

related to Alzheimer's disease (poster). Presented at the 152th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; Washington, DC, May 15–20th, 1999.

71. McManus D.Q., Arvanitis L.A., Kowalczyk B.B., and the Seroquel Trial 48 Study Group. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders // *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: 292–8.

72. Fountoulakis K.N., Vieta E., Siamouli M., Valenti M., Magiria S., Oral T., Fresno D., Giannakopoulos P., Kaprinis G.S. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder // *Annals of General Psychiatry*. 2007; 6: 27: 10.1186/1744-859X-6-27.

73. APA: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association // *Am. J. Psychiatry*. 1994; 51: 12: Suppl: 1–36.

74. APA: American Psychiatric Association releases treatment guideline for bipolar disease // *Am. Fam. Physician*. 1995; 51: 6: 605–1606.

75. Yatham L.N., Paulsson B., Mullen J., Vagero A.M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2004; 24: 6: 599–606.

76. Vieta E., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies // *Curr. Med. Res. Opin*. 2005; 21: 6: 923–934.

77. McIntyre R.S., Brecher M., Paulsson B., Huizar K., Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005; 15: 5: 573–585.

78. Endicott J., Rajagopalan K., Minkwitz M., Macfadden W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22: 1: 29–37.

79. Delbello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2002; 41: 10: 1216–1223.

80. DelBello M.P., Kowatch R.A., Adler C.M., Stanford K.E., Welge J.A., Barzman D.H., Nelson E., Strakowski S.M. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2006; 45: 3: 305–313.

81. Cookson J., Keck P.E. Jr., Ketter T.A., Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22: 2: 93–100.

82. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W., Minkwitz M., Ketter T.A., Weisler R.H., Cutler A.J., McCoy R., Wilson E., Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162: 7: 1351–1360.

83. Bowden C.L., Grunze H., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M., Vagero M., Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2005; 66: 1: 111–121.

84. Correa N., Opler L.A., Kay S.R., Birmaher B. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics // *J. Clin. Psychopharmacol*. 1987; 7: 91–95.

85. Kay S.R. Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia: Assessment and Research. Routledge Mental Health. 1991; 283.

86. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability // *Arch. Gen. Psychiat*. 1982; 39: 784–788.

87. Andreasen N.C. & Olsen S. Negative v positive schizophrenia: definition and validation // *Arch. Gen. Psychiat*. 1982; 39: 789–794.

88. Arndt S., Alliger R.J. and Andreasen N.C. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model // *The British Journal of Psychiatry*. 1991; 158: 317–322.

89. Kopelowicz A., Zarate R., Tripodis K., Gonzalez V., Mintz J. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 987–993.

Возможности применения антидепрессанта Плизил при терапии коморбидных депрессивных и тревожных расстройств

Л.С. Канаева, К.В. Захарова, Т.И. Вазагаева

ФГУ ГНЦСиСП им. В.П. Сербского, Москва

По данным Всемирной организации здравоохранения примерно 4–5 % населения земного шара страдает депрессиями (W. Katon и M. Sullivan, 1990; H. Prigerson с соавт., 1997), которые часто сочетаются с тревожными расстройствами и имеют с ними «перекрытие» в симптоматике. Так, беспокойство, психическая и соматическая тревога встречаются в 42–72 % случаях [14, 15, 17], а панические атаки у трети больных с диагнозом большого депрессивного расстройства [7, 15, 17]. В то же время у больных с первичным диагнозом панического расстройства в 40–80 % имеются указания на большой депрессивный эпизод [7, 17]. В хронологическом аспекте тревога предшествует депрессии у 15–33 % больных, а генерализованное тревожное расстройство (ГТР) возникает раньше депрессивного состояния в 54 % случаев [17].

Одним из эффективных средств терапии как депрессивных, так и тревожных расстройств является современный антидепрессант пароксетин, механизм действия которого связан с ингибированием обратного захвата серотонина, что способствует выраженному усилению серотонинергической

активности в ЦНС. Он обладает отчётливым анксиолитическим, седативным и лёгким стимулирующим эффектом. По данным Г.П. Пантелеевой и соавт. [5] и D. Sheehan и соавт. [20], пароксетин продемонстрировал быстрый терапевтический ответ, появляющейся уже в первые 2 недели лечения у больных с меланхолическими и тревожными депрессиями средней и тяжёлой степени выраженности и тревожными расстройствами при терапии в условиях стационара. Схожие результаты позитивного применения при терапии депрессивных состояний в амбулаторной сети были получены И.Я. Гуровичем и А.Б. Шмуклером [4].

Данный препарат применяется при лечении депрессий различного генеза у взрослых, особенно при лечении. За счёт выраженного анксиолитического эффекта было оправдано его применение при депрессиях, коморбидных с тревогой [19, 22]. В исследовании D. Sheehan и соавт. [20] на большой выборке (2 963 больных, получавших пароксетин, 554 – плацебо, 1 151 – другие антидепрессанты) показана эффективность пароксетина при купировании тревожной симптоматики.

Анализ 10 плацебо-контролируемых исследований пароксетина свидетельствовал о том, что он практически не влиял на психомоторную функцию и не обладал поведенческой токсичностью [8], а его положительное влияние на когнитивные функции способствовало сохранению социальной адаптации больных [3].

Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими при его назначении, являются тошнота и сонливость, которые, как правило, купируются самостоятельно через 1–2 недели лечения [9]. Кроме того, благоприятный кардиоваскулярный профиль позволяет его широко использовать у больных с сердечно-сосудистой патологией [10, 11]. Профиль безопасности пароксетина и частота его побочных эффектов не различаются у больных молодого и пожилого возраста [11]. Риск побочных эффектов препарата не увеличивается при длительном лечении [13]. Серьезные побочные эффекты при применении пароксетина развиваются крайне редко, даже в случае его передозировки [6]. Безопасность пароксетина подтверждена не только клиническими исследованиями, но и данными, содержащимися во Всемирной клинической базе данных [12].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появляется всё большее число генерических психотропных препаратов, в том числе аналогов пароксетина. При условии соблюдения критериев фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентности, а также соответствия производства как субстанции, так и готовой лекарственной формы, стандартам GMP, генерики способны сделать современные высокоэффективные лекарственные средства более доступными для населения.

Одним из таких препаратов является Плизил (Plisil) – пароксетин, производимый компанией PLIVA (Хорватия). Испытания биоэквивалентности Плизила и Сероксата (пароксетин, Glaxo-SmithKline) проводились при участии 36 испытуемых (здоровые добровольцы 18–45 лет, женщины и мужчины) в Центре клинической фармакологии (г. Пльзень, Чешская Республика, 2001 г.). Данное исследование было сравнительным рандомизированным перекрёстным с однократным введением препаратов двум группам испытуемых в соответствии с требованиями GCP. Относительную биоэквивалентность исследовали по таким параметрам, как площадь под фармакокинетической кривой (AUC), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}), а также сравнивали побочные эффекты при приёме опытного препарата и препарата сравнения. По данным исследования, препараты Плизил и Сероксат являлись биоэквивалентными, что предполагает их взаимозаменяемость и терапевтическую эквивалентность Плизила при его использовании в клинической практике [2].

Целью данного исследования являлось изучение эффективности и переносимости препарата Плизил в отношении коморбидных депрессивных и тревожных расстройств.

В исследование, которое проводилось в Отделе пограничной психиатрии ФГУ ГНЦССП, включались больные с диагнозом депрессивный эпизод или рекуррентное депрессивное расстройство лёгкой и умеренной степени тяжести (по МКБ-10), с коморбидным генерализованным тревожным расстройством. Критериями исключения служили: тяжёлая депрессия с высоким суицидальным риском, шизофрения и другие расстройства шизофренического спектра, дистимия, биполярное аффективное расстройство, органически обуслов-

ленные психические расстройства (делирий, деменция, амнестические и другие когнитивные расстройства); расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами (алкоголизм, наркомания).

Всем включенным пациентам (30 больных) назначалось курсовое лечение Плизилом в стандартных терапевтических дозировках (20–40 мг) в течение 6 недель.

Средний возраст больных составил $37,05 \pm 12,3$ лет. Среди пациентов было 28 женщин (93,3 %) и 2 мужчин (4,8 %). Количество работающих пациентов превышало количество неработающих (63,3 % и 36,7 %). По уровню образования пациенты распределились следующим образом: с высшим образованием – 46,7 %, незаконченным высшим – 13,3 % и средним специальным образованием – 40 %. Количество пациентов, состоящих в браке, составляло 43,3 %, а одиноких – 56,7 %. В соответствии с диагнозом по МКБ-10 у пациентов чаще диагностировался депрессивный эпизод (60 %), чем рекуррентное депрессивное расстройство (40 %). Преобладала средняя тяжесть заболевания (56,7 %) над лёгкой (43,3 %). Средний балл по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-17) составил $22,9 \pm 4,5$.

Особенности клинической картины и динамика состояния больных оценивались с помощью клинко-психопатологического и психометрического методов с использованием шкалы депрессии Гамильтона (HAMD), шкалы тревоги Гамильтона (HAMA), шкалы самооценки депрессии Бека и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HAD). Уровень социальной адаптации пациентов анализировался с помощью шкалы социальной адаптации Шихана. Нежелательные явления регистрировались с помощью шкалы UKU. Статистический анализ осуществлялся с использованием парного t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Chi-квадрат и непараметрического знакового критерия Вилкоксона с помощью программы SPSS. Эффективность терапии оценивалась как редукция фоновых показателей по шкале депрессии Гамильтона на 50 % и более.

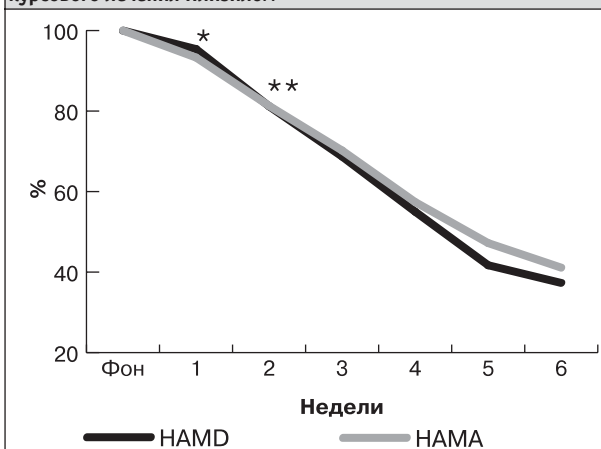
В результате анализа полученных данных было выявлено, что позитивный ответ на терапию регистрировался у 73,3 % пациентов. Состояния ремиссии достигли 36,6 % пациентов. К предикторам положительного ответа можно отнести такие факторы, как стабильное семейное (68 %) и профессиональное положение (72 %), наличие высшего образования (63 %) и преобладание первичного депрессивного эпизода (68 %).

При оценке объективных и субъективных показателей было выявлено, что терапевтический ответ (статистически достоверное отличие показателей по сравнению с фоном) как по шкале депрессии и тревоги Гамильтона, так и по госпитальной шкале тревоги и депрессии (самоопросник) наблюдался уже на первой неделе терапии (рис. 1, 2).

Несмотря на то, что в динамике редукции выраженности депрессивной и тревожной симптоматики по объективным шкалам (HAMD, HAMA) в процессе терапии Плизилом не было выявлено статистически достоверных различий, начиная с 3-й недели темпы редукции симптомов депрессии опережали скорость уменьшения выраженности тревожных симптомов (см. рис. 1).

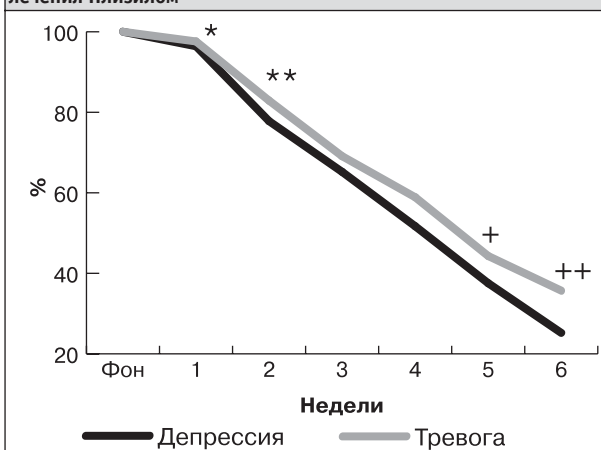
В то же время при анализе динамики субшкал тревоги и депрессии по HAD отмечалась более быстрая редукция симптомов депрессии по сравнению с симптомами тревоги уже начиная со 2-й недели терапии. При этом статистические различия при оценке уменьшения выраженности сред-

Рис. 1. Динамика показателей шкал HAMD и HAMA в процессе курсового лечения Плизилом



Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — по сравнению с фоном

Рис. 2. Динамика тревожных и депрессивных симптомов по госпитальной шкале тревоги и депрессии в процессе курсового лечения Плизилом



Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — по сравнению с фоном; + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,001$ — различия между субшкалами

него балла по субшкалам регистрировались на 5- и 6-й неделях терапии (рис. 2).

В зависимости от преобладания тревожных или депрессивных симптомов в фоновом обследовании (по шкалам HAMD, HAMA и шкале госпитальной тревоги и депрессии (HAD)), больные были разделены на 3 группы: 1 группа — больные, у которых симптомы тревоги преобладали над симптомами депрессии; 2 группа — больные, у которых выраженность депрессии и тревоги были одинаковыми; 3 группа — больные, у которых преобладали симптомы депрессии над тревогой.

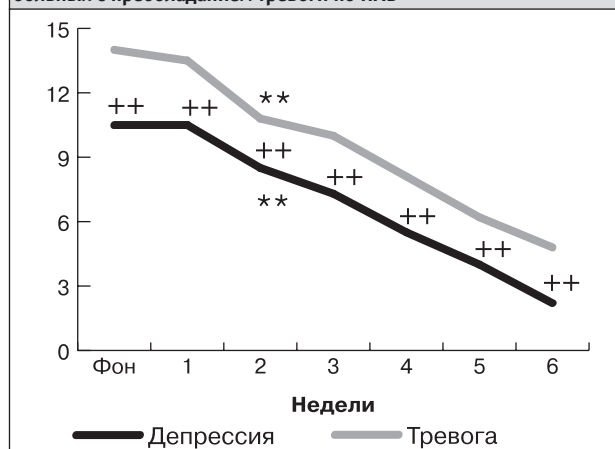
В первой группе терапевтический ответ в отношении как тревожной, так и депрессивной симптоматики регистрировался на второй неделе лечения (рис. 3). Уменьшение тревоги и депрессии носило плавный характер. Однако симптомы тревоги оставались более выраженными на всём протяжении терапии, вследствие чего к концу курсового лечения они редуцировались в меньшей степени по сравнению с симптомами депрессии.

Во второй группе ответ на терапию наблюдается уже на первой неделе лечения (рис. 4).

К окончанию курсового лечения в этой группе остаточные симптомы тревоги и депрессии были наибольшими по сравнению с двумя другими группами.

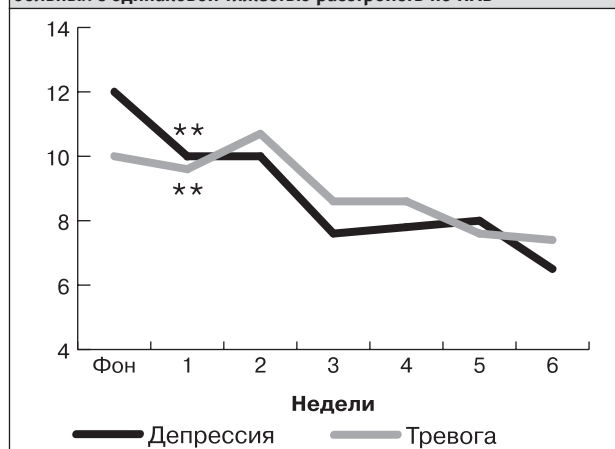
В третьей группе пациентов выявлялось более быстрое начало редукции депрессивных симптомов (первая неделя терапии) по сравнению с тревожны-

Рис. 3. Динамика тревожных и депрессивных симптомов в группе больных с преобладанием тревоги по HAD



Примечание. * $p < 0,01$ — по сравнению с фоном; ** $p < 0,001$ — различия между субшкалами

Рис. 4. Динамика тревожных и депрессивных симптомов в группе больных с одинаковой тяжестью расстройств по HAD

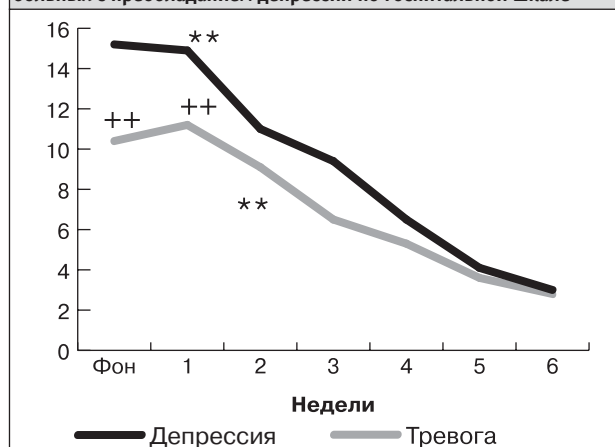


Примечание. ** $p < 0,001$ — по сравнению с фоном

ми (вторая неделя терапии). Причём, отмечалась более быстрая скорость уменьшения выраженности депрессии, вследствие чего статистически достоверные различия между группами выявлялись только на первой неделе терапии, а в дальнейшем сглаживались (рис. 5).

Таким образом, эффективность терапии была наиболее высокой в группе пациентов с преобла-

Рис. 5. Динамика тревожных и депрессивных симптомов в группе больных с преобладанием депрессии по госпитальной шкале



Примечание. ** $p < 0,001$ — по сравнению с фоном; ++ — $p < 0,001$ — различия между субшкалами

Таблица 1. Остаточная симптоматика в группах респондеров/ремиссии			
Симптоматика	Пациенты с преобладанием тревоги, %	Пациенты с одинаковой выраженностью расстройств, %	Пациенты с преобладанием депрессии, %
Гипотимия	3,8	8,8	14,3
Чувство вины	3,8	5,9	8,6
Нарушения засыпания	3,8	5,9	2,9
Нарушение продолжительности сна	7,7	5,9	2,9
Нарушение пробуждения		2,9	5,7
Работа и активность	7,7	14,7	17,2
Заторможенность			2,9
Ажитация	3,8		
Тревога (психические проявления)	15,4	11,8	8,6
Тревога (соматические проявления)	15,4	8,8	5,7
Гастроинтестинальные симптомы	7,7	5,9	5,7
Общие соматические симптомы	11,5	11,8	8,6
Расстройства половой сферы	7,7	8,8	5,7
Ипохондричность	11,5	5,9	5,7
Отсутствие осознания болезни		2,9	5,7

данием депрессивной симптоматики, в которой позитивный ответ (респонс/ремиссия) достигался в 81,8 % случаев. В группе пациентов с преобладанием тревоги процент респонса/ремиссии составил 71,4 %. Наименьшее число респондеров было выявлено среди пациентов с одинаковой выраженностью тревоги и депрессии – 66,7 %.

Выраженность и характер остаточной симптоматики среди респондеров в выделенных группах также различались. В среднем на одного пациента приходилось 4,3 симптома в группе с преобладанием тревоги, 4,9 симптома – с одинаковой выраженностью депрессии и тревоги и 3,9 симптома – с преобладанием депрессии. В группе пациентов с фоновым преобладанием тревоги остаточные симптомы были представлены, главным образом, психическими и соматическими проявлениями тревоги, общими соматическими симптомами и ипохондричностью. Среди пациентов с одинаковой выраженностью депрессивной и тревожной симптоматики наиболее частыми остаточными симптомами были снижение работоспособности и активности, психические проявления тревоги и общие соматические симптомы, часто в сочетании с гипотимией, соматическими проявлениями тревоги и расстройствами половой сферы (табл. 1). У пациентов с фоновым преобладанием депрессивной симптоматики чаще всего сохранялись снижение работоспособности и активности, и гипотимия, а также чувство вины, психические проявления тревоги и общие соматические симптомы.

Восстановление социальной адаптации пациентов, оцениваемое по шкале социальной адаптации Шихана, носило постепенный характер. Причём, статистически значимые различия по сравнению с фоном отмечались уже на второй неделе терапии, что совпадало с терапевтическим ответом при лечении Плизилом, и связано, по видимому, с началом купирования тревожной и депрессивной симптоматики (рис. 6). Однако к концу терапии полного восстановления социальной адаптации не наблюдается, что связано с наличием остаточной симптоматики.

Встречаемость нежелательных явлений составила 2,1 симптома на человека. Возникали они у 76,7 % больных. Вегетативные нежелательные явления регистрировались значительно чаще остальных – 58,7 %, реже возникали психические – 23,8 % и в незначительном числе случаев – сексуальные (9,5 %), неврологические (3,2 %) и другие (4,8 %) (рис. 7).

Наиболее частыми вегетативными нежелательными явлениями была тошнота/рвота (15,9 %), реже встречались сухость во рту (11,1 %), головные

боли (9,5 %) и потливость (6,3 %), и в нескольких случаях – сердцебиения, запоры (по 4,8 %), а также головокружения и диарея (по 3,2 %). Среди психических встречались: напряжение, беспокойство, тревога (12,7 %), уменьшение продолжительности сна (6,3 %), а у нескольких больных – сонливость (3,2 %) и ухудшение памяти (1,6 %). Спектр неврологических и сексуальных нарушений был невысок – дрожание конечностей (3,2 %), снижение либидо (4,8 %), расстройства оргазма (3,2 %) и задержка эякуляции (по 1,6 %). К другим нежелательным явлениям, регистрировавшимся в единичных случаях, относились кожный зуд, снижение

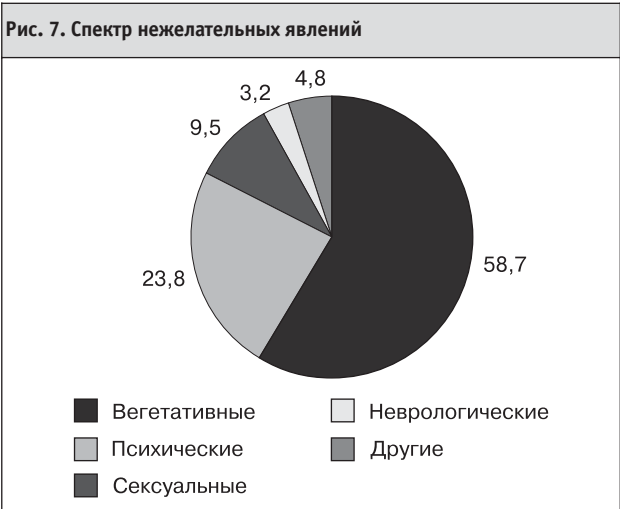


Таблица 2. Спектр нежелательных явлений		
Спектр нежелательных явлений	Кол-во пациентов	Распространённость, %
Тошнота/рвота	10	15,9
Головные боли	6	9,5
Сухость во рту	7	11,1
Головокружение	2	3,2
Сердцебиение	3	4,8
Потливость	4	6,3
Диарея	2	3,2
Запор	3	4,8
Напряжение, беспокойство, тревога	8	12,7
Сонливость	2	3,2
Уменьшение сна	4	6,3
Ухудшение памяти	1	1,6
Дрожание конечностей	2	3,2
Снижение либидо	3	4,8
Нарушение эякуляции	1	1,6
Расстройство оргазма	2	3,2
Кожный зуд	1	1,6
Снижение массы тела	1	1,6
Повышение артериального давления	1	1,6
Всего пациентов/побочных эффектов	30	63

массы тела и повышение артериального давления (по 1,6 %) (табл. 2).

Изучение динамики возникновения и течения нежелательных явлений на протяжении проводимого лечения показало, что они чаще всего регистрировались на 1- и 2-й неделях (рис. 8). Как правило, с течением времени они купировались самостоятельно и не требовали отмены терапии, за исключением двух случаев отказа больных от назначенного препарата (в связи с наличием таких побочных эффектов, как тошнота и повышение артериального давления).

Таким образом, исследование препарата Плизил показало его достаточно высокую эффективность в отношении коморбидных депрессивных и тревожных расстройств, причём при объективной оценке различия в степени редукции депрессивной и тревожной симптоматики были несущественными, тогда как при субъективной оценке по шкале HAD симптомы депрессии в сравнении с симптомами тревоги купировались более быстрыми темпами. Наибольшую эффективность данный препарат продемонстрировал при преобладании симптомов депрессии над симптомами тревоги. В то время как при одинаковой выраженности депрессии и тревоги эффективность была ниже. Что касается встречаемости нежелательных явлений, то они были представлены главным образом вегетативными нарушениями и чаще носили преходящий характер.

Литература

1. Аведисова А.С. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами // Психиатрия и психофармакотер. 2004; 1: 3–6.
2. Ахапкин Р.В. Применение препарата Плизил (пароксетин) в психиатрической практике // Психиатрия и психофармакотер. 2008; 10: 3: 61–66.
3. Альтшуллер В.Б., Ковалев А.А., Кравченко С.Л. и др. // Вопросы наркологии. 1997; 4: 16–19.



4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. // Социальная и клиническая психиатрия. 1997; 1: 2–7.
5. Пантелеева Г.П., Корнев А.Н. Особенности терапевтического воздействия препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на суицидальное поведение больных эндогенной депрессией // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4: 6.
6. Bourin M., Chue P., Guillon Y. Paroxetine: a review // CNS Drug Rev. 2001; 7: 1: 25–47.
7. Burrows B., Norman T. Refractory Depression New Issues. XXICINP Congress 1996, Melbourne, 18–20.
8. Hawley C.J., McPhee S., Quick S.J. et al. A review of the psychomotor effects of paroxetine // Int Clin Psychopharmacol. 1997; 12: 1: 13–18.
9. Hiemke C. Paroxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics // Fortschr Neurol Psychiatr. 1994; 62: Suppl. 1: 2–8.
10. Holliday S.M., Plosker G.L. Paroxetine. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in diabetic neuropathy // Drugs Aging. 1993; 3: 3: 278–99.
11. Dunner D.L. An overview of paroxetine in the elderly // Gerontology. 1994; 40: Suppl. 1: 21–7.
12. Dunner D., Kumar R. Paroxetine: a review of clinical experience // Pharmacopsychiatry. 1998; 31: 3: 89–101.
13. Jenner P.N. Paroxetine: an overview of dosage, tolerability, and safety // Int Clin Psychopharmacol. 1992; 6: Suppl. 4: 69–80.
14. Fawcett J., Kravits H. // J Clin Psychiatry. 1983; 44: 1: 8–11.
15. Frances A., Manning D., Marin D. et al. // Psychopharmacology. 1992; 106: Suppl.: 82.
16. Freemantle N., Anderson I.M., Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. // Br J Psychiatry. 2000 Oct; 177: 292–302.
17. Lapierre Y., Hamilton D. Focus on depression and anxiety, November, 1993; 4: 4: 76–81.
18. Martin D.E., Zussman B.D., Everitt D.E. et al. Paroxetine does not affect the cardiac safety and pharmacokinetics of terfenadine in healthy adult men // J Clin Psychopharmacol. 1997; 17: 6: 451–59.
19. Roy-Byrne P.P., Perera P., Pitts C.D., Christi J.A. Paroxetine response and tolerability among ethnic minority patients with mood or anxiety disorders: a pooled analysis // J Clin Psychiatry. 2005 Oct; 66: 10: 1228–33.
20. Sheehan D., Dunbar G.C., Fuell D. The effect of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression // Psychopharmacol Bull. 1992; 28: 2: 139–43.
21. Thase M.E. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome // J Clin Psychiatry. 2003; 64: Suppl 13: 18–25.
22. Tang S.W., Helmeste D. Paroxetine. // Expert Opin Pharmacother. 2008 Apr; 9: 5: 787–94.