

Атипичный нейролептик сульпирид: спектр эффектов и возможности использования в клинической практике

Д.С.Данилов

Клиника психиатрии им. С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Резюме. Представленная статья составлена в виде аналитического обзора обширного литературного материала, посвященного применению атипичного нейролептика сульпирида при лечении психических расстройств. Она открывается исторической справкой о развитии психофармакологии антипсихотических средств с основным акцентом на истории введения в клиническую практику сульпирида. Приводится общая характеристика лекарственных средств – производных бензамиды. Подробно обсуждаются нейрехимический механизм действия сульпирида и его отличия от механизма действия других нейролептиков. Основная часть статьи посвящена критическому анализу эффективности сульпирида (в качестве моно- и комбинированной терапии) при лечении шизофрении, аффективных расстройств, неврозов, психосоматических заболеваний, болезней зависимости и другой психической патологии.

Ключевые слова: сульпирид, антипсихотические средства, бензамиды, история создания, механизм действия, спектр клинических эффектов, психические расстройства.

An atypical neuroleptic sulphiride: a spectrum of effects and potentials of its usage in clinical practice

D.S.Danilov

S.S.Korsakov Clinics of Psychiatrics, University Clinical Hospital Three;
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. The present article is formed as a analytical review of numerous literary data, dedicated to usage of an atypical neuroleptic sulphiride in treating of mental disorders. It is opened with a historical reference to the development of psychopharmacology of anti-psychotics with a basic accent to a story of sulphiride introduction into clinical practice. Drugs – benzamide derivatives – are described. A neurochemical mechanism of sulphiride action and its differences from the action of other neuroleptics is discussed in detail. The main part of the article is dedicated to a critical analysis of sulphiride efficiency (as a mono- and combined therapy) in treating of schizophrenia, affective disorders, neuroses, psychosomatic diseases, dependence diseases and another mental pathology.

Key words: sulphiride, antipsychotics, benzamides, a story of creation, mechanism of action, a spectrum of clinical effects, mental disorders.

В числе значимых для психиатрии XX в. событий революционным стало создание психофармакологических препаратов, а среди них антипсихотических средств. Синтез хлорпромазина и описания его терапевтических эффектов в 1950–1952 гг. положили начало «нейролептической эре» с чередой событий, значение которых трудно переоценить (табл. 1). Появление первых нейролептиков (производные фенотиазина), создание их высокопотентных представителей (бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины), синтез клозапина (средство с наибольшей антипсихотической активностью) и «клозапиноподобных» атипичных антипсихотических средств (достижение лучшей переносимости лечения), введение в практику пролонгированных форм нейролептиков (снижение риска прекращения лечения в амбулаторных условиях) кардинально изменило судьбу многих больных и их семей. Одним из значимых событий в истории нейролептиков стало появление сульпирида, механизм действия и профиль клинической активности которого столь уникальны, что заслуживают отдельного описания.

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 психот-

ропные эффекты этого нейролептика, а A.Cornet и соавт. представили данные о его эффективности при пептической язве. 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 продолжении клинических исследований и регулярной публикации замечательных обзоров [6, 12, 22, 27, 45, 68, 78, 80].

Создание сульпирида стало новым этапом в развитии психофармакологии и терапии психических расстройств. Уже первые исследования показали его выгодные отличия от нейролептиков, доступных для применения в 60-е годы XX в. (фенотиазины, бутирофеноны, тioxсантены). 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 «тимо-нейролептик». Столь же примечательным для нейролептиков 60-х годов XX в. стало отсутствие у сульпирида выраженного влияния на неврологическую сферу. Вскоре сульпирид был отнесен к группе атипичных антипсихотических средств¹ (наряду с клозапином, введенным в клини-

¹В настоящее время «атипичность» сульпирида является предметом дискуссии из-за отсутствия неопровержимых доказательств его влияния на дефицитарную симптоматику [20]. Однако необходимо помнить, что эти доказательства также отсутствуют в отношении других атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.) [9].

Таблица 1. Наиболее значимые периоды истории антипсихотических средств

Дата	Событие
700 г. до н.э. – начало XX в.	Эмпирическое установление антипсихотической активности и седативного действия корней раувольфии змеиной (<i>Rauwolfia Serpentina</i>) и ее применение для лечения душевных расстройств в древней Индии. Публикация первого сообщения об использовании раувольфии змеиной для лечения психических расстройств индийскими психиатрами G.Sen и K.Bose в 1931 г.
1883 г.	Синтез фенотиазинового ядра A.Bernthsen в Европе
1930–1940 гг. и позднее	Применение первых производных фенотиазина в качестве противоглистных (фенотиазин), противоаллергических (фенетазин, прометазин) и антипаркинсонических (диазепин) средств
1940–1950 гг.	Выявление у производных фенотиазина (прометазин) седативного эффекта и попытки P.Guiraud, G.Daumezon и L.Cassan использования прометазина для ослабления возбуждения у психически больных во Франции
1950–1954 гг.	Синтез хлорпромазина во Франции P.Charpentier в 1950 г. Первые описания его эффективности при психических расстройствах во Франции J.Paraire, J.Sigwald, J.Delay, P.Deniker и J.Harl, в Канаде H.Lehman, G.Hanrahan, в США N.Winkelman и в СССР*
1955 г.	Использование термина «нейролептик» J.Delay и P.Deniker применительно к хлорпромазину и резерпину (алкалоид раувольфии, выделенный в 1952 г.) на заседании Французской национальной академии медицины. В США используется термин «большие транквилизаторы». Позднее предпочтение будет отдано термину «антипсихотические средства»
1958–1960 гг.	Создание галоперидола в Бельгии P.Janssen в лаборатории компании Janssen Pharmaceutica и введение в практику бутирофенонов – нейролептиков с мощным антипсихотическим эффектом. Для описания спектра действия галоперидола (высокая эффективность в сочетании с выраженными острыми неврологическими расстройствами) используется термин «химический шок» (по аналогии с «инсулиновыми шоками» и «электрошоковой терапией»)
1960 г.	Проведенное J.Casey, I.Bennett, C.Lindley и соавт. в США первое двойное слепое сравнительное исследование доказало высокую эффективность хлорпромазина (сравнение с прометазин, фенотиазином и плацебо)
1962–1963 гг.	Установление влияния нейролептиков на обмен дофамина и норадреналина A.Carlssoon и M.Lindqvist в Швеции и зарождение дофаминергической теории шизофрении
Начало 60-х годов XX в.	Создание первых классификаций нейролептиков в зависимости от их клинических эффектов (седативные/антигаллюцинаторные/дезингибирующие; седативные/инцизивные)
2-я половина 60-х годов XX в.	Разработка и введение в практику первых представителей парентеральных пролонгированных форм нейролептиков с целью оптимизации поддерживающей терапии (флуфеназин-деканат, флуфеназин-энтанат, перфеназин-энтанат, флупентиксол-деканат, флуспирилен)
1966–1970 гг.	Первые описания использования клозапина для лечения психических заболеваний в Австрии H.Gross и E.Langner и Германии D.Bente и соавт. Выявление отсутствия в спектре действия клозапина влияния на неврологическую сферу. Разрушение представления об обязательном наличии у нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождение представления об атипичности действия некоторых их представителей. Отнесение клозапина к седативным нейролептикам (наряду с хлорпромазином и левомепромазином)
1967–1969 гг.	Расширение арсенала атипичных нейролептиков за счет введения в практику сульпирида во Франции (лаборатория Dela-grange). Первые описания L.Justin-Besançon, P.Borenstein, A.Cornet его психотропной и соматотропной активности. Появление представления о двухфазном действии (дезингибирующий эффект в низких дозах и антипсихотическое действие в высоких дозах) сульпирида и некоторых других нейролептиков (пимозид, пипотиазин)
1971–1975 г.	Использование термина «атипичный нейролептик» применительно к клозапину J.Angst и A.Hippius и последующее объединение в группу атипичных нейролептиков клозапина и сульпирида** в работах B.Costall и других авторов
1975 г.	Ограничение широкого применения клозапина из-за описания J.Idanpaan-Heikkila и другими исследователями случаев развития при его применении агранулоцитоза (особенно в Финляндии)
1988 г.	Публикация J.Kane в США данных о большей эффективности клозапина по сравнению с другими нейролептиками при лечении продуктивных и негативных расстройств. Повторное введение клозапина в клиническую практику с начала 90-х годов
Конец 80-х годов XX в. – настоящее время	Поиск «клозапиноподобных» атипичных нейролептиков с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Создание и введение в клиническую практику рисперидона в 1988–1993 гг., оланзапина в 1992–1996 гг., кветиапина в 1992–1997 гг., сертиндола в 1990–1997 гг., зипрасидона в 1993–2000 гг., азенапина в 2006–2009 гг. и других атипичных нейролептиков. Первоначальное представление об их очень высокой эффективности и хорошей переносимости и последующая более осторожная интерпретация этих данных (возможная переоценка их эффективности и переносимости)
2002 г.	Введение в практику арипипразола – частичного агониста дофаминовых рецепторов

*В СССР хлорпромазин впервые был применен в психиатрической клинике ЦИУ в 1954 г. Первые описания опыта его использования принадлежат А.С.Тиганову, М.Я.Серейскому и соавт., Е.А.Попову и Т.А.Невзоровой и другим авторам.

**В этот период к атипичным нейролептикам также причислялся тиоридазин.

ческую практику в 1966 г.²). Перечисленные особенности позволили сульпириду выдержать испытание временем. Он до сих пор широко используется при лечении различных психических расстройств³, тогда как многие нейролептики стали применяться ограниченно или полностью вышли из использования.

Появление сульпирида стало одним из первых шагов в создании лекарственных средств – производных бензамидов. Хотя некоторые авторы называют сульпирид «первым бензамидом» [20, 22], история создания этой группы препаратов началась несколькими годами ранее. В 1964 г. в практику был введен метоклопрамид, который нашел при-

менение в общей медицине в качестве прокинетики и противорвотного средства. В наши дни группа бензамидов многочисленна и представлена различными нейролептиками и прокинетики/противорвотными средствами (табл. 2). Некоторые соединения, структурно сходные с бензамидами, обладают выраженным анальгезирующим эффектом (салициламид, этензамид) или проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов (энтиностат). Российскими психиатрами накоплен большой опыт применения нейролептиков-бензамидов: сульпирида, тианприда и сульгоприда⁴. В 2004 г. на отечественном рынке появился новый нейролептик

²В 60–70-х годах XX в. к атипичным нейролептикам также причислялся тиоридазин, редко вызывающий неврологические нарушения.

³Несмотря на широкое использование сульпирида в Европе, Японии и ЮАР, к сожалению, он не был одобрен для применения в странах Северной Америки (США и Канада).

⁴Прокинетики – способность координировать моторику желудочно-кишечного тракта.

⁵В настоящее время в России не используется.

амисульприд, схожий по клиническому и нейрхимическому действию с родоначальником всей группы – сульпиридом. За рубежом для применения доступен левосульпирид, представляющий собой L- (левовращающийся) стереоизомер сульпирида, и немонаприд (в Японии).

Механизм действия сульпирида, подобно нейрхимической активности других нейролептиков, связан с блокадой нейромедиаторных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы. Однако сульпириду присущи некоторые выдающиеся отличия:

- 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 (2-компонентный механизм действия);
- 3) сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах 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/сут)

сульпирид блокирует постсинаптические D₂-Long-рецепторы и снижает активность дофаминергической системы. Это явление и последующие вторичные адаптационные перестройки клинически проявляются ослаблением продуктивной психопатологической симптоматики. По силе аффинитета к D₂-Long-рецепторам сульпирид приближается к мощным инцизивным нейролептикам (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин), что косвенно свидетельствует о его высокой антипсихотической активности. Применение сульпирида в низких и средних дозах (ниже 600–800 мг/сут⁶) приводит к преимущественной блокаде пресинаптических D-ауторецепторов⁷ (D₂-Short- и D₃-рецепторы [51]), 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 [57, 81] действием. Наличие этих эффектов приближает сульпирид к другим дезингибирующим нейролептикам (пимозид, пипотиазин), за тем исключением, что последние не обладают антидепрессивной активностью.

Одновременно с представленными данными необходимо отметить, что механизм действия сульпирида изучен недостаточно. Например, до конца неясна причина столь

⁶Реже в качестве «пороговой» дозы сульпирида, разделяющей стимулирующее и антипсихотическое действие, называется доза 150 мг/сут [22] и 300 мг/сут [17].

⁷В высоких дозах (выше 800 мг/сут) сульпирид также блокирует D-ауторецепторы, однако стимуляция дофаминергической системы в этом случае полностью компенсируется блокадой постсинаптических D₂-рецепторов.

**и на душе
спокойно!**

Уникальный нейролептик, сочетающий антипсихотический, стимулирующий и антидепрессивный эффекты с благоприятным соматотропным действием.

В высоких дозах сульпирид обладает выраженным антипсихотическим действием, а в низких - активирующим и антидепрессивным эффектами.

Минимальный риск экстрапирамидных расстройств. Не обладает холинолитической и адренолитической активностью.

СУЛЬПИРИД

атипичный нейролептик

Показания к применению:

- шизофрения, острые и хронические психотические расстройства различной этиологии;
- эндогенные и реактивные депрессии;
- острые делириозные состояния;
- невроты;
- психосоматические расстройства (болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др.);
- головокружения;
- болезни зависимости.

Препарат первого ряда при широком круге заболеваний:

- ✓пограничные психические расстройства
- ✓психосоматическая патология



Таблица 2. Фармакологические группы производных бензамида и их представители¹

Антипсихотические средства² Сульпирид³ (сульпирид, ОАО «Органика») ⁴ Тиаприд (тиаприд, ОАО «Органика») Амисульприд (солиан, лимипранил) Сультоприд⁵ (топрал, барнетил) Левосульприд (levopraid) Вералиприд⁶ (agreal) Ремоксиприд⁷ (roxiam) Немонаприд (emilace) Раклоприд	Прокинетики/противорвотные средства Метоклопрамид (метоклопрамид-акри, ОАО «Акрихин») Цизаприд (перистил, сизапро) Итоприд (ганатон) Триметобензамид (tebamide, tigan) Ализаприд (litican, vergentan)
--	--

Примечание. 1 – Разделение бензамидов на антипсихотические и прокинетики несколько условно. Например, нейролептики сульпирид или левосульприд обладают выраженным прокинети́ческим действием и используются в гастроэнтерологии, а некоторые прокинети́ческие средства (метоклопрамид) обладают слабой психотропной активностью. 2 – Нейролептики сульпирид и левосульприд имеют одинаковую химическую структуру, но различную оптическую изомерию. Сульпирид состоит из рацемической смеси D- (правовращающийся) и L- (левовращающийся) стереоизомеров. Левосульпирид представляет собой L-изомер сульпирида и обладает большей психотропной активностью. Другие нейролептики – производные бензамида имеют различное химическое строение. 3 – Жирным шрифтом выделены международные названия лекарственных средств. 4 – В скобках представлены наиболее распространенные торговые названия препаратов (приоритет отдан названиям препаратов, воспроизводимых в России). 5 – Курсивом выделены международные названия нейролептиков, не зарегистрированных в России. 6 – Вералиприд широко использовался в некоторых европейских странах для лечения вазомоторных нарушений, возникающих в период менопаузы. В 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) 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 [54]. 7 – Ремоксиприд использовался для лечения шизофрении в ряде европейских стран в 90-е годы XX в. и был снят с производства из-за описания редких случаев (1/10 000) развития апластической анемии [50].

редкого развития при его приеме неврологических расстройств (около 13%⁸ [47]), несмотря на высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам (схожий с галоперидолом) и отсутствие холинолитической активности⁹. Низкий риск неврологических нарушений при приеме сульпирида пытаются объяснить его избирательным действием на структуры мозга (незначительное воздействие на дофаминергическую систему нигростриального тракта [85]), компенсаторными механизмами, связанными со стимуляцией пресинаптических D-ауторецепторов, и плохим проникновением сульпирида через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на распространенное мнение об избирательном влиянии сульпирида на структуры мозга (сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте), причина подобной селективности действия неясна. До конца не изучено значение блокады сульпиридом D₄-рецепторов [53], его влияния на γ-гидроксibuтиратные рецепторы (GHB-рецепторы) [67, 77] и модулирующего действия на ГАМКергическую систему (за счет блокады пресинаптических D-рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах) [61]. Возможно, эти нейрохимические эффекты вносят вклад в антипсихотический эффект или способствуют ослаблению негативной симптоматики.

Наряду с центральными дофаминергическим действием большое значение имеет способность сульпирида блокировать дофаминовые D₂-рецепторы вегетативной нервной системы (преимущественно в желудочно-кишечном тракте). Периферическая антидофаминовая активность проявляется нормализацией моторики желудка, кишечника и желчного пузыря. Прокинети́ческий эффект сульпирида выгодно дополняется его центральным противорвотным действием (вследствие блокады дофаминовых D₂-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)¹⁰, 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 профилей нейрохимической активности сульпирида и одного из последних нейролептиков из группы бензамидов – амисульпирида. Оно свидетельствует об идентичном влиянии обоих средств на различные нейромедиаторные системы головного мозга (табл. 3) и, как следствие, схожести спектров и силы клинических эффектов [8]. Вероятно, на практике сульпирид и амисульприд взаимозаменяемы. Однако последнее предположение пока предварительно в связи с отсутствием данных клинических и фармакоэкономических исследований сравнения сульпирида и амисульпирида (в том числе проведенных с учетом принципов доказательной медицины). Сложившаяся ситуация парадоксальна с учетом наличия множества сравнительных исследований амисульпирида и других нейролептиков (галоперидол, флупентиксол, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.). Таким образом, остается актуальным мнение, высказанное 5 лет назад: «Материалов сравнительных исследований сульпирида и амисульпирида в литературе обнаружить не удалось, а реальные различия между ними (кроме

⁸При повышении дозы сульпирида до 2000 мг/сут и выше или при наличии органического поражения головного мозга частота неврологических нарушений резко увеличивается.

⁹Холинолитическая активность некоторых нейролептиков, например хлорпромазина, корректирует дефицит дофамина в нигростриальном тракте и ослабляет неврологические нарушения.

¹⁰В отличие от сульпирида производные бензамида с избирательным прокинети́ческим 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 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы желудка и кишечника.

Таблица 3. Сравнение нейрохимической активности сульпирида и амисульпирида (обобщение данных, представленных С.Н. Мосоловым, 2000, 2004; S. Bazire, 2003; R. Baldessarini и соавт., 2006 [25, 26, 51, 52])

Рецептор	Препарат	
	Сульпирид	Амисульпирид
D1	—*	—
D2	+++	+++
D3	++	+++
D4	++	++
D5	—	—
5-HT	—	—
M1	—	—
a	—	—
H1	—	—

* «—» — очень низкая активность или ее отсутствие; «+» — низкая активность; «++» — умеренная активность; «+++» — высокая активность.

8-кратной разницы в стоимости курсового лечения средними терапевтическими дозами¹¹⁾ представляются минимальными» [39]. С момента опубликования этих данных было проведено лишь единственное сравнительное исследование эффективности сульпирида и амисульпирида при лечении синдрома Жиль де ля Туретта [71].

Сочетание антипсихотического, стимулирующего и антидепрессивного эффектов определяет возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических заболеваний (шизофрения, аффективная патология, неврозы, болезни зависимости, тики и пр.). «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 (более 1000 мг/сут) сульпирид обладает выраженным антипсихотическим действием (сопоставимым с инцизивным действием трифлуоперазина, галоперидола и зуклопентиксола [55, 58, 59, 66, 72]). Специфическое (избирательное) антипсихотическое действие высоких доз сульпирида направлено на галлюцинаторную и бредовую симптоматику [2, 45, 55, 70]. Эти свойства определяют возможность применения сульпирида при шизофрении, проявляющейся расстройствами психотического уровня (шубообразная и рекуррентная формы, типичная форма непрерывной параноидной шизофрении). Однако слабая выраженность седативного, антикататонического и антигебфренического эффектов не позволяют широко использовать препарат при непрерывной шизофрении с выраженным прогрессивным течением и в случаях резкого психомоторного возбуждения. Также приходится признавать недостаточность силы инцизивного действия сульпирида при этих формах шизофрении.

В низких (менее 400 мг/сут) и средних (400–800 мг/сут) 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 obsessions и фобий, небредовой ипохондрии, соматопсихической и «дефектной» деперсонализации (в сочетании с антидепрессантами) и псевдоастенической симптоматики [14, 21, 34, 74]. Применение сульпирида также приводит к ослаблению тревоги в рамках различных симптомокомплексов в структуре шизофрении [34, 70], хотя с этим мнением соглашаются не все авторы. Некоторые расценивают «анксиолитический» эффект сульпирида как следствие влияния терапии на другие продуктивные симптомы [45].

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]. В этих случаях терапия приводит к гармоничному ослаблению аффективной и иной продуктивной симптоматики. Наличие у сульпирида избирательного антидепрессивного действия признается не всеми авторами. В.А.Точилон и соавт. (1998 г.) указывают, что улучшение настроения может быть связано с ослаблением продуктивных расстройств, составляющих «ядро» синдрома, т.е. является вторичным эффектом. Также предполагается возможность погрешности высокой оценки силы антидепрессивного действия сульпирида из-за трудности разграничения депрессивной симптоматики и негативных расстройств.

Многочисленные исследования демонстрируют высокую 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 [48, 60], а низкие дозы сульпирида эффективнее его средних доз [48, 76, 84]. Однако до сих пор неясно, 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. Тради-

¹¹⁾ Эта разница представляется еще более значимой при сравнении стоимости лечения амисульпиридом и воспроизведенным отечественным препаратом «Сульпирид» (ОАО «Органика»).

ционно для этого используется нейролептик клозапин, однако его эффективность небеспредельна. 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 бензамидов (сульпирид или амисульприд) более эффективно, чем монотерапия клозапином [49, 82, 87]. Высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что слабое влияние на дофаминовую систему клозапина восполняется мощной антидофаминергической активностью сульпирида [64]. Одновременно сочетание сульпирида и клозапина ослабляет гиперсаливацию, вызванную приемом клозапина.

Несмотря на широко распространенное мнение о высокой эффективности сульпирида при лечении психозов, необходимо остановиться на спорности некоторых вопросов. Важно отметить немногочисленность слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности сульпирида. I. Omeri и соавт. (2009 г.) обнаружили всего 2 строго спланированных исследования [75]. 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 [83]. Часть исследований демонстрирует равное ослабление продуктивных расстройств при применении сульпирида и высокопотентных типичных нейролептиков (галоперидол, трифлуоперазин) [55, 58, 59, 72]. В других исследованиях показана равная эффективность сульпирида и низкопотентных типичных антипсихотических средств (хлорпромазин) [48, 60, 89].

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 [12, 45, 79]. 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 [86], хотя комбинация антидепрессантов с сульпиридом может способствовать преодолению терапевтической резистентности [45].

Накопленные данные свидетельствуют о различии эффективности сульпирида при различных вариантах депрессивного синдрома. Наибольшее улучшение состояния наблюдается у больных с апатическими, астеническими и

тревожными депрессиями [27, 45]. В этих случаях эффективность терапии определяется выгодным сочетанием в спектре действия сульпирида антидепрессивного, активирующего и анксиолитического эффектов. По мнению А.Б.Смулевича (2001 г.), сульпирид эффективен при депрессии с идеаторным возбуждением (в комбинации с антидепрессантами) [32, 33]. 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 [42, 90]. Есть сообщения о пользе сочетания тиапетина и сульпирида при легких эндогенных депрессиях, субдепрессиях, развивающихся на фоне соматических заболеваний, при соматизированной депрессии [30, 36]. А.Б.Смулевич (2001 г.) рекомендует использовать комбинацию антидепрессантов и сульпирида при депрессии с ипохондрическими идеями, бредом ревности. Сульпирид также применяется для коррекции патологических нарушений, развивающихся при длительном течении некоторых реактивных депрессий (сверхценные образования в виде идеализации объекта утраты, «одержимости скорбью», «борьбы за справедливое наказание виновников несчастья») [13].

Уже 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 (2006 г.), «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 называют сульпирид «непревзойденным препаратом» при лечении патологии этого круга [41]. Показано, что эффективность сульпирида у таких больных сопоставима или даже превосходит эффективность транквилизаторов и некоторых нейролептиков [69, 73, 88].

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. Также высказано мнение, что эффективность сульпирида связана с улучшением взаимодействия между полушариями головного мозга и ослаблением алекситимии¹² [20].

¹²Некоторые 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 между полушариями головного мозга [63]. Другие исследователи называют это предположение «спекулятивным» [4].

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 [10], играющим 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 явление гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксов [44, 92, 93]. 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 [41]. 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 том числе ипохондрическое развитие, депрессия, вялотекущая шизофрения), улучшает функцию желудочно-кишечного тракта, ослабляет болевые ощущения [15, 18, 37]. Сульпирид может использоваться в качестве монотерапии более чем у половины больных (без дополнительного назначения лекарственных средств) [19]. 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) [7, 24].

Сульпирид используется для лечения психических расстройств невротического регистра, развивающихся вследствие соматических заболеваний. Продemonстрирована его высокая эффективность (превосходящая эффективность галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и депрессии у больных ишемической болезнью сердца (в том числе инфарктом миокарда), гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом, кожными¹³ и неврологическими заболеваниями [1, 5, 11, 23, 35, 38, 43, 56]. Сульпирид эффективен при ипохондрическом развитии личности (невротическая ипохондрия), формирующемся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у больных, перенесших операцию на сердце [31]. Неспорным 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 антидепресс-

санты). Обычно сульпирид применяется для ослабления тревоги, например при генерализованном тревожном и паническом расстройствах [46]. Однако, по мнению В.А.Точилова и соавт. (1998 г.), 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 [27]. Есть сообщения об эффективности сульпирида при лечении нервной анорексии [91] и некоторых форм импотенции у мужчин, сопровождающихся «неврозом ожидания» [27].

Особый интерес вызывает эффективность сульпирида при лечении детей с синдромом Жиль де ля Туретта и хроническими моторными или голосовыми тиками [62]. Некоторые авторы относят сульпирид (наряду с метоклопрамидом, тиапридом, пимозидом и пипотиразином) к наиболее эффективным и безопасным средствам для лечения этих расстройств [28]. Монотерапия сульпиридом приводит к ослаблению тиков примерно в 50% случаев. К преимуществам сульпирида при применении у детей относится низкий риск повышения веса 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 опийной наркомании (в сочетании с другими лекарственными средствами) [3, 17]. В этом случае используется его способность ослаблять патологическое влечение к психоактивному веществу, поведенческие, аффективные, вегетативные и болевые проявления синдрома отмены. Активирующее и антидепрессивное действие определяет возможность применения сульпирида при апатических депрессиях в структуре абстинентного синдрома эфедрон-первининовой наркомании [16, 29]. Сульпирид используется для ослабления тревоги и дисфории в постабстинентном периоде и в период ремиссии опийной наркомании и наркомании, вызванной сочетанным злоупотреблением опиатов и психостимуляторов [16, 40]. Важными свойствами сульпирида при лечении болезней зависимости является 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 полувекковым использованием в клинической практике и стрем-

¹³В литературе есть единичные наблюдения эффективности сульпирида при дерматозойном бреде [65].

лением к созданию новых средств с близкой нейрехимической и терапевтической активностью (амисульприд).

Список использованной литературы

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: 26–9.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988.
3. Агизиев В.Г., Шаламайко Г.М., Кондратьева Н.А. и др. Клиническая эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) при лечении психических расстройств. *Психиатр. и психофармакотер.* 2005; 7 (5): 284–6.
4. Бройтман В., Кристин П., Рад М. Психосоматическая медицина. Краткий учебник. М.: ГЭОТАР-Медцина, 1999.
5. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997.
6. Вельтищев Д.Ю. Многоликий эглонил. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (25): 1197–201.
7. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом. *Cons. Med.* 2000; 2 (7): 305–7.
8. Данилов Д.С. Сульприд: применение в психиатрии и соматической медицине. Томск: Иван Федоров, 2011.
9. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М.: Миклош, 2010.
10. Дегтярева И.И., Скрытниц 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.
11. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А. Терапия тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической клинике: опыт применения эглека (сульпирид). *Психиатр. и психофармакотер.* 2005; 7 (3): 152–4.
12. Дробяжев М.Ю. Сульприд: механизм действия и возможности клинического использования. *Психиатр. и психофармакотер.* 2004; 6 (4): 173–9.
13. Дубиницкая Э.Б. К вопросу адекватной терапии затяжных реактивных депрессий (введение в проблему). *Психиатр. и психофармакотер.* 2000; 2 (4): 102–4.
14. Дубиницкая Э.Б., Андрощенко А.В. Психотропная активность эглонила при терапии вялотекущей шизофренической шизофрении. В кн.: *Шизофрения и расстройства шизофренического спектра*. Под ред. А.Б.Смулевича. М.: Изд-во МЗ РФ НЦПЗ РАМН, 1999; с. 261–3.
15. Есаян В.И. О пограничных психических расстройствах у больных с синдромом раздраженной толстой кишки и методах их лечения. *Современные клинические проблемы в неврологии и психоневрологии (сб. научных трудов)*. Ставрополь: Изд-во СГМА, 2007; с. 148–52.
16. 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; с. 557–66.
17. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И. и др. Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании. *Психиатр. и психофармакотер.* 2001; 3 (3): 91–3.
18. Иванов С.В. Лечение органических неврозов. *Психиатр. и психофармакотер.* 2002; 4 (5): 24–7.
19. Иванов С.В. Синдром раздраженной толстой кишки. *Психиатр. и психофармакотер.* 2000; 2 (2): 45–9.
20. Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биопольного действия. *Психиатр. и психофармакотер.* 2001; 3 (6): 207–9.
21. Калюцкая 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; с. 1–4.
22. Костюкова Е.Г. Сульприд (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. *Соц. и клин. психиатрия*. 2001; 11 (2): 97–101.
23. Львов А.Н. Особенности психосоматического статуса у больных атипичным дерматитом и пути их комплексной коррекции. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М., 2001.
24. Маев И.В., Черемушкин С.В. Психосоциальные факторы в развитии синдрома раздраженного кишечника: возможности терапии. *Cons. Med.* 2006; 8 (7): 34–42.
25. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: *Дофаминовая теория патогенеза шизофрении*. Руководство для врачей. Ред. С.Н.Мосолов. London, New York: Taylor & Francis 2004; с. 14–49.
26. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов. *Психиатр. и психофармакотер.* (Прил.). 2000; 2 (3): 3–6.
27. Овсянников С.А. Сульприд – атипичный нейролептик широкого спектра действия. *Психиатр. и психофармакотер.* 2003; 5 (2): 72–3.
28. Пушков В.В., Кравченко И.В. Клиническая динамика и терапия болезни Туретта у детей. *Обзор психиатрии и мед. психологии*. 2007; 3: 17–8.
29. Пятницкая И.П. Наркомания. М.: Медицина, 1994.
30. Ромасенко Л.В., Артохова М.Г., Абрамова И.В. и др. Применение Коаксила при лечении депрессивных расстройств в общей медицинской практике. *Рос. психиатр. журн.* 2008; 4: 85–9.
31. Самуилия М.А., Вечеринина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия). *Психиатр. и психофармакотер.* 2005; 7 (4): 214–7.
32. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: Мед. информ. агентство, 2001.
33. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. *Психиатр. и психофармакотер.* (Прил.). 2001; 3 (3): 3–7.
34. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина, 1987.
35. Смулевич А.Б. Психические расстройства в дерматологической клинике. *Психические расстройства в общей медицине*. 2006; 1 (1): 4–9.
36. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Коаксил (тианеттин) в терапии неспсихотических депрессий у пациентов психиатрического стационара. *Психиатр. и психофармакотер.* 2006; 8 (3): 10–5.
37. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида). *Психиатр. и психофармакотер.* 2000; 2 (3): 112–4.
38. Смулевич А.Б., Ильина Н.А., Батуринов К.А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата «Просульпин». *Психиатр. и психофармакотер.* 2004; 6 (3): 128–30.
39. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем. *Психиатр. и психофармакотер.* 2006; 8 (4): 45–50.
40. Стрелец Н.В. Клиника и лечение полинаркомании. В кн.: *Лекции по наркологии*. Ред. Н.Н.Иванец. М.: Ноллидж, 2000; с. 271–82.
41. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Астафуров Л.А. Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии. *Нейронауки (международный научно-практический журнал)*. 2005; 1 (1): 12–6.
42. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Яновский С.С. Сульприд как адъювантное средство в лечении больных с депрессией. *Архив психиатрии*. 2003; 9 (3): 89–92.
43. Терентьева М.А., Фрагина А.В. Психопатологические аспекты патомимии (на модели невротических эксориаций). *Психиатр. и психофармакотер.* 2002; 4 (4): 160–2.
44. Тополянский В.Д. Дуоденальная язва: психосоматическая природа и психофармакотерапия. *Независимый психиатр. журн.* 1998; 4: 44–8.
45. Точилон В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные бензамидов в психиатрической практике. *Соц. и клин. психиатрия*. 1998; 8 (3): 137–45.
46. Ястребов Д.В., Чеберда О.А., Костычева Е.А. Эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы. *Психиатр. и психофармакотер.* 2005; 7 (4): 200–6.
47. Alberts J, Francois F, Josseland F. Study of side-effects reported in patients under Dogmatil (article in French). *Semaine des Hopitaux* 1985; 85: 1351–7.
48. Alfredsson G, Härmnyd C, Wiesel EA. 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.
49. Assion HJ, 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): 24–8.
50. Ayd FJ. Aplastic anemia associated with remoxipride. *International Drug Therapy Newsletter* 1994; 29: 3.
51. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Медикаментозное лечение психозов и мании. В кн.: *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*. М.: Практика, 2006; с. 382–411.
52. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2003/04: The professional's pocket handbook and aide memoire. UK: Fivepin Publishing 2003.
53. Caley CF, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Annals Pharmacotherapy* 1995; 29 (2): 152–60.
54. Carranza-Lira S. Actual status of vernalpride use. *Clin Interventions Aging* 2010; 5: 271–6.
55. Cassano GB, Castrogiovanni P, Conti L et al. Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. *Current Therapeutic Research. Search. Clin and Experimental* 1975; 17 (2): 189–201.
56. De Maio D, Valzelli L, Sciegbi G. Sulpiride and headache syndromes. *Psychiatry Clin (Basel)* 1979; 12 (4): 202–8.
57. Drago F, Arezzi A, Virzi A. Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (6): 437–42.
58. Edwards JG, Alexander JR, Alexander MS et al. Controlled trial of sulpiride in chronic schizophrenic patients. *British J Psychiatry* 1980; 137: 522–9.
59. Gerlach J, Bebnke 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 J Psychiatry* 1985; 147: 283–8.
60. Härmnyd 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.
61. Herrera-Marschitz M, Stable L, Tossman U et al. Behavioural and biochemical studies with the benzamide sulpiride in rats. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl)* 1984; 311: 147–62.
62. Ho CS, Chen HJ, Chiu NC et al. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *J Formosan Med Association* 2009; 108 (10): 788–93.
63. Hoppe KD, Bogen JE. Alexithymia in twelve commissurotomy patients. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1977; 28 (1–4): 148–55.
64. Kervin RW, Boloma A. Management of clozapine-resistant schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 101–6.

65. Lepping P, Russel I, Freudenmann RW. Antipsychotic treatment of primary delusional parasitosis: systematic review. *British J Psychiatry* 2007; 191: 198–205.
66. Mahadevan K, Gadbi HM, Suri AK et al. A multicentre comparison of oral zuclopenthixol dihydrochloride and oral sulpiride in the treatment of acute schizophrenia. *British J Clin Research* 1991; 2: 13–20.
67. Maitre M, Ratomponirina C, Gobaillle S et al. Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. *Eur J Pharmacol* 1994; 256 (2): 211–4.
68. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A et al. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Safety* 1996; 14 (5): 288–98.
69. Meyers C, Vranckx C, Elgen K. Psychosomatic disorders in general practice: comparison of treatment with flupentixol, diazepam and sulpiride. *Pharmacotherapeutica* 1985; 4 (4): 244–50.
70. Mielke DH, Gallant DM, Riniger JJ et al. Sulpiride: evaluation of antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Diseases of the Nervous System* 1977; 38: 569–71.
71. Müller-Vahl KR. The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome (article in German). *Nervenarzt* 2007; 78 (3): 264–71.
72. 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.
73. 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). *J Medical Society Toho University* 1974; 21: 267–78.
74. 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): 861–6.
75. Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Is. 2.
76. Petit M, Zann M, Lesieur P et al. The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. *British J Psychiatry* 1987; 150: 270–1.
77. Ratomponirina Ch, Gobaillle S, Hodé Y et al. Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates g-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells. *Eur J Pharmacology* 1998; 346 (2–3): 331–7.
78. Rich TD. Sulpiride: assessment of a pharmacologically and chemically distinct neuroleptic. *Medical Hypotheses* 1984; 14 (1): 69–81.
79. Rüther E, Degner D, Munzel U et al. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (4): 127–35.
80. Rzevuska M. Sulpiride: the best known atypical, safe neuroleptic drug. Review of literature (article in Polish). *Psychiatria Polska* 1998; 32 (5): 655–66.
81. Serra G, Forgione A, D'Aquila PS et al. Possible mechanism of antidepressant effect of L-sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13 (Suppl. 1): 76–83.
82. 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 J Psychiatry* 1997; 171: 569–73.
83. Soares B, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999; Is. 1.
84. Soni SD, Mallik A, Schiff A. Sulpiride in negative schizophrenia: A placebo-controlled double-blind assessment. *Human Psychopharmacol. Clin and Experimental* 1990; 5 (3): 233–8.
85. Stahl SM. Новые достижения в терапии шизофрении. В кн.: Шизофрения. Изучение спектра психозов. Под ред. R.Ancill, S.Holliday, J.Higenbottom. М.: Медицина, 2001; с. 154–70.
86. Standish-Barry HM, Bouras N, Bridges PK et al. A randomized double blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. *Psychopharmacol (Berl)* 1983; 81 (3): 258–60.
87. Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ et al. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 102 (5): 390–3.
88. Toru M, Moriya H, Yamamoto K et al. A double-blind comparison of sulpiride with chlorthalidopoxide in neurosis. *Folia Psychiatrica Neurologica Japonica* 1976; 30 (2): 153–64.
89. Toru M, Shimazono Y, Miyasaka M et al. A double-blind comparison of sulpiride with chlorpromazine in chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacology and New Drugs* 1972; 12 (5): 221–9.
90. Uchida H, Takeuchi H, Suzuki T et al. Combined treatment with sulpiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25 (6): 545–51.
91. Vandereycken W. Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: A double-blind placebo-controlled study with sulpiride. *British J Psychiatry* 1984; 144: 288–92.
92. Wada T. Peptic ulcer and gastric mucus secretion. *Proc 6th Congress New Drug Treatment. Osaka: Fujisawa Pharmaceutical Co* 1969; p. 88–95.
93. Zeniba T, Fujii K, Fujii Y et al. Effect of Dogmatyl (sulpiride) on gastric movement and gastrin mucosal blood flow. *Proc 5th Congress New Drug Treatment. Osaka: Fujisawa Pharmaceutical Co* 1968; p. 48–59.

Сведения об авторе

Данилов Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием Клиники психиатрии им. С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова.

E-mail: clinica2001@inbox.ru