

СЕРТИНДОЛ. ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ. Часть 2*

Д. Мердок, Дж. М. Китинг
Окленд, Новая Зеландия

Профиль безопасности сертиндола описан в статьях, посвященных результатам нескольких клинических испытаний (1, 3, 11, 14, 33, 37) в двух мета-анализах (19, 20) и ряде других обзоров (15, 17, 23, 26). Кроме того, эти данные приводятся в некоторых эпидемиологических исследованиях (2, 16, 27, 30, 31, 34) и одном обзоре эпидемиологических данных (32).

Общая переносимость

Клинические испытания. В целом, больными шизофренией препарат переносился хорошо. База данных по безопасности сертиндола включает в себя примерно 2 500 наблюдений (1, 11, 26, 37). В 89% случаев пациенты жаловались, по крайней мере, на одно побочное действие, но в целом количество отказавшихся от лечения было небольшим ($\leq 0,4\%$ для каждого вида побочных действий), за исключением 3,2% мужчин, прекративших прием препарата вследствие снижения объема эякулята (26). По данным мета-анализа, количество отказов от лечения у пациентов, получавших сертиндол, другие атипичные антипсихотики или галоперидол, статистически не отличалось от плацебо (19). Серьезные побочные эффекты отмечались у 5–7% пациентов (11, 14). В одном клиническом испытании исследователи сочли, что наиболее серьезные побочные действия не были связаны с проводимым лечением (14).

Чаще всего отмечались головная боль, бессонница, риниты и нарушение эякуляции (таблица) (26). Ортостатическая гипотензия в основном регистрировалась в период титрации и была дозозависимой (11): она значительно чаще наблюдалась при суточной дозировке в 24 мг, чем при 8 мг/сут (13% vs. 5%; $p=0,05$). В одном из исследований было выявлено, что нарушения эякуляции также были дозозависимыми (33). Только заложенность носа, тошнота, чувство жара, снижение объема эякуляции

случались с достоверно большей частотой ($p \leq 0,05$) по сравнению с плацебо.

Сертиндол в дозе 8–20 мг/сут (3, 11) характеризовался меньшим уровнем возникновения побочных эффектов, чем галоперидол в дозировке 10 мг/сут (59–68% vs 80%; $p=0,05$) (11), хотя существенной разницы между сертиндолом 24 мг/сут и галоперидолом 10 мг/сут зарегистрировано не было.

В других сравнительных исследованиях виды и частота возникновения побочных эффектов препаратов была примерно одинаковой для пациентов получавших как сертиндол, так и рисперидон, за исключением одного исследования (1), в котором отмечалась достоверно более значительная частота возникновения нарушений эякуляции в группе сертиндола (19% vs 3%; $p \leq 0,05$).

Среднее увеличение массы тела было более значительным у пациентов, получавших сертиндол 20 мг/сут, чем у получавших плацебо (3,3 vs 0,8 кг; $p < 0,05$) (33). Однако, существенных различий между группой сертиндола и рисперидона зарегистрировано не было (2,1–3,9 кг vs 1,5–2,4 кг) (36).

Побочные эффекты, возникавшие у более чем 10% пациентов, получавших сертиндол

Побочные эффекты	Пациенты (%)
Любые побочные действия	89,0
Головная боль	33,8
Бессонница	31,3
Ринит	28,5
Нарушения эякуляции (мужчины)	21,8
Сонливость	18,1
Инфекции	16,8
Головокружение	14,8
Астения	14,6
Диспепсия	13,7
Запоры	13,2
Миалгия	12,0
Сухость во рту	11,9
Тошнота	11,0
Депрессия	10,5

Примечания: данные клинических испытаний с участием 2 454 пациентов (26).

* Расширенный реферат обзора, опубликованного в CNS Drugs. – 2006. – Vol. 20, N 3, предоставлен для публикации компанией Лундбек (1 часть опубликована в предыдущем номере журнала).

Обзор данных, включающих пациентов, получавших лечение сертиндолом ($n=2\ 465$), оланзапином ($n=2\ 500$) или рисперидоном ($n=2\ 322$) выявил низкий риск развития судорожных приступов во всех группах. Сообщений о проявлении злокачественного нейролептического синдрома при применении сертиндола было лишь несколько (15).

Сертиндол не вызывал седацию (поскольку имеет очень малое сродство к гистаминовым H_1 -рецепторам) и антихолинергически обусловленные когнитивные расстройства (так как не имеет сродства к мускариновым холинорецепторам) (17, 26).

Сертиндол не вызывал увеличения количества пролактина в плазме выше средних величин, но в одном клиническом испытании описано повышение холестерина плазмы крови ($p<0,05$ vs плацебо) (33). Хотя в одном из исследований у 12,5% пациентов, получавших сертиндол, заметно увеличилось содержание триглицеридов в крови (14) и примерно 1–2% пациентов отказались от сертиндола из-за лейкопении, увеличения АЛТ или глюкозы в крови (3, 37), в целом, при применении препарата не выявилось клинически значимых изменений лабораторных показателей (1, 11, 14). Так, только у 4% пациентов было зарегистрировано клинически значимое увеличение глюкозы в крови до показателей ≥ 175 мг/дл (17).

Обзор программы клинических испытаний сертиндола ($n=3\ 031$) сообщает об общей смертности при применении сертиндола равной 1,52 на 100 PYE*, что сопоставимо с данными литературы по оланзапину – 1,87 на 100 PYE и рисперидону – 1,86 на 100 PYE ($n=2\ 461$, $n=2\ 322$). Количество суицидов при использовании сертиндола в 0,37 на 100 PYE также сходно с данными по оланзапину – 0,89 на 100 PYE и по рисполепту – 1,17 на 100 PYE (8).

Эпидемиологические данные (постмаркетинговые исследования). По данным обзора (32) эпидемиологических исследований, включавших в себя 13 000 пациентов (2, 16, 27, 30, 31, 34), в среднем смертность среди пациентов, получавших сертиндол, была низкой и сравнимой со смертностью у пациентов, получавших другие антипсихотики. Общая смертность в течении терапии сертиндолом варьировала от 0,48 до 2,34 на 100 PYE. Эти же показатели для оланзапина, рисперидона и двух препаратов вместе составили, соответственно: 3,34, 4,97 и 1,60 на 100 PYE (32).

Эпидемиологические исследования сертиндола сообщают об уровне суицидов равному 0,12–0,73 на 100 PYE (16, 27, 30), что схоже с данными клинических испытаний (8). Интересно, что по данным исследования ERASMUS (30) относительный риск смертности от суицида был на 83% ниже на протяжении терапии сертиндолом, чем после замены сертиндола на другой антипсихотик.

* PYE (patient-years of exposure) – пациенто-год приема препарата. Обычно приводится в виде показателя, рассчитанного на 100 PYE.

Исследование EPOS (Европейское постмаркетинговое исследование сердолекта) (16) сообщает, что 650 из 1 050 (62%) пациентов, получавших сертиндол в течение первых 4-х недель исследования, жаловались на хотя бы одно побочное действие, но с течением времени частота возникновения нежелательных эффектов снижалась. Исключение составили алиментарные и метаболические нарушения, которые несколько усиливались через 4 недели. Следующие, не связанные с экстрапирамидными расстройствами, побочные эффекты встречались чаще чем в 5% случаев: нарушение эякуляции (7%), увеличение массы тела (6%), риниты (6%), головная боль (5%) (16). В широких ретроспективных исследованиях по безопасности применения в Европе наиболее часто сообщалось о таких серьезных, но не фатальных побочных эффектах как: суицидальные попытки (0,47 на 100 PYE), удлинение интервала QTc (0,26 на 100 PYE), передозировка (0,18 на 100 PYE), судороги (0,10 на 100 PYE) и аритмии (0,07 на 100 PYE).

Кардиоваскулярная безопасность

Данные клинических испытаний. Обобщенные данные клинических испытаний пациентов, получавших сертиндол ($n=3\ 031$), оланзапин ($n=2\ 461$) или рисперидон ($n=2\ 322$) показывают приблизительно одинаковые данные по сердечной смертности (0,31, 0,53, 0,23 на 100 PYE, соответственно). Удлинение интервала QTc было зарегистрировано у 3–5% пациентов, получавших сертиндол, при этом у 2% интервал QTc составил >500 мсек. По данным анализа более чем 13 000 ЭКГ, записанных у 2 194 пациентов, получавших сертиндол, имело место некоторое удлинение интервала QTc на 21 мсек по сравнению с исходными значениями, которое, похоже, является дозозависимым. Случаев желудочковых аритмий или тахиаритмий типа мерцания-трепетания желудочков выявлено не было (17, 23).

Исследование сгруппированных данных (8), полученных в ESES (27), выявили, что гипертензия или расстройства сердечно-сосудистой системы, сопровождаемые сахарным диабетом или метаболическими расстройствами, являются основными предикторами сердечной смерти (вероятность исхода 21,4; $p<0,001$) при приеме сертиндола; эти данные схожи с данными по популяции в целом. Ни дозировка сертиндола, ни длительность терапии по данным исследований, на риск смертельного исхода не влияли.

У 6 из 462 пациентов, получавших сертиндол, было зарегистрировано удлинение интервала QTc на сроках от 2 дня до более чем 8 месяцев терапии (11). Однако 5 из 6 пациентов также принимали другие антипсихотики, оказывающие влияние на интервал QTc (хлорпромазин, галоперидол и/или проциклидин) (34). Более того, в исследовании безопасности сертиндола, сообщается о частоте встречаемости удлинений интервала QTc равной 1,07 на 100 PYE (31). Пролонгация QTc не проявлялась клинически и случаев мерцаний-трепетаний

желудочков зарегистрировано не было (31). Также не сообщалось о возникновении желудочковых тахикардий в исследовании EPOS (16).

Экстрапирамидная симптоматика. Переносимость сертиндола, связанная с экстрапирамидными расстройствами при лечении шизофрении, подвергалась исследованию в краткосрочных клинических испытаниях длительностью ≈ 6 –12 недель (1, 11, 14, 33), а также в клиническом испытании длительностью 1 год (35).

Способность сертиндола вызывать экстрапирамидные расстройства оценивается как низкая, сопоставимая с плацебо (33, 37). Галоперидол в дозе 4–16 мг/сут провоцировал значительно более частое возникновение экстрапирамидной симптоматики, чем сертиндол в суточной дозировке 12–24 мг (3, 11, 37). В клиническом испытании длительностью 1 год сертиндол в дозе 24 мг/сут по сравнению с галоперидолом 10 мг/сут достоверно ($p < 0,05$) реже вызывал акатизию (14% vs 24%), гипертонус (9% vs 18%), тремор (9% vs 21%) (3). В 8-недельном исследовании отдельные экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались при терапии сертиндолом, но они встречались значительно реже, чем при лечении галоперидолом (11). В одном сравнительном исследовании не было зарегистрировано статистически значимых различий между возникновением экстрапирамидных расстройств в группе сертиндола и в группе рисперидона (19% vs 28%) (1), в то время как в другом различия были достоверными (20,8% vs 36,2%; $p < 0,05$).

Частота применения корректоров при лечении сертиндолом была сопоставимой с плацебо (33, 37) и существенно ниже, чем при лечении галоперидолом (3, 11, 33). Сертиндол не оказывал дозозависимого действия ни с точки зрения частоты возникновения экстрапирамидной симптоматики, ни частоты применения корректоров (33, 37). Более 1 000 пациентов продолжали получать сертиндол в рамках неслепых исследований по завершении двойных слепых рандомизированных клинических испытаний. Корректоры экстрапирамидных расстройств применялись у 10–12% пациентов, длительно (до 2 лет) получавших сертиндол (26).

Изменения от исходного уровня по шкалам, оценивающим двигательную сферу, у пациентов, получавших сертиндол или плацебо, в целом, были сходными, тем не менее, сертиндол 12 или 20 мг/сут уменьшал показатели шкал AIMS и BARS в значительно большей степени, чем плацебо (33, 37). Отмечалось также значительное улучшение от исходного уровня по сравнению с галоперидолом по шкалам AIMS, BARS, SAS (37). Существенных различий средних показателей между сертиндолом и рисперидоном зафиксировано не было (1, 14).

Мета-анализ (19) данных для средних дозировок сертиндола в одном исследовании (37) подтвердил меньшую необходимость в корректорах экстрапирамидных расстройств при лечении сертиндолом, чем при лечении галоперидолом ($p < 0,05$). Другой

мета-анализ (20), хотя и использовавший данные только двух клинических испытаний (3, 11), показал, что в исследовании с максимальными дозировками сертиндола (24 мг/сут), по сравнению с галоперидолом, был существенно ниже риск возникновения акатизии, гипертонуса и тремора.

Фармакоэкономические аспекты

Данные фармакоэкономических исследований касательно применения сертиндола для лечения шизофрении были изложены в двух постерных докладах (5, 18). Согласно исследованию, в котором проводился анализ с использованием модели Маркова (18), в течение 10-летнего периода сертиндол демонстрировал большую эффективность и меньшие затраты, чем галоперидол и оланзапин. Контрольный анализ с учетом переносимости, количества обострений, выпадений из исследований, комплаентности подтвердил эти данные. Исследование проводилось с использованием ценовых и затратных показателей в Соединенном Королевстве, Германии и Франции. По сравнению с галоперидолом, за один год лечения шизофрении в амбулаторных условиях сертиндол обошелся дешевле.

Согласно результатам открытого ретроспективного исследования, сертиндол может снизить затраты на лечение шизофрении у амбулаторного контингента (5).

Дозировки и назначение

Сертиндол показан больным шизофренией, которые плохо переносили хотя бы один антипсихотический препарат в прошлом. Начальная рекомендованная дозировка составляет 4 мг/сут вне зависимости от приема пищи. Повышение дозировки осуществляется постепенно, на 4 мг каждые 4–5 дней до средней терапевтической дозировки 12–20 мг/сут однократно. В особых случаях возможно применение дозы в 24 мг/сут (9).

До назначения сертиндола и во время приема препарата следует отслеживать показатели ЭКГ (9). Противопоказаниями к применению сертиндола являются клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмия, брадикардия, ИБС или гипертрофия сердечной мышцы. Сертиндол также противопоказан пациентам с врожденным синдромом QT или отягощенной в этом отношении наследственностью, а также пациентам с приобретенной пролонгацией интервала QT. Одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (например, эритромицин, хинидин, терфенадин) также противопоказан.

Место сертиндола в терапии шизофрении

Перед тем как обсуждать место сертиндола в терапии шизофрении, нужно подчеркнуть, что при его применении смертность от заболеваний сердца не превышает данного показателя при использовании какого-либо другого антипсихотического препарата. Известно, что большинство как традицион-

ных, так и атипичных антипсихотиков в той или иной степени влияют на интервал QT, и на данный момент сертиндол является наиболее изученным препаратом в этом отношении (21). Удлинение интервала QT увеличивает риск возникновения серьезных желудочковых аритмий, таких как мерцание-трепетание; клинически значимый порог составляет 500 мсек или удлинение QT более чем на 60 мсек (6). Однако, скорее всего одного только удлинения QT недостаточно для возникновения мерцания-трепетания (21). Несмотря на то, что в ходе клинических испытаний у пациентов, получавших сертиндол, пролонгация QTc имела место, она не является предвестником возникновения аритмий или сердечной смерти (23). В доклинических исследованиях высказывается предположение, что сертиндол обладает некими контр-регулирующими возможностями в отношении развития аритмий (12). Хотя данные доклинических исследований должны экстраполироваться на популяцию пациентов с большой осторожностью, эти данные подтверждены результатами клинических и обширных эпидемиологических исследований, в которых не сообщалось о случаях развития аритмий или мерцаний-трепетаний желудочков у пациентов без какой-либо сердечно-сосудистой патологии, получавших терапевтические дозировки сертиндола. Показано, что сертиндол связан с сердечной или общей смертностью не более чем другие антипсихотические препараты. Для того чтобы избежать возникновения желудочковых аритмий (которые могут быть потенцированы сопутствующей терапией, предрасположенностью и другими факторами риска удлинения QT), сертиндол должен назначаться в соответствии с рекомендациями по применению и использованию (12).

По имеющимся данным, в терапевтических дозировках сертиндол значительно превосходит плацебо в терапии шизофрении. Кроме того, сертиндол, по крайней мере, настолько же эффективен, как и галоперидол, но в отличие от галоперидола, оказывает влияние на негативную симптоматику. С клинической точки зрения, важно установить влияет ли сертиндол на первичную негативную симптоматику или только на вторичную (вследствие, например, депрессии, лекарственного паркинсонизма, дисфории) (37). Эффективность сертиндола оказалась сходной с рисперидоном в отношении как поддающихся лечению, так и резистентных форм шизофрении. Однако, требуется больше сравнительных данных в отношении сертиндола и других атипичных антипсихотиков, в особенности новых, таких как арипипразол.

В целом, сертиндол хорошо переносится; наиболее часто встречаемыми побочными действиями являются: головная боль, бессонница, риниты, нарушение эякуляции (уменьшение объема эякулята) (26). Считается, что нарушение эякуляции является следствием блокады α_1 -адренорецепторов; это побочное действие со временем нивелируется при-

мерно у 15% пациентов и не оказывает влияния на либидо, эректильную функцию или на способность достигать оргазм (1, 3, 33). Более того, объем эякуляции возвращается к исходному после прекращения приема препарата (11). Также следует отметить, что половая дисфункция часто встречается и при лечении другими антипсихотиками, но на это не всегда жалуются (3, 15). В отличие от традиционных нейролептиков, таких как хлорпромазин и тизоридазин, которые также оказывают блокирующее действие на α_1 -адренорецепторы, сертиндол не вызывает ретроградную эякуляцию (26).

По-видимому, сертиндол не повышает уровень пролактина в крови выше пороговых значений, в то время как некоторые атипичные антипсихотики (к примеру, рисперидон) могут быть причиной умеренной гиперпролактинемии (15). Только у нескольких пациентов, получавших сертиндол, имело место повышение уровня сахара крови до клинически значимых величин. Сертиндол вызывает умеренную прибавку веса, хотя клинически значимое увеличение веса было зарегистрировано менее чем в 5% случаев (26). Сертиндол не вызывает седации или холинергически обусловленных когнитивных нарушений, что соответствует рецепторному профилю. В одном из исследований показано, что сертиндол улучшает когнитивное функционирование.

При применении сертиндола отмечается низкий уровень экстрапирамидных расстройств, что объясняется высокой селективностью в отношении D_2 -рецепторов в лимбической системе, а не в nigro-стриарной области. Малая частота встречаемости экстрапирамидной симптоматики при лечении сертинделом может предполагать низкий риск развития поздней дискинезии, но эти данные требуют дополнительных исследований (15).

С появлением атипичных антипсихотиков, традиционные стратегии терапии шизофрении уступили свои позиции, так в настоящее время перво-степенной задачей является не только устранение психотической симптоматики. Задачи современного лечения включают в себя улучшение когнитивной сферы, социального функционирования и качества жизни, что влияет и на негативную симптоматику (10).

Терапевтические пособия рекомендуют атипичные антипсихотики в качестве препаратов выбора при лечении острых приступов шизофрении, особенно у пациентов с первыми эпизодами болезни (7, 24). Более того, стратегии ведения больного должны включать в себя комплексную систему помощи с адекватной фармакотерапией и психосоциальными вмешательствами (24).

У некоторых больных шизофренией отмечается резидуальная или рефрактерная симптоматика, несмотря на лечение атипичными антипсихотиками (4, 13). Кроме того, хотя атипичные антипсихотики превосходят традиционные по некоторым показателям, как то экстрапирамидные расстройства, новым препаратам также свойственен ряд неприят-

ных побочных эффектов (22). Например, для оланзапина и клозапина характерна прибавка массы тела (15), с ними также связывают риск возникновения сахарного диабета.

Сертиндол одобрен к применению у пациентов, плохо переносящих, как минимум, один другой антипсихотик (9). У него удобная кратность назначения (1 раз в сутки), и он продемонстрировал эффективность в отношении негативных расстройств и положительное влияние на когнитивные функции. Сертиндол редко вызывает экстрапирамидные расстройства или седацию и может способствовать лишь умеренной прибавке веса. Требуется больше информации в отношении использования сертиндола у пациентов со стойкой доминирующей негативной симптоматикой, у больных с первым психотическим эпизодом, а также при выраженности когнитивных расстройств, тревоги, депрессии и у лиц пожилого возраста (19, 25). Важно выяснить эффективность сертиндола при совместном назначении с потенцирующей целью с другими препаратами (на-

пример, с бензодиазепинами, литием) или у пациентов с различного рода зависимостями (7, 24). Судя по всему, сертиндол не увеличивает риск заболевания сахарным диабетом, хотя в этом отношении требуются дополнительные исследования (22). Сертиндол имеет фармакоэкономические преимущества при лечении больных шизофренией, но этот аспект также требует дополнительного изучения.

Данные постмаркетинговых исследований не указывают на увеличение смертности среди пациентов, принимающих сертиндол. Препарат, по крайней мере, настолько же эффективен как рисперидон и галоперидол при лечении шизофрении у пациентов-респондеров. Сертиндол действует на негативные расстройства и эффективен при лечении резистентной симптоматики. Препарат хорошо переносится и редко вызывает экстрапирамидные расстройства. Таким образом, сертиндол показан для лечения больных шизофренией, имея очевидные преимущества, может с успехом применяться в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azorin J.-M., Strub N., Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 49–56.
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 // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2002. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. S116.
3. Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J. et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1998. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 61–69.
4. Emsley R., Oosthuizen P. The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 26. – P. 141–163.
5. Ereshefsky L., Toumi M., Frangois C. Association of sertindole with reduction in healthcare resource use by patients with schizophrenia // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. – 2003, Mar 29–Apr 2, Colorado Springs (CO).
6. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products [online] // Available from URL: <http://www.emea.eu.int> [Accessed 2006 Jan 20].
7. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia (Pt 1): acute treatment of schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 6, Suppl. 3. – P. 132–191.
8. Fournier A., Zureik M., Francois C. Risk factors for death in schizophrenic patients: a nested case control study [poster] // 18th Int. Conference on Pharmacoepidemiol. – 2002 Aug 18–21, Edinburgh.
9. H. Lundbeck A/S. Sertindole: summary of product characteristics. – Copenhagen: H. Lundbeck A/S 2005 Sep.
10. Hale A. Sertindole: a clinical efficacy profile // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S21–26.
11. Hale A., Azorin J.-M., 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. Psychiatr. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 4. – P. 47–54.
12. Haverkamp W., Eckardt L., Matz J. Sertindole: cardiac electrophysiological profile // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S11–20.
13. Hellewell J.S.E. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 23. – P. 14–19.
14. Kane J., Potkin S., Buckley P. et al. Safety and efficacy of sertindole and risperidone in treatment resistant patients with schizophrenia (abstract and poster) // 10th Int. Congress on Schizophr. Res. – 2005. – Vol. 2–6, Savannah (GA).
15. Kasper S., Hale A., Azorin J.-M. et al. Benefit-risk evaluation of olanzapine, risperidone and sertindole in the treatment of schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999. – Vol. 249, Suppl. 2. – P. 1112–1114.
16. Kasper S., Moller H.-J., Hale A. The European Post-marketing Observational Serdolect (EPOS) study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment. – Copenhagen: H. Lundbeck A/S, 2006.
17. Kasper S., Toumi M. The clinical safety and tolerability profile of sertindole // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. S422.
18. Lancgon C., Launois R., von der Schulenburg M.G. Sertindole: cost and effectiveness assessment // 7th Int. Conference on Schizophr. Res. – 1999, Apr 17–21, Santa Fe (NM).
19. 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. – Vol. 4, Suppl. 3. – P. 551–568.
20. Lewis R., Bagnall A.-M., Leitner M. Sertindole for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 3, CD001715.
21. Lindstrom E., Farde L., Eberhard J. et al. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 615–629.
22. Lublin H., Eberhard J., Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 183–198.
23. Mack R., Driscoll R., Silber C. The long term cardiovascular safety of sertindole // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. S207.
24. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (online). Available from URL: <http://www.nice.org.uk> (Accessed 2005 Dec 5).
25. Olanzapine, sertindole and schizophrenia // *Drug Ther. Bull.* – 1997. – Vol. 35, Suppl. 11. – P. 81–83.
26. Perquin L., Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 19–30.
27. Peuskens J., Moore N., Azorin J.-M. et al. Sertindole safety and exposure: a retrospective study on 8,608 patients in Europe // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. – Colorado Springs (CO), 2003.
28. Pezawas L., Quiner S., Moertl D. et al. Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole: a drug surveillance // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. 4. – P. 207–214.
29. Raja M., Azzoni A. Naturalistic open study of sertindole in the treatment of patients with psychotic disorders // *Minerva Psychiatry.* – 2000. – Vol. 41, Suppl. 4. – P. 251–258.

30. Sturkenboom M.C.J.M., Picelli G., Moore N. Mortality during use of sertindole and other antipsychotics: a comparative cohort study // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. – 2003. – Vol. 2, Colorado Springs (CO).
31. Toumi M., Auquier P., Francois C. Sertindole safety and tolerability in a patient named use programme // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. – 2003. – Vol. 2, Colorado Springs (CO).
32. Toumi M., Mann R., Hall G. et al. Mortality associated with sertindole: review of epidemiological studies [abstract no.NR560 plus poster] // Am. Psychiatric Association, 2003 Annual Meeting; 2003 May 17–22; San Francisco (CA).
33. van Kammen D.P., McEvoy J.P., Targum S.D. et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // Psychopharmacol. (Berl.). – 1996. – Vol. 124, Suppl. 1–2. – P. 168–175.
34. Wilton L.V., Heeley E.L., 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, Suppl. 2. – P. 120–126.
35. Wong S.L., Cao G., Mack R.J. et al. Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects // Clin. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 62, Suppl. 2. – P. 157–164.
36. Wong S.L., Granneman G.R. Modeling of sertindole pharmacokinetic disposition in healthy volunteers in short term dose escalation studies // J. Pharm. Sci. – 1998. – Vol. 87, Suppl. 12. – P. 1629–1631.
37. 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, Suppl. 6. – P. 782–791.