

Sertindool – kliinilise efektiivsuse ja ohutuse profiil

Peeter Jaanson – OÜ Jaanson Psühhiaatriakeskus

skisofreenia, sertindool, efektiivsus, ohutus, elukvaliteet

Sertindool on efektiivne atüüpiline antipsühhootikum, mis selektiivselt blokeerib limbilises piirkonnas asuvaid D₂-retseptoreid. Sertindool on vähemalt niisama efektiivne kui haloperidool ja risperidoon skisofreenia positiivsete sümptomite ravis ning on efektiivsem kui risperidoon ja haloperidool skisofreenia negatiivsete sümptomite ravis. Kliinilistes uuringutes sertindoolravi saanud patsientidel oli ekstrapüramidaalsümptomite esinemissagedus sarnane platseebot saanud patsientidega. Sertindool ei põhjusta sedatsiooni, prolaktiinitaseme tõusu ja antikolinergilisi kõrvaltoimeid. 3–5%-l patsientidest on kliinilistes uuringutes esinenud QTc-intervalli pikenemist. Kliinilistes uuringutes on leitud patsientide elukvaliteedi märgatavat paranemist, mis koos patsiente säästvate kõrvaltoimete profiiliga parandab oluliselt ravisoostumust pikaajalise toetusravi korral ning viib ägenemiste ja hospitaliseerimiste arvu vähenemiseni.

1950. aastatel töötati välja ja võeti kasutusele esimesed antipsühhootilised ravimid, mida tänapäeval tuntakse tüüpiliste ehk esimese põlvkonna antipsühhootikumidena (EPAP): haloperidool, kloorpromasiin, perfenasiin jpt. EPAP on efektiivsed psühhooosi positiivsete sümptomite (luulomõtted, hallutsinatsioonid, agiteeritus jt) leevendamisel, kuid nende kasutamist piiravad mitmed, peamiselt ekstrapüramidaalsündroomina (EPS) ilmnevad soovimatud kõrvaltoimed. Seepärast on välja töötatud ja kasutusele võetud mitmed uuemad antipsühhootikumid, mida koondab ühisnimetus atüüpilised ehk teise põlvkonna antipsühhootikumid (TPAP). TPAP eelisteks on väiksem ekstrapüramidaaltrakti kõrvaltoimete risk, võimalik soodsam toime skisofreenia negatiivsetele sümptomitele (emotsionaalne tuimenemine, passiivsus, anhedoonia jt), väiksem ebasoodne mõju patsiendi kognitiivsetele võimetele (tähelepanu, mälu, sooritusvõimekus jt) ja mõnedel juhtudel isegi kognitsiooni paranemine. Kuna skisofreenia näol on sageli tegemist kroonilise kuluga ja pikaajalist ravi vajava häirega, on äärmiselt oluline, et ravim oleks efektiivsusele lisaks hästi talutav ja parandaks võimalikult palju igapäevast toimetulekut.

Sertindool (Serdolect®) on teise põlvkonna ehk atüüpiline antipsühhootikum, mis kuulub peaaegu

limbilisse süsteemi toimivate selektiivsete psühhooisravimite hulka. Sertindooli antipsühhootiline toime põhineb tsentraalsete dopamiini D₂-, serotoniini 5HT₂- ja α₁-adrenergiliste retseptorite tasakaalustatud inhibeerimisel. Sertindool pärsib selektiivselt mesolimbilisi ehk ventraal-tegmentaalses piirkonnas asuvaid dopamiini D₂-retseptoreid, mis arvatakse olevat keskse tähtsusega antipsühhootilise toime saavutamisel (1). Sertindooli vähene afiinsus *striatum*'i dopaminergiliste retseptorite suhtes seletab vähemalt osaliselt mitmete kõrvaltoimete puudumist sertindoolravi ajal (2).

Farmakokineetika

Sertindool imendub suu kaudu manustatuna kiiresti, seondudes plasmavalkudega 99,5% ulatuses ja saavutades maksimaalse kontsentratsiooni 10 tunni jooksul. Sertindooli eliminatsioon toimub maksa kaudu keskmise poolväärtusajaga umbes 3 päeva ja metaboliseerumises osalevad maksa tsütokroom P450 süsteemi CYP2D6 ja CYP3A ensüümid. Inimese organismis on sertindoolil 2 metaboliiti, metaboliitidel ei ole farmakoloogilist toimet. Nii sertindool kui ka tema metaboliidid erituvad aeglaselt ja ligikaudu 50–60% radioaktiivselt märgistatud suukaudsest annusest eritub täielikult 14 päeva jooksul. Pikast poolväärtusajast tulenevalt ei ole

vaja alla nädalase ravipausi korral sertindoolravi alustades ravimit uuesti üles tiitrida.

Efektiivsus kliinilistes uuringutes

Sertindooli efektiivsust on uuritud randomiseeritud topeltpimedates uuringutes: ühes platseeboga kontrollitud doosileidmise uuringus; neljas haloperidooliga võrdlevas uuringus ja kahes risperidooniga võrdlevas uuringus (3). Sertindooli II ja III faasi uuringutes on kokku osalenud 3031 patsienti, andes kokku 1914 patsiendiaastat. Sertindooli doos on nendes uuringutes varieerunud 8–24 mg-ni päevas, kliiniliselt olulisi tulemusi on saavutatud annusega alates 12 mg-st ja negatiivsete sümptomite vähenemist on saavutatud alates raviannusest 16 mg. Uuringute pikkus on olnud 6–12 nädalat ja pikemaajalist efektiivsust on uuritud 12kuulises topeltpimedas haloperidooliga võrdlevas uuringus ning kuni 4aastastes avatud uuringutes. Sertindooli uuringutesse kaasati patsiendid, kellel DSM-III või DSM-IV diagnostiliste kriteeriumide järgi diagnoositi ravile reageeriv skisofreenia, ühte sertindooli ja risperidooni võrdlevasse uuringusse võeti keskmise kuni raske ning refraktoorse skisofreeniaga (DSM-IV) patsiendid (3–8). Enamikus uuringutes osalesid üle 18aastased patsiendid, vaid ühes uuringus oli vanuse alampiir 12 aastat (10). Sertindooli efektiivsust hinnati haiguse sümptomite muutumise alusel erinevate diagnostiliste skaalade järgi.

Sertindool osutus skisofreenia ravis efektiivsemaks kui platseebo (6). Võrdlevates uuringutes haloperidooliga ilmnes, et sertindool oli vähemalt niisama efektiivne kui haloperidool skisofreenia ravis, kuid osutus efektiivsemaks skisofreenia negatiivsete sümptomite vähendamisel (5). 12kuulises uuringus vähendas sertindool efektiivsemalt kui haloperidool ($p \leq 0,05$) negatiivseid sümptomeid mõõtvana SANS-skoori aalooia, anhedoonia ja mäluhäirete alaskaalat (9). Sertindool parandas kognitiivse funktsiooni erinevaid aspekte (sooritusvõimekust, reaktsiooniga, töömälu) nii lühiajalise (28 päeva) kui ka pikaajalise (84 päeva) ravi korral (10).

Analüüsid 2 võrdlevat risperidooniuuringut, võib öelda, et sertindool on skisofreeniapatsientide

ravis vähemalt niisama efektiivne kui risperidoon (7, 8). Sertindooli ja risperidooni toimel polnud statistiliselt olulist erinevust PANSS-üldskoori parandamisel nii eelnevalt ravile reageerinud (7) kui ka ravimiresistentsete (8) skisofreeniapatsientide rühmas. Sertindool vähendas oluliselt efektiivsemalt kui risperidoon skisofreenia negatiivseid sümptomeid mõõdetuna PANSS negatiivsel alaskaalal ($p \leq 0,05$) (7).

Talutus ja kõrvaltoimed

Sertindooli sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks (vt tabel 1) on peavalu, unetus ja ninakinnisus (4). 3–5% patsientidest on kliinilistes uuringutes esinenud EKG QTc-intervalli pikenedamist, keskmiselt pikeneb QTc-intervall 21 ms võrra (analüüsitud üle 14 000 EKG) (3, 11, 12). Seetõttu on vajalik teha patsiendil EKG enne sertindooliga ravi alustamist ja ka ravi vältel ning sertindooli mitte kasutada väljendunud kardiovaskulaarset haigust põdevatel patsientidel. Sertindoolravi saanud patsientidel on ekstrapüramidaalsümptomite esinemissagedus sarnane platseebot saanud patsientidega (5, 6, 14).

Dopamiinireseptorite blokeerimise tõttu põhjustavad paljud antipsühhootikumid seerumi prolaktiinisalduse suurenemist. Sertindooli kasutanud patsientidel jäi prolaktiini tase veres normi piiridesse nii lühiajalistes uuringutes kui ka pikaajalise (üks aasta) ravi käigus (3, 6, 13–15). Sertindoolil ei ole toimet muskariini- ja H_1 -histamiinireseptoritesse. Seda on kinnitanud nende retseptoritega seotud antikolinergilise ja sedatiivse toime puudumine (3, 4, 11).

Annustamine

Sertindooli manustatakse suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena, sõltumata söögiaegadest. Kõigil patsientidel tuleb ravi alustada annusega 4 mg päevas. Seejärel suurendatakse annust 4 mg kaupa 4–5 päeva järel kuni optimaalse ööpäevase säilitusannuse saavutamiseni vahemikus 12–20 mg. Individuaalsest ravivastusest sõltuvalt võib annust suurendada kuni 20 mg-ni päevas ja maksimaalse, 24 mg annuse kasutamist tuleks kaa-

Tabel 1. Sertindoolravi ajal vähemalt 10% patsientidest esinenud kõrvaltoimed (andmed 2454 patsienti haaravast andmebaasist) (4)

Kõrvaltoime	Esinemissagedus (%)	Ravi katkestamise sagedus (%)
Peavalu	33,8	0,2
Unetus	31,3	0,2
Ninakinnisus	28,5	0,1
Ejakulatsioonimahu vähenemine	21,8	3,2
Unisus	18,1	0,4
Infektsioon	16,8	0,1
Uimasus	14,8	0,3
Asteenia	14,6	0,3
Düspepsia	13,7	<0,1
Kõhukinnisus	13,2	<0,1
Lihaskiirgus	12,0	0,0
Suukuivus	11,9	<0,1
Iiveldus	11,0	0,1
Depressioon	10,5	0,4

luda vaid erandjuhtudel, kuna kliinilised uuringud ei ole näidanud efektiivsuse suurenemist 20 mg ületavate annuste korral.

Kokkuvõtteks

Sertindool on osutunud skisofreenia positiivsete sümptomite raviks niisama efektiivseks nagu haloperidool ja erinevalt haloperidoolist parandab sertindool ka skisofreenia negatiivseid sümptomeid (4, 5, 16). Sertindool on vähemalt niisama efektiivne kui risperidoon skisofreenia raviks ning efektiivsem skisofreenia negatiivsete sümptomite vähendamisel (4, 7, 8). Sertindool on enamasti hästi talutav ja sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks on peavalu, unetus ja ninakinnisus (4). Sertindoolravi ajal on EPSi sagedus võrreldav platseebotasemega (5, 6, 14), sertindool ei suurenda plasma prolaktiinitaset kliiniliselt olulisel

määral (6, 13–15) ega põhjusta sedatsiooni (3, 4, 11).

Seega sobivad sertindoolraviks patsiendid, kes kannatavad eelneva antipsühhootilise ravi käigus tekkinud krooniliste ekstrapüramidaaltrakti kõrvaltoimete all (eriti kroonilise parkinsonistliku sündroomi korral). Sertindoolravi sobib ka nendele patsientidele, kellel esineb primaarne ehk haigusest tingitud negatiivne sümptomaatika, eeskätt kognitiivne düsfunktsioon, antipsühhootilisest ravist tingitud neuroendokriinsed või sedatiivsed kõrvaltoimed. Sertindooli säästev kõrvaltoimete profiil võiks tagada parema ravisoostumuse, positiivne toime kognitiivsele funktsioonile võiks parandada patsiendi funktsionaalset võimekust ja avardada skisofreeniahaige rehabilitatsiooni võimalusi ning seeläbi omada soodsat toimet elukvaliteedile.

Kirjandus

1. Peuskens J. Sertindole in clinical practice. *CNS Drugs* 2004;18(suppl 2):1–43.
2. Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L. Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 2002;162:37–41.
3. Murdoch D, Keating GM. Sertindole: A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(3):233–55.
4. Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs* 2004;18 (Suppl 2):19–30.
5. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:782–791.
6. van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):168–75.
7. 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;21:49–56.

8. Kane J, Potkin S, Buckley P, et al. Safety and efficacy of sertindole and risperidone in treatment resistant patients with schizophrenia (abstract and poster). Proceedings of the 10th International Congress on Schizophrenia Research; 2005 April 2–6; Savannah (GA).
9. 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(1):61–9.
10. Lis S, Krieger S, Gallhofer B, et al. Sertindole is superior to haloperidol in cognitive performance in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S323–4.
11. Kasper S, Toumi M. The clinical safety and tolerability profile of sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:S422.
12. Mack R, Driscoll R, Silber C. The long term cardiovascular safety of sertindole. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:S207.
13. 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 Psych Clin Pract* 2000;4:47–54.
14. Kasper S: Sertindole: safety and tolerability profile. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2002;6:S27–32.
15. Lewis R, Bagnall A-M, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *The Cochrane Library* 2005; Issue 4.
16. Hale A: Sertindole: a clinical efficacy profile. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2002;6:S21–6.

Summary

Sertindole – its profile of clinical efficacy and safety

Sertindole is a second-generation antipsychotic compound which blocks D₂-receptors in the limbic system. In clinical trials, efficacy similar to that of risperidone and haloperidol has been found for positive symptoms and, in addition, sertindole has also a substantial effect on the negative symptoms of schizophrenia. The number of patients who experienced extrapyramidal symptoms while taking sertindole in clinical trials was similar to that of patients on placebo. Sertindole does not cause

sedation, clinically significant changes in serum prolactin levels or anticholinergic side effects. Prolongation of the QT-interval occurs in some patients. Preliminary clinical data show its effect on cognitive symptoms and quality of life, which together with a favourable tolerability profile suggests that patients treated with sertindole will continue taking the drug as part of their long-term treatment regimen and will have lower relapse and re-admission rates.

Peeter.Jaanson.001@mail.ee