Многоликий эглонил

Вельтищев Д.Ю.

НИИ психиатрии, Москва

Более 20 лет эглонил (генерическое наименование – сульпирид) находит широкое применение не только в психиатрии, но и в других областях медицины в связи с его разнообразными клиническими эффектами. Эглонил относится к группе атипичных нейролептиков, и поэтому в первые годы клинического изучения большинство исследований было направлено на определение его эффективности при психотических расстройствах. Однако накопление клинических данных выявило широкий спектр эффективности **Эглонила**, а также его важные отличия от классических нейролептиков. Во многом это связывается с фармакологическими свойствами **Эглонила** и его особым влиянием на дофаминовые рецепторы (O’Connor SE, Brown RA, 1982, Rich TD, 1984, 1999, 2001).

В отличие от типичных нейролептиков – антагонистов дофаминовых рецепторов (бутирофеноновых и фенотиазиновых производных), **Эглонил** является производным бензамида с селективной блокадой дофаминовых рецепторов (Rich TD, 1984). Ранее считалось, что **Эглонил** воздействует лишь на D2–рецепторы (Memo M, Battaini F, Spano PF et al, 1981, O’Connor SE, Brown RA, 1982), однако последние экспериментальные данные указывают также на блокаду D3 и D4–дофаминовых рецепторов.(Caley CF, Weber SS, 1995). Именно воздействие на D2 и сходные с ними D4–рецепторы признается в настоящее время основой антипсихотического эффекта нейролептиков (Wilson JM, Sanyal S et al., 1998, Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M et al., 1999). Кроме того, **Эглонил** оказывает некоторое влияние на глутаматовые рецепторы, что сказывается на его фармакологических свойствах (Herrera–Marschitz M, Stahle L, Tossman U et al., 1984). Эглонил не влияет на адренергические, холинергические, гистаминергические и серотонинергические рецепторы, т.е. не вызывает соответствующих побочных действий. У Эглонила не выявлено активных метаболитов, а его выведение осуществляется преимущественно через почки. Отсутствие метаболизма в печени гарантирует отсутствие отрицательного влияния препарата на печень. В связи с преимущественным выделением с мочой Эглонил может накапливаться у больных с выраженной почечной недостаточностью (Barrett RJ, Ginos JZ, Lokhandwala MF,1982, Caley CF, Weber SS, 1995, Mauri MC, Bravin S, Bitetto A et al., 1996), что может вызывать побочные эффекты у этих пациентов.

Несмотря на многолетнее использование Эглонила в клинической практике, длительных плацебо–контролируемых исследований эффективности препарата в лечении больных с психическими расстройствами немного. Приведенные в одном из последних обзоров результаты 18–ти исследований (Soares BG, Fenton M, Chue P, 2000) указывают на его преимущественный эффект на негативные симптомы шизофрении – апатию, безволие, заторможенность, аутизм. При этом многие исследователи подчеркивают выраженный антипсихотический эффект Эглонила, назначаемого в высоких дозах (800–2800 мг/сут), направленный на продуктивную симптоматику (прежде всего бред и галлюцинации), не уступающий самым активным нейролептикам. При этом, однако, при затяжных и выраженных психотических состояниях отмечается некоторое преимущество лечения галоперидолом (в дозе 6–18 мг/сут) (Munk– Andersen E, Behnke K, Heltberg J et al., 1984). Установлено также, что эффективность лечения психоза возрастает при комбинации клозапина, блокирующего преимущественно дофаминовые D4–рецепторы и Эглонила, блокирующего D2–рецепторы (Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al., 1997), а в наиболее резистентных к терапии случаях рекомендуется комбинация Эглонила с оланзапином – другим атипичным нейролептиком, действующим на серотониновые 5HT2–рецепторы (Raskin S, Durst R, Katz G и др., 2000).

По сравнению с типичными нейролептиками, в частности, с галоперидолом и хлорпромазином, Эглонил обладает значительным преимуществом в связи с меньшей частотой и выраженностью нежелательных и побочных эффектов лечения, включая экстрапирамидные, антихолинергические и вегетативные (Harnryd C, Bjerkenstedt L, Bjork K, et al., 1984, Mauri MC, Bravin S, Bitetto A,1996). Однако при длительном лечении, особенно пациентов пожилого возраста, эти эффекты все–таки возможны. (Caley CF, Weber SS, 1995). В отличие от большинства нейролептиков Эглонил не вызывает выраженного седативного эффекта и заторможенности, что обеспечивает возможность психотерапевтического контакта с больным (Jenner P, Marsden CD, 1982). Важным преимуществом препарата является отсутствие гепатотоксичности. Исследования Эглонила, проведенные у здоровых испытуемых, не выявили субъективных и психофизиологических изменений после однократного приема различных доз препарата. При исследовании времени реакции, изменения частоты сердечных сокращений и кожной проводимости в ответ на различные стимулы после введения 100 мг Эглонила, не отмечалось каких–либо различий по сравнению с плацебо, что говорит об отсутствии значимого влияния малых доз Эглонила на психические и вегетативные реакции (Barfai A, Wiesel FA, 1986). При введении 300 мг Эглонила также не отмечалось никаких субъективных изменений, в частности, отсутствовал седативный эффект, однако при этом выявлено некоторое снижение времени реакций (Meier–Lindenberg A, Ram-msayer T, Ulferts J и др.1997).

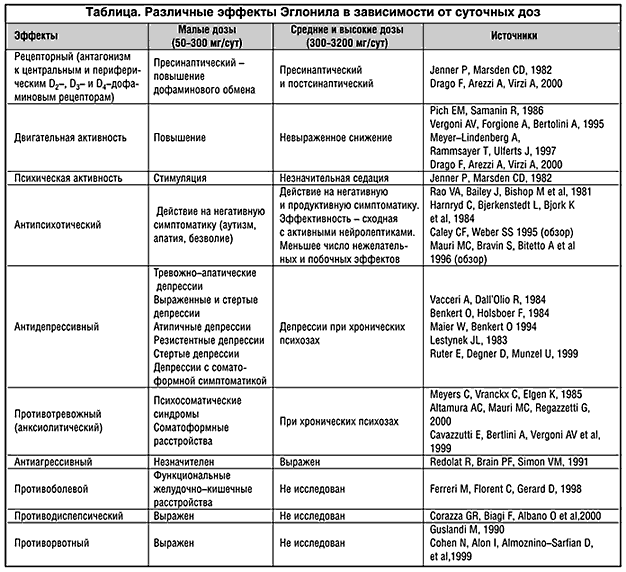
В отличие от большинства других нейролептиков, при лечении Эглонилом отмечается повышение уровня пролактина в плазме крови – гиперпролактинемия (Rao VA, Bailey J, Bishop M et al., 1981, O’Connor SE, Brown RA, 1982).

Влияние Эглонила на продукцию пролактина исследовалось в разных терапевтических дозах. При этом было отмечено, что даже в минимальных дозах Эглонил существенно усиливает продукцию пролактина у здоровых испытуемых (McMurdo ME, Hovie PW, Lewis M et al., 1987). У мужчин выраженная гиперпролактинемия может вызывать гинекомастию, а также преходящую импотенцию и нарушение эякуляции (Buvat J, Racadot A, Buvat–Herbaut M, 1997), однако эти возможные последствия гиперпролактинемии, за исключением гинекомастии, не отмечаются в качестве побочных ни в одном из многочисленных клинических исследований Эглонила. В ряде исследований, проведенных в небольших группах женщин в послеродовом периоде, использование Эглонила предлагается для лечения недостаточности лактации. В качестве результата лечения указывается на значительно больший прирост в весе детей, матери которых получали Эглонил в малых дозах (150 мг/сут). При этом по сравнению с контрольной группой у женщин большее время сохранялась возможность грудного кормления (Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S et al., 1982). Этот эффект был особенно значим у женщин, рожавших впервые (Aono T, Aki T, Koike K et al., 1982), а также при сравнении с эффектом окситоцина (Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S et al, 1984). При этом не выявлялось каких–либо побочных эффектов как у матерей, так и у детей.

В последние годы наряду с широким изучением вовлеченности норадреналиновых и серотониновых рецепторов в патогенез расстройств депрессивного спектра, возрастает интерес к изучению роли дофаминовой системы. Так, в одном из исследований чувствительности дофаминовых рецепторов была выявлена значительно более выраженная реакция пролактина на введение Эглонила при депрессии, при сравнении с контрольной группой здоровых (Verbeeck WJ, Berk M, Paiker J et al., 2001). По мнению авторов, этот факт свидетельствует о вовлеченности дофаминовой системы в патогенез депрессии и предполагает, что эта система может становиться терапевтической мишенью при депрессивных расстройствах.

Следует отметить, что практически все исследования эффективности Эглонила подчеркивают существенные различия клинического действия малых и высоких суточных доз препарата. Различия терапевтических мишеней малых и высоких доз Эглонила объясняются в настоящее время их разным фармакологическим действием. Малые дозы, действуя на пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышая дофаминовую нейротрансмиссию, помимо психомоторной стимуляции (Jenner P, Marsden CD, 1982), оказывают антидепрессивный (Vacceri A, Dall’Olio R, 1984, Benkert O, Holsboer F, 1984, Maier W, Benkert O 1994, Lestynek JL, 1983,Ruter E, Degner D, Munzel U, 1999), противотревожный (Meyers C, Vranckx C, Elgen K, 1985,Altamura AC, Mauri MC, Regazzetti G, 1990, Cavazzutti E, Bertlini A, Vergoni AV et al., 1999) и противоболевой (Ferreri M, Florent C, Gerard D, 1998) эффекты.

Эглонил в средних и высоких дозах, помимо антагонизма к пресинаптическим дофаминовым рецепторам, проявляет также антагонизм к постсинаптическим рецепторам, что сказывается в антипсихотическом эффекте препарата, свойственном всем нейролептикам – антагонистам дофамина. Однако двойное пре– и постсинаптическое действие средних и высоких доз Эглонила объясняет меньшую, сравнительно с некоторыми другими типичными нейролептиками, выраженность седации и моторного торможения (Jenner P, Marsden CD, 1982, Mauri MC, Bravin S, Bitetto A et al., 1996, Drago F, Arezzi A, Virzi A, 2000). В таблице приведены результаты некоторых клинических и экспериментальных исследований эффективности малых и высоких доз Эглонила.



Учитывая сходный с другими нейролептиками антипсихотический эффект средних и высоких доз Эглонила, наибольший интерес с нашей точки зрения представляет действие препарата в малых дозах. Известно, что Эглонил в малых терапевтических дозах активно используется в настоящее время при лечении широкого круга расстройств депрессивного спектра, соматоформных расстройств, а также некоторых функциональных соматических заболеваний не только в специализированной психиатрической, но и в общей медицинской практике.

Клинические исследования Эглонила при депрессивных расстройствах выявили его высокую эффективность при некоторых депрессивных расстройствах. Однако большинство авторов подчеркивало индивидуальную и мало прогнозируемую реакцию на лечение. Антидепрессивное действие Эглонила во многом связывалось с его психостимулирующим эффектом, проявляющимся прежде всего в уменьшении поведенческих и двигательных симптомов депрессии (Jenner P, Marsden CD, 1982) и в усилении влечений (Benkert O, Holsboer F, 1984), однако при этом даже в начале лечения не происходило усиления сопутствующих симптомов тревоги. Среди отрицательных свойств препарата авторы отмечали отсутствие профилактического эффекта при проведении поддерживающей терапии. В исследовании Lestynek JL (1983) также отмечалось, что в дозе 150 мг/сут Эглонил прежде всего уменьшает психомоторную заторможенность, что выявлялось на 5–й день лечения, а к 10–му дню прослеживался отчетливый антидепрессивный эффект у большинства (82%) обследованных пациентов

Высокая эффективность Эглонила выявлена также при хронической депрессии и дистимии, с положительным действием как на собственно симптомы депрессии, так и тревоги (Maier W, Benkert O, 1994). Это представляется одним из наиболее важных практических наблюдений, поскольку подтверждается эффективность Эглонила при затяжных тревожных депрессиях, наиболее распространенных сегодня в общей медицинской практике (WHO, 2000). При этом, однако, авторы отметили, что положительный эффект Эглонила был достаточно индивидуальным и рекомендовали проведение рандомизированных плацебо–контролированных исследований для выявления клинических предикторов эффективности препарата при хронических депрессиях.

В большом мультицентровом исследовании антидепрессивного действия Эглонила у 177 амбулаторных больных, проведенном в Германии (Ruther E, Degner D, Munzel U и др.,1999), выявлено значимое преимущество Эглонила в дозе 150–300 мг/сут при сравнении с плацебо в лечении депрессий легкой и умеренной выраженности. Результаты исследования показали, что нежелательные эффекты встречались со сходной частотой в обеих группах, однако отмечена их большая выраженность в группе больных, получавших плацебо. Лишь у 50% больных депрессией отмечалось повышение уровня пролактина выше нормальных значений. Это исследование, помимо наиболее важного результата – подтверждения наличия антидепрессивного эффекта, отметило безопасность назначения Эглонила в амбулаторной практике.

Исследования эффективности Эглонила при соматоформных расстройствах, часто встречающихся не столько в психиатрической, сколько в общей медицинской практике, и нередко трудно поддающихся лечению, выявили положительный эффект препарата, связанный с его многосторонним действием.

В сравнительном исследовании эффективности Эглонила и флупентиксола при разнообразных соматоформных расстройствах, включая психогенные головные боли, боли в области сердца, функциональные расстройства толстого кишечника (Meyers C, Vranckx C, Elgen K, 1985), выявлен положительный эффект в течение 4–х недель лечения 55 пациентов. При этом не было выявлено значимых различий в эффективности и наличии побочных эффектов у обоих препаратов. При лечении соматоформных расстройств Эглонилом отмечалось быстрое улучшение состояния больных, начиная уже с первой недели лечения c редукцией тревоги, ипохондрических фиксаций и сомато–вегетативных нарушений без выраженных побочных эффектов (Altamura AC, Mauri MC, Regazzetti G, 2000).

В крупном мультицентровом исследовании эффективности Эглонила при болевом синдроме (боли в животе психологической природы у 669 больных), проведенном во Франции (Ferreri M, Florent C, Gerard D, 2000), выявлено несколько положительных эффектов препарата. В течение 6–ти недель лечения Эглонилом в дозе 150 мг/сут у 91% пациентов значительно снизилась интенсивность болей, а у 89% – частота болевого синдрома. Кроме того, наряду с уменьшением выраженности тревоги, уменьшались и сопутствующие функциональные желудочно–кишечные симптомы – нормализовалась двигательная функция толстого кишечника, редуцировалась тошнота и рвота, улучшился аппетит.

Как показывает анализ современных клинических исследований эффективности Эглонила при депрессивных и соматоформных расстройствах, несмотря на выявление некоторых эффектов препарата, выделение специфики его действия требует дальнейшей разработки. В этой связи рассмотрение результатов некоторых экспериментальных нейропсихологических исследований дофаминовой системы может быть использовано для клинических сопоставлений. В последние годы было показано, что дофамин вовлечен в формирование связей между внешними стимулами и последующим вознаграждением или фрустрацией. Активация дофаминовой системы способствует обучению распознавания естественных стимулов и выделению побудительных мотивов, вызывающих желания (Schultz W., 1997, Spanagel R., Weiss F., 1999). При этом, однако, эта система не затрагивает гедонизма – получения удовольствий и таким образом не связана с патогенезом ангедонии – одного из центральных признаков типичной депрессии (Berridge KC, Robinson TE, 1998). На основании этих результатов можно предположить, что нарушение дофаминового обмена приводит к снижению побуждений, то есть к развитию атипичных симптомов апатического диапазона. Поэтому, по–видимому, наиболее выраженный антидепрессивный эффект Эглонил в малых терапевтических дозах проявляет при апатических и тревожно–апатических депрессиях, при которых снижение мотиваций и побуждений, сопровождающееся соматоформной ипохондрической и конверсионной симптоматикой, является основой расстройства.

В экспериментальных психофизиологических исследованиях депрессии были получены косвенные подтверждения этим наблюдениям. Оказалось, что антидепрессивный эффект Эглонила в малых дозах проявляется прежде всего на поведенческом уровне в виде повышения активности. При этом зглонил не оказывает влияния на поведение в других экспериментальных моделях депрессии (Vaccheri A, Dall’Ollo R, Gaggi R и др., 1984, Vergoni AV, Forgione A, Bertolini A, 1995, Drago F, Arezzi A, Virzi A, 2000).

Другим косвенным подтверждением является исследование влияния Эглонила (100 мг), бромокриптина и плацебо на ЭЭГ (Fm–тета активность) и выраженность тревоги, проведенное у 24 здоровых студентов (Mizuki Y. Suetsugi M, Ushijima I и др.,1997). Это исследование позволило авторам высказать предположение о зависимости чувствительности пресинаптических дофаминовых D2–рецепторов (терапевтической «мишени» малых, антидепрессивных доз Эглонила) от личностной тревожности. Эта чувствительность оказалась значительно выше у тревожных личностей, а противотревожный эффект препарата был связан с понижением активности рецепторов. При низкой личностной тревожности, что характерно, в частности, для пациентов с апатической депрессией, отмечалось снижение чувствительности D2–рецепторов, а противотревожное действие малых доз Эглонила было связано с ее повышением. Эти результаты не имеют подтверждения в других, в частности, в клинических исследованиях, однако стимулируют дальнейшие поиски индивидуальных факторов прогноза эффективности лечения разнородных по своему патогенезу депрессивных и тревожных расстройств.

Положительный эффект Эглонила при соматоформных расстройствах, особенно при локализации симптомов в области желудочно–кишечного тракта, объясняется блокадой не только центральных дофаминовых рецепторов, что приводит к уменьшению симптомов тревоги и депрессивной симптоматики, но и периферических рецепторов, что сказывается в нормализации моторной активности желудка, кишечника и желчного пузыря (Barrett RJ, Ginos JZ, Lokhandwala MF, 1982, Guslandi M,1990). Показано также, что Эглонил, как и другие противодофаминовые препараты, значимо снижает секреторную функцию желудка, но не влияет на базальную или стимулированную желудочную кислотность. Этот эффект с различным успехом используется в терапии язвы желудка (Caldara R, Masci E, Cambielli M и др.,1983, 2000).

Как показали результаты ряда исследований, периферический эффект Эглонила на дофаминовые рецепторы может широко использоваться при органической и функциональной диспепсии, гастродуодените, гепатите, а также для профилактики тошноты и рвоты при проведении химиотерапии и в предоперационном периоде (Guslandi M,1990, Cohen N, Alon I, Almoznino–Sarfian D и др.,1999).

Исследование эффективности левосульпирида (одного из изомеров Эглонила (сульпирида), обладающего большей периферической активностью) при функциональной диспепсии, было проведено итальянскими гастроэнтерологами (Corazza GR, Biagi F, Albano O и др, 2000). В течение 4–х недель лечения большой группы больных отмечалась нормализация подвижности желудочно–кишечного тракта, уменьшение тошноты и рвоты, вздутия кишечника, регургитации, эпигастральных болей. Достаточно редко встречались нежелательные эффекты терапии в виде галактореи и нарушений менструального цикла.

Следует особо отметить исследование эффективности левосульпирида при диабетическом парезе желудка (Mansi C, Savarino V, Vigneri S и др.,1995) и желчного пузыря (Mansi C, Savarino V, Vigneri и др.1995). Известно, что при хронической гипергликемии существенно страдает подвижность желудка и желчного пузыря. На основании положительных результатов исследования авторы отмечают, что при нормализации подвижности желудка и желчного пузыря в процессе лечения левосульпиридом достигается лучший контроль концентрации сахара крови. Сходные результаты, подтверждающие усиление моторной активности желчного пузыря, были получены при назначении Эглонила при язве двенадцатиперстной кишки (Szabelska K, Chojnacki J, Grzegorczyk и др., 1999).

Таким образом, разнообразные клинические эффекты Эглонила (сульпирида) объясняются следующими причинами:

1. Селективной блокадой дофаминовых (D2 D3 и D4) рецепторов, что определяет его специфические свойства атипичного нейролептика с минимальными побочными и нежелательными действиями.

2. Различным действием малых (50–300 мг/сут) и более высоких (300–3200 мг/сут) доз Эглонила на пресинаптические и постсинаптические дофаминовые рецепторы. Это различие объясняет проявление атипичного антидепрессивного, противотревожного или анксиолитического (малые дозы) и атипичного нейролептического (высокие дозы) эффекта Эглонила.

3. Как центральной, так и периферической блокадой дофаминовых рецепторов. Наличие периферического действия препарата на дофаминовые рецепторы объясняет его эффективность при некоторых соматоформных, а также функциональных соматических заболеваниях желудочно–кишечного тракта.

Литература

1. O’Connor SE, Brown RA. The pharmacology of sulpiride – a dopamine receptor antagonist. Gen. Pharmacol., 1982, 13, 185–193

2. Rich TD. Sulpiride: assessment of a pharmacologically and chemically distinct neuroleptic. Med. Hypotheses, 1984, 5, 14, 69–81

3. Memo M, Battaini F, Spano PF et al. Sulpiride and the role of dopaminergic receptor blockade in the antipsychotic activity of neuroleptics. Acta Psychiatr. Scand.,1981, 4, 63, 314–324

4. Caley CF, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. Ann Pharmacother.,1995, 2, 29, 152–160

5. Wilson JM, Sanyal S, Van Tol H. Dopamine D2 and D4 receptor ligands: relation to antipsychotic action. Eur. J. Pharmacol., 1998, 351, 3, 273–286

6. Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M et al. Dopamine receptors – physiological understanding to therapeutic intervention. Pharmacol and Therapeutics, 1999, 84, 2, 133–156

7. Herrera–Marschitz M, Stahle L, Tossman U et al. Behavioural and biochemical studies with the benzamide sulpiride in rats. Acta Psychiatr. Scand. Suppl, 1984, 311, 147–162

8. Barrett RJ, Ginos JZ, Lokhandwala MF, Evaluation of peripheral dopamine receptor and alpha–adrenoceptor blocking activity of sulpiride. Eur. J. Pharmacol.,1982, 4, 79, 273–281

9. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A et al. A risk–benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. Drug Saf., 1996, 5, 14, 288–298

10. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. Cohrane Database Syst.Rev., 2000, Issue 2

11. Munk–Andersen E, Behnke K, Heltberg J et al. Sulpiride versus haloperidol, a clinical trial in achizophrenia. A preliminary report. Acta Psychiatr. Scand. Suppl., 1984, 311, 31–41

12. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double–blind, placebo–controlled study. Br.J.Psychiatry,1997,12, 171, 569–573

13. Raskin S, Durst R, Katz G et al. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment–resistant achizophrenia. J.Clin.Psychopharmacol.,2000, 20, 500–503

14. Harnryd C, Bjerkenstedt L, Bjork K, et al. Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients – a double–blind comparison with chlorpromazine. Acta Psychiiatr. Scand. Suppl.,1984, 311, 7–30

15. Jenner P, Marsden CD. The mode of action of sulpiride as an atypical antidepressant agent. Adv. Biochem. Psychopharmacol.,1982, 32, 85–103

16. Barfai A, Wiesel FA. Effect of sulpiride on vigilance in healthy subjects. Int.J.Psychophysiol., 1986, 4, 1–5

17. Meier–Lindenberg A, Rammsayer T, Ulferts J et al. The effect of sulpiride on psychomotor performance and subjective tolerance. Eur. Neuropsychopharmacol.,1997, 7, 219–223

18. Rao VA, Bailey J, Bishop M et al., A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride. Psychopharmacology,1981, 73, 77–80

19. McMurdo ME, Hovie PW, Lewis M et al. Prolactin response to low dose sulpiride. Br.J. Clin. Pharmacol., 1987, 8, 24, 133–137

20. Buvat J, Racadot A, Buvat–Herbaut M. Basal prolactinaemia and responses to TRH and to sulpiride in different categories of male sexual dysfunctions. Acta Psychiatr. Belg.,1997, 80, 487–493

21. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S et al. Sulpiride improves inadequate lactation. Br. Med. J., 1982, 7, 285, 249–251

22. Aono T, Aki T, Koike K et al. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. Am.J. Obstet. Gynecol.,1982, 8, 143, 927–932

23. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S et al. Treatment of inadequate lactation with iral sulpiride and buccal oxytocin. Obstet. Gynecol, 1984, 1, 63, 57–60

24. Verbeeck WJ, Berk M, Paiker J et al. The prolactin response to sulpiride in major depression: the role of the D(2) receptor in depression. Eur. Neuropsychopharmacol., 2001, 6, 11, 215–220

25. Vacceri A, Dall’Olio R, Gaggi R, et al. Antidepressant versus neuroleptic activities of sulpiride isomers on four animal models of depression. Psychopharmacology (Berl),1984, 83, 28–33

26. Benkert O, Holsboer F. Effect of sulpiride in endogenous depression. Acta Psychiatr. Scand. Suppl, 1984, 311, 43–48

27. Maier W, Benkert O, Treatment of chronic depression with sulpiride: evidence of efficacy in placebo–controlled single case studies. Psychopharmacology (Berl),1994, 8, 115, 495–501

28. Lestynek JL. Sulpiride and depression. Sem. Hop., 1983, 59, 2354–2357

29. Ruter E, Degner D, Munzel U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo–controlled double–blind trial. Pharmacopsychiatry,1999, 32,127–135

30. Meyers C, Vranckx C, Elgen K. Psychosomatic disorders in general practice: comparisons of treatment with flupentixol, diazepam and sulpiride. Pharmacotherapeutica,1985, 4, 244–250

31. Altamura AC, Mauri MC, Regazzetti G. L–sulpiride in the treatment of somatoform disturbances: a double–blind study with racemic sulpiride. Minerva Psichiatr.,2000, 32, 25–29

32. Cavazzutti E, Bertlini A, Vergoni AV et al. L–Sulpiride at a low, non–neuroleptic dose, prevents conditioned fear stress–induced fresing behavior in rats. Psychopharmacology (Berl),1999, 3, 143, 20–23

33. Ferreri M, Florent C, Gerard D, Sulpiride: study of 669 patient presenting with pain psychological origin. Encephale, 2000, 26, 58–66

34. Drago F, Arezzi A, Virzi A. Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. Eur. Neuropsychopharmacology, 2000, 10, 437–442

35. WHO Guide to Mental Health in Primary Care. London: Royal Society of Medicine Press, 2000

36. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. Current Opinion in Neurobiology, 1997, 7, 191–197

37. Spanagel R., Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trnds in Neurosciences,1999, 22, 521–527

38. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or ince salience? Brain Res.Rev,1998, 28, 3, 309–369

39. Vergoni AV, Forgione A, Bertolini A. Chronic administration of I–sulpiride at non–neuroleptic doses reduces the duration of immobility in experimental models of «depression–like» behavior. Psychopharmacology (Berl),1995, 121, 279–281

40. Mizuki Y. Suetsugi M, Ushijima I et al. Differential effects of dopaminergic drugs on anxiety and arousal in healthy volunteers with high and low anxiety. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1997, 21, 573–590

41. Guslandi M. Antiemetic properties of levo–sulpiride. Minerva Med.,1990, 12, 81, 855–860

42. Caldara R, Masci E, Cambielli M et al. Effect of sulpiride isomers on gastric acid and gastrin secretion in healthy man. Eur.J.Clin.Pharmacol.,1983, 25, 319–322

43. Cohen N, Alon I, Almoznino–Sarfian D et al. Sulpiride versus metoclopramide in nononcologic patiets with vomiting and nausea. J.Clin. Gastroenterol.1999, 7, 29, 59–62

44. Corazza GR, Biagi F, Albano O et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double–blind, controlled trial. Ital. J. Gastroenterol.,2000, 28, 317–323

45. Mansi C, Savarino V, Vigneri S et al. Gastrocinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. Am.J. Gastroenterol., 1995, 11, 90, 1989–1993

46. Mansi C, Savarino V, Vigneri S et al. Effect of D2–dopamine raceptor antagonist levosulpiride on diabetic cholecystoparesis: a double–blind crossover study. Aliment. Pharmacol. Ther.,1995, 4, 9, 185–189

47. Szabelska K, Chojnacki J, Grzegorczyk J et al. Effect of procinetic drugs inhibiting dopaminergic system on gallbladder motility in subjects with duodenal ulcer. Pol. Merkuriusz. Lek., 1999, 6, 188–191

48. Pich EM, Samanin R., Disinhibitory effects of buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats: possible role of dopamine. Psychopharmacology (Berl), 1986, 89, 125–130