

ВЕНЛАФАКСИН: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

А. Б. Шмуклер

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

В настоящее время особое внимание уделяется оценке результатов терапевтического вмешательства, которые включают в себя целый спектр параметров, в том числе полноту достигнутой ремиссии, восстановление уровня социального функционирования и качества жизни больных, противоречивый эффект лечения. С этой точки зрения оценивается существующее на данный момент большое количество антидепрессантов, имеющих определенные отличия, а также, что не менее важно, особенности профиля побочных эффектов и осложнений терапии.

Последнее является одним из серьезных преимуществ антидепрессантов последних поколений, в частности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). При этом, хотя в большом количестве исследований показана эффективность СИОЗС, сопоставимая с трициклическими антидепрессантами, имеются указания, что они (СИОЗС) менее эффективны в случаях тяжелых депрессий. Это стало одним из оснований для разработки антидепрессантов «двойного действия»: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Одним из ярких представителей препаратов этого класса является венлафаксин.

Препарат оказался эффективным у больных с различными диагнозами: монополярная депрессия (16, 23, 34, 38, 39, 50, 63), биполярное депрессивное расстройство (5, 7, 70), дистимия (20, 33, 56), расстройства тревожного спектра (генерализованное тревожное расстройство, панические атаки, социальные фобии) (2, 27, 41, 54, 57, 58). Положительные результаты при применении венлафаксина обнаруживались как у пожилых пациентов (4, 39), так и у детей, в частности с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (1, 25, 32, 51), а также с аутизмом (34).

Эффективность венлафаксина показана в целом ряде двойных слепых плацебо контролируемых исследований (16, 23, 34, 38, 39, 50, 63). При этом речь идет как о краткосрочной купирующей терапии, так и в случаях использования препарата для

поддерживающего лечения и с целью профилактики повторных обострений.

Чрезвычайно важным является быстрое достижение значимого терапевтического эффекта: через 2 недели лечения (34). В ряде работ даже указывается на возможность развития результатов уже через 7 дней (16, 23, 38, 63), а в отдельных случаях – через 4 дня (30). Следует отметить, что, по данным А.А. Nierenberg и соавт. (50), эффект был достигнут также и у значительного числа больных, у которых отмечалась недостаточная результативность ранее проводимой терапии другими антидепрессантами.

В целом, отмечался дозозависимый эффект терапевтического вмешательства. Так, сравнение трех исследуемых дозировок (75 мг/сут, 215 мг/сут и 375 мг/сут) выявило более быстрое наступление положительной динамики в случаях назначения максимальной из них (34). Дозировка 350 мг/сут оказалась эффективной у 65% больных с тяжелыми стационарными депрессиями (показатель по шкале Монтгомери-Асберг – 25 баллов и выше) (30). Результат удавалось достичь раньше (в течение первой недели) при быстром наращивании дозы до 200 мг в день и выше. В целом, можно сделать вывод, что, хотя рекомендуемые дозы колеблются в пределах 75–375 мг в день (6, 14, 22, 24, 52), высокие (до 375 мг/сут) – более результативны (40, 59), особенно при быстром титровании (10). Низкие-средние дозировки рекомендуется назначать при менее выраженных депрессиях.

Венлафаксин, в целом, хорошо переносится. Наиболее часто из побочных эффектов терапии встречалась тошнота, возникающая вне зависимости от дозы препарата (48, 64). Среди других побочных эффектов следует отметить сухость во рту, сонливость и повышенную потливость, возникновение которых оказалось дозозависимым. Кроме того, описаны отдельные случаи серотонинового синдрома (26, 53, 69). Переносимость препарата у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) оказалась вполне удовлетворительной: в специально проведенном исследовании (18) побочные эффекты отсутствовали.

ли у 81% больных, получающих венлафаксин на протяжении 12 месяцев.

Поскольку большинство вновь появляющихся антидепрессантов демонстрируют высокую эффективность в отношении расстройств аффективного спектра, чрезвычайно важным является определение особенностей действия того или иного препарата. При этом эталонным лекарственным средством в этих случаях нередко являются трициклические антидепрессанты (ТЦА), в частности имипрамин.

Сравнение венлафаксина с имипрамином (43, 62) выявило преимущества первого при оценке по шкале общего клинического впечатления (по мнению исследователей, статистически значимо большее количество больных достигло выраженного или очень выраженного улучшения состояния), шкале SARS и шкалам социальной активности/досуга. Последнее представляется особенно важным, поскольку указывает на уровень «социального выздоровления». Кроме того, венлафаксин лучше переносился, в частности, при его применении реже встречались холинолитические побочные эффекты (64). Все это способствовало хорошей комплайентности пациентов и уменьшению количества больных, прервавших лечение (62).

Оценка эффективности лечения венлафаксином по сравнению с другими трициклическими антидепрессантами (амитриптилином, кломипрамином) не выявила существенных различий между препаратами по этому показателю (9, 61), однако, как и следовало ожидать, при применении ТЦА возникало большее количество холинолитических побочных эффектов.

Сопоставление венлафаксина и миртазапина (также препарата двойного действия) не выявило значимых различий между ними как по эффективности (числу респондеров и количеству пациентов, достигших ремиссии), так и по динамике показателей качества жизни больных с тяжелой депрессией (29).

Сопоставление этих двух препаратов, назначаемых пациентам (50 чел. получали миртазапин, 45 чел. – венлафаксин) с недифференцированным соматоформным расстройством, было осуществлено в 12-недельном проспективном, открытом, рандомизированном исследовании с параллельными группами (31). Больные обследовались до включения в исследование, а затем на 1, 2, 4, 8 и 12 неделях. Использовались опросник здоровья пациента (Patient Health Questionnaire-15), опросник самооценки депрессии Бека и 12-пунктовый опросник общего здоровья (General Health Questionnaire). Результаты продемонстрировали эффективность обоих препаратов в отношении всех анализируемых показателей при хорошей переносимости лечения.

Наибольшее количество исследований посвящено сопоставлению результатов лечения венлафаксином и селективными ингибиторами обратного

захвата серотонина (СИОЗС). Имеются результаты сравнения препарата с флуоксетином, пароксетином, флувоксамином и сертралином, то есть с большинством зарегистрированных в настоящее время СИОЗС. В целом, как следует из мета-анализа 8 рандомизированных двойных слепых клинических исследований с общим числом наблюдений 1 599 чел., венлафаксин обнаруживал лучшие результаты по числу больных, достигших ремиссии, и срокам ее достижения (21, 67).

Согласно данным рандомизированного контролируемого исследования пациентов (334 чел.) подросткового возраста (12–18 лет) с большим депрессивным расстройством, резистентным к одному из СИОЗС, при смене терапии на другой препарат из группы СИОЗС или на венлафаксин удавалось достичь положительных результатов лечения без значительных различий в эффективности этих двух подходов (11). В частности, отсутствовали значимые различия между группами по показателям шкалы депрессии для детей (Children's Depression Rating Scale-Revised), самооценке депрессивных симптомов, суицидальным мыслям. Однако среди подростков, получавших венлафаксин, был несколько выше уровень увеличения диастолического давления, пульса и кожных проблем.

Наиболее полные сведения по данной проблеме содержатся в недавней работе, основанной на мета-анализе 34 рандомизированных, двойных-слепых исследований, осуществленных в разных странах и сопоставляющих венлафаксин и СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин и циталопрам (49). Венлафаксин получали 4 191 больной (средняя доза – 151 мг/сут), СИОЗС – 3 621 чел. (средняя доза флуоксетина – 37 мг/сут, пароксетина – 25 мг/сут, сертралина – 127 мг/сут и циталопрама – 38 мг/сут). Результаты продемонстрировали, что эффективность венлафаксина была выше, чем СИОЗС в целом; в первую очередь, это касалось флуоксетина, при менее выраженных различиях для других препаратов.

Наибольшее число работ посвящено сравнению венлафаксина и флуоксетина (12, 13, 15, 17, 19, 44, 60, 65, 68). В частности, показаны преимущества венлафаксина в отношении эффективности терапии, причем как у амбулаторных пациентов (19), так и у больных с более тяжелыми состояниями, потребовавшими госпитализации (12). Флуоксетин обнаруживал большее влияние на показатели тревоги/соматические факторы (у больных, наблюдавшихся в амбулаторных условиях) (19). При этом доза венлафаксина была относительно невелика и не превышала 150 мг в сутки. В ряде других исследований с подобным же уровнем доз (13, 17) различий между двумя препаратами выявлено не было, однако при увеличении дозы венлафаксина значительно большее количество пациентов, принимавших данный препарат, достигли «очень хорошего улучшения», оцениваемого по шкале общего клинического впечатления (13).

В противоположность данным, полученным в работе M.Dierick и соавт. (19), A.De Nayer и соавт. (15) показали, что венлафаксин обладает значительно большими возможностями в отношении снижения выраженности депрессии, сочетающейся с тревогой, по сравнению с флуоксетином (соответственно 59,4% и 40,3% пациентов достигли ремиссии). Достигнутый эффект также был более стойким у больных, получавших венлафаксин.

К аналогичным выводам приходят и R.L.Rudolph и соавт. (58): депрессивная симптоматика с генерализованной тревогой в большей степени подвергалась редукции при использовании венлафаксина (75–225 мг в день), чем при назначении флуоксетина (в дозе 20–60 мг в день).

Анализ противорецидивного действия венлафаксина и флуоксетина не выявил значимых различий между группами (44). Так, у больных с большим депрессивным расстройством, обнаруживавшим хороший терапевтический ответ при лечении этими двумя препаратами, 12-месячный катамнез выявил сходные показатели регоспитализации за этот период.

Значительный интерес представляет мультицентровое, двойное слепое двухлетнее исследование профилактики рецидивов у амбулаторных больных с униполярной большой депрессией (35, 36, 42). На первом этапе купирующей терапии (10 недель) венлафаксин (75–300 мг/сут) получали 821 чел., флуоксетин (20–60 мг/сут) – 275 пациентов. Оценивалось количество больных, положительно отреагировавших на лечение (≤ 12 баллов по 17-пунктовой шкале депрессии Гамильтона или $\geq 50\%$ снижение от исходного уровня) и число пациентов, достигших ремиссии (≤ 7 баллов по шкале депрессии Гамильтона). Количество респондеров для обоих препаратов составило 79%, достигло ремиссии 49% и 50% больных соответственно.

В продолженной фазе исследования респондеры продолжали получать терапию венлафаксином (530 чел.) или флуоксетином (185 чел.). К концу 6 месяцев ремиссионное состояние сохранялось у 52% и 58% пациентов соответственно. Больные, оставшиеся респондерами на этом этапе, продолжали принимать исследуемый препарат (венлафаксин в средней дозе $224,7 \pm 66,7$ мг/сут) в течение 12 месяцев или переводились на плацебо (по 129 чел. в каждой группе). Пациенты, ранее получавшие флуоксетин, продолжали его прием для поддержания слепого характера исследования, но результаты их лечения в анализ не включались. Вероятность развития обострения на этом этапе составила для венлафаксина 23,1%, для плацебо – 42,0% ($p=0,005$); за двухлетний период – 28,5% и 47,3% соответственно.

При сопоставлении венлафаксина и пароксетина было показано, что в случаях назначения первого, большее количество пациентов к 6-ой неделе лечения обнаруживали терапевтический ответ, а на 12-

ой неделе – достигали ремиссии (8). Причем данный вывод подтверждался и у больных, которым препараты (в дозе до 200–300 мг/сут и 30–40 мг/сут соответственно) назначались после недостаточной эффективности предшествующей лекарственной терапии (55).

В работе D.Mazeh и соавт. (46) эффективность и переносимость венлафаксина сопоставлялась с пароксетином у больных пожилого возраста (30 чел.), ранее без достаточного эффекта получавших как минимум 2 курса адекватной антидепрессивной терапии по поводу большого депрессивного расстройства. Оценка состояния пациентов проводилась на 7, 14, 21, 28, 42 и 56 дни лечения с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI), шкалы депрессии Гамильтона (HRSD) и шкалы депрессии для пожилых (the Geriatric Depression Scale). Доза венлафаксина составляла 75–300 мг в день (в среднем 165 мг/сут); пароксетина – 10–60 мг в день (в среднем 26 мг/сут). При заключительной оценке состояния больных, завершивших исследование, пациенты как одной, так и другой групп обнаруживали существенное улучшение по сравнению с исходным уровнем по шкале депрессии Гамильтона и шкале общего клинического впечатления, причем результаты больных, получавших венлафаксин, были статистически значимо лучше по сравнению с результатами пациентов на пароксетине. Побочные эффекты были преходящими и существенно не различались.

В случаях депрессивной фазы биполярного расстройства эффективность применения препаратов была сходной, однако при использовании пароксетина несколько чаще отмечалась инверсия аффекта (70). У больных с паническим расстройством результаты лечения венлафаксином и пароксетином были сопоставимы (41).

Сравнение венлафаксина и флувоксамина у больных с большой депрессией и психотическими симптомами не выявило различий между группами (72). Напротив, у пациентов с более легкой симптоматикой (показатели по шкале депрессии Гамильтона ≥ 18 баллов) назначение венлафаксина (в дозе 75–150 мг/сут) в большей степени способствовало терапевтическому ответу и возможности достижения ремиссии, чем при применении сертралина в дозе 50–100 мг в день (47).

Таким образом, венлафаксин является эффективным препаратом для лечения широкого круга расстройств аффективного спектра у больных как среднего, так и старшего возраста, а также у детей и подростков. Сравнение венлафаксина с другими антидепрессантами продемонстрировало высокую результативность его применения как минимум не уступающую, а в ряде случаев и превосходящую терапию ТЦА и СИОЗС, что, при его хорошей переносимости, позволяет рекомендовать препарат для широкого использования в повседневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Amsterdam J.D., Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 171–181.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Brebt D., Emslie G., Clarke G. et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299, N 8. – P. 901–913.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Derivan A., Entsua A., Kikta D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 2. – P. 439–447.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Geraciotti T.D.Jr. Venlafaxine treatment of panic disorder, a case series // *J. Clin. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 56, Vol. 9. – P. 408–410.
29. 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.
30. 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.
31. Han C., Pae C.U., Lee B.H. et al. Venlafaxine versus mirtazapine in the treatment of undifferentiated somatoform disorder: a 12-week of prospective, open-label randomized parallel-group trial // *Clin. Drug Investig.* – 2008. – Vol. 28, N 4. – P. 251–264.
32. Hedges D., Reimherr F.W., Rogers A. et al. An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 779–783.
33. 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.
34. 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.
35. Keller M.B., Trivedi M.H., Thase M.E. et al. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the acute and continuation phases // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62, N 12. – P. 1371–1379.
36. Keller M.B., Trivedi M.H., Thase M.E. et al. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phase // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, N 8. – P. 1246–1256.
37. Kelsey J.E. Venlafaxine in social phobia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 767–771.
38. Khan A., Fabre L.F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients // *Psychopharmacol. Bull.* – 1991. – Vol. 27, N 2. – P. 141–144.
39. Khan A., Rudolph R., Baumel B. et al. Venlafaxine in depressed geriatric outpatients: an open-label clinical study // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, N 4. – P. 753–758.
40. 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.
41. Kjernisted K., McIntosh D. Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of panic disorder // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, N 1. – P. 59–69.
42. Kocsis J.H., Thase M.E., Trivedi M.H. et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, N 7. – P. 1014–1023.
43. 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.
44. Lin C.H., Lin K.S., Lin C.Y. et al. Time to rehospitalization in patients with major depressive disorder taking venlafaxine or fluoxetine // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, N 1. – P. 54–59.
45. Mackay F.R., Dunn N.R., Martin R.M. et al. Newer antidepressants: a comparison of tolerability in general practice // *Br. J. Gen. Practic.* – 1999. – Vol. 49, N 448. – P. 892–896.
46. Mazeh D., Shahal B., Aviv A. et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression // *Int. J. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 371–375.
47. Mebtonen 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.
48. Mendels J., Johnston R., Mattes J., Riesenberg R. Efficacy and safety of doses of venlafaxine in a dose-response study // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993. – Vol. 29, N 2. – P. 169–174.
49. Nemeroff C.B., Entsuah R., Benattia I. et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 63, N 4. – P. 424–434.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Perry N.K. Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline // *Postgrad. Med. J.* – 2000. – Vol. 76, N 894. – P. 254–256.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Ueister M.A., Guidry J.R., Armecke B. Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine // *Ann. Pharmacotherapy.* – 1996. – Vol. 30, N 1. – P. 84.
70. 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.
71. Wu Y.S., Chen Y.C., Lu R.B. Venlafaxine vs. paroxetine in the acute phase of treatment for major depressive disorder among Han Chinese population in Taiwan // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2007. – Vol. 32, N 4. – P. 353–363.
72. 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.