

ОБЗОР ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СЕРТИНДОЛА*

Л. Перквин¹, Т. Штейнерт²

¹Нидерланды, ²Германия

Введение. Сертиндол (производное фенилиндолла) является атипичным антипсихотиком с выраженным аффинитетом только к рецепторам дофамина D₂, серотонина (5-гидрокситриптамина) 5-HT₂ и α_1 -адренорецепторам (11, 20).

Нейрофармакологический профиль сертиндола отличает высокая селективность в отношении дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области мезолимбической системы при малой вероятности воздействия на аналогичные нейроны нигростриарной области (22). Известно, что дофаминергические нейроны вентральной тегментальной области играют значительную роль в реализации антипсихотического эффекта нейролептиков, тогда как дофаминергические нейроны нигростриарной области могут быть промежуточным звеном в развитии экстрапирамидных симптомов (ЭПС), связанных с применением нейролептиков. Поэтому на основании особенностей фармакологического профиля сертиндола можно предположить, что этот препарат обладает антипсихотическим действием, но вызывает значительно меньше ЭПС в сравнении с типичными антипсихотиками (26). Наряду с этим низкий аффинитет к гистаминовым H₁ и мускариновым рецепторам определяет клинически незначимый уровень седации и когнитивных нарушений (12). В настоящей публикации представлен обзор результатов основных клинических исследований эффективности и безопасности сертиндола при терапии шизофрении (3, 8, 26, 28). Более поздние постмаркетинговые наблюдательные исследования подтвердили ценность сертиндола для реальной клинической практики. Результаты некоторых из самых последних анализов данных наблюдательных исследований также будут представлены в этой статье.

Эффективность сертиндола. В ряде рандомизированных, контролируемых, двойных-слепых исследований длительностью 6–12 недель показана выраженная эффективность сертиндола в отношении всей совокупности симптомов шизоф-

рении у больных с острыми проявлениями этого заболевания. Подтверждением тому служат значимые изменения суммарных баллов шкалы PANSS (табл. 1) (1, 8, 26, 28). Сертиндол в дозах 12–24 мг/сут превосходил плацебо по эффективности редукции суммарного балла PANSS (26, 28). Установлено значимое дозозависимое нарастание редукции суммарного балла PANSS в дозах от 12 до 20 мг/сут (8, 26, 28) при отсутствии признаков дальнейшего прироста эффективности в дозе 24 мг/сут (8, 28) и явной недостаточности эффекта в дозе 8 мг/сут (8, 26).

По данным двух 8-недельных исследований в интервале эффективных доз 12–24 мг/сут сертиндол как минимум равен типичному антипсихотику галоперидолу по степени редукции суммарного балла PANSS (6, 7). В исследовании D.L.Zimbroff с соавт. (28) 477 пациентам с шизофренией, составившим общую выборку терапии (ITT; intent-to-treat) методом рандомизации назначали сертиндол 12, 20 или 24 мг/сут, галоперидол 4, 8 или 16 мг/сут или плацебо. Все группы антипсихотиков обнаруживали достоверно более высокий эффект в сравнении с плацебо по степени редукции суммарного балла PANSS, при этом достоверных различий между терапевтическими группами сертиндола и галоперидола не отмечалось. В исследовании A.Hale и соавт. (8) выборку ИТТ составили 595 пациентов с диагнозом шизофрении по критериям DSM-III-R. Методом рандомизации пациентов распределяли в одну из групп, получавших сертиндол в дозах 8, 16, 20 или 24 мг/сут, или в группу получавших галоперидол 10 мг/сут. Стартовый суммарный балл PANSS снизился на 23,8 пунктов в группе сертиндола 16 мг/сут и на 22,8 пунктов в группе галоперидола 10 мг/сут – эти изменения были достоверно более выраженными, чем в группе субтерапевтической дозы сертиндола 8 мг/сут (рис. 1). В этом исследовании доза сертиндола 16 мг/сут была, как минимум, равна по эффективности двум другим более высоким дозам (20 и 24 мг/сут).

Отчетливый эффект сертиндола по показателям редукции суммарного балла PANSS, достоверно установленный в кратковременных исследовани-

*Расширенный реферат статьи, опубликованной в CNS Drugs. – 2004. – Vol. 18 Suppl. 2. – Р. 19–30, предоставлен для публикации компанией Лундбек

Фаза II–III, мультицентровые, рандомизированные, двойные-слепые исследования эффективности и безопасности сертиндола у пациентов с шизофренией

Авторы	Схема терапии (препарат, мг/сут)	Число ИТТ пациентов в выборке	Длительность терапии (недели)	Показатели эффективности (среднее процентное снижение стартовых значений на момент финальной оценки)			
				PANSS	BPRS	CGI ^a	SANS
Сравнение с плацебо							
van Kammen et al. (26)	СЕР 8–20 ПЛА	115 ^b 38 ^b	6–7	8,4–28,5 10,1	8,6–20,8 9,5	2,9–4,0 3,8	
Сравнение с галоперидолом							
Daniel et al. (3)	СЕР 24 ГАЛ 10	91 108	52	5,8 ^a 1,4 ^a			3,9 ^a 0,1 ^a
Hale et al.(8)	СЕР 8–24 ГАЛ 10	472 123	8	23,9–33,0 32,9*		3,0–3,1 3,0	
Zimbrow et al. (28)	СЕР 12–24	207	8	10,0–18,0 ^{c,*} 11,5–16,3 ^{c,*}	12,6–18,0 14,1–19,0	3,3–3,6	13,8–24,5 ^d
	ГАЛ 4–16 ПЛА	199 71		+0,8 ^c	1,7	3,1–3,7 4,2	13,9–22,0 ^d 4,1 ^d
Сравнение с рисперидоном							
Azorin et al. (1)	СЕР 12–24 РИС 4–10	89 97	12	29,3 ^a 25,8 ^a			

Примечания: AIMS – шкала аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale); BAS – шкала акатизии Барнса (Barnes Akathisia Scale); BPRS – шкала краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale); CGI – шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression); ЭПС – экстрапирамидные симптомы; ГАЛ – галоперидол; ИТТ – общая выборка терапии (intention to treat); PANSS – шкала позитивного и негативного синдрома (Positive and Negative Syndrome Scale); ПЛА – плацебо; РИС – рисперидон; SANS – шкала оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms); SAS – шкала Симпсон-Ангус (Simpson-Angus Scale); СЕР – сертиндол.

^a Средний балл шкалы CGI-улучшение при финальной оценке (1 – очень выраженное улучшение, 4 – без улучшения, 7 – очень выраженное ухудшение); или абсолютное (не %) изменение стартовых баллов других шкал на момент финальной оценки; ^b Доступные для оценки пациенты, завершившие ≥ 13 дней терапии; ^c Примерные значения, рассчитанные по диаграмме; ^d Число пациентов с доступными данными отличается от числа пациентов в общей выборке терапии (ИТТ); $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; в сравнении с галоперидолом (т.е. в сравнении с ≥ 1 для схемы галоперидола в определенном исследовании)[†]; или в сравнении с сертиндолом 8 мг/сут[‡] (если статистическая достоверность указывается для разброса доз, уровень достоверности применим ко всем исследуемым дозам в рамках приведенного интервала).

ях, стойко сохранялся в течение одного года по данным 1-летнего исследования с участием 199 пациентов выборки ИТТ со стабильным состоянием, получавших амбулаторную поддерживающую терапию сертиндолом 24 мг/сут или галоперидолом 10 мг/сут (3). Хотя различия между группами не достигали уровня статистической достоверности, у пациентов, получавших сертиндол, через 12 месяцев лечения стартовый суммарный балл PANSS снизился на 5,8 пунктов, а у больных, принимавших галоперидол – на 1,4 пункта. Важно, что пациенты, рандомизированные в группу сертиндола, оставались комплаентными к терапии и не обнаруживали признаков обострения шизофрении, требовавших госпитализации, в течение достоверно большего интервала времени, чем больные, рандомизированные в группу галоперидола ($p < 0,05$).

Особый интерес представляют результаты 12-недельного, двойного-слепого сравнительного исследования эффективности сертиндола (средняя доза 16,4 мг/сут) и атипичного антипсихотика рисперидона (средняя доза 6,7 мг/сут) у 186 пациентов с шизофренией (1, 6). Улучшение стартового суммарного балла PANSS на момент финальной оценки отмечалось в обеих терапевтических группах при обоих методах анализа –

перенос последнего измерения вперед (LOCF) и наблюдаемые случаи. При этом в результате анализа наблюдаемых случаев установлены досто-

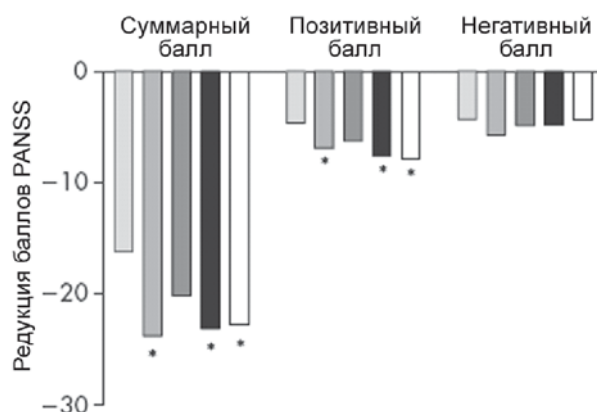


Рис. 1. Среднее снижение стартовых суммарных баллов шкалы PANSS, баллов позитивной и негативной подшкал на момент финальной оценки при терапии сертиндолом и галоперидолом в 8-недельном исследовании (общая выборка терапии, анализ методом переноса последнего измерения вперед). PANSS: ■ сертиндол 8 мг/сут ($n = 116$); ■ сертиндол 16 мг/сут ($n = 120$); ■ сертиндол 20 мг/сут ($n = 121$); ■ сертиндол 24 мг/сут ($n = 115$); □ галоперидол 10 мг/сут ($n = 123$). * – $p = 0,05$ в сравнении с сертиндолом 8 мг/сут. Приводится из статьи A.Hale et al. (8) с разрешения авторов

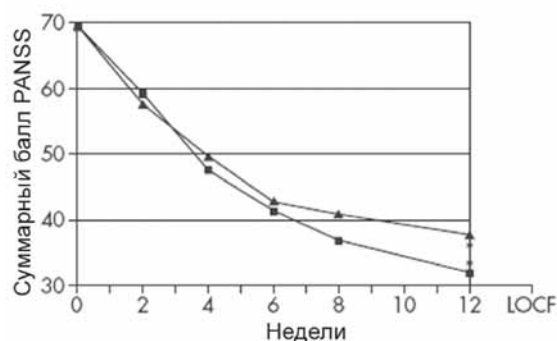


Рис. 2. Средние изменения суммарных баллов шкалы PANSS при терапии сертиндолом (средняя доза 16,4 мг/сут) или рисперидоном (средняя доза 6,7 мг/сут) по данным 12-недельного исследования (метод переноса последнего измерения вперед и наблюдаемые случаи) (1). LOCF – метод переноса последнего измерения вперед; PANSS: ■ – сертиндол, наблюдаемые случаи; ▲ – рисперидон, наблюдаемые случаи. * – $p < 0,05$ для сертиндола в сравнении с рисперидоном

верные различия между антипсихотиками в пользу сертиндола (рис. 2).

Позитивные симптомы. В кратковременных исследованиях сертиндола в сравнении с галоперидолом у пациентов с шизофренией также показано, что сертиндол превосходит плацебо (26, 28) и, как минимум, равен галоперидолу по эффективности в отношении позитивных симптомов шизофрении (8, 28). В 12-месячном исследовании шкалы, специально предназначенные для оценки позитивных симптомов, не использовались (8).

В исследовании D.L.Zimbroff с соавт. (28) две наиболее высокие дозы сертиндола (20 и 24 мг/сут) и галоперидол (8 и 16 мг/сут) были значительно и достоверно эффективнее, чем плацебо, по показателям редукции позитивных симптомов (позитивная подшкала PANSS и Шкала BPRS). Баллы позитивной подшкалы PANSS оставались без изменений в группе плацебо и подвергались максимальной редукции – на 4,8–5,6 пунктов – в группах сертиндола 20 мг/сут и галоперидола 8 мг/сут ($p < 0,001$). Наибольшая редукция баллов BPRS – снижение на 10 пунктов – отмечалась в группах сертиндола 20 мг/сут и галоперидола 8 мг/сут, тогда как в группе плацебо балл BPRS уменьшился лишь на 0,9 пунктов ($p < 0,001$). Низкие дозы сертиндола (12 мг/сут) и галоперидола (4 мг/сут) были менее эффективными и превосходили плацебо по показателям только одной из указанных выше шкал. В исследовании A.Hale с соавт. (7) стартовый балл позитивной подшкалы PANSS снижался на 6,9 пунктов в группе сертиндола 16 мг/сут и на 7,9 пунктов в группе галоперидола 10 мг/сут (рис. 1). Как и в предыдущем исследовании, доза сертиндола 8 мг/сут была достоверно менее эффективной, то есть субтерапевтической.

Результаты сравнительного исследования сертиндола и рисперидона (1) свидетельствуют, что

сертиндол, возможно, превосходит рисперидон по эффективности воздействия на позитивные симптомы. Редукция стартовых баллов позитивной подшкалы PANSS отмечалась в обеих группах по данным анализа LOCF и анализа наблюдаемых случаев. Однако, в соответствии с результатами анализа наблюдаемых случаев, установлены достоверные различия в пользу сертиндола (редукция на 10,7 пунктов в сравнении с 8,5 пунктами; $p < 0,01$; рис. 3).

Негативные симптомы. По результатам кратковременных исследований сертиндол превосходит плацебо и галоперидол по эффективности воздействия на негативные симптомы шизофрении (табл. 1) (3, 8, 26, 28). В 8-недельном исследовании D.L.Zimbroff с соавт. (28) в группе сертиндола 20 мг/сут редукция балла негативной подшкалы PANSS была достоверно более выраженной, чем в группе плацебо, уже на 4-й неделе и продолжала нарастать на протяжении всего периода терапии. В группе галоперидола 8 мг/сут, напротив, тенденция к улучшению баллов негативной подшкалы PANSS нивелировалась к 8-й неделе лечения. В 8-недельном исследовании A.Hale с соавт. (8) сертиндол 16 мг/сут, но не галоперидол, обеспечивал более выраженное снижение стартовых баллов негативной подшкалы PANSS в сравнении с субтерапевтической дозой сертиндола 8 мг/сут (анализ LOCF), хотя различия не достигали уровня статистической достоверности (рис. 1). В результате анализа наблюдаемых случаев установлено, что сертиндол 16 мг/сут обеспечивает достоверно более выраженное среднее снижение балла подшкалы негативных симптомов PANSS в сравнении с галоперидолом (ре-

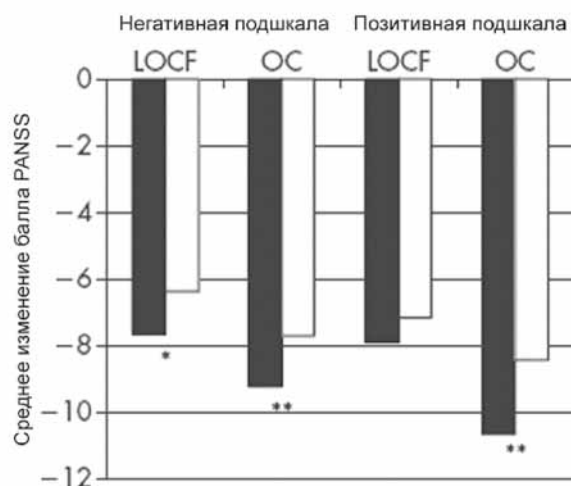


Рис. 3. Средние изменения стартовых баллов шкалы PANSS – позитивные и негативные подшкалы по завершении терапии сертиндолом (средняя доза 16,4 мг/сут) и рисперидоном (средняя доза 6,7 мг/сут) в 12-недельном исследовании (метод переноса последнего измерения вперед и наблюдаемые случаи) (1). LOCF – метод переноса последнего измерения вперед; OC – наблюдаемые случаи; PANSS: ■ – сертиндол; □ – рисперидон. * $p < 0,05$; сертиндол в сравнении с рисперидоном; ** $p < 0,01$; сертиндол в сравнении с рисперидоном



Рис. 4. Изменение стартовых показателей времени реакции в (а) тесте на простую реакцию, (б) тесте на дискриминацию стимулов и (с) тесте на реакцию в ситуации выбора на фоне терапии сертиндолом (10–24 мг/сут) или галоперидолом (5–15 мг/сут) пациентов с шизофренией в 12-недельном клиническом исследовании (метод переноса последнего измерения вперед) (14); ** – $p=0,01$ в сравнении с галоперидолом; *** – $p=0,001$ в сравнении с галоперидолом

дукция стартового балла на 9,0 пунктов против 6,6 пунктов соответственно; $p=0,05$) (7).

По данным длительного сравнительного исследования сертиндола и галоперидола изменения баллов Шкалы SANS отражали тенденцию в пользу сертиндола (3). На момент 2-месячной оценки в рамках 12-месячного исследования сертиндол 24 мг/сут обеспечивал достоверно более выраженную редукцию стартовых баллов SANS, чем галоперидол 10 мг/сут. По завершении исследования стартовый балл SANS уменьшился на 3,9 пунктов в терапевтической группе сертиндола и лишь на 0,1 пункта в терапевтической группе галоперидола, хотя различия между группами не достигали уровня статистической достоверности. На всех этапах оценки в этом длительном исследовании у пациентов, получавших сертиндол, наблюдалось достоверно более выраженное улучшение показателей подшкал алогии, ангедонии/асоциальности и внимания шкалы SANS в сравнении с пациентами, принимавшими галоперидол.

В сравнительном исследовании сертиндола и рисперидона (1), сертиндол обеспечивал более эффективную редукцию баллов подшкалы негативных симптомов PANSS. Превосходство сертиндола над рисперидоном по этому показателю было статистически достоверным как при анализе LOCF, так и при анализе наблюдаемых случаев (рис. 3). По результатам анализа LOCF среднее снижение стартовых баллов подшкалы негативных симптомов PANSS составило 7,7 пунктов в группе сертиндола против 6,4 пунктов в группе рисперидона ($p<0,05$).

Когнитивные функции. Впервые пробная оценка влияния сертиндола на когнитивные функции, которые часто нарушаются у больных шизофренией, проводилась в рамках кратковременного исследования фазы III, выполненного А. Нале с соавт. (7). В этом исследовании был предпринят анализ довольно «приблизительного» показателя когнитивных функций – балла когнитивного компонента шкалы PANSS. При терапии сертин-

долом 16 мг/сут отмечалось достоверно более выраженное улучшение балла когнитивного компонента шкалы PANSS в сравнении с дозой сертиндола 8 мг/сут (6).

Позднее оценка когнитивных функций (уже в качестве дополнительной цели исследования) была выполнена в 12-недельном исследовании, в котором пациенты с шизофренией методом рандомизации распределялись для терапии сертиндолом (10–24 мг/сут) или галоперидолом (5–15 мг/сут) (14). В группе сертиндола время реакции при выполнении теста на простую реакцию, теста на дискриминацию стимулов и теста на реакцию в ситуации выбора было достоверно меньше, чем в группе галоперидола ($p<0,01$; рис. 4).

Подобный благоприятный эффект сертиндола в отношении когнитивных функций отчетливо проявлялся на 4-й неделе терапии и далее стойко сохранялся вплоть до окончания исследования. Результаты Висконсинского теста на сортировку карточек также свидетельствуют об улучшении исполнительских функций при терапии сертиндолом и, напротив, их ухудшении при лечении галоперидолом. Различия между терапевтическими группами по числу карточек, числу ошибок и числу защитных ошибок и числу защитных реакций достигали уровня статистической достоверности на 12-й неделе исследования.

Наблюдательные исследования. Эффективность сертиндола дополнительно подтверждена результатами двух недавно выполненных наблюдательных исследований с участием в общей сложности 95 больных с психозом. Большинству пациентов сертиндол назначался в качестве замены типичного антипсихотика в связи с недостаточной эффективностью препарата или выраженными ЭПС. Показатели эффективности сертиндола, установленные у 42 пациентов, получавших сертиндол 16 мг/сут в течение 4-х недель в естественных условиях клинической практики, были идентичны показателям основных клинических исследований. Пациенты и врачи сообщали о высоком уровне удовлетворенности ре-

зультатами терапии. В другом наблюдательном исследовании 43 из 53 включенных пациентов успешно завершили предусмотренный период терапии сертиндолом в стационаре. Отмечалось достоверное повышение средних баллов шкалы Общей оценки функционирования (Global Assessment of Functioning) – с 39,9 при стартовой оценке до 63,0 при выписке из стационара (43 пациента). Также зарегистрировано снижение балла тяжести заболевания по Шкале CGI – с 3,8 в начале лечения до 1,7 при выписке из стационара.

Безопасность сертиндола

Экстрапирамидные симптомы. В целом в основных клинических исследованиях (табл. 1) показатели частоты ЭПС и назначения медикаментов для коррекции ЭПС не превышали показатели у больных, принимавших плацебо, и были достоверно ниже в сравнении с пациентами, получавшими галоперидол ($p \leq 0,05$). В 8-недельном исследовании D.L.Zimbroff с соавт. (28) частота связанных с ЭПС нежелательных явлений у пациентов, получавших высокую дозу сертиндола 24 мг/сут (23,6%), не отличалась от аналогичного показателя в группе плацебо (27,4%) и была достоверно ниже в сравнении с группой галоперидола 4–16 мг/сут (43,7–55,7%; $p \leq 0,05$). В 12-месячном исследовании в терапевтической группе галоперидола 10 мг/сут доля пациентов со связанными с ЭПС нежелательными явлениями была на 17% больше, чем в терапевтической группе сертиндола 24 мг/сут ($p \leq 0,05$; рис. 5).

По данным кратковременных исследований абсолютные изменения стартовых баллов паркинсоноподобных симптомов по Шкале SAS в группе пациентов, получавших сертиндол (от 0,0 до –1,0) не имели статистически достоверных отли-

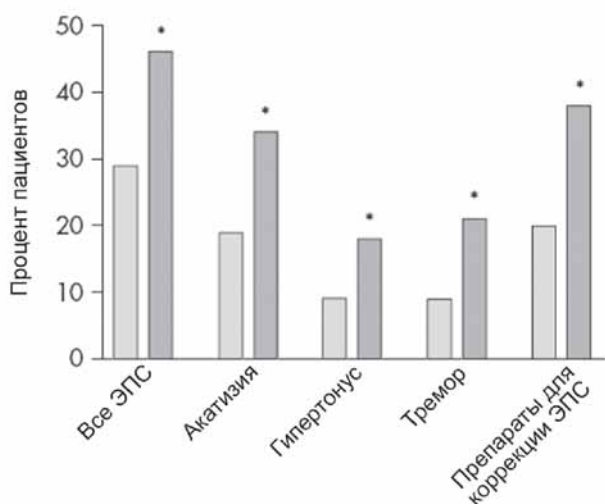


Рис. 5. Связанные с экстрапирамидными симптомами нежелательные явления и назначение корректоров экстрапирамидных симптомов в ходе терапии сертиндолом и галоперидолом в 12-месячном исследовании. ЭПС: □ – сертиндол 24 мг/сут ($n=141$); ■ – галоперидол 10 мг/сут ($n=141$). * – $p \leq 0,05$ в сравнении с галоперидолом. Приводится из статьи D.G.Daniel et al. (3) с разрешения авторов

чий от группы плацебо (от –0,4 до –0,6) и отражали статистически значимое превосходство сертиндола над галоперидолом (от +0,5 до +1,3; $p \leq 0,05$) (табл. 1) (4, 6). Сходные результаты были получены при использовании Шкалы BAS. Однако следует отметить одно исследование, в котором баллы Шкалы AIMS в группе сертиндола 8–20 мг/сут были достоверно выше, чем в группе плацебо (от –0,7 до –1,1 против +0,2; $p \leq 0,05$).

В сравнительном исследовании сертиндола и рисперидона (1) частота связанных с ЭПС нежелательных явлений в группе сертиндола была ниже, чем в группе рисперидона (19% против 28% соответственно), однако различия не достигали уровня статистической достоверности. Применение обоих антипсихотиков (сертиндола и рисперидона) сопровождалось улучшением показателей шкал SAS, BAS и AIMS для оценки двигательных нарушений без статистически достоверных различий между терапевтическими группами. В клинических исследованиях не обнаружено признаков зависимости от дозы показателей связанных с ЭПС нежелательных явлений и назначения корректоров ЭПС при терапии сертиндолом (26, 28), тогда как рисперидон и оланзапин характеризуются дозозависимыми уровнями этих показателей (8).

Более 1000 пациентов, участвовавших в рандомизированных, двойных-слепых исследованиях сертиндола, продолжили прием сертиндола в рамках двух дополнительных исследований открытой терапии (8, 15). Примерно 20% из них продолжали непрерывный прием сертиндола более 1 года. Медикаменты для коррекции ЭПС назначались лишь 10–12% больным, продолжавшим терапию сертиндолом до 2-х лет, что соответствует уровню, ранее установленному для плацебо. В этих двух дополнительных исследованиях не было зафиксировано ни одного случая регистрации ЭПС в качестве нежелательного явления, а уровни некомплайентности, которая обычно тесно связана с ЭПС, были достаточно низкими (5,5–8,2%).

На основании сопоставимых с плацебо уровнем острых ЭПС при терапии сертиндолом можно предположить низкую вероятность развития поздней дискинезии. Это было подтверждено низкими уровнями отставленной дискинезии в клинических исследованиях (8). Более того, в соответствии с недавно опубликованными данными наблюдения 4-х пациентов с поздними двигательными эффектами, такими как отставленная дискинезия, дистония и акатизия на фоне терапии типичными антипсихотиками, замена на сертиндол сопровождалась уменьшением психотических симптомов и редукцией нежелательных моторных эффектов у 3-х больных. Столь благоприятные результаты определяют целесообразность дальнейших исследований на больших выборках больных шизофренией с отставленны-

ми двигательными побочными эффектами антипсихотиков.

Другие нежелательные явления

Частые нежелательные явления. База данных по безопасности содержит информацию о примерно 2500 пациентах, получавших сертиндол в рамках клинических исследований (табл. 2) (9). Как и следовало ожидать, результаты оценки безопасности в отдельных клинических исследованиях сопоставимы с показателями, полученными при анализе общей базы данных по безопасности. В результате анализа общей базы данных установлено, что у 89% больных регистрировалось минимум одно связанное с терапией нежелательное явление, чаще всего – головная боль (33,8% больных), инсомния (31,3%), ринит (то есть заложенность носа; 28,5%) и нарушение эякуляции (у мужчин; 21,8%).

Несмотря на высокую частоту отдельных нежелательных явлений, преждевременная отмена терапии сертиндолом требовалась лишь в единичных случаях (<0,4%). Однако 3,2% пациентов мужского пола преждевременно прекратили прием сертиндола из-за нарушений эякуляции (сниженный объем эякулята). Сравнительно высокая частота снижения объема эякулята при терапии сертиндолом связана с антагонизмом препарата в отношении α_1 -адренорецепторов и, вероятно, с антагонизмом в отношении 5-гидрокситриптамина₂ рецепторов. Но в отличие от тиоридазина и хлорпромазина, также обладающих антагонистическими свойствами в отношении α_1 -адренорецепторов, сертиндол не вызывает ретроградной эякуляции.

Производители сертиндола рекомендуют начинать терапию с дозы 4 мг/сут, а затем постепенно повышать дозу по 4 мг каждые 4–5 дней до достижения оптимальной терапевтической дозы в рекомендуемом интервале терапевтических доз 12–20 мг/сут. При более быстром наращивании дозы возрастает риск ортостатической гипотензии, связанной с α_1 -адренергической блокадой.

Менее частые нежелательные явления. Сертиндол может вызывать некоторую прибавку в весе, однако увеличение веса квалифицируется как клинически значимое лишь у единичных пациентов (2–3%), средняя суммарная прибавка в весе обычно небольшая (примерно 2–4,5 кг) (7, 8, 26, 28). Связанная с сертиндолом прибавка в весе обнаруживает слабую тенденцию к преобладанию в первые недели терапии и обычно выражена значительно меньше, чем увеличение веса при терапии другими атипичными антипсихотиками, такими как клозапин и оланзапин (8). В некоторых кратковременных исследованиях на фоне терапии сертиндолом отмечалось малое повышение плазменных концентраций пролактина, холестерина, триглицеридов и глюкозы, однако в большинстве случаев эти изменения не достигали уровня кли-

нически значимых (8, 21, 26). Даже в высоких дозах сертиндол не вызывает седации и, вследствие слабого аффинитета к мускариновым рецепторам, связанных с антихолинергическими эффектами нарушений когнитивных функций (8).

Увеличение интервала QTc разной длительности наблюдается при терапии различными типичными и атипичными антипсихотиками на фоне стабильных плазменных концентраций этих препаратов при их назначении в клинически эффективных дозах (5). В одном из исследований (9) показано, что увеличение интервала QTc достигает 30 мсек при терапии тиоридазином, 16 мсек – зипразидоном, 7 мсек – галоперидолом, 6 мсек – кветиапином, 4 мсек – рисперидоном и 2 мсек – оланзапином. По данным кратковременных клинических исследований сертиндол в терапевтических дозах редко (0,02%) вызывает удлинение интервала QTc до ≥ 500 мсек, причем ни в одном из этих случаев не наблюдалось развития torsades de pointes (3, 8, 28). Связанное с сертиндолом увеличение интервала QTc зависит от дозы. В кратковременных и длительных клинических исследованиях удлинение интервала QTc до ≥ 500 мсек не отмечалось ни у одного больного, принимавшего галоперидол 10 мг/сут, и у 5–8% пациентов, получавших сертиндол в дозе 24 мг/сут, но без признаков развития torsade de pointes (3, 8). Установлено, что применение сертиндола не сопряжено с риском развития угрожающих жизни аритмий в связи с увеличением интервала QTc. По-видимому, для развития таких серьезных желудочковых аритмий, как torsade de pointes, требуется сочетание увеличения интервала QTc с определенными дополнительными факторами, которые не связаны с механизмом действия сердолекта (4, 10).

Таблица 2

Связанные с терапией нежелательные явления (СТНЯ), выявленные у >10% пациентов, получавших сертиндол: база данных по безопасности – 2454 пациента, получавших сертиндол в клинических исследованиях (21)

СТНЯ (термин COSTART)	Частота (% пациентов)	Частота отмены терапии (% пациентов)
Головная боль	33,8	0,2
Инсомния	31,3	0,2
Ринит (заложенность носа)	28,5	0,1
Нарушение эякуляции (у мужчин)	21,8	3,2
Сонливость	18,1	0,4
Инфекция	16,8	0,1
Головокружение	14,8	0,3
Астения	14,6	0,3
Диспепсия	13,7	0,1
Запор	13,2	0,1
Миалгия	12,0	0,0
Сухость во рту	11,9	0,1
Тошнота	11,0	0,1
Депрессия	10,5	0,4

Примечания: COSTART – кодирующие символы для синонимов терминологических обозначений нежелательных явлений.

Уровни смертности

По любым причинам. В результате масштабного анализа данных постмаркетинговых исследований, выполненного на материале более 10 000 пациентов, показано, что применение сертиндола в естественных условиях клинической практики сопровождается низким уровнем смертности (18, 19, 25). В рамках большого Европейского исследования безопасности и применения (ESES; European Safety and Exposure Survey) проводилась ретроспективная оценка 8 608 больных, получавших терапию сертиндолом в странах Европы в естественных условиях клинической практики. По данным исследования ESES, опубликованным J.Peuskens с соавт. (19) уровень смертности по любым причинам при терапии сертиндолом составил 0,92 на 100 пациентов-лет приема (ПЛП) – этот показатель значительно ниже показателей, полученных в предыдущих клинических исследованиях, на основании которых проводилась регистрация препарата (1,52 на 100 ПЛП). Кривые функции шансов для всех случаев смерти в течение 1 года приема сертиндола отражают стабильный уровень смертности за рассматриваемый период. Единственным достоверным фактором повышения уровня смертности был возраст пациентов ($p < 0,01$). По данным оценки когорты из 2 019 бельгийских и голландских пациентов из выборки ESES скорректированный показатель смертности по любым причинам во время терапии сертиндолом (970 ПЛП) был на 69% ниже в сравнении с периодом после отмены этого препарата (1546,8 ПЛП).

По результатам ретроспективной оценки в рамках программы независимого мониторинга врачебных назначений в Великобритании у пациентов, которым назначался сертиндол, уровень смертности был таким же, как у пациентов, которым назначался рисперидон или оланзапин (2, 27). Эти данные согласуются с показателями смертности, полученными при анализе объединенной базы данных клинических исследований – уровень смертности по любым причинам был наименьшим у больных, получавших сертиндол (рис. 6) (13).

Сердечно-сосудистая патология. Результаты анализа постмаркетинговых данных также свидетельствуют, что применение сертиндола в естественных условиях клинической практики сопряжено с низким риском смертности в связи с сердечно-сосудистой патологией (18, 19, 25). J.Peuskens с соавт. (19) сообщают, что в их масштабном исследовании показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов, получавших сертиндол в условиях клинической практики в странах Европы, составил 0,35 на 100 ПЛП. По данным ретроспективной оценки когорты из 2019 бельгийских и голландских пациентов из выборки ESES скорректированный относительный риск сердечно-сосудистой смертности во время тера-

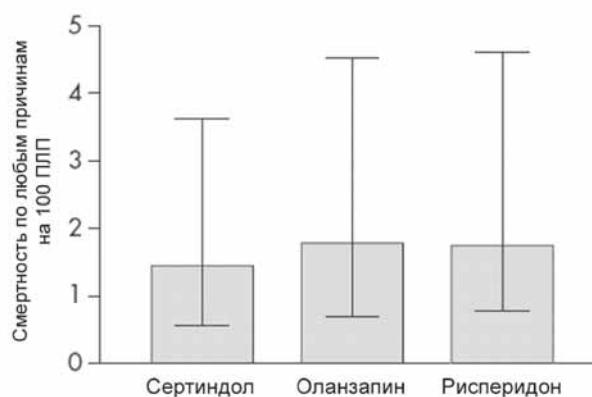


Рис. 6. Уровни смертности по любым причинам на 100 пациентов-лет приема по результатам объединенных баз данных клинических исследований сертиндола, оланзапина и рисперидона, представленных в административные органы (среднее и 95% доверительный интервал). ПЛП – пациентов-лет применения. Приводится из статьи S.Kasper et al. (13) с разрешения авторов

пии сертиндолом был на 30% ниже, чем в периоде после отмены этого препарата (24).

Суицид. Самоубийство является одной из главных причин смерти больных шизофренией: показатели смертности вследствие суицида в этой популяции достигают 9–13% (17). Считается, что для эффективной профилактики суицида у пациентов с шизофренией требуется улучшение по всем аспектам функционирования, которое зависит от редукции психотических симптомов, когнитивных нарушений и депрессивных расстройств, а также улучшения трудовой и социальной активности (17). Атипичные антипсихотики различаются по эффективности снижения суицидального риска (16).

Наряду с низким уровнем смертности по любым причинам J.Peuskens с соавт. (19) сообщают о низких показателях самоубийства при терапии сертиндолом в естественных условиях клинической практики – 0,21 на 100 ПЛП. Эти значения даже ниже, чем показатели самоубийства у пациентов, получавших сертиндол в рамках клинических исследований – 0,37 на 100 ПЛП. Более того, по данным ретроспективной оценки когорты бельгийских и голландских пациентов из выборки ESES скорректированный относительный риск самоубийства во время терапии сертиндолом был на 87% ниже, чем в периоде после отмены этого препарата (25). Установленный в клинических исследованиях уровень смертности вследствие самоубийства при терапии сертиндолом 0,37 на 100 ПЛП оказался ниже, чем уровни смертности вследствие самоубийства при терапии оланзапином (0,89 на 100 ПЛП) и рисперидоном (1,17 на 100 ПЛП) (21).

Обсуждение и заключение

В контролируемых клинических исследованиях показано, что сертиндол эффективно воздействует

на позитивные и негативные симптомы шизофрении, не вызывая при этом тягостных для пациентов ЭПС, которые характерны для типичных антипсихотиков. Сертиндол не вызывает седативного эффекта и не нарушает когнитивные функции, а напротив, улучшает когнитивные способности больных шизофренией. Благодаря этим свойствам сертиндол способен помочь пациентам вести нормальный образ жизни. Сертиндол вызывает некоторое увеличение веса, однако прибавка в весе при терапии сертиндолом выражена меньше, чем при использовании других атипичных антипсихотиков. В целом сертиндол обладает благоприятным клиническим профилем, который определяет высокую вероятность удовлетворительного уровня комплайентности пациентов при терапии этим препаратом и, следовательно, снижения частоты обострений, повторных госпитализаций и самоубийств, а также улучшение качества жизни больных шизофренией.

На ранних этапах клинической разработки сертиндола были получены данные о том, что препарат вызывает увеличение интервала QTc, в связи с чем в официальные инструкции по применению сертиндола включены соответствующие предосте-

реждения, противопоказания и процедуры наблюдения за пациентом. На сегодня благодаря большому объему постмаркетинговых данных очевидно, что увеличение интервала QTc при терапии сертиндолом не связано с повышенным риском смертности. Применение сертиндола сопряжено с таким же или даже более низким уровнем смертности в сравнении с другими атипичными антипсихотиками. Интервал QTc может увеличиваться при терапии многими антипсихотиками, поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении антипсихотиков больным с сердечно-сосудистой патологией.

Таким образом, сертиндол – безопасный антипсихотик с широким спектром клинической эффективности и хорошей переносимостью, который является ценным дополнением к арсеналу психотропных средств класса атипичных антипсихотиков. В естественных условиях клинической практики врачи и пациенты выражают глубокое удовлетворение результатами лечения сертиндолом. Сертиндол заслуживает дальнейшей разработки для определения соответствующего ему места в программах терапии больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azorin J.-M., 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.
2. 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, 18–21 August, 2002.
3. Daniel D.G., Wozniak P.J., Mack R.J. et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1998. – Vol. 34. – P. 61–69.
4. Eckardt L., Breithardt G., Haverkamp W. Electrophysiologic characterisation 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. – Vol. 300. – P. 64–71.
5. Glassman A.H., Bigger J.T.Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1774–1782.
6. Hale A. Sertindole: a clinical efficacy profile // *Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S21–S26.
7. Hale A., Azorin J.-M., Kasper S. et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 4. – P. 55–62.
8. Hale A.S. A review of the safety and tolerability of sertindole // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. S65–S70.
9. Harrigan E.P., Miceli J.J., Anziano R. et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 62–69.
10. Haverkamp W., Eckhardt L., Matz J. et al. Sertindole: cardiac electrophysiological profile // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S11–S20.
11. Hyttel J., Neilsen J.B., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT₂, D₂ and alpha one receptors // *J. Neural Transm.* – 1992. – Vol. 89. – P. 61–69.
12. Kasper S. How much do novel antipsychotics benefit the patients? // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. S71–S77.
13. Kasper S., Quiner S., Pezawas L. A review of the benefit-risk profile of sertindole // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 1998. – Vol. 2, Suppl. 2. – P. S59–S64.
14. 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, 20–24 September, 2003.
15. Lundbeck. data on file.
16. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 82–91.
17. Meltzer H.Y., Baldessarini R.J. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1122–1129.
18. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S3–S9.
19. Peuskens J., Moore N., Azorin J. et al. Sertindole European Safety and Exposure Survey: a retrospective study of 8,608 patients in Europe. Poster presented at ICPE, Edinburgh, 18–21 August, 2002.
20. Sanchez C., Arnt J., Dragsted N. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound // *Drug Dev. Res.* – 1992. – Vol. 22. – P. 239–250.
21. Serdolect® (sertindole) monograph. Available at URL <http://www.serdolect.com> Accessed 13 November 2003.
22. Skarsfeldt T. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment // *Synapse.* – 1992. – Vol. 10. – P. 25–33.
23. Steinert T., Hauger B., Eckhardt J. et al. Clinical observations of sertindole in 53 consecutive cases // *Psychopharmakotherapie.* – 2003. – Vol. 10. – P. 62–65.
24. Sturkenboom M.C.J.M., Picelli G., Moore N. Mortality during use of sertindole and other antipsychotics in the Netherlands and Belgium // *Pharmacoepidemiol. Drug Safety.* – 2001. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. S116.
25. Toumi M., Anquier P., Francois C. The safety and tolerability of sertindole in a patient name use programme. Poster presented at ICPE, Edinburgh, 18–21 August, 2002.
26. van Kammen D.P., McEvoy J.P., Targum S.D. et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl.)* – 1996. – Vol. 124. – P. 168–175.
27. Wilton L.V., El H., Pickering R.M. et al. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine // *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* – 2001. – Vol. 15. – P. 120–126.
28. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 782–791.