Возможности использования сульпирида для лечения психических расстройств

Д.С. ДАНИЛОВ

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова, Университетская клиническая больница №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Possibilities in using sulpiride in the treatment of psychotic disorders

D.S. DANILOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ключевые слова: *сульпирид, психические расстройства, антипсихотические средства.*

Key words: *sulpiride, mental disorders, antipsychotics.*

Бурное развитие психофармакологии, произошедшее в последние десятилетия, привело к введению в практику большого количества новых антипсихотических средств. Рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, сертиндол, зипрасидон, арипипразол и другие атипичные нейролептики прочно заняли свои позиции в арсенале психиатров, значительно потеснив «старые», традиционные препараты. Несмотря на эти реалии, вполне оправданной представляется недавно развернувшаяся на страницах печати [9, 29, 44, 55, 57, 71, 77] и в рамках научно-практических конференций[1] дискуссия о необоснованности «слепого» предпочтения «новых» нейролептиков «старым» антипсихотическим средствам. Примечательны попытки некоторых исследователей вновь обратить внимание врачей (прежде всего, начинающих специалистов) на типичные антипсихотические средства и прототипы современных атипичных нейролептиков [11, 14, 24, 52—54].

В настоящем обзоре представлены данные о возможности применения для лечения психических расстройств сульпирида. Несмотря на почти полувековую историю применения этого нейролептика в клинической практике, механизм его действия и профиль психотропной активности до сих пор остаются настолько уникальными, что заслуживают специального рассмотрения.

Первое упоминание о сульпириде появилось в 1967 г. во Франции в статье L. Justin-Besançon и соавт. «Химическое строение и биологические возможности сульпирида» на страницах «Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences». Двумя годами позже в журнале «Semaine des Hôpitaux» P. Borenstein и соавт. описали психотропные эффекты этого нейролептика, а A. Cornet и соавт. представили данные о его эффективности при лечении пептической язвы. В последующие десятилетия количество исследований, посвященных применению сульпирида в медицине, стремительно увеличивалось. Интерес к этому нейролептику не ослабевает до сих пор, что находит отражение в регулярной публикации оригинальных работ и обзоров [7, 15, 26, 32, 51, 80, 90, 92].

Создание сульпирида стало заметным этапом в развитии психофармакологии и терапии психических расстройств. Уже первые исследования показали его выгодные отличия от нейролептиков, доступных для применения в 60-х годах XX века (фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены). Оказалось, что сульпирид обладает двойным механизмом действия (активирующий эффект в низких дозах и антипсихотический эффект в высоких дозах) и тимоаналептической активностью (антидепрессивный и психостимулирующий эффекты). Эти свойства позволили отграничить сульпирид от других антипсихотических средств и обозначить его как средство «биполярного действия» и «тимонейролептик». Обратило на себя внимание и отсутствие у сульпирида выраженного влияния на неврологическую сферу. Вскоре сульпирид был отнесен к группе атипичных антипсихотических средств (наряду с клозапином, введенным в клиническую практику в 1966 г.). Справедливости ради, необходимо отметить, что в настоящее время «атипичность» сульпирида является предметом дискуссии из-за отсутствия неопровержимых доказательств его влияния на дефицитарную симптоматику [21]. Однако необходимо помнить, что эти доказательства так-

[1]Особое внимание заслуживает доклад С.А. Овсянникова и Б.Д. Цыганкова, представленный на научно-практической конференции «Алгоритмы лечения больных шизофренией», организованной оргметодотделом психиатрии Департамента здравоохранения Москвы в декабре 2011 г.

© Д.С. Данилов, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:6:91

e-mail: clinica2001@inbox.ru

же отсутствуют в отношении других атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.) [9]. Перечисленные особенности позволили сульпириду выдержать испытание временем. Он до сих пор широко используется при лечении различных психических расстройств[2], тогда как многие нейролептики стали применяться ограниченно или полностью вышли из использования.

Появление сульпирида стало одним из первых шагов в создании лекарственных средств — производных бензамида. Хотя некоторые авторы называют сульпирид «первым бензамидом» [23, 26], история создания этой группы препаратов началась несколькими годами ранее. В 1964 г. в практику был введен метоклопрамид, который нашел применение в общей медицине в качестве прокинетического (способность координировать моторику желудочно-кишечного тракта) и противорвотного средства. В наши дни группа бензамидов многочисленна и представлена различными нейролептиками (сульпирид, тиаприд, амисульприд, сультоприд[3], левосульпирид[3, 4], вералиприд[3, 4], ремоксиприд[3, 5], немонаприд[3]) и прокинетическими/противорвотными средствами (метоклопрамид, цизаприд, итоприд, триметобензамид[3], ализаприд[3])[6]. Российскими психиатрами накоплен большой опыт применения нейролептиков-бензамидов: сульпирида, тиаприда и сультоприда. В 2004 г. на отечественном рынке появился новый нейролептик амисульприд, схожий по клиническому и нейрохимическому действию с родоначальником всей группы — сульпиридом. За рубежом для применения доступны левосульпирид, представляющий собой L-(левовращающийся) стереоизомер сульпирида, обладающий большей психотропной активностью, и немонаприд (в Японии). Некоторые соединения, структурно сходные с бензамидами, обладают выраженным аналгезирующим эффектом (салициламид, этензамид) или проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов (энтиностат).

Механизм действия сульпирида, подобно нейрохимической активности других нейролептиков, связан с блокадой нейромедиаторных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы. Однако сульпириду присущи некоторые важные особенности: 1) избирательное сродство к рецепторам дофамина и отсутствие влияния на рецепторы других нейромедиаторных систем (серотонинергической, холинергической, адренергической и др.); 2) стимуляция дофаминергической передачи при использовании низких доз и ее подавление при применении высоких доз (двухкомпонентный механизм действия); 3) сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбическом и гипоталамо-гипофизарном отделах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте. Эти особенности определяют уникальность психотропной и соматотропной активности сульпирида.

Сродство сульпирида к дофаминовым рецепторам (D-рецепторам) головного мозга зависит от величины применяемой дозы. В высоких дозах (выше 600—800 мг в сутки) сульпирид блокирует постсинаптические D_2Long-рецепторы и снижает активность дофаминергической системы. Это явление и последующие вторичные адаптационные перестройки клинически проявляются ослаблением продуктивной психопатологической симптоматики. По силе аффинитета к D_2Long-рецепторам сульпирид приближается к мощным инцизивным (от анг. incisive — острый, резкий, режущий) нейролептикам (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин), что косвенно свидетельствует о его высокой антипсихотической активности. Применение сульпирида в низких и средних дозах (ниже 600—800 мг в сутки[7]) приводит к преимущественной блокаде пресинаптических D-ауторецепторов[8] (D_2Short- и D_3-рецепторы [4]), усилению выброса дофамина в синаптическую щель и активации дофаминергической передачи. Клинически это проявляется антинегативным и дезингибирующим (ослабление тяжести негативной симптоматики), стимулирующим (активизация больных с астенией и депрессией) и антидепрессивным [67, 93] действием. Наличие этих эффектов приближает сульпирид к другим дезингибирующим нейролептикам (пимозид, пипотиазин), за тем исключением, что, в отличие от сульпирида, они не обладают антидепрессивной активностью.

Одновременно с представленными данными необходимо отметить, что механизм действия сульпирида изучен недостаточно. Например, до конца не ясна причина столь редкого развития при его приеме неврологических расстройств (около 13%[9] [58]), несмотря на высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам (схожий с галоперидо-

[2]Несмотря на широкое использование сульпирида в Европе, Японии и ЮАР, к сожалению, он не был одобрен для применения в странах Северной Америки (США и Канада).

[3]В настоящее время в России не зарегистрирован.

[4]Вералиприд широко использовался в некоторых европейских странах для лечения вазомоторных нарушений, возникающих в период менопаузы. В 2007 г. Европейское медицинское агентство (EMA) рекомендовало снять этот нейролептик с производства из-за невысокой эффективности и ряда побочных эффектов (неврологические расстройства, гиперпролактинемия и замедление сердечной проводимости). Несмотря на это, вералиприд до сих пор успешно применяется в Мексике [64].

[5]Ремоксиприд использовался для лечения шизофрении в ряде европейских стран в 90 гг. XX в. и был снят с производства из-за описания редких случаев (1/10 000) развития апластической анемии [61].

[6]Разделение бензамидов на антипсихотические и прокинетические средства несколько условно. Например, нейролептики сульпирид или левосульпирид обладают выраженным прокинетическим действием и используются в гастроэнтерологии, а некоторые прокинетические средства (метоклопрамид) обладают слабой психотропной активностью.

[7]Реже в качестве «пороговой» дозы сульпирида, разделяющей стимулирующее и антипсихотическое действие, называются дозы 150 мг в сутки [26] и 300 мг в сутки [19].

[8]В высоких дозах (выше 800 мг в сутки) сульпирид также блокирует D-ауторецепторы, однако стимуляция дофаминергической системы в этом случае полностью компенсируется блокадой постсинаптических D_2-рецепторов.

[9]При повышении дозы сульпирида до 2000 мг в сутки и выше или при наличии органического поражения головного мозга частота неврологических нарушений резко увеличивается.

лом) и отсутствие холинолитической активности[10]. Низкий риск неврологических нарушений при приеме сульпирида пытаются объяснить его избирательным действием на структуры мозга (незначительное воздействие на нигростриальный тракт дофаминергической системы [45]), компенсаторными механизмами, связанными со стимуляцией пресинаптических D-ауторецепторов и плохим проникновением сульпирида через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на распространенное мнение об избирательном влиянии сульпирида на дофаминергические структуры мозга (выраженное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной ее части и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте), причина подобной селективности действия не ясна. До конца не изучено значение блокады сульпиридом D_4-рецепторов [63], его влияния на γ-гидроксибутиратные рецепторы (GHB-рецепторы) [79, 89] и модулирующего действия на ГАМКергическую систему (за счет блокады пресинаптических D-рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах) [72]. Возможно, эти нейрохимические эффекты вносят вклад в антипсихотический эффект или способствуют ослаблению негативной симптоматики.

Наряду с центральным дофаминергическим действием большое значение имеет способность сульпирида блокировать дофаминовые D_2-рецепторы вегетативной нервной системы (преимущественно в желудочно-кишечном тракте). Периферическая антидофаминовая активность проявляется нормализацией моторики желудка, кишечника и желчного пузыря. Прокинетический эффект сульпирида выгодно дополняется его центральным противорвотным действием (вследствие блокады дофаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра головного мозга) и протективным влиянием на слизистую оболочку. Эти свойства позволяют применять сульпирид в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В отличие от многих нейролептиков сульпирид не взаимодействует с центральными и периферическими серотониновыми (НТ)[11], мускариновыми (М), гистаминовыми (Н) и адренергическими (α) рецепторами. Эта особенность объясняет редкость возникновения некоторых побочных эффектов, столь характерных для других нейролептиков (ортостатическая гипотензия, аритмии, сухость слизистых, запоры, задержка мочеиспускания, нарушение аккомодации, усиление аппетита и др.). По этой же причине сульпирид лишен седативного и снотворного действия, что ограничивает его применение при возбуждении и выраженной тревоге.

Большой интерес представляет сопоставление профиля нейрохимической активности сульпирида и одного из последних нейролептиков из группы бензамидов — амисульприда. Оно свидетельствует об идентичном влиянии обоих средств на различные нейромедиаторные системы головного мозга и, как следствие, схожести спектров и силы клинических эффектов [4, 10, 30, 31, 62]. Вероятно, на практике сульпирид и амисульприд взаимозаменяемы. Однако последнее предположение пока предварительно в связи с отсутствием исследований по сравнению сульпирида и амисульприда (в том числе проведенных с учетом принципов доказательной медицины). Сложившаяся ситуация парадоксальна с учетом наличия множества сравнительных исследований амисульприда и других нейролептиков (галоперидол, флупентиксол, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.). Таким образом, остается актуальным мнение, высказанное более 5 лет назад Е.В. Снедковым [44]: «материалов сравнительных исследований сульпирида и амисульприда в литературе обнаружить не удалось, а реальные различия между ними (кроме 8-кратной разницы в стоимости курсового лечения средними терапевтическими дозами[12]) представляются минимальными». С момента опубликования этих данных было проведено лишь единственное сравнительное исследование [83] эффективности сульпирида и амисульприда при лечении синдрома Жиль де ля Туретта.

Сочетание антипсихотического, стимулирующего и антидепрессивного эффектов определяет возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических заболеваний (шизофрения, аффективная патология, неврозы, болезни зависимости, тики и др.). «Мягкость» психотропного действия и благоприятное соматотропное влияние (хорошая переносимость, лечебное воздействие на некоторые соматические функции, отсутствие печеночного метаболизма) позволяют использовать сульпирид в общесоматической сети (гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, дерматология, неврология) для лечения психосоматических расстройств и психопатологической симптоматики, возникающей вследствие соматической патологии.

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при лечении шизофрении. В высоких дозах (выше 1000 мг в сутки) сульпирид обладает выраженным антипсихотическим действием (сопоставимым с инцизивным действием трифлуоперазина, галоперидола и зуклопентиксола [65, 68, 69, 78, 84]). Специфическое (избирательное) антипсихотическое действие высоких доз сульпирида направлено на галлюцинаторную и бредовую симптоматику [2, 51, 65, 82]. Эти данные определяют возможность применения сульпирида при шизофрении, проявляющейся расстройствами психотического уровня (шубообразная и рекуррентная формы, типичная форма непрерывной параноидной шизофрении). Однако необходимо признать, что недостаточность силы инцизивного действия, слабая выраженность седативного, антикататонического и антигебефренического эффектов не позволяют использовать сульпирид при шизофрении с

[10]Холинолитическая активность некоторых нейролептиков, например хлорпромазина, корригирует дефицит дофамина в нигростриальном тракте и ослабляет неврологические нарушения.

[11]В отличие от сульпирида производные бензамида с избирательным прокинетическим действием (метоклопрамид, цизаприд) обладают периферической серотонинергической активностью. Метоклопрамид отличается смешанным действием, блокируя дофаминовые и стимулируя серотониновые рецепторы желудочно-кишечного тракта. Цизаприд обладает избирательным серотонинергическим действием, стимулируя $5HT_3$ и $5HT_4$ рецепторы желудка и кишечника.

[12]Эта разница представляется еще более значимой при сравнении стоимости лечения амисульпридом и воспроизведенным отечественным препаратом сульпирид (ОАО «Органика»).

выраженным прогредиентным течением (злокачественные формы заболевания) и в случаях резкого психомоторного возбуждения.

В низких (менее 400 мг в сутки) и средних (400—800 мг в сутки) дозах сульпирид эффективен при лечении продуктивной симптоматики невротического регистра и негативных расстройств. Такой спектр психотропной активности определяет возможность применения сульпирида при вялотекущей и простой шизофрении, в период ремиссий шизофрении, протекающей приступообразно. При лечении этих форм заболевания сульпирид значительно ослабляет тяжесть обсессивно-фобической симптоматики, небредовой ипохондрии, соматопсихической и «дефектной» деперсонализации (в сочетании с антидепрессантами) и «псевдоастении» [16, 25, 37, 86]. Применение сульпирида может приводить к ослаблению тревоги в рамках различных симптомокомплексов в структуре шизофрении [37, 82], хотя некоторые авторы расценивают «анксиолитический» эффект сульпирида как следствие влияния терапии на другие продуктивные симптомы [51].

Особого обсуждения требует способность сульпирида ослаблять проявления депрессии у больных шизофренией. Наличие у сульпирида тимоаналептического действия было отмечено сразу после его введения в клиническую практику. В этой связи он выделяется в отдельную группу антипсихотических средств, обозначаемых «тимонейролептики». Среди показаний к применению сульпирида называются депрессивно-параноидный синдром при приступообразных формах шизофрении и субдепрессия при вялотекущей шизофрении [2]. Однако наличие у сульпирида избирательного антидепрессивного действия признается не всеми авторами. В.А. Точилов и А.Г. Протальская [51] указывают, что улучшение настроения может быть связано с ослаблением продуктивных расстройств, составляющих «ядро» синдрома, т.е. является вторичным эффектом. Предполагается также возможность погрешности высокой оценки силы антидепрессивного действия сульпирида из-за трудности разграничения депрессивной симптоматики и негативных расстройств.

В целом ряде исследований была выявлена высокая эффективность сульпирида при лечении негативных расстройств в структуре шизофрении. Особенно это относится к симптомам эмоционально-волевого снижения (пассивность, эмоциональная отгороженность). Показано, что терапия сульпиридом приводит к большему их ослаблению, чем лечение типичными нейролептиками [59, 70], а низкие дозы сульпирида эффективнее его средних доз [59, 88, 96]. Однако до сих пор не ясно, эффективен ли сульпирид в отношении первичных негативных (дефицитарных) расстройств, или активизация больных связана с ослаблением тяжести вторичной негативной симптоматики (ослабление депрессии или неврологических расстройств, вызванных предшествующим приемом других нейролептиков).

Сульпирид применяется для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией. Традиционно для этого используется нейролептик клозапин, однако его эффективность ограничена. Наблюдаются случаи, при которых даже длительная терапия высокими дозами клозапина не приносит ожидаемого эффекта. В ряде исследований показано, что применение у таких пациентов комбинации клозапина и производных бензамида (сульпирид или амисульприд) более эффективно, чем монотерапия клозапином [60, 94, 98]. Высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что мощная антидофаминергическая активность сульпирида восполняет слабое влияние на дофаминовую систему клозапина [75]. Одновременно сочетание сульпирида и клозапина ослабляет гиперсаливацию, вызванную приемом клозапина.

Несмотря на широко распространенное мнение о высокой эффективности сульпирида при лечении шизофрении, необходимо остановиться на спорности некоторых вопросов. Важно отметить немногочисленность слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности сульпирида. I. Omori и J. Wang [87] обнаружили всего 2 строго спланированных исследования. Обобщение их результатов не позволяет определенно судить о превосходстве сульпирида над плацебо. Данные систематического Кокрейновского обзора, проведенного с учетом принципов доказательной медицины, свидетельствуют об отсутствии неоспоримых доказательств различия эффективности сульпирида и других нейролептиков при лечении продуктивных и негативных расстройств [95]. В некоторых исследованиях [65, 68, 69, 84] было отмечено равное ослабление продуктивных расстройств при применении сульпирида и высокопотентных типичных нейролептиков (галоперидол, трифлуоперазин). В других работах [59, 70, 99] была установлена равная эффективность сульпирида и низкопотентных типичных антипсихотических средств (хлорпромазин).

Наличие у сульпирида тимоаналептического эффекта определяет возможность его использования для лечения аффективных расстройств. Сочетание в спектре активности сульпирида тимоаналептических и антипсихотических свойств позволяет одновременно ослабить проявления классической депрессивной триады и «дополнительных» продуктивных расстройств, сопровождающих пониженное настроение (навязчивости, ипохондрия, деперсонализация, тревога и др.).

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при терапии эндогенных и реактивных депрессий. Отмечается даже, что его эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов. Однако более широко распространено мнение, что антидепрессивный эффект сульпирида не столь выражен. Его применение наиболее полезно при депрессиях легкой и средней тяжести: маскированных депрессиях, субдепрессиях при биполярном расстройстве, дистимиях, инволюционных и сосудистых субдепрессиях [15, 51, 91]. Сульпирид малоэффективен при тяжелых депрессиях в рамках маниакально-депрессивного психоза (биполярное расстройство). В этих случаях ослабление психопатологических расстройств наблюдается в меньшей степени, чем при лечении амитриптилином [97], хотя комбинация антидепрессантов с сульпиридом может способствовать преодолению терапевтической резистентности [51].

Накопленные данные свидетельствуют о различии эффективности сульпирида при разных вариантах депрессивного синдрома. Наибольшее улучшение состояния наблюдается у больных апатическими, астеническими и тревожными депрессиями [32, 51]. В этих случаях эффективность терапии определяется выгодным сочетанием в спектре действия сульпирида антидепрессивного, активирующего и анксиолитического эффектов. По мнению

А.Б. Смулевича [39, 40], сульпирид эффективен при депрессии с идеаторным возбуждением (в комбинации с антидепрессантами). Двухкомпонентность действия сульпирида имеет значение при дифференцированной терапии апатических (адинамических, астенических) или тревожных депрессий.

Традиции отечественной психиатрии не предполагают применение сульпирида в качестве монотерапии депрессий. Обычно он используется в комбинации с антидепрессантами для потенцирования или расширения спектра их психотропной активности. По некоторым данным, комбинация ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин) и сульпирида способствует быстрому наступлению терапевтического эффекта, гармонизации антидепрессивного и усилению вегетостабилизирующего действия, уменьшению тяжести «серотониновых» побочных эффектов, предотвращению развития терапевтической резистентности [47, 101]. Есть сообщения [35, 43] о пользе сочетания тианептина и сульпирида при легких эндогенных депрессиях, субдепрессиях, развивающихся на фоне соматических заболеваний, при соматизированной депрессии. А.Б. Смулевич [37] рекомендует использовать комбинацию антидепрессантов и сульпирида при депрессии с ипохондрическими идеями, бредом ревности. Сульпирид также применяется для коррекции патохарактерологических нарушений, развивающихся при длительном течении некоторых реактивных депрессий (сверхценные образования в виде идеализации объекта утраты, «одержимости скорбью», «борьбы за справедливое наказание виновников несчастья») [17].

Вскоре после введения сульпирида в клиническую практику появились данные об его эффективности при пограничных психических расстройствах. В наши дни сульпирид широко используется для лечения психосоматических заболеваний и психических расстройств невротического регистра, сопровождающих соматическую патологию. По мнению Е.В. Снедкова [44], «безошибочными предикторами высокой эффективности» сульпирида и других замещенных бензамидов являются «астенический фон, анергическая депрессия, адинамия, картины растерянности и астенической спутанности, бледность лица, «мраморные» ладони, тенденция к брадикардии, аритмии и гипотонии». Несмотря на то, что представленное описание довольно размыто, лишено нозологической принадлежности и неполно, оно подчеркивает направленность действия сульпирида на расстройства невротического уровня и связанные с ними вегетативные нарушения. Некоторые авторы [48] называют сульпирид «непревзойденным препаратом» при лечении патологии этого круга. Показано [81, 85, 100], что эффективность сульпирида у таких больных сопоставима или даже превосходит эффективность транквилизаторов и некоторых нейролептиков.

Механизм действия сульпирида при лечении различных психосоматических заболеваний является предметом дискуссии. Вероятно, он влияет на патогенез этих расстройств благодаря своей психотропной активности (ослабление тревоги, улучшение настроения, снижение восприимчивости к стрессам) и лечебным периферическим эффектам на внутренние органы. Высказано также мнение [23], что эффективность сульпирида связана с улучшением взаимодействия между полушариями головного мозга и ослаблением алекситимии[13].

Наиболее часто сульпирид применяется для лечения психосоматических заболеваний, проявляющихся нарушениями функции желудочно-кишечного тракта. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки используется выгодное сочетание его психотропных и прокинетических свойств. Центральным механизмом действия сульпирида считается ослабление восприимчивости к внешним стрессовым факторам [12], играющее важную роль в развитии язвенной болезни. Одновременно сульпирид оказывает прямое влияние на желудочно-кишечный тракт. Он способствует усилению выработки слизи в желудке, улучшает кровоснабжение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабляет явления гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксов [50, 103, 104]. Высказано предположение (нуждающееся, однако, в подтверждении), что эффективность сульпирида при язвенной болезни связана с усилением выработки соматотропного гормона в гипофизе, который усиливает репарацию слизистой желудочно-кишечного тракта вследствие анаболических свойств [48]. Эффективность сульпирида при язвенной болезни подтверждена в целом ряде открытых и слепых исследований (обычно в комплексной терапии с антацидами, блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов и другими средствами).

Сульпирид широко используется для лечения синдрома раздраженной толстой кишки. По оценкам психиатров, его эффективность высока и превосходит эффективность стандартной терапии, назначаемой интернистами. Благодаря психотропному, прокинетическому и противорвотному эффектам применение сульпирида снижает тяжесть психопатологической симптоматики, являющейся причиной или следствием соматической дисфункции (неврозы, расстройства личности, в т.ч. ипохондрическое развитие, депрессия, вялотекущая шизофрения), улучшает функцию желудочно-кишечного тракта, ослабляет болевые ощущения [18, 22, 38]. Сульпирид может использоваться в качестве монотерапии более чем у половины больных (без дополнительного назначения лекарственных средств) [21]. Гастроэнтерологи, придающие большое значение в развитии синдрома раздраженной толстой кишки соматическим и бактериальным факторам, активно используют сульпирид в составе комплексной терапии (в сочетании со спазмолитиками, анальгетиками, антибактериальными средствами, пробиотиками и другими препаратами) [8, 28].

Продемонстрирована высокая эффективность сульпирида (превосходящая эффективность галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и депрессии у больных ишемической болезнью сердца (в т.ч. инфарктом миокарда), гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом, кожными[14] и неврологическими заболеваниями [1, 6, 13, 27, 41, 42, 49, 66]. Сульпирид эффективен при ипохондрическом развитии личности (невротическая ипохон-

[13]Некоторые авторы рассматривают алекситимию в качестве фактора риска развития психосоматических заболеваний. Одна из гипотез формирования алекситимии предполагает наличие у алекситимиков «функциональной комиссуротомии», т.е. нарушения взаимосвязи полушарий головного мозга [74]. Другие исследователи [5] называют это предположение «спекулятивным».

[14]В литературе есть единичные наблюдения эффективности сульпирида при дерматозойном бреде [76].

дрия), формирующемся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у больных, перенесших операцию на сердце [36]. Неоспоримым преимуществом сульпирида у таких больных является отсутствие влияния на уровень артериального давления и сердечную проводимость.

При классических формах неврозов сульпирид применяется не столь часто, как при психосоматической патологии, поскольку в этих случаях используются методы большей патогенетической направленности (психотерапия, транквилизаторы, серотонинергические антидепрессанты). Обычно сульпирид применяется для ослабления тревоги, например, при генерализованном тревожном и паническом расстройствах [56]. Однако, по мнению В.А. Точилова и А.Г. Протальской [51], сульпирид эффективен лишь при тревоге в структуре астенического симптомокомплекса и малоэффективен при тревожно-обсессивных расстройствах. «Тропность» сульпирида к астеническому симптомокомплексу позволяет применять его в низких дозах при астенической психопатии [32]. Есть сообщения об эффективности сульпирида при лечении нервной анорексии [102] и некоторых форм импотенции у мужчин, сопровождающихся «неврозом ожидания» [32]. Однако в последнем случае необходимо учитывать высокий риск развития при приеме сульпирида гиперпролактинемии, являющейся причиной сексуальных нарушений.

Особый интерес вызывает эффективность сульпирида при лечении детей с синдромом Жиль де ля Туретта и хроническими моторными или голосовыми тиками [73]. Некоторые авторы [33] относят сульпирид (наряду с метоклопрамидом, тиапридом, пимозидом и пипотиазином) к наиболее эффективным и безопасным средствам для лечения этих расстройств. Монотерапия сульпиридом приводит к ослаблению тиков примерно в 50% случаев. К преимуществам сульпирида при применении у детей относится низкий риск повышения массы тела и развития неврологических расстройств.

Широкий спектр психотропной активности и хорошая переносимость сульпирида позволяют применять его при болезнях зависимости. Сульпирид назначается в период абстиненции при алкоголизме и опиоидной наркомании (в сочетании с другими лекарственными средствами) [3, 19]. В этом случае используется его способность ослаблять патологическое влечение к психоактивному веществу, поведенческие, аффективные, вегетативные и болевые проявления синдрома отмены. Активирующее и антидепрессивное действие определяют возможность применения сульпирида при апатических депрессиях в структуре абстинентного синдрома эфедрон-первитиновой наркомании [20, 34]. Сульпирид используется для ослабления тревоги и дисфории в постабстинентном периоде и в период ремиссии опиоидной наркомании и наркомании, вызванной сочетанным злоупотреблением опиатов и психостимуляторов [20, 46]. Важными свойствами сульпирида при лечении болезней зависимости являются отсутствие холинолитического и адренолитического действия (низкий риск декомпенсации сердечно-сосудистой патологии и развития фармакогенных психозов) и незначительное влияние на печеночный метаболизм (безопасность применения при патологии печени).

Представленные данные свидетельствуют об уникальности нейрохимической и клинической активности сульпирида, его значительных преимуществах перед большинством других антипсихотических средств. Отличия сульпирида от других нейролептиков заключаются в особом профиле нейрохимического действия, широком спектре психотропных эффектов и благоприятной соматотропной активности. Перечисленные особенности определяют возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических расстройств (шизофрения, эндогенные и реактивные депрессии, психосоматические заболевания, неврозы, расстройства личности, психические расстройства при соматических заболеваниях, болезни зависимости, тики и др.) и ряда соматических заболеваний. Безусловно, терапию сульпиридом нельзя воспринимать как панацею от психической патологии. Его назначение должно проводиться строго дифференцированно с учетом клинических особенностей состояния больного. Большое значение сульпирида в психофармакотерапии психических расстройств доказывается его почти полувековым использованием в клинической практике и стремлением к созданию новых средств с близкой нейрохимической и терапевтической активностью (амисульприд).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абсеитова С.Р.* Сравнительная эффективность различных вариантов психофармакотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами. Психические расстройства в общей медицине 2009; 4: 26—29.
2. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психически больных. М: Медицина 1988; 528.
3. *Агишев В.Г., Шаламайко Г.М., Кондратьева Н.А. и др.* Клиническая эффективность препарата эглек (сульпирид) при лечении психических расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия 2005; 7: 5: 284—286.
4. *Балдессарини Р.Дж., Тарези Ф.И.* Медикаментозное лечение психозов и маний. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М: Практика 2006; 382—411.
5. *Бройтигам В., Кристиан П., Рад М.* Психосоматическая медицина: Краткий учебник. М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА 1999; 376.
6. *Вейн А.М., Авруцкий М.Я.* Боль и обезболивание. М: Медицина 1997; 280.
7. *Вельтищев Д.Ю.* Многоликий эглонил. Рус мед журн 2001; 9: 25: 1197—1201.
8. *Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом. Consilium Medicum 2000; 2: 7: 305—307.
9. *Данилов Д.С.* Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М: Миклош 2010; 320.
10. *Данилов Д.С.* Сульпирид: применение в психиатрии и соматической медицине. Томск: Изд-во «Иван Федоров» 2011; 60.
11. *Данилов Д.С.* Атипичный нейролептик клозапин (азалептин): спектр терапевтических эффектов и повторная оценка эффективности при лечении шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия 2011; 21: 4: 58—63.
12. *Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др.* Эффективность применения сульпирида в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения (обзор литературы и собственные исследования). Сучасна гастроентерологія 2002; 3: 69—76.
13. *Дороженок И.Ю., Терентьева М.А.* Терапия тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической клинике: опыт применения эглека (сульпирид). Психиатрия и психофармакотерапия 2005; 7: 3: 152—154.

14. *Дробижев М.Ю. Мухин А.А.* Флупентиксол — назад в будущее. Еще один атипичный нейролептик? Психиатрия и психофармакотерапия 2003; 5: 1: 35—37.
15. *Дробижев М.Ю.* Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования. Психиатрия и психофармакотерапия 2004; 6: 4: 173—179.
16. *Дубницкая Э.Б., Андрющенко А.В.* Психотропная активность эглонила при терапии вялотекущей ипохондрической шизофрении. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (ред. А.Б. Смулевича). М: МЗ РФ — НЦПЗ РАМН 1999; 261—263.
17. *Дубницкая Э.Б.* К вопросу адекватной терапии затяжных реактивных депрессий (введение в проблему). Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 4: 102—104.
18. *Есаулов В.И.* О пограничных психических расстройствах у больных с синдромом раздраженной толстой кишки и методах их лечения. Современные клинические проблемы в неврологии и психоневрологии (сборник научных трудов). Ставрополь: СГМА 2007; 148—152.
19. *Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И. и др.* Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании. Психиатрия и психофармакотерапия 2001; 3: 3: 91—93.
20. *Иванец Н.Н., Винникова М.А., Рохлина М.Л.* Терапия зависимости от опиоидов. В кн.: Руководство по наркологии (ред. Н.Н. Иванец). М: Мед информ агентство 2008; 557—566.
21. *Иванов С.В.* Синдром раздраженной толстой кишки. Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 2: 45—49.
22. *Иванов С.В.* Лечение органных неврозов. Психиатрия и психофармакотерапия 2002; 4: 5: 24—27.
23. *Калинин В.В.* Парадоксы эглонила — атипичного нейролептика биполярного действия. Психиатрия и психофармакотерапия 2001; 3: 6: 207—209.
24. *Калинин В.В.* Сонапакс (тиоридазин): новый взгляд на свойства препарата. Психиатрия и психофармакотерапия 2008; 10: 6: 39—41.
25. *Колюцкая Е.В., Стась С.Ю.* Отчет о клиническом исследовании препарата эглек (сульпирид) в комплексной терапии обсессивно-компульсивных расстройств. В кн.: Эглек (сульпирид). М: Мастерлек 2005; 1—4.
26. *Костюкова Е.Г.* Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Социальная и клиническая психиатрия 2001; 11: 2: 97—101.
27. *Львов А.Н.* Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2001; 25.
28. *Маев И.В., Черемушкин С.В.* Психосоциальные факторы в развитии синдрома раздраженного кишечника: возможности терапии. Consilium Medicum 2006; 8: 7: 34—42.
29. *Мазаева Н.А.* Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет). Психиатрия и психофармакотерапия 2006; 8: 5: 4—11.
30. *Мосолов С.Н.* Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов. Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 3: Приложение: 3—6.
31. *Мосолов С.Н.* Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскояз. издания Мосолов С.Н.). London, New York.: Taylor & Francis 2004; 14—49.
32. *Овсянников С.А.* Сульпирид — атипичный нейролептик широкого спектра действия. Психиатрия и психофармакотерапия 2003; 5: 2: 72—73.
33. *Пушков В.В., Кравченко И.В.* Клиническая динамика и терапия болезни Туретта у детей. Обозрение психиатрии и медицинской психологии 2007; 3: 17—18.
34. *Пятницкая И.П.* Наркомании. М: Медицина 1994; 544.
35. *Ромасенко Л.В., Артюхова М.Г., Абрамова И.В. и др.* Применение коаксила при лечении депрессивных расстройств в общей медицинской практике. Рос психиат журн 2008; 4: 85—89.
36. *Самушия М.А., Вечеринина К.О.* Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия). Психиатрия и психофармакотерапия 2005; 7: 4: 214—217.
37. *Смулевич А.Б.* Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. М: Медицина 1987; 240.
38. *Смулевич А.Б., Иванов С.В.* Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты эглонила (сульпирида). Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 3: 112—114.
39. *Смулевич А.Б.* Депрессии в общей медицине. М: Мед информ агент 2001; 256.
40. *Смулевич А.Б.* Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. Психиатрия и психофармакотерапия 2001; 3: 3: Приложение: 3—7.
41. *Смулевич А.Б., Ильина Н.А., Батурин К.А.* Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата просульпин. Психиатрия и психофармакотерапия 2004; 6: 3: 128—130.
42. *Смулевич А.Б.* Психические расстройства в дерматологической клинике. Психические расстройства в общей медицине 2006; 1: 1: 4—9.
43. *Смулевич А.Б., Иванов С.В.* Коаксил (тианептин) в терапии непсихотических депрессий у пациентов психиатрического стационара. Психиатрия и психофармакотерапия 2006; 8: 3: 10—15.
44. *Снедков Е.В.* Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем. Психиатрия и психофармакотерапия 2006; 8: 4: 45—50.
45. *Стал С.М.* Новые достижение в терапии шизофрении. В кн.: Шизофрения. Изучение спектра психозов. Под ред. Р.Дж. Анцил, С. Холидей, Дж. Хиггенботам. М: Медицина 2001; 154—170.
46. *Стрелец Н.В.* Клиника и лечение полинаркомании. В кн.: Лекции по наркологии (Под ред. Н.Н. Иванец). М: Нолидж 2000; 271—282.
47. *Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С.* Сульпирид как адъювантное средство в лечении больных с депрессией. Архів психіатрії 2003; 9: 3: 89—92.
48. *Сыропятов О.Г. Дзеружинская Н.А., Астафуров Л.А.* Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии. Нейронауки (международный научно-практический журнал) 2005; 1: 1: 12—16.
49. *Терентьева М.А., Фрагина А.В.* Психопатологические аспекты патомимии (на модели невротических экскориаций). Психиатрия и психофармакотерапия 2002; 4: 4: 160—162.
50. *Тополянский В.Д.* Дуоденальная язва: психосоматическая природа и психофармакотерапия. Независимый психиатрический журнал 1998; IV: 44—48.
51. *Точилов В.А., Протальская А.Г.* Нейролептики — производные бензамидов в психиатрической практике. Социальная и клиническая психиатрия 1998; 8: 3: 137—145.
52. *Точилов В.А., Кушнир О.Н.* Клозапин — первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2010; 3: 8—10.
53. *Точилов В.А., Кушнир О.Н.* Клозапин — первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 2. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2011; 1: 9—13.
54. *Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н.* Эффективность сульпирида при лечении непсихотических расстройств в рамках шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия 2011; 13: 1: 28—31.
55. *Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г.* Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов. Журн неврол и психиат 2006; 106: 9: 64—70.
56. *Ястребов Д.В., Чеберда О.А., Костычева Е.А.* Эффективность препарата эглек (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы. Психиатрия и психофармакотерапия 2005; 7: 4: 200—206.
57. *Ahmer S., Arya P., Anderson D. et al.* Conflict of interest in psychiatry. Psychiatric Bulletin 2005; 29: 302—304.
58. *Alberts J., François F., Josserand F.* Study of side-effects reported in patients under Dogmatil (article in French). Semaine des Hopitaux 1985; 85: 1351—1357.
59. *Alfredsson G., Härnryd C., Wiesel F.A.* Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients — relationship to drug concentrations. Psychopharmacology (Berl) 1985; 85: 1: 8—13.
60. *Assion H.J., Reinbold H., Lemanski S. et al.* Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmacopsychiatry 2008; 41: 1: 24—28.
61. *Ayd F.J.* Aplastic anemia associated with remoxipride. International Drug Therapy Newsletter 1994; 29: 3.

62. *Bazire S.* Psychotropic Drug Directory 2003/04: The professional's pocket handbook and aide memoire. UK: Fivepin Publishing 2003; 416.
63. *Caley C.F., Weber S.S.* Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. Annals Pharmacotherapy 1995; 29: 2: 152—160.
64. *Carranza-Lira S.* Actual status of veralipride use. Clinical Interventions Aging 2010; 5: 271—276.
65. *Cassano G.B., Castrogiovanni P., Conti L. et al.* Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental 1975; 17: 2: 189—201.
66. *De Maio D., Valzelli L., Scieghi G.* Sulpiride and headache syndromes. Psychiatria Clinica (Basel) 1979; 12: 4: 202—208.
67. *Drago F., Arezzi A., Virzì A.* Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. European Neuropsychopharmacology 2000; 10: 6: 437—442.
68. *Edwards J.G., Alexander J.R., Alexander M.S. et al.* Controlled trial of sulpiride in chronic schizophrenic patients. British Journal Psychiatry 1980; 137: 522—529.
69. *Gerlach J., Behnke K., Heltberg J. et al.* Sulpiride and haloperidol in schizophrenia: a double-blind cross-over study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations. British Journal Psychiatry 1985; 147: 283—288.
70. *Härnryd C., Bjerkenstedt L., Björk K. et al.* Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients: a double-blind comparison with chlorpromazine. Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl) 1984; 311: 7—30.
71. *Heres S., Davis J., Maino K. et al.* Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. American Journal Psyhiatry 2006; 163: 2: 185—194.
72. *Herrera-Marschitz M., Stahle L., Tossman U. et al.* Behavioural and biochemical studies with the benzamide sulpiride in rats. Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl) 1984; 311: 147—162.
73. *Ho C.S., Chen H.J., Chiu N.C. et al.* Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. Journal Formosan Medical Association 2009; 108: 10: 788—793.
74. *Hoppe K.D., Bogen J.E.* Alexithymia in twelve commissurotomized patients. Psychotherapy and Psychosomatics 1977; 28: 1—4: 148—155.
75. *Kerwin R.W., Bolonna A.* Management of clozapine-resistant schizophrenia. Advances in Psychiatric Treatment 2005; 11: 101—106.
76. *Lepping P., Russel I., Freudenmann R.W.* Antipsychotic treatment of primary delusional parasitosis: systematic review. British Journal Psychiatry 2007; 191: 198—205.
77. *Lewis S., Lieberman J.* CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? British Journal of Psychiatry 2008; 192: 3: 161—163.
78. *Mahadevan K., Gadhvi H.M., Suri A.K. et al.* A multicentre comparison of oral zuclopenthixol dihydrochloride and oral sulpiride in the treatment of acute schizophrenia. British Journal Clinical Research 1991; 2: 13—20.
79. *Maitre M., Ratomponirina C., Gobaille S. et al.* Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. European Journal Pharmacology 1994; 256: 2: 211—214.
80. *Mauri M.C., Bravin S., Bitetto A. et al.* A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. Drug Safety 1996; 14: 5: 288—298.
81. *Meyers C., Vranckx C., Elgen K.* Psychosomatic disorders in general practice: comparison of treatment with flupentixol, diazepam and sulpiride. Pharmacotherapeutica 1985; 4: 4: 244—250.
82. *Mielke D.H., Gallant D.M., Riniger J.J. et al.* Sulpiride: evaluation of antipsychotic activity in schizophrenic patients. Diseases of the Nervous System 1977; 38: 569—571.
83. *Müller-Vahl K.R.* The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome (article in German). Nervenarzt 2007; 78: 3: 264, 266—268, 270—271.
84. *Munk-Andersen E., Behnke K., Heltberg J. et al.* Sulpiride versus haloperidol, a clinical trial in schizophrenia. A preliminary report. Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl) 1984; 311: 31—41.
85. Nishida K., Namba T., Kato G. et al. A comparison of a new tranquilliser sulpiride and oxazolam on psychosomatic diseases, neurosis and masked depression using double-blind method (article in Japanese). Journal Medical Society Toho University 1974; 21: 267—278.
86. *Nishikawa T., Tanaka M., Tsuda A. et al.* Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of timiperone and sulpiride. Biological Psychiatry 1989; 25: 7: 861—866.
87. *Omori I.M., Wang J.* Sulpiride versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 2.
88. *Petit M., Zann M., Lesieur P. et al.* The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. British Journal Psychiatry 1987; 150: 270—271.
89. *Ratomponirina Ch., Gobaille S., Hodé Y. et al.* Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates γ-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells. European Journal Pharmacology 1998; 346: 2—3: 331—337.
90. *Rich T.D.* Sulpiride: assessment of a pharmacologically and chemically distinct neuroleptic. Medical Hypotheses 1984; 14: 1: 69—81.
91. *Rüther E., Degner D., Munzel U. et al.* Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. Pharmacopsychiatry 1999; 32: 4: 127—135.
92. *Rzewuska M.* Sulpiride: the best known atypical, safe neuroleptic drug. Review of literature (article in Polish). Psychiatria Polska 1998; 32: 5: 655—666.
93. *Serra G., Forgione A., D'Aquila P.S. et al.* Possible mechanism of antidepressant effect of L-sulpiride. Clinical Neuropharmacology 1990; 13: Suppl 1: 76—83.
94. *Shiloh R., Zemishlany Z., Aizenberg D. et al.* Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. British Journal Psychiatry 1997; 171: 569—573.
95. *Soares B., Fenton M., Chue P.* Sulpiride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999; Issue 1.
96. *Soni S.D., Mallik A., Schiff A.* Sulpiride in negative schizophrenia: A placebo-controlled double-blind assessment. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 1990; 5: 3: 233—238.
97. *Standish-Barry H.M., Bouras N., Bridges P.K. et al.* A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. Psychopharmacology (Berl) 1983; 81: 3: 258—260.
98. *Stubbs J.H., Haw C.M., Staley C.J. et al.* Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. Acta Psychiatrica Scandinavica 2000; 102: 5: 390—393.
99. *Toru M., Shimazono Y., Miyasaka M. et al.* A double-blind comparison of sulpiride with chlorpromazine in chronic schizophrenia. Journal Clinical Pharmacology and New Drugs 1972; 12: 5: 221—229.
100. *Toru M., Moriya H., Yamamoto K. et al.* A double-blind comparison of sulpiride with chlordiazepoxide in neurosis. Folia Psychiatrica Neurologica Japonica 1976; 30: 2: 153—164.
101. *Uchida H., Takeuchi H., Suzuki T. et al.* Combined treatment with sulpiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder. Journal Clinical Psychopharmacology 2005; 25: 6: 545—551.
102. *Vandereycken W.* Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: A double-blind placebo-controlled study with sulpiride. British Journal Psychiatry 1984; 144: 288—292.
103. *Wada T.* Peptic ulcer and gastric mucus secretion. Proc 6th Congress New Drug Treatment. Osaka: Fujisawa Pharmaceutical Co 1969; 88—95.
104. *Zeniba T., Fujii K., Fujii Y. et al.* Effect of Dogmathyl (sulpiride) on gastric movement and gastrin mucosal blood flow. Proc 5th Congress New Drug Treatment. Osaka: Fujisawa Pharmaceutical Co 1968; 48—59.