

ANNA ŻEBROWSKA, MAREK JAREMA

## Zastosowanie kliniczne sertindolu w leczeniu schizofrenii

### *Clinical use of sertindole in the treatment of schizophrenia*

III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

#### STRESZCZENIE

Sertindol jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym posiadającym wysokie powinowactwo do receptorów  $D_2$ ,  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  i  $\alpha_1$ -adrenergicznych. Badania przedkliniczne pokazały, że działa wybiórczo na neurony dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym i meзокortykalnym i jest skuteczny przy niskim zajęciu receptorów  $D_2$ .

Substancja aktywna ma długi okres półtrwania, dawkowanie raz na dobę zapewnia stabilne stężenia leku we krwi.

Badania kliniczne wykazały, że sertindol ma podobną skuteczność jak haloperidol wobec objawów pozytywnych i znacząco większą skuteczność niż haloperidol, a prawdopodobnie także niż risperidon wobec objawów negatywnych schizofrenii.

Dawka efektywna sertindolu wynosi 12-20 mg/d.

Sertindol ogólnie jest dobrze tolerowanym lekiem, do najczęściej relacjonowanych objawów niepożądanych należą: nieżyt nosa, obniżenie objętości ejakulatu, hipotonia ortostatyczna, niewielki wzrost wagi. Częstość występowania objawów pozapiramidowych podczas stosowania leku jest podobna jak przy placebo. W przeciwieństwie do większości leków przeciwpsychotycznych sertindol nie powoduje sedacji, dzięki czemu nie pogarsza funkcji poznawczych.

Stosowanie sertindolu wiąże się z większym, w porównaniu do większości innych leków przeciwpsychotycznych, wydłużeniem odstępu QT. Jednak dane z badań przedklinicznych sugerują, że lek posiada także elektrofizjologiczne właściwości ochronne, dzięki czemu wydłużenie QT nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem arytmii. Duże analizy kohortowe dowodzą, że podczas stosowania sertindolu śmiertelność z przyczyn kardiologicznych, jak i całkowita śmiertelność jest podobna lub niższa niż w przypadku innych leków atypowych.

Z powodu potencjału wydłużania QT sertindol nie powinien być stosowany jako lek I rzutu w pierwszym epizodzie psychotycznym. Pomimo tego, jego korzystny profil działań niepożądanych sprawia, że stanowi interesującą alternatywę terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie początkowo wybranym lekiem przeciwpsychotycznym.

#### SUMMARY

Sertindole is an antipsychotic drug with a high affinity for  $D_2$ ,  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  and  $\alpha_1$ -adrenergic receptors. Preclinical studies have shown that it acts selectively on dopaminergic neurons in mesolimbic and mesocortical system and is effective at a low dopamine  $D_2$  occupancy level.

The active substance has a long half-life, administration once daily yields stable plasma levels.

Clinical studies report that sertindole has similar efficacy to haloperidol with respect to positive symptoms and is significantly better than haloperidol and probably better than risperidone considering negative symptoms.

The effective dose is 12-20 mg/daily.

Sertindole is generally well tolerated, the most frequently reported adverse events are nasal congestion, decreased ejaculatory volume, orthostatic hypotension, small increase in weight. The frequency of extrapyramidal symptoms while using this drug is similar to placebo. Contrary to most antipsychotic drugs sertindole does not cause sedation, so it doesn't worsen cognitive functioning.

Administration of sertindole is associated with greater prolongation of QTc compared with most other antipsychotic drugs. However, preclinical data suggest that this drug has also protective electrophysiological properties, and QTc pro-

longation is not associated with increased risk of arrhythmia. Large cohort analyses prove that cardiological and all-cause mortality rate is similar or lower than with other antipsychotic drugs.

Because of the QT<sub>c</sub> prolongation sertindole should not be used as a first-line treatment in the first psychotic episode. Nevertheless, its side-effect profile makes it an interesting alternative therapeutic option for patients, who didn't respond well to the initially chosen antipsychotic drug.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, sertindol, skuteczność, tolerancja, wydłużenie QT

**Key words:** schizophrenia, sertindole, efficacy, tolerability, QT prolongation

---

## 1. WPROWADZENIE

Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mają ograniczony wpływ na objawy schizofrenii. Przy dobrej skuteczności wobec objawów pozytywnych, są przeważnie nieefektywne w stosunku do objawów negatywnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych, często powodują nasilone objawy uboczne.

Stosowanie typowych leków przeciwpsychotycznych wiąże się z tzw. poneuroleptycznym zespołem ubytkowym, tzn. leki te powodują objawy podobne do, a czasami nieodróżnialne od objawów negatywnych schizofrenii. Objawy pozapiramidowe bardzo pogarszają jakość życia, prowadząc do braku współpracy i wysokiego ryzyka nawrotu.

Poszukuje się leków przeciwpsychotycznych, które będą charakteryzować się wysoką skutecznością wobec objawów ze wszystkich wymiarów schizofrenii i możliwie najniższym poziomem objawów niepożądanych. W ostatnich 2. dekadach udało się stworzyć liczne nowe leki przeciwpsychotyczne, które charakteryzują się korzystniejszym profilem terapeutycznym – przy równie dobrej skuteczności wobec objawów pozytywnych schizofrenii jak leki klasyczne, są bardziej efektywne niż one w stosunku do objawów negatywnych, zaburzeń funkcji poznawczych, objawów afektywnych. Korzystne działanie leków przeciwpsychotycznych nowej generacji związane jest z bardziej selektywnym, niż w przypadku leków klasycznych działaniem na receptory dopaminergiczne. Dzięki temu ich stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych, w tym późnych dyskinez. Jednak wykazano, że stosowanie leków nowej generacji także niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych, są to głównie: przyrost masy ciała, zaburzenia metaboliczne, wydłużenie odstępu QT w EKG i związane z tym potencjalne ryzyko arytmii, wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Według aktualnych wytycznych leki atypowe są rekomendowanym wyborem terapeutycznym zarówno w ostrych epizodach schizofrenii, jak i w leczeniu podtrzymującym.

Do niedawna w Polsce pacjenci chorzy na schizofrenię mieli bardzo ograniczony dostęp do nowo-

czesnych leków przeciwpsychotycznych, tylko dwa z siedmiu atypowych leków przeciwpsychotycznych podlegały refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia i to wyłącznie w przypadku udokumentowania tzw. schizofrenii lekoopornej.

Na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia w listopadzie 2007 roku usunięto zapis o schizofrenii odpornej na leczenie, zastępując ją schizofrenią, a wprowadzono do wykazu chorób przewlekłych, m.in. „schizofrenię w fazie nawrotu objawów podczas farmakoterapii w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”.

Od grudnia 2007 do stycznia 2008 r. atypowe leki przeciwpsychotyczne zostały objęte refundacją NFZ-u wszystkich osób chorych na schizofrenię. Oprócz wcześniej stosowanych – olanzapiny i risperidonu u pacjentów chorych na schizofrenię, refundowane są także sertindol, ziprasidon, aripiprazol, kwetiapina i amisulprid. Jedynie ograniczenie dotyczy risperidonu w postaci depot – jest refundowany wyłącznie u pacjentów z nawrotem objawów podczas farmakoterapii z udokumentowanym, uporczywym brakiem współpracy w leczeniu.

Refundacja leków atypowych nie dotyczy zaburzeń schizoafektywnych i schizotypowych.

Pojawienie się nowych leków na rynku stwarza ogromną szansę dla osób, u których odpowiedź na dotychczasowe leczenie nie była satysfakcjonująca, lub które doświadczały uciążliwych objawów niepożądanych, a nie mogły być leczone innymi lekami z powodu ograniczeń finansowych. Istnieje potrzeba obiektywnego przeglądu badań dotyczących skuteczności i tolerancji stosowania tych leków. Dwa spośród nich, sertindol i ziprasidon, ze względu na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego, powinny być stosowane wyłącznie w przypadku niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem II generacji.

W niniejszej pracy omówiono zastosowanie kliniczne sertindolu w leczeniu schizofrenii oraz jego profil bezpieczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu leku na układ sercowonaczyniowy i związanych z tym kontrowersji.

## 2. HISTORIA LEKU NA RYNKU

Obiecujący profil przedkliniczny sertindolu doprowadził do wyboru tego leku do rozwoju klinicznego i wprowadzenia w 1996 roku na rynek brytyjski, a następnie w kilkunastu innych krajach w Europie.

W Wielkiej Brytanii istnieje komputerowy system informacji na temat niepożądanych objawów polekowych – ADROIT (*Adverse Reactions On-line Information Tracking*), gdzie objawy uboczne farmakoterapii są spontanicznie zgłaszane przez lekarzy prowadzących leczenie. W roku 1997 odnotowano w ADROIT niepokojąco wysoką częstość poważnych arytmii i nagłych zgonów wśród pacjentów leczonych sertindolem w stosunku do całkowitej liczby objawów niepożądanych zgłoszonych w przypadku tego leku. W połączeniu z faktem, że sertindol powoduje wydłużenie odstępu QT, poddało to w wątpliwość jego bezpieczeństwo kardiologiczne. Powstało podejrzenie, że sertindol może powodować poważne komorowe zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Jednak ADROIT, chociaż jest dobrym narzędziem do generacji hipotez dotyczących objawów niepożądanych, nie pozwala na formowanie ostatecznych konkluzji na ten temat, potrzebne były więc dalsze badania leku.

We wrześniu 1998 roku firma Lundbeck dobrowolnie wycofała lek ze sprzedaży w celu poddania go badaniom. W czerwcu 1999 r. Komisja ds. produktów prawnie zastrzeżonych (*Committee for Proprietary Medicine Products, CPMP*) zdecydowała się podtrzymać zawieszenie sprzedaży na kolejny rok, aby poddać go dalszym badaniom, w tym czasie lek był nadal dostępny dla niektórych pacjentów imiennie.

Analiza dostępnych danych z badań przedklinicznych i epidemiologicznych od ponad 10 tys. pacjentów otrzymujących sertindol i porównanie z podobnymi danymi dla innych leków atypowych, pokazały, że sertindol ma niski potencjał arytmogenny i stosowa-

nie go nie wiąże się z większą śmiertelnością z przyczyn kardiologicznych niż w przypadku innych atypowych leków przeciwpsychotycznych (Branford i wsp., 2002; Haverkamp i wsp., 2002; Moore i wsp., 2002; Strurkenboom i wsp., 2001; Wilton i wsp. 2001).

Ponowne wprowadzenie sertindolu zostało zatwierdzone przez Komisję Europejską ds. produktów leczniczych do stosowania u ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*, zmiana nazwy z CPMP) w październiku 2001 roku, co zostało ratyfikowane w czerwcu 2002 roku. Zgoda na ponowne wprowadzenie leku na rynek została uwarunkowana włączeniem wszystkich pacjentów leczonych sertindolem na co najmniej rok do jednego z dwóch prospektywnych badań kohortowych (*ScoP – Sertindole Cohort Prospective Studies*) (w tym jednego porównawczego z risperidonem). Poza tym firma Lundbeck w okresie warunkowym nie mogła podejmować normalnej akcji promocyjnej leku. Ostatecznie wszystkie te ograniczenia zniesiono w grudniu 2005 roku i w roku 2006 sertindol został wprowadzony do leczenia w kilkunastu państwach w Europie. Od marca 2007 roku jest dostępny w Polsce.

## 3. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE LEKU

### 3.1. Profil farmakodynamiczny

Za główny mechanizm działania sertindolu uważa się selektywny antagonizm wobec receptorów dopaminergicznych  $D_2$  w układzie mezolimbicznym (w brzusznej obszarze nakrywki) oraz antagonizm wobec receptorów 5-HT<sub>2</sub> i  $\alpha_1$ -adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Sertindol ma wysokie powinowactwo do receptorów: serotoniny 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>,

**Tabela 1.** Powinowactwo receptorowe (in vitro) wybranych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w dawkach terapeutycznych (wartości  $K_i$ , nM)\*

lek	D2	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	5-HT6	5-HT7	M	$\alpha 1$	$\alpha 2$	H1
sertindol	12	350	0.1	1.5	0.74	11	2400	2.0	360	490
olanzapina	63	3200	2.3	18	5.6	54	55	58	430	1.2
risperidon	4.1	430	0.4	76	3000	0.98	>10000	2.5	21	33
kwetiapina	720	420	280	2500	1400	580	1100	52	1800	8.3
amisulprid	21	>10000	2000	>10000	brak danych	brak danych	>100000	7100	1600	>10000
aripiprazol	3.3	5.6	35	22	570	10	6800	26	74	29
ziprasidon	6.8	5.5	2.1	6.5	37	1.2	2500	13	190	65
haloperidol	2.0	1600	300	>10000	>10000	4500	3500	26	1000	1200
klozapina	180	190	6.3	13	9.1	16	33	22	54	1.1

\*Na podstawie Leysen (2000)

dopaminergicznych  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  i  $\alpha_1$ -adrenergicznych.

Sertindol ma niskie powinowactwo do receptorów: serotoninowych  $5-HT_{1A}$ , cholinergicznych, histaminowych  $H_1$ ,  $\alpha_2$ -adrenergicznych,  $\beta$ -adrenergicznych (Sanchez i wsp., 1991).

Kolejność powinowactwa do receptorów ustalona *in vitro* to:

$5-HT_{2A} > 5-HT_6 > \alpha_1$ -adrenerg.  $> D_2$ .

Koreluje to z wynikami badań *in vivo*, w których ustalono kolejność powinowactwa:  $5HT_2 > \alpha_1$ -adrenerg.  $> D_2$  (Hyttel i wsp., 1992).

Uważa się, że neurony dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym i mezoaktywalnym pośredniczą w efekcie przeciwpsychotycznym leków przeciwpsychotycznych, a neurony w nigrostriatum są związane z działaniem niepożądanym tych leków pod postacią objawów pozapiramidowych.

W badaniach na szczurach wykazano, że sertindol zmniejsza o 50% (ED50) liczbę spontanicznie aktywnych neuronów w brzusznej części nakrywki (VTA) w dawce 100 razy mniejszej niż potrzebna do blokowania aktywności dopaminergicznej w części zbitnej istoty czarnej (SNC) (Skarfeldt, 1992).

Badania PET u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi wykazały, że wartość progowa zajęcia receptorów  $D_2$  dla aktywności przeciwpsychotycznej wynosi 65%, a wartość progowa zajęcia receptorów  $D_2$ , przy której pojawiają się EPS to 74-80% (Farde i wsp., 1992). Badania PET u chorych na schizofrenię po 6-8 tygodniach leczenia sertindolem w dawce terapeutycznej 20 mg/d pokazały, że sertindol jest skuteczny przy relatywnie niskim zajęciu receptorów  $D_2$ : 52-68% (w prążkowi i regionach pozaprażkowiowych) (Nyberg i wsp., 2002). Stosunkowo niskie zajęcie receptorów  $D_2$  sugeruje działanie przeciwpsychotyczne przy mniejszym ryzyku EPS (Skarsfeldt, 1993; Perquin i wsp., 2004). Dowodzi to, że sertindol ma mechanizm działania różny od klasycznych leków przeciwpsychotycznych i niektórych leków nowej generacji. Zajęcie receptorów  $D_2$  u pacjentów chorych na schizofrenię leczonych sertindolem jest znacząco ( $P < 0.05$ ) niższe niż w przypadku haloperidolu (87%) i wysokich dawek risperidonu (75%), ale wyższe niż w przypadku klozapiny (33%) (Kasper i wsp., 1998).

Sertindol wykazuje silniejsze powinowactwo do receptorów  $5-HT_2$  niż  $D_2$ , podobnie jak inne atypowe leki przeciwpsychotyczne. Badania *in vitro* wskazują, że powinowactwo sertindolu do receptorów  $5-HT_2$  jest wyjątkowo silne i długotrwałe. Badania PET pokazały około 100-procentowe zajęcie receptorów  $5-HT_2$  w korze nowej po podaniu sertindolu (Petit-Taboue i wsp., 1999).

Wiadomo, że u chorych na schizofrenię występuje zmieniona dystrybucja receptorów serotoninergicznych  $5-HT_2$  w korze czołowej. Przez modyfikację przekaźnictwa serotoninergicznego, głównie przez blokowanie receptora  $5-HT_2$  można uzyskać korzystne działanie na objawy negatywne, afektywne, zaburzenia funkcji poznawczych i zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych. „Atypowość” leku przeciwpsychotycznego jest często definiowana przez stopień blokady receptorów  $5-HT_2$ .

W wielu obszarach mózgu układ serotoninergiczny ma modulujący wpływ na neuroprzekaźnictwo dopaminergiczne. Np. antagonizm do receptorów  $5-HT_2$  powoduje wzrost pozakomórkowego stężenia dopaminy w korze przedczołowej, co ma wpływ prokognitywny. Blokada receptora  $5-HT_6$  wywiera wpływ wzmacniający ten efekt (Dawson i wsp., 2001; Hatcher i wsp., 2005; Lacroix i wsp., 2004; Woolley i wsp., 2004). Sertindol, tak jak inne leki atypowe, jest odwrotnym agonistą receptorów  $5-HT_{2C}$ , przez co zmniejsza wiązanie się z tymi receptorami. Przyпуска się, że odwrotny agonizm do tych receptorów może być mechanizmem, w którym leki atypowe poprawiają objawy negatywne u chorych na schizofrenię (Herrick-Davis i wsp., 2000).

Niskie powinowactwo sertindolu do receptorów histaminowych i muskarynowych powoduje, że lek ma niewielki potencjał wywoływania sedacji i upośledzenia funkcji poznawczych. Jednocześnie sertindol wykazuje działanie anksjolityczne dzięki blokowaniu receptorów  $5-HT_2$ .

### 3.2. Profil elektrofizjologiczny a bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania leku

Podczas stosowania sertindolu obserwuje się wydłużenie odstępu QT w EKG u ludzi i zwierząt.

Odstęp QT jest częścią zapisu EKG, która obejmuje czas depolaryzacji (kompleks QRS) i repolaryzacji (odcinek ST i fala T) komór serca. Jest to odcinek pomiędzy początkiem fali Q i końcem fali T w zapisie EKG.

Odstęp QT jest dynamicznym parametrem, jego długość częściowo jest uwarunkowana genetycznie, podlega wpływowi częstości serca, działaniu układu autonomicznego, endogennym czynnikom humoralnym, zależy od wieku, płci, homeostazy elektrolitowej.

Nieprawidłowy lub wydłużony odstęp QT może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem tachykardii komorowej i poważnych komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym typu wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*).

Czas trwania odstępu QT zmienia się w zależności od częstości akcji serca. Wraz z przyspieszeniem akcji serca czas trwania odstępu QT ulega skróceniu.

Skorygowany odstęp QT (QT<sub>c</sub>) umożliwia obiektywne porównywanie wyników różnych pacjentów, niezależnie od częstości akcji serca.

Istnieje wiele sposobów korekcji częstotliwościowej odstępu QT, z których najpowszechniej stosowane są wzór Bazetta i wzór Fridericia. Obydwa te wzory korygują nadmiernie odstęp QT gdy częstość serca jest szybka i nie doszacowują QT, gdy akcja serca jest wolna.

Wzór Bazetta znajduje zastosowanie w zakresie częstości rytmu serca od 50 do 120/min.

**Wzór korekcji częstotliwościowej QT wg Bazetta:**

$$QT_c = QT / RR^{1/2} = QT / (1/HR)^{1/2}$$

QT<sub>c</sub> – skorygowany odstęp QT [ms]

QT – zmierzony odstęp QT [ms]

RR – odstęp RR [s]

HR – częstość akcji serca [1/s]

Czas trwania odstępu QT podawany jest w milisekundach (ms).

Prawidłowy czas trwania skorygowanego odstępu QT mieści się w granicach 350-440 ms (średnio 380 ms). Według szerszej normy (Braunwalda) dopuszczalne jest występowanie QT<sub>c</sub> do 460 ms u mężczyzn i 470 ms u kobiet.

Wiele leków psychotropowych powoduje wydłużenie odstępu QT.

Ogólnie wpływ tych leków na QT można podzielić na 3 kategorie (Glassman i wsp., 2001):

1) występujący natychmiast po podaniu ( w ciągu pierwszych minut, godzin): np. w przypadku haloperidolu, droperidolu, pimozidu, trazodonu

2) występujący podczas krótkoterminowego podawania (4-12 tygodni): tioridazyna, pimozid, sertindol, nortryptylina, klomipramina, doksepina

3) występujący w trakcie podawania długoterminowego (>= 6 miesięcy): klopazyna, olanzapina, karbamazepina.

Za klinicznie istotny, sygnalizujący ryzyko wystąpienia niemiarowości próg wydłużenia odstępu QT<sub>c</sub> uważa się długość odstępu QT<sub>c</sub> ≥ 500 msec lub wydłużenie o ponad 60 msec od długości wyjściowej. Jednak trzeba pamiętać, że TdP może wystąpić także przy niższych wartościach QT<sub>c</sub> lub mniejszych zmianach długości QT<sub>c</sub>.

Stopień wydłużenia QT<sub>c</sub> wykazuje zależność od dawki leku.

U osób z polekowym wydłużeniem odstępu QT arytmie pojawiają się częściej w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka, takich jak wrodzony

lub nabyty zespół długiego QT, wady serca, bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia), przedawkowanie leków, niewydolność nerek lub wątroby, obniżony metabolizm wątrobowy, starszy wiek, czynnikiem ryzyka jest także płeć żeńska.

Jednak samo wydłużenie QT nie jest wystarczające do spowodowania zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*, jest tylko jednym z markerów ryzyka wystąpienia TdP (Lindstrom i wsp., 2005). Samo w sobie wydłużenie odstępu QT jest asymptotyczne.

Większość leków wydłużających odstęp QT blokuje **kanały szybkiej składowej opóźnionego prostującego prądu potasowego** (I<sub>Kr</sub>, *delayed rectifier potassium channel*). Białko tego kanału jest kodowane przez gen HERG. Kanał ten jest odpowiedzialny za zakończenie potencjału czynnościowego (AP – *action potential*) w miocardium i repolaryzację kardiomiocytów, czyli fazę rozkurczu serca. Blokada kanału I<sub>Kr</sub> prowadzi do wydłużenia AP i QT.

Tak więc wydłużenie odstępu QT w EKG koreluje z wydłużeniem potencjału czynnościowego (AP), a kiedy AP jest wydłużony, wydłużony jest czas repolaryzacji serca.

Badania *in vitro* na ludzkich komórkach transfekowanych genem HERG, kodującym białko tzw. opóźnionego prostowniczego kanału potasowego I<sub>Kr</sub> potwierdzają, że sertindol wydłuża odstęp QT przez blokadę tych kanałów (Kongsamut i wsp., 200; Rampe i wsp., 1998).

**Leki wydłużające odstęp QT niosą ze sobą ryzyko zaburzeń rytmu różnego stopnia, ponieważ wydłużenie odstępu QT zwiększa ryzyko arytmii komorowych tylko w pewnych warunkach. Prawdopodobieństwo wyzwolenia arytmii komorowej zwiększa się w obecności klinicznego substratu, jakim jest niejednorodna repolaryzacja pomiędzy sąsiadującymi kardiomiocytami. Poza tym, indukcja zaburzeń rytmu wymaga czynnika spustowego, którym są wczesne depolaryzacje następcze.**

Podczas stosowania leków wydłużających QT, jeżeli nie występuje jednocześnie odpowiednia elektrofizjologiczna przeciwwaga dla blokującego wpływu na kanały I<sub>Kr</sub>, wzrasta ryzyko arytmii.

Lekami najczęściej powodującymi zaburzenia rytmu tego typu są leki antyarytmiczne klasy Ia i III, oszacowane ryzyko wystąpienia TdP w przypadku ich stosowania wynosi 1-5% (Hohnloser i wsp., 1995; Roden i wsp., 1986).

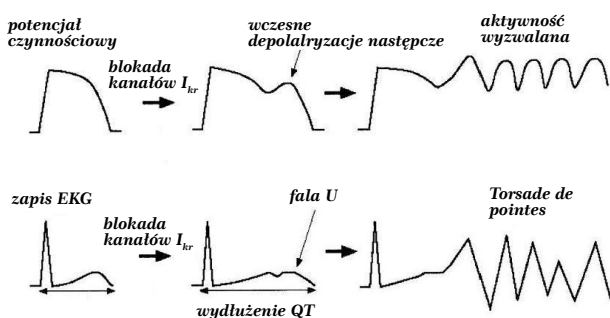
Tak jak napisano powyżej, wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP) jest

uwarunkowane wystąpieniem depolaryzacji następcej.

W przypadku wystąpienia TdP wydłużeniu odstępu QT towarzyszą też inne zmiany w EKG, takie jak pojawienie się nieprawidłowego T lub fali U. Te zmiany w EKG, na poziomie komórkowym, są rezultatem nadmiernej blokady kanałów  $I_{Kr}$  i destabilizacji potencjału czynnościowego w komórkach Purkiniego.

Wczesne depolaryzacje następce (EADs – *early after-depolarisations*) powstają na końcu fazy *plateau* potencjału czynnościowego (AP) i mogą osiągać próg konieczny do indukcji nowego AP, co prowadzi do wyzwalanej aktywności elektrycznej (pojawiającej się jako nieprawidłowa rytmiczna aktywność na AP), która jest spustem do indukcji tachyarytmii w mechanizmie pobudzeń nawrotnych (*re-entry*), takich jak TdP (Eckardt i wsp., 2002).

**Rycina 1.** Mechanizm powstawania EADs\*



Na podstawie Haverkamp i wsp. (2002)

TdP może objawiać się jako kołatanie serca, stan przedomdleniowy lub omdlenie.

Zarówno u zwierząt laboratoryjnych jak i w klinice obserwuje się częste samoistne ustępowanie TdP, w pewnych warunkach jednak TdP może przekształcać się w migotanie komór i powodować nagle zatrzymanie krążenia.

Dane z badań *in vivo* na zwierzętach sugerują, że sertindol, oprócz potencjału wydłużania odstępu QT ma także właściwości, które mogą chronić przed wystąpieniem niemiaryowości komorowych. Antyarytmiczny wpływ sertindolu wynika prawdopodobnie z blokowania kanałów wapniowych (typu L i typu T) oraz sodowych  $I_{Na}$ , biorących udział w depolaryzacji miocardium. Blokada kanałów wapniowych przez sertindol chroni przed indukcją wczesnych depolaryzacji następce (EADs), których wystąpienie jest uwarunkowane powrotem wapnia do kardiomiocytów (Lindstrom i wsp., 2005; Titier i wsp., 2004). Podobnie, nawet niewielka blokada szybkiego prądu sodowego

przez ten lek zmienia znacznie charakterystykę AP i może stanowić mechanizm ochronny przed indukcją EADs. Blokowanie  $\alpha_1$ -adrenoreceptorów przez sertindol także może zadziałać jako mechanizm protekcyjny, ponieważ wykazano w modelach eksperymentalnych, że indukcje EADs i TdP są torowane przez agonizm  $\alpha_1$ -adrenergiczny (Ben-David i wsp., 1990). Sertindol wiąże się z kanałami Ca i Na w niewielkim stopniu (wartości  $IC_{50}$  dla kanałów Ca i Na są w zakresie mikromolowym), ale ta interakcja jest na tyle znacząca, że może zrównoważyć wpływ leku na kanał potasowy. Prawdopodobnie to właśnie zrównoważony profil elektrofizjologiczny sertindolu stanowi wyjaśnienie dlaczego odstęp QT wydłużony przez sertindol nie przekształca się w arytmie.

Tak jak wspomniano wcześniej, teoretycznie do zaistnienia arytmii serca wymagana jest zarówno heterogenna repolaryzacja serca, jak i bodziec spustowy w postaci EADs.

W przypadku sertindolu nieobecna jest także pierwsza składowa, czyli substrat konieczny do zaistnienia arytmii – heterogenność repolaryzacji serca.

W modelach zwierzęcych dowiedziono, że niejednorodny AP w różnych obszarach serca jest ważnym prekursorem TdP, zaś homogenne wydłużenie odstępu QT nie jest arytmogenne. Heterogenność repolaryzacji polega na tym, że różne typy komórek lub obszary serca odpowiadają na pobudzenie inaczej, co zwiększa podatność na zaistnienie zaburzeń rytmu w mechanizmie *re-entry*. Nieskoordynowana repolaryzacja sąsiadujących kardiomiocytów może powodować, że nie podążają one normalną drogą przewodzenia, ale włączają się w alternatywne drogi przewodzenia. Serce pobudzone jest z innego ośrodka w komorze, z wyłączeniem normalnego rytmu zatokowego i jeżeli nie zostanie on samoistnie przywrócony, tachyarytmia komorowa może przekształcić się w migotanie komór doprowadzając do zatrzymania krążenia.

Heterogenność repolaryzacji jest mierzona przez ocenę wielokrotnych zapisów AP albo przez zewnętrzną powierzchnię epicardium (transepikardialna), albo przez ścianę międzykomorową (przezścienna). Maksymalna różnica w długości trwania zapisanego AP jest nazywana dyspersją repolaryzacji serca. Zwiększona miejscowa dyspersja repolaryzacji reprezentuje brak jednorodności w przetwarzaniu elektrycznych impulsów w miocardium i zwiększone ryzyko arytmii w mechanizmie *re-entry* (Haverkamp i wsp., 2002).

Prekursory (biomarkery) arytmii – zarówno EADs jak i niejednorodna repolaryzacja serca mogą być oceniane w zwierzęcych modelach arytmii. Przeważnie do oceny potencjału leków do indukowania EADs

używane są komórki Purkiniego królika lub izolowane, perfundowane serce królika, ponieważ w modelach eksperymentalnych króliki są szczególnie podatne na powstanie arytmii, bardziej niż inne gatunki ssaków.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że sertindol nie powoduje wczesnych depolaryzacji następczych we włóknach Purkiniego ani heterogennej repolaryzacji w sercu królika. W modelach zwierzęcych, mierzących dyspersję przezścienną repolaryzacji, zostało potwierdzone łagodne i homogenne wydłużenie QT. Sertindol nie zwiększał przezścienną dyspersji repolaryzacji w przeciwieństwie, np. do 2-3 krotnego wzrostu dyspersji w przypadku pozytywnej kontroli z sotalolem (Eckardt i wsp., 2002).

Hipotezę o niskim potencjale arytmogennym sertindolu wynikającym z braku zarówno substratu (zwiększona heterogenność repolaryzacji), jak i mechanizmu spustowego (wczesne depolaryzacje następcze), badano w modelu zwierzęcym TdP.

Podczas gdy u zdrowych ludzi i psów trudno sprowokować nieprawidłowy rytm zatokowy lekami, dzięki manipulacjom na układzie przewodzącym można znacząco zwiększyć możliwość arytmii. W modelu psim, chirurgiczna ablacja węzła AV prowadzi do zmiany w rytmie serca z normalnego zatokowego na idiowentrikularny, o częstości wynoszącej około połowę rytmu zatokowego (ciężka bradykardia), poza tym kompensacyjny przerost miocardium i regulacja w dół kanałów  $I_{Kr}$  powoduje, że te psy stają się bardzo podatne na arytmie komorową. Podawanie im dożylnie sertindolu w dawkach terapeutycznych nie powodowało arytmii, występowało tylko 20% wydłużenie QT. Komorowe zaburzenia rytmu pojawiły się przy stężeniach leku we krwi przekraczających 10-krotnie stężenia terapeutyczne (Thomsen i wsp., 2003).

Sertindol nie wywoływał też zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* w izolowanych sercach królików z ablacją węzła przedsionkowo-komorowego pomimo doświadczonego wywołania ciężkiej hipokalemii (1,5 mmol/l) i bradykardii (Eckardt i wsp., 2002).

Tak ekstremalne warunki nie odzwierciedlają normalnych warunków leczenia sertindolem, jednak mogą dawać wyobrażenie o niskim potencjale arytmogennym sertindolu. Mimo wszystko oczywiście trzeba zachować ostrożność w wyciąganiu daleko idących wniosków z tych badań, ponieważ nie odnoszą się do ludzi.

W badaniach epidemiologicznych nie obserwowano przypadków arytmii u pacjentów bez obciążenia kardiologicznego, leczonych terapeutycznymi dawkami sertindolu, co pokazuje, że sertindol nie powoduje zaburzeń rytmu częściej niż inne leki przeciwpsychotyczne. Zostało to szerzej omówione w dalszej części

niniejszej pracy, dotyczącej bezpieczeństwa stosowania leku.

### 3.3. Profil farmakokinetyczny

Z prowadzonych analiz wynika, że generalnie czynniki farmakokinetyczne wydają się odgrywać mniejszą rolę w odpowiedzi pacjenta na sertindol, stężenie leku we krwi nie jest czynnikiem predykcyjnym efektu terapeutycznego u indywidualnego pacjenta.

#### 3.3.1. Absorpcja, biodostępność, dystrybucja

Sertindol wchłania się dobrze po podaniu doustnym, na szybkość i stopień jego wchłaniania nie ma wpływu pokarm ani środki zobojętniające nadmiar kwasu żołądkowego (Lundbeck H A/S, 2005; Wong i wsp., 1997).

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki maksymalne stężenie leku we krwi występuje po około 10 godzinach ( $t_{max}$ ) (Lundbeck H A/S, 2005).

Całkowita biodostępność u ludzi nie została określona, szacuje się na podstawie porównań między podawaniem doustnym i dożylnym u psów, że wynosi średnio około 75%.

Cząsteczka leku ma właściwości lipofilne, dlatego sertindol ma dużą pozorną objętość dystrybucji ( $V_{\beta}/F$ ), która przy podawaniu wielokrotnych dawek wynosi 20 l/h.

Sertindol wiąże się z białkami osocza (gł. z albuminami i kwaśną glikoproteiną  $\alpha 1$ ) w 99,5%, przenika do erytrocytów (wskaźnik krew: osocze = 1,0), dobrze penetruje barierę krew-mózg, przenika do łożyska.

Nie prowadzono badań u karmiących matek, badania na szczurach jednak pokazały, że sertindol jest wydzielany w mleku.

#### 3.3.2. Metabolizm

Sertindol jest eliminowany przez metabolizm wątrobowy, podlega metabolizmowi oksydacyjnemu przy udziale izoenzymów CYP 2D6 i CYP 3A cytochromu P450.

Średni okres półtrwania sertindolu wynosi 3 dni (53-102 godz.), stan stacjonarny osiągnany jest po 2-3 tygodniach.. (Lundbeck H A/S, 2005; Markowitz i wsp., 1999).

W populacji kaukaskiej 5-10% osób wykazuje wolny metabolizm przy udziale izoenzymu CYP2D6. Osoby o wolnym metabolizmie przy udziale izoenzymu CYP2D6 mają zmniejszony klirens sertindolu o 50-67% w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi, co powoduje 2-3 krotny wzrost stężenia sertindolu we krwi (Vandel i wsp., 1990).

Zidentyfikowano 2 metabolity sertindolu: powstający przez oksydację dehydrosertindol i powstający

przez N-dealkilację norsertindol, o podobnym profilu receptorowym do sertindolu, nie mające jednak istotnego wpływu na efekt terapeutyczny (Sakamoto i wsp., 1995).

Wielokrotne podawanie skutkuje w wyższych stężeniach leku we krwi niż można oczekiwać po pojedynczej dawce. Doustny klirens sertindolu obniża się z więcej niż 40 l/h po podaniu pojedynczej dawki do mniej niż 15 l/h przy wielokrotnym podawaniu.

W stanie stacjonarnym sertindol wykazuje liniową farmakokinetykę, czyli klirens jest niezależny od dawki i stężenia leku we krwi są proporcjonalne do podanej dawki (Lundbeck H A/S, 2005; Wong i wsp., 1997, 1998).

Lek i jego metabolity wydalane są głównie z kałem, tylko ok. 4% z moczem (w tym 1% w postaci czynnej).

### 3.3.3. Czynniki mające wpływ na farmakokinetykę sertindolu

#### *Wydolność narządów*

Farmakokinetyka leku nie zmienia się u osób z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, hemodializa nie ma wpływu na eliminację leku. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki sertindolu u pacjentów z niewydolnością nerek ani u hemodializowanych (Lundbeck H A/S, 2005; Wong i wsp., 1997).

Ponieważ sertindol podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu, upośledzenie funkcji wątroby skutkuje w niższym klirensie leku. Klirens sertindolu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego uszkodzenia wątroby wynosi około 1/2 tego, co u zdrowych osób. Pacjenci ci wymagają więc wolniejszego zwiększania dawek i niższych dawek podtrzymujących.

Sertindol jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby (Lundbeck H A/S, 2005).

#### *Wiek*

Badania farmakokinetyczne nie wykazały różnic między młodymi i starszymi osobami, jednak dane kliniczne dla pacjentów >65 roku życia są ograniczone. Leczenie powinno być u nich rozpoczynane tylko po dokładnym przebadaniu układu sercowo-naczyniowego. Starsi pacjenci mogą być bardziej podatni na wpływ farmakologiczny sertindolu, szczególnie na efekty alfa1-adrenergiczne (hipotonia ortostatyczna i tachykardia zatokowa). Dlatego zaleca się u nich powolne zwiększanie dawki (co prowadzi do rozwoju tolerancji na wpływ  $\alpha_1$ -adrenergiczny) i niższe dawki podtrzymujące (Wong i wsp., 1997).

#### *Płeć*

Płeć ma niewielki, nieistotny klinicznie wpływ na farmakokinetykę sertindolu, Cmax i AUC są zazwyczaj wyższe u kobiet. To może być częściowo spowodowane różnicami w wadze między kobietami i mężczyznami, jednak brana jest pod uwagę możliwość wyższej systemowej biodostępności (Wong i wsp., 1997).

#### *Czynniki rasowe/etniczne*

Średni klirens oszacowany w analizach populacyjnych u Afro-Amerykanów jest niższy o 20% niż u rasy kaukaskiej. Możliwe, że jest to spowodowane różnicami w rasowej/etnicznej ekspresji CYP 2D6 lub wpływem środowiska i diety na ekspresję CYP 3A (Wong i wsp., 1997).

#### *Palenie tytoniu*

Klirens jest nieznacznie (o 15%) zwiększony u palaczy, stężenie leku we krwi jest niższe (Wong i wsp., 1997).

### 3.3.4. Interakcje z innymi lekami

Sertindol jest metabolizowany przez izoenzymy 2D6 i 3A cytochromu P450, więc leki indukujące i hamujące te izoenzymy wpływają na klirens sertindolu i przez to na jego stężenie.

#### *Interakcje z substratami CYP 2D6*

Analizy farmakokinetyczne badań II i III fazy pokazały, że induktory enzymów wątrobowych, jak karbamazepina i fenytoina mogą znacznie zwiększać klirens sertindolu i obniżać jego stężenie we krwi. Przy jednoczesnym stosowaniu tych leków wymagane jest (powolne) zwiększenie dawki sertindolu (Lundbeck H A/S, 2005).

Jednoczesne podawanie fluoksetyny lub paroksetyny – potencjalnych inhibitorów CYP 2D6 zmniejsza klirens sertindolu o około 50% i może powodować 2-3 krotny wzrost jego stężenia we krwi. W związku z tym, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki lub inhibitory CYP 2D6, sertindol powinien być stosowany ostrożnie, w niskich dawkach podtrzymujących.

Potencjalne inhibitory CYP 2D6 inne niż fluoksetyna i paroksetyna, takie jak sertralina, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, propranolol – wydają się nie mieć wpływu na stężenie sertindolu we krwi.

Poza tym żadnych innych znaczących interakcji z innymi substratami CYP 2D6 nie odnotowano.

#### *Interakcje z substratami CYP 3A*

Z interakcji dla substratów izoenzymu CYP 3A, żadna nie ma istotnego znaczenia klinicznego. Obser-



wowano małe obniżenia (<25%) klirensu sertindolu przy podawaniu antybiotyków makrolidowych – erytromycyny, klaritromycyny i antagonistów kanałów wapniowych, jak diltiazem, werapamil, nifedipina.

Podawanie sertindolu z lekami blokującymi izoenzymy wątrobowe CYP 3A jest jednak przeciwwskazane, ponieważ w tych połączeniach większy wpływ na stężenia leku może występować u części populacji o słabym metabolizmie przy udziale CYP 2D6 (Lundbeck H A/S, 2005).

Oprócz wspomnianych powyżej, do leków tych należą także m.in. azolowe leki przeciwgrzybicze – ketokonazol, itraconazol (podawane systemowo), inhibitory proteazy hiv, np. indinawir.

### 3.4. Istotne dane kliniczne

#### *Wskazania do stosowania*

Sertidol jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Z powodu istniejących zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania, sertidol powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, którzy źle tolerowali leczenie co najmniej jednym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym.

Sertidol nie może być stosowany w nagłych sytuacjach, u pobudzonych pacjentów, ponieważ nie ma działania sedującego. Jeżeli wymagana jest sedacja powinno się podawać jednocześnie benzodiazepiny.

#### *Przeciwwskazania*

Ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT sertidol nie powinien być stosowany u pacjentów ze znaczną nieskorygowaną hipokaliemią, hipomagnezmią, z wywiadem istotnej klinicznie choroby układu krążenia, w zastoinowej niewydolności krążenia, kardiomiopatii przerostowej, zaburzeniach rytmu serca, bradykardii <50/min, w zespole długiego QT.

Jeżeli potrzebne jest podawanie diuretyku, powinno się stosować diuretyk oszczędzający potas, stosowanie innych leków powodujących hipokaliemię także jest przeciwwskazane. Zaburzenia równowagi elektrolitowej powinny być natychmiast korygowane podczas terapii sertindolem.

Przyjmowanie sertindolu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że istotnie wydłużają QT, do których należą:

- leki antyarytmiczne klasy Ia i III – chinidyna, sotalol, dofetilid, amiodaron
- niektóre leki przeciwpsychotyczne – tioridazyna, ziprasidon
- niektóre antybiotyki makrolidowe – erytromycyna, klaritromycyna, ciprofloksacyna

- niektóre leki przeciwhistaminowe – terfenadyna, astemizol, loratadyna
- niektóre antybiotyki z grupy chinolonów – gatifloksacyna, moksyflokscacyna
- i inne leki, m.in. lit, cizaprid, metadon, kwas walproinowy (Lundbeck H A/S, 2005).

Należy zachować ostrożność w przyjmowaniu sertindolu łącznie z lekami, które w istotny sposób wpływają na metabolizm wątrobowy przy udziale izoenzymów 2D6 i 3A oraz w niewydolności wątroby, o czym była mowa powyżej.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy ostrożnie stosować sertidol u pacjentów z wywiadem napadów padaczkowych.

Stosowanie sertindolu jest przeciwwskazane w przypadku nadwrażliwości na lek, lub inne składniki tabletki. Substancją pomocniczą w tabletkach sertindolu jest laktoza. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni otrzymywać tego leku.

Nie powinno się stosować leku w ciąży i podczas laktacji.

W badaniach na zwierzętach nie udowodniono wpływu teratogennego, ale wykazano wpływ leku na zmniejszenie płodności potomstwa (Lundbeck H A/S, 2005).

#### *Szczególne środki ostrożności*

Podczas leczenia sertindolem lekarz przepisujący lek powinien się ściśle stosować do wymaganych środków bezpieczeństwa.

#### **Monitorowanie EKG jest bezwzględnie wymagane przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie.**

Stosowanie sertindolu jest przeciwwskazane kiedy QTc przed rozpoczęciem leczenia wynosi 450 msek u mężczyzn i 470msek u kobiet.

Jeżeli w trakcie leczenia sertindolem stwierdzi się wydłużenie QTc do 500msek powinno się odstawić lek.

Badanie EKG wykonuje się:

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Po osiągnięciu stanu stacjonarnego (po około 3 tygodniach) lub po osiągnięciu dawki 16 mg.
- Po 3 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące
- Przed i po każdym zwiększeniu dawki leku lub przy dodawaniu leków prowadzących do zwiększenia stężenia sertindolu
- W przypadku pojawienia się objawów klinicznych mogących wskazywać na wystąpienie arytmii (kołatanie serca, omdlenie)

### *Ustalanie dawki*

Sertindol podaje się w postaci doustnej, raz dziennie, z posiłkiem lub bez.

U wszystkich pacjentów rozpoczyna się leczenie od dawki 4 mg. Dawka powinna być zwiększana przez dodawanie 4 mg co 4-5 dni, aż do uzyskania optymalnej dawki skutecznej, która wynosi 12-20 mg.

Z powodu blokady receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, podczas początkowego okresu zwiększania dawki, mogą pojawić się objawy hipotonii ortostatycznej. Podanie początkowej dawki 8 mg lub szybkie zwiększanie dawek niesie ze sobą podwyższone ryzyko hipotonii ortostatycznej (Lundbeck H A/S, 2005).

### *Dawka skuteczna*

Zależnie od indywidualnej odpowiedzi, dawkę można zwiększać do 20 mg. Tylko w wyjątkowych przypadkach powinno się rozważyć zastosowanie dawki 24 mg, ponieważ w badaniach klinicznych nie udowodniono zgodnie większej skuteczności dawki powyżej 20 mg, a w górnym zakresie dawkowania zwiększa się ryzyko wydłużenia QT.

### *Ponowne ustalanie dawki w przypadku wcześniejszego przerwania leczenia*

W przypadku wznowienia leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymywali sertindolu przez okres krótszy niż tydzień, można ponownie zastosować ustaloną wcześniej dawkę podtrzymującą. Jeżeli przerwa w leczeniu trwała dłużej, należy postępować zgodnie z zalecanym schematem ustalania dawki, wykonując przedtem badanie EKG.

### *Przestawienie na sertindol z innego leku przeciwpsychotycznego*

Leczenie sertindolem można rozpocząć zgodnie z zalecanym schematem ustalania dawki i równocześnie zaprzestać stosowania innego leku przeciwpsychotycznego. W przypadku leczenia lekiem depot, pierwszą dawkę sertindolu podaje się zamiast kolejnej iniekcji leku depot. Należy zwrócić szczególną uwagę na niebezpieczeństwo politerapii lekami wydłużającymi QT i ryzyko nasilenia działania arytmogennego – np. przy zmianie z haloperidolu lub risperidonu na sertindol (Lundbeck H A/S, 2005).

## **4. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA SERTINDOLU**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sertindolu zostało poddane ocenie w ponad 110 badaniach, głównie post-marketingowych, epidemiologicznych.

Skuteczność kliniczna sertindolu była oceniana w badaniach leku II fazy kontrolowanych placebo, w badaniach porównawczych z haloperidolem i z risperidonem, u pacjentów spełniających kryteria DSM IIR/DSM IV schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych.

Długoterminowe działanie sertindolu oceniono w jednym rocznym badaniu porównawczym z haloperidolem, z podwójnie ślełą próbą, a także w badaniach otwartych o długości trwania do 4 lat (Daniel i wsp., 1998).

W badaniach klinicznych sertindol był podawany w dawkach w zakresie 4-24 mg dziennie, poniższy tekst skupia się na rezultatach uzyskanych na terapeutycznych dawkach leku: 12-24 mg. Stosowana dawka była z góry ustalona lub zmienna w zakresie do 24 mg/d.

Większość prób klinicznych dotyczyła pacjentów chorych na schizofrenię, którzy uprzednio odpowiadali na leczenie neuroleptykami lub nie byli nimi wcześniej leczeni, wyjątek stanowiły badania, w którym porównywano sertindol z risperidonem u pacjentów chorych na schizofrenię, z objawami choroby o nasileniu średnim do ciężkiego (całkowity wynik PANSS  $\geq 60$ ) i u uprzednio opornych na leczenie. Większość badań dotyczyła pacjentów powyżej 18. roku życia, w jednym badaniu włączono pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat, średni wiek pacjentów wynosił 34-40 lat, 60-95% stanowili mężczyźni.

Włączano do badań pacjentów z wynikiem  $\geq 2$  pkt. z co najmniej dwoma objawami pozytywnymi (dezorganizacja zachowania, zachowania omamowe, podejrzliwość, niezwykle treści myślenia) w skali PANSS lub BPRS, najczęściej będących w trakcie hospitalizacji.

Podczas badań dozwolone było podawanie innych leków, głównie benzodiazepin, leków korygujących.

Punktami końcowymi badań były poprawy w wynikach: całościowym w skali PANSS i jej podskalach dla objawów pozytywnych i negatywnych, w skali CGI i BPRS oraz czas do niepowodzenia leczenia (czyli przerwania go z powodu niedostatecznej skuteczności lub nieakceptowanych objawów niepożądanych). W badaniach skuteczność leku oceniano zgodnie z ITT, przy użyciu analizy LOCF.

Inne badania dotyczące sertindolu to metaanalizy skuteczności leków atypowych w porównaniu do placebo i haloperidolu oraz badania obserwacyjne obejmujące m.in. pacjentów chorych na schizofrenię.

### **4.1. Skuteczność sertindolu w leczeniu ostrej fazy schizofrenii**

W kilku krótkoterminowych, randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą wykazano sku-

teczność sertindolu w stosunku do objawów schizofrenii u pacjentów w ostrej fazie choroby.

Wykazano, że dawki sertindolu w zakresie 12-24 mg/d były znacząco bardziej skutecznie niż placebo, redukowały objawy schizofrenii i zmniejszały całkowity wynik w skali PANSS (Hale i wsp., 2000.; van Kammen i wsp., 1996; Zimbhoff i wsp., 1997).

W badaniach krótkoterminowych dowiedziono, że sertindol w zakresie dawek 12-24 mg jest co najmniej tak samo efektywny jak haloperidol pod względem redukcji całkowitego wyniku w skali PANSS.

Znaczące poprawy uzyskano w PANSS i BPRS zarówno u leczonych sertindolem jak i haloperidolem, i nie było istotnych różnic między tymi grupami po 8 tygodniach leczenia (Zimbhoff i wsp., 1997).

Uwidoczniono, że zależność redukcji wyniku w PANSS od dawki występuje w zakresie dawek pomiędzy 12-20 mg/d. Nie wykazano korzyści ze zwiększania dawki do 24 mg/d. Skuteczność dawki 8 mg/d była suboptymalna. Ponieważ uzyskano znaczące korzyści podczas leczenia dawką 16 mg w porównaniu do leczenia dawką 12 mg, zwłaszcza pod względem skuteczności wobec objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych, należy przyjąć, że optymalną dawką w ostrej fazie leczenia jest dawka  $\geq 16$  mg/d (Hale i wsp., 2000; Zimbhoff i wsp., 1997).

#### 4.2. Objawy pozytywne

Krótkoterminowe badania porównujące sertindol i haloperidol u pacjentów chorych na schizofrenię pokazały, że sertindol jest bardziej skuteczny niż placebo (Vandel i wsp., 1999; Wong i wsp. 1997) i co najmniej tak samo skuteczny jak haloperidol w stosunku do objawów pozytywnych schizofrenii (Hale i wsp., 2000; Zimbhoff i wsp. 1997).

W 8-tygodniowym badaniu Zimbhoffa i wsp. (1997), 477 osób zostało randomizowanych do grup otrzymujących sertindol 12, 20 lub 24 mg/d i haloperidol 4, 8 lub 16 mg/d. Dwie najwyższe dawki sertindolu (20 i 24 mg/d) i dawki haloperidolu 8 i 16 mg/d były zgodnie i istotnie bardziej skuteczne niż placebo w redukcji objawów pozytywnych w podskali objawów pozytywnych PANSS i w BPRS. Największą redukcję objawów (4,8-5,6 punktów) obserwowano u osób leczonych dawkami 20 mg/d sertindolu i 8 mg/d haloperidolu ( $P < 0.001$ ). Najniższe dawki sertindolu (12 mg/d) i haloperidolu (4 mg/d) były mniej efektywne i w porównaniu do placebo powodowały istotne poprawy przeważnie tylko w jednej z wymienionych wyżej skal.

W badaniu Hale'a i wsp. (2000) uzyskano podobne rezultaty: wynik w podskali objawów pozytywnych

PANSS zmniejszył się o 6,9 punktów u leczonych sertindolem (w dawce 16 mg), w porównaniu do 7,9 punktów u leczonych haloperidolem (w dawce 10 mg).

Wyniki 12-tygodniowego badania kontrolowanego z podwójnie ślepą próbą, porównującego sertindol i risperidon wskazują, że sertindol może mieć niewielką przewagę nad risperidonom pod względem skuteczności wobec objawów pozytywnych. Poprawa w podskali objawów pozytywnych w PANSS była obserwowana w obu grupach, w analizie LOCF różnica ta nie była istotna statystycznie, znaczące różnice między grupami na korzyść sertindolu wykazano na podstawie analizy OC (redukcja 10,7 vs 8,5 punktów,  $P \geq 0.01$ ) (Azorin i wsp., 2002).

#### 4.3. Objawy negatywne

Wyniki badań krótkoterminowych pokazały, że sertindol jest bardziej skuteczny niż placebo i haloperidol wobec objawów negatywnych schizofrenii.

W badaniu Zimbhoffa i wsp. (1997) w grupie pacjentów leczonych sertindolem w dawce 20 mg/d w ciągu 4 tygodni leczenia wystąpiła znacząca redukcja objawów negatywnych w podskali objawów negatywnych PANSS w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i wyniki poprawiały się podczas dalszego leczenia.

Podczas leczenia haloperidolem nie osiągnięto istotnej statystycznie poprawy odnośnie objawów negatywnych w porównaniu do placebo, a tendencja do poprawiania się objawów negatywnych z czasem wygasła przed 8. tygodniem leczenia.

W 8-tygodniowym badaniu Hale'a i wsp. (2000) sertindol w dawce 16 mg/d powodował większą redukcję w podskali objawów negatywnych PANSS niż subterapeutyczna dawka 8 mg/d i haloperidol w dawce 10 mg/d. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej w analizie LOCF, w analizie OC jednak ujawniono, że sertindol w dawce 16 mg/d powoduje znacząco większy spadek w podskali objawów negatywnych PANSS niż haloperidol (odpowiednio: 9 punktowy spadek vs 6.6 punktów,  $P = 0.05$ ).

W jednym 12-tygodniowym badaniu porównawczym z risperidonom (Azorin i wsp., 2002) sertindol okazał się być bardziej skuteczny od risperidonu pod względem poprawy w podskali objawów negatywnych w PANSS. Różnica była istotna statystycznie zarówno w analizie LOCF, jak i OC. Analiza LOCF pokazała poprawę średnio o 7,7 punktów w przypadku otrzymujących sertindol, w porównaniu do 6,4 u leczonych rispoleptem ( $P \leq 0.05$ ).

W innym badaniu nie wykazano znaczących różnic między leczonymi sertindolem i risperidonom

odnośnie skuteczności wobec objawów negatywnych (Kane i wsp., 2005).

W badaniu długoterminowym, porównującym skuteczność sertindolu i haloperidolu pod względem objawów negatywnych, występowała tendencja na korzyść sertindolu (Daniel i wsp., 1998). Sertindol zmniejszał całkowity wynik SANS istotnie ( $p < 0.05$ ) bardziej niż haloperidol po 2 miesiącach leczenia, na końcu badania (po 12 miesiącach) wynik w skali SANS poprawił się od wyjściowego o 3,9 punktów u leczonych sertindolem, a o 0,1 punktów u leczonych haloperidolem i różnica ta nie była istotna statystycznie.

Analizy podskal SANS wykazały znacząco lepsze poprawy w grupie leczonej sertindolem w porównaniu do otrzymującej haloperidol ( $P < 0.05$ ) dla poszczególnych składowych w różnych punktach badania, np. dla alogii (w 2 i 12 mies.), anhedonii, aspołeczności (w 2 mies.), uwagi (w 2, 3, 6 mies.).

#### **4.4. Leczenie w fazie podtrzymującej choroby – długoterminowe badanie porównawcze z haloperidolem**

Korzystny wpływ sertindolu na redukcję objawów schizofrenii i zmniejszenie wyniku w skali PANSS, przekonująco wykazany w badaniach krótkoterminowych, został potwierdzony w rocznym badaniu 199 osób, randomizowanych do 2. grup – otrzymujących sertindol w dawce 24 mg/d lub haloperidol w dawce 10 mg/d (Daniel i wsp., 1998). Pacjenci leczeni sertindolem uzyskali 5,8 punktową poprawę całościowego wyniku w skali PANSS w porównaniu z 1,4 punktową poprawą u leczonych haloperidolem, różnica ta nie była znamienna statystycznie.

Czas odpowiedzi na leczenie w przypadku sertindolu i haloperidolu, zdefiniowany dla indywidualnego pacjenta jako czas obniżenia wyniku w PANSS o 50%, był podobny dla obu leków. Największą poprawę w całościowym wyniku PANSS uzyskano w 2. miesiącu leczenia, w ciągu dalszego leczenia pacjenci pozostawali w stosunkowo stabilnym stanie.

Co istotne, pacjenci w grupie otrzymującej sertindol lepiej współpracowali w leczeniu i pozostawali bez hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby znacząco dłużej niż grupa leczona haloperidolem ( $P < 0.05$ ). Hospitalizacja z powodu dekompensacji psychotycznej występowała średnio w 9. miesiącu u leczonych sertindolem, a po 8 tygodniach u leczonych haloperidolem (Daniel i wsp., 1998).

Z badania wynika także, że sertindol poprawia jakość życia leczonych pacjentów, (zmiana +9 vs -1 w skali jakości życia Heinricha QoL,  $P < 0.05$ ).

#### **4.5. Wpływ na funkcje poznawcze**

Deficyty funkcjonalne, które w dużym stopniu odzwierciedlają upośledzenie funkcji poznawczych, są jednym z głównych problemów w schizofrenii. Wpływ dostępnych leków przeciwpsychotycznych na funkcje poznawcze jest dużo mniejszy niż na objawy pozytywne, a różnice między różnymi lekami trudno jest zademonstrować.

Sertindol, jako lek atypowy, powodujący rzadkie i mało nasilone objawy pozapiramidowe, nie zaburza funkcji motorycznych i nie wiąże się z potrzebą stosowania leków antycholinergicznymi, przyczyniając się do poprawy procesów poznawczych. Dzięki niewielkiemu powinowactwu do receptorów muskarynowych i histaminowych nie powoduje sedacji.

Badania sugerują, że niezależnie od tego, może powodować szybko pojawiające się, długotrwałe poprawy podstawowych funkcji poznawczych, a podczas dłuższego leczenia także poprawę wyższych procesów poznawczych.

Analiza eksploracyjna danych dotyczących funkcji poznawczych była prowadzona jako drugorzędowy cel badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia sertindolem (10-24 mg/d) i haloperidolem (5-15 mg/d) (Lis i wsp., 2003).

Z powodu okresowego wycofania sertindolu z rynku badanie zostało zakończone po włączeniu tylko 40. z planowanych 200 osób, co zmniejsza siłę badania, jednak udało się zebrać interesujące dane.

W porównaniu do haloperidolu, czasy reakcji u otrzymujących sertindol podczas wykonywania testu reakcji prostej, testu wyboru, testu rozróżniania sygnału były znacząco krótsze ( $P < 0.01$ ). Ten wpływ na podstawowe funkcje poznawcze był widoczny w 4. tygodniu i utrzymywał się do końca badania.

Poza tym, wyniki Testu Sortowania Kart Wisconsin wskazują, że funkcje wykonawcze poprawiają się z czasem podczas leczenia sertindolem. W 12. tygodniu badania wykazano znaczącą różnicę między grupami na korzyść leczonych sertindolem pod względem wskaźnika procentowego popełnionych błędów, liczby błędów perseweracyjnych, liczby poprawnie ułożonych kategorii.

W przeciwieństwie do tego, leczenie haloperidolem wiąże się z szybko pojawiającymi się deficytami w podstawowych funkcjach poznawczych, które nieznacznie się zmniejszają podczas dalszego leczenia, ale pojawia się znaczne pogorszenie wyższych funkcji poznawczych.

Badania, które dotychczas przeprowadzono nie upoważniają do formowania ostatecznych konkluzji o wyższości jednego leku nad drugim pod względem

skuteczności wobec zaburzeń poznawczych. Nie wiadomo, czy poprawa stwierdzana w testach przekłada się na znaczenie w życiu codziennym.

## 5. BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA LECZENIA

### 5.1. Ogólny profil działań niepożądanych sertindolu

Informacje na temat tolerancji i bezpieczeństwa sertindolu autorzy czerpali z artykułów dostępnych w specjalistycznych czasopismach naukowych oraz monografii dotyczącej leku Serdolect® (Lundbeck H A/S, 2005).

Tolerancję leczenia sertindolem oceniono w kilku badaniach klinicznych i ich przeglądach (Azorin i wsp., 2006; Daniel i wsp., 1998; Hale i wsp., 2000; Kane i wsp., 2005; Kasper i wsp., 1999; 2004; van Kammen i wsp., 1996), dwóch metaanalizach (Leucht i wsp., 1999; Lewis i wsp., 2005), badaniach epidemiologicznych (Peuskens i wsp., 2003; Wilton i wsp., 2001). Niektóre z danych epidemiologicznych zostały przedstawione tylko na plakatach podczas konferencji (Kasper i wsp., 2004).

Badania kliniczne pokazują, że generalnie sertindol jest dobrze tolerowanym lekiem przeciwpsychotycznym.

Według przeglądu danych klinicznych Perquina i Steinerta (2004) obejmującego 2554 pacjentów leczonych sertindolem, mimo że 89% osób relacjonowało podczas leczenia co najmniej jeden objaw niepożądany wymagający interwencji, rzadko dochodziło do odstawienia leku z powodu tych objawów, liczba osób, które odstawiły lek z powodu objawów niepożądanych była niewielka, ogólnie  $\leq 0,4\%$  leczonych dla każdego objawu. Wyjątkiem wartym odnotowania jest fakt, że aż 3,2% mężczyzn przerwało leczenie z powodu zaburzeń ejakulacji.

Poniżej przedstawiono częstości, zgłaszanych podczas leczenia sertindolem, objawów niepożądanych według tej analizy danych:

- bóle głowy 33,8% badanych
- bezsenność 31,3%
- nieżyt nosa 28,5%
- zaburzenia ejakulacji 21,8% mężczyzn
- senność 18,1%
- infekcje 16,8%
- zawroty głowy 14,8%
- astenia 14,6%
- objawy dyspeptyczne 13,7%
- zaparcia 13,2%

- mialgia 12,0%
- suchość w ustach 11,9%
- nudności 11,0%
- obniżony nastrój 10,5%.

Objawy niepożądane występujące podczas stosowania sertindolu w badaniach klinicznych z częstotnością większą niż 1% i jednocześnie istotnie różną od placebo to (wymienione w kolejności malejącej częstości):

- nieżyt nosa/niedrożność nosa
- zaburzenia ejakulacji (obniżona objętość ejakulatu, DEV)
- zawroty głowy
- suchość w ustach
- hipotonia ortostatyczna
- wzrost wagi
- obrzęki obwodowe
- duszność
- parestezje
- wydłużenie odstępu QT w EKG.

Na podstawie (Lundbeck H A/S, 2005).

W badaniu porównawczym sertindolu z haloperidolem kontrolowanym placebo leki były dobrze tolerowane, niewielu pacjentów zrezygnowało z leczenia i nie było znaczących różnic między leczonymi grupami pod względem liczby osób, które przerwały leczenie z powodu objawów niepożądanych: 7% leczonych sertindolem, 9% leczonych haloperidolem, 5% otrzymujących placebo (Lundbeck H A/S, 2005).

Objawy niepożądane pojawiające się statystycznie w znacząco większym odsetku u leczonych sertindolem i haloperidolem niż u otrzymujących placebo to: u leczonych sertindolem objawy spowodowane działaniem  $\alpha 1$ -adrenergicznym – obrzęk błony śluzowej nosa, zawroty głowy, obniżona objętość ejakulatu oraz suchość w ustach; w przypadku haloperidolu głównie objawy wynikające z braku selektywnego działania wobec receptorów dopaminergicznych w OUN – wzmożone napięcie mięśniowe, akatyzyja, drżenie, wzmożone wydzielanie śliny.

Sertindol stosowany w dawkach 8-20 mg/d wiąże się ze znacząco mniejszą częstością objawów niepożądanych niż haloperidol w dawce 10 mg/d (59-68% vs 80%,  $P = 0.05$ ). Jednak nie było istotnych różnic pomiędzy sertindolem w dawce 24 mg/d i haloperidolem w dawce 10 mg/d pod względem częstości objawów niepożądanych (Daniel i wsp., 1998).

**Tabela 2.** Objawy niepożądane leczenia sertindolem i haloperidolem\*

Objaw niepożądany	Odsetek zgłaszających go pacjentów leczonych sertindolem (n=231)	Odsetek zgłaszających go pacjentów leczonych haloperidolem (n=520)	Odsetek zgłaszających go pacjentów otrzymujących placebo (n=364)
jakikolwiek objaw niepożądany	91%	93%	89%
niedrożność nosa	29%	16%	11%
zawroty głowy	14%	7%	8%
obniżona objętość ejakulatu	11%	25%	3%
suchość w ustach	11%	75%	5%
wzmoczone napięcie mięśniowe	10%	21%	6%
akatyżja	5%	26%	7%
drżenie	5%	20%	9%
hipotonia ortostatyczna	4%	3%	1%
bóle stawowe	4%	6%	2%
obrzęki obwodowe	3%	<1%	<1%
poranna sztywność	3%	8%	35
wydłużenie odstępu QT	2%	0	0
parestezje	2%	2%	0
wzmoczone wydzielanie śliny	2%	7%	2%

\* Lundbeck H A/S, 2005

**Tabela 3.** Objawy niepożądane relacjonowane podczas leczenia przez co najmniej 10% pacjentów leczonych jednym z leków\*

Objaw niepożądany	Odsetek zgłaszających go pacjentów leczonych sertindolem (n=97)	Odsetek zgłaszających go pacjentów leczonych risperidonem (n=89)
wydłużenie odstępu QT	22,7%	4,5%
wzrost wagi	20,6%	15,7%
niepokój	18,6%	22,5%
zaburzenia ejakulacji	18,5%	3,4%
bezsenna	9,3%	12,4%
astenia	7,2%	11,2%
objawy pozapiramidowe	4,1%	10,1%

\* Lundbeck H A/S, 2005

W badaniach porównawczych sertindolu z risperidonem rodzaj i częstość objawów niepożądanych są podobne, ale zwraca uwagę wydłużenie QT i zaburzenia wytrysku specyficzne dla sertindolu, a większa częstość objawów pozapiramidowych w przypadku risperidonu.

Zależność od dawki wykazują przede wszystkim objawy związane z wpływem  $\alpha_1$  adrenergicznym sertindolu. Np. hipotonia ortostatyczna pojawiała się głównie podczas okresu zwiększania dawki i była zależna od dawki, częstość jej występowania była znacząco większa u otrzymujących 24 mg/d w porównaniu do 8 mg/d (odpowiednio 13% vs 5%,  $P=0.05$ ) (Hale i wsp., 2000).

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, takie jak leukopenia, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych lub nieprawidłowy profil węglowodanowo-lipidowy były przyczyną odstawienia leku przez około 1-2% leczonych (Azorin i wsp., 2006; Daniel i wsp., 1998; Hale i wsp., 2000; Kane i wsp., 2005; Zimbroff i wsp., 1997).

Wprawdzie odnotowano wystąpienie stanu padaczkowego podczas leczenia sertindolem (Sinn i wsp., 2007), jednak generalnie ryzyko napadów padaczkowych podczas leczenia sertindolem jest niskie, podobnie jak w przypadku olanzapiny i risperidonu (odpowiednio 1.44, 1.96 i 0.98 na 100 PYE).

Także bardzo niewiele było raportowanych przypadków złośliwego zespołu neuroleptycznego (Kasper i wsp., 1999).

## 5.2. Objawy pozapiramidowe

Tolerancja sertindolu pod względem objawów pozapiramidowych była badana w u pacjentów chorych na schizofrenię w badaniach krótko – (Azorin i wsp., 2006; Hale i wsp., 2000; Kane i wsp., 2005; van Kammen i wsp., 1996; Zimbroff i wsp., 1997) i długoterminowych (Daniel i wsp., 1998).

Wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo pokazały, że stosowanie sertindolu w pełnym zakresie dawek terapeutycznych (12-24 mg/d) wiązało się z niską częstością pozapiramidowych objawów niepożądanych, bez znaczącej różnicy w porównaniu z placebo (Zimbroff i wsp., 1997).

W krótkoterminowym badaniu Landmarcka (Zimbroff i wsp., 1997), porównującym skuteczność i tolerancję sertindolu i haloperidolu, pokazano, że nasilenie objawów pozapiramidowych w ocenie subiektywnej i obiektywnej (z uwzględnieniem przyjmowania leków korygujących i wyników w skalach objawów pozapiramidowych Barnesesa, Simpson-Angus i AIMS) podczas leczenia sertindolem był podobny do, albo niższy niż u otrzymujących placebo.

Najbardziej efektywna dawka sertindolu – 20 mg/d i najwyższa dawka sertindolu – 24 mg/d powodowały mniejsze pozapiramidowe objawy niepożądane niż najniższa dawka haloperidolu – 4 mg/d. Nie było statystycznych różnic pomiędzy grupą otrzymującą sertindol i grupą otrzymującą placebo pod względem stosowania leków korygujących, w przeciwieństwie do grupy otrzymującej haloperidol, w której 42-49% pacjentów wymagało stosowania leków korygujących.

Częstość EPS u pacjentów otrzymujących wysokie dawki sertindolu 24 mg/d wynosiła 23,6% i nie różniła się od placebo (27,4%), a była znacząco niższa niż u leczonych haloperidolem w dawkach 4-16 mg/d (43,7-55,7%) ( $P \leq 0.05$ ).

Zmiany od stanu wyjściowego w skalach objawów pozapiramidowych były podobne u otrzymujących sertindol i placebo.

W badaniach krótkoterminowych wykazano korzystną zmianę podczas leczenia sertindolem pod względem nasilenia objawów parkinsonowskich w skali Simpson-Angus. Wyniki wyjściowe i końcowe wynosiły odpowiednio: dla pacjentów leczonych sertindolem (0,0 do -1,0), co nie różniło się od wyników w przypadku placebo (-0,4 do -0,6), a była znacząca różnica ( $p \leq 0.05$ ) w porównaniu do leczonych haloperidolem (+0,5 do +1,3). Podobne rezultaty odnotowano w skali Barnesesa.

W porównawczym badaniu długoterminowym (rocznym) z haloperidolem: 17% więcej pacjentów

leczonych haloperidolem w dawce 10 mg/d niż leczonych sertindolem w dawce 24 mg/d relacjonowało objawy pozapiramidowe ( $P \leq 0.05$ ).

Stosowanie sertindolu w najwyższej dawce 24 mg wiązało się ze znacząco mniejszą częstością niż haloperidol w dawce 10 mg/d: akatyzi (14% vs 24%), wzmożonego napięcia mięśniowego (9% vs 18%), drżenia (9% vs 21%) (Daniel i wsp., 1998).

Interesujące byłyby badania porównawcze z innymi lekami atypowymi pod względem objawów pozapiramidowych; dotychczas bezpośrednio porównano sertindol wyłącznie z risperidonem.

W jednym badaniu porównawczym sertindolu z risperidonem ujawniono znaczącą różnicę w częstości objawów pozapiramidowych na korzyść leczenia sertindolem (2,3% vs 9,5%;  $P < 0.05$ ), w innym badaniu częstość objawów pozapiramidowych była mniejsza u leczonych sertindolem (19% vs 28%), ale różnica nie była znacząca statystycznie (Azorin i wsp., 2006). Zarówno sertindol jak i risperidon poprawiały wyniki w skalach SAS, BAS, AIMS i nie było znaczących różnic między pomiędzy osobami otrzymującymi sertindol i risperidon pod względem zmian od stanu wyjściowego w tych skalach (Azorin i wsp., 2006; Kane i wsp., 2005).

Badania kliniczne pokazały, że nie występuje zależność od dawki sertindolu odnośnie częstości EPS i stosowania leków korygujących, podczas gdy w przypadku olanzapiny i risperidonu obserwuje się wzrost tych parametrów związany z dawką (van Kammen i wsp., 1996; Zimbroff i wsp., 1997).

Najpoważniejszym i nadal częstym objawem pozapiramidowym są późne dyskinezy, nieprawidłowe, mimowolne ruchy, pojawiające się po latach leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Można przypuszczać, że niski poziom ostrych objawów pozapiramidowych w przypadku sertindolu wiąże się z niskim ryzykiem późnych dyskinez w przyszłości. Ostatnie doniesienia wskazują, że u pacjentów z późnymi dyskinezami zmiana neuroleptyku z klasycznego i przestawienie leczenia na sertindol powoduje poprawę (Hale i wsp., 1998). Jednak aby to potwierdzić konieczne są dalsze badania na większych grupach chorych.

## 5.3. Sedacja i objawy antycholinergiczne

Sedacja jest, podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, powszechnym objawem niepożądanym, do którego przyczynia się wpływ leków na różne populacje receptorów, m.in. histaminowych, muskarynowych. Leki o działaniu antycholinergicznym przeważnie pogarszają istniejące w schizofrenii upośledzenie funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięć (Tune i wsp., 1982).



W przypadku sertindolu nie spodziewamy się sedacji ani objawów typowych dla blokady receptorów cholinergicznym, ponieważ sertindol ma niewielkie powinowactwo do receptorów cholinergicznym i histaminowym (Perquin i wsp., 2004).

Dane z badań kontrolowanych z placebo pokazują, że sertindol nie ma działania sedatywnego, częstość relacjonowania senności przez leczonych sertindolem nie różni się znacząco od zgłaszanej przez otrzymujących placebo. Dlatego w początkowym okresie leczenia sertindolem, jeżeli wymagana jest sedacja, zaleca się stosowanie dodatkowo benzodiazepin, należy jednak pamiętać, aby nie łączyć sertindolu z lekami potencjalnie wydłużającymi QT, np. z alprazolamem.

Sertindol ma niewielki potencjał wywoływania objawów antycholinergicznym, co jest korzystne ze względu na funkcje poznawcze i ogólną tolerancję leczenia. Objawy, które mogłyby być przypisane wpływowi antycholinergicznemu w próbach z sertindolem występowały rzadko. Jedyne potencjalnie wynikające z wpływu antycholinergicznym objawy to zaparcia i suchość w ustach, które były zgłaszane przez <10% pacjentów leczonych sertindolem.

Nieobecność objawów pozapiramidowych podczas leczenia sertindolem jest korzystna także z tego punktu widzenia, że pacjenci nie muszą przyjmować leków korygujących (o działaniu antycholinergicznym).

#### 5.4. Wpływ na stężenie prolaktyny i funkcje seksualne

##### *Stężenie prolaktyny*

Wpływ sertindolu na PRL był oceniany w badaniach kontrolowanych placebo.

W krótkoterminowych badaniach średni poziom PRL u pacjentów otrzymujących sertindol podnosił się statystycznie znacząco bardziej, niż u otrzymujących placebo, jednak pozostawał w granicach normy (1-23  $\mu\text{g}$  u mężczyzn, 0-27  $\mu\text{g}$  u kobiet). W badaniach długoterminowych nie było istotnej różnicy między poziomem wyjściowym a końcowym, co wskazuje na to, że wzrost obserwowany w badaniach krótkoterminowych nie utrzymuje się w trakcie leczenia (Lundbeck H A/S, 2005).

##### *Funkcje seksualne*

Okolo 20% mężczyzn otrzymujących sertindol doświadcza zaburzeń funkcji seksualnych pod postacią zaburzeń ejakulacji. Podejrzewa się, że mechanizm indukowania przez sertindol zmniejszenia objętości ejakulatu jest głównie związany z jego wpływem  $\alpha_1$ -adrenergicznym, chociaż inne mechanizmy, np. blokada receptorów 5-HT<sub>2</sub>, także mogą się do tego przyczyniać.

Zaburzenia funkcji seksualnych w przypadku sertindolu nie dotyczą zaburzeń erekcji, spadku libido, anorgazmii. Sertindol nie powoduje ejakulacji wstecznej, która jest najczęstszym zaburzeniem ejakulacji raportowanym w przypadku leków przeciwpsycho-tycznym działających na receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne lub blokujące kanały wapniowe, takich jak tioridazy-na, chlorpromazyna (Barnes i wsp., 1993).

Przed wprowadzeniem leczenia powinno się informować pacjentów o możliwości zmniejszenia objętości ejakulatu przy jednoczesnym braku wpływu na libido, erekcję i orgazm.

#### 5.5. Wpływ metaboliczny

##### *Zmiany wagi*

Zmiany wagi podczas leczenia sertindolem są ograniczone.

Wzrost wagi spowodowany sertindolem pojawia się wcześniej podczas leczenia i jest mniejszy niż w przypadku niektórych innych leków atypowych, jak klozapina, olanzapina, kwetiapina (Hale i wsp., 1998).

Stwierdzono, że wzrost masy ciała podczas leczenia sertindolem zależy od wyjściowego BMI, pacjenci z BMI <23 częściej mieli klinicznie istotny przyrost wagi (czyli > 7% wyjściowej), pacjenci z wysokim BMI rzadziej (Lundbeck H A/S, 2005).

Krótkoterminowe badania kontrolowane placebo wykazały istotny statystycznie wzrost wagi podczas leczenia sertindolem, wynoszący średnio +2,8 kg vs +0,2 kg u otrzymujących placebo (Hale i wsp., 1998).

W krótkoterminowym badaniu porównawczym z haloperidolem wzrost wagi nie był zależny od dawki leku i został uznany za znaczący tylko u 2-3% pacjentów, średni wzrost był pomiędzy 1,3-1,9 kg.

W badaniu porównawczym (o średnim czasie trwania) z risperidonem, nie było różnic pomiędzy grupami pod względem średniego przyrostu masy ciała (2,1-3,8 kg vs 1,5-2,4 kg) (Lundbeck H A/S, 2005). Długoterminowe badania sertindolu wykazały średni wzrost masy ciała o około 5%, podobny występuje podczas leczenia risperidonem (Azorin i wsp., 2006).

##### *Gospodarka węglowodanowa i lipidowa*

W krótkoterminowych badaniach z placebo, u pacjentów leczonych sertindolem występował niewielki wzrost w średnim poziomie glukozy, 4% pacjentów miało potencjalnie klinicznie istotne wartości glukozy (>175 mg) w porównaniu z 2% leczonych placebo (Kasper i wsp., 2004). Także w badaniach z haloperidolem, średni poziom glukozy nieznacznie wzrastał u pacjentów leczonych sertindolem (Lundbeck H A/S, 2005).



W badaniach nie wykazano zgodnie istotnego wpływu leku na profil lipidowy.

W jednym krótkoterminowym badaniu kontrolowanym placebo pokazano istotną klinicznie różnicę pomiędzy sertindolem i placebo pod względem średniego stężenia cholesterolu (Lundbeck H A/S, 2005; van Kammen i wsp., 1996).

Niewielki, ale znaczący statystycznie wzrost stężenia triglicerydów obserwowano u pacjentów leczonych sertindolem w badaniach krótkoterminowych z placebo, jednak w długoterminowych badaniach porównawczych z haloperidolem, stężenia triglicerydów u pacjentów leczonych sertindolem zmniejszały się (Lundbeck H A/S, 2005).

### 5.6. Wydłużenie odstępu QT

Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego była szczególnym zadaniem podczas badań klinicznych sertindolu.

U pacjentów przyjmujących sertindol wykonano około 15000 pomiarów EKG (Lundbeck H A/S, 2005).

Kiedy porównuje się różne dane, trzeba wziąć pod uwagę częstość wykonywanych badań EKG, różnice w metodologii EKG i inne czynniki, np. wpływające na częstość akcji serca. Poza tym istnieje duża zmienność osobnicza, na którą ma wpływ m.in. historia chorób sercowo-naczyniowych.

W tym kontekście szczególnie warte odnotowania jest to, że kryteria włączania sertindolu były znacząco mniej restrykcyjne pod tym względem niż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych. Duży odsetek osób włączonych do badań z sertindolem miało wywiad chorób sercowo-naczyniowych. W badaniach innych leków, np. olanzapiny i risperidonu, w przypadku takiego wywiadu lub wystąpienia nieprawidłowości w EKG pacjenci byli wykluczani z badania. Badania sertindolu były przeprowadzane metodą 12-odprowadzeniowego EKG, podczas gdy w przypadku innych leków pomiaru często dokonywano za pomocą standardowego odrowadzenia (przeważnie II odrowadzenie).

Sertindol jest podawany raz na dobę, ma długi okres półtrwania i jest absorbowany powoli, jego stężenie w stanie stacjonarnym powinno być w dużej mierze niezależne od czasu podania ostatniej dawki, dlatego pomiary EKG u pacjentów otrzymujących dawkę podtrzymującą w badaniach klinicznych mogą być uważane za reprezentatywne dla maksymalnego wpływu na odstęp QT, w przeciwieństwie do wyników dla innych leków z szybszą absorpcją i krótszym T/2.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych sertindol w dawce 12-24 mg/d wydłużał odstęp QT o +7

do +19 msek, a QTc o +11 do +26 msek, znacząco bardziej niż placebo (- 4 msek) (Zimbroff i wsp., 1997), haloperidol (0 do +1 msek) (Daniel i wsp., 1998; Hale i wsp., 2000) i risperidon (+1,7 do 4,1 msek) (Azorin i wsp., 2006; Kane i wsp., 2005). Wydłużenie QT wykazywało zależność od dawki sertindolu.

W badaniach krótkoterminowych nie odnotowano znaczących różnic między leczonymi sertindolem i placebo pod względem częstości wydłużenia QT > 500 msek, podczas stosowania terapeutycznych dawek sertindolu takie wydłużenie QT występowało tylko u 0,02% pacjentów (Perquin i wsp., 2004).

Jednak w badaniu długoterminowym znacząco więcej pacjentów otrzymujących sertindol w najwyższej dawce terapeutycznej 24 mg niż haloperidol w dawce 10 mg miało wydłużenie odstępu QT > 500 msek (8% vs 0%,  $P \leq 0.05$ ). Różnica pomiędzy pacjentami otrzymującymi sertindol (w pełnym zakresie dawek terapeutycznych) i risperidon, odpowiednio 2,2% i 0%, nie była znacząca statystycznie (Azorin i wsp., 2006; Daniel i wsp., 1998).

Wpływ ziprasidonu, risperidonu, kwetiapiny, tioridazyny i haloperidolu na odstęp QT u pacjentów chorych na schizofrenię oceniano w badaniu przeprowadzonym przez firmę Pfizer. Bezpośrednie badanie porównawcze z sertindolem nie zostało dotychczas przeprowadzone. Porównanie dostępnych danych dotyczących sertindolu z wynikami wymienionego powyżej badania pokazuje, że średnia zmiana długości QTc u pacjentów leczonych sertindolem jest podobna (nieznacznie większa) do obserwowanej w przypadku ziprasidonu i znacząco mniejsza niż w przypadku tioridazyny (Hale i wsp., 2000; Lundbeck H A/S, 2005).

W badaniach klinicznych u osób z polekowym wydłużeniem QT nie obserwowano przypadków arytmii ani żadnych objawów klinicznych towarzyszących zmianom w EKG. Zostało udowodnione, że *torsade de pointes* – potencjalnie śmiertelna arytmia nie pojawia się podczas leczenia sertindolem, prawdopodobnie wynika to z braku mechanizmów wymaganych do wyzwolenia komorowych zaburzeń rytmu, co zostało omówione w części dotyczącej właściwości farmakologicznych leku (Moore, 2002; Perquin i wsp., 2004).

### 5.7. Śmiertelność

Wśród chorych na schizofrenię głównymi przyczynami śmierci są samobójstwa, związane najczęściej z brakiem współpracy w leczeniu i choroby układu sercowo-naczyniowego, do których przyczyniają się m.in. leki przeciwpsychotyczne (Brown, 1997).

W kilku dużych badaniach epidemiologicznych (np. PEM, ERASMUS, EPOS) przebadano łącznie ponad 60 tys. osób i zgodnie dowiedziono, że ryzyko śmierci z przyczyn kardiologicznych, jak też ryzyko śmierci ze wszystkich innych przyczyn jest podobne lub niższe niż ryzyko śmierci w przypadku stosowania innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak olanzapina, risperidon (Toumi i wsp., 2003; Wilton i wsp., 2001).

Początkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego sertindolu nie potwierdziły się. Pomimo tego, że w badaniach klinicznych sertindolu nie wykluczano osób z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowane częstości śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych były porównywalne do tych w przypadku olanzapiny i risperidonu, i nie odzwierciedlały relatywnie wyższych częstości z bazy danych ADROIT. Dane z badań pacjentów leczonych sertindolem, olanzapiną, risperidonem wskazują na niskie częstości śmierci z przyczyn kardiologicznych – odpowiednio 0.31, 0.53, 0.23/100 PYE (Branford i wsp., 2002).

Przegląd badań klinicznych pokazuje, że stosowanie sertindolu wiąże się z niską częstością samobójstw. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że częstość samobójstw była mniejsza w przypadku stosowania sertindolu niż olanzapiny i risperidonu, odpowiednio 0.37/100 PYE, 0.89/100 PYE, 1.17/100 PYE (Moore, 2002; Sturkenboom i wsp., 2001)..

---

*Artykuł przygotowany dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Lundbeck.*

---

## PIŚMIENNICTWO

- Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18 (2): 63-101.
- Azorin JM, Strub N, Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (1): 49-56.
- Azorin JM, Toumi M, Sloth-Nielsen M. Sertindole is well tolerated and demonstrates efficacy advantages over risperidone in the treatment of moderate to severe schizophrenia. Poster presented at ECNP Barcelona, 5-9 October 2002.
- Barnes TRE, Harvey CA. Psychiatric drugs and sexuality. In: *Sexual Pharmacology*. Riley AJ, Peck M, Wilson C, editors. Oxford: Oxford Medical Publication 1993; 176-196.
- Ben-David J, Zipes DP. Alpha-adrenoreceptor stimulation and blockade modulates cesium-induced early after depolarisations and ventricular tachyarrhythmias in dogs. *Circulation* 1990; 82: 225-233.
- Branford D, Thompson B, Muldoon C. Mortality in three comparative cohorts of patients who received sertindole, risperidone, and olanzapine: a hospital-based retrospective study. Poster presented at ICPE. Edinburgh, August 2002; 18-21.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *BJ Psychiatry* 1997; 171: 502-508.
- Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ i wsp. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34 (1): 61-66.
- Dawson L, Nguyen H, Li P. The 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 662-668.
- Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of Torsade de Pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 64-71.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine; relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-544.
- Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782.
- Hale A, Azorin JM, Kasper S et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 4: 55-62.
- Hale A, Azorin JM, Kasper S et al. Sertindole is associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients: results of a phase III trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 4: 47-54.
- Hale AS. A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 3): S65-S70.
- Hatcher P, Brown V, Tait D, Bate S, Overend P, Hagan J, Jones D. 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists improve performance in an attentional set shifting task in rats. *Psychopharmacology* 2005; 181: 253-259.
- Haverkamp W, Eckhardt L, Matz J et al. Sertindole: cardiac electrophysiological profile. *Int J Psychiatry C Pract* 2002; 6 (suppl 1): S11-S20.
- Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *J Pharmacol Ther* 2000; 295 (1): 226-32.
- Hirst W, Stean T, Rogers D, Sunter D, Pugh P, Moss S et al. SB-399885 is a potent, selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. *Eur J Pharmacol* 2006; 553: 109-119.
- Hohnloser SH, Singh BN. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 920-36.
- Hyttel J, Nielsen JB, Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub> receptors (ex vivo radioreceptor binding studies). *J Neural Transm* 1992; 89: 61-69.
- Kane J, Potkin S, Buckley P et al. Safety and efficacy of sertindole and risperidone treatment resistant patients with schizophrenia [abstract and poster]. 10th International Congress on Schizophrenia Research; 2005 Apr 2-6; Savannah (GA).
- Kasper S, Hale A, Azorin JM et al. Benefit-risk evaluation of olanzapine, risperidone and sertindole in the treatment of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (suppl 2): II2-II14.
- Kasper S, Tauscher J, Kufferle 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; 136: 367-73.
- Kasper S, Toumi M. The clinical safety and tolerability profile of sertindole [abstract no. S422]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (suppl 1): S422 plus poster presented at the 24th

- Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 2004 Jun 20-24; Paris.
26. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2002; 450(1): 37-41.
  27. Lacroix L, Dawson L, Hagan J, Heidbreder C. 5-HT<sub>6</sub> 5 receptor antagonist SB-271046 enhances extracellular levels of monoamines in the rat medial prefrontal cortex. *Synapse* 2004; 51: 158-164.
  28. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51-68.
  29. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001715.
  30. Leysen JE. Receptor profiles of antipsychotics. In: *Atypical Antipsychotics*. Ellenbroek BA, Cools AR. Basel/Switzerland: Birkhauser Verlag 2000; 57-81.
  31. Lindstrom E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatment: focus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 615-629.
  32. Lis S, Krieger S, Gallhofer B et al. Sertindole is superior to haloperidol in cognitive performance in patients with schizophrenia: a comparative study. Poster presented at ECNP, Prague, September 20-24 2003.
  33. Lundbeck H A/S Sertindole: summary of product characteristics. Copenhagen: H Lundbeck A/S Sept 2005.
  34. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics (Pt 1): pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Am J Pharmacotheor* 1999; 33(1): 73-85.
  35. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2002; 6(suppl 1): S3-S9.
  36. Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L. Low striatal and extra-striatal D<sub>2</sub> occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 2002; 162: 37-41.
  37. Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs* 2004; 18 (suppl 2): 19-30.
  38. Petit-Taboue MC, Landeau B, Barre L, Onfroy MC, Noel MH, Baron JC. Parametric PET imaging of 5-HT<sub>2A</sub> receptor distribution with 18F-setoperone in the normal human neocortex. *J Nucl Med* 1999; 40: 25-32.
  39. Peuskens J, Moore N, Azorin JM et al. Sertindole safety and exposure: a retrospective study on 8 608 patients in Europe [poster]. 9th International Congress on Schizophrenia Research; 2003 Mar 29-Apr 2; Colorado Springs (CO).
  40. Rampe D, Murawsky MK, Grau J, Lewis EW. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 788-793.
  41. Roden DM, Thompson KA, Hoffman BF, Woosley RL. Clinical features and basic mechanisms of quinidine-induced arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 73-8A.
  42. Sakamoto K, Nakamura Y, Aikoh S, Baba T, Perregaard J, Pedersen H et al. Metabolism of sertindole: identification of the metabolites in the rat and dog, and species comparison of liver microsomal metabolism. *Xenobiotica* 1995; 25: 1327-1343.
  43. Sanchez C, Arnt J, Dragsted N, Hyttel J, Lembol HL et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound. *Drug Dev Res* 1991; 22: 239-250.
  44. Sinn DJ, Chuk K, Jung KH et al. Status epilepticus associated with sertindole. *Eur J Neurol* 2007; 14: e12-e13.
  45. Skarfeldt T. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurons in rats: acute and repeated treatment, *Synapse* 1992; 10: 25-33.
  46. Skarfeldt T. Pharmacology of sertindole, a novel atypical neuroleptic. In: *New generation of antipsychotic drugs: novel mechanisms of action*. Brunello N, Mendlewicz J, Racagni G, editors. Basel: S. Karger 1993: 62-6.
  47. Sturkenboom MCJM, Picelli G, Moore N. Mortality during use of sertindole and other antipsychotics in the Netherlands and Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10 (suppl 1): S116.
  48. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit (1997) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider: the assessment of the potential for QT prolongation by non-cardiovascular medicinal products. CPMP/986/96.
  49. Thomsen MB, Volders PGA, Stengl M et al. Electrophysiological safety of sertindole in dogs with normal and remodeled hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307(2): 776-84.
  50. Titid K, Canal M, Deridet E et al. Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(1): 52-60.
  51. Toumi M, Mann R, Hall G et al. Mortality associated with sertindole: review of epidemiological studies [abstract no.NR560 plus poster]. A Psychiatric Association 2003 Annual Meeting; 2003 May 17-22; San Francisco (CA).
  52. Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1460-1462.
  53. van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124(1-2): 168-75.
  54. Vandel P, Haffen E, Vandel S, Bonin B, Nezelof S. Sechter Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 659-665.
  55. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM et al. Comparative study of mortality rate and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2001; 15(2): 120-6.
  56. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 157-164.
  57. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. The effect of erythromycin on the CYP3A component of sertindole clearance in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1056-1061.
  58. Wong SL, Granneman GR. Modelling of sertindole pharmacokinetic disposition in healthy volunteers in short term dose-escalation studies. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1629-1631.
  59. Wong SL, Linnen P, Mack R, Granneman GR. Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18: 533-541.
  60. Wong SL, Menacherry S, Mulford D, Schmitz PJ, Locke C, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 223-227.
  61. Woolley ML, Marsden C, Fone K. 5-HT<sub>6</sub> receptors Current Drug Targets. *CNS and Neurological Disorders* 2004; 3: 59-79.
  62. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA et al. Controlled dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 782-91.