

SERTINDOL SE VRACÍ

MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie LF UP, Olomouc

Sertindol je antipsychotikum druhé generace, které se vyznačuje silnou bloádou serotoninových S2, dopaminových D2 a adrenalinových α 1-receptorů. Nevykazuje nežádoucí anticholinergní a antihistaminové účinky. Nezpůsobuje extrapyramidové vedlejší příznaky. Byl stažen z trhu z důvodu prodloužení QT intervalu a záznamů o náhlých úmrtích na srdeční atymie. Jeho užití je znovu povoleno poté, co se ukázalo, že epidemiologická data nejsou spolehlivě doložena.

Klíčová slova: sertindol, antipsychotika druhé generace.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(4): 185–186

Třetím antipsychotikem 2. generace (A2G), které u nás bylo zavedeno po risperidonu a olanzapinu, byl v roce 1997 sertindol. Svým terapeutickým profilem se podobal risperidonu, od olanzapinu se lišil tím, že měl mizivý sedativní účinek. Sotva se začal uplatňovat v praxi, byl v roce 1998 výrobcem dobrovolně stažen z trhu. Důvodem bylo podezření na vyšší úmrtnost na fatální arytmiie ve srovnání s olanzapinem a risperidonom, která byla zjištěna v Anglii při spontánním hlášení nežádoucích účinků (Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking, ADROIT). Když analýza epidemiologických dat ukázala, že nález databáze ADROIT není zcela spolehlivě doložen, povolila v roce 2002 příslušná instituce Evropské unie užití sertindolu v rámci široké postmarketingové studie. Její výsledky neukázaly zvýšení kardiální mortality, a tak v roce 2005 Evropský výbor pro lékařské výrobky užívané u lidí (EU Committee for Medicinal Products for Human Use) doporučil zrušit omezení marketingu sertindolu.

Dánská firma Lundbeck – výrobce sertindolu – uspořádala v dubnu 2008 o sertindolu dvou-denní edukativní konferenci v Mnichově pro přibližně 60 psychiatrů z různých zemí Evropy. Zazněly zde zasvěcené referáty o farmakologii a klinickém užití sertindolu s důrazem na informace o jeho bezpečnosti.

Vzhledem k důvodům, proč byl sertindol dočasně stažen z klinického užití, bylo nejvýznamnějším referátem sdělení kardiologa Lasse Steena Ravna. Fatálními arytmiemi předchází prodloužení Q-T intervalu na EKG. K takovému prodloužení dochází po řadě léků už po jejich prvním podání. Ravn ověřil, že když u nemocného nedojde k prodloužení Q-T intervalu do tří dnů po začátku léčby sertindo-

lem, není třeba se obávat, že u tohoto nemocného dojde k arytmií. Prokázal, že účinek sertindolu na kardiální funkce se v průběhu delší léčby nekumuluje, zůstává konstantní a nemění se s délkou trvání léčby. Nenašel ani jasnou závislost na dávce. Přesto nepokládá za zbytečné monitorovat EKG. Somatický stav nemocného včetně stavu jeho kardiovaskulárního systému se může měnit nezávisle na užívání sertindolu a nelze vyloučit, že to může ovlivnit reaktivitu na léky prodlužující Q-T interval.

Podle veřejně přístupné databáze americké Food and Drug Administration (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda) je mortalita přepočítána na 100 let vystavení působení léku (PYE, 100 patient-years exposure) na olanzapinu 1,87, na risperidonu 1,86 a na sertindolu 1,52. Už v roce 2002 byla publikována zpráva, že výsledky hlášení nežádoucích účinků (ADROIT) nebyly potvrzeny dalším sledováním (3).

Pečlivé epidemiologické retrospektivní šetření o mortalitě v průběhu jednoho roku na základě výkazů lékáren 25 nemocnic v Anglii ukázalo, že PYE se statisticky významně nelišilo pro sertindol (1,40), olanzapin (0,79) a risperidon (2,87) (4).

Účastníci konference se mohli seznámit s dosud nepublikovanými výsledky zatím největší postmarketingové prospektivní studie věnované bezpečnosti léčby nemocných schizofrenií SCoP (Sertindole Cohort Prospective study), do které 587 investigatorů zařadilo ve 38 zemích Evropy a Asie v průběhu pěti let téměř 10 000 nemocných. V naturalistických podmínkách psychiatrické praxe byl sertindol srovnán s risperidonom. Klinická část studie byla skončena v září 2007, když předběžná analýza získaných dat ukázala, že její pokračování může sotva přinést více informací týkajících se srovnání závažných ne-

žádoucích účinků (SAE, Serious Adverse Events), kardiálních nežádoucích účinků včetně nežádoucích, mortality, suicidálního chování a hospitalizací. Podle těchto ukazatelů byla bezpečnost léčby sertindolem nejméně stejně dobrá jako bezpečnost léčby risperidonomem.

Snaha o vrácení sertindolu do lékáren zřejmě podnítila nový výzkum jeho farmakodynamických vlastností, přičemž bylo možné použít modernější metody než v době přípravy dokumentace k původní žádosti o jeho registraci. Jorn Arnt využil alterace vyvolané fencyklidinem, která se dnes pokládá za jeden z nejlepších modelů schizofrenie, k tomu, aby na ní ukázal účinek sertindolu u potkanů. Na rozdíl od obvyklých akutních pokusů s jednorázovým podáním zkoumaných látek vyvolal u potkanů kognitivní deficit týdenním podáváním fencyklidinu. O takovém deficitu bylo známo, že může být zmírněn pomocí A2G, nikoli antipsychotiky první generace (A1G). Fencyklidin výrazně narušil výkon v reverzní fázi učení potkanů, sertindol tuto poruchu podstatně zmínil. Účinek sertindolu se dá vysvětlit zlepšením neurotransmise v NMDA receptorovém komplexu. Na základě těchto výsledků bylo možno předpokládat, že sertindol zlepší kognitivní funkce nemocných schizofrenií.

K objasnění tohoto příznivého účinku na kognitivní funkce přispělo srovnání účinku sertindolu a risperidonu na koncentraci extracelulárního dopaminu v mozkové kůře potkanů, kteří nebyli uspáni. Sertindol i risperidon koncentraci dopaminu zvýšily, což se vysvětluje kombinovanou bloádou D2 a 5HT2A/5HT2C receptorů v prefrontální kůře. Jak sertindol, tak risperidon zvýšily také koncentraci extracelulárního acetylcholinu, avšak jen sertindol a nikoli risperidon zvýšil také koncentraci extracelulárního glutamátu.

Podíl glutamátové neurotransmise na zlepšování kognitivních funkcí je mimo jiné potvrzován v psychiatrické praxi při léčbě Alzheimerovy nemoci. Vedle kognitiv inhibujících acetylcholinesteráz (donepezil, rivastigmin, galantamin) užíváme při jejich nedostatečném účinku memantin, který upravuje glutamátové neurotransmise. Dalo se tedy očekávat, že příznivý účinek sertindolu na kognitivní funkce u nemocných schizofrenií bude vyšší než účinek antipsychotik, která tento účinek nemají.

Tento předpoklad byl klinicky potvrzen Gallhoferem et al. (2). V dvojité slepém srovnání s haloperidolem sertindol výrazně snížil kognitivní deficit v oblastech, které jsou nezávislé na motorických funkcích. Hlavní testovací metodou bylo třídění karet (Wisconsin Card Sorting Test) a dekompozice reakčního času (RTD Reaction Time Decomposition), které mapují oblasti charakteristické pro kognitivní deficit nemocných trpících schizofrenií.

Extrapyramidový syndrom patří k nepříjemným nežádoucím účinkům, které znesnadňují pacientům život a často vedou k tomu, že nemocní sami manipulují s dávkami antipsychotik. Přispívají ke špatné compliance a vynechání medikace zvyšuje riziko relapsu. Sertindol je v tomto směru bezpečný. Ve srovnání s placebem a haloperidolem u 497 nemocných sertindol nevedl častěji k extrapyramidovým příznakům než placebo.

Souvisí s nízkým obsazením (occupancy) striálních D2 receptorů (52–68 %) zjišťovaným pozitronovou emisní tomografií (PET), ke kterému dochází po nejčastěji terapeuticky užívané dávce 20 mg sertindolu. Překročili-li se při léčbě antipsychotiky hranice 80 % obsazení D2 receptorů, dochází zpravidla k extrapyramidovému syndromu. Nyberg et al. sledává míru obsazení D2 receptorů po sertindolu obdobnou jako po clozapinu (20–65 %) (5). Nyberg patří k těm autorům, kteří nevidí selektivitu obsazení D2 receptorů v thalamu, frontální nebo

temporální kůře na rozdíl od jejich obsazení ve striátu jako příčinu rozdílů v incidenci extrapyramidového syndromu po různých antipsychotících.

S minimálním rizikem extrapyramidových příznaků, zvláště tardivních dyskinez, souvisí také pravděpodobně výhodná farmakokinetika sertindolu. Ke vzniku těchto nežádoucích účinků přispívá podle některých nálezů kolísání v míře blokády dopaminových receptorů ve striátu v čase. Nespolehlivá compliance nemocných léčených antipsychotiky s rychle nastupující vysokou koncentrací účinné látky v krvi a rychle se snižující koncentrací po vynechání medikace zvyšuje riziko vzniku dyskinez. Maximální koncentrace v krvi dosahuje sertindol po jednorázovém podání po 10 hodinách a jeho biologický poločas jsou tři dny. Lze ho proto podávat v jednorázové denní dávce, což usnadňuje dodržení předepsaného režimu. Je metabolizován v játrech enzymem CYP2D6. Současné podávání fluoxetinu a paroxetinu může koncentraci sertindolu v krvi zvyšovat, zatímco karbamazepin ji může snižovat.

Terapeutickým účinkům sertindolu se věnoval předseda mnichovského setkání Chris Hawley. Mohl se opírat o výsledky četných dvojité slepých randomizovaných srovnání s placebem a jinými antipsychotiky, do kterých byly zařazeny tisíce nemocných. Důraz však dával na své vlastní klinické zkušenosti. Podle pozorování svých nemocných mohl potvrdit, že sertindol je účinnější při redukci negativních

příznaků než haloperidol, vidí však v soulase s výsledky dvojité slepého randomizovaného srovnání Azorina et al., že sertindol má také vyšší terapeutickou účinnost než risperidon (1). Společně s clozapinem a quetiapinem je sertindol jediným antipsychotikem, kde se výskyt extrapyramidového syndromu neliší od placeba. Výhodu sertindolu spatřuje také v minimálním sedativním účinku, v nevelkém riziku, že vyvolá metabolický syndrom nebo že zvýší prolaktinemii. Přesvědčivě vyzněly i kauzistiky, na kterých ilustroval své závěry.

Diskuze po Hawleyově přednášce se zaměřila hlavně na postupy, jak nejlépe přecházet z do té doby neúspěšné antipsychotické léčby na sertindol. Lze sice připustit jednorázový přechod, kdy jeden den je pacient ještě na antipsychotiku, které vedlo k výsledkům, s nimiž není lékař anebo pacient spokojen, a druhý den se začne podávat sertindol v postupně se zvyšujících dávkách, za opatrnější se však pokládá postupné snižování dávek předchozího léku za současného zvyšování dávek sertindolu.

MUDr. Klára Látalová, Ph.D.
Klinika psychiatrie LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc
e-mail: klaratat@centrum.cz

Literatura

1. Azorin JM, Strub N, Loft H. Sertindole is well tolerated and demonstrates efficacy advantages over risperidone in the treatment of moderate-to severe schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 21: 49–56.
2. Gallhofer B, Jaanson P, Mittoux AS, Tanghoj P, Lis S, Krieger S. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: A randomized double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 275–286.
3. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed. *Internat. J. Psychiatry in Clinical Practice* 2002; 6(suppl. 1): S3–S9.
4. Muldoon C, Cochran J. Mortality rates in three comparative cohorts of patients who received sertindole, olanzapine or risperidone: a hospital-based, retrospective study. *J. Outcomes Research* 2006; 10: 47–55.
5. Nyberg S, Olsson U, Nilsson E, Maehlum A, Halldin C, Farde L. Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 2002; 162: 37–41.