

Коморбідність тривожних розладів та хронічних больових синдромів: особливості лікування

Н.К. Свиридова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Сьогодні доведена коморбідність тривожних розладів і болю і, як свідчить клінічна практика, хронічний біль може спричинювати тривогу і пригнічений настрій, супроводжуватися стійкими симптоматичними страхами. Доведена важлива роль системи дофаміну у зміні больової чутливості у хворих з хронічними розладами центральної нервової системи. Зміна больової чутливості у хворих з порушенням дофамінової активності при різних клінічних станах може мати важливі наслідки результатів вираженості болю, а зміна сигнальних механізмів дофаміну у разі хронічного болю відкриває можливість впливу на тактику лікування. В останні роки поряд з широким вивченням норадреналінових і серотонінових рецепторів в патогенезі розладів депресивного спектру, встановлена чутливість дофамінових рецепторів та значно більш виражена реакція пролактину на введення сульпіриду при депресії. Сульпірид належить до групи атипичних нейролептиків і тому у перші роки клінічного вивчення більшість досліджень була направлена на визначення його ефективності при психотичних розладах. Накопичення сучасних клінічних даних виявило широкий спектр ефективності сульпіриду, а також його важливі відмінності від класичних нейролептиків.

Ключові слова: сульпірид, Еглоніл, тривога, депресія, механізм дії, дофамінові рецептори, дія різних доз.

Сьогодні доведена коморбідність тривожних розладів і болю. Як свідчить клінічна практика, хронічний біль може викликати тривогу і пригнічений настрій, супроводжуватися стійкими симптоматичними страхами [1–4]. Також доведено, що тривожні розлади пов'язані з підвищеною ймовірністю розвитку хронічних больових симптомів при підвищеній чутливості експериментально індукованої больової стимуляції [5–7]. Цей зворотний зв'язок може бути частково пов'язаний із загальною дисфункцією активності дофаміну, який відіграє величезну роль у розвитку як тривожних розладів, так і інтенсивності болю. Сьогодні встановлена підтримувальна роль системи дофаміну у зміні больової чутливості у пацієнтів з хронічними розладами центральної нервової системи, наприклад, розладами настрою і тривоги, токсикоманією, хвороби Паркінсона [1, 2]. Генетично детерміновані варіації впливу дофаміну на процеси уваги або модуляції болю у головному мозку можуть бути посередниками варіації больової чутливості і хронічної поширеності болю при різних клінічних порушеннях, а дофамін-залежні сигнальні системи можна розглядати як загальні ендонотіпи хронічних больових симптомів [8].

Зміна больової чутливості у хворих з порушенням дофамінової активності при різних клінічних станах може мати важливі наслідки результатів управління болю, а зміна сигнальних механізмів дофаміну при хронічному болю відкриває можливість нових підходів у лікуванні. Наприклад, леводопа – непрямий дофамінергічний агоніст, використовується для лікування хвороби Паркінсона і зменшує больові відчуття не тільки у пацієнтів із хворобою Паркінсона [9], а й у хворих на герпетичний лишай [10], діабетичну

полінейропатію [11] і онкологічні захворювання [12]. Було встановлено, що тривале уведення леводопи може спричинити негативні побічні ефекти, тому у лікуванні потрібно використовувати додаткове лікування для зниження вираженості болю.

Слід зазначити, що існують суперечливі повідомлення про користь антипсихотичних препаратів за різних форм гострого і хронічного болю, у тому числі хронічного головного болю, фіброміалгії і болю при діабетичній нейропатії [13]. Регуляція реактивності мезолімбічних нейронів дофаміну [14] може як знижувати тонізуючий рівень дофаміну, так і сприяти фазовому вивільненню дофаміну у стріатумі мозку [15], що призводить до антиноцицептивного впливу. Сьогодні одним із перспективних препаратів у комбінованому лікуванні болю є амисульприд, який у низьких дозах селективно блокує D2-подібні дофамінові пресинаптичні рецептори, що контролюють синтез дофаміну, його вивільнення, і, тим самим, збільшують дофамінову нейротрансмісію особливо в лімбічних структурах головного мозку [16]. Початкові дослідження у цьому напрямку довели, що 8-тижневий курс лікування із застосуванням амисульприду поліпшують стан хворих з болем швидше, ніж лікування селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, і без побічних ефектів [17].

В останні роки поряд з широким вивченням залучення норадреналінових і серотонінових рецепторів у патогенез розладів депресивного спектру при дослідженні чутливості дофамінових рецепторів виявлена більш виражена реакція пролактину на введення сульпіриду при депресії при порівнянні з контрольною групою [1]. На думку авторів, цей факт свідчить про залучення дофамінової системи у патогенез депресії і передбачає, що дана система може стати терапевтичною мішенню при депресивних розладах. На відміну від типових нейролептиків – антагоністів дофамінових рецепторів (бутирофенонових і фенотіазинових похідних), сульпірид є похідний бензамідів з селективною блокадою дофамінових рецепторів. Раніше вважали, що сульпірид впливає лише на D2-рецептори [20], однак останні експериментальні дані свідчать про блокаду D3 і D4-дофамінових рецепторів. Саме вплив на D2 і подібні з ними D4-рецептори визнається на сьогодні основою антипсихотичного ефекту нейролептиків. Крім того, сульпірид чинить вплив на глутаматні рецептори, що позначається на його фармакологічних властивостях, не впливає на адренергічні, холінергічні, гістамінергічні і серотонінергічні рецептори, тобто не викликає відповідних побічних дій (ортостатична гіпотензія, аритмія, сухість слизових, закріп, затримка сечовипускання, порушення акомодатції, зміна апетиту) [27].

У порівнянні з типовими нейролептиками, зокрема, з галоперидолом і хлорпромазином, сульпірид (Еглоніл) має значну перевагу у зв'язку із меншою частотою і вираженістю небажаних і побічних ефектів лікування, включаючи екстрапірамідні, антихолінергічні і вегетативні порушення [21]. Однак при тривалому лікуванні, особливо хворих похилого віку, ці ефекти все-таки можливі. На відміну від більшості

нейролептиків Еглоніл не викликає вираженого седативного ефекту і загальмованості, що забезпечує можливість психотерапевтичного контакту із хворим.

Важливою перевагою препарату Еглоніл є відсутність гепатотоксичності. Дослідження Еглонілу, проведені за участі здорових людей, не виявили суб'єктивних і психофізіологічних змін після одноразового вживання різних доз препарату. Під час дослідження часу реакції, зміни частоти серцевих скорочень і шкірної провідності у відповідь на різні стимули після уведення 100 мг Еглонілу не відзначали будь-яких відмінностей у порівнянні з плацебо, що свідчить про відсутність значущого впливу малих доз Еглонілу на психічні та вегетативні реакції. При уведенні 300 мг Еглонілу також не фіксували жодних суб'єктивних змін, зокрема, був відсутній седативний ефект, однак при цьому виявлено деяке зниження часу реакцій [19].

На відміну від більшості інших нейролептиків, при лікуванні сульпіридом спостерігають підвищення рівня пролактину у плазмі крові — гіперпролактинемія [20]. Наприклад, у чоловіків виражена гіперпролактинемія може спричинити гінекомастію, а також минуцу імпотенцію і порушення еякуляції. Проте ці можливі наслідки гіперпролактинемії, за винятком гінекомастії, не зазначають в якості побічних в жодному з численних клінічних досліджень Еглонілу. У низці досліджень, проведених у невеликих групах жінок у післяпологовий період, використання Еглонілу пропонується для лікування недостатності лактації у малих дозах (150 мг/добу). При цьому у порівнянні з контрольною групою у жінок довше зберігалася можливість грудного годування. Цей ефект був особливо значущий у жінок, які народжували уперше, а також при порівнянні з ефектом окситоцину. При цьому будь-які побічні ефекти у матерів та дітей не виявляли.

Слід зазначити, що практично усі дослідження ефективності Еглонілу підкреслюють істотні відмінності клінічної дії малих і високих добових доз препарату. Відмінності терапевтичних малих і високих доз Еглонілу пояснюються на сьогодні їхньою різною фармакологічною дією. Малі дози, які діють на пресинаптичні дофамінові рецептори і підвищують дофамінову нейротрансмісію, крім психомоторної сти-

муляції мають антидепресивний, протитривожний і протибольовий ефекти [22]. Еглоніл у середніх і високих дозах, крім антагонізму до пресинаптичних дофамінових рецепторів, проявляє також антагонізм до постсинаптичних рецепторів, що зумовлює антипсихотичний ефект препарату. Однак подвійна пре- і постсинаптична дія середніх і високих доз Еглонілу має меншу, порівняно з деякими іншими типами нейролептиками, вираженість седації і моторного гальмування [23].

Спорідненість сульпіриду до дофамінових рецепторів (D-рецепторів) головного мозку залежить від дози. У високих дозах (>600–800 мг/добу) сульпірид блокує постсинаптичні D2 Long-рецептори і знижує активність дофамінергічної системи. Це явище і наступні вторинні адаптаційні перебудови клінічно проявляються ослабленням продуктивної психопатологічної симптоматики. За силою афінності до D2 Long-рецепторів сульпірид наближається до потужних нейролептиків (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин), що свідчить про його високу антипсихотичну активність. Застосування сульпіриду у низьких і середніх дозах (<600–800 мг/добу) призводить до переважної блокади пресинаптичних D-ауторецепторів (D2 Short- і D3-рецепторів), посилення викиду дофаміну у синаптичну щільність і активізація дофамінергічної передачі. Клінічно це проявляється антинегативним і дезінгібуючим ефектами (ослаблення тяжкості негативної симптоматики), підвищенням антидепресивної дії. Наявність цих ефектів наближає сульпірид до інших дезінгібуючих нейролептиків (пімозид, піпотіазин) з тією лише різницею, що останні не володіють антидепресивною активністю [27] (таблиця).

Антидепресивну дію Еглонілу багато в чому пов'язують з психостимулювальним ефектом, що проявляється насамперед у зменшенні поведінкових і рухових симптомів депресії і в посиленні потягів. Однак при цьому навіть на початку лікування не відбувається посилення супутніх симптомів тривоги. Серед негативних властивостей препарату автори зазначали відсутність профілактичного ефекту під час проведення підтримувальної терапії. У дослідженні J.L. Lestynek (1983) також зазначалося, що у дозі 150 мг/д

Ефекти Еглонілу залежно від добових доз

Ефекти	Малі дози (50-300 мг/д)	Середні і високі дози (300-3200 мг/д)
Рецепторний (антагонізм до центральних і периферійних D2-D3 і D4-дофамінових рецепторів)	Пресинаптичний - підвищення дофамінового обміну	Пресинаптичний і постсинаптичний
Рухова активність	Підвищена	Невиражене зниження
Психічна активність	Стимуляція	Незначна седація
Антипсихотичний	Дія на негативну симптоматику (аутизм, апатія)	Дія на негативну і продуктивну симптоматику. Ефективність - схожа з активними нейролептиками. Менша кількість небажаних і побічних ефектів
Антидепресивний	Тривожно-апатичні депресії, виражені і стерті депресії, атипичні депресії, депресії з соматоформною симптоматикою	Депресії при хронічних психозах
Протитривожний	Психосоматичні синдроми, соматоформні розлади	При хронічних психозах
Антиагресивний	Незначний	Виражений
Протибольовий	Функціональні шлунково-кишкові розлади	Не досліджувалось
Протидиспептичний	Виражений	Не досліджувалось
Протиблювотний	Виражений	Не досліджувалось

Еглоніл насамперед зменшує психомоторну загальмованість, яку виявляли на 5-й день лікування, а до 10-го дня простежувався чіткий антидепресивний ефект у більшості (82%) обстежених пацієнтів.

Висока ефективність Еглонілу спостерігається також при хронічній депресії і дистимії, з позитивною дією як на симптоми депресії, так і симптоми тривоги [24], що підтверджує ефективність Еглонілу при затяжних тривожних депресіях, особливо при розвитку хронічного болю. У мультицентровому дослідженні антидепресивної дії Еглонілу у 177 амбулаторних хворих, проведеному у Німеччині [25], виявлено значущу перевагу Еглонілу у дозі 150–300 мг/д при порівнянні з плацебо у лікуванні депресії легкої і середньої інтенсивності. Результати дослідження довели, що небажані ефекти зустрічалися з подібною частотою в обох групах, однак відзначена їхня велика вираженість у групі хворих, які отримували плацебо. Лише у 50% хворих на депресію виявляли підвищення рівня пролактину вище нормальних значень. Це дослідження, крім найбільш важливого результату – підтвердження наявності антидепресивного ефекту, відзначило безпеку призначення Еглонілу в амбулаторній практиці.

У порівняльному дослідженні ефективності Еглонілу і флупентиксола при різноманітних соматоформних розладах, включаючи психогенний головний біль, біль в області серця, функціональні розлади товстого кишечника, виявлено позитивний ефект протягом 4 тиж лікування 55 пацієнтів. При цьому не було помічено значущих відмінностей в ефективності і наявності побічних ефектів обох препаратів. При лікуванні соматоформних розладів Еглонілом відзначали швидке поліпшення стану хворих, починаючи вже з 1-го тижня лікування з редукцією тривоги, іпохондричної фіксації і соматовегетативних порушень без виражених побічних ефектів [26].

Як свідчать результати низки досліджень, периферійний ефект Еглонілу на дофамінові рецептори може широко використовуватися при органічній та функціональній диспепсії, гастродуоденіті, гепатиті, а також для профілактики нудоти і блювання при проведенні хіміотерапії і в передопераційний період. У великому мультицентровому дослідженні ефективності Еглонілу при больовому синдромі (біль у животі психогенного характеру у 669 хворих), проведеному у Франції, виявлено кілька позитивних ефектів препарату. Протягом 6 тиж лікування Еглонілом у дозі 150 мг/добу у 91% пацієнтів значно знизилася інтенсивність болю, у 89% – частота больового синдрому. Крім того, поряд зі зменшенням вираженості тривоги, зменшувалися і супутні функціональні шлунково-кишкові симптоми – нормалізувалася рухова функція товстого кишечника, зникли нудота і блювання, покращився апетит [22].

Коморбидність тривожних расстройств и хронических болевых синдромов: особенности лечения
Н.К. Свиридова

Сегодня доказана коморбидность тревожных расстройств и боли и, как показывает клиническая практика, хроническая боль может вызвать тревогу и подавленное настроение, сопровождаются стойкими симптоматическими страхами. Доказана важная роль системы дофамина в изменении болевой чувствительности у больных с хроническими расстройствами центральной нервной системы. Изменение болевой чувствительности у больных с нарушением дофаминовой активности при различных клинических состояниях может иметь важные последствия результатов выраженности боли, а изменение си-

У роботі Vilyanov V.B. (2015) було досліджено ефективність сульпіриду у хворих з тривожними розладами залежно від концентрації серотоніну у сироватці крові. Обстежили 132 хворих з тривожними розладами. Підвищений рівень серотоніну спостерігали у 81 (61,3%) хворого, нормальний рівень – у 24 (25,8%), знижений рівень – у 27 (20,5%). Сульпірид призначали у добовій дозі від 50 до 400 мг. Середня тривалість терапії сульпіридом перевищувала 90 днів. Позитивний клінічний ефект монотерапії сульпіридом виявляли в групах пацієнтів з підвищеним і нормальними рівнями серотоніну. У групі зі зниженою концентрацією серотоніну клінічного ефекту при терапії сульпіридом не спостерігалось [29].

Індивідуальні відмінності у чутливості до болю і здатність впливати на антиноцицептивні стимули відображають мінливість обробки болю у центральних системах. З огляду на те, що ендогенні опіоїди грають ключову роль у модуляції цих систем, дослідження впливу дофаміну дають можливість використання важливого модулятора сприйняття болю [1]. Ця точка зору узгоджується із спостереженнями знеболювальних властивостей лікарських засобів, у тому числі леводопи, морфіну, нікотину, амфетамінів, які підсилюють дофамінову нейротрансмісію. З огляду на зв'язок між обезболюванням і сигналізацією дофаміну можна очікувати, що гіперчутливість до болю може статися у хворих з розладами, які включають порушення у функціонуванні активності дофаміну при різних коморбідних патологіях, особливо при поєднанні хронічного болю та тривоги. Вплив на дизрегуляцію сигнальних систем дофаміну на сприйняття болю може змінювати якість життя хворих з коморбідною патологією.

ВИСНОВКИ

Враховуючи постійну медичну потребу у лікуванні хронічних больових станів, а також кращого розуміння ролі сигнальної системи дофаміну у розвитку і вираженості хронічного болю, оцінка атипичних антипсихотичних препаратів в якості основної або ад'ювантної терапії може бути виправданою.

Селективна блокада дофамінових рецепторів визначає його специфічні властивості атипичного нейролептику з мінімальними побічними і небажаними діями. Досліджено, що вплив малих (50–300 мг/добу) і більш високих (300–3200 мг/добу) доз Еглонілу має різну дію на пресинаптичні і постсинаптичні дофамінові рецептори. Ця різниця пояснює прояви атипичного антидепресивного ефекту, що усуває тривогу (малі дози), і атипичного нейролептичного (високі дози) ефекту Еглонілу. Наявність периферійної дії препарату на дофамінові рецептори пояснює його ефективність при деяких соматоформних, а також функціональних соматичних захворюваннях травного тракту.

гноальных механизмов дофамина при хронической боли открывает возможность влияния на тактику лечения. В последние годы наряду с широким изучением норадреналиновых и серотониновых рецепторов в патогенезе расстройств депрессивного спектра установлена чувствительность дофаминовых рецепторов и значительно более выражена реакция пролактинна на введение сульпирида при депрессии. Сульпирид относится к группе атипичных нейролептиков и поэтому в первые годы клинического изучения большинство исследований было направлено на определение его эффективности при психотических расстройствах. Накопление современных клинических данных выявило широкий спектр эффективности сульпирида, а также его важные отличия от классических нейролептиков.
Ключевые слова: сульпирид, Эглонил, тревога, депрессия, механизм действия, дофаминовые рецепторы, действие различных доз.

Comorbidity of anxiety disorders chronic and pain syndromes: especially treatment

N. Svyrydova

Today proved komorbidnist anxiety disorders and pain, and, as the clinical practice, chronic pain can cause anxiety and depressed mood accompanied by symptomatic persistent fears. Proven important role of dopamine in changes in pain sensitivity in patients with chronic disorders of the central nervous system. The change in pain sensitivity in patients with impaired dopamine activity in different clinical conditions could have important implications outcomes severity of pain, and changes in dopamine signaling mechanisms in chronic pain an oppor-

tunity to influence treatment strategy. In recent years, along with a wide noradrenalinovyh study and serotonin receptors in the pathogenesis of depressive disorders spectrum, set the sensitivity of dopamine receptors and considerably more pronounced prolactin response to sulphiride administration in depression. Sulpiride belongs to a group of atypical neuroleptics and so in the early years of clinical study, most research has been directed to determine its effectiveness in psychotic disorders. Accumulation of current clinical data revealed wide spectrum efficiency sulphiride and its important differences from the classical neuroleptics.

Keywords: *sulpiride, Eglonil, anxiety, depression, mechanism of action, dopamine receptors, the effect of different doses.*

Сведения об авторе

Свиридова Наталья Константиновна – Кафедра неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупника, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; тел.: (044) 483-17-56

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johanna M. Jarcho, Emeran A. Mayer, Karen Jiang et.al/ Pain, Affective Symptoms and Cognitive Deficits in Patients with Cerebral Dopamine Dysfunction //Pain. 2012 Apr; 153(4): 345–351.
2. Gureje O, Simon GE, Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. Pain. 2001;92:195–200.
3. Dworkin RH, Gitlin MJ. Clinical Aspects of Depression in Chronic Pain Patients. Clin J Pain. 1991;7.
4. Crombez G, Vlaeyen JW, Heuts PH, Lysens R. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. Pain. 1999;80:329–339.
5. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003;163:2433–2445.
6. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. Pain. 1994;56:289–297.
7. Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. Pain. 2000;84:65–75.
8. Tang NKY, Salkovskis PM, Hodges A, Wright KJ, Hanna M, Hester J. Effects of mood on pain responses and pain tolerance: an experimental study in chronic back pain patients. Pain. 2008;138: 392–401.
9. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2006;7:818–827
10. Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Dominguez I, Garcia-Leiva JM, Calandre EP. Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: a case series with olanzapine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29:161–164.
11. Kernbaum S, Hauchecorne J. Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1981; 246:132–134.
12. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Uludag B, Ertekin C. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. Pain. 1998;75:257–259.
13. Dickey RP, Minton JP. Levodopa relief of bone pain from breast cancer. The New England Journal of Medicine. 1972;286:843.
14. Garcia C, Lynn R, Breitbart W. Psychotropic medications in palliative care. Prim Psychiatry. 2009;16:25–32.
15. Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL. Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. Trends Neurosci. 1997;20:31–37.
16. Moore H, Todd CL, Grace AA. Striatal extracellular dopamine levels in rats with haloperidol-induced depolarization block of substantia nigra dopamine neurons. J Neurosci. 1998;18:5068–5077.
17. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. J Pharmacol Exp Ther. 1997;280:73–82.
18. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. The Journal of Clinical Psychiatry. 2002;63:38–43.
19. Вельтищев Д.Ю. Многоликий Эглонил /Вельтищев Д.Ю // РМЖ. – 2001. – № 25. – С. 1197.
20. O'Connor SE. The pharmacology of sulpiride – a dopamine receptor antagonist / Brown RA // Gen. Pharmacol. – 1982. – 13. – P. 185–193.
21. Mauri MC. A risk–benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia / Bravin S, Bitetto A // Drug Saf. – 1996. – 5. – 14. – 288–298.
22. Ferreri M. Sulpiride: study of 669 patient presenting with pain psychological origin / Florent C, Gerard D // Encephale. – 2000. – 26. – 58–66.
23. Drago F. Effects of acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats / Arezzi A, Virzi A // Eur. Neuropsychopharmacology. – 2000. – 10. – 437–442.
24. Maier W. Treatment of chronic depression with sulpiride: evidence of efficacy in placebo–controlled single case studies / Benkert O // Psychopharmacology (Berl). – 1994. – 8. – 115. – 495–501.
25. Ruter E. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo–controlled double-blind trial / Degner D, Munzel U // Pharmacopsychiatry. – 1999. – 32. – 127–135.
26. Altamura AC.Sulpiride in the treatment of somatoform disturbances: a double–blind study with racemic sulpiride / Mauri MC, Regazzetti GL // Minerva Psichiatr. – 2000. – 32. – 25–29.
27. Данилов Д.С. Нейролептики-бензамиды в практике психиатра, невролога и интерниста на современном этапе развития психофармакологии (на примере сульпирида) / Д.С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – Выпуск № 3. – 2012. – С. 77–84.
28. Ho C.S. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder / Chen H.J., Chiu N.C // J Form Med Assoc. – 2009. – 108 (10). – 788–93.
29. Vilyanov VB.The efficacy of sulpiride in patients with anxiety disorders depending on the serum serotonin concentrations / Kremenitskaya SA, Soloveva NV // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsacova. 2015. – 115 (10). – 62–5.
30. Viviane Muniz da Silva Fragoso.Binding of Sulpiride to Seric Albumins / Carla Patricia de Moraes Coura, Luanda Yanaan Hoppe, Marhlia Am6vel Gomes Soares, Dilson Silva, Celia Martins Cortezl // Int J Mol Sci. - 2016 Jan. – 17 (1). – 59.

Статья поступила в редакцию 12.12.2016