

## VENLAFAXIN – BEZPEČNOST A TOLEROVANIE PACIENTMI PRI AMBULANTNEJ LIEČBE

doc. MUDr. Eduard Kolibáš, CSc.

Psychiatrická klinika FN a LF UK Bratislava

Autor spracoval údaje o akútnej (8týždňovej) fáze ambulantnej liečby psychických porúch venlafaxinom. Súbor pozostáva z 500 pacientov (priemerný vek 48,5 r., 350 žien). Najpočetnejšiu skupinu tvorili depresívne poruchy (59,2% súboru), úzkostné poruchy tvorili 33,6% súboru, ďalšie typy psychických porúch boli zriedkavé. Najčastejšie iníciaľne denné dávky venlafaxinu boli 100 mg. U 25,6% pacientov išlo o monoterapiu, z pridružených psychofarmák sa najčastejšie používali anxiolytiká (u 38,0% pacientov). V hodnotenom období sa u 45,6% pacientov dosiahla remisia buď s plným ústupom príznakov, alebo s minimálnymi reziduálnymi príznakmi. U ďalších 47,6% pacientov sa pozorovalo zmiernenie príznakov poruchy a len u 6,8% pacientov bola liečba nedostatočne účinná, alebo sa predčasne ukončila pre výrazné nežiaduce účinky.

Mierne nežiaduce účinky sa vyskytli u 22,6% pacientov. Najčastejšie išlo o gastrointestinálne ťažkosti. Výrazné nežiaduce účinky sa zistili u 1,8% pacientov a 3,8% pacientov malo ťažké nežiaduce účinky a liečba venlafaxinom bola preto predčasne ukončená. Aj medzi výraznými a ťažkými nežiaducimi účinkami prevládali gastrointestinálne ťažkosti. Hypertenzia sa objavila u jedného pacienta, poruchy sexuálnych funkcií u dvoch pacientov (mužov).

Výsledky štúdie sa zhodujú s údajmi z viacerých kontrolovaných štúdií. Podľa získaných výsledkov je venlafaxin účinný pri depresívnych a úzkostných poruchách. Aj v diagnosticky nehomogénnom súbore sa zistila dobrá terapeutická účinnosť venlafaxinu, bezpečnosť a dobre tolerovanie liečby chorými.

### Úvod

Depresie sú najpočetnejšou skupinou psychických porúch. Podľa výsledkov epidemiologických štúdií asi 15% ľudí prekoná v priebehu života klinicky významnú depresiu. Depresie sa považujú za fázicky prebiehajúcu poruchu, pritom až u 50% chorých má depresia chronický priebeh (3). Depresia sa spája s rôznymi telesnými chorobami, ktoré obmedzujú možnosti použitia antidepresív. Jedným z najdôležitejších cieľov psychofarmakologického výskumu je preto vývoj účinných a bezpečných antidepresív.

Najnovšiu skupinu antidepresív tvoria tzv. duálne antidepresíva – farmaká s účinkami na serotonínový a aj na noradrenergický systém. Patria sem venlafaxin a milnacipram, ktoré sú inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu na synapsách centrálnych neurónov (serotonine andrenaline reuptake inhibitors – SNRI) a mirtazapin, ktorý blokádu  $\alpha_2$ -adrenoceptorov zvyšuje syntézu a uvoľňovanie serotonínu a noradrenalinu. V kontrolovaných klinických štúdiách sa zistilo, že duálne antidepresíva ponúkajú vyššiu účinnosť a rýchlejší nástup účinku ako inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a majú priaznivejší profil nežiaducich účinkov (NÚL) ako tricyklické antidepresíva (11). Venlafaxin sa osvedčil pri ťažkých depresiách s psychomotorickou inhibíciou, ale aj pri depresiách s pridruženou úzkostnou symptomatológiou (7, 9). V kontrolovaných štúdiách sa potvrdila účinnosť venlafaxinu aj pri úzkostných poruchách nesprievádzaných depresiou (4).

V kontrolovaných štúdiách sa hodnotí účinnosť a bezpečnosť antidepresív v diagnosticky a často aj vekovo homogénnych skupinách chorých, pričom ide prevažne o hospitalizovaných psychiatrických pacientov, telesne zdravých, alebo bez vážnejších somatických chorôb. Väčšina pacientov s depresiou je však liečených ambulantne, je preto potrebné hodnotiť antidepresíva v tomto kontexte zdravotníckej starostlivosti.

V prítomnej práci prezentujeme prvé výsledky štúdie, ktorá hodnotí skúsenosti odborných lekárov – psychiatrov

a neurológov – s liečbou venlafaxinom. Zameriavame sa najmä na bezpečnosť tejto liečby a jej tolerovanie pacientmi, ale spracovali sme aj údaje o vekovej a diagnostickej štruktúre pacientov, iníciaľných dávkach venlafaxinu a jeho účinnosti v 8týždňovom intervale – v štádiu akútnej liečby.

### Súbor a metodika

V rokoch 2001–2002 ambulantní lekári – psychiatri a neurológovia – poskytli údaje o pacientoch, u ktorých indikovali liečbu venlafaxinom. V tabuľke 1 uvádzame sledované údaje o priebehu liečby venlafaxinom.

Údaje o psychickej poruche obsahujú diagnózu primárnej poruchy (dôležitej z hľadiska liečby) a pridruženej psychickej poruchy. Somatický stav hodnotili ošetrojúci lekári na 3položkovej škále (zdravý / ľahké somatické choroby / ťažké somatické choroby) a pripojili informáciu o type prítomnej somatickej choroby / somatických chorôb. Účinnosť liečby venlafaxinom sa hodnotila na 4položkovej škále: plná remisia / remisia s minimálnymi reziduálnymi príznakmi / čiastočné zlepšenie psychickej poruchy / bez zmeny psychickeho stavu – zhoršenie stavu. Zaznamenávala sa aj rýchlosť nástupu terapeutického účinku venlafaxinu (v týždňoch). Prítomné nežiaduce účinky liečby (NÚL) ošetrojúci lekári klasifikovali ako mierne alebo ako výrazné a uviedli aj typ NÚL.

Tabuľka 1. Údaje ambulantných lekárov o liečbe venlafaxinom

<p><b>Hodnotené údaje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ psychickej poruchy (diagnózy podľa MKCH-10)</li> <li>• somatický stav pacientov</li> <li>• dávky venlafaxinu</li> <li>• pridružená psychofarmakoterapia</li> <li>• účinnosť liečby</li> <li>• spolupráca pacientov, NÚL, komplikácie liečby</li> <li>• ukončenie liečby v sledovanom období a jeho dôvody</li> </ul>
<p><b>Intervaly</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na začiatku liečby</li> <li>• na konci 8. týždňa liečby</li> <li>• na konci 6. mesiaca liečby</li> </ul>

Hodnotenie priebehu liečby obsahovalo aj údaje o frekvencii a type komplikácií liečby a údaje o spolupráci pacientov.

Spracovali sme údaje o výsledkoch liečby na konci 8týždňového obdobia, frekvencii nežiaducich účinkov, ako aj frekvencii a príčinách ukončenia liečby venlafaxinom pred uvedeným termínom.

Z celkového počtu 1 160 záznamov sme spracovali údaje z 500 náhodne vybraných záznamov. Spracovaný súbor ambulantných pacientov pozostáva z 350 žien a 150 mužov. Základné údaje o pacientoch uvádzame v tabuľke 2.

Vekové rozpätie súboru je 17–84 rokov. Priemerný vek v skupine žien je približne o 4 roky vyšší ako priemerný vek mužov. Na grafe je znázornená veková štruktúra súboru (graf 1).

Z prehľadu diagnostických skupín – podľa primárnej diagnózy – a ich frekvencie je vidieť, že ambulantní lekári najčastejšie indikujú liečbu venlafaxinom u pacientov s depresívnymi poruchami (59,2% súboru). Druhou najpočetnejšou skupinou sú pacienti s úzkostnými poruchami (33,6%). Iné diagnostické skupiny boli v našom súbore menej zastúpené.

Liečba venlafaxinom bola indikovaná nielen u somaticky zdravých, ale aj u pacientov s ľahkými alebo aj s ťažkými somatickými chorobami. Údaje o telesných chorobách sme našli u takmer polovice pacientov (46,6%) nášho súboru (tabuľka 3). Ľahké choroby boli zaznamenané u 35% pacientov a ťažkými chorobami (napr. ischemická choroba srdca, ťažká hypertenzia, stav po cievnej mozgovej príhode alebo infarkte myokardu, onkologické ochorenia) trpí 11,6% pacientov. Hodnotili sme údaje o akútnej (8týždňovej) liečbe. Spracovali sme údaje o zastúpení mužov a žien, vekovej a diagnostickej štruktúre súboru, údaje o somatickom stave pacientov, údaje o iniciálnych dávkach venlafaxinu a pridruženej psychofarmakologickej liečbe.

## Výsledky

V grafe uvádzame distribúciu počiatkových denných dávok venlafaxinu (graf 2).

U 57,8% pacientov (58% žien a 57,3% mužov) sa liečba začala dennou dávkou 100 mg venlafaxinu. U takmer tretiny pacientov (31,6%) sa použili nižšie iniciálne denné dávky. Len u 53 pacientov (10,6% súboru) sa liečba začala dávkami vyššími ako 100 mg/deň. Z grafu vidíme tendenciu používať vyššie iniciálne dávky častejšie u mužov ako u žien.

Len približne štvrtina súboru (25,6%) pacientov neužívala žiadne ďalšie psychofarmaká (tabuľka 4). Z pridružených

**Tabuľka 2.** Základné charakteristiky súboru pacientov

Základné charakteristiky		
Ženy, %	350	70 %
Vek, vekové rozpätie, priemer	17–84 r., 48, 46 r.	
Ženy	18–84 r., 49, 77 r.	
Muži	17–80 r., 45, 39 r.	
Diagnostická štruktúra (primárne dg.)		
Depresívne poruchy	296 pac.	59,2 %
Úzkostné poruchy	168 pac.	33,6 %
Organické psychické poruchy	15 pac.	3,0 %
Psychotické poruchy	21 pac.	4,2 %

**Tabuľka 3.** Údaje o somatickom stave

Somatický stav,	počet	%
Somaticky zdraví	267	53,4%
Ľahké choroby	175	35%
Ťažké choroby	58	11,6%

**Tabuľka 4.** Pridružená liečba

Ďalšie psychofarmaká	počet	%
Anxiolytiká	190	38,0 %
Neuroleptiká	69	13,8 %
Antidepresíva	22	4,4 %
Tymoprofylaktiká	14	2,8 %
Bez ďalších farmák	129	25,6 %

psychofarmak sa najčastejšie používajú anxiolytiká (z nich najčastejšie alprazolam). Kombinácia venlafaxinu s neuroleptikami sa použila u 13,8% pacientov. Veľmi zriedkavá je kombinácia venlafaxinu s iným antidepresívom (napr. s malou dávkou amitriptylínu alebo trazodonu užívanou večer alebo pred spaním). Kombinácia venlafaxinu s tymoprofylaktikami sa použila len u 14 pacientov (2,8% súboru).

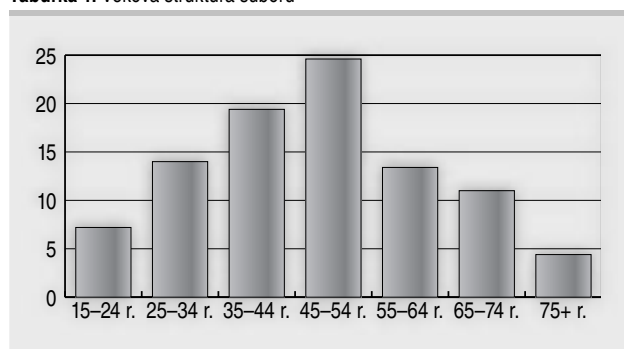
Vzhľadom na zameranie štúdie sme sa nezaoberali podrobnejšie účinnosťou liečby a uvádzame len údaje o celom súbore (tabuľka 5).

V štádiu akútnej liečby sa u 45,6% pacientov dosiahla buď plná remisia, alebo remisia s minimálnymi reziduálnymi príznakmi. K čiastočnému ústupu príznakov viedla liečba venlafaxinom u takmer 48% pacientov. Len u necelých 7% pacientov bola liečba predčasne ukončená pre nedostatočnú účinnosť, NÚL alebo pre komplikácie.

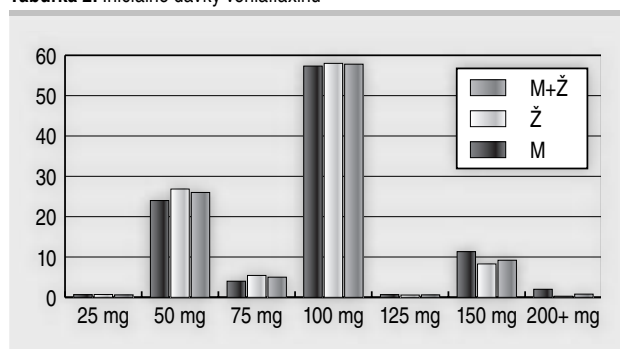
V tabuľke číslo 6 uvádzame dôvody ukončenia liečby pred uplynutím 8 týždňov od jej začatia.

Liečba venlafaxinom sa ukončila pred uplynutím 8týždňového intervalu u 36 pacientov. Dvaja z pacientov dosiahli

**Tabuľka 1.** Veková štruktúra súboru



**Tabuľka 2.** Iniciálne dávky venlafaxinu



plnú remisiu a ošetrojúci lekári preto u nich ukončili antidepresívnu liečbu. U 11 pacientov (2,2% súboru) bola liečba neúčinná a venlafaxin bol nahradený inými antidepresívami. U 19 pacientov (3,8% súboru) boli dôvodom vysadenia venlafaxinu výrazné NÚL. Jeden pacient bol hospitalizovaný pre somatickú chorobu nesúvisiacu s liečbou (diabetes mellitus). U dvoch pacientov sa liečba venlafaxinom prerušila pre komplikácie – u jedného z pacientov pre samovražedný pokus a následnú psychiatrickú hospitalizáciu, u ďalšieho pacienta (s diagnózou bipolárnej afektívnej poruchy) došlo k prešmyku do mánie. Len u jedného pacienta bola dôvodom pre vysadenie venlafaxinu nedostatočná spolupráca.

V grafe 3 je znázornená frekvencia ľahkých a výrazných nežiaducich účinkov liečby venlafaxinom a frekvencia ťažkých nežiaducich účinkov (a komplikácií) tejto liečby. Z grafu je vidieť, že najfrekvencnejšie boli mierne NÚL (vyskytli sa u 22,6% pacientov). Išlo o očakávaný typ nežiaducich účinkov manifestujúci sa v GIT (nechutenstvo, nauzea). Mierne NÚL sa pozorovali častejšie u žien ako u mužov (24,9% : 17,3%). Výrazné NÚL mali 9 pacienti (1,8% súboru). Ďalších 19 pacientov (3,8% súboru) malo ťažké NÚL a venlafaxin bol u nich vysadený. Tendencia k častejšiemu výskytu NÚL v skupine žien sa zistila aj pri výrazných NÚL (2% : 1,3%). Silné NÚL, ktoré viedli k predčasnemu vysadeniu venlafaxinu a komplikácie liečby sa vyskytli častejšie v skupine mužov (4,7% : 4,0%).

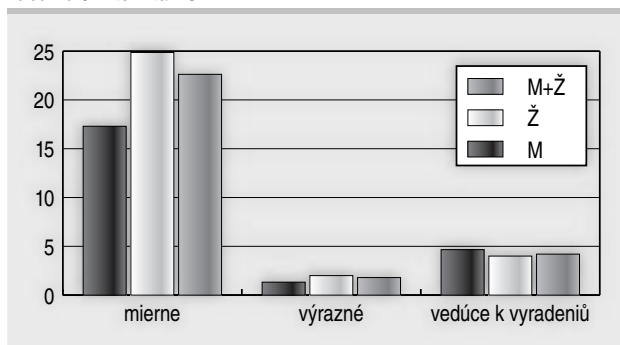
V tabuľke 7 uvádzame spektrum výrazných a ťažkých nežiaducich účinkov. Vyskytli sa izolovane NÚL alebo v rôznych kombináciách.

Aj v tejto skupine sa najčastejšie vyskytli GIT obtiaže, menej časté boli bolesti hlavy. Poruchy sexuálnych funkcií sa objavili u dvoch mužov (1× anorgazmia a 1× porucha ejakulácie). Hypertenzia sa zistila u jedného pacienta, podobne ako exantém alebo akatázia.

## Diskusia

Nami prezentovaný súbor – vzhľadom na veľkosť a spôsob výberu pacientov – považujeme za reprezentatívnu vzorku ambulantných pacientov liečených venlafaxinom. Poskytuje informácie o indikáciách liečby venlafaxinom, používaných dávkach, jeho účinnosti a bezpečnosti. Zastúpením žien, priemerným vekom a vekovou štruktúrou sa náš súbor podobá súborom prezentovaným inými autormi. V súbore 573 ambulantných pacientov, tvorených skupinami s rozdielnymi

Tabuľka 3. Intenzita NÚL



terapeutickými programami, tvorili ženy 75–86% súboru (6). Aj v súboroch pacientov s úzkostnými poruchami prevládajú ženy. V súbore 251 ambulantných pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou tvorili ženy 59% súboru (4).

Najpočetnejšou diagnostickou skupinou v našom súbore sú depresívne poruchy. Tvoria takmer 60% súboru (296 pacientov). Prevalencia depresívnych porúch je zrozumiteľná. Depresie sú hlavnou indikačnou skupinou pre liečbu venlafaxinom. Venlafaxin je – vzhľadom na jeho noradrenergické účinky – indikovaný pri inhibovaných depresiách, je však účinný aj pri depresiách s prímou úzkostných príznakov (1). Davidson a spol. (2) dokonca zistili priamo úmerný vzťah medzi intenzitou úzkostných príznakov pri depresiách a pravdepodobnosťou dosiahnutia remisie počas akútnej liečby venlafaxinom.

Venlafaxin sa osvedčil aj u pacientov so súčasne sa vyskytujúcou depresívnu poruchou a niektorou z úzkostných porúch (9, 7). V súbore 251 ambulantných pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou – bez pridruženej depresie – bol počet respondentov už po prvom týždni liečby významne vyšší u pacientov liečených venlafaxinom ako v skupine, ktorá dostávala placebo a v 6. týždni liečby sa pozitívna odpoveď na venlafaxin prejavila až u 69% pacientov (4). Účinnosť venlafaxinu u pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou sa potvrdila aj v ďalších kontrolovaných štúdiách a rastie počet prác, ktoré referujú o priaznivom terapeutickom efekte venlafaxinu pri ďalších typoch úzkostných porúch (10). Údajmi publikovanými v odborných časopisoch a pravdepodobne aj priaznivými skúsenosťami z vlastnej

Tabuľka 5. Výsledky 8týždňovej liečby venlafaxinom

Výsledky liečby	počet	%
Remisia	228	45,6
– plná	99	19,8
– s minimálnymi sy.	129	25,8
Zlepšenie	238	47,6
Nedostat. účinná / NÚL / komplik.	34	6,8

Tabuľka 6. Vysadenie venlafaxinu pred uplynutím 8týždňového intervalu

Dôvody vysadenia venlafaxinu	počet
remisia	2
nedostatočná účinnosť	11
nežiaduce účinky	19
komplikácie liečby	2
nespolupráca	1
somat. hospitalizácia	1
spolu	36 – 7,2% súboru

Tabuľka 7. Prehľad výrazných a ťažkých nežiaducich účinkov liečby venlafaxinom

Výrazné a ťažké NÚL	
nauzea	ospalosť
obstipácia	neklud
anorexia	akatázia
xerostomia	exantém
cefalea	anorgazmia
hypertenzia	porucha ejakulácie
tremor	

praxe je možné vysvetliť pomerne vysoký podiel pacientov s úzkostnými poruchami v našom súbore.

Ďalšiu, pomerne početnú skupinu tvoria pacienti s psychotickými poruchami (schizofrénia, ďalšie poruchy z jej okruhu). Klinicky významná depresívna symptomatológia sa vyskytuje u 33–50% pacientov s prvým alebo opakovaným atakom schizofrénie. Aj keď chýbajú rozsiahlejšie kontrolované štúdie účinnosti a bezpečnosti, antidepresíva sa u týchto pacientov používajú a klinické skúsenosti s liečbou kombinujúcou neuroleptika s antidepresívami sú priaznivé (13). V nami hodnotenom súbore liečba venlafaxinom prebehla bez vážnejších NÚL alebo komplikácií.

Dôležitým cieľom antidepresívnej liečby je dosiahnutie remisie. V dlhodobých štúdiách sa totiž zistilo, že riziko relapsu u pacientov s čiastočným ústupom príznakov depresie je trojnásobne vyššie ako u pacientov s remisiou (8). Stále sa hromadia dôkazy, že antidepresíva, ktoré ovplyvňujú aj noradrenergický systém, sú účinnejšie ako antidepresíva ovplyvňujúce len serotonínový systém (11). Vysoký podiel pacientov s remisiou v období akútnej liečby v našom súbore si vysvetľujeme aj pomerne vysokými iniciálnymi dávkami venlafaxinu. Ukazuje sa totiž, že existuje priamoumerný vzťah medzi dávkami venlafaxinu a jeho plazmatickou koncentráciou na jednej strane a intenzitou a rýchlosťou nástupu liečebného účinku na strane druhej (5).

Primárnym cieľom našej štúdie nebolo hodnotenie účinnosti venlafaxinu, preto sme podrobnejšie neanalyzovali jeho účinnosť v rôznych diagnostických alebo vekových skupinách a nesledovali sme vzťah medzi použitými dávkami a efektom liečby. Za dôležitejšie považujeme zistenie, že aj pri pomerne vysokých iniciálnych dávkach venlafaxinu je táto liečba pacientmi dobre tolerovaná. Napriek pomerne vysokému zastúpeniu pacientov s ľahkými ale aj ťažšími somatickými cho-

robami boli výrazné a ťažké nežiaduce účinky zriedkavé. Len u dvoch pacientov sa objavili komplikácie, ktoré viedli k prerušeniu liečby venlafaxinom. V jednom prípade to bol samovražedný pokus a po ňom nasledujúca ústavná psychiatrická liečba, u druhého pacienta – s depresiou v rámci bipolárnej afektívnej poruchy – liečba venlafaxinom provokovala vznik manickej poruchy. Samovražedné konanie hrozí u každého pacienta s ťažšou depresiou a vieme, že zmiernenie depresie na začiatku liečby môže riziko takého konania zvýšiť. Platí to pre akýkoľvek liečebný postup, nielen pre liečbu venlafaxinom. Liečbou depresívnych fáz bipolárnej afektívnej poruchy sa zaoberajú mnohé štúdie. Ukazuje sa, že aj tu pri ťažších a hlbokých depresiách je liečba antidepresívami indikovaná. Venlafaxin je účinnejší ako inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Nedá sa však vylúčiť, že riziko provokovania manickej fázy je pri venlafaxine vyššie ako pri SSRI (12). V nami prezentovanom súbore k takej komplikácii došlo len u jedného z 13 pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou. Analýzou účinnosti a bezpečnosti liečby venlafaxinom u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou sa chceme zaoberať v samostatnej štúdií.

#### Záver

Podľa našich skúseností je venlafaxin účinné antidepresívum vhodné aj na ambulatnú liečbu pacientov s depresívnymi poruchami a pacientov so širším spektrom úzkostných porúch. Tieto naše skúsenosti sa zhodujú s výsledkami viacerých kontrolovaných klinických štúdií. Ide o pacientmi dobre tolerovaný a bezpečný liek. Napriek relatívne vysokým iniciálnym dávkam a vysokému zastúpeniu pacientov s rôznymi somatickými chorobami je liečba venlafaxinom bezpečná, komplikácie pri tejto liečbe boli mimoriadne zriedkavé.

#### Literatúra

1. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002; 12: 461.
2. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety*, 2002; 16: 4–13.
3. Eccleston D, Scott J. Treatment, prediction of relapse and prognosis of chronic primary major depression. *Internat Clin Psychopharmacol*, 1991; 6 (Suppl. 2): 1–10.
4. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*, 2000; 283: 3082–3088.
5. Charlier C, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 369–372.
6. Kroenke K, West SL, Gilseisen A, Eckert GJ, Dolor R, Stang P, Zhou X-H, Hays R, Weinberger M. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care. A randomized trial. *JAMA*, 2001; 286: 2947–2955.
7. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I, Evrard JL, Linkjowski P, Fossion P, Leyman S, Mignon A. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002; 5: 115–120.
8. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*, 1995; 25: 1171–1180.
9. Preud'homme X, De Nayer A, De Clercq M, Mignon A. Symptom relief obtained with venlafaxine versus fluoxetine in major depressed patients with concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2000; 3 (Suppl. 1): 233.
10. Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, van der Linden GJH, Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002; 4: 1–4.
11. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2003; 23: 78–86.
12. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 508–512.
13. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002; 4: 1–3.