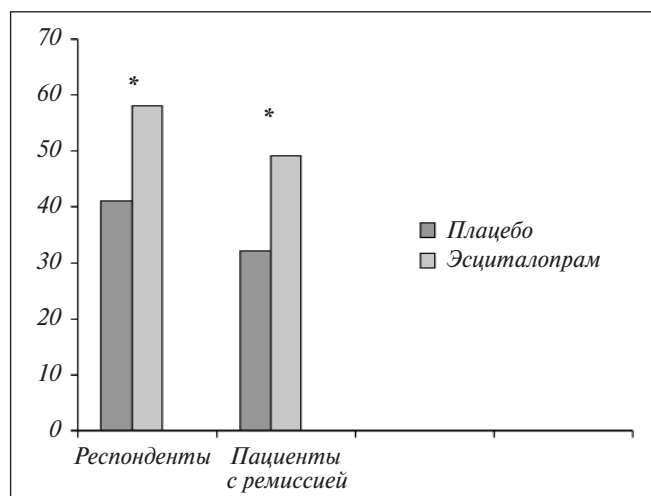
Для обозначения класса психотропных препаратов, для которых боль не является основным показанием, но их анальгетическая активность доказана, используют термин «адыювантные анальгетики». Несомненна рациональность их применения при сочетании хронической боли с психическими расстройствами, вместе с тем эти препараты эффективны при многих болевых синдромах, не сопровождающихся видимыми психическими расстройствами, — мигрени, фибромиалгии и некоторых видах невропатической боли. Анальгетический эффект этих средств не зависит от наличия депрессии, возникает при использовании более низких доз и проявляется раньше, чем антидепрессивное действие [43].

Ранее для лечения хронической невропатической боли чаще всего использовали ТЦА. Их назначают пациентам с болевыми феноменами даже при отсутствии симптомов депрессии. Широкое использование этих препаратов в клинической практике ограничивается заметными побочными эффектами (седативное действие, запор, сухость во рту, задержка мочеиспускания, постуральная гипотензия, тахикардия, кардиоваскулярные расстройства и др.). Появляется все больше данных о том, что антидепрессанты двойного действия и допаминергические средства обладают высокой эффективностью при различных хронических болевых синдромах [44]. К ним можно отнести СИОЗСН (дулоксетин,

венлафаксин, милнаципран) и тетрациклические антидепрессанты (миртазапин), а также ингибиторы MAO [45]. Так, венлафаксин эффективно уменьшает боль у пациентов с диабетической невропатией и мигренью. В нескольких исследованиях показана эффективность дулоксетина при хронической боли [45]. Миртазапин оказывает положительное действие при фантомной боли и нарушениях сна. Бупропион, атипичный антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и допамина, продемонстрировал анальгетический потенциал и эффективность при астении у онкологических больных [28]. Гипотетически эти препараты обладают антиноцицептивными свойствами в связи с их агостическим действием на нисходящие НА- и 5-НТ-проекции в продолговатом мозге и ингибированием восходящих болевых сигналов (ингибирование проноцицептивного действия глутамата и субстанции Р) [46]. Между тем в большинстве исследований этих антидепрессантов не получена надежная информация об их влиянии на собственно болевые и соматические проявления у пациентов с хронической болью [39]. СИОЗС в целом лучше переносятся, более безопасны и, по некоторым данным, оказывают более длительное действие, чем антидепрессанты других классов [29]. Поскольку при коморбидных психических расстройствах необходима длительная терапия, благоприятный профиль безопасности становится ключевым фактором выбора конкретного антидепрессанта.

Эсциталопрам — СИОЗС, который используется в лечении депрессивных и тревожных расстройств [47, 48]. Эсциталопрам является S-изомером рацемической смеси циталопрама, что в десятки раз усиливает ингибирование обратного захвата серотонина. Уникальность антидепрессивного эффекта эсциталопрама связана в большой степени с его способностью взаимодействовать как с основным местом связывания белка-транспортера, так и с дополнительным аллостерическим, что усиливает серотонинергическое действие [49]. Эсциталопрам в терапевтических дозах не взаимодействует с 5-НТ₁₋₇-серотониновыми, α- и β-адренорецепторами, D₁₋₅-дофаминовыми, H₁₋₃-гистаминовыми, M₁₋₅-мускариновыми и бензодиазепиновыми рецепторами, что обуславливает его высокую селективность и хороший профиль переносимости по сравнению с другими СИОЗС [49]. Фармакокинетика эсциталопрама носит линейный и дозозависимый характер. Поскольку эсциталопрам метаболизируется через три разных изомера цитохрома P-450 и только на 55% связан с белками плазмы крови, в отличие от других антидепрессантов он не обладает лекарственными взаимодействиями [49].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в нескольких центрах первичной помощи в Канаде, Европе и Великобритании, пациентам с депрессией назначали эсциталопрам (10 мг/сут) в течение 8 нед [50]. По сравнению с плацебо лечение эсциталопрамом сопровождалось значительно большим снижением значений по шкале MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Достоверные различия между группами отмечались уже со 2-й недели терапии, на 8-й неделе лечения 55% пациентов, получавших эсциталопрам, достигали клинического ответа (снижение на ≥50% от исходных значений шкалы MADRS). Полной ремиссии достигли 85% респондентов. Соответственно по этим показателям доля респондентов и доля пациентов с



Доля (в %) респондентов с редукцией исходных значений ($\geq 50\%$ по шкале MADRS) и пациентов с ремиссией (≤ 12 по шкале MADRS) на 8-й неделе терапии эсциталопрамом и плацебо; * $p < 0,01$ [50]

ремиссией была достоверно больше в группе принимавших эсциталопрам, чем в группе плацебо (см. рисунок).

Анализ побочных эффектов показал, что эсциталопрам хорошо переносится, количество случаев прекращения терапии из-за побочных эффектов в группе эсциталопрама достоверно не отличалось от такового в группе плацебо (4,7 и 1,1% соответственно).

Преимущества эсциталопрама показаны и в сравнительных исследованиях. Проведено 6 сравнительных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эсциталопрам и циталопрам. В метаанализе, проведенном S. Montgomery и соавт. [51], показано очевидное преимущество эсциталопрама по сравнению с циталопрамом в лечении БДР в отношении уменьшения основных параметров депрессии. В сравнительных исследованиях с другими СИОЗС (пароксетин) и СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин) продемонстрирован эквивалентный эффект, а в некоторых исследованиях показано преимущество эсциталопрама [52, 53]. По данным метаанализа 16 РКИ [52], при сравнении профиля побочных эффектов эсциталопрама и других СИОЗС и СИОЗСН у эсциталопрама отмечена значительно меньшая частота таких побочных эффектов, как диарея, сухость во рту, тошнота, инсомния, головокружение, потливость, запор. Кроме того, даже при длительном применении эсциталопрама относительно редко возникает необходимость его отмены.

В сравнительном 13-недельном рандомизированном исследовании эффективности эсциталопрама (20 мг) и дулоксетина (60 мг) у 85 пациентов с неспецифической болью в спине не получено достоверных различий [54]. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность по шкалам Clinical Global Impressions of Severity (CGI-S) и The 36-item Short-Form Health Survey (SF-36; табл. 2).

По данным рандомизированных клинических исследований, при БДР эсциталопрам по эффективности превосходит плацебо и другие СИОЗС и СИОЗСН или сопоставим с последними, а по профилю побочных эффектов имеет заметно лучшие показатели. При назначении эсциталопрама наблюдается и большая приверженность пациентов лечению

Таблица 2. *Степень изменения боли и качества жизни у пациентов с неспецифической болью в спине после лечения эсциталопрамом и дулоксетином [53]*

Эффективность	Эсциталопрам 20 мг/сут	Дулоксетин 60 мг/сут
Степень снижения тяжелой боли	-2,3 (0,33)	-2,45 (0,30)
Степень снижения ночной боли	-1,98 (0,15)	-1,99 (0,20)
CGI-S	-0,92 (0,14)	-0,69 (0,12)
SF-36:		
интенсивность боли	1,94 (0,19)	1,99 (0,17)
общее состояние здоровья	1,22 (0,20)	1,13 (0,35)
психическое здоровье	0,99 (0,35)	0,87 (0,20)
физическое функционирование	2,22 (0,37)	2,54 (0,42)
ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	0,80 (0,15)	0,76 (0,16)
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	0,54 (0,32)	0,58 (0,31)
социальное функционирование	0,06 (0,05)	0,05 (0,03)
жизненная активность	0,14 (0,04)	0,12 (0,02)

[52], что является важным, учитывая необходимость длительной терапии при наличии хронической боли и депрессии.

Таким образом, закономерности сочетания хронической боли и депрессии требуют выработки некоторых практических подходов к ведению таких пациентов. Во-первых, важно учитывать, что соматические симптомы являются частью синдрома хронической боли или предрасполагающим к ее формированию фактором. Во-вторых, коморбидность с хроническим психическим заболеванием влияет на эффект

лечения хронической боли. В-третьих, лечение хронической боли будет успешным только при должной оценке и коррекции сопутствующих соматических, неврологических и психических расстройств. В-четвертых, при выборе антидепрессанта у пациентов, страдающих хронической болью и депрессией, следует учитывать доказанную клиническую эффективность препарата, благоприятный профиль переносимости, низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также приверженность лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayso-Mateos JL, Vazquez-Barquez JL, Dowrick C et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. Br J Psychiatr. 2001;179:308–16. DOI: 10.1192%2Fbjp.179.4.308.
2. Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, Peveler R. The association of depression and painful physical symptoms – a review of European literature. Eur Psychiatry. 2006;21(6):379–88. DOI: 10.1016%2Fj.eurpsy.2005.12.003. Epub 2006 Jun 23.
3. Katona C, Peveler R, Dowrick C et al. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. Clin Med. 2005;5(4):390–5. DOI: 10.7861%2Fclinmedicine.5-4-390.
4. Дамулин ИВ. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005;(10):55–6. [Damulin IV. Osobennosti depressii pri nevrologicheskikh zabolovaniyakh. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2005;(10):55–6.]
5. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Городничев АВ и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата эсциталопрам при лечении умеренной и тяжелой депрессии. Современная терапия психических расстройств. 2007;(2):42–7. [Mosolov SN, Kostyukova EG, Gorodnichev AV i dr. Klinicheskaya effektivnost' i perenosimost' preparata estsitalopram pri lechenii umerennoy i tyazheloy depressii. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. 2007;(2):42–7.]
6. Ustin T, Sartorius N. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Washington, DC:US. Department of Health and Human Services; 1999.
7. Павленко СС, Тов НЛ. Исследование распространенности основных видов хронических болевых синдромов среди населения Новосибирска. Боль. 2003;(1):13–6. [Pavlenko SS, Tov NL. Issledovanie rasprirostranennosti osnovnykh vidov khronicheskikh bolevykh sindromov sredi naseleniya Novosibirsk. Bol'. 2003;(1):13–6.]
8. Воробьева ОВ. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «Компас»). Consilium Medicum. 2004;6(2):154–15. [Vorob'eva OV. Klinicheskie osobennosti depressii v obshchemeditsinskoy praktike (po rezul'tatam programmy «Kompas»). Consilium Medicum. 2004;6(2):154–15.]
9. Aguera L, Failde I, Cervilla JA et al. Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized mood disorders in primary care. BMC Fam Pract. 2010;(11):17. DOI: 10.1186/1471-2296-11-17.
10. Ohayon MM. Specific Characteristics of the pain/depression association in the general population. J Clin Psychiatry. 2004;65 suppl 12:5–9.
11. Rijavec N, Grubic VN. Depression and pain: often together but still a clinical challenge – a review. Psychiatr Danub. 2012;24(4):346–52.
12. Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT et al. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and pain disability. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002;37(1):23–30. DOI: 10.1007%2Fs127-002-8210-2.
13. Robinson MJ, Edwards SE, Iyengar S et al. Depression and pain. Front Biosci (Landmark Ed). 2009;14:5031–51. DOI: 10.2741%2F3585.
14. Katon W. Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. Am J Med. 1984;77:101–6.
15. Bair M, Robinson R, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003;163(20):2433–45. DOI: 10.1001%2Farchinte.163.20.2433.
16. Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH et al. Pain in depression: STAR*D study findings. J Psychosom Res. 2007;63(2):113–22. DOI: 10.1016%2Fj.jpsychores.2007.02.009.
17. Gureje O. Psychiatric aspects of pain. Curr Opin Psychiatry. 2007;20:42–6. DOI: 10.1097%2FYCO.0b013e328010ddf4.
18. Borsook D. Neurological diseases and pain. Brain. 2012;135(2):320–44. DOI: 10.1093%2Fbrain%2Fawr271.
19. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL. Chronic pain-associated depression:

- Antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain*. 1997;13(2):116–37. DOI: 10.1097%2F00002508-199706000-00006.
20. Fishbain DA, Steele-Rosomoff R, Rosomoff HL. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain*. 1992;8(2):77–85. DOI: 10.1097%2F00002508-199206000-00003.
21. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff H, Steele-Rosomoff R. Comorbidity between psychiatric disorders and chronic pain. *Curr Rev Pain*. 1998;2(1):1–10. DOI: 10.1007%2Fs11916-998-0057-7.
22. Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRI. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;35:7–12.
23. Fishbain DA, Cutler RB, Cole B et al. Are patients with chronic low back pain or chronic neck pain fatigued? *Pain Med*. 2004;5(2):187–95. DOI: 10.1111%2Fj.1526-4637.2004.04026.x.
24. Williams AN, Hill P, Gunary R, Gratchley G. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*. 2001;17:138–45.
25. Waddell G, McCulloch JA, Kummel E, Venner RM. Nonorganic physical signs in low-back pain. *Spine*. 1980;5(2):117–25. DOI: 10.1097%2F00007632-198003000-00005.
26. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64 Suppl 2:65–80. DOI: 10.1002/ana.21472.
27. Goldenberg DL. Pain/depression dyad: a key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes. *Am J Med*. 2010;123(8):675–82. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.01.014. Epub 2010 Jun 11.
28. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. 3rd ed. Cambridge: University Press; 2008.
29. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neuronal basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):504–14.
30. Breder CD, Conway CM. Pain systems: interface with the affective brain. Sadock BJ, Sadock AV, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. P. 341–5.
31. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC et al. Major depressive disorder is associated with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1275–84. DOI: 10.1001/archpsyc.65.11.1275.
32. Pittinger C, Durman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):88–109. DOI: 10.1038%2Fsj.npp.1301574. Epub 2007 Sep 12.
33. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1957–66. DOI: 10.1176%2Fappi.ajp.161.11.1957.
34. Deak T, Bordner KA, McElderry NK et al. Stress-induced increases in hypothalamic IL-1: a systematic comparison of multiple stressor paradigms. *Brain Res Bull*. 2005;64(6):541–56.
35. Kim YK, Na KS, Shin KH et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1044–53. DOI: 10.1016%2Fj.pnpbp.2007.03.004. Epub 2007 Mar 13.
36. Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chem Acta*. 2006;364(1-2):82–90. DOI: 10.1016%2Fj.cca.2005.06.013. Epub 2005 Sep 1.
37. Arnow BA. Relationships between childhood maltreatment, adult health and psychiatric outcomes, and medical utilization. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 suppl 12:10–5.
38. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 suppl 7:5–11.
39. Chan HN, Fam J, Ng BY. Use of Antidepressants in the Treatment of Chronic Pain. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(11):974–9.
40. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):75–83. DOI: 10.1016%2Fj.nurt.2006.10.003.
41. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Family Practice*. 2013;14:55. DOI: 10.1186/1471-2296-14-55.
42. Larson MJ, Miller K, Fleming KJ. Treatment with antidepressant medications in private health plans. *Adm Policy Ment Health*. 2007;34(2):116–26. DOI: 10.1007%2Fs10488-006-0088-5.
43. Bras M, Dordevic V, Gregurek R, Bulajic M. Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):221–26.
44. Leuchter AF, Husain MM, Cook IA et al. Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med*. 2010;40(2):239–51. DOI: 10.1017/S0033291709006035. Epub 2009 Jun 3.
45. Fishbain DA. Evidence-based treatment paradigms for depressed patients with pain and physical symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):e22. DOI: 10.4088%2FJCP.8001tx4c.
46. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuropharmacology*. 2009;7(4):331–6. DOI: 10.2174/157015909790031201.
47. Белова НА. Эсциталопрам (ципралекс) в общей медицине (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2010;(2):52–4. [Belova NA. Escitalopram (tsipraleks) v obshchey meditsine (obzor literatury). *Consilium Medicum*. 2010;(2):52–4.]
48. Незнанов НГ, Борцов АВ. Новое качество терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра — эсциталопрам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2005;105(2):79–84. [Neznanov NG, Bortsov AV. A new quality of the therapy of anxiety and depression — escitalopram. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2005;105(2):79–84.]
49. Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O. The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(2):193–8. DOI: 10.1016%2Fj.euroneuro.2004.08.008.
50. Wade A, Lemming MO, Hedegaard BK. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):95–102. DOI: 10.1097%2F00004850-200205000-00001.
51. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(2):261–68. DOI: 10.1017/S146114571000115X. Epub 2010 Sep 29.
52. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):161–75. DOI: 10.1185/03007990802622726.
53. Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:853–61. DOI: 10.2147/PPA.S22495. Epub 2012 Dec 4.
54. Mazza M, Mazza O, Pazzaglia C et al. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1049–52. DOI: 10.1517/14656561003730413.