

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА В ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ¹

П. Занен

Нидерланды

Эффективность

Монополярная депрессия. Эффективность венлафаксина при терапии монополярной депрессии показана в серии клинических исследований.

В одном из них (двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование) препарат применялся в течение 6 недель у больных большой депрессией по DSM-III-R (60 чел.) в дозе 25 мг три раза в день, 75 мг три раза в день или 125 мг три раза в день (31). Положительный эффект (в целом, 68% по сравнению с 31% в группе плацебо) регистрировался при назначении каждой из трех доз, при этом самое быстрое наступление терапевтического эффекта – через 2 недели от начала курса – отмечалось на фоне приема высшей дозы препарата. Аналогичные результаты были получены и в исследовании A.Khan и соавт. (33).

По данным A.A.Nierenberg и соавт. (40), около 1/3 больных, ранее устойчивых к проводимой антидепрессивной терапии, при назначении венлафаксина в дозе 150 мг/сут реагировали на лечение, в том числе половина из них относилась к полным респондерам (HAM-D-21 ≤ 8, MADRS ≤ 12 и CGI = 1).

В работе J.D.Guelfi и соавт. (28) показана эффективность препарата (в среднем по 350 мг в день) в отношении тяжелых (стационарных) депрессий (показатель по шкале MADRS не менее 25). Уже через 4 дня от начала терапии у пациентов на фоне венлафаксина по сравнению с плацебо отмечали существенное улучшение по шкале MADRS и через 1 неделю – по шкале HAM-D. Процент лиц, которые демонстрировали терапевтический ответ (50% снижение показателей шкалы MADRS), для венлафаксина составлял 65%, для плацебо – 28%. Только 9% больных прекратили прием препарата в связи с его неэффективностью (на плацебо – 40%).

В ряде работ (14, 21, 33, 53) при назначении венлафаксина показано быстрое развитие антидепрессантного эффекта – зачастую уже в течение первых 7 дней от начала лечения. В этих случаях осуще-

ствлялось быстрое, в течение первой недели, повышение дозировки до уровня 200 мг/в день и выше. В результате существенно более высокий процент пациентов, получавших венлафаксин, по сравнению с участниками, получавшими плацебо, демонстрировали клинически значимый терапевтический ответ в течение первых 2-х недель от начала лечения, сохранявшийся на протяжении всего периода лечения.

При этом, как показано, препарат обладает отчетливыми противорецидивными свойствами: частота развития рецидивов в течение 6 месяцев терапии составляла 11% для группы венлафаксина и 23 % – плацебо ($p=0,019$). Для обеих групп существенно различались ($p=0,022$) кумулятивные кривые частоты рецидивов в течение 1 года лечения.

Имеются данные об эффективности применения венлафаксина у пациентов пожилого возраста (34), в том числе в отношении профилактики рецидивов заболевания (4). Авторы делают вывод об убедительных доказательствах целесообразности применения препарата для долговременной терапии депрессивных расстройств у этого контингента.

Сопоставление венлафаксина с другими антидепрессантами.

Имипрамин. Результаты сравнения эффективности 6-месячной терапии венлафаксином (средняя доза 182 мг/сут) и имипрамином (средняя доза 179 мг/сут) больных с большой депрессией (224 чел., тяжесть расстройств не менее 20 баллов по HAM-D) показали преимущества венлафаксина как в отношении динамики по шкале CGI (число пациентов с «выраженным улучшением состояния» или «очень выраженным улучшением состояния» – 90% и 79% соответственно), так и количества выбывших из исследования (52).

Результаты применения препаратов в общей медицинской практике показали, что по целому ряду клинических параметров венлафаксин оказался более эффективен, чем имипрамин (36). Также в группе венлафаксина отмечались достоверно лучшие результаты по сравнению с имипрамином и плацебо по общим показателям SARS и шкалам социальной активности/досуга. Прервали лечение сходное количество пациентов во всех группах,

¹ Расширенный реферат обзора предоставлен компанией Актавис.

однако меньшее количество участников отказалось от приема венлафаксина по причине отсутствия терапевтического эффекта.

Амитриптилин. Существенных отличий между группами амбулаторных пациентов с большой депрессией (≥ 20 баллов по HAM-D), получающих венлафаксин или амитриптилин по каким-либо параметрам эффективности выявлено не было (8).

Кломипрамин. Сопоставление венлафаксина и кломипрамина не выявило значительных различий в их эффективности в отношении купирования большого депрессивного расстройства, хотя существенно большее количество пациентов ($p=0,043$), получавших кломипрамин, сообщали о развитии холинергических побочных эффектов (51).

Миртазапин. Сопоставление терапии венлафаксином ($N=79$, 75–375 мг/день, два раза в день) и миртазапином ($N=78$, 15–60 мг/день) больных с тяжелой депрессией ($\text{HAM-D} \geq 25$) выявил сходную эффективность обоих препаратов как в отношении числа респондеров, так и пациентов, достигших ремиссии ($\text{HAM-D} \leq 7$; $\text{MADRS} \leq 12$) (27). Динамика показателей качества жизни также была близкой в обеих группах.

Ингибиторы обратного захвата серотонина. Для сравнения частоты ремиссий у больных большой депрессией на фоне терапии венлафаксином ($n=851$), ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин; $n=748$) или плацебо (четыре исследования; $n=446$) были использованы совокупные данные восьми сопоставимых рандомизированных двойных слепых исследований (57). Ремиссия, определяемая по показателю шкалы депрессии Гамильтона (≤ 7), была достигнута у 45% больных, получающих венлафаксин, у 35% – ингибиторы обратного захвата серотонина и у 25% – плацебо ($p<0,001$). Различия между венлафаксином и плацебо было существенным уже на второй неделе от начала терапии, в то время как различия между ингибиторами обратного захвата серотонина и плацебо становились достоверными только к 4-ой неделе.

Мета-анализ результатов 8 клинических исследований показал, что число больных, достигших ремиссии, при терапии венлафаксином было достоверно выше по сравнению с терапией ингибиторами обратного захвата серотонина (к 8 неделе терапии – 40–55% по сравнению с 31–37% соответственно; $p<0,05$) и отмечалась на более ранних сроках (19).

Флуоксетин. Сравнительное исследование эффективности и безопасности венлафаксина и флуоксетина у 68 госпитализированных пациентов, страдающих большой депрессией и меланхолией, продемонстрировало преимущества венлафаксина ($p \leq 0,05$). Переносимость терапии была сходной в обеих группах (10).

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании эффективности и безопасности венлафаксина и флуоксетина у амбулаторных пациентов, страдающих большой депрессией (17),

314 участников в течение 8 недель получали венлафаксин (37,5 мг 2 раза в день) или флуоксетин (20 мг один раз в день). Если в течение первых 2 недель терапии не удавалось достичь улучшения состояния, дозировку венлафаксина повышали до 75 мг два раза в день. Положительный терапевтический ответ ($\geq 50\%$ снижение показателей по шкале HAM-D) к 6 неделе лечения отмечался у 72% пациентов, принимавших венлафаксин и у 60% пациентов, принимавших флуоксетин ($p=0,023$). С другой стороны, флуоксетин уже после 3-х недель приема демонстрировал достоверно лучшие показатели по тревожности/соматическим факторам HAM-D. Среди пациентов, для которых доза препарата была увеличена на 2 неделе терапии, прием венлафаксина обеспечивал существенно более высокие ($p<0,05$) показатели по шкале HAM-D, начиная с 3 недели.

В двух других исследованиях (11, 15) отмечалось существенное улучшение показателей по шкалам HAM-D и MADRS в обеих группах (доза препаратов варьировала в пределах 75–150 мг/сут и 20–40 мг/сут соответственно) без каких-либо выраженных различий между ними. Однако среди пациентов, которым к 3 неделе лечения увеличивали дозировку, существенно большее ($p<0,05$) количество участников, получавших венлафаксин, по сравнению с получавшими флуоксетин, к концу лечения демонстрировали «очень хорошее улучшение» по CGI (11).

В нескольких работах проводилось сравнение венлафаксина замедленного высвобождения и флуоксетина (50, 55). В первой из них венлафаксин превосходил флуоксетин по числу пациентов, достигших полной ремиссии ($\text{HAM-D-21} \leq 7$): 37% и 22% соответственно (50). Во втором случае было выявлено более быстрое начало действия препарата: венлафаксин в отличие от флуоксетина приводил к улучшению состояния уже на 2 неделе лечения. Большее число пациентов, принимавших венлафаксин, по сравнению с больными, получавшими плацебо, достигли ремиссии после 3 недели; для флуоксетина – после 8 недели терапии (55).

Хотя в работе M.Tzanakaki и соавт. (58) значимых различий между препаратами по числу респондеров, выраженности улучшения и количеству пациентов достигших ремиссии выявлено не было, De Nayer A. и соавт. (13) продемонстрировали, что эффективность венлафаксина в снижении выраженности симптомов депрессии и сопутствующей тревожности была существенно выше по сравнению с флуоксетином. В целом, положительный терапевтический ответ отмечался у 75% больных, получавших венлафаксин, и у 50,7% лиц на фоне флуоксетина. Стойкость улучшения в первом случае также была выше. В целом, на момент последнего визита 59,4% больных на венлафаксине и 40,3% на флуоксетине обнаруживали признаки ремиссии.

Пароксетин. Эффективность венлафаксина и пароксетина сравнивали по результатам лечения

122 пациентов с депрессией, устойчивой к лекарственной терапии (45). Препараты назначались с постепенным увеличением дозировок до 200–300 мг/день (венлафаксин) и 30–40 мг/день (пароксетин). Положительный терапевтический ответ наблюдался у 51,9% больных на венлафаксине и у 32,7% на пароксетине ($p=0,044$). Ремиссия регистрировалась у 42,3% пациентов, принимавших венлафаксин и у 20,0% пациентов, получавших пароксетин ($p=0,01$).

В другом сравнительном исследовании (7) положительный терапевтический ответ на 6 неделе терапии наблюдался у 55% амбулаторных больных, получавших венлафаксин и у 29%, получавших пароксетин ($p=0,03$). К 12 неделе существенно большее ($p=0,011$) количество пациентов на фоне терапии венлафаксином достигли ремиссии ($\text{HAM-D} \leq 8$) по сравнению с пароксетином (59% и 31% соответственно).

Флувоксамин. 28 госпитализированных пациентов, страдающих большой депрессией с психотическими симптомами, приняли участие в рандомизированном сравнительном исследовании флувоксамина и венлафаксина (61). Терапия продолжалась в течение 6 недель. Ковариантный анализ показателей по шкале HAM-D не выявил достоверных различий между группами ($p=0,14$).

Сертралин. 147 пациентов, страдающих большой депрессией с показателями по шкале $\text{HAM-D} \geq 18$ были распределены в группы, получавшие венлафаксин 37,5 мг два раза в день или сертралин 50 мг один раз в день (38). С 15-го дня терапии дозировки препаратов могли быть увеличены до 75 мг два раза в день (венлафаксин) или до 50 мг два раза в день (сертралин). К 8 неделе терапевтический ответ отмечался у большего количества пациентов, получавших венлафаксин, по сравнению с числом больных на сертралине (83% и 68% соответственно; $p=0,05$). На 8 неделе терапии ремиссия ($\text{HAM-D} \leq 10$) была зарегистрирована у 68% и 45% соответственно ($p=0,008$).

Биполярные депрессивные расстройства.

Двойное слепое исследование эффективности венлафаксина продемонстрировало близкую эффективность препарата как в случае монополярной, так и биполярной депрессии (5). Однако терапевтический ответ по HAMD-21 ($p<0,03$) и MADRS ($p<0,02$) развивался быстрее (уже на 2 неделе) у больных с биполярным расстройством.

Сопоставление венлафаксина и пароксетина в случаях лечения депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства выявило сходные результаты лечения, хотя при назначении последнего несколько реже отмечалась тенденция к инверсии аффекта (60).

Дистимия. Показана эффективность венлафаксина (от 37,5 мг/сут до 225 мг/сут) у лиц, страдающих дистимией (18, 30, 46). Так, согласно критерию 50% снижения показателей по HAM-D , у 73,3–76,5% пациентов отмечалось развитие положительного

терапевтического ответа (30, 46). Показатели по HAM-D на 10 неделе терапии снизились с $20,95 \pm 6,50$ (исходно) до $6,06 \pm 5,49$ (30).

Расстройства тревожного спектра. Совокупный анализ данных шести краткосрочных исследований эффективности венлафаксина у пациентов, страдающих депрессией с сопутствующими тревожными расстройствами (48), показал существенное улучшение состояния (начиная с третьей недели лечения), сохраняющееся на всем протяжении терапии (до 12 недель).

В работе (двойное слепое плацебо контролируемое сравнительное исследование), изучавшей эффективность и безопасность венлафаксина замедленного высвобождения (75–225 мг/сут) по сравнению с флуоксетином (20–60 мг/сут) у больных депрессией с сопутствующим генерализованным тревожным расстройством (ГТР), положительный терапевтический ответ ($\leq 50\%$ уменьшение тяжести расстройств) отмечался у большего количества пациентов, лечившихся венлафаксином (66% по HAM-D и 59% по HAM-A), по сравнению с больными на флуоксетине (52% и 45% соответственно) или плацебо (36% и 24%).

В ряде других исследований препарат применялся у больных ГТР без сопутствующей депрессии (2, 25, 44, 47). Во всех случаях лечение оказалось эффективным. Так, с 6 по 28 неделю положительный ответ на проводимую терапию венлафаксином наблюдался более чем у 69% участников по сравнению с 42–46% в группе, получавшей плацебо ($p<0,001$) (25). Венлафаксин существенно и стойко улучшал практически все показатели, начиная уже с 1–2 недели терапии (2, 25).

Назначение препарата в низких дозах позволяло купировать панические атаки (26). Кроме того, при назначении венлафаксина показано значительное улучшение состояния больных, страдающих социальной фобией, ранее без достаточного эффекта принимавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (3, 32). При сравнении венлафаксина и кломипрамина у больных с обсессивно-компульсивным расстройством положительный терапевтический ответ регистрировался у несколько меньшего числа пациентов первой группы (36% и 50% соответственно), однако различия не достигали статистически значимого уровня.

Синдром нарушения внимания. Имеются данные об успешном использовании препарата у больных с синдромом нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) (1, 23, 29, 41), однако оказалось, что в отдельных случаях при назначении венлафаксина данная симптоматика может усугубляться (41). Кроме того, сообщается о применении препарата при терапии аутизма и ассоциированных с ним симптомов СНВГ (31).

Безопасность и переносимость

В многочисленных исследованиях показана хорошая переносимость венлафаксина (16, 37, 39, 54).

Наиболее частым побочным эффектом, представляющим интерес с клинической точки зрения, является тошнота (39, 54). Указывается, что развитие тошноты обычно не зависит от дозы препарата, в то время как появление сухости во рту, сонливости и потливости являются дозозависимыми. Холинолитические побочные эффекты встречались реже, чем при назначении трициклических антидепрессантов (54). Сопоставление венлафаксина и ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин) не выявило существенных отличий в отношении частоты и выраженности побочных эффектов, которые были сходными во всех группах (37). Единственным исключением являлась тошнота, которая чаще выявлялась у больных, получавших венлафаксин.

При применении венлафаксина описаны отдельные случаи серотонинового синдрома (24, 43, 59).

Для изучения безопасности препарата в терапии депрессии у лиц пожилого возраста (≥ 65 лет) было проведено открытое многоцентровое исследование в 18 европейских клиниках (16). В первые 15 дней дозировки постепенно повышались и затем поддерживались на уровне 50–150 мг/день (длительность лечения – до 12 месяцев). В большинстве случаев (81%) побочные эффекты отсутствовали. Чаще других встречались головная боль и снижение аппетита.

Тяжелых нежелательных явлений терапии, непосредственно связанных с проведением лечения венлафаксином, по мнению авторов, не было.

Дозы и режим приема

В различных исследованиях венлафаксин назначался в дозах 75–375 мг/сут (6, 12, 20, 22, 42). Показано, что более высокие дозы (до 375 мг/день) зачастую оказываются более действенными (35, 49), а эффект наступает раньше при их быстром наращивании (9). Однако подобные рекомендации в большей степени оправданы при значительной выраженности расстройств, и в ряде работ рекомендуется в соответствующих случаях использовать низкие-средние дозы препарата. Кроме того, показаны определенные преимущества венлафаксина замедленного освобождения (прием 1 раз в день) по сравнению с препаратом немедленного высвобождения (прием 2 раза в день) (12, 20). При резком прекращении приема препарата описаны отдельные случаи синдрома отмены, что указывает на необходимость постепенного снижения доз, особенно высоких.

Таким образом, венлафаксин является эффективным антидепрессантом, с хорошей переносимостью и показан пациентам, страдающим депрессией и широким кругом ассоциированных с ней расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

- Adler L.A., Resnick S., Kunz M., Devinsky O. Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 785–788.
- Allgulander C., Hackett D., Salinas K. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalized anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 179. – P. 15–22.
- Altamura A.C., Pioli R., Vitto M., Mannu P. Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14, N 4. – P. 239–245.
- Amore M., Ricci M., Zanardi R. et al. Long-term treatment of geropsychiatric depressed patients with venlafaxine // *J. Affect. Dis.* – 1997. – Vol. 46, N 3. – P. 293–296.
- Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18, N 5. – P. 414–417.
- Amsterdam J.D., Hooper M.B., Amehin J. Once- versus twice-daily venlafaxine therapy in major depression: a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, N 5. – P. 236–240.
- Ballus C., Quiros G., De Flores T. et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 43–48.
- Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia // *J. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 14, N 1. – P. 61–66.
- Benkert O., Grunder G., Wetzel H., Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in in-patients with major depression and melancholia // *J. Psychiatr. Res.* – 1996. – Vol. 30, N 6. – P. 441–451.
- Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 9, N 3. – P. 139–143.
- Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, N 7. – P. 352–357.
- Cunningham L.A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 9, N 3. – P. 157–164.
- De Nayer A., Geerts S., Ruelens L. et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, N 2. – P. 115–120.
- Derivan A., Entsua A., Kikta D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 2. – P. 439–447.
- Diaz-Martinez A., Benassinni O., Ontiveros A. et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients // *Clin. Therapeutics.* – 1998. – Vol. 20, N 3. – P. 467–476.
- Dierick M. An open-label evaluation of the long-term safety of oral venlafaxine in depressed elderly patients // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 8, N 3. – P. 169–178.
- Dierick M., Ravizza L., Realim R., Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 1996. – Vol. 20, N 1. – P. 57–71.
- Dunner D.L., Hendrickson H.E., Bea C., Budech C.B. Venlafaxine in dysthymic disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, N 12. – P. 528–531.
- Entsua A.R., Huang H., Thase M. E. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, N 11. – P. 869–877.
- Entsua R., Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression // *Psychopharmacol. Bull.* – 1997. – Vol. 33, N 4. – P. 671–676.
- Entsua R., Derivan A., Kikta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients // *Clin. Therapeutics.* – 1998. – Vol. 20, N 3. – P. 517–526.
- Feighner J.P., Entsua A.R., McPherson M.K. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients // *J. Affect. Dis.* – 1998. – Vol. 47, N 1–3. – P. 55–62.
- Findling R.L., Schwartz M.A., Flannery D.J., Manos M.J. Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial // *J. Clin. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 57, N 5. – P. 184–189.

24. Fisher A.A., Davis M.W. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction // *Ann. Pharmacotherapy*. – 2002. – Vol. 36, N 1. – P. 67–71.
25. Gelenberg A.J., Lydiard R.B., Rudolph R.L. et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283, N 23. – P. 3082–3088.
26. Geraciotti T.D.Jr. Venlafaxine treatment of panic disorder, a case series // *J. Clin. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 56, N 9. – P. 408–410.
27. Guelfi J.D., Ansseau M., Timmerman L., Korsgaard S., Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21, N 4. – P. 425–431.
28. Guelfi J.D., White C., Hackett D. et al. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia // *J. Clin. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 56, N 10. – P. 450–458.
29. Hedges D., Reimherr F.W., Rogers A. et al. An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder // *J. Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 779–783.
30. Hellerstein D.J., Batchelder S.T., Little S.A. et al. Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open-label study // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, N 12. – P. 845–849.
31. Hollander E., Kaplan A., Cartwright C., Reichman D. Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report // *J. Child Neurology*. – 2000. – Vol. 15, N 2. – P. 132–135.
32. Kelsey J.E. Venlafaxine in social phobia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 767–771.
33. Khan A., Fabre L.F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1991. – Vol. 27, N 2. – P. 141–144.
34. Khan A., Rudolph R., Bauml B. et al. Venlafaxine in depressed geriatric outpatients: an open-label clinical study // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 753–758.
35. Khan A., Upton G.V., Rudolph R.L. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine Investigator Study Group // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18, N 1. – P. 19–25.
36. Lecrubier Y., Bourin M., Moon C.A. et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 95, N 6. – P. 485–493.
37. Mackay F.R., Dunn N.R., Martin R.M. et al. Newer antidepressants: a comparison of tolerability in general practice // *Br. J. Gen. Practice*. – 1999. – Vol. 49, N 448. – P. 892–896.
38. Mehtonen O.P., Sogaard J., Roponen P., Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group // *J. Clin. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, N 2. – P. 95–100.
39. Mendels J., Johnston R., Mattes J., Riesenberger R. Efficacy and safety of doses of venlafaxine in a dose-response study // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993. – Vol. 29, N 2. – P. 169–174.
40. Nierenberg A.A., Feighner J.P., Rudolph R. et al. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 14, N 6. – P. 419–423.
41. Olvera R.L., Pliszka S.R., Luh J., Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents // *J. Child & Adolescent Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 6, N 4. – P. 241–250.
42. Patat A., Troy S., Burke J. et al. Absolute bioavailability and electroencephalographic effects of conventional and extended-release formulations of venlafaxine in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 38, N 3. – P. 256–267.
43. Perry N.K. Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline // *Postgrad. Med. J.* – 2000. – Vol. 76, N 894. – P. 254–256.
44. Perugi G., Frare F., Toni C., Ruffolo G., Torti C. Open-label evaluation of venlafaxine sustained release in outpatients with generalized anxiety disorder with comorbid major depression or dysthymia: effectiveness, tolerability and predictors of response // *Neuropsychobiol.* – 2002. – Vol. 46, N 3. – P. 145–149.
45. Poiner M.F., Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomized comparison // *Br. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 175. – P. 12–16.
46. Ravindran A.V., Charbonneau Y., Zaharia M.D. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in the treatment of primary dysthymia // *J. Psychiatry & Neuroscience*. – 1998. – Vol. 23, N 5. – P. 288–292.
47. Rickels K., Pollack M.R., Sheehan D.V., Haskins J.T. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 6. – P. 968–974.
48. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18, N 2. – P. 136–144.
49. Rudolph R.L., Fabre L.F., Feighner J.P. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, N 3. – P. 6–22.
50. Rudolph R.L., Feiger A.D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression // *J. Affect. Dis.* – 1999. – Vol. 56, N 2–3. – P. 171–181.
51. Samuelian J.C., Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression // *J. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 12, N 3. – P. 273–278.
52. Schweizer E., Feighner J., Mandos L.A., Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients // *J. Clin. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55, N 3. – P. 104–108.
53. Schweizer E., Weise C., Clan C., Fox I., Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1991. – Vol. 11, N 4. – P. 233–236.
54. Shrivastava R.K., Cohn C., Crowder J. et al. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 14, N 5. – P. 322–329.
55. Silverstone P.H., Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, N 1. – P. 22–28.
56. Thase M.E. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group // *J. Clin. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58, N 9. – P. 393–398.
57. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – P. 234–241.
58. Tzanakaki M., Guazzelli M., Nimatoudis I. et al. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 29–34.
59. Ueister M.A., Guidry J.R., Arnecke B. Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine // *Ann. Pharmacotherapy*. – 1996. – Vol. 30, N 1. – P. 84.
60. Vieta F., Martinez-Aran A., Goikolea J.M. et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, N 6. – P. 508–512.
61. Zanardi R., Franchini L., Serretti A. et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, N 1. – P. 26–29.