

УДК 616.895.8–085

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТИНДОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ<sup>1</sup>

Ж.-М. Азорин, А. Каладян, Э. Факра, М. Адида

Госпиталь Св. Маргариты (Марсель, Франция)

Сертиндол – первый антипсихотический препарат, являющийся по своей химической структуре производным фенилиндола. Он был впервые введен на фармацевтический рынок Европы в 1996 году.

В данном обзоре представлены результаты исследований, касающихся эффективности, безопасности и переносимости сертиндола, опубликованные за последние 20 лет (1990–2010 гг., поиск осуществлялся в PubMed и был дополнен данными из опубликованных тезисов докладов на последних научных конгрессах).

**Фармакодинамика.** Антипсихотический эффект препарата связывается с селективным ингибированием  $D_2$ -рецепторов в мезолимбической системе, а также  $5HT_2$  и  $\alpha_1$ -рецепторов [30], причем *in vitro* сила аффинитета следующая:  $5HT_{2A}$ -рецепторы  $\geq$  дофаминовые  $D_2$ -рецепторы  $>$   $\alpha_1$ -адренергические рецепторы, тогда как *ex vivo* –  $5HT_2 >$   $\alpha_1$ -адренергические  $>$  дофаминовые  $D_2$ -рецепторы [20, 46].

В позитронно-эмиссионных исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, выявлено, что доза сертиндола 12 мг в день обеспечивает 100% связывание  $5HT_{2A}$ -рецепторов [41]. Эффективность сертиндола у больных шизофренией обнаруживается при относительно низком (52–68%) связывании  $D_2$ -рецепторов стриатума [39]. Связывание  $D_2$ -рецепторов стриатума для сертиндола несколько ниже, чем для галоперидола или высоких доз рисперидона, но выше, чем для клозапина или оланзапина [24, 43]. При применении сертиндола (12–24 мг в день) было выявлено активизирующее по сравнению с галоперидолом (4–16 мг в день) действие в дорсолатеральной и передней префронтальной коре [4], указывающее на большее влияние на негативную симптоматику и когнитивные функции. Сертиндол в отличие от галоперидола и ряда других атипичных антипсихотиков не нарушает некоторые когнитивные функции у крыс при однократном или хроническом применении

[12, 13, 47]. Наоборот, применение сертиндола может восстанавливать нарушенную вследствие введения фенциклидина исполнительскую функцию, что связывается с антагонизмом к  $5HT_6$ -рецепторам [45].

**Фармакокинетика и метаболизм.** Сертиндол медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте и достигает максимальной концентрации в течение 10 часов после перорального приема у здоровых добровольцев [55–57]. Биодоступность составляет около 75% [33], связывание с протеинами плазмы – свыше 99% [17].

Экскреция препарата и метаболитов (дегидросертиндол и норсертиндол, оба не обладают клинической активностью) осуществляется преимущественно с фекалиями [33]. Препарат метаболизируется цитохромами P450 подтипов CYP2D6 и CYP3A. Период полужизни довольно значителен и составляет 53–102 часа, что может играть положительную роль в отношении приверженности к лечению [37].

У пожилых волонтеров не было выявлено клинически значимых различий по безопасности применения сертиндола по сравнению с добровольцами молодого возраста. Показано, что препарат был безопасен и хорошо переносился при применении у пациентов с деменцией при медленном увеличении дозы на 4 мг каждые 5 дней. В целом, высказываются общие рекомендации в отношении медленной титрации дозы и более низких дозировок для поддерживающего лечения пожилых больных [17, 55].

Назначение сертиндола противопоказано вместе с высокопотентными ингибиторами изофермента CYP3A, к которым относятся, в частности, некоторые антибиотики-макролиды, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ВИЧ протеазы [17]. Сертиндол не следует применять вместе с ингибиторами изофермента CYP2D6, например, флуоксетином и пароксетином [17]. Все эти препараты могут увеличивать концентрацию сертиндола в плазме в 2–3 раза [37]. Напротив, препараты, индуцирующие изоферменты CYP (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин), могут уменьшать концентрацию сертиндола в плазме [17].

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи Azorin J.-M., Kaladjian A., Fakra E., Adida M. Sertindole for the treatment of schizophrenia // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11, N 18. P. 3053–3064.

Наконец, сертиндол противопоказан в случаях назначения препаратов, значительно увеличивающих интервал QTc, к которым относятся антиаритмические средства Ia и III классов (хинидин, амиодарон), некоторые антипсихотики (тиоридазин), макролиды (эритромицин), отдельные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол), а также литий [17].

**Клиническая эффективность.** Эффективность сертиндола доказана в 5 двойных слепых, с параллельными группами, рандомизированных, плацебо и/или галоперидол-контролируемых исследованиях длительностью 6–8 недель [18, 34, 49, 53, 58] и одном рандомизированном, двойном-слепом, с параллельными группами, галоперидол-контролируемом 12-месячном исследовании [7]. Кроме того, было выполнено два рандомизированных контролируемых 12-недельных исследования с группой сравнения, получавшей рисперидон [3, 21].

Суммируя данные исследования, можно отметить, что по клинической эффективности (использовались шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), краткая психиатрическая рейтинговая шкала (BPRS) и шкала общего клинического впечатления – CGI) сертиндол значительно превосходил плацебо: только в одном из исследований различий не было выявлено при использовании низких доз – 8 мг или 12 мг в сутки, но они выявлялись для более высоких доз сертиндола; в других исследованиях эффективность по сравнению с плацебо обнаруживалась, начиная с дозы 12 мг в сутки. Эффективность сертиндола в дозе 16 мг или 24 мг в день и галоперидола (10 мг в день) значительно превышала результаты лечения сертинделом при назначении 8 мг в сутки [18].

При назначении сертиндола в дозе 24 мг в сутки оказалось, что пациенты более длительно удерживались в исследовании (максимальная продолжительность терапии – 365 дней) по сравнению с больными, получавшими галоперидол (10 мг в день) [7]. При этом в случаях назначения галоперидола отмечался более короткий период от начала лечения до «психотической декомпенсации», приводившей к госпитализации пациентов и, соответственно, к выбыванию из исследования, а также более быстрое исключение пациентов вследствие несоблюдения режима лечения. Улучшение по PANSS к 12 месяцу терапии в обеих группах было сходным.

В двух исследованиях сертиндол сопоставлялся с рисперидоном. В первом из них [3] больные (всего 187 чел.) получали сертиндол в дозе 12–24 мг или рисперидон – 4–10 мг в сутки на протяжении 12 недель. К концу курса терапии редукция симптоматики по шкале PANSS у пациентов, получавших сертиндол, была значительно выше, чем у больных, лечившихся рисперидоном. Во втором исследовании [21] сертиндол (12–24 мг в сутки) сопоставлялся с рисперидоном (6–12 мг в сутки) для лечения 217 резистентных больных шизофренией: значи-

мых различий (общая оценка по PANSS и BPRS) между группами выявлено не было.

Проведенные мета-анализы [9, 16, 29, 30] подтвердили преимущества в эффективности сертиндола по сравнению с плацебо при отсутствии значимых различий с антипсихотиками первого поколения, хотя в одном из обзоров [30] указывается, что сертиндол превосходит «старые» препараты в отношении профилактики рецидивов. Кохрейновский обзор [26] и мета-анализ прямых сравнительных исследований антипсихотиков второго поколения [31] не обнаружили различий в общей эффективности сертиндола и рисперидона.

В проведенных исследованиях показано, что *позитивная симптоматика* при назначении сертиндола подвергалась значительно большей редукции по сравнению с плацебо. Различия выявлялись также при назначении высоких доз сертиндола (16 мг и 24 мг в день) по сравнению с низкими (8 мг в день) [18]. Мета-анализы подтвердили преимущества сертиндола по сравнению с плацебо [29], но различий с нейролептиками первого поколения [16, 30] и рисперидоном [26, 31] выявлено не было.

Хотя в ряде исследований II фазы [34, 53] различий в динамике *негативной симптоматики* по PANSS при использовании сертиндола по сравнению с плацебо выявлено не было, в других работах такие отличия обнаруживались. Так, в американском исследовании статистически значимые различия с плацебо показаны при применении сертиндола в дозе 24 мг в день [49]. Еще в одной публикации [58] приводятся данные о преимуществах по сравнению с плацебо дозы сертиндола 20 мг в день (результаты по негативной субшкале PANSS и шкале для оценки негативных симптомов – SANS). В долгосрочном исследовании [7] более выраженная динамика негативной симптоматики по SANS была выявлена при применении сертиндола по сравнению с галоперидолом, но различия достигали статистически значимого уровня только на 2-м месяце терапии (возможно, этим объясняются результаты, полученные в краткосрочных исследованиях II фазы – *ред.*). Во французском исследовании [3] больные, лечившиеся сертинделом, обнаруживали статистически значимо более выраженное улучшение по сравнению с пациентами, получавшими рисперидон, хотя эти различия отсутствовали в американской работе, также сравнивавшей эти два препарата [21]. Проведенные мета-анализы подтвердили преимущества сертиндола в отношении влияния на негативную симптоматику по сравнению с плацебо [29], но не нашли различий при сопоставлении с антипсихотиками первого поколения [16, 30] и рисперидоном [26, 31].

Для изучения эффективности сертиндола в отношении *когнитивного функционирования* больных было осуществлено специальное исследование [15]. Было выявлено, что сертиндол значительно превосходил галоперидол по влиянию на исполнительскую функцию и выполнение задач, связанных

с временем реакции. Кроме того, отмечено положительное влияние препарата на *качество жизни* пациентов [5]. В ретроспективном наблюдательном перекрестном исследовании, в котором сертиндол назначался после неэффективности других антипсихотиков (344 пациента), выявлено улучшение социальных показателей после указанной смены препаратов [2]. Также было отмечено увеличение числа работающих больных и стабилизация отношений с окружающими. Улучшение качества жизни больных, получающих сертиндол, по сравнению с терапией нейролептиками первого поколения, было подтверждено в мета-анализе S. Leucht и соавт. [30].

**Безопасность и переносимость.** Мета-анализ, основанный на данных ряда исследований [23, 36, 42, 48, 54], показал, что *уровень смертности* среди пациентов, получающих сертиндол, составляет от 0,79 до 2,34 на 100 пациенто-лет применения (patient-years exposure – PYE), что сопоставимо с другими антипсихотиками второго поколения [35]. Обзор безопасности применения сертиндола, основанный на ретроспективном анализе данных о пациентах, участвующих в европейской программе, продемонстрировал аналогичные результаты: 0,51/100 PYE [27]. Недавнее Когортное проспективное изучение сертиндола (the Setindole Cohort Prospective Study – SCoP), представлявшее собой мультинациональное, рандомизированное, открытое, с параллельными группами и ослепленной классификацией результатов исследование, включавшее почти 10 000 пациентов с шизофренией, не выявило каких-либо различий между сертиндолом и рисперидоном в отношении смертности (от любых причин) [50].

Еще в одном недавнем исследовании [44] было показано, что как при применении нейролептиков первого поколения, так и при назначении новых антипсихотиков, имеется сходный дозозависимый риск внезапной кардиальной смерти. В данном исследовании анализировались такие препараты как клозапин, кветиапин, оланзапин и рисперидон. Имеются данные, что zipразидон может увеличивать интервал QTc [52], однако согласно данным, полученным в исследовании CATIE [32], он не отличается в этом отношении от оланзапина, рисперидона и кветиапина.

Для пациентов, получавших сертиндол в клинических исследованиях, число случаев, когда интервал QTc превышал пороговое значение 500 мс, составило 3,1% в краткосрочных исследованиях и 4% – в долгосрочных. Увеличение данного показателя являлось дозозависимым и обычно происходило на начальных этапах лечения. Однако у больных, получавших терапевтические дозы сертиндола, не было зарегистрировано случаев желудочковой тахикардии [22]. Более того, отсутствовали статистически значимые различия между частотой появления признаков *torsades de pointe* у больных, лечившихся сертиндолом, и пациентов, получавших галоперидол или плацебо

[51]. Согласно базе данных по безопасности сертиндола, полученной на основе краткосрочных и долгосрочных исследований, увеличение интервала QTc составляет 19,0 мс и 15,8 мс соответственно [22]. Тем не менее, в одном из исследований [38] было показано, что, независимо от пролонгации интервала QTc, сертиндол может индуцировать морфологические изменения волны Т. Это указывает на возможную недостаточность определения предрасположенности пациента к аритмии или даже внезапной кардиальной смерти только на основании удлинения интервала QTc. По данным мета-анализа [35], сертиндол не увеличивает вероятность кардиальной смерти или риск серьезных побочных реакций со стороны сердца. Однако в исследовании SCoP [50] число случаев кардиальной смерти было выше в группе сертиндола.

В отношении смерти от суицида, его уровень для сертиндола оказался ниже (0,37/100 PYE) по сравнению с оланзапином (0,89/100 PYE) и рисперидоном (1,17/100 PYE) [22]. В исследовании ESES был выявлен еще более низкий уровень (0,21/100 PYE) [42]. В упоминавшем уже SCoP [87] не обнаруживалось различий между сертиндолом и рисперидоном в отношении количества завершенных суицидов, но число суицидальных попыток было значительно ниже в группе сертиндола.

В клинических исследованиях показатели частоты экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) и назначения корректоров не обнаруживали существенных различий при использовании сертиндола по сравнению с плацебо, при этом они были существенно ниже при применении сертиндола чем галоперидола [22]. При сравнении с рисперидоном в группе больных, получавших сертиндол, обнаруживалось меньшее число экстрапирамидных побочных эффектов при отсутствии различий по шкале Simpson-Angus (SAS) для оценки паркинсонизма, шкале акатизии Barnes (BAS) и шкале аномальных произвольных движений (AIMS) [3, 21]. В исследовании с переводом на сертиндол после лечения традиционными нейролептиками у 3 из 4 пациентов после изменения терапии исчезли проявления поздней дискинезии, дистонии и/или акатизии. В противоположность наблюдаемому в случаях лечения другими антипсихотиками второго поколения, при назначении сертиндола не выявлен дозозависимый эффект в отношении уровня ЭПС и необходимости назначения корректоров [40]. Ряд мета-анализов [16, 29–31] подтвердил благоприятный профиль сертиндола в отношении ЭПС.

Согласно данным компании-производителя [8], пациенты получавшие сертиндол, прибавляли в среднем 2,08 кг по сравнению с потерей веса (в среднем -0,2 кг) при назначении плацебо. 23,2% больных на сертиндоле прибавили более 7% от исходных значений, на плацебо – 10,2%. По данным A.Hale и соавт. [18], *увеличение веса* у пациентов, получавших различные дозы сертиндола, колебалось от 1,3 кг до 1,9 кг при отсутствии изменений

(-0,1 кг) при назначении галоперидола. В случае 12-месячного лечения сертиндолом прибавка в весе составляла 3 кг с максимальной выраженностью эффекта в первые 3 месяца [7]. Различий по этому показателю между сертиндолом и рисперидоном не выявлено (2,1–3,1 кг и 1,5–2,5 кг за 12 недель соответственно) [3, 21]. Анализ данных, полученных на рандомизированной выборке исследования SCoP (261 пациент, длительность лечения рисперидоном 214 дней, сертиндолом – 179 дней), выявил следующее: прибавка в весе – 1,8 кг и 1,7 кг соответственно, увеличение объема талии – 1,4 см и 1,5 см соответственно, увеличение индекса массы тела – 0,6 кг/см<sup>2</sup> в обоих случаях, при отсутствии риска развития метаболического синдрома [10, 11].

У больных, получавших сертиндол, отмечалось небольшое увеличение *уровня глюкозы плазмы* [39]; клинически значимые изменения имели место у 4% больных по сравнению с 2%, получавших плацебо [25]. Сообщалось также о небольшом увеличении уровня *общего холестерина* [21, 53] и статистически значимом увеличении *триглицеридов и пролактина* в краткосрочных исследованиях при отсутствии его в долгосрочных [25].

Среди *других побочных эффектов* следует отметить задержку эякуляции (8,9%–21,8%), бессонницу (9,3%–31,3%), сонливость (8,2%–18,1%), головную боль (5,2%–33,8%) [6].

В ряде исследований была показана **стоимостная эффективность** сертиндола по сравнению с галоперидолом и оланзапином [14, 19, 28].

**Назначение препарата и его дозирование.** Согласно инструкции, сертиндол может назначаться только пациентам, у которых выявляется плохая переносимость хотя бы одного другого антипсихотика. Стартовая доза препарата составляет 4 мг в день с последующим повышением на 4 мг каждые 4–5 дней до достижения оптимального уровня, составляющего 12–20 мг. Необходим ЭКГ-мониторинг перед началом лечения и в его процессе. Сертиндол противопоказан больным с анамнезом серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточностью, гипертрофией, аритмией или брадикардией. Он не должен назначаться пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT, наследственной отягощенностью по этой патологии или лицам с приобретенным удлинением интервала QT (QTc более 450 мс у мужчин и 470 мс у женщин). Противопоказано одновременное назначение сертиндола с препаратами, удлиняющими интервал QT.

**Выводы.** В соответствии с профилем рецепторной активности сертиндол оказывает влияние на продуктивную и негативную симптоматику (при низком уровне ЭПС) как при коротких курсах терапии, так и курсах средней длительности. Низкое сродство с мускариновыми холинэргическими, а также гистаминовыми рецепторами в комбинации с высоким аффинитетом к 5HT<sub>6</sub>-рецепторам, вероятно, объясняет положительное влияние на когнитивные функции,

что находит подтверждение в работах на животных и в клинических исследованиях. Наконец, относительно благоприятный метаболический профиль может объясняться низким сродством с гистаминовыми H<sub>1</sub>- и серотониновыми 5HT<sub>1A</sub>-рецепторами.

Это соответствие доклинических и клинических данных еще в большей степени обнаруживается в долгосрочных исследованиях, проявляясь в лучшей приверженности лечению, уменьшении числа обострений и повышении качества жизни. Нарушение эякуляции, которое наиболее постоянно обнаруживалось в исследованиях, объясняясь блокадой α<sub>1</sub>-адренорецепторов, обычно незначительно отражается на клинической практике: отказ от продолжения терапии в этих случаях составлял лишь 3%.

Представленные данные легко объясняют преимущества сертиндола, представленные в работах по эффективности [2] и фармакоэкономических исследованиях [14, 19, 28].

**Экспертное мнение.** Авторы указывают, что, несмотря на благоприятный профиль сертиндола, некоторые аспекты требуют дальнейшего изучения. В первую очередь, это касается кардиальной безопасности. Внимательное рассмотрение данного вопроса склоняет авторов к мысли, что угроза серьезных осложнений такого рода при применении сертиндола в определенной степени преувеличена, что подтверждается подавляющим большинством клинических исследований, постмаркетинговым изучением и согласуется с низким проаритмогенным потенциалом, выявленным в работах на животных. Тем не менее, «пока не получен богатый опыт в отношении полной кардиальной безопасности психотропных средств, клиницисты должны быть настороженными в смысле кардиоваскулярных побочных эффектов, особенно у пациентов с риском их развития» [37], что в полной мере относится и к сертиндолу. Пожилые пациенты, лица, имеющие заболевания сердечно-сосудистой системы, нуждающиеся в совместном назначении других препаратов, требуют профилактического мониторинга.

К прочим замечаниям, сделанным авторами, относятся следующие. Сертиндол требует прямого сопоставления с другими антипсихотиками второго поколения (а не только с рисперидоном). Поскольку имеются данные, что сертиндол может быть эффективен у пациентов с резистентностью, необходимо его сравнение в этом отношении с клозапином. Большая информация требуется в плане применения препарата у больных с первым эпизодом и в продроме, пациентов с преобладанием негативной симптоматики, у пожилых, при наличии депрессии и, в более широком смысле, аффективных расстройств. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены, однако дают основание предполагать определенную эффективность в указанных отношениях. Влияние на мозговую морфологию и нейропластичность могут также служить предметом дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotic have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // *Neuropsychopharmacology*. 1998. Vol. 18. P. 63–101.
2. Azorin J.M., Murteira S., Hansen K., Toumi M. Evaluation of patients on sertindole treatment after failure of other antipsychotics: a retrospective analysis // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. P. 8–16.
3. Azorin J.M., Strub N., Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia // *Int. J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21. P. 49–56.
4. Buchsbaum M.S., Haznedar M., Newmark R.E. et al. FDG and MRI imaging of the effects of sertindole and haloperidol in the prefrontal lobe in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 114. P. 161–174.
5. Chang R.J., Swann A.C., Becker L.A. et al. A one year, controlled cost-effectiveness study comparing sertindole and haloperidol in stable schizophrenic patients // Poster presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry. July 1–6, 2001; Berlin, Germany.
6. Cincotta S.L., Rodefer J.S. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. Vol. 6. P. 429–441.
7. Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J. et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* 1998. Vol. 34. P. 61–69.
8. Data on file, H. Lundbeck A/S, 2006.
9. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 553–564.
10. De Hert M., Mittoux A., He Y., Peuskens J. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 123. P. 276–277.
11. De Hert M., Mittoux A., He Y., Peuskens J. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2010. [Epub ahead of print].
12. Didriksen M., Kreilgaard M., Arnt J. Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 542. P. 108–115.
13. Didriksen M. Effects of antipsychotics on cognitive behaviour in rats using the delayed non-match position paradigm // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 281. P. 241–250.
14. Dordzinski W.J., Paulik D., Nogas G. Cost-utility and budget impact of sertindole in the treatment of schizophrenia in Poland // *ISPOR 11th Annual European Congress*, 8–11 November, 2008; Athens, Greece.
15. Gallhofer B., Jaanson P., Mittoux A. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol // *Pharmacopsychiatry*. 2007. Vol. 40. P. 275–286.
16. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al.; for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
17. H. Lundbeck A/S. Sertindole: summary of product characteristics. Copenhagen: H. Lundbeck A/S, 2005.
18. Hale A., Azorin J.M., Kasper S. et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2000. Vol. 4. P. 55–62.
19. Hansen K., Launois R., Sapin C. Pharmacoeconomic positioning of sertindole among atypical antipsychotics in the management of schizophrenia in Turkey // *Int. Hlth. Economics Ass. (IHEA)*. 2007, 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper.
20. Hyttel J., Nielsen J.P., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> and alpha-1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies) // *J. Neural. Trans.* 1992. Vol. 89. P. 61–69.
21. Kane J.M., Potkin S.G., Daniel D.G., Buckley P. A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Jul 27 [Epub ahead of print].
22. Kasper S., Hale A., Azorin J.M., Moller H.-J. Benefit-risk evaluation of olanzapine, risperidone and sertindole // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1999. Vol. 249, Suppl. 2. P. 2–14.
23. Kasper S., Moller H.-J., Hale A. The European Post-Marketing Observational Sertindole Study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 260. P. 59–68.
24. Kasper S., Tauscher J., Kuffler B. et al. Sertindole and dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol: a 123 I - IBZM SPECT study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1998. Vol. 136. P. 367–373.
25. Kasper S. Sertindole: safety and tolerability profile // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2002. Vol. 6, Suppl. 1. P. S27–S32.
26. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H. et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 15. CD006752.
27. Lancon C., Toumi M., Sapin C., Hansen K. The Sertindole Safety Survey: a retrospective analysis under a named patient use programme in Europe // *BMC Psychiatr.* 2008. Vol. 8. P. 57.
28. Launois R., Graf von der Schulenburg, Knapp M., Toumi M. Cost-effectiveness of sertindole versus olanzapine or haloperidol: a comprehensive model // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 1998. Vol. 2, Suppl. 2. P. S79–S86.
29. Leucht S., Arber D., Engel R.R. et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials // *Mol. Psychiatry*. 2009. Vol. 14. P. 429–447.
30. Leucht S., Corves C., Arber D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 31–41.
31. Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166. P. 152–163.
32. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
33. Markowitz J.S., Brown C.S., Moore T.R. Atypical antipsychotics (Pfl): pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy // *Ann. Pharmacother.* 1999. Vol. 33. P. 73–85.
34. McEvoy J., Borison R., Small J. et al. The efficacy and tolerability of sertindole in schizophrenic patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study [abstract] // *Schizophr. Res.* 1993. Vol. 9. P. 244.
35. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed // *Int. J. Psych. Clin. Pract.* 2002. Vol. 6, Suppl. 1. P. S53–S59.
36. Muldoon C., Cochran J. Mortality rates in three comparative cohorts of patients who received sertindole, olanzapine or risperidone: a hospital-based, retrospective study // *J. Outcomes Res.* 2006. Vol. 10. P. 47–55.
37. Muscatello M.R.A., Bruno A., Pandolfo G.L. et al. Emerging treatments in the management of schizophrenia. Focus on sertindole // *Drug Des. Dev. Ther.* 2010. Vol. 4. P. 187–201.
38. Nielsen J., Graff C., Hardahl T. et al. Sertindole causes distinct electrocardiographic T-wave morphology changes // *Eur. Neuropharmacol.* 2009. Vol. 19. P. 702–707.
39. Nyberg S., Olsson H., Nilsson U. et al. Low striatal and extra-striatal D<sub>2</sub> receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole // *Psychopharmacology*. 2002. Vol. 162. P. 37–41.
40. Perquin L., Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18, Suppl. 2. P. 19–30.
41. Petit-Taboue M.C., Landeau B., Barre L. et al. Parametric PET imaging of 5HT<sub>2A</sub> receptor distribution with 18 F-setoperone in the normal human cortex // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 25–32.
42. Peuskens J., Moore N., Azorin J.M. et al. The European sertindole safety and exposure survey: a follow-up study of 8600 patients // *Pharmacoeconom. Drug Saf.* 2007. Vol. 16. P. 804–811.
43. Pilowsky L.S., O'Connell P., Davies N. et al. In vivo effects on striatal dopamine D<sub>2</sub> receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole: a 123 I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study // *Psychopharmacology (Berl)*. 1997. Vol. 130. P. 152–158.
44. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 225–235.
45. Rodefer J.S., Nguyen T.N., Karlsson J.J., Arnt J. Reversal of subchronic PCP-induced deficits in attentional set shifting in rats by sertindole and a 5HT<sub>6</sub> receptor antagonist: comparison among antipsychotics // *Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 33. P. 2657–2666.
46. Sanchez C., Arnt J., Dragsted N. et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound // *Drug Dev. Res.* 1991. Vol. 22. P. 239–250.
47. Skarsfeldt T. Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. A comparative study between novel and reference antipsychotics // *Psychopharmacology*. 1996. Vol. 124. P. 126–133.
48. Sturkenboom M.C.J.M., Picelli G., Moore N. Mortality during use of sertindole and other anti-psychotics in the Netherlands and Belgium [abstract 273] // *Pharmacoeconom. Drug. Saf.* 2001. Vol. 10. P. S1–S164.

49. Tamminga C.A., Mack R.J., Granneman R. et al. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 12, Suppl. 1, P. S29–S35.
50. Thomas S.H.L., Drici M.D., Hall G.C. et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP) // *Acta Psychiatr. Scand.* 2010. Vol. 122. P. 345–355.
51. Toumi M., De Jonghe D. Assessment of potential risk of occurrence of torsades de pointe in sertindole-treated patients, and identification of potential risk factors for QTc interval prolongation // *H. Lundbeck A/S, internal report*, 1998.
52. Ucock A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry.* 2008. Vol. 7. P. 58–62.
53. van Kammen D.P., Mc Evoy J.P., Targum S.D. et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology.* 1996. Vol. 124. P. 168–175.
54. Wilton L.V., Heeley E.L., Pickering R.M., Shakir S.A. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine // *J. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 15. P. 120–126.
55. Wong S.L., Cao G., Mack R.J. et al. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 18. P. 533–541.
56. Wong S.L., Linnen P., Mack R. et al. Effects of food, antacid and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy // *Biopharm. Drug Dispos.* 1997. Vol. 18. P. 533–541.
57. Wong S.L., Menacherry S., Mulford D. et al. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. P. 223–227.
58. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. P. 782–791.

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТИНДОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Ж.-М. Азорин, А. Каладян, Э. Факра, М. Адида

Несмотря на очевидный прогресс фармакологического лечения шизофрении, остается ряд нерешенных вопросов, касающихся терапевтической резистентности, терапии негативной симптоматики, когнитивных расстройств, качества жизни, приверженности лечению и его переносимости. Сертиндол, антипсихотик второго поколения, являющийся первым антипсихотическим препаратом – производным фенилиндолола. Он обладает высоким сродством к допаминным D<sub>2</sub>-, серотониновым 5-HT<sub>2a</sub>-, 5-HT<sub>2c</sub>-, и α<sub>1</sub>-адренергическим рецепторам.

Данные о фармакодинамике, фармакокинетике, клинической эффективности, безопасности, стоимостной эффективности получены на основе обзора литературы (PubMed) за период 1990–2010 гг.: основные и дополнительные рандомизированные контролируемые исследования, а также наблюдательные и/или натуралистические

исследования. Обзор направлен на определение места сертиндола при лечении шизофрении.

Проведенные исследования продемонстрировали эффективность препарата в отношении позитивной и негативной симптоматики, когнитивных, профилактики повторных обострений и качества жизни. Получен ряд обоснований для лечения резистентных больных. Сертиндол способствовал умеренной прибавке в весе при невыраженности экстрапирамидной симптоматики и метаболических нарушений. Необходимо проведение прямых сопоставлений с другими антипсихотиками второго поколения и дальнейшее уточнение кардиальной безопасности препарата.

**Ключевые слова:** эффективность, безопасность, шизофрения, второе поколение антипсихотиков, сертиндол, переносимость.

## SERTINDOLE FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

J.-M. Azorin, A. Kaladjian, E. Fakra, M. Adida

Despite considerable progress in the pharmacological treatment of schizophrenia, unmet needs remain concerning refractory patients, as well as improvement of negative symptoms, cognition, quality of life, adherence and tolerability. Sertindole, a second-generation antipsychotic with high affinity for dopamine D<sub>2</sub>, serotonin 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, and α<sub>1</sub>-adren-ergic receptors, is the first phenylindole-derived antipsychotic agent.

Pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of sertindole are covered based on a literature review (PubMed) from 1990 to 2010. Pivotal as well as supportive randomized controlled trials are reviewed along with observational and/or naturalistic safety studies. This review of sertindole will allow the reader to determi-

ne the place for sertindole in the schizophrenia treatment landscape.

Studies conducted so far suggest a beneficial effect of sertindole on positive and negative symptoms as well as on cognition, relapse prevention and quality of life. There is also some evidence for the treatment of refractory patients. Sertindole induces moderate weight gain, with few extrapyramidal symptoms and metabolic changes. More head-to-head comparisons with other second-generation antipsychotics are, however, still needed as well as further clarification on cardiac safety.

**Key words:** efficacy, safety, schizophrenia, second-generation antipsychotic, sertindole, tolerability.