

ยาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์

Amisulpride: Medication for Schizophrenia

อรรณพ ภูประดิษฐ์ ภ.บ. ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: annop.pharm@gmail.com

Annop Phupradit B.Pharm,
M.Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: annop.pharm@gmail.com

บทคัดย่อ

อะมิซัลไพรด์เป็นอนุพันธ์ของเบนซามายด์ ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับโดปามีน 2 และ โดปามีน 3 โดยประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาโรคจิตเภทของอะมิซัลไพรด์ มีแนวโน้มเหนือกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า และไม่ด้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 อื่น ๆ โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในกลุ่มอาการด้านบวกจะสูงกว่าอาการด้านลบ (400-800 และ 50-300 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ) ด้านความปลอดภัย พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ extrapyramidal symptoms และมีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง แต่มีแนวโน้มพบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับฮาโลเพริดอล และ ริสเพริโดน อาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิซึมพบรายงานน้อย และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการยับยั้งตัวรับแอดรีเนอร์จิก ตัวรับโคลิเนอร์จิก และ ตัวรับฮีสตามีน แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานการเกิดภาวะผิดปกติของหัวใจแบบ QT prolongation จากการได้รับยาเกินขนาด ซึ่งเป็นภาวะที่รุนแรงจนนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ดังนั้น ก่อนเริ่มใช้อะมิซัลไพรด์ต้องมีการประเมินความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และติดตามหลังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

Abstract

Amisulpride is a benzamide derivative which categorized as second generation antipsychotics that selectively blocks dopamine 2 and dopamine 3 receptors. The clinical efficacy of amisulpride to treat schizophrenia is superior to the first generation antipsychotics as well as non-inferior to the second generation antipsychotics. The recommended doses of amisulpride in schizophrenia patients with positive symptoms are higher than that of negative symptoms (400-800 and 50-300 mg/day, respectively). In terms of safety, the most common side effects of amisulpride are extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia, however the side effects are considered lower when compared to haloperidol and risperidone. Few metabolic side effect is found and the effects of adrenergic, cholinergic, and histamine blocking are still not reported. Moreover, the QT prolongation associated with cardiac sudden death from amisulpride overdose was reported. Therefore, the risk assessment should be performed prior to starting amisulpride, and closely monitoring after using medication.

คำสำคัญ: อะมิซัลไพรด์; ยาต้านโรคจิตเภท; โรคจิตเภท

Keyword: amisulpride; antipsychotics; schizophrenia

การอ้างอิงบทความ:

อรรณพ ภูประดิษฐ์. ยารักษาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):251-267.

Citation:

Phupradit A. Amisulpride: Medication for schizophrenia. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):251-267.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของโรคจิตเภทและยาที่ใช้รักษาโรคจิตเภทได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาทางคลินิกของอะมิซัลไพรด์ได้
3. สามารถประยุกต์ใช้อะมิซัลไพรด์ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยสามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม รวมทั้งการติดตามผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคเรื้อรังทางจิตเวช พบอุบัติการณ์ของโรคนี้ทั่วโลก 2.4-6.7 ต่อประชากร 1000 คน โดยในเพศชายและเพศหญิง พบอุบัติการณ์ในการเกิดโรคไม่แตกต่างกัน อาการและอาการแสดงของโรคจิตเภทจะพบมากช่วงอายุ 15-30 ปี (ช่วงวัยรุ่นตอนปลายถึงผู้ใหญ่ตอนต้น) และพบน้อยมากในช่วงอายุที่มากกว่า 40 ปีขึ้นไป โรคนี้ก่อให้เกิดผลกระทบอย่างมากต่อร่างกาย จิตใจ และสังคมของผู้ป่วย เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำหน้าที่ต่าง ๆ ได้^{1,2}

ลักษณะอาการทางคลินิก³

ผู้ป่วยโรคจิตเภทจะมีอาการและอาการแสดงทางคลินิก 2 กลุ่มอาการที่สำคัญ ดังนี้

1. กลุ่มอาการด้านบวก (positive symptoms) ได้แก่ อาการหลงผิด (delusion) อาการประสาทหลอน (hallucination) ความผิดปกติของคำพูด (disorganized speech) ความผิดปกติของพฤติกรรม (disorganized behavior) และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวแบบ catatonia โดยอาการด้านบวกที่มักพบได้บ่อย ได้แก่ อาการหลงผิด และอาการประสาทหลอน
2. กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) เช่น พูดน้อย ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัว ไม่รู้สึกมีความสุข การแสดงออกทางอารมณ์ลดลงมาก ไร้อารมณ์

โดยอาการด้านลบที่มักพบได้บ่อย ได้แก่ การแสดงออกทางอารมณ์ที่ลดลง ขาดความกระตือรือร้น

แต่อย่างไรก็ตามยังมีอีก 2 กลุ่มอาการที่พบได้ในผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ กลุ่มอาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) เช่น สมาธิและความจำแย่ง ไม่สามารถคิดได้อย่างสมเหตุสมผล ความสามารถในการจัดการ ตัดสินใจ วางแผนลดลง และกลุ่มอาการด้านอารมณ์ (affective symptom) เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล หงุดหงิด ก้าวร้าว โดยกลุ่มอาการด้านอารมณ์มักพบร่วมกับกลุ่มอาการด้านบวกและลบ แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้เป็นกลุ่มอาการที่สำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคจิตเภท⁴

จากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5) มีดังนี้

- A. ต้องมีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อาการขึ้นไป เป็นระยะเวลานาน 1 เดือน (โดยต้องมีอาการในข้อ 1-3 อย่างน้อย 1 อาการ)
 1. อาการหลงผิด
 2. อาการประสาทหลอน
 3. มีความผิดปกติของคำพูด เช่น พูดไม่รู้เรื่อง เนื้อหาเรื่องที่พูดไม่สัมพันธ์กัน
 4. มีความผิดปกติของพฤติกรรม เช่น มีพฤติกรรม

กรรมวุ่นวาย ไม่สมเหตุสมผล หรือมีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวแบบ catatonia

5. อาการด้านลบ เช่น พูดน้อย เก็บตัว ไม่รู้สึกมีความสุข

B. อาการดังกล่าวส่งผลต่อการทำงานสัมพันธ์ภาพต่อผู้อื่นหรือการดูแลสุขภาพอนามัยอย่างน้อย 1 ด้าน

C. มีอาการต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป โดยในระยะอาการกำเริบ (active) มีอาการในข้อ A อย่างน้อยนาน 1 เดือน และในระยะอาการนำ (prodromal) หรือระยะอาการหลงเหลือ (residual) อาจพบเพียงเฉพาะอาการด้านลบ หรืออาการในข้อ A อย่างน้อย 2 อาการ

D. โรคจิตอารมณ์ (schizoaffective) และโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) หรือโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) ที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย (psychotic features) จะถูกวินิจฉัยแยกออกจากโรคนี้

E. อาการต้องไม่ได้เกิดจากการรักษาด้วยยา การใช้สารเสพติด หรือภาวะโรคอื่น

F. กรณีที่ผู้ป่วยมีอดีตสเปกตรัมหรือภาวะบกพร่องด้านการสื่อสาร ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท ถ้ามีอาการหลงผิดหรืออาการประสาทหลอนติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน

สาเหตุของการเกิดโรคจิตเภท¹⁻³

พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรคจิตเภทหลายปัจจัย ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางชีวภาพ เช่น พันธุกรรม สารชีวเคมีในสมอง กายวิภาคสมองที่ผิดปกติ และปัจจัยทางด้านครอบครัวและสังคม เช่น ครอบครัวที่มีการใช้อารมณ์ต่อกันสูง โดยในปัจจุบันปัจจัยที่พบที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภทเป็นอย่างมาก คือ พันธุกรรม และความผิดปกติของสารชีวเคมีในสมอง

ระบบสารชีวเคมีในสมองที่เกี่ยวข้องกับโรคจิตเภท^{1,2,5}

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะ dopamine ที่มีระดับที่ผิดปกติส่งผลทำให้เกิดโรคจิตเภทตามมา โดยในสภาวะปกติ dopa-

mine ทำงานผ่าน pathway หลัก ในระบบประสาทส่วนกลาง ดังนี้

- Mesolimbic tract มี dopamine หลังจาก ventral tegmental area (VTA) ไปกระตุ้นตัวรับ dopamine D₂ ที่ limbic system ช่วยควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่สูงผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดอาการด้านลบ เช่น หลงผิดประสาทหลอน

- Mesocortical tract มี dopamine หลังจาก VTA ไปกระตุ้นตัวรับ dopamine D₁ ที่ prefrontal cortex ช่วยควบคุมอารมณ์และการเรียนรู้ และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่ต่ำกว่าปกติ ส่งผลทำให้เกิดอาการด้านลบ เช่น ไร้อารมณ์ แยกตัว และมีผลทำให้เกิดอาการด้านรู้คิดที่ผิดปกติ เช่น สมาธิความจำแย่งลง ไม่สามารถคิดได้อย่างสมเหตุสมผล

- Nigrostriatal tract มี dopamine หลังจาก substantia nigra ไปกระตุ้นตัวรับ D₁ และ D₂ ที่ striatum ช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่ต่ำลงผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดอาการ extrapyramidal symptoms (EPS)

- Tuberoinfundibular tract มี dopamine หลังจาก hypothalamus ไปกระตุ้นตัวรับ D₂ ที่ pituitary gland มีผลลดการหลั่งฮอร์โมน prolactin และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่ต่ำลงผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดการหลั่ง prolactin ที่มากขึ้น และทำให้เกิดภาวะ hyperprolactinemia ตามมาได้

การทำงานของ dopamine ที่ mesocortical tract, nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract จะมีความสัมพันธ์กับระดับ serotonin กล่าวคือ หากมีระดับ serotonin ที่สูง จะไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A} (5-hydroxytryptamine 2A) ที่ dopaminergic neuron ส่งผลให้ dopamine มีการหลั่งลดลงตามมา

ดังนั้น ในผู้ป่วยจิตเภท เกิดจากการทำงาน dopamine ที่สูงผิดปกติที่ mesolimbic tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ ในขณะที่ mesocortical tract มีการทำงาน dopamine ที่ลดลง ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ sero-

tonin ที่สูงขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบและด้านการรู้คิดตามมา

นอกจากนี้ยังพบว่าสารสื่อประสาท glutamate มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคจิตเภท เนื่องจากพบว่าตัวรับ glutamate ชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA) ที่อยู่บน GABA interneuron ทำงานผิดปกติ ทำให้เกิดอาการด้านบวก ด้านลบ และด้านการรู้คิดในผู้ป่วยจิตเภท

เป้าหมายและแนวทางการรักษาโรคจิตเภท^{1,2,5}

เป้าหมายในการรักษาโรคจิตเภท คือ บรรเทาหรือทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการด้านบวก อาการด้านลบ อาการด้านการรู้คิด และอาการด้านอารมณ์ ป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ และทำให้ผู้ป่วยกลับมาดำเนินชีวิตอย่างปกติในสังคม

การรักษาโรคจิตเภทแบ่งได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะเฉียบพลัน ระยะคงสภาพ และระยะอาการคงที่ โดยในแต่ละระยะจะมีเป้าหมายการรักษาที่แตกต่างกัน เนื่องจากในแต่ละระยะมีอาการ ความรุนแรงที่ต่างกัน โดยการรักษาแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบที่สำคัญ คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และ การรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคจิตเภท

ยาต้านโรคจิตเภท^{1,2,4,8}

ในปัจจุบันยาต้านโรคจิตเภท แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า (first generation/conventional antipsychotics) ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่สมองส่วน limbic เป็นหลัก ทำให้บรรเทาอาการด้านบวกได้ดี แต่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการด้านลบได้น้อย โดยความสามารถในการ

ยับยั้งตัวรับ D_2 ของยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังสามารถยับยั้งที่ตัวรับอื่น ๆ เช่น adrenergic, cholinergic, histamine ได้แตกต่างกันด้วย ส่งผลต่อผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่แตกต่างกัน

2. ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ (second generation/atypical antipsychotics) ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่สมองส่วน limbic เช่นเดียวกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า แต่มีความแรงในการยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ต่ำกว่าอีกทั้งยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2A}$ ที่สมองส่วน mesocortical tract, nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract ทำให้ระดับ dopamine เพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้บรรเทาอาการด้านลบ ด้านการรู้คิด ลดความเสี่ยงในการเกิด EPS และภาวะ prolactin ในเลือดสูงตามลำดับ ซึ่งเป็นข้อดีของยาต้านโรคจิตเภทรุ่นใหม่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเก่า แต่อย่างไรก็ตามยาด้านโรคจิตเภทรุ่นใหม่หลายรายการมีผลข้างเคียงทางด้านเมแทบอลิซึมที่มากกว่ากลุ่มเก่า เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูง เบาหวาน เนื่องจากยามีฤทธิ์แรงในการยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ (5-hydroxytryptamine $2C$) และ histamine H_1 ที่ hypothalamus ส่งผลให้เพิ่มความอยากอาหาร และทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม อีกทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ muscarinic M_3 ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน ส่งผลทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

อะมิซัลไพรด์ (amisulpride) เป็นยาในกลุ่มยาด้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 ได้รับอนุมัติในหลายประเทศทั่วโลก ในข้อบ่งใช้รักษาโรคจิตเภท⁹ สำหรับในประเทศไทยได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2550¹⁰

ตารางที่ 1 แสดงระดับความแรงของยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า ในการยับยั้งตัวรับ dopamine D_2 ⁷

ความแรงของยาในการยับยั้งตัวรับ D_2	รายการยา
ระดับสูง (high potency)	haloperidol, fluphenazine, flupentixol
ระดับปานกลาง (intermediate potency)	trifluoperazine, perphenazine
ระดับต่ำ (low potency)	chlorpromazine, levomepromazine, thioridazine

amisulpride มีกลไกการออกฤทธิ์ที่มีความจำเพาะต่อตัวรับ dopamine เพียงอย่างเดียว ซึ่งแตกต่างจากกลไกการออกฤทธิ์เดิมของยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 ที่ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} และ D_2 เป็นหลัก โดยการศึกษาทางคลินิกพบรายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาสูง ในบทความนี้จะให้ข้อมูล amisulpride ในการรักษาโรคจิตเภท

ข้อมูลทั่วไปของยา amisulpride^{8,10-12}

ชื่อสามัญ: amisulpride

ชื่อทางเคมี: 4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl-2-methoxybenzamide

สูตรโมเลกุล: $C_{17}H_{27}N_3O_4S$

โครงสร้างทางเคมี: อนุพันธ์ของ benzamide ดังแสดงในรูปที่ 1

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย: รูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ในขนาดความแรง 100 และ 400 มิลลิกรัม/เม็ด มีชื่อการค้าคือ Solian® จัดจำหน่ายโดยบริษัท ซาโนไฟ-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด

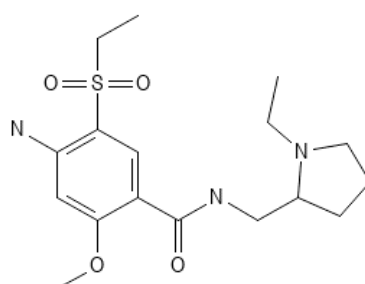
เภสัชพลศาสตร์^{8,13-20}

ตัวรับ dopamine เป็นเป้าหมายหนึ่งที่สำคัญในการออกฤทธิ์ของยาต้านโรคจิตเภท โดยตัวรับ dopamine แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ (D_1 , D_2 family) ประกอบด้วย 5 subtypes (D_1 - D_5)¹⁴ ดังแสดงในตารางที่ 2 และพบว่า subtypes ที่มีความสัมพันธ์กับโรคจิตเภท คือ subtypes D_1 , D_2 และ D_3 หากมีการยับยั้งตัวรับ D_1 ที่ post-synaptic บริเวณ prefrontal cortex จะลดการส่ง

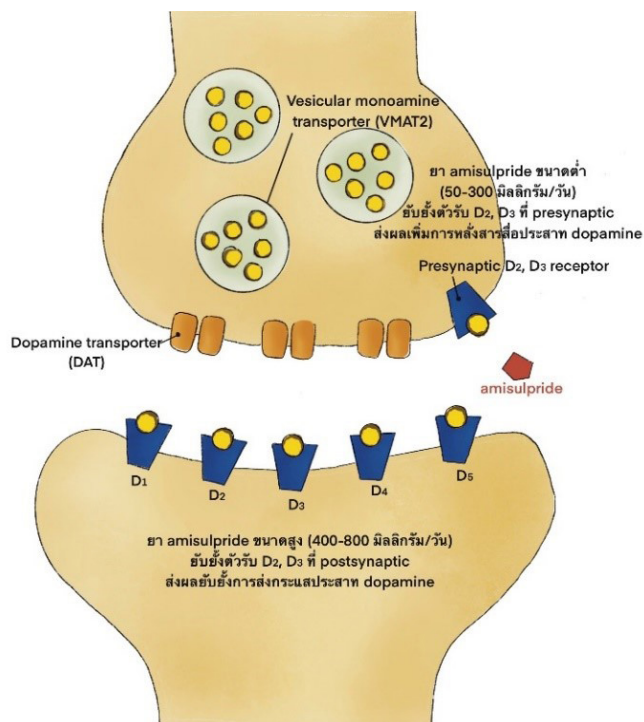
กระแสประสาท dopamine (dopamine neurotransmission) ทำให้เกิดอาการด้านลบและความผิดปกติด้านการรู้คิด ขณะที่การยับยั้งตัวรับ D_3 ที่ pre-synaptic บริเวณ prefrontal cortex จะเพิ่มการหลั่ง dopamine จึงบรรเทาอาการด้านลบและด้านการรู้คิดได้ สำหรับการยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ post-synaptic บริเวณ mesolimbic จะลดการส่งกระแสประสาท dopamine บริเวณ mesolimbic ได้ จึงช่วยบรรเทาอาการด้านบวก¹⁵

Amisulpride มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ ออกฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้งตัวรับ D_2 และ D_3 (จากการศึกษาภายนอกกายสัตว์ทดลอง (ex vivo) พบรายงานความจำเพาะต่อ D_3 มากกว่า D_2 2 เท่า)⁸ และไม่มีผลต่อตัวรับ D_1 , D_4 และ D_5 โดยบริเวณสมองที่ตัวรับ D_2 และ D_3 ถูกยับยั้งขึ้นกับขนาดยา โดย amisulpride ขนาดต่ำ (50-300 มิลลิกรัม/วัน) จะยับยั้งตัวรับ D_2 , D_3 ที่ presynaptic บริเวณ prefrontal cortex ทำให้เพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท dopamine ช่วยรักษาอาการด้านลบ ขณะที่ยาในขนาดสูง (400-800 มิลลิกรัม/วัน) จะยับยั้งตัวรับ D_2 , D_3 ที่ postsynaptic บริเวณ limbic เป็นการลดการส่งกระแสประสาท dopamine (รูปที่ 2) ช่วยรักษาอาการด้านบวก และพบว่า ตัวยามีความชอบจับกับตัวรับ dopamine ที่บริเวณ limbic และ cortical มากกว่า motor striatum ทำให้พบการเกิดภาวะ EPS ได้น้อย^{8,13,16}

ไม่พบว่า amisulpride มีความสามารถในการจับกับตัวรับ adrenergic, cholinergic, histamine และ serotonin ทำให้ไม่พบผลข้างเคียงจากการยับยั้งตัวรับดังกล่าว เช่น ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ ง่วง



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ amisulpride¹¹

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ amisulpride ที่ตัวรับ dopamine¹³ตารางที่ 2 บริเวณและหน้าที่ของตัวรับ dopamine^{14,20}

	D ₁ Family		D ₂ Family		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Signal transduction	- G stimulatory sites coupled - กระตุ้น adenylyl cyclase (เพิ่ม cAMP)		- G inhibitory sites coupled - ยับยั้ง adenylyl cyclase (ลด cAMP) - กระตุ้น potassium channels - ยับยั้ง calcium channels		
บริเวณที่พบมาก	substantia nigra, caudate/putamen, striatum, nucleus accumbens, frontal cortex, olfactory bulb		substantia nigra, ventral tegmental area, striatum, nucleus accumbens, olfactory bulb	nucleus accumbens, frontal cortex, olfactory bulb (พบในระบบประสาทส่วนกลาง)	substantia nigra, hypothalamus, hippocampus, amygdala, frontal cortex (พบน้อยมากในระบบประสาทส่วนกลาง)
หน้าที่การทำงาน	memory, attention, impulse control, locomotion		decision making, cognition, attention	locomotion, attention, sleep, memory, learning	cognition, impulse control, attention, sleep

ซึม ปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก^{13,16}

นอกจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ amisulpride ที่ช่วยลดอาการด้านต่าง ๆ ของโรคจิตเภท ยังพบว่า amisulpride มีฤทธิ์ต้านซึมเศร้า เนื่องจากยาในขนาดต่ำสามารถเพิ่มสารสื่อประสาท dopamine ที่บริเวณ mesolimbic ช่วยลดอาการที่สำคัญในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า เช่น ภาวะสิ้นยินดี ภาวะขาดแรงจูงใจ¹⁷⁻¹⁸ อีกทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองของ Abbas A และคณะ¹⁹ พบว่า amisulpride มีความสามารถในการยับยั้งตัวรับ 5-HT₇ (5-hydroxytryptamine 7) ซึ่งทำให้มีฤทธิ์ต้านซึมเศร้าได้เช่นกัน

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา^{11,21}

Amisulpride ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 48 โดยรูปแบบการดูดซึมยาเป็นแบบ biphasic ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (time to maximum plasma concentration, Tmax) อยู่ที่ 1 และ 3-4 ชั่วโมง ตามลำดับ และพบว่าอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง (ที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบร้อยละ 68) จะลดความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือด (maximum plasma concentration, Cmax), ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด และ area under the concentration-time curve (AUC) อย่างมีนัยสำคัญ

การกระจายยา¹¹

Amisulpride มีความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 17 และมีปริมาตรการกระจาย คือ 5.8 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา¹¹

Amisulpride ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยกระบวนการ oxidation, hydroxylation และ N-deethylation ได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา 2 ชนิด โดยยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450

การขจัดยา¹¹

Amisulpride ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยร้อยละ 50 อยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีค่า renal

clearance อยู่ระหว่าง 17-20 ลิตร/ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาประมาณ 12-20 ชั่วโมง

ระดับยาในเลือด¹¹

ระดับ amisulpride ในเลือด มีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง (inter-individual variability) โดยปัจจัยที่มีรายงานว่าส่งผลต่อระดับยาในเลือด คือ เพศ และอายุ พบว่าในเพศหญิงและผู้สูงอายุ จะมีระดับ amisulpride ในเลือดสูง เนื่องจากมีอัตราการกำจัดยาที่ต่ำกว่ากลุ่มประชากรอื่น พบรายงานความสัมพันธ์ของการตอบสนองหลังการให้ยากับระดับยาในเลือดที่ประมาณ 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และหากสามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ มีคำแนะนำให้ตรวจวัดระดับ amisulpride ในเลือด เพื่อประเมินผลการรักษาจากขนาดยาที่ได้รับหรือเมื่อเกิดผลข้างเคียงขึ้น โดยระดับยาในเลือดเป้าหมาย คือ 100-320 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกของ amisulpride ที่สำคัญในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย มีดังนี้

1. การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง amisulpride กับยาด้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1

1.1 The Amisulpride Study Group (ปี พ.ศ. 2543)²²

Carriere P และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง amisulpride และ haloperidol ในกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทชนิดหวาดระแวงและโรคจิตอารมณ์ ที่มีระยะเวลาในการพบอาการ 1-6 เดือน ในช่วงอายุ 18-45 ปี รูปแบบการศึกษาเป็น multicenter double blind randomized parallel ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 199 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ amisulpride ขนาด 400-1,200 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 94 คน และกลุ่มที่ได้ haloperidol ขนาด 10-30 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 105 คน เป็นระยะเวลา 4 เดือน วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ที่ระยะเวลา 4 เดือนเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (การ

ทดสอบทางสถิติแบบ non-inferiority)

ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 4 เดือน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol โดยพบค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน BPRS ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-27.3, -21.9 ตามลำดับ p -value < 0.001) อีกทั้งในกลุ่มอาการด้านลบ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol โดยค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ของกลุ่มอาการด้านลบ ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-10.5, -7.2 ตามลำดับ p -value = 0.01) และในด้านความปลอดภัย ค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมิน Simpson-Angus Score (SAS) ซึ่งใช้ประเมิน EPS ในกลุ่มที่ได้รับ haloperidol มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.32, 0.02 ตามลำดับ p -value < 0.001)

1.2 การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta analysis) (ปี พ.ศ. 2552)²³

Leuchet S และคณะ ทำการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และคุณภาพชีวิต ระหว่างยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2 กับ รุ่น 1 ในการรักษาโรคจิตเภทหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้อง โดยคัดเลือกงานวิจัยที่อยู่ในรูปแบบ randomized controlled trial และมีวัตถุประสงค์หลัก คือ ศึกษาประสิทธิภาพโดยรวมหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเภท โดยวัดจากคะแนนที่เปลี่ยนแปลงของ PANSS หรือ BPRS หลังได้รับยา (รายการยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 และรุ่น 2 ที่ทำการศึกษาดังเอกสารอ้างอิง 23)

ผลการศึกษา พบจำนวนการศึกษาที่ผ่านตามเกณฑ์ระเบียบวิจัย 150 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 21,533 คน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 36.2 ± 7.1 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยในการดำเนินโรค 11.8 ± 7.7 ปี และช่วงเวลาในการประเมินผู้ป่วยหลังจากได้รับยาที่พบมากที่สุด คือ ช่วง

เวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์ (ร้อยละ 81)

ด้านประสิทธิภาพโดยรวมในการรักษา พบรายงานยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2 มีประสิทธิภาพดีกว่ารุ่น 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) จำนวน 4 รายการ คือ amisulpride, clozapine, olanzapine และ risperidone โดย amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งอาการด้านบวก ด้านลบ และซึมเศร้าที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1

ด้านความปลอดภัยจากการรักษา ในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2 ทุกรายการพบรายงานการเกิด EPS น้อยกว่ายา haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 ชนิด low potency พบว่ารายงานการเกิด EPS ไม่แตกต่างกัน (p -value = 1.000) อีกทั้งยังพบภาวะน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่า haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.012) แต่ไม่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 ชนิด low potency (p -value = 0.881)

ด้านคุณภาพชีวิต พบรายงานเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.030)

2. การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2

2.1 The SOLIANOL Study Group (ปี พ.ศ. 2545)²⁴

Martin S และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง amisulpride และ olanzapine ในช่วงระยะโรคกำเริบ ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีอายุ 18-65 ปี รูปแบบการศึกษาเป็น multinational double blind randomized control trial ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 377 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ amisulpride ขนาด 200-800 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 189 คน และกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ขนาด 5-20 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 188 คน ระยะเวลา 2 เดือน วัตถุประสงค์หลัก

ของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน BPRS ที่ระยะเวลา 2 เดือนเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (การทดสอบทางสถิติแบบ non-inferiority test กำหนด 95% confidence interval (CI) ของความแตกต่างจากทั้ง 2 กลุ่ม ต้องมีค่าสูงสุดน้อยกว่า 5)

ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 2 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine (95% CI ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน BPRS ทั้ง 2 กลุ่ม คือ 4.02-1.54) โดยค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน BPRS ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ haloperidol คือ 17.6 ± 13.9 และ 16.3 ± 13.4 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณา ด้านประสิทธิภาพจากแบบทดสอบอื่น ๆ ได้แก่ PANSS, Clinical Global Impression (CGI) และ Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) พบว่าคะแนนไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ในด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีอาการ EPS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในกลุ่ม olanzapine สูงกว่ากลุ่ม amisulpride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) โดยค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น คือ 2.7 ± 3.9 และ 0.9 ± 3.2 กิโลกรัม ตามลำดับ

2.2 The AMIRIS Study Group (ปี พ.ศ. 2545)²⁵

Sechter D และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความสามารถในการทำหน้าที่ทางสังคมและการประกอบอาชีพระหว่างกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ risperidone ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง (ระยะเวลาการเป็นโรคน้อยกว่า 2 ปี) อายุ 18-65 ปี รูปแบบการศึกษาเป็น multicenter double blind randomized control trial ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 309 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ amisulpride ขนาด 400-800 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 152 คน และกลุ่มที่ได้รับ risperidone ขนาด 4-10 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 157 คน ระยะเวลา 6 เดือน วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน PANSS ที่ระยะเวลา

6 เดือนเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (การทดสอบทางสถิติแบบ non-inferiority test กำหนด 90% CI ของความแตกต่างจากทั้ง 2 กลุ่ม ต้องมีค่าสูงสุดน้อยกว่า 8)

ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ risperidone (90% CI ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน PANSS ทั้ง 2 กลุ่ม คือ -5.6, 4.0) โดยค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน PANSS ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ risperidone คือ 32.2 ± 23.9 และ 31.4 ± 21.0 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาด้านประสิทธิภาพจากคะแนนแบบทดสอบอื่น ๆ ได้แก่ BPRS (การเปลี่ยนแปลงคะแนนมากกว่าร้อยละ 50), CGI (อาการที่ดีขึ้นระดับมากถึงมากที่สุด) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนนผ่านตามเกณฑ์ประเมินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ risperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05)

ด้านความปลอดภัยประเมินจาก SAS, Barnes Akathisia Scale (BAS) และ Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) พบว่าจำนวนผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มี EPS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านความสามารถในการทำหน้าที่ทางสังคมและการประกอบอาชีพ ประเมินจาก Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) หลังได้รับยา พบจำนวนผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับยา ในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33 และ 23 ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ risperidone ตามลำดับ, p -value = 0.097)

3. การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง amisulpride กับยาหลอก (ATLAS Trial, ปี พ.ศ. 2561)²⁶

Howard R และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ amisulpride ในผู้ป่วยจิตเภทระยะ late onset (อายุมากกว่า/เท่ากับ 60 ปี และมีคะแนน BPRS มากกว่า/เท่ากับ 30) รูปแบบการวิจัย randomized

double blind placebo controlled trial ศึกษาในผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 101 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1 ได้รับ amisulpride 100 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 24 สัปดาห์ จำนวน 92 คน, กลุ่ม 2 ได้รับ amisulpride 100 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นได้รับ ยาหลอกอีก 12 สัปดาห์ จำนวน 32 คน และกลุ่ม 3 ได้รับยาหลอกระยะเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นได้รับ amisulpride 100 มิลลิกรัม/วัน อีก 12 สัปดาห์ จำนวน 31 คน โดยวัตถุประสงค์หลัก คือ วัดการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ที่สัปดาห์ 12 และ 24 เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา

ผลการศึกษาพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 80.2 ± 6.9 ปี โดยค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ที่ 12 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้ amisulpride มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.9 ± 1.3 และ 4.2 ± 1.0 ตามลำดับ, p -value = 0.002) และเมื่อพิจารณาที่ 24 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มที่ได้ amisulpride มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 เป็น 1.1 ± 1.6 แต่พบว่าในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนจาก amisulpride เป็นยาหลอก มีอาการทางคลินิกที่แย่ลง เนื่องจากค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ลดลงในสัปดาห์ที่ 24 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.2 ± 2.0 , p -value = 0.024) และเมื่อพิจารณาผลข้างเคียงจากการใช้ยา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride ไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อบ่งใช้¹²

รักษาโรคจิตเภททั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ทั้งแบบกลุ่มอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านลบเป็นอาการหลักของโรค (predominate negative symptom)

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา^{12,21}

ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีกลุ่มอาการด้านบวก ขนาดยา

ที่แนะนำ คือ 400-800 มิลลิกรัม/วัน และในกลุ่มอาการด้านลบหรือมีอาการด้านลบเป็นอาการหลักของโรค ขนาดยาที่แนะนำ คือ 50-300 มิลลิกรัม/วัน

ปรับขนาดยาตามการตอบสนองของผู้ป่วยในแต่ละราย โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1,200 มิลลิกรัม/วัน

แนะนำให้รับประทานยาก่อนอาหาร และในกรณีที่ได้รับประทานยามากกว่า 400 มิลลิกรัม/วัน แนะนำให้แบ่งการรับประทานยาเป็น 2 ครั้ง/วัน

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง¹¹

แนะนำให้ปรับขนาด amisulpride ตามการทำงานของไตเนื่องจาก amisulpride ขับออกทางไตเป็นหลัก โดยพิจารณาจากค่า creatinine clearance (CrCl) ดังนี้

- CrCl 30 – 60 มิลลิลิตร/นาที แนะนำให้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งจากขนาดยาแนะนำ
- CrCl 10 - 30 มิลลิลิตร/นาที แนะนำให้ลดขนาดยาลงเหลือ 1 ใน 3 จากขนาดยาแนะนำ
- CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที ไม่แนะนำให้ใช้ยา เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง¹²

ไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยา เนื่องจาก amisulpride ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับน้อย

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์^{12,21,27}

ข้อมูลการใช้ amisulpride ในหญิงตั้งครรภ์มีจำกัด โดยพบว่ายาสามารถผ่านรกได้ และพบรายงานทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับ amisulpride ในช่วงไตรมาสที่ 3 มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับยา เช่น EPS กระวนกระวาย ง่วงซึม รวมถึงกลุ่มอาการถอนยาหลังคลอด^{21,27} การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับ amisulpride พบรายงานผลกระทบต่อการศึกษาและพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์ แต่ไม่พบรายงานการเกิดภาวะทารกวิรูป (teratogenic)²¹

ระบบการจัดกลุ่มยาตามความเสี่ยงสำหรับการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ของ Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) จัด amisulpride อยู่ในกลุ่ม pregnancy category C²⁷ แต่อย่างไรก็ตามในเอกสารกำกับยาไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เว้นแต่พิจารณาแล้วเห็นว่าประโยชน์คุ้มกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร^{12,28-29}

เนื่องจากพบข้อมูลว่า amisulpride อยู่ในน้ำนมของผู้หญิงที่รับประทานยา และเมื่อพิจารณาค่า relative infant dose (RID) หรือ Weight-adjusted Percentage of Maternal Dosage พบว่า amisulpride มีค่า RID ร้อยละ 6.1-10.7 ซึ่งโดยทั่วไปยาที่มีค่า RID มากกว่าร้อยละ 10 จัดอยู่ใน level of concern ซึ่งหมายความว่าควรใช้นานี้ในมารดาให้นมบุตรด้วยความระมัดระวัง^{28,29} แต่อย่างไรก็ตามในเอกสารกำกับยาแสดงข้อมูล ห้ามใช้

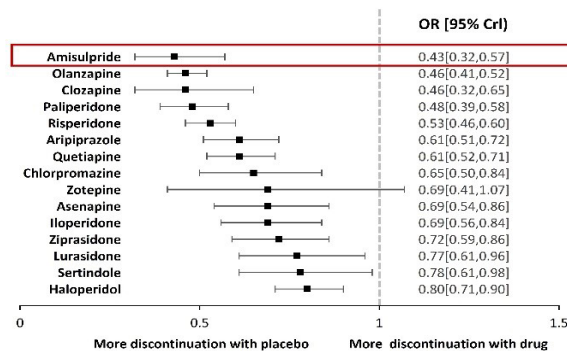
amisulpride ในมารดาให้นมบุตร

อาการไม่พึงประสงค์จากยา

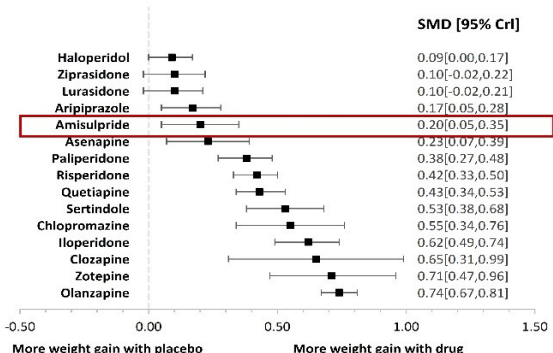
อาการไม่พึงประสงค์จาก amisulpride ที่พบได้บ่อยมาก (มากกว่าร้อยละ 10) ได้แก่ EPS และที่พบได้บ่อย (ร้อยละ 1-10) ได้แก่ hyperprolactinemia นอนไม่หลับ วิดกกังวล กระวนกระวาย¹²

จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อถักจากงานวิจัยในรูปแบบ randomized control trial จำนวน 212 การศึกษา ของ Leucht S และคณะ³⁰ ในการเปรียบเทียบความปลอดภัยของยาด้านโรคจิตเภท 15 รายการเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาที่สำคัญ ดังแสดงในรูปที่ 3 ซึ่งพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาจากทุกสาเหตุ ในกลุ่ม amisulpride เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับยาอีก 14 รายการ มีค่าน้อย

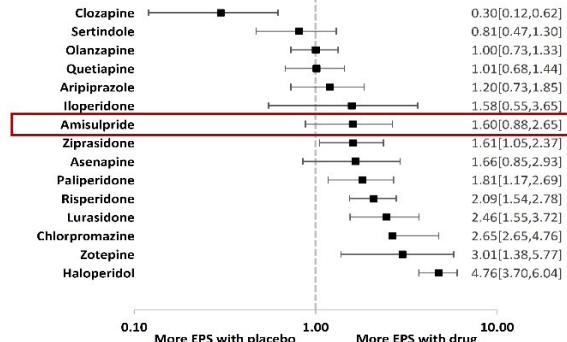
A. All-cause discontinuation



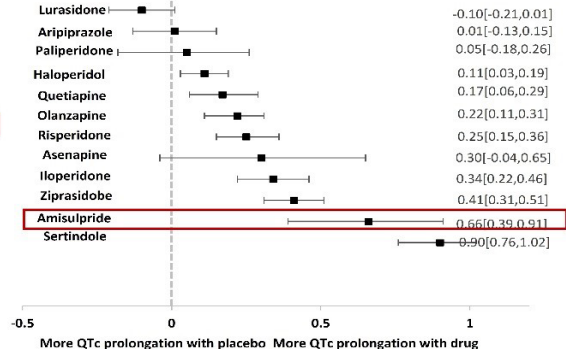
B. Weight gain



C. Extrapyramidal symptoms (EPS)



D. QTc prolongation



รูปที่ 3 Forest plot ของ effect size สำหรับการเปรียบเทียบความปลอดภัยระหว่างยาด้านโรคจิตเภทกับยาหลอก³⁰

ที่สุด อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ amisulpride ที่พบว่ามีความถี่มากกว่ายาหลอก คือ EPS แต่ไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังมีแนวโน้มพบได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งตัวรับ D₂ ที่แรง เช่น risperidone, paliperidone และ haloperidol ตามลำดับ ส่วนภาวะน้ำหนักเกินพบว่าในกลุ่ม amisulpride มีจำนวนผู้ป่วยที่พบมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มพบได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ olanzapine

QT prolongation เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีค่า Odd ratios (95% Credible intervals (CrI)) ใกล้เคียงกับยาที่มีความเสี่ยงสูงในการเพิ่ม QT prolongation เช่น ziprasidone

ในการศึกษานี้ไม่พบการศึกษาถึงผลของ amisulpride ต่อการเพิ่ม prolactin ในเลือด แม้จะพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์นี้ในยาที่ยับยั้งตัวรับ D₂ อื่น เช่น risperidone, haloperidol แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางคลินิกอื่น ๆ พบว่ามีรายงานการเพิ่มขึ้นของ prolactin ในเลือด (มากกว่า 25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ในผู้ป่วยร้อยละ 25.9 และการเพิ่มขึ้นของ prolactin ในเลือดร่วมกับอาการทางคลินิกในผู้ป่วยร้อยละ 8.²¹

ปฏิกริยาระหว่างยา

ด้านเภสัชจลนศาสตร์^{11,12}

Amisulpride ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 ทำให้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 ไม่มีผลต่อระดับ amisulpride ในเลือด

การใช้ยาร่วมกับ lithium หรือ clozapine ควรมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือด หรือสังเกตอาการข้างเคียง เนื่องจากระดับ amisulpride มีแนวโน้มที่สูงขึ้นเนื่องจาก lithium และ clozapine ยับยั้งกระบวนการขจัดยาออกทางไตแบบแข่งขัน^{32,33}

ด้านเภสัชพลศาสตร์¹²

ยาที่ห้ามให้ร่วมกับ amisulpride (contraindication) เนื่องจากพบรายงานการได้รับยาร่วมกัน แล้วส่งผลเพิ่มหรือลดฤทธิ์ หรือเพิ่มอาการข้างเคียงจากการใช้ยา มีดังนี้

- Levodopa เนื่องจากการใช้ amisulpride ร่วมกับ levodopa ทำให้การออกฤทธิ์ของ levodopa ลดลงหรืออาจทำให้อาการโรคจิตเภทแย่ลงเนื่องจากยาออกฤทธิ์ต้านกัน

- ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่ม Ia และ III, bepridil, cisapride, sultopride, thioridazine, methadone, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin เนื่องจากการใช้ร่วมกับ amisulpride เพิ่มความเสี่ยงการเกิด QT prolongation และ torsade de pointes

ข้อห้ามใช้¹²

- ผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือแพ้ส่วนประกอบต่าง ๆ ในผลิตภัณฑ์
- ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกและคิดถึงสาเหตุจากฮอร์โมน prolactin เช่น ภาวะเนื้องอกของต่อมใต้สมอง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ pheochromocytoma
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที)
- ผู้ป่วยที่รับประทานยา levodopa และยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation และ torsade de pointes ตามหัวข้อปฏิกริยาระหว่างยา
- ผู้ป่วยมารดาให้นมบุตร
- ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี

คำแนะนำการใช้ amisulpride³⁴⁻³⁶

จากคำแนะนำในการใช้ยาโรคจิตเภทของ American Psychiatric Association (APA)³⁴ ปี พ.ศ. 2563 และ British Association for Psychopharmacology (BAP)³⁵ ปี พ.ศ. 2562 มีความสอดคล้องกันกล่าวคือ ยาต้านโรคจิตเภททุกรายการมีประสิทธิภาพสำหรับรักษาโรคจิตเภท แต่อย่างไรก็ตามไม่มีขั้นตอน (algorithm

approach) ในการเลือกยาต้านโรคจิตเภทแต่ละรายการอย่างชัดเจน เนื่องจากในปัจจุบันข้อมูลยังมีความหลากหลายของรูปแบบการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ไม่มีการศึกษาแบบ head to head ที่เปรียบเทียบระหว่างยาต้านโรคจิตเภทได้ครบทุกรายการ ดังนั้นการเลือกยาต้านโรคจิตเภทให้ผู้ป่วยแต่ละราย จึงต้องพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ร่วมกัน เพื่อเลือกยาต้านโรคจิตเภทให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายมากที่สุด

ปัจจัยที่ต้องพิจารณาในการเลือกยาต้านโรคจิตเภท ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อาการหลักของโรคจิตเภท น้ำหนักตัว ค่าทางห้องปฏิบัติการ สถานะทางการเงิน ความร่วมมือในการรับประทานยา และข้อมูลพื้นฐานด้านยา เช่น เกสซ์จลนศาสตร์ ปฏิกริยาระหว่างยา รูปแบบผลิตภัณฑ์ ราคา ยา อีกทั้งปัจจัยเรื่องประวัติการรักษาด้วยยาเดิมของผู้ป่วย ถือเป็นแนวทางที่สำคัญในการเลือกยาต้านโรคจิตเภทที่ดี หากผู้ป่วยไม่ได้มีการตอบสนองเดิมที่ดี การเลือกยาจะแนะนำให้เลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาเดิม เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพจากการใช้ยา

การเริ่ม amisulpride พิจารณาจากอาการหลักของโรคจิตเภทของผู้ป่วย โดยอาการด้านบวกจะใช้ขนาดเริ่มต้นที่สูงประมาณ 400-800 มิลลิกรัม/วัน แต่สำหรับอาการด้านลบจะใช้ขนาดยาที่ต่ำประมาณ 50-300 มิลลิกรัม/วัน โดยยาสามารถรักษาทั้งในภาวะเฉียบพลันและระยะอาการคงที่ โดยติดตามประสิทธิภาพหลังจากเริ่มยาอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ โดยพบว่าอาการด้านบวกเริ่มตอบสนองภายใน 1 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา แต่อย่างไรก็ตามพบการตอบสนองอย่างสมบูรณ์หลังจากเริ่มยาหลายสัปดาห์เช่นเดียวกับอาการด้านลบและด้านการรู้คิด

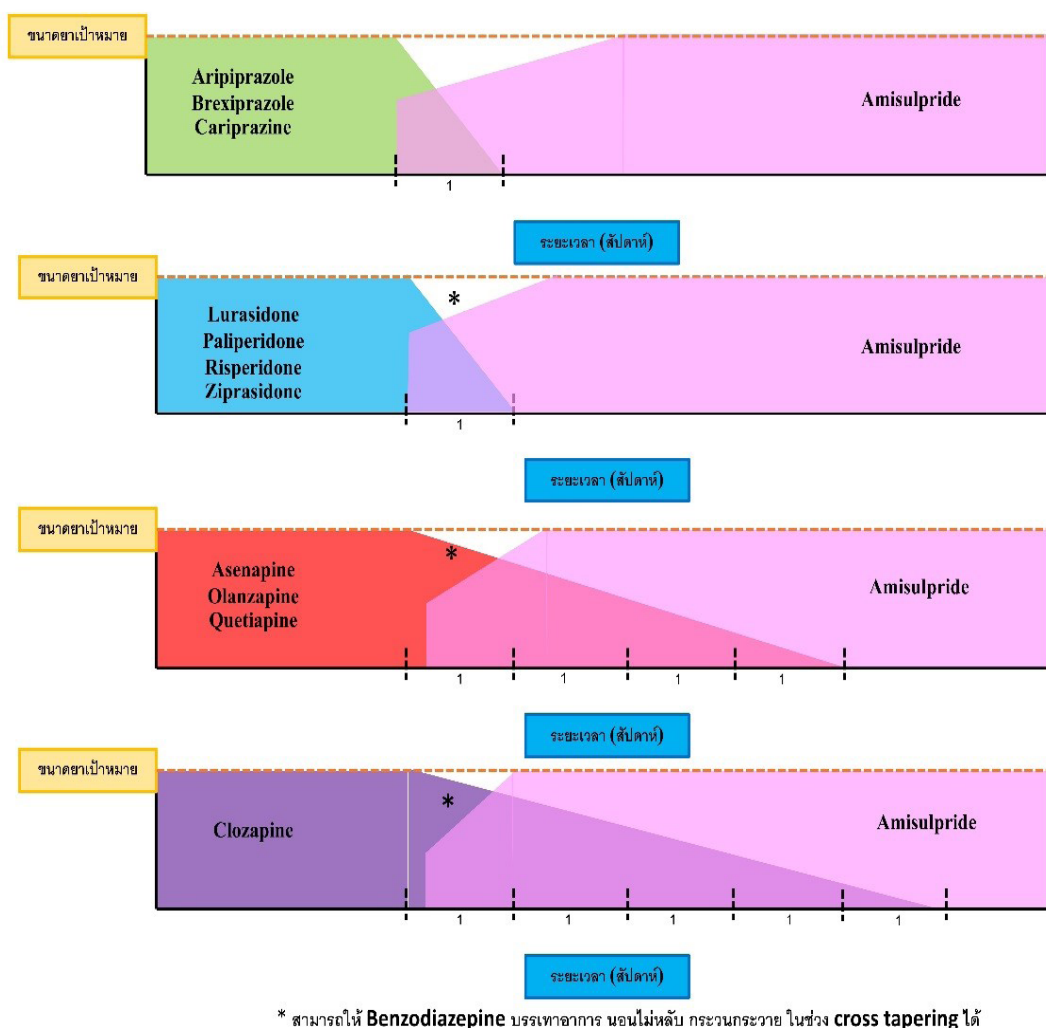
ในกรณีผู้ป่วยได้รับการประเมินว่ายาต้านโรคจิตเภทเดิมไม่ได้ผลในการรักษา และจะเปลี่ยนมาใช้ amisulpride แนะนำให้ใช้วิธี cross tapering ดังแสดงในรูปที่ 4 โดยให้เริ่ม amisulpride ในขนาดเริ่มต้น และปรับขนาดยาจนถึงขนาดเป้าหมายในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ และการหยุดยาต้านโรคจิตเภทอื่น มีคำแนะนำการลดขนาด

ยาลงในระยะเวลาที่แตกต่างกัน เพื่อป้องกันภาวะถอนยาจากฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ adrenergic, cholinergic และ histamine ที่หายไปของยาแต่ละรายการ และหากต้องการหยุด amisulpride สามารถหยุดยาได้ภายใน 1 สัปดาห์ เนื่องจากยาไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ adrenergic, cholinergic และ histamine³⁶

อภิปราย

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยแบบ head to head ระหว่าง amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภททุกรายการ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า amisulpride มีแนวโน้มประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทที่เหนือกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 และไม่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 ทั้งในช่วงระยะโรคกำเริบและระยะอาการคงที่ อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งอาการด้านบวกและด้านลบ โดยพบการลดลงของคะแนน BPRS และ PANSS หลังได้รับการรักษาเมื่อเทียบกับช่วงก่อนได้รับยามากกว่าร้อยละ 50 และในบางการศึกษาพบรายงานการตอบสนองด้วยยาอย่างรวดเร็วภายใน 2 เดือน และยังพบรายงานประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคจิตเภทในผู้สูงอายุ แต่ใช้ขนาดยาดำกว่าเมื่อเทียบกับขนาดยาแนะนำในกลุ่มผู้ป่วยปกติ

ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา วิเคราะห์ได้ว่า amisulpride มีความปลอดภัยในการใช้ยาสูง พบรายงานการหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อย โดยพบรายงานการเกิด EPS และภาวะ prolactin ในเลือดสูง จากกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามพบได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาที่ยับยั้งตัวรับ D_2 ได้แรง เช่น haloperidol, risperidone, paliperidone อีกทั้งยายังไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ adrenergic, cholinergic และ histamine ส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการยับยั้งตัวรับดังกล่าวได้น้อย รวมถึงพบอาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิคน้อย แต่อย่างไรก็ตามพบรายงาน QT prolongation ได้



รูปที่ 4 ตัวอย่างวิธี cross-tapering จากยาต้านโรคจิตเภทอื่นเป็น amisulpride³⁶

เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยพบความเสี่ยงในขนาดยาที่มากกว่า 800 มิลลิกรัม/วัน ดังนั้น ก่อนเริ่มใช้ amisulpride ต้องมีการประเมินความเสี่ยงการเกิด QT prolongation เช่น ประวัติโรคหัวใจ การใช้ยาอื่นที่มีความเสี่ยง QT prolongation ร่วมด้วย และประเมินติดตามเป็นระยะหลังใช้ยา

ขนาดยาของ amisulpride ที่แนะนำแตกต่างกันตามอาการหลักของผู้ป่วย โดยอาการด้านบวกแนะนำขนาดยา 400-800 มิลลิกรัม/วัน อาการด้านลบแนะนำขนาดยา 50-300 มิลลิกรัม/วัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1,200 มิลลิกรัม/วัน และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง

ขนาดยาเป้าหมายได้อย่างรวดเร็วภายใน 1 สัปดาห์

จากเภสัชจลนศาสตร์ของยา amisulpride พบว่ายาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้น ไม่ต้องระวังการใช้ยาร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 อีกทั้งยังไม่ต้องระวังในการเลือกใช้ในประเด็น genetic polymorphism แต่อย่างไรก็ตามยาถูกขับผ่านทางไตเป็นหลัก ดังนั้นต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มี CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกลืน amisulpride ทั้ง

เม็ดได้ สามารถแบ่งหรือบดเม็ดยาได้ เนื่องจากยาเป็นรูปแบบเม็ดเคลือบฟิล์มธรรมดา

บทสรุป

Amisulpride เป็นยาในกลุ่มต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ มีกลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 และ D_3 โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคจิตเภททั้งในกลุ่มอาการด้านบวกและด้านลบโดยมีขนาดยาที่แนะนำแตกต่างกัน

ประสิทธิภาพในการรักษาจาก amisulpride มีแนวโน้มดีกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า และไม่ด้อยกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ อื่น ๆ พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยโดยเฉพาะด้านเมแทบอลิซึม แต่สามารถพบอาการ EPS ภาวะ prolactin ในเลือดสูง รวมถึง QT prolongation ได้ ดังนั้น ก่อนเริ่มใช้ amisulpride ต้องมีการประเมินความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และตรวจติดตามหลังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Crismon ML, Argo TR, Buckley P. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.1019-45.
2. Lacro JP, Farhadian S, Endow-Eyer RA. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, et al, editors. Koda Kimble and Young's applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Kluwer business; 2014. p1921-48.
3. มาโนช หล่อตระกูล. บทที่ 11 โรคจิตเภทและโรคอื่น ๆ. ใน: มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ รามาธิบดี. ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558. หน้า 129-54.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 87-123.
5. อนุพงษ์ เสถียรลักษณ์. Pharmacotherapy of schizophrenia [อินเทอร์เน็ต]. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (Center for Continuing Pharmaceutical Education); 2559 [สืบค้นเมื่อ 26 ตุลาคม 2564]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=161
6. Ayano G. First generation antipsychotics: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and side effects: a review. RRJCHEM. 2016;5(3):53-63.
7. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed Res Int. 2014;2014:656370. doi:10.1155/2014/656370.
8. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Pace CD, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. EXCLI J. 2014;13:1163-91.
9. Amisulpride [Internet]. Drugs.com Content and Services Guide; 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.drugs.com/international/amisulpride.html>
10. Solian® ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; [สืบค้นเมื่อ 26 ตุลาคม 2564]. สืบค้นจาก: https://portal.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx
11. Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. Ther Drug Monit. 2012;34(6):629-51.
12. Solian® [package insert]. Thailand: Sanofi-Aventis (Thailand) Ltd; 2018.
13. Amisulpride - mechanism of action | Psychopharmacology | Clinical application [Internet]. Psychscenhub; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://psychscenhub.com/psychinsights/amisulpride>

pride-psychopharmacology/

14. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. China: Elsevier; 2016. P467-72.
15. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr*. 2017;22(5):375-84.
16. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Specific mechanism of action of amisulpride in the treatment of schizophrenia and correlation with clinical response and tolerability. *J Receptor Ligand Channel Res*. 2011;4:49-55.
17. Basso AM, Gallagher KB, Bratcher NA, Brioni JD, Moreland RB, Hsieh GC, et al. Antidepressant-like effect of D(2/3) receptor-, but not D(4) receptor-activation in the rat forced swim test. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(7):1257-68.
18. Racagni G, Canonico PL, Ravizza L, Pani L, Amore M. Consensus on the use of substituted benzamides in psychiatric patients. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(2):134-43.
19. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(1):119- 28.
20. Biochemistry, Dopamine receptors [Internet]. StatPearls; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538242/#_NBK538242_pubdet_
21. SmPC Solian 200mg Tablets [Internet]. EMC; 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4891/smpc#gref>
22. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry*. 2000;15(5):321-9.
23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
24. Martin S, Lõo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, et al. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(6):355-62.
25. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):1071- 81.
26. Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, et al. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(7):553-63.
27. Australian Product Information – SOLIAN (amisulpride) tablets and solution [Internet]. Sanofi-Aventis Australia; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <http://www.guillink.com.au/gc/ws/sw/pi.cfm?product=swpsolia11020>
28. Odhejo YI, Jafri A, Mekala HM, Hassan M, Khan AM, Dar SK, et al. Safety and efficacy of antipsychotics in pregnancy and lactation. *J Alcohol Drug Depend*. 2017;5(3):1-7.
29. Are atypical antipsychotics safe during breast feeding? [Internet]. UK medicines information pharmacists; 2013 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.southstaffordshirejointformulary.nhs.uk/docs/apg/Central-Nervous-System/Are%20atypical%20antipsychotics%20safe%20during%20breast%20feeding.pdf>
30. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
31. Liang Y, Cao C, Zhu C, Wang C, Zane C, Dong F, et al. The effectiveness and safety of amisulpride in Chinese patients with schizophrenia: an 8-week, prospective, open-label, multicenter, single arm study. *Asia Pac Psychiatry*. 2016;8(3):241-4.
32. Bergemann N, Abu-Tair F, Kress KR, Parzer P, Kopitz

- J. Increase in plasma concentration of amisulpride after addition of concomitant lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(5):546–9.
33. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring: therapeutic drug monitoring of amisulpride. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120(6):416–28.
34. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3rd ed. [Internet]. American Psychiatric Association; 2021 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890424841>
35. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm.* 2020;34(1):3–78.
36. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology.* 6th ed. United Kingdom: Clays, St Ives plc; 2017. p17- 24.