

# BEZPEČNOST A ÚČINNOST SERTINDOLU V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI: VÝSLEDKY ČESKÉHO NATURALISTICKÉHO SLEDOVÁNÍ

původní práce

Radovan Příkryl<sup>1,2</sup>  
Tomáš Kašpárek<sup>1,2</sup>  
Aleš Dvořák<sup>3</sup>  
Richard Hányš<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Středoevropský technologický  
institut, Masarykova univerzita  
(CEITEC-MU)

<sup>2</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno

<sup>3</sup>Lundbeck Česká republika, s. r. o.

<sup>4</sup>FHS UK Praha

## Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: rprikryl@med.muni.cz

## SOUHRN

**Příkryl R, Kašpárek T, Dvořák A, Hányš R. Bezpečnost a účinnost sertindolu v běžné klinické praxi: výsledky českého naturalistického sledování**

Poměrně malé klinické zkušenosti se sertindolem v České republice byly důvodem provedení studie naturalistického, šestiměsíčního sledování sertindolu v běžné klinické praxi za podpory firmy Lundbeck Česká republika. Cílem studie bylo zhodnotit bezpečnost, snášenlivost a účinnost léčby sertindolem včetně definování faktorů spojených s dobrou léčebnou odpovědí na sertindol u pacientů se schizofrenií. Do konečné analýzy se podařilo zařadit celkem 330 pacientů středního věku s mírnou převahou žen. Tři čtvrtiny pacientů (n = 246) měly diagnózu schizofrenie. Z hlediska bezpečnosti nebyl v průběhu studie hlášen žádný závažný nežádoucí účinek. Prodloužení QTc intervalu se objevilo u 6 pacientů, což činí výskyt 1,8 % na celý soubor zařazených pacientů. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 6,1 % pacientů. Sledované laboratorní hodnoty zůstaly v průběhu sledování na nezměněné úrovni, došlo ke statisticky signifikantnímu snížení tělesné hmotnosti. Z pohledu účinnosti u 3,1 % pacientů byla léčba předčasně ukončena pro neúčinnost, dvě třetiny pacientů byly hodnoceny jako respondéři na sertindol. Observační naturalistické sledování ukázalo, že léčba sertindolem je bezpečnou a efektivní

## SUMMARY

**Příkryl R, Kašpárek T, Dvořák A, Hányš R. Safety and efficacy of sertindole in general clinical practice: results of the Czech naturalistic survey**

The naturalistic, 6 month follow-up study with sertindole in regular clinical practice, supported by Lundbeck Czech Republic, has been motivated by relatively little clinical experience with sertindole in the Czech Republic. The purpose of the study was to evaluate the safety and tolerance of treatment with sertindole and to assess treatment efficacy while at the same time defining the factors associated with good treatment response to sertindole in patients with schizophrenia. 330 patients of middle age and with a slight predominance of women in total were successfully included in the analysis. Schizophrenia was diagnosed in three quarters of the patients (n = 246). In terms of safety, no serious adverse effects were reported during the study. QTc interval extension occurred in 6 patients, thus in 1.8 % of the whole set of enrolled patients. Adverse effects were reported in 6.1 % patients. Observed laboratory value levels remained unchanged during the follow-up; statistically significant weight reduction was found. In terms of efficacy, the therapy was terminated prematurely in 3.1 % patients due to lack of efficacy; two thirds of the patients were evaluated as responders to sertindole. Observational naturalistic follow-up showed that treatment with

alternativou antipsychotické léčby pro pacienty se schizofrenií.

**Klíčová slova:** bezpečnost, naturalistické, observační, sertindol, sledování, účinnost.

sertindole is a safe and effective alternative to antipsychotic therapy in patients with schizophrenia.

**Key words:** efficacy, naturalistic, observational, safety, sertindole, survey.

## ÚVOD

Sertindol je třetím antipsychotikem druhé generace, které bylo po risperidonu a olanzapinu v roce 1997 schváleno v České republice pro léčbu schizofrenního onemocnění. Sertindol patří pro svoji vysokou afinitu k dopaminovým D<sub>2</sub> receptorům, serotoninovým 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> a adrenergním alfa<sub>1</sub> receptorům mezi antipsychotika druhé generace typu SDA (serotoninová a dopaminová antagonisté).<sup>1,2</sup> Z receptorové afinity lze odvodit terapeutické působení i nežádoucí účinky sertindolu. Jelikož blokáda dopaminových D<sub>2</sub> receptorů je selektivní s maximem v oblastech mezolimbického systému a tegmenta (neurony A9) a minimem v nigrostriatu (neurony A10), je vlastní antipsychotický účinek sertindolu provázen jen nevýznamnou indukci nežádoucích extrapyramidových účinků (EPS). Ke stejnému efektu přispívá rovněž blokáda serotonergních 5-HT<sub>2A</sub> receptorů. Ovlivnění serotonergních receptorů je navíc spojeno s antidepresivním a anxiolytickým účinkem sertindolu. S blokádu alfa<sub>1</sub> receptorů pravděpodobně souvisí výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků (prodloužení QTc intervalu). Důležitá je také prakticky zanedbatelná afinita k histaminovým H<sub>1</sub> a muskarinovým M<sub>1</sub> receptorům, díky kterým nemá sertindol nežádoucí sedativní ani anticholinergní účinky.<sup>2,3,4,5</sup>

Terapeutickou účinnost sertindolu v léčbě schizofrenie dokládají zejména výsledky pěti randomizovaných, dvojitě zaslepených studií. Ve čtyřech krátkodobých studiích o délce dvou až tří měsíců byla v jedné porovnávána účinnost sertindolu v závislosti na dávce oproti placebu, ve dvou s haloperidolem a v jedné s risperidonem.<sup>6,7,8,9</sup> Jedna dlouhodobá studie o délce dvanácti měsíců porovnávala sertindol s haloperidolem.<sup>10</sup>

Z pohledu nežádoucích účinků je jednou z významných předností sertindolu nízké riziko indukce EPS a hyperprolaktinémie. Z pohledu bezpečnosti je závažným nežádoucím účinkem prodloužení QTc intervalu. V krátkodobých studiích se prodloužení QTc intervalu nad 500 ms objevilo u 0,02 % všech vyhodnocení a ani v jednom případě nevedlo ke vzniku Torsades de Pointes (TdP).<sup>9,10,11</sup> Prodloužení QTc intervalu bylo závislé na dávce sertindolu, při dávce 24 mg denně se interval QTc prodloužil již u 5–8 %

nemocných, ale opět bez vzniku TdP. V kontrolovaných klinických studiích se tedy sertindol jeví jako bezpečný lék.<sup>4</sup>

Podezření na zvýšenou mortalitu při léčbě sertindolem v 90. letech 20. století vedlo k provedení osmi postmarketingových farmakoepidemiologických studií.<sup>12–19</sup> Z prospektivního sledování 1444 pacientů léčených sertindolem (6,7 % bylo z České republiky) vyplynulo, že k prodloužení QTc intervalu došlo u 1,05 % případů.<sup>20</sup> Provedené studie dospěly rozdílným způsobem a u různých skupin nemocných se schizofrenií ke shodnému závěru, že u sertindolu nebyla ve srovnání s dalšími antipsychotiky druhé generace prokázána vyšší celková mortalita či mortalita při srdečním selhání. Epidemiologicky nebyl také u sertindolu doložen vztah mezi prodloužením QTc intervalu a vznikem TdP nebo náhlým úmrtím v důsledku srdečního selhání.<sup>15</sup> Konečné výsledky studie SCoP byly publikované v roce 2010 a ukázaly, že sertindol ani risperidon nezvyšují celkovou mortalitu, i když ve srovnání s risperidonem byla srdeční mortalita vyšší u pacientů léčených sertindolem. Celkově byl však výskyt mortality ze srdečních příčin nižší, než autoři studie předpokládali.<sup>18</sup>

Nepríznivé okolnosti doprovázející uvedení sertindolu do klinické praxe způsobily, že vznikl nepoměr mezi studii zaměřenými primárně na jeho účinnost oproti rozsáhlému sledování bezpečnosti sertindolu. Jelikož s největší pravděpodobností nelze očekávat provedení dalších dvojitě zaslepených studií se sertindolem, o to větší význam mají otevřená naturalistická sledování zaměřená nejen na účinnost či bezpečnost, ale také na celkové fungování pacientů léčených sertindolem. Relativně malé klinické zkušenosti se sertindolem v České republice byly důvodem provedení studie naturalistického, šestiměsíčního sledování sertindolu v běžné klinické praxi za podpory firmy Lundbeck Česká republika.

Cílem studie bylo za prvé zhodnotit bezpečnost a snášenlivost léčby sertindolem a za druhé posoudit účinnost léčby včetně definování faktorů spojených s dobrou léčebnou odpovědí na sertindol u pacientů se schizofrenií.

## METODIKA

### Uspořádání studie a sběr dat

Studie byla navržena jako otevřené, naturalistické, post-marketingové observační sledování o délce šesti měsíců, které bylo organizováno firmou Lundbeck Česká republika, s. r. o., v letech 2007 až 2010. Uspořádání studie bylo ve shodě s normálním užitím sertindolu. Nebyla vyžadována žádná jiná hodnocení, než která jsou obvyklá v běžné klinické praxi. Studie podléhala ohlášení na Státní ústav pro kontrolu léčiv, Česká republika, schválily ji regulační a etické autority firmy Lundbeck v Dánsku.

Ve studii nebyla definována vylučovací kritéria. Do studie byli zařazováni pacienti, u nichž byla na základě rozhodnutí lékaře za obvyklých podmínek a ve shodě s doporučením dle SPC zahájena léčba sertindolem, tedy pacienti s diagnózou schizofrenie (F20 dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize) při nesnášenlivosti nejméně jednoho jiného antipsychotika.

Zařazení pacienti byli léčeni sertindolem jako hlavním antipsychotikem. Denní dávkování bylo ponecháno na rozhodnutí lékaře v závislosti na klinickém stavu pacientů v rámci doporučení SPC. Vedle sertindolu mohli být pacienti léčeni jakoukoliv jinou doprovodnou medikací opět dle uvážení lékaře.

Vlastní sběr dat probíhal u lékařů psychiatrů v ambulanci i nemocniční sféře. Hodnotící lékaři byli seznámeni s protokolem sledování před zahájením sběru dat, byli poučeni o pravidlech správné klinické praxe včetně indikací a o klinických vlastnostech sertindolu. Reliabilita použití škály CGI (Clinical Global Impression Scale: celkový klinický dojem) nebyla, vzhledem k charakteru studie, mezi hodnotiteli sledována.

Studie zahrnovala celkem 5 kontrolních návštěv. Vstupní návštěva č. 1 před zahájením léčby vedla k získání základních anamnestických a demografických údajů, k diagnostické rozvaze a vytvoření terapeutického plánu se zhodnocením kritérií dle SPC nezbytných pro zahájení léčby sertindolem včetně vyšetření EKG (elektrokardiogram). Byla zhodnocena celková závažnost onemocnění dle CGI a provedeno běžné laboratorní vyšetření v rámci klinické praxe před započítáním antipsychotické léčby. Návštěva č. 2 následovala zhruba 3 týdny po zahájení léčby a odpovídala termínu kontrolního vyšetření EKG při dosažení terapeutické dávky sertindolem nebo dosažení dávky 16 mg pro die. Návštěva č. 3 zhruba 6 týdnů po zahájení léčby umožnila opětovné zhodnocení závažnosti onemocnění dle CGI a provedení laboratorního vyšetření v rámci běžné klinické praxe. Termín návštěvy č. 4 byl podmíněn zdravotním stavem pacienta, uskutečnil se však nejspíše 3 měsíce od posledního vyšetření EKG v souladu s doporučením dle SPC. Kromě EKG byla hodnocena závažnost onemocnění dle CGI. Závěrečná návštěva č. 5 proběhla zhruba 6 měsíců po zahájení léčby, nejspíše 3 měsíce od posledního měření EKG (v souladu s doporučením dle SPC). Byly opětovně odebrány kontrolní anamnestické a demografické údaje, vyšetřeno EKG, provedeno laboratorní vyšetření v rámci běžné klinické praxe a zhodnocena závažnost onemocnění dle CGI. V případě předčasného

ukončení léčby bylo vyžadováno uvedení důvodu ukončení léčby a datum ukončení léčby. Výskyt nežádoucích účinků s detailním popisem byl neprodleně hlášen sponzorovi studie.

### Hodnocení účinnosti

Účinnost byla hodnocena pomocí škály CGI, jejíž položky jsou kvantifikovány od 1 do 7.<sup>21</sup> Dobrá účinnost na léčbu (response) byla definována hodnotou 3 a méně na škále celkového CGI při poslední studijní návštěvě.

### Hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti

Parametry bezpečnosti byly hodnoceny na základě hlášených nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků v průběhu sledování. Norma pro QTc interval před zahájením léčby byla méně než 450 msec pro muže a méně než 470 msec pro ženy. Pokud byl QTc interval v průběhu sledování delší než 500 msec, musela být léčba sertindolem ukončena. V rámci laboratorního vyšetření byly sledovány tyto parametry: HDL cholesterol, LDL cholesterol, celkový cholesterol, triglyceridy, glykémie a prolaktin. Dále byly sbírány údaje o výšce, váze a obvodu pasu léčebných pacientů.

### Statistické analýzy

Data jsou popsána deskriptivními statistickými metodami, hodnoty jsou prezentovány jako průměry se směrodatnou odchylkou (SD). Chí-kvadrát je použit k hodnocení četnosti výskytu. Velikost průběhových změn a rozdílů byla zhodnocena neparametrickými statistickými metodami, vzájemné souvislosti byly hodnoceny pomocí Spearmanových korelací. Nebyla použita korekce pro opakovaná testování.

## VÝSLEDKY

### 1. Demografické údaje

Celkově byla získána data od 330 pacientů. Definovaná vstupní kritéria ve smyslu diagnózy schizofrenie však splňovalo pouze 246 pacientů (74,5 %). U ostatních se nejčastěji jednalo o diagnózu schizoafektivní poruchy (24,5 %). Jelikož jiná diagnóza než schizofrenie se neslučuje s požadovanými vstupními kritérii ani doporučeními dle SPC, statistická analýza byla provedena pouze na souboru 246 pacientů s diagnózou schizofrenie o průměrném věku 36 roků. Byl složen ze 127 mužů (51,6 %) a 119 žen (48,4 %). Z pohledu diagnózy schizofrenie převládá typ paranoidní (211 pacientů; 85,8 %), následován nediferencovaným (16 pacientů; 6,5 %), simplexním (6 pacientů; 2,4 %), hebefrenním (3 pacienti; 1,2 %) a v jednom případě katatonním (0,4 %). Reziduální schizofrenie byla diagnostikována u 9 pacientů (3,7 %). Svobodný stav byl zjištěn u 158 (64,2 %) a stav rozvedený u 31 (12,6 %) pacientů. V manželství žilo 48 (19,5 %) pacientů a u 9 (3,7 %) pacientů údaje o rodinném stavu chyběly. Základního vzdělání dosáh-

lo 83 (33,7%) pacientů, vyučení bez maturity 86 (35,0%) pacientů, středoškolského 48 (19,5%) pacientů a vysokoškolského vzdělání 27 (11,0%) pacientů. U dvou pacientů (0,8%) údaje o vzdělání chyběly. Invalidní důchod pobíralo 126 (51,2%) pacientů, na pracovní neschopnosti bylo 17 (6,9%) pacientů. Na plný či částečný pracovní poměr pracovalo 31 (12,6%), resp. 24 (9,8%) pacientů. Nezaměstnaných bylo 25 (10,2%) pacientů, ve starobním důchodu pak 8 (3,3%) pacientů. U 15 (6,0%) pacientů údaje o zaměstnání nebyly uvedeny.

## 2. Sertindol a bezpečnost léčby

Sledování dle protokolu studie dokončilo 223 (90,7%) pacientů, předčasně ukončilo sledování 23 (9,3%) pacientů. Nejvíce, 8 pacientů, ukončilo sledování před 2. návštěvou (3. týden), 6 pacientů před 4. návštěvou (3. měsíc), 5 pacientů před 3. návštěvou (6. týden) a 4 pacienti před poslední, 5. návštěvou (6. měsíc). Nejčastějším důvodem předčasného ukončení sledování byla neúčinnost medikace (8 pacientů: 3,3%) a nespoupráce (7 pacientů: 2,9%), v 5 případech (2,0%) se jednalo o prodloužení QTc intervalu a u 3 pacientů (1,2%) bylo sledování ukončeno pro jiné důvody (předání do jiné ambulanci péče, neklid a hypotenze), tab. 1. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 18 (7,3%) pacientů. V 6 případech (2,4%) se jednalo o prodloužení QTc intervalu, u 5 z nich to vedlo k ukončení léčby sertindolem. Sexuální dysfunkce se objevila u 4 pacientů, 2 pacienti si stěžovali na otok nosní sliznice. Ve dvou případech se jednalo o nárůst hmotnosti a vnitřní napětí, v jednom případě o nespavost, pocity na omdlení, sucho v ústech a hypotenzi.

Tab. 1. Důvody k předčasnému ukončení léčby sertindolem

Neúčinnost	8	3,3%
Nespoupráce	7	2,9%
Prodloužení QTc intervalu	5	2,0%
Jiné důvody	3	1,2%
Předčasné ukončení celkem	23	9,3%
Celý soubor	246	100%

## 3. Sertindol a snášenlivost léčby

Tělesná váha i BMI (body mass index) se v průběhu šestiměsíční léčby sertindolem statisticky významně snížily o 0,81 kg, resp. 0,28 bodu ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,006$ ). Také obvod pasu se za dobu sledování statisticky významně snížil o 2 cm ( $p < 0,001$ ). Sledované laboratorní hodnoty (glykémie, celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy) se v průběhu léčby sertindolem statisticky významně nezměnily.

## 4. Sertindol a účinnost léčby

Pro definované kritérium účinnosti ( $CGI \leq 3$  při poslední studijní návštěvě; observed case analýza) byla pro statistickou analýzu dostupná data pouze od 217 pacientů, z nichž 158 (72%) bylo hodnoceno jako respondéři a 59 (28%) jako nonrespondéři (tab. 2). Ovšem již na počátku léčby mělo 67 pacientů závažnost onemocnění vyjádřenou hodnotou  $CGI \leq 3$ , byli tedy z klinického pohle-

du ve stabilizovaném stavu. Na sertindol byli nasazeni z důvodu netolerance předchozí antipsychotické medikace. Po převedení na sertindol 65 z nich (97%) udrželo remisi, pouze u 2 pacientů (3%) byla léčba předčasně ukončena. Závažnost onemocnění dle  $CGI \geq 4$  mělo před zahájením léčby 150 pacientů, důvodem převedení na sertindol byla akutní exacerbace onemocnění. Z nich 93 pacientů (62%) dosáhlo po léčbě definované odpovědi (response) na sertindol, 57 pacientů (38%) včetně 21 případů předčasného vysazení z léčby bylo hodnoceno jako nonrespondéři (tab. 3). Byla prokázána statisticky významná účinnost sertindolu v míře odpovědi na léčbu ( $p < 0,001$ ; Fisher's exact test) u pacientů se vstupní závažností schizofrenní symptomatologie vyjádřenou hodnotou  $CGI \geq 4$ .

Tab. 2. Odpověď na léčbu sertindolem u všech pacientů bez ohledu na vstupní závažnost schizofrenie

Respondéři	158	72%
Nonrespondéři	59	28%
Celý soubor	217	100%

Definice odpovědi na léčbu:  $CGI \leq 3$  při poslední studijní vizitě (observed case analýza)

Tab. 3. Odpověď na léčbu sertindolem u všech pacientů se vstupní závažností schizofrenie definované  $CGI \geq 4$

Respondéři	93 <sup>a</sup>	62%
Nonrespondéři	57 <sup>a</sup>	38%
Celý soubor	150	100%

Definice odpovědi na léčbu:  $CGI \leq 3$  při poslední studijní vizitě (observed case analýza)

<sup>a</sup> $p < 0,001$ ; Fisher's exact test

## 5. Sertindol a faktory spojené s jeho dobrou terapeutickou účinností

Demografické charakteristiky, jako věk, pohlaví, vzdělání či rodinný stav, neovlivňovaly úspěšnost léčby sertindolem. Počet ani délka psychiatrických hospitalizací za dobu šesti měsíců před nasazením sertindolu rovněž neměly vliv na léčebnou odpověď. Celoživotní počet psychiatrických hospitalizací byl však statisticky významně nižší u respondérů než u nonrespondérů na sertindol ( $p = 0,001$ ). Nonrespondéři oproti respondérům také užívali statisticky významně více druhů antipsychotik v období šesti měsíců před zařazením do sledování ( $p = 0,042$ ). Respondéři při srovnání s nonrespondéry na sertindol se vyznačovali statisticky významně nižší intenzitou ( $p < 0,001$ ) schizofrenních příznaků před zahájením léčby.

## DISKUSE

Do observačního naturalistického sledování bylo celkově zařazeno 246 pacientů středního věku s diagnózou schizofrenie s mírnou převahou mužů. Nejčastěji se vyskytujícím typem schizofrenie byl paranoidní typ. Typický pacient byl svobodný, základního vzdělání či vyučení bez maturity. Téměř polovina pacientů pobírala invalidní důchod na základní psychiatrické onemocnění.



Z hlediska bezpečnosti nebyl v průběhu studie hlášen žádný závažný nežádoucí účinek. Prodloužení QTc intervalu se objevilo u 6 pacientů (2,4 %), u 5 z nich (2,0 %) byla léčba sertindolem předčasně ukončena. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 7,3 % pacientů, kromě prodloužení QTc intervalu se nejčastěji jednalo o sexuální dysfunkci, neklid, otok nosní sliznice či nárůst hmotnosti.

Objektivně léčba sertindolem vedla ke klinicky nevýznamnému, avšak statisticky signifikantnímu snížení tělesné hmotnosti, což se projevilo poklesem parametrů hmotnosti, BMI i obvodu pasu. Obecně je při léčbě sertindolem vzestup hmotnosti větší než u placeba a je srovnatelný s risperidonem.<sup>8,9,10,11</sup>

Sledované laboratorní hodnoty zůstaly v průběhu sledování na nezměněné úrovni, což se z pohledu klinické praxe jeví být významným zjištěním. Krátkodobé studie zjistily mírný vzestup cholesterolu, triglyceridů nebo glukózy v plazmě, změny však ve většině případů nebyly klinicky významné.<sup>7,22</sup> Klinicky významný vzestup glykémie byl zaznamenán u 4 % léčených oproti 2 % na placebu.<sup>23</sup> Součástí protokolu studie bylo i sledování prolaktinémie. Vzhledem k odlišným referenčním rozmezím různých laboratoří se však relevantní data nepodařilo shromáždit. Výskyt hyperprolaktinémie je při léčbě sertindolem považován za vzácný. V krátkodobých studiích sice došlo k vzestupu prolaktinu, ovšem hodnoty zůstaly ve fyziologickém rozmezí. V dlouhodobých studiích pak nedocházelo k žádnému zvýšení prolaktinémie.<sup>24</sup>

Z pohledu nežádoucích účinků by jednou z významných předností sertindolu mělo být nízké riziko indukce EPS. I když tento parametr nebyl v rámci protokolu studie detailně sledován, byl by jeho případný výskyt detekován v rámci hlášení nežádoucích účinků. Jelikož tomu tak nebylo, můžeme předpokládat, že se potvrdily nálezy studií referující o nízkém výskytu EPS u sertindolu. V krátkodobých studiích se výskyt akutních EPS při léčbě sertindolem neodlišoval od placeba a jejich výskyt byl nižší než po haloperidolu.<sup>6,7,8,9</sup> Ve studii srovnávající sertindol s risperidonem byl naznačen trend k nižšímu výskytu EPS po sertindolu (19 % vs. 28 %), ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti.<sup>6</sup> Zatímco výskyt EPS u sertindolu nebyl vázaný na terapeutickou dávku, u risperidonu s dávkou EPS přibývalo.<sup>8,9</sup> Nízké riziko EPS při léčbě sertindolem potvrzuje i metaanalýza incidence EPS u antipsychotik druhé generace v rámci systematických studií Cochrane review.<sup>25,26</sup>

Pouze u 3,3 % pacientů byla léčba sertindolem ukončena předčasně pro neúčinnost. Dle definovaného kritéria účinnosti byly více než dvě třetiny pacientů hodnoceny jako respondéři. Také v podsouboru (n = 150) pacientů, u nichž byla důvodem převedení na sertindol

akutní exacerbace schizofrenních příznaků, 62 % z nich dosáhlo odpovědi na léčbu. Výsledky našeho sledování tak korespondují s dobrou antipsychotickou účinností sertindolu, která byla opakovaně prokázána v předchozích studiích. Ve srovnání s placebem sertindol v denních dávkách 12 až 24 mg statisticky významněji snižoval celkové příznaky schizofrenie.<sup>8,9</sup> Při srovnání celkové účinnosti léčby sertindolem a haloperidolem byly výsledky obou antipsychotik srovnatelné.<sup>7,9</sup> Také ve tříměsíční studii, porovnávající sertindol a risperidon, nebyl prokázán mezi oběma léky statistický rozdíl v celkové účinnosti.<sup>1</sup> Zatímco v ovlivnění míry pozitivních příznaků schizofrenie nebyly nalezeny významné rozdíly mezi sertindolem a jeho komparátory, v redukci negativních schizofrenních příznaků byl sertindol významně účinnější než placebo, haloperidol i risperidon.<sup>6,7</sup> Ve dvanáctiměsíčním srovnání sertindolu (24 mg/den) a haloperidolu (10 mg/den) byl zjištěn trend k většímu ovlivnění celkové schizofrenní symptomatologie sertindolem než haloperidolem, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Sertindol oproti haloperidolu již po dvou měsících léčby statisticky významněji snižoval intenzitu negativních příznaků, po roce byl tento trend zachován, i když již bez statistické významnosti. Nemocní užívající sertindol měli významně méně exacerbací onemocnění, což se odráželo v nižší míře rehospitalizací, a také méně často vysazovali studijní medikaci.<sup>10</sup> Rovněž celoživotní počet psychiatrických hospitalizací byl nižší u respondérů než u nonrespondérů. Z kontrolovaných klinických studií vyplývá, že sertindol je v léčbě pozitivních příznaků účinnější než placebo a stejně účinný jako haloperidol a risperidon, v léčbě negativních příznaků je potom účinnější než placebo, haloperidol a risperidon.<sup>27</sup>

## ZÁVĚR

Observační naturalistické sledování ukázalo, že léčba sertindolem je bezpečnou alternativou antipsychotické léčby pro pacienty se schizofrenií. Prodloužení QTc intervalu se objevilo ve 2,4 % případů. K přednostem sertindolu patří jeho antipsychotická účinnost a dobrá snášenlivost projevující se zejména nízkým rizikem indukce EPS, vzácným výskytem hyperprolaktinémie či váhově a laboratorně neutrálním profilem.

## PODĚKOVÁNÍ

Sběr, analýza i prezentace dat byly finančně podpořeny firmou Lundbeck Česká republika, s. r. o. Autoři děkují všem lékařům, kteří se podíleli na sběru dat.

## LITERATURA

1. 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.
2. Sanchez C, Arnt J, Dragsted J et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole: a limbic selective neuroleptic compound. *Drug Dev Res* 1991; 22: 239–250.
3. Látalová K. Sertindol se vrací. *Psychiat pro Praxi* 2008; 9: 185–186.
4. Maršálek M et al. Posuzování profilu antipsychotika: příklad sertindolu. 1. vyd. Praha: Galén; 2007.

5. Tamminga CA. Sertindole and Schizophrenia. Current Medicine Group Ltd; 2006.
6. Azorin JM, Srub 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.
7. Hale A, Azorin JM, 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; 4: 55–62.
8. van Kammen DP, McEvoy JP, Targun SD et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996; 124: 168–175.
9. Zimboroff 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.
10. Daniel DG, Wozniak PJ, Mack RJ et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 61–69.
11. Lindström E, Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1825–1834.
12. Brandford D, Thompson B, Muldon C. Mortality in three comparative cohorts of patients who received sertindole, risperidone and olanzapine: a hospital-based, retrospective study. Poster presented at: International Conference on Pharmacoepidemiology, Edinburgh, UK, 18–21 August 2002.
13. Fournier A, Zureik M, Francois C. Risk factors for death in schizophrenic patients: a nested case-control study. Poster presented at: International Conference on Pharmacoepidemiology, Edinburgh, UK, 18–21 August 2002.
14. Kasper S, Möller HJ, Anthony H. The European Post-marketing Observational Sertindole Study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2010; 260: 59–68.
15. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed. *Int J Psych Clin Pract* 2002; 6 (Suppl. 1): S3–S9.
16. Peuskens J, Moore N, Azorin JM et al. The European sertindole safety and exposure survey: a follow-up study of 8600 patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 804–811.
17. Sturkenboom MCJM, Picelli G, Moore N. Mortality during use of sertindole and other anti-psychotics in the Netherlands and Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10 (Suppl. 1): S116.
18. Thomas SHL, Drici MD, Hall GC, Crocq MA et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 345–355.
19. Toumi M, Auquier P, Francois C. The safety and tolerability of sertindole in a patient name programme. Poster presented at: International Conference on Pharmacoepidemiology, Edinburgh, UK, 18–21 August 2002.
20. Lancon CH, Toumi M, Sapin CH, Hansen K. The Sertindole Safety Survey: A retrospective analysis under a named patient use programme in Europe. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 57.
21. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised (DHEW Publ No ADM 76–338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976: 218–222.
22. Kane JM, Tamminga CA. Sertindole (Serdolect): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotics. *Expert Opin Invest Drugs* 1999; 6: 1729–1741.
23. Schuck P, van den Ameele H, Jaanson P et al. Case histories illustrating the utility of sertindole in clinical practice. *CNS Drugs* 2004; 18 (Suppl. 2): 31–43.
24. Kasper S. Sertindole: safety and tolerability profile. *Int J Psych Clin Pract* 2002; 6 (Suppl. 1): S27–S32.
25. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmidt F, Lewis R, Kissling W, Leucht S. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Apr 15, (2): CD006782.
26. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2003; 361: 1581–1589.
27. Bech P, Tanghøj P, Andreasson K, Overo KF. Dose-response relationship of sertindole and haloperidol using the pharmacopsychometric triangle. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 154–161.

**Jiří Růžička, ed.**

## KOMUNITNÍ A SKUPINOVÁ PSYCHOTERAPIE V ČESKÉ PERSPEKTIVĚ



Editor této publikace obratně spojil rozdílné názory a postupy několika renomovaných autorů a zároveň zkušených praktiků komunitní a skupinové terapie. Práce představuje tři významné proudy a čtyři školy pracující s tímto tématem. V úvodu je věnována pozornost nejstarší tradici, kterou zastupuje jednak Skálův terapeutický program pro závislé pacienty, jednak Knoblochův systém, původně určený pro léčbu neuróz. Integrovanou psycho-

terapií jako paralelou SUR se zabývá kapitola F. Knoblocha a Ivy Enachescuové-Hroncové. Technicky precizní pojmy ze skupinové analýzy předkládá a vysvětluje šest autorů (M. Hošková, P. Junek, K. Koblic, O. Pěč, I. Růžičková a L. Vrba). Do této části byla ještě zařazena kapitola H. Klímové o malé lidské skupině v době post-kolektivismu. Poslední část je celá věnována daseinsanalýze v pojetí jejích představitelů O. Čálka, L. Horáka, J. Růžičky, mladší generaci zde zastupuje J. Zlámaný.

349 Kč, Triton, první vydání, 341 s., černobíle, 140 × 200 mm, vázané

Objednávky: Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170, e-mail: [objednavky@galen.cz](mailto:objednavky@galen.cz)

Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lipová 6, 120 00 Praha 2, tel. 224 923 115