



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii II
Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota, Prezes
Polskiego Towarzystwa
Neuropsychiatrycznego.
Zainteresowania:
innowacyjne
przedsięwzięcia
naukowe.

Amisulpryd: szerokie spektrum zastosowań klinicznych

Amisulpride: a broad spectrum of clinical indications

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego, SZPZLO Warszawa-Ochota

STRESZCZENIE

Amisulpryd jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii, zwłaszcza z przewagą objawów negatywnych, takich jak spłaszczony afekt i emocjonalne lub społeczne wycofywanie. Amisulpryd jest antagonistą receptorów dopaminowych D_2 i D_3 , z zarówno presynaptyczną (w małych dawkach), jak i limbiczną selektywnością. Ze względu na unikalny mechanizm działania amisulpryd należy do leków przeciwpsychotycznych o największym potencjale klinicznym, jest skuteczniejszy od większości innych neuroleptyków. Amisulpryd to środek dobrze akceptowany i tolerowany przez pacjentów, z bardzo niskim ryzykiem zaprzestania leczenia w porównaniu z ogółem typowych i atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Słowa kluczowe: amisulpryd, schizofrenia, neuroleptyki atypowe

ABSTRACT

Amisulpride is an atypical antipsychotic used to treat acute and chronic schizophrenia, especially with predominance of negative symptoms such as blunting affect, and emotional or social withdrawal. Amisulpride is a dopamine D_2 and D_3 receptor antagonist with both low-dose presynaptic and limbic selectivity. Because of that unique mechanism, amisulpride belongs to antipsychotics with the highest potency, more effective than most of other antipsychotics. Amisulpride is well-tolerable and acceptable by patients, with very low risk of discontinuation comparing to all other typical and atypical antipsychotics.

Key words: amisulpride, schizophrenia, atypical antipsychotics

NAJWAŻNIEJSZE

Amisulpryd należy do leków przeciwpsychotycznych o największej skuteczności.

HIGHLIGHTS

Amisulpride is one of the most effective atypical antipsychotics.

WSTĘP

Dwa razy w historii rozwoju psychofarmakoterapii „wszystko” zawdzięczamy Francji. W roku 1952 Jean Delay i Pierre Deniker wprowadzili do terapii chloropromazynę, pierwszy neuroleptyk fenotiazynowy. Z kolei Louis Justin-Besançon i Charles Laville opracowali pierwsze neuroleptyki benzamidowe (metoklopramid, 1964; sulpiryd, 1965). Większość neuroleptyków benzamidowych powstała potem w wyniku prac rozwojowych francuskiej firmy Laboratoires Delagrangre, która poprzez kolejne przekształcenia weszła w skład Synthelabo, a następnie Sanofi-Aventis, dzisiejszego producenta amisulprydu.

NEUROLEPTYKI BENZAMIDOWE

Oprócz amisulprydu i wymienionych wcześniej metoklopramidu i sulpirydu do grupy neuroleptyków benzamidowych należą także: lewosulpryd, sultopryd oraz tiapryd.

Leki te mają różne właściwości. Sulpiryd jest lekiem prototypowym, najpopularniejszym neuroleptykiem w tej grupie, bardzo bezpiecznym, chociaż równocześnie mającym nieco niższy od pozostałych neuroleptyków potencjał przeciwpyschotyczny – i dlatego stosuje się go głównie ze wskazań pozarejestryjnych, np. w regulacji zaburzeń nastroju. Metoklopramid jest wykorzystywany praktycznie wyłącznie jako lek przeciwwymiotny i prokinetyczny (pobudzający przewod pokarmowy), np. w postępowaniu pooperacyjnym. Tiapryd to jeden z nielicznych na świecie neuroleptyków formalnie zalecanych w leczeniu osób w podeszłym wieku.

Warto dodać, że grupa leków benzamidowych jest bardzo duża i obejmuje nie tylko neuroleptyki; należą do niej również takie środki, jak moklobemid (lek przeciwdepresyjny) czy salicylamid (lek przeciwzapalny i przeciwbólowy).

AMISULPRYD

Cechy kliniczne

Amisulpryd został wprowadzony na rynek w roku 1990 we Francji i z czasem stał się jednym z najważniejszych neuroleptyków w leczeniu klinicznym schizofrenii. W Polsce został zarejestrowany w roku 2000.

Amisulpryd versus inne neuroleptyki

W metaanalizie 15 najważniejszych neuroleptyków stosowanych w leczeniu schizofrenii (uwzględniającej 212 randomizowanych badań, ponad 43 000 pacjentów) wykazano, że w porównaniu zarówno z neuroleptykami klasycznymi,

Najważniejsze cechy kliniczne amisulprydu [1]:

- Amisulpryd ma najwyższy (po klozapinie) potencjał przeciwpyschotyczny w porównaniu z neuroleptykami atypowymi.
- Amisulpryd ma najwyższy (po klozapinie) potencjał przeciwpyschotyczny w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi.
- Amisulpryd jest (obok kariprazyny) najlepiej zbadanym lekiem oddziałującym skutecznie na pierwotne objawy negatywne schizofrenii.
- Amisulpryd ma znaczący potencjał przeciwdepresyjny.

jak i z atypowymi amisulpryd ma najwyższą skuteczność terapeutyczną, wyprzedzając pod tym względem wszystkie neuroleptyki – z wyjątkiem klozapiny [1].

Dodatkowo, w ramach tej samej metaanalizy, amisulpryd okazał się neuroleptykiem, z którego podczas leczenia rezygnowano najrzadziej (pomijając klozapinę), niezależnie od przyczyny [1]. W przypadku porównań z placebo amisulpryd był wręcz bezwzględnie najrzadziej odstawianym neuroleptykiem. Pomijanie w tych porównaniach klozapiny jest dość oczywiste; podaje się ją tylko w specjalnych przypadkach (u lekoopornych pacjentów) i z wdrożeniem specjalnych reguł stosowania.

Warto jeszcze przytoczyć z tej samej metaanalizy [1], że spośród 15 najważniejszych dla terapii schizofrenii neuroleptyków amisulpryd okazał się lekiem powodującym najmniejszą sedację.

Trudno byłoby nie odnieść się – analizując skuteczność amisulprydu – do badania EUFEST (*The European First Episode Schizophrenia Trial*), które najbardziej upowszechniło stosowanie tego leku [2, 3]. Analizowano w nim efektywność dostępnych w Europie leków przeciwpyschotycznych w terapii pierwszego epizodu schizofrenii. Ostatecznie dla 2 leków, amisulprydu i olanzapiny, wykazano praktycznie *ex aequo* najwyższy poziom skuteczności klinicznej. EUFEST było pierwszym tej wielkości w Europie tzw. pragmatycznym badaniem skuteczności terapii. „Pragmatyczność” polegała na zastosowaniu nowych miar – nie tyle na wykorzystaniu wyników skal klinicznych, ile na ustaleniu końcowych proporcji pacjentów, którzy utrzymali się jeszcze w terapii [2] oraz uzyskali poprawę kliniczną [3].

Amisulpryd versus objawy negatywne

W metaanalizie leczenia pierwotnych objawów negatywnych zgromadzono wyniki 4 prac porównujących amisulpryd z placebo [4]. Leczenie prowadzono, stosując zakres

Amisulprzyd: szerokie spektrum zastosowań klinicznych

B. Łoza

dawk 50–300 mg/24 h. Ponieważ wielu sceptycznie odnosi się do samej możliwości poprawy w zakresie pierwotnych objawów negatywnych, sugerując, że to efekt wtórny do poprawy w innych zakresach, należy stwierdzić, że w przypadku amisulprzydu zmieniał się wynik objawów negatywnych, natomiast nie zmieniał się znacząco wynik objawów wytwórczych ani nasilenia objawów pozapiramidowych. Ponadto, poprawa w zakresie objawów negatywnych była skorelowana z poprawą w zakresie objawów depresyjnych. To nie dziwi, jeśli weźmiemy pod uwagę skuteczność przeciwdepresyjną amisulprzydu. W konkluzji metaanalizy [4] potwierdzono skuteczność amisulprzydu w zakresie terapii pierwotnych objawów negatywnych, podkreślając jednocześnie, że badania te wskazują, iż część pierwotnych objawów negatywnych nie ma trwałego charakteru. Tym samym amisulprzyd – do czasu wprowadzenia karyprazyny (niezarejestrowanej jeszcze w Polsce) – był jedynym lekiem przeznaczonym szczególnie do leczenia pierwotnych objawów negatywnych.

Cechy farmakologiczne

Amisulprzyd ma wszystkie korzystne cechy neuroleptyków benzamidowych, a także własne, unikalne cechy farmakologiczne.

Najważniejsze cechy farmakologiczne amisulprzydu [5]:

- **Wiąże się praktycznie wyłącznie z receptorami dopaminowymi D_2 i D_3 .** W efekcie zmniejsza to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych typowych dla większości neuroleptyków, w szczególności objawów antycholinergicznyc, antyhistaminergicznyc i antyadrenergicznyc. Tym samym lek nie ma niekorzystnego wpływu na układ krążenia.
- **Preferencyjnie (trzykrotnie bardziej) wiąże się z receptorami dopaminowymi w układzie limbicznym niż z prądkowiem.** W efekcie zmniejsza to ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Działanie przeciwpsychotyczne (przeciw urojeniom i halucynacjom) jest związane z układem limbicznym, a nie z prądkowiem.
- **W małych dawkach wiąże się z autoreceptorami D_2 , co zwiększa transmisję dopaminową m.in. w okolicach przedczołowych (zwiększa to wpływ na postsynaptyczne receptory D_1).** Ten efekt jest uważany za podstawę 2 działań: antyautystycznego i antydepresyjnego. W ten sposób małe dawki leku działają aktywizująco, natomiast duże – przeciwpsychotycznie. Zróznicowanie efektów w zależności od wielkości dawek jest specyficzną właściwością amisulprzydu i nie jest obserwowane w przypadku np. haloperidolu [5]. W rezultacie haloperidol zawsze działa hamująco i sedatywnie.

Zastosowania rejestracyjne i pozarejestracyjne amisulprzydu

Wskazania zarejestrowane w Polsce

Podstawowym wskazaniem do stosowania amisulprzydu jest schizofrenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [6] wyróżniamy szereg dodatkowych czy bardziej specyficznych wskazań:

- schizofrenia ostra
- schizofrenia przewlekła
- schizofrenia z objawami pozytywnymi
- schizofrenia z objawami negatywnymi
- schizofrenia z przewagą objawów negatywnych.

Cele terapeutyczne są realizowane w 2 zakresach dawek [6]:

- 50–300 mg/24 h (w 1 dawce dobowej) – w przypadku leczenia pacjentów z przewagą objawów negatywnych
- 400–800 mg/24 h (z podziałem na 2 dawki) – w przypadku ostrych zaburzeń psychiatrycznych lub mieszanych objawów pozytywnych i negatywnych.

Maksymalna dawka dobowa wynosi 1200 mg.

Historia pacjenta 1.

Mężczyzna lat 32. Zachorował na schizofrenię na ostatnim roku studiów (leśnictwo). Dzięki pomocy rodziny i środowiska udało mu się podjąć i utrzymać pracę. Jednak w sposób powtarzalny, praktycznie każdego roku, dochodziło do zaostrzeń i hospitalizacji. Efekt był niekorzystny dla życia osobistego. Pacjent stał się samotny, apatyczny, bezwolny. Co więcej, nawroty występowały pomimo systematycznego przyjmowania leków po wypisie. Analiza wykazała szereg błędów w farmakoterapii. Wprawdzie chory był leczony kilkoma lekami równocześnie, w tym nawet 3 neuroleptykami w warunkach ambulatoryjnych, ale ich praktyczne, łączne dawkowanie było niewystarczające. Również dobór neuroleptyków powodował, że ewentualne korzyści były znoszone przez interakcje farmakologiczne. Ze względu na przewagę w obrazie objawów negatywnych zastosowano amisulprzyd. Początkowo zbyt szybko zredukowano poprzednie neuroleptyki, w szczególności te o silnym efekcie cholinolitycznym, w związku z czym pacjent odczuwał dyskomfort, niepokój i bezsenność. Po wydłużeniu czasu zmiany neuroleptyków do łącznie 2 miesięcy działania niepożądane ustąpiły. Pacjent ustabilizował się na dawce 400 mg amisulprzydu, a następnie (po roku) dawkę zmniejszono do 300 mg/24 h. Nie doszło do kolejnego nawrotu schizofrenii, a aktywność społeczna pacjenta, w tym aktywność zawodowa, wzrosła.

Wskazania pozarejestacyjne (*off-label*)

- **Dystymia.** W wielu krajach amisulpryd został formalnie zarejestrowany w leczeniu zaburzeń depresyjnych, a ściślej – w leczeniu dystymii. Przeprowadzono szereg badań porównawczych, w których wykazano, że amisulpryd jest w leczeniu dystymii:
 - skuteczniejszy od sertraliny [7]
 - skuteczniejszy od imipraminy [8]
 - równie skuteczny jak fluoksetyna [9]
 - równie skuteczny jak amitryptylina [10]
 - równie skuteczny jak amineptyna [11]
 - równie skuteczny jak paroksetyna [12].

We wszystkich tych próbach amisulpryd był stosowany w dawce 50 mg/24 h, a więc na poziomie pobudzającym szlaki dopaminergiczne w układzie limbicznym, np. w jądrze półkolumnowym oraz w okolicach przedczołowych. Dzięki działaniu amisulprydu podwyższał się nastrój, poprawiała się aktywność oraz decyzyjność. Taki profil działania jest kluczowy dla przezwyciężenia objawów i skutków dystymii.

- **Lekooporna schizofrenia.** Wysoka selektywność receptorowa i brak katabolizmu cząsteczki czyni amisulpryd idealnym lekiem do politerapii **w przypadkach lekoopornych schizofrenii**, a w szczególności w tzw. superlekoopornych przypadkach schizofrenii, w których nawet klozapina nie jest skuteczna. Można wówczas podawać równocześnie klozapinę i amisulpryd. Dysponujemy w tym zakresie wieloma zachęcającymi badaniami [13–15]. Połączenie to redukuje lekooporne objawy wytwórcze w schizofrenii, aktywizuje pacjentów z negatywnymi objawami, redukuje poziom ślinienia się typowy dla klozapiny oraz zmniejsza objawy pozapiramidowe po amisulprydie. Połączenie amisulprydu i klozapiny jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Pozwala na osiągnięcie lepszych rezultatów przy mniejszych dawkach obu leków, co ogranicza działania niepożądane terapii.
- **Schizofrenia wczesna.** Przeprowadzono niezwykle pionierskie badanie, **łącznie amisulpryd z celekoksybem** (lek niesteroidowy o właściwościach przeciwzapalnych; hamuje działanie enzymu COX-2) [16]. Lecząc w ten sposób pierwszorazowych pacjentów ze schizofrenią, uzyskano poprawę w zakresie objawów negatywnych, ogólnych (głównie zaburzeń emocji) oraz w zakresie łącznego wyniku w skali PANSS (*The Positive and Negative Syndrome Scale*). Te wyniki potwierdzałyby popularną współcześnie hipotezę zapalną schizofrenii, a równocześnie użyteczność amisulprydu w ramach jej leczenia.
- **Faza maniakałna.** Jak każdy neuroleptyk – amisulpryd może mieć zastosowanie **w stanach maniakałnych**

i zaburzeniach dwubiegunowych [17]. Jednak każdorazowo należy brać pod uwagę zróżnicowanie efektów terapeutycznych w zależności od dawek amisulprydu, by nie prowokować efektów paradoksalnych, np. zwiększenia pobudzenia.

- **Depresja psychotyczna.** Podwójny potencjał amisulprydu: przeciwpsychotyczny i przeciwdepresyjny, skłonił do badań nad wykorzystaniem go w depresjach psychotycznych. W badaniu [18], w którym łączono amisulpryd (75–100 mg/24 h) z lekami przeciwdepresyjnymi – mirtazapiną lub citalopramem, uzyskano u niemal wszystkich uczestników poprawę. Warto stwierdzić, że w badaniu tym uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku (choć bez cech otępienia) i nie spowodowało to wzrostu zagrożenia działaniami niepożądanymi.
- **Działanie przeciwwymiotne.** Amisulpryd, podobnie jak pozostałe benzamidy, w tym metoklopramid, ma znaczący potencjał antiemetyczny. W badaniu grupy pacjentów pooperacyjnych amisulpryd okazał się skuteczny w redukowaniu nudności i wymiotów [19].
- **Onkologia.** W dużym badaniu (N = 106) pacjentów onkologicznych z depresją, poddawanych chemioterapii, po zastosowaniu amisulprydu w dawce 50 mg/24 h uzyskano znaczącą poprawę nastroju [20]. Co nie mniej ważne, terapia – w tych złożonych okolicznościach medycznych – nie wywoływała istotnych działań niepożądanych (ogółem jedynie 2 pacjentów zrezygnowało).

Tolerancja i bezpieczeństwo terapii amisulprydem

Amisulpryd jest lekiem generalnie bardzo bezpiecznym, dobrze tolerowanym przez pacjentów. Jedynym działaniem niepożądanym występującym z częstością powyżej 1 na 10 przypadków wśród osób leczonych, zgodnie z ChPL [6], są objawy pozapiramidowe.

Do innych, rzadszych działań niepożądanych należą: pobudzenie, bezsenność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hiperprolaktynemia (i jej konsekwencje), spadki ciśnienia tętniczego i wzrost masy ciała.

Fenomenem amisulprydu jest to, że lek niemal w całości zostaje wydany w formie niezmienionej [6]. Przemianie podlega jedynie 4%. Oznacza to „gotowość” leku do budowania bezpiecznych połączeń terapeutycznych, bez niepożądanych interakcji.

Amisulpryd nie wyklucza prowadzenia pojazdów, mimo to kierowcy powinni wiedzieć o ryzyku senności. Przypomnijmy jednak, że lek ten ma najniższe ryzyko działań sedatywnych ze wszystkich dostępnych neuroleptyków [1].

Historia pacjenta 2.

Mężczyzna lat 23. Pacjent przez 2 lata miał poczucie „nerwicy”, choroby neurologicznej lub onkologicznej. Nie potrafił się skupić, długotrwale pracować. Nie radził sobie z nauką. Podjął studia uniwersyteckie, ale nie był w stanie zdać egzaminów po I semestrze. Założył i prowadził blog, na którym objaśniał i doradzał „naturalne” sposoby leczenia. Treści publikowane tam były coraz bardziej wyalienowane medycznie. Rodzice akceptowali ten stan rzeczy w imię „tolerancji” i „wolności wyboru”. Pacjent bywał agresywny, kiedy odmawiano mu realizacji jego planów (np. picie wody tylko z deszczu). Dopiero kiedy stał się dysfunkcyjny w zakresie podstawowych potrzeb, rodzice podjęli interwencję z pomocą znajomego lekarza. Pacjent zaakceptował leczenie. Początkowo podawano mieszankę haloperidolu i leków przeciwdepresyjnych. Nie uzyskano poprawy. Okres kolejnych konsultacji i prób leczenia trwał około 1,5 roku. Pacjent jednak był coraz bardziej bierny, z rozwijającymi się cechami zespołu metabolicznego. Przesłał wprawdzie zmuszać rodzinę do podporządkowania się jego wizji „zdrowego życia”, jednak sam ograniczał się do dziwacznej, autystycznej aktywności w Internecie. Oświadczył rodzicom, że tak naprawdę są jego dziećmi. Po „powrocie” do pierwszego lekarza ten zaproponował konsultację psychiatryczną. W jej wyniku zlecono amisulpryd we wzrastających dawkach: 400 mg/24 h po pierwszym miesiącu i 600 mg/24 h po drugim. Pacjent dobrze tolerował leczenie. Po miesiącu przyszedł na wizytę sam i było to pierwsze od dawna jego samodzielne wyjście poza dom. W trzecim miesiącu leczenia ograniczono dawkę do 400 mg/24 h, a po pół roku do 300 mg/24 h. Aktualnie pacjent przygotowuje się do wznowienia studiów.

Nie zaleca się przyjmowania leku w ciąży, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. Nie wykazano teratogennego działania amisulprydu. Możliwe jest wystąpienie objawów pozapiramidowych u dzieci, których matki przyjmowały amisulpryd.

Stosując amisulpryd, należy przestrzegać wszystkich ograniczeń i uwarunkowań dotyczących podawania neuroleptyków. Przeciwwskazane jest jego stosowanie przed okresem pokwitania.

PODSUMOWANIE

Amisulpryd jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii. To lek wszechstronny, mający potencjał zarówno aktywizowania

pacjentów w stanach chorobowych z przewagą objawów negatywnych, jak i opanowywania zaostrzeń psychotycznych, gdy przewagę mają objawy pozytywne. Jego potencjał wykracza poza leczenie stanów psychotycznych; w wielu krajach jest on stosowany np. w terapii stanów depresyjnych.

Metaanalizy zastosowań neuroleptyków pozycjonują amisulpryd na drugim miejscu po klozapinie w zakresie najwyższej skuteczności leczenia schizofrenii. Jednocześnie amisulpryd zajmuje drugie miejsce po klozapinie na liście najrzadziej odstawianych neuroleptyków, co dobrze świadczy o bezpieczeństwie i tolerancji jego stosowania. Lek zawdzięcza swoje właściwości unikalnemu mechanizmowi, w tym przede wszystkim selektywnemu oddziaływaniu na receptory D₂ i D₃.

PIŚMIENNICTWO

1. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9896): 951-962.
2. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1085-1097.
3. Boter H, Peuskens J, Libiger J et al; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009; 115(2-3): 97-103.
4. Storum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ et al. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull* 2002; 28(2): 193-201.
5. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D₂/D₃ receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(1): 83-97.
6. CHPL: Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 07.05.2012. http://leki.urpl.gov.pl/files/Solian_tablpowl_dwiedawki.pdf.
7. Amore M, Jori MC; Amisert investigators. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: A randomized, double-blind, parallel group study. *International Clinical Psychopharmacology* 2001; 16(6): 317-324.
8. Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. *J Affect Disord* 1997; 43(2): 95-103.

9. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998; 48(1): 47-56.
10. Ravizza L; AMILONG investigators. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: A six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. *Journal of Psychopharmacology* 1999; 13(3): 248-254.
11. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology* 1999; 39(1): 25-32.
12. Rocca P, Fonzoa V, Ravizza L et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Aff Dis* 2002; 70(3): 313-317.
13. Bogorni F, Moreira FF, Pimentel EM et al. Amisulpride Augmentation for Clozapine-Refractory Positive Symptoms: Additional Benefit in Reducing Hypersialorrhea. *Case Rep Psychiatry* 2015; 2015: 408179.
14. Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007; 24(1): 1-13.
15. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia-case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(1): 26-31.
16. Müller N, Krause D, Dehning S et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophrenia Research* 2010; 121(1-3): 118-124.
17. Thomas P, Vieta E. Amisulpride plus valproate vs haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008; 4(3): 675-686.
18. Torta R, Berra C, Binaschi L, Borio R. Combination therapy with amisulpride and antidepressants: Clinical observations in case series of elderly patients with psychotic depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32(5): 1227-1230.
19. Kranke P, Eberhart L, Motsch J et al. I.V. APD421 (amisulpride) prevents postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111(6): 938-945.
20. Torta R, Berra C, Binaschi L, Borio R. Amisulpride in the short-term treatment of depressive and physical symptoms in cancer patients during chemotherapies. *Support Care Cancer* 2007; 15(5): 539-546.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18