

SERTINDOL A JEHO PRÍBEH

prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK, Bratislava

Práca prináša prehľad novších informácií o sertindole. Podáva krátke informácie o farmakokinetike a farmakodynamike lieku, o klinickej efektívnosti. Poukazuje na štúdie zaoberajúce sa nežiadúcimi účinkami lieku. Podrobnejšie sa zaoberá QT intervalom a históriou administratívnych potiaží s tým súvisiacich.

Kľúčové slová: sertindol, farmakodynamika, farmakokinetika, klinická efektívnosť, tolerabilita a bezpečnosť.

SERTINDOL AND ITS HISTORY

The article brings the latest information about sertindol. It shows brief information about pharmacokinetics and pharmacodynamics of the treatment, and its clinical effectiveness. We refer to studies dealing with side effects of medication. It discusses in detail QT interval and the history of related administrative problems.

Key words: sertindol, pharmacodynamics, pharmacokinetics, tolerance and safety.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 4: 176–178

Úvod

Sertindol (firemné označenie Serdolect firmy Lundbeck) je druhoгенераčné antipsychotikum indikované na liečbu schizofrenie. Ide o látku, ktorá patrí do skupiny SDA (serotonínový a dopamínový antagonist).

Táto látka mala zvláštny osud. Serdolect bol registrovaný v Dánsku pre všetky verzie liekovej sily už 2. decembra 1996. Vo Veľkej Británii bol registrovaný Serdolect á 4 mg tbl 24. 5. 1996. V Česku bol registrovaný koncom roku 1996 a následne na Slovensku začiatkom roku 1997 (12, 15). Teda neide o nový liek, liek má tak rečeno 10-ročnú anamnézu. Ale zvláštnu anamnézu.

V roku 1998 sa signalizovalo z Veľkej Británie zvýšenie počtu arytmií a náhlych úmrtí u liečených pacientov. Liek bol výrobcom dobrovoľne stiahnutý z trhu (12, 16).

Európska komisia v júni 2002 po epidemiologických sledovaniach opäť uvoľnila liek do distribúcie ešte s určitými reštrikciami (sledovanie kardiálnej bezpečnosti a mortality). V apríli 2005 Európska komisia vyhodnotila postmarketingové sledovania a liek plne uvoľnila v decembri 2005 (11).

Farmakologické vlastnosti

Farmakodynamika

Sertindol má vysokú afinitu k dopamínovým D_2 receptorom, $5HT_{2A}$ a $5-HT_{2C}$ receptorom, ako aj k α_1 adrenoreceptorom (11, 15).

Pri sledovaní regionálnej distribúcie dopamínovej aktivity pomocou PET (pozitronovej emisnej tomografie) sa zistilo, že sertindol selektívnejšie účinkuje na dopamínergné neuróny vo ventrálnej tegmentálnej oblasti a v mezolimbickom systéme než v striatálnej oblasti (14). Striatálna okupancia D_2 receptorov je pomerne nízka – 52–68% (13). Iná štúdia pomocou SPECT (jednofotónová emisná počítačová tomografia) zistila u schizofrenikov liečených sertindolom okupanciu striatálnych D_2

receptorov na 61%. Pri haloperidole bola 87%, pri risperidone 75% (14).

Sertindol má malú afinitu k α_2 adrenergným receptorom, k H_1 histamínovým receptorom, σ -receptorom, ako aj k β -adrenergným a serotonínovým $5-HT_1$ receptorom (15, 16).

Farmakokinetika

Sertindol sa pomaly vstrebáva po orálnej aplikácii. Jedlo neovplyvňuje klinicky významne vstrebávanie. Maximálnu hladinu (C_{max}) 53,1– až 63,7 ng/l (16) dosahuje zhruba za 10 hodín (15), alebo presnejšie za 7,5 hodiny (mladí muži) až 8,9 hod (mladé ženy, 16). Sertindol preniká cez hematoencefalickú bariéru. Biologická dostupnosť je asi 75% (11). Polčas vylučovania (T'') sa pohybuje medzi 84,9–99,0 hod, teda až 4 dni (11, 15). Tieto parametre sa získali pri dávkach 4–16 mg sertindolu/deň. Farmakokinetické parametre vidno prehľadne na tabuľke 1.

Farmakokinetické parametre sú mierne vyššie u žien, predovšetkým u starších žien. Nezistila sa však zmena tolerability alebo efektivity, takže sa všeobecne predpokladá, že tento rodový rozdiel je klinicky nevýznamný (16).

Sertindol sa metabolizuje v pečeni pomocou cytochrómov P450 2D6 a 3A4 oxidáciou na dehydrosertindol a dealkyláciou na norsertindol. Oba metabolity majú slabú a nevýznamnú klinickú aktivitu. Metabolity sa vylučujú predovšetkým stolickou, 4% močom, len asi 1% podanej látky sa vylúči bez metabolizácie (11, 16).

Špeciálne populácie

Realizovali sa farmakokinetické štúdie u ľudí starších ako 65 rokov. Nezistili sa významné odchýlky vo farmakokinetike od mladšej populácie. Takisto nebol významný rozdiel u ľudí s renálnym poškodením od ľudí renálne zdravých. Hepatálne poškodenie mierneho stupňa takisto nemení klinicky relevantne farmakokinetické parametre. Doporučuje

sa však u týchto populácií pomalšia titrácia sertindolu a nižšia udržiavacia dávka než u mladých (11, 16).

Klinická efektívnosť

Krátkodobé štúdie

Švestka (15) referuje vo svojom prehľade o 2 krátkodobých placebom kontrolovaných štúdiách ($n = 232$). V týchto štúdiách bol sertindol v dávke 20 mg účinnejší než placebo, u nižších dávok v týchto štúdiách sa to nepreukázalo. V ďalších 5 štúdiách sa zrovnával sertindol s placebom a haloperidolom. Boli väčšinou 8-týždňové a sertindol bol významne účinnejší než placebo a pri mitigácii negatívneho syndrómu účinnejší aj než haloperidol. Už aj nižšie dávky (12 a 16 mg) boli účinné. Celkovo v krátkodobých štúdiách bolo 1 195 pacientov liečených sertindolom, 490 haloperidolom a 290 dostávalo placebo. Podrobnosti je možné nájsť u Švestku (15).

Pri hodnotení 671 pacientov liečených haloperidolom alebo sertindolom sa ukázalo, že denná dávka 16 mg už významne zlepšuje nielen pozitívnu alebo aj negatívnu symptomatológiu schizofrenie v porovnaní s haloperidolom (5).

Dlhodobá štúdia

Neskôr sa realizovala aj jedna dlhodobá 1-ročná, randomizovaná, dvojite-slepá multicentrická štúdia so sertindolom u 282 stabilizovaných ambulantných pacientov. Porovnával sa sertindol v dávke 24 mg/deň s haloperidolom 10 mg/deň.

Tabuľka 1. Farmakokinetické parametre sertindolu (15, 16)

C_{max} (ng/ml)	53,1–63,7
T_{max} (hod)	7,5–8,9
AUC ₂₄ (ng hod/ml)	953–1231
T'' (hod)	84,9–99,0
Väzba na bielkoviny (%)	95–99%
Vysvetlivky: AUC – oblasť pod krivkou, ostatné v texte	

Tabuľka 2. Lieky prolongujúce QT interval (16)

antiarytmiká	(napr. chinidín a iné)
niektoré antipsychotiká	(napr. thioridazin)
antibiotiká	(napr. erytromycín, moxifloxacin)
antihistaminiká	(terfenadín a iné)
Iné nežiadúce účinky	

Tabuľka 3. Nežiadúce účinky u 2 454 pacientov liečených sertindolom

symptóm	incidencia (%)
cefalea	33,8
insomnia	31,5
rinitída	28,5
poruchy ejakulácie	21,8
somnolencia	18,1
závraty	14,8
asténia	14,6
dyspepsia	13,7
obštipácia	13,2
myalgia	12,0
xerostómia	11,9
nauzea	11,5

Oba lieky mali približne rovnaké zlepšenie v totálnom skóre stupnice PANSS, avšak sertindol opäť signifikantne lepšie ovplyňoval negatívnu symptomatológiu (3).

Porovnanie s risperidónom

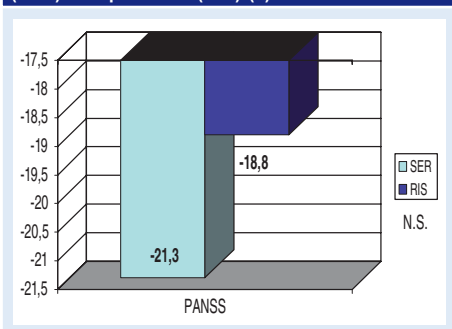
Zatiaľ sa publikovali v roku 2005 a 2006 dve štúdie porovnávajúce sertindol s risperidónom. Obe štúdie trvali 12 týždňov. Kaneova štúdia (8) nenašla signifikantný rozdiel v zmene totálneho skóre v PANSS v porovnaní s risperidónom. Išlo však o pacientov predtým rezistentných na terapiu. Sertindol sa podával v dávke 12–24 mg/deň (n = 213), risperidón v dávke 6–12 mg/deň (n = 102). Dávka risperidónu bola vyššia než zvyčajne (obrázok 1).

V druhej štúdii (2) nešlo o rezistentných pacientov. Sertindolom v dávke 12–24 mg/deň bolo liečených 90 pacientov, risperidónom v dávke 4–10 mg bolo liečených 82 schizofrenikov. V tejto štúdii sa našiel nesignifikantný rozdiel v prospech sertindolu pri vyhodnotení pacientov, ktorí začali liečbu (populácia ITT = intent to treat). Pri vyhodnotení pacientov, ktorí ukončili štúdiu (populácia OCb = observed cases), bol už rozdiel medzi sertindolom a risperidónom signifikantný. Pacienti na sertindole mali signifikantný pokles skóre PANSS predovšetkým v negatívnej subškále (p < 0,05) (obrázok 2).

Naturalistické štúdie

Publikovali sa tiež už aj tri naturalistické otvorené štúdie so sertindolom, najväčšia z nich referovala o 53 pacientoch. Pozitívna terapeutická odpoveď v týchto 3 štúdiách sa pozorovala u 55,0%, 66,7% a 85%. Definovanie terapeutickje odpovede bolo podľa nejednotných kritérií – CGI a BPRS (11).

Obrázok 1. Porovnanie skóre PANSS u sertindolu (SER) a risperidónu (RIS) (8)



Štúdia zameraná na kognitívne funkcie

Gallhoferova skupina vyšetřila a sledovala skupinu 34 pacientov. Štúdiu prezentovali na kongrese európskeho kolégia pre neuropsychofarmakológiu v Prahe v septembri roku 2003. Pacienti dostávali za dvojite slepých podmienok 12–16 mg sertindolu alebo 6–11 mg haloperidolu. Boli to pacienti s prvou epizódou schizofrenie, ako aj s opakovanými epizódami. Kognitívne funkcie sa vyšetřili na začiatku liečby, potom po 28 dňoch a nakoniec po 84 dňoch. Sertindol jednoznačne globálne zlepšoval kognitívne funkcie v porovnaní s haloperidolom v mnohých kognitívnych doménach – kognitívny procesing, pracovná pamäť, pozornosť, reakčný čas a exekutívne funkcie (7).

Tolerabilita a bezpečnosť

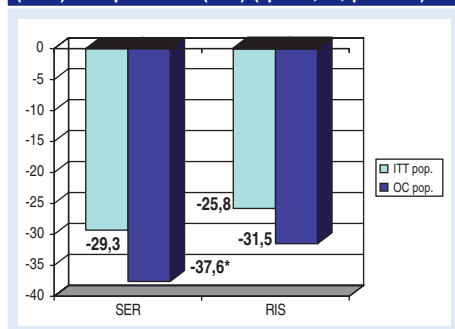
Sertindol a extrapyramidový syndróm (EPS)

Hale et al. (6) zhodnotili výskyt EPS v porovnávacích štúdiách sertindolu s haloperidolom v rámci III. fázy klinického skúšania. Celkove 617 pacientov dostalo sertindol (8, 16, 20 a 24 mg/deň) alebo haloperidol (10 mg/deň). EPS sa signifikantne častejšie vyskytli u pacientov liečených haloperidolom (10%), kým u pacientov liečených sertindolom bol maximálny výskyt len 3% (24 mg/deň).

Sertindol a QT interval

Podobne ako u iných atypických antipsychotík sa už v klinických štúdiách realizovalo EKG vyšetřenie. QT interval na placebe mal tendenciu klesať (-4 ms), na sertindole sa zvyšoval (+21 ms) pri dávke 24 mg/deň. Prolongácia nad 50 ms sa pozorovala u 1,7% pacientov. Arytmia sa však nezistila, torsade de pointes len u 2 pacientov. Z 2 750 pacientov liečených sertindolom v štúdiách len 34 pacientov zomrelo. Z nich 8 až po minimálne 30 dňoch od poslednej dávky sertindolu (napr. na rakovinu, dopravnú nehodu, zastrelenie a pod). Teda 26 pacientov zomrelo počas medikácie alebo do mesiaca po poslednej medikácii sertindolu. Z nich 8 suicidovalo (len 2 použili aj sertindol). Zo zvyšných 18 úmrtí 11 jasne nesúviselo s medikáciou,

Obrázok 2. Porovnanie skóre PANSS u sertindolu (SER) a risperidónu (RIS) (*p < 0,05, podľa 2)



u 7 nebolo možné vylúčiť sertindol ako príčinný faktor, z nich len 4 mali prolongáciu QT na EKG. Z 2 750 pacientov len 4 zomreli v možnej súvislosti s QT prolongáciou (4).

V neskoršej štúdii (5) sa v skupine pacientov liečených haloperidolom (10 mg/deň) vyskytol jeden (1%) pacient s predĺžením QT intervalu, v skupine pacientov liečených sertindolom bol výskyt rôznych v závislosti na dávke. Pri 24 mg/deň 3 pacienti (3%), pri 16 mg/deň 1 pacient (1%). Pri dávke 8 mg a 20 mg sa nevyskytol žiadny pacient s prolongáciou QT.

Podobne predĺženie QT v závislosti na dávke pozorovali aj iní autori (1). Pri dávke sertindolu 12 mg/deň priemerný QT interval bol 434 ms, pri dávke 8 mg/deň 428 ms, pri dávke 4 mg/d len 421 ms. Zmen tlaku krvi sa nepozorovala.

Incidenca QT, prípadne QT_c, prolongácie nad 500 ms sa vyskytla len v 0,02%. V dlhodobých štúdiách sa incidenca prolongácie vyskytla v 2,2 až 8%. Pritom 8%-ná incidenca bola len pri maximálnej dávke 24 mg/deň (11).

Napriek tomu je potrebná najmä pri vyššom dávkovaní opatrnosť a treba zohľadniť veľmi rigorózne možné komedikácie. Lieky prolongujúce QT interval to kontraindikované (tabuľka 2).

V porovnaní s haloperidolom sa častejšie vyskytla rinitída a predčasná ejakulácia u pacientov liečených sertindolom. Naopak zriedkavejšie sa vyskytli somnolencia, tremor, hypertenzia, asténia (n = 621, 6).

V hodnotení súboru 2 454 pacientov liečených sertindolom vo všetkých štúdiách sa zistili nasledovné frekvencie NÚL – nežiadúcich účinkov lieku (14) (tabuľka 3).

Tieto NÚL boli mierne a len v 0,4% viedli k prerušeniu liečby, s výnimkou porúch ejakulácie. Tie viedli u mužov k prerušeniu liečby u 3,2% pacientov.

Samozrejme pozornosť sa venovala aj zmenám hmotnosti. Sertindol (dávka 20 mg/deň) v porovnaní s placebom mierne zvyšoval hmotnosť (+3,3 kg vs. +0,8 kg, p < 0,05). V porovnaní s risperidónom sa však nepozoroval signifikantný rozdiel, +3,9 kg vs. +2,4 kg (2, 8).

Laboratórne parametre

Sertindol nezvyšuje hladinu prolaktinu (6). V niektorých štúdiách (8) sa pozorovalo zvýšenie triglyceridov, zaznamenalo sa aj zvýšenie glukózy (9). Všeobecne sa však týmto zmenám pripisuje malá klinická signifikancia (14).

Interakcie sertindolu

Induktory izoenzymov CYP 3A a 2D6, ako napr. karbamazepin, fenytoin, rifamycin, fenobarbital, zvyšujú klírens sertindolu asi o 30 %, teda znižujú primerane aj plazmatickú hladinu sertindolu.

Inhibítory CYP 2D6 (napr. fluoxetín, paroxetín) redukovujú klírens asi o 50 %, teda veľmi efektívne zvyšujú plazmatickú hladinu sertindolu (16).

Veľké postmarketingové štúdie

Veľké postmarketingové štúdie sa realizovali potom, čo bol liek suspendovaný pre podozrenie z nedostatočnej kardiálnej bezpečnosti.

Štúdia EPOS (European Post-Marketing Observational Serdolect study, n = 2 321) sa realizovala v 10 európskych štátoch. Zistilo sa, že mortalita pacientov liečených sertindolom bola skoro polovičná v porovnaní so skupinou pacientov liečených inými antipsychotikami, pričom nedošlo k žiadnej kardiálnej smrti (11).

V **štúdií ESES** (European Safety and Exposure Survey, n = 8 068) sa retrospektívne porovnávala bezpečnosť a mortalita pri liečbe sertindolom a po jeho vysadení a nahradení iným antipsychotikom. Pri sertindole sa zistila prolongácia QT intervalu len u 0,26 %, arytmia len u 0,07 %. Všeobecne kardiálna mortalita bola 0,29 %. Nelíšila sa od mortality pacientov neliečených inými antipsychotikami (11, 16).

Najväčšiu štúdiu realizovali vo Veľkej Británii, teda v krajine, kde celá história s pozastavením sertindolu začala. Išlo o **štúdiu PEM** (Prescription Event Monitoring, n = 17 004). Porovnával sa výskyt úmrtí a arytmií u pacientov so schizofréniou liečených sertindolom, olanzapínom a risperidónom. Len 6 sertindolom liečených pacientov (n = 642) malo

predĺženie QT intervalu. Z tých 6 pacientov 5 bralo paralelne aj iné antipsychotiká (chlórpromazín, haloperidol a iné). Nezistil sa ani jeden prípad torsade de pointes. Riziko úmrtia sa nelíšilo od olanzapínu a risperidónu (10, 11, 16).

Mortalita, počítaná na 100 pacientorokov, bola u pacientov liečených sertindolom (n = 3 031) 1,52, u pacientov liečených olanzapínom (n = 2 461) 1,87, u pacientov liečených risperidónom (n = 2 322) 1,86. Teda u sertindolu bola dokonca nesignifikantne nižšia mortalita než u iných dvoch atypických antipsychotík (9).

Záver

Sertindol je podľa súčasných poznatkov antipsychotikum druhej generácie s potvrdenou efektivitou na viaceré syndrómy schizofrénie (pozitívny, negatívny aj kognitívny). Je indikovaný u pacientov so schizofréniou, ktorí boli intolerantní minimálne na jedno iné antipsychotikum.

Iniciálna doporučená dávka je 4 mg raz denne. Potom sa titruje dávka raz za 4–5 dní. Doporučuje sa postupne zvyšovať o 4 mg na celkovú dávku 12–20 mg raz denne. Výnimočne je možné vystúpiť až na 24 mg denne.

Je pritom potrebný EKG monitoring. Kontraindikáciou je vážne kardiovaskulárne ochorenie, arytmia, bradykardia a samozrejme anamnéza predĺženia QT intervalu, ako aj medikácia liekov predlžujúcich QT interval (11).

Sertindol predstavuje celkom iste obohatenie nášho armamentária pri liečbe schizofrénie. Len na zvrátenie jeho možného nepriaznivého osudu sa muselo vynaložiť veľa práce, námahy a iste aj peňazí (viďte veľké postmarketingové štúdie).

prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: novotny@faneba.sk

Literatúra

1. Agelink MW, Zeit T, Baumann B et al. In vivo cardiovascular effects of the new atypical sertindole. *Int J Psych Clin Pract* 2001, 5: 33–40.
2. 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 Psychopharm* 2006, 21: 49–56.
3. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998, 34: 61–69.
4. Fritze J, Bandelow B. The QT interval and atypical antipsychotic, sertindole. *Int J Psych Clin Pract* 1998, 2: 265–273.
5. Hale A, Azorin JM, Kasper S et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: Results of phase III trial. *Int J Psych Clin Pract* 2000a, 4: 55–62.
6. Hale A, Azorin JM, Kasper S et al. Sertindole associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients. Results of a phase III trial. *Int J Psych Clin Pract* 2000b, 4: 47–54.
7. Lis S, Krieger S, Gallhofer B et al. Sertindole is superior to haloperidol in cognitive performance in patients with schizophrenia: a comparative study. *Eur. Neuropsychopharm* 2003, 13, Suppl 4: S323–S324.
8. Kane J, Potkin S, Buckley P et al. Safety and efficacy of sertindole and risperidone in treatment resistant patients with schizophrenia (poster). 10th International Congress on Schizophrenia research, Apr. 2005, Savannah, USA.
9. Kasper S, Tuomi M. The clinical safety and tolerability profile of sertindole. *Int J Neuropsychopharm* 2004, 7, (Suppl.1): S422.
10. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed. *Int J Clin Psych Pract* 2002, 6, (Suppl 1): 53–59.
11. Murdoch D, Keating GM. Sertindole. A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs*, 2006, 20: 233–255.
12. Novotný V. Serdolect. *Klinicko-farmakologický posudok*. ŠÚKL, Bratislava, 1997.
13. Nyberg S, Olsson H, Nilsson U. et al. Low striatal and extrastriatal D₂ receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindol. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, 162: 37–41.
14. Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs*, 2004, Suppl. 2: 19–30.
15. Švestka J. Nová antipsychotika: sertindol. *Psychiatrie*, 1998, 2: 174–180.
16. Tamminga CA. Sertindole and schizophrenia. *Current Medical Group*, London, 2006.