

УДК 616.895.8–085:615.4

## СЕРТИНДОЛ ГЛАЗАМИ УЧЕНЫХ, ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ И ПСИХИАТРОВ-ПРАКТИКОВ

А. А. Мухин, С. А. Гришин

*Отдел медицины российского подразделения компании Х. Лундбек, Москва*

Несмотря на наличие большого арсенала нейролептиков, включая современные атипичные препараты, сохраняется необходимость создания новых препаратов этого класса, поскольку не все потребности практической психиатрии в отношении средств для лечения шизофрении удовлетворены. Это прежде всего касается возможности влияния лекарственных средств на негативные шизофренические симптомы, когнитивные нарушения, суицидальные тенденции больных шизофренией, резистентную к терапии продуктивную симптоматику. Наличие у существующих антипсихотиков значимых нежелательных явлений, особенно таких, как гиперседация, экстрапирамидные симптомы (ЭПС), метаболические нарушения и увеличение веса, гиперпролактинемия, также осложняет терапевтический процесс, приводя к низкому комплаенсу и необходимости перевода с одного антипсихотика на другой.

Процесс разработки и внедрения препарата в клиническую практику является не только длительным (10–15 лет) и дорогим (несколько сотен миллионов долларов США), но и крайне непредсказуемым, поскольку переход с одного этапа развития на следующий не всегда заканчивается благоприятно. Схематично этот процесс можно представить следующим образом. Отправной точкой является создание молекулы нового вещества, которое должно обладать определенными фармакологическими эффектами. Тестирование нового вещества сначала проводится в лабораторных условиях (*in vitro*) и на животных, затем на здоровых добровольцах и, наконец, на больных. В случае положительного результата клинических исследований препарат регистрируется для клинического применения и появляется на фармацевтическом рынке, что позволяет использовать его во врачебной практике. Однако проходит еще достаточно много времени, прежде чем лекарство находит свое место среди других сходных средств для лечения какого-либо вида патологии. Связано это с тем, что использование нового препарата в условиях реальной клинической практики отличается от его применения во время клинических исследований. Прежде всего,

это происходит по той причине, что для клинических исследований больные отбираются специальным образом (жесткий набор критериев включения и исключения), чтобы создать относительно гомогенную группу, необходимую для проведения достоверного сравнения с плацебо или препаратом активного контроля. При изучении психотропных средств чаще всего исключаются больные с наличием выраженной соматической патологии, суицидальными тенденциями, лица старческого возраста. Таким образом, больные, вошедшие в клинический протокол, могут отличаться от больных, реально имеющих в клинической практике и требующих назначения именно этого класса препаратов. Для более точного определения места (ниши) препарата нужно время, накопление клинического опыта, обмен этим опытом между врачами, одной из форм которого является публикация клинических случаев. На этом этапе чрезвычайно полезными являются натуралистические исследования, которые позволяют обобщить опыт, накопленный во время использования препарата в реальной клинической практике на невыборочном контингенте больных. На этом этапе возможно также уточнение частоты возникновения тех или иных нежелательных явлений или выявление их новых видов. Подобное становится возможным, поскольку на этом этапе собираются данные о тысячах больных, в то время как в клинических испытаниях чаще участвуют сотни, и какое-либо редкое, но потенциально опасное нежелательное явление может просто не возникнуть.

Наконец, несмотря на наличие всего необходимого объема информации из разных источников, у врачей-практиков может существовать свое мнение о препарате или группе препаратов, которое может отличаться от мнения ученых-экспертов, основанного на данных «доказательной медицины», то есть контролируемых клинических исследований. Например, при сравнении мнения профессор-экспертов с мнением психиатров-практиков в США были установлены существенные расхождения в отношении терапии шизофрении [20]. Так, 57% врачей полагало, что атипичные антипсихотики при шизофрении оказывают нейротропное дей-

ствие, в то время как ни один из ведущих экспертов так не считал. Мнение 70% врачей-психиатров о том, что при резистентной шизофрении следует назначать комбинацию антипсихотиков, не разделил ни один из экспертов. Поскольку подавляющему большинству больных шизофренией антипсихотики назначают врачи-психиатры, то нельзя не считаться с их мнением, а для этого желательнее его изучить, и, при необходимости, скорректировать. Этот этап «обратной связи» можно считать последним в процессе внедрения препарата в клиническую практику.

Атипичный антипсихотик сертиндол, разработанный и запатентованный фармацевтической компанией Х.Лундбек, был зарегистрирован в России под торговым названием сердолект в августе 2005 года. Что же представляет собой этот препарат?

При тестировании *in vitro* сертиндол продемонстрировал высокий аффинитет ко всем подтипам дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов, серотониновым 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> рецепторам и α<sub>1</sub>-адренергическим рецепторам и низкий аффинитет к 5-HT<sub>1A</sub>, мускариновым холинорецепторам, гистаминовым H<sub>1</sub> и β-адренорецепторам [4]. При тестировании на животных сертиндол показал селективность ингибирования мезолимбической дофаминовой активности при низком воздействии на нигростриальную зону, что свидетельствовало о наличии у него антипсихотического эффекта, не сопровождающегося развитием ЭПС [23].

При сравнении сертиндола (12–24 мг/сут) с галоперидолом (4–16 мг/сут) у больных шизофренией с помощью методов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и анатомической магнитно-резонансной томографии (МРТ) было выявлено активирующее действие сертиндола в дорсолатеральной и передней префронтальной коре, что указывало на высокую активность препарата в отношении негативных шизофренических симптомов и когнитивных нарушений [9].

В ходе исследований второй фазы были установлены терапевтические дозы сертиндола (12–24 мг) и определена начальная доза (4 мг) и скорость титрации – добавление по 4 мг каждые 4 дня до достижения эффективности терапевтической дозировки [18]. Эффективность сертиндола была изучена в серии клинических исследований третьей фазы на больных шизофренией с использованием двойного слепого, плацебо контролируемого дизайна и галоперидола в качестве средства активного контроля [13, 25]. Помимо этого было проведено исследование, где сертиндол сравнивался с рисперидоном [5].

Сравнение сертиндола с галоперидолом (до 16 мг/сут) показало равную общую антипсихотическую эффективность двух препаратов, что нашло отражение в одинаковой редукции общего балла по Краткой психиатрической оценочной шкале (BPRS) и Шкале позитивных и негативных шизофренических синдромов (PANSS). При анализе редукции

позитивных симптомов по PANSS не было обнаружено значимых отличий сертиндола от галоперидола или рисперидона, то есть все три антипсихотика показали примерно равную активность в отношении позитивной шизофренической симптоматики. По воздействию на негативную шизофреническую симптоматику сертиндол превосходил как типичный нейролептик галоперидол [13, 25], так и атипичный антипсихотик рисперидон [5].

При изучении воздействия сертиндола и галоперидола на когнитивную сферу больных шизофренией было установлено, что сертиндол, в отличие от галоперидола, улучшал исполнительные функции, время реакции и другие когнитивные параметры [12]. В этом исследовании были подтверждены данные, полученные в опытах на животных, где сертиндол превосходил галоперидол, рисперидон, оланзапин и клозапин по редуцированию дефицита исполнительных функций [22]. Предполагается, что воздействие сертиндола на когнитивный дефицит связано с его способностью ингибировать 5HT<sub>6</sub> рецепторы.

Наличие у сертиндола выраженного эффекта в отношении негативной шизофренической симптоматики и когнитивных нарушений давало основание полагать, что этот антипсихотик будет существенно улучшать социально-трудовую адаптацию и качество жизни больных шизофренией. Эта гипотеза была изучена в европейском исследовании с участием таких стран, как Австрия, Бельгия, Франция, Германия, Чехия и др. [6]. Периоды применения сертиндола (продолжительностью не менее 6 мес.) в этом исследовании чередовались с периодами использования других антипсихотиков. На первом этапе использовались другие антипсихотики, наиболее часто клозапин и рисперидон (примерно у четверти больных каждый). Сертиндол назначался в случаях отсутствия эффективности или возникновения непереносимых побочных явлений (второй этап исследования). На третьем этапе снова использовались другие антипсихотики, среди которых наиболее часто назначался оланзапин (в 42% случаев). На четвертом этапе опять назначался сертиндол. Было обнаружено, что при использовании сертиндола удавалось добиться более высокого уровня социально-трудовой адаптации, что отражалось в более высоких оценках по Шкале общего функционирования и проявлялось в большей доле пациентов с улучшением межличностных отношений, большим числом трудоустроившихся.

Особый интерес представляют данные об уменьшении числа суицидов и самоповреждений на 2 и 4 этапах (этапы применения сертиндола). В другой, более поздней работе [8] анализ клинических данных привел авторов к выводу о наличии у сертиндола при терапии больных шизофренией определенного антидепрессивного эффекта.

Наконец, в исследовании на фоне применения сертиндола (2 и 4 этапы) уменьшалось число госпитализаций, связанных с ухудшением психического

состояния, а также их длительность, что указывало на высокую антипсихотическую активность препарата, которая труднодостижима для таблетированного антипсихотика без наличия высокого уровня комплаентности больных.

Хороший комплаенс при приеме сертиндола объясняется не только воздействием препарата на негативные симптомы и когнитивные нарушения, но также и благоприятным профилем нежелательных явлений. По данным ряда работ к отказу от антипсихотической терапии чаще всего приводят такие нежелательные симптомы как ЭПС, гиперседация и увеличение веса [10, 14, 17]. Сертиндол отличается от других антипсихотиков, включая атипичные, более редким возникновением ЭПС и гиперседации [16, 21]. Увеличение веса возникает достаточно редко, носит умеренный характер и проявляется, в основном, у больных с дефицитом массы тела [2, 15, 16, 21]. Все это приводит к высокому уровню комплаенса, который позволяет эффективно использовать препарат у больных шизофренией годами [24]. Наиболее часто встречающиеся на терапии сертиндолом нежелательные эффекты – головная боль, бессонница, заложенность носа и уменьшение объема эякулята у мужчин [21] – редко носят непереносимый характер и нечасто приводят к отказу от терапии. Влияние двух других нежелательных явлений – ортостатических симптомов и удлинения QT-интервала – контролируется при помощи титрации в начале терапии (устранение ортостатических явлений, объясняющихся связыванием с  $\alpha_1$ -адренергическими рецепторами) и регулярного проведения ЭКГ (см. инструкцию по применению препарата).

Таким образом, клинические исследования, проведенные за рубежом, позволили очертить спектр клинических эффектов, присущих сертиндолу. Сертиндол, являясь антипсихотиком второго поколения, продемонстрировал общий антипсихотический эффект, сопоставимый с таковым у галоперидола и рисперидона. При этом по силе действия на продуктивные симптомы он не уступал этим двум препаратам, а по эффективности воздействия на негативные проявления – превосходил. Сертиндол обладает также отчетливым действием в отношении когнитивных нарушений, повышает социально-трудовую адаптацию, уменьшает число суицидов, и, предположительно, оказывает антидепрессивное действие. Благоприятный профиль нежелательных явлений способствует достижению высокого уровня комплаентности при длительном применении препарата.

Свой вклад в научное изучение сертиндола внесли и российские психиатры. Так, И.Я.Гурович и соавт. [3] в 6-месячном натуралистическом исследовании оценили особенности действия сертиндола у 30 больных на начальных этапах течения шизофрении и расстройств шизофренического спектра. Сертиндол назначался в случаях неэффективности/непереносимости предшествующей антипсихо-

тической терапии. Средняя доза препарата по группе составила 13,7–5,5 мг/сут.

Выраженное улучшение (респонс – редукция симптоматики по PANSS не менее 20%) было зафиксировано у 70% больных, ремиссии (общий балл по PANSS менее 60) достигло 15 пациентов (50%). Авторы работы разделили всех больных на две подгруппы в соответствии с исходной тяжестью состояния по PANSS: до 95 баллов – с меньшей выраженностью расстройств (19 больных) и больше 95 баллов – с большей выраженностью симптоматики (11 больных). Доля респондеров в выделенных подгруппах существенно не отличалась (73% и 63%), что указывало на эффективность сертиндола «как в отношении тяжелого контингента пациентов, так и более легких больных». При этом редукция баллов, свидетельствующая об уменьшении патологических проявлений, была зарегистрирована по всем трем подшкалам PANSS: шкале позитивных синдромов, шкале негативных синдромов и общепсихопатологической шкале, что указывало на равномерное воздействие препарата на симптоматику психоза.

В этой работе с помощью Шкалы Калгари (CDSS) была также изучена динамика депрессивных проявлений. Авторами установлено, что за время терапии сертиндолом депрессивная симптоматика подвергалась редукции, о чем свидетельствовало снижение среднего балла Шкалы Калгари по группе с 9,2 до 5,1. Шесть баллов по этой шкале считаются большинством авторов признаком депрессии. Несомненный интерес также представляют данные нейропсихологического тестирования, проведенного в динамике. Терапия сертиндолом привела к улучшению когнитивного функционирования в целом, которое касалось, прежде всего, моторных навыков и исполнительной функции, включавшей способность к обобщению, решению проблем и планированию деятельности.

Авторами особо отмечалось отчетливое влияние препарата на идеаторные нарушения и апато-динамическую симптоматику. Больные сообщали об улучшении способности сосредоточиться, при этом исчезала расплывчатость высказываний. Мышление становилось более «упорядоченным», восстанавливалось понимание целостного смысла. Одновременно улучшалось настроение, появлялась активность, энергичность. Описанные изменения, происходившие на фоне редуцирования галлюцинаторно-бредовой симптоматики, способствовали улучшению социально-трудовой адаптации больных. Три пациента вернулись к учебе, еще 6 устроились на работу; в целом, облегчался контакт с окружающими.

У этой же группы больных шизофренией изучалось влияние терапии сертиндолом на клиничко-эндокринные, гормональные, биохимические, антропометрические и физикальные показатели [2]. Исходно, вследствие предшествующей антипсихотической терапии другими препаратами, в подгруп-



пе женщин отмечалось повышение среднего уровня пролактина в 2 раза. После перевода пациенток на терапию сертиндолом отмечалось статистически значимое снижение среднего уровня пролактина до нормальных значений.

Выраженное воздействие сертиндола на негативную симптоматику и когнитивные нарушения, практическое отсутствие седативного эффекта во всем диапазоне терапевтических доз обусловили интерес к изучению его эффективности и переносимости у пациентов с так называемой «неврозоподобной шизофренией» (в рамках шизотипического расстройства) с преобладанием в клинической картине заболевания астенической симптоматики. Это исследование у 30 больных было проведено А.С.Аведисовой и коллегами в отделе пограничной психиатрии «ГНЦ судебной и социальной психиатрии им. В.П.Сербского» [1]. Значительное улучшение состояния было зафиксировано у 73,3% пациентов. При этом наблюдалось снижение психической и физической усталости, утомляемости, повышение уровня бодрствования, работоспособности, общей активности, улучшение внимания, памяти и мотивации, уменьшение жалоб на диффузные и локальные телесные сенсации, улучшение социального функционирования. Эта позитивная динамика состояния пациентов подтверждалась результатами психометрических методов оценки с помощью Шкалы общего клинического впечатления, Шкалы негативных синдромов (PANSS-N), Визуальной аналоговой шкалы выраженности астении, шкалы выраженности дезадаптации Шихана. Авторы особо отметили хорошую переносимость терапии сердолектом и полную комплаентность исследованных пациентов.

Применение сердолекта в реальной психиатрической практике в России оценивалось в неинтервенционных наблюдательных программах.

Наблюдательная программа STAR-2008 состояла из трех этапов, в которых регистрировалась динамика состояния пациентов, находившихся как в стационаре, так и во внебольничных условиях, в период 0–3 месяцев, 3–6 месяцев и 6–9 месяцев от момента назначения сердолекта. Были доступны для анализа данные по 537, 284 и 179 пациентам в каждом периоде, соответственно. До назначения сердолекта 90% пациентов получали другую антипсихотическую терапию, которая была отменена вследствие недостаточной эффективности (57%) и/или непереносимости (51%). Монотерапию типичным антипсихотиком получали 31,7% больных, монотерапию атипичным антипсихотиком – 25,7% больных, тогда как 28,9% больных получали терапию одновременно 2 антипсихотиками, а 2,47% больных – одновременно 3 и более антипсихотиками.

Состояние больных оценивалось с помощью Шкалы общего клинического впечатления (CGI). На момент назначения сертиндола по подшкале тяжести (CGI-S) у 0,9% больных психическое состояние было расценено как крайне тяжелое, у

12,7% – как тяжелое; сильно выраженные психические нарушения имелись у 43,3% пациентов, еще у 35,4% наблюдались психические нарушения умеренной выраженности, слабовыраженные психические нарушения отмечались у 6% пациентов и, наконец, пограничное состояние имелось у 1,7% пациентов. Таким образом, более чем у половины больных (56,9%) состояние определялось наличием тяжелой или сильно выраженной психической патологии, еще примерно у трети больных (35,4%) – психическими нарушениями умеренной выраженности.

Какова же была динамика состояния больных на фоне применения сертиндола? По данным проведенного анализа, доля больных с тяжелыми и сильно выраженными психическими нарушениями прогрессивно уменьшалась с 56,9% до 0,6%. В то же время росла доля больных, чье состояние оценивалось как отсутствие психических нарушений или пограничные психические нарушения (29,6%). Еще у 53,6% пациентов в конце терапевтического курса психические расстройства (ПР) расценивались как слабо выраженные (рис. 1). Полученные данные убедительно свидетельствуют о наличии у препарата выраженного антипсихотического действия, позволяющего добиться значительной редукции

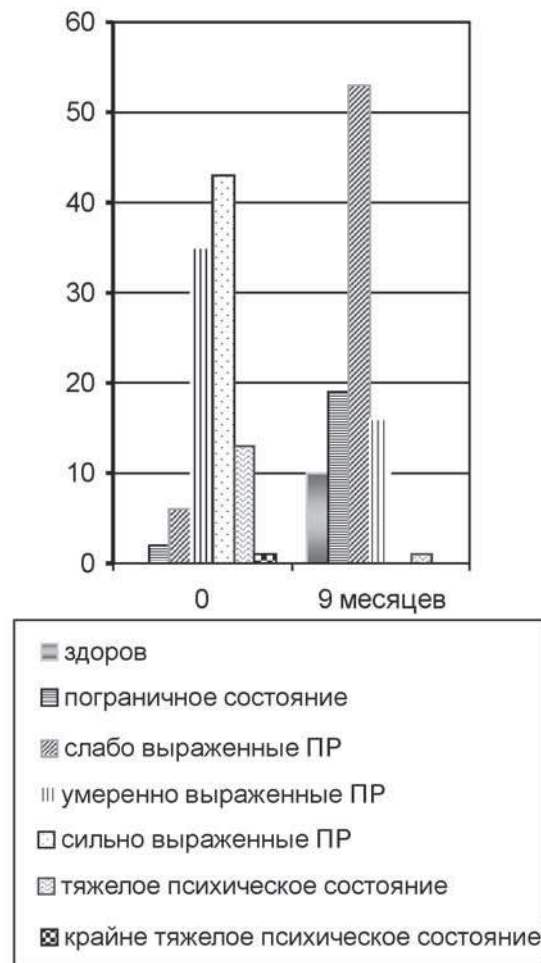


Рис. 1. Динамика распределения больных по тяжести психического состояния

психопатологической симптоматики у невыборочного контингента больных шизофренией в реальной клинической практике.

На высокую антипсихотическую активность сердолекта указывает и тот факт, что более чем у половины пациентов (51,4%), которым сердолект был назначен в связи с неэффективностью предшествующей терапии другими антипсихотиками, к концу I периода исследования отмечалось большое или очень большое улучшение состояния (по CGI-I, подшкала улучшения).

В ходе этой программы были также получены данные о динамике социально-трудового функционирования больных. Были подтверждены результаты клинических исследований сертиндола в России и за рубежом. Препарат при длительном использовании повышал как общий уровень функционирования, так и отдельные его компоненты: трудовую адаптацию, семейное и социальное функционирование, уровень самостоятельного ухода за собой.

На какие-либо нежелательные явления (НЯ) сами больные указывали не часто. На первом этапе НЯ были отмечены у 21,8% пациентов, в последующем их доля прогрессивно уменьшалась (до 12,9% на третьем этапе). Ожидается, что НЯ возникали более часто при проведении комбинированной терапии. Поскольку программа по изучению сертиндола была наблюдательной, неинтервенционной, то применение комбинированной терапии никто не ограничивал. При этом на протяжении 9 месяцев терапии доля больных на комбинированной терапии прогрессивно уменьшалась с 64 до 42 процентов, соответственно увеличивалась доля пациентов, получавших монотерапию сертиндолом – с 36 до 58 процентов. Таким образом, число препаратов, назначаемых вместе с сертиндолом, в ходе терапии уменьшалось. При сопоставлении частоты регистрации НЯ в этих двух группах на третьем этапе (6–9 мес.) было обнаружено, что при комбинированной терапии НЯ возникали более чем в 2 раза чаще (у 17,6% больных), чем в случаях монотерапии сертиндолом (у 7,6% больных).

Интересные данные были получены в отношении субъективного отношения пациентов к терапии. Доля больных с позитивным отношением к терапии сердолектом была достаточно высокой уже в конце третьего месяца и составляла 53,8%. В последующем она увеличилась еще и достигала максимума в 71,8%. При наличии в 27–38% случаев «нейтрального отношения» к терапии, доля больных с негативным отношением к препарату была крайне мала и не превышала 3%.

Средняя суточная доза сердолекта была ближе к нижнему значению терапевтической дозировки. Если в инструкции по применению препарата указан диапазон терапевтических дозировок от 12 до 24 мг/сут, то в первый период применения сертиндола (до 3 мес.) средняя суточная доза составляла 14,3 мг, а в третий (6–9 мес.) – 14,0 мг, то есть прослеживалась явная тенденция к уменьшению этого показателя.

В рамках другой неинтервенционной наблюдательной программы собирались данные о применении сердолекта в психиатрических стационарах на стадии купирования психоза («госпитальная программа»). Длительность наблюдения в каждом случае составляла 6 недель. В 2008 году были проанализированы данные по 896 пациентам. В программе принимало участие 150 врачей-психиатров из 30 городов. Для унификации оценки состояния больных при проведении терапии, так же, как и в предыдущей программе, применялась Шкала общего клинического впечатления. Анализ показал, что в стационаре среди больных, получавших сердолект, наиболее часто встречались больные параноидной шизофренией (81,5%) и значительно реже – пациенты с шизотипическим расстройством (6,3%) или шизоаффективным расстройством (2,5%), что, вероятно, отражает представленность этих диагнозов в психиатрическом стационаре.

Состояние больных, которым был назначен сертиндол, определялось ведущим галлюцинаторно-параноидным (в 44,1% случаев) или аффективно-бредовым (в 23,6% случаев) синдромами. Депрессивный (13,2%) и психопатоподобный (7,9%) синдромы определяли состояние больных, получавших сертиндол, значительно реже.

Сердолект назначался после предшествующей антипсихотической терапии (в 84% случаев) или первым антипсихотиком (в 16% случаев). В тех случаях, когда до назначения сердолекта уже проводилась антипсихотическая терапия, она отменялась практически одномоментно (в 43% случаях) или постепенно с помощью метода обратной титрации (в 57% случаев). Следует отметить, что практическое отсутствие у сердолекта седативных свойств определяло его назначение преимущественно в случаях с отсутствием психомоторного возбуждения или агрессивного поведения. При наличии в статусе подобных психопатологических проявлений врачи чаще сначала купировали их мощными седативными антипсихотиками и вслед за этим назначали сертиндол. В ряде случаев сразу назначалась комбинация седативного антипсихотика (аминазина, клопиксола и т.п.) и сердолекта с последующей отменой седативной терапии. Среди препаратов, использовавшихся до назначения сердолекта, доминировали типичные нейролептики (45,4% всех назначений), реже использовались атипичные антипсихотики (15,4% назначений). Анксиолитики (10%) и антидепрессанты (9%) использовались не часто. Среднее число использовавшихся препаратов на одного больного до назначения сертиндола равнялось 2,42. Корректоры антипсихотической терапии составляли 18,0% от всех назначений, причем они сопровождали терапию типичными нейролептиками в 52,7% случаев, а атипичными антипсихотиками – в 37,8% случаев.

Как и в предыдущей наблюдательной программе сердолект продемонстрировал высокую антипсихотическую активность, значительно улучшая состоя-

ние больных, что нашло отражение в изменении оценок CGI. Так, за 6 недель терапии, показатель тяжести заболевания снизился с 4,53 баллов до 2,62 баллов. Оценка 4,53 балла лежит между «сильно выраженными психическими нарушениями» (5 баллов) и «умеренно выраженными психическими нарушениями» (4 балла), а оценка 2,62 балла лежит между «слабовыраженными психическими нарушениями» (3 балла) и «пограничным состоянием» (2 балла). Оценка по другой подшкале CGI, которая характеризует улучшение состояния, в конце 6-недельного курса терапии сертиндолом достигла категории «выраженного улучшения».

В ходе выполнения программы на фоне использования сертиндола было зафиксировано уменьшение среднего числа применявшихся психотропных средств с 2,42 до 1,58. При этом доля больных, получавших корректоры, снизилась с 36% до 16% (рис. 2). На этом же рисунке отражена средняя суточная доза сертиндола в динамике. Она оказалась сопоставимой с суточной дозой, зафиксированной в наблюдательной программе STAR-2008.

На основании полученных данных было проведено сравнение эффективности применения сертиндола в группах, где препарат назначался на фоне предшествующей антипсихотической терапии и первым антипсихотиком. Оказалось, что во второй группе его эффективность была выше (разница по CGI-S в 1,8 балла и 2,1 балла соответственно). Также было установлено, что при постепенной отмене предшествующей антипсихотической терапии сертиндол демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с одномоментной отменой (разница по CGI-S в 1,9 балла и 1,6 балла соответственно).

Таким образом, проведенная «госпитальная программа» продемонстрировала высокую эффектив-

ность применения сертиндола у больных шизофренией, находящихся в стационаре на стадии купирования психоза. При этом терапия сертиндолом позволяла уменьшить общее количество применяемых психотропных средств, и, в частности, существенно уменьшить частоту назначения корректоров.

Поскольку суждение врачей-практиков о препарате зачастую не совпадает с выводами, полученными в ходе клинических исследований, то несомненный интерес представляло изучение мнения практикующих психиатров об особенностях действия сертиндола. Для этого был проведен опрос врачей, целью которого являлось определение их мнения о спектре клинических эффектов сертиндола по сравнению с другими антипсихотиками, его эффективности и переносимости. В базу данных для последующего анализа включались результаты опроса врачей из разных российских регионов, имевших опыт назначения сертиндола 5 пациентам и более. Этому критерию соответствовали ответы 84 врачей. Помимо сертиндола в опросник были включены такие атипичные антипсихотики (АА), как: рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол, амисульприд, палиперидон и zipразидон.

Опросник был построен следующим образом, по 10-балльной шкале врачам предлагалось оценить: 1 – антипсихотический эффект; 2 – антибредовое действие; 3 – антигаллюцинаторный эффект; 4 – седативное действие; 5 – анксиолитическое действие; 6 – антидепрессивный эффект; 7 – антиастенический эффект; 8 – антидефицитарное действие; 9 – влияние на нарушения мышления; 10 – влияние на недостаток критики; 11 – влияние на когнитивные нарушения.

Результаты опроса врачей в отношении эффектов сертиндола отражены на рис. 3. Препарат в вос-

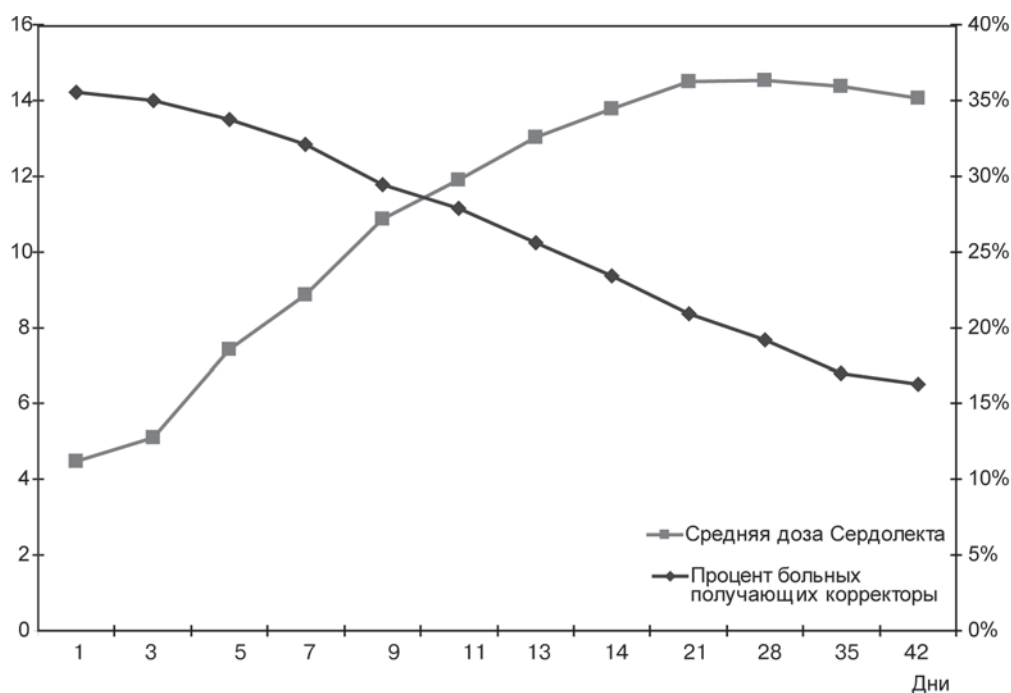


Рис. 2. Процент пациентов, получающих корректоры после начала терапии сертиндолом





Рис. 3. Профиль клинических эффектов сертиндола и максимальные значения по группе АА, по мнению 84 врачей-психиатров

приятии врачей обладает выраженным влиянием (оценка в 7 баллов) на позитивную шизофреническую симптоматику, включая бред; негативную симптоматику, нарушения мышления, когнитивные нарушения и отчетливо улучшает критику к состоянию. Антигаллюцинаторный эффект был оценен чуть ниже (6 баллов). Сертиндол, по мнению опрошенных врачей, оказывает умеренное воздействие (4–5 баллов) на тревогу, сниженное настроение и астению и не оказывает влияния на психомоторное возбуждение. В целом, мнение врачей-психиатров совпало с данными клинических исследований и наблюдательных программ. Единственным исключением, пожалуй, является оценка антиастенического действия сертиндола, которая представляется несколько заниженной.

Более точно место атипичного антипсихотика в клинической практике может быть определено при его сравнении с другими препаратами этого класса. Максимальные значения по группе атипичных антипсихотиков, за исключением сертиндола, также показаны на рис. 3. Следует отметить, что по 10-балльной шкале атипичные антипсихотики по разным параметрам, в основном, получали оценки от 4 до 8. О разнице в действии между препаратами можно было судить при наличии разницы в 2 и более баллов. По общему антипсихотическому эффекту все препараты, кроме кветиапина и зипразидона, набрали 7–8 баллов. Кветиапин и зипразидон были оценены в 6 баллов. По антибредовому действию эти же два препарата были также оценены ниже других (5–6 баллов). Антигаллюцинаторное действие, по мнению врачей, наиболее выражено (7–8 баллов) у рисперидона, оланзапина, амисульприда и палиперидона. Несколько им проигрывают сертиндол, арипипразол и зипразидон (6 баллов). Кветиапин по этому параметру получил 4 балла. Седативный эффект был наиболее выражен у оланзапина (7 баллов) и наименее выражен у сертиндола – 1 балл. Анксиолитическое действие, по мнению врачей, наиболее выражено у кветиапина, оланзапина и палиперидона (6–7 баллов). Влияние

атипичных антипсихотиков на депрессивную симптоматику врачи оценили как умеренное (4–5 баллов). Также средне было оценено и воздействие на астенические симптомы (3–5 баллов). Здесь лидерами являлись сертиндол, арипипразол и амисульприд (5 баллов), а рисперидон, кветиапин и оланзапин получили по 3 балла. Те же первые три препарата (сертиндол, арипипразол и амисульприд) получили максимальную оценку в 7 баллов при оценке их способности влиять на негативную шизофреническую симптоматику. Рисперидон, кветиапин и зипразидон получили оценку в 5 баллов. По мнению опрошенных врачей-психиатров практически все атипичные антипсихотики, кроме кветиапина (5 баллов), отчетливо влияют (6–7 баллов) на нарушения мышления при шизофрении. Сходным образом была оценена способность препаратов улучшать критику. Влияние на когнитивные нарушения у всех препаратов было оценено в 6 баллов, несколько больше получил лишь сертиндол (7 баллов).

Таким образом, сертиндол, по мнению опрошенных врачей-психиатров, при сравнении с другими атипичными антипсихотиками не уступает лидерам по общему антипсихотическому действию, включая влияние на бред. Сертиндол показывает максимальные результаты по группе в отношении воздействия на негативную симптоматику, нарушения мышления, когнитивные расстройства, отсутствие критики, астенические проявления. При этом у препарата, как совершенно справедливо считают врачи-психиатры, практически отсутствует седативный эффект.

Второй составной частью опроса врачей являлась оценка выраженности различных нежелательных явлений, возникающих при использовании атипичных антипсихотиков.

В перечень нежелательных явлений были включены: 1 – ЭПС; 2 – увеличение веса; 3 – гиперпролактинемия; 4 – снижение либидо; 5 – тревога; 6 – нарушения сна; 7 – депрессия; 8 – заторможенность; 9 – сонливость; 10 – нарушение концентрации внимания; 11 – нарушение сердечного ритма.

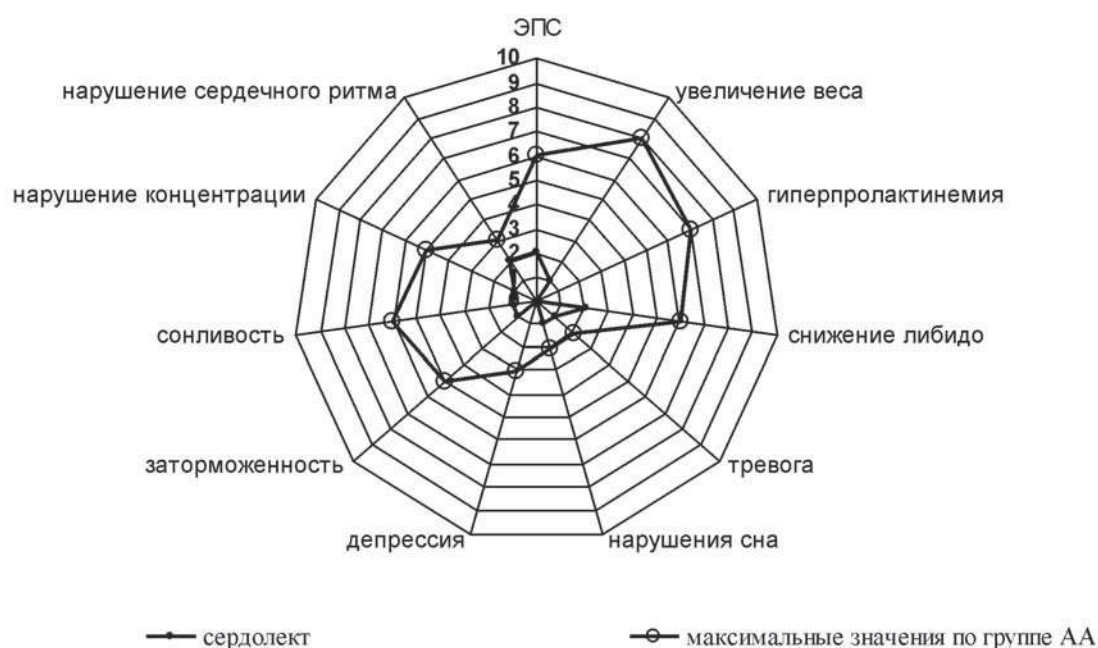


Рис. 4. Профиль нежелательных явлений на фоне приема сертиндола и максимальные значения по группе AA, по мнению 84 врачей-психиатров

Выраженность тех или иных нежелательных явлений, возникающих на фоне приема сертиндола, отражена на рис. 4. Здесь же приведены и максимальные значения по отдельным параметрам по всей группе AA. Следует учитывать, что эти данные основаны на экспертных оценках 84 врачей-психиатров, имевших опыт применения сертиндола в реальной клинической практике.

В целом, все нежелательные явления, возникающие при приеме сертиндола, оценены врачами как слабовыраженные, их значения по 10-балльной шкале не превышали 2 баллов. Так ЭПС были оценены в 2 балла. Для сравнения максимальный балл получил рисперидон (6 баллов), чуть меньше у амисульприда и палиперидона (по 5 баллов). Минимальную оценку в 2 балла вместе с сертиндолом получили также кветиапин и арипипразол. Увеличение веса при приеме сертиндола оценено врачами в 1 балл. Чуть больше получили арипипразол и zipразидон (по 2 балла). Негативным лидером по этому показателю с 8 баллами оказался оланзапин. Амисульприд и рисперидон набрали по 6 баллов. Эта оценка расходится с данными международных клинических исследований, где прибавка веса на сертиндоле и рисперидоне была сопоставимой. Угроза развития гиперпролактинемии при использовании сертиндола была оценена врачами как нулевая. Ожидаемыми «лидерами» здесь стали амисульприд (7 баллов) и рисперидон (6 баллов). Снижение либидо, по мнению врачей, минимально выражено на сертиндоле, арипипразоле и zipразидоне (по 2 балла), а максимально – на рисперидоне (6 баллов), оланзапине и амисульприде (по 5 баллов). Тревога, как нежелательное явление, не свойственна группе AA, оценки у всех препаратов от 1 до 2 баллов. Аналогичные оценки были выставлены и по такому

нежелательному явлению как нарушение сна. Чуть выше были баллы в отношении депрессии. Рисперидон, оланзапин и палиперидон здесь получили по 3 балла, сертиндол – 0 баллов. Заторможенность была более свойственна рисперидону и оланзапину (по 5 баллов). Кветиапин, амисульприд и палиперидон получили по 4 балла. Выраженность заторможенности при приеме сертиндола была оценена врачами минимально (1 балл). Максимальная выраженность сонливости по группе, по мнению врачей, присуща кветиапину и оланзапину (по 6 баллов). Минимальные оценки получили арипипразол (2 балла) и сертиндол (1 балл). Трудности в концентрации внимания были наиболее выражены у оланзапина (5 баллов), рисперидона и амисульприда (по 4 балла). Минимальная выраженность этого нежелательного явления, как посчитали врачи, была присуща арипипразолу (2 балла) и сертиндолу (1 балл). Наконец, выраженность нарушений сердечного ритма, в целом, по группе AA была оценена врачами невысоко (от 1 до 3 баллов). Вероятно, на это экспертное мнение повлияло то обстоятельство, что при выполнении всех условий, указанных в инструкции (критерии отбора с указанием допустимой длительности QT интервала, регулярное проведение ЭКГ, учет интеракций), удается избежать серьезных нарушений сердечного ритма.

Проведенный опрос позволил выяснить, что врачи-психиатры, имеющие достаточный опыт назначения сертиндола, относят его к наиболее безопасным атипичным антипсихотикам.

В целом, мнение врачей о профиле терапевтических и нежелательных эффектов сертиндола совпало с результатами клинических исследований и наблюдательных программ, проведенных как за рубежом, так и в России.



В заключение хотелось бы отметить, что сертиндол (сердолект) в силу особенностей спектра клинических эффектов продолжает привлекать интерес клиницистов во всем мире. Так, в конце 2010–начале 2011 года за рубежом были опубликованы три больших обзора по препарату с перспек-

тивными рекомендациями [7, 11, 19]. В России ожидается научная публикация по результатам изучения сертиндола у больных шизофренией с преобладанием в клинической картине первичных негативных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Чахава К.О., Ястребова В.В. Эффективность и переносимость препарата сердолект (сертиндол) при невротической шизофрении с преобладанием в клинической картине заболевания астении // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 2. С. 39–44.
2. Горобец Л.Н., Магросова М.И., Шмуклер А.Б. Динамика клинико-эндокринных, гормональных, биохимических, антропометрических и физических показателей у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в процессе терапии сертинделом // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 59–67.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р. и соавт. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 1. С. 25–32.
4. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // *Neuropsychopharmacol.* 1998. Vol. 18. P. 63–101.
5. Azorin J. et al. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia // *Int. J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21. P. 49–56.
6. Azorin J. et al. Evaluation of patients on sertindole treatment after failure of other antipsychotics: a retrospective analysis // *BMC Psychiatr.* 2008. Vol. 8. P. 8–16.
7. Azorin J. et al. Sertindole for the treatment of schizophrenia // *Expert Opin. Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 11, N 18. P. 3053–3064.
8. Bech P. et al. Dose response relationship of sertindole and haloperidol using the pharmacopsychometric triangle // *Acta Psychiatr. Scand.* 2011. Vol. 123. P. 154–161.
9. Buchsbaum M. et al. FDG and MRI imaging of the effects of sertindole and haloperidol in the prefrontal lobe in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 114. P. 161–174.
10. Buckley P., Correll C. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69, Suppl. 1. P. 4–17.
11. Cincotta S., Rodefer J. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease Treatment.* 2010. Vol. 6. P. 429–441.
12. Gallhofer B. et al. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: A randomized double-blind study comparing sertindole and haloperidol // *Pharmacopsychiatry.* 2007. Vol. 40. P. 275–286.
13. Hale A. et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2000. Vol. 4. P. 55–62.
14. Kane J., Sharif Z. Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69, Suppl. 1. P. 18–31.
15. Kasper S. Sertindole: safety and tolerability profile // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2002. Vol. 6, Suppl. 1. P. 27–32.
16. Lublin H. et al. 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. P. 183–198.
17. Mayer J. Strategies for the long-term treatment of schizophrenia: real-world lessons from the CATIE trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2007. Vol. 68, Suppl. 1. P. 28–33.
18. McEvoy J. et al. The efficacy and tolerability of sertindole in schizophrenic patients: a pilot double-blind, placebo-controlled, dose ranging study // *Schizophr. Res.* 1993. Vol. 9. P. 244.
19. Muscatello M. et al. Emerging treatments in the management of schizophrenia – focus on sertindole // *Drug Design Develop. Therapy.* 2010. Vol. 4. P. 187–201.
20. Nasrallah H. et al. Proceedings and data from the schizophrenia summit: a critical appraisal to improve the management of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70, Suppl. 1. P. 4–46.
21. 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.
22. Rodefer J. et al. Reversal of subchronic PCP-induced deficits in attention set shifting in rats by sertindole and a 5-HT6 receptor antagonist: comparison among antipsychotics // *Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 33, N 11. P. 2657–2666.
23. Skarsfeldt J. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurons in rats: acute and repeated treatment // *Synapse.* 1992. Vol. 10. P. 25–32.
24. Vinar O. How long can we treat a patient with the same antipsychotic drug? Results from an outpatient psychiatry practice in Prague // *Acta Nervosa Superior.* 2008. Vol. 50. P. 118–120.
25. Zimbroff D. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. P. 782–791.

## СЕРТИНДОЛ ГЛАЗАМИ УЧЕНЫХ, ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ И ПСИХИАТРОВ-ПРАКТИКОВ

А. А. Мухин, С. А. Гришин

Атипичный антипсихотик сертиндол доступен российским врачам с 2005 года. В статье обобщены результаты многочисленных доклинических и клинических исследований сертиндола, а также данные об опыте его применения в реальной психиатрической практике в России. Представлены результаты опроса российских врачей-психиатров, характеризующие место препарата в ряду других атипичных антипсихотиков. Данные, полученные из разных источни-

ков, свидетельствуют о том, что сертиндол, демонстрируя мощный антипсихотический эффект, сопоставимый с действием галоперидола и рисперидона, обладает хорошей переносимостью, способствующей высокому уровню комплаенса. При этом сертиндол превосходит большинство атипичных антипсихотиков по степени воздействия на негативные и когнитивные нарушения при шизофрении.

**Ключевые слова:** атипичный антипсихотик, сертиндол.

## SERTINDOLE BY THE EYES OF RESEARCHERS AND PRACTICING PSYCHIATRISTS

A. A. Moukhin, S. A. Grishin

Sertindole, an atypical antipsychotic, has been available in Russia since 2005. This article summarizes the results of numerous preclinical and clinical studies of sertindole as well as Russian post marketing experience (real practice) data. The results of experienced psychiatrists' survey are presented, which characterize the place of sertindole among atypical antipsychotics. The data obtained from various sources show that ser-

tindole, while demonstrating a powerful antipsychotic effect comparable with haloperidol and risperidone, is well tolerated and provides good compliance. Together with this, sertindole is superior to the majority of atypical antipsychotics in terms of influence on negative and cognitive symptoms in schizophrenia.

**Key words:** atypical antipsychotic, sertindole.

**Мухин Андрей Алексеевич** – отдел медицины российского подразделения компании Х.Лундбек. 123007, Москва, Хорошевское шоссе 32А; e-mail: russia@lundbeck.com

**Гришин Сергей Александрович** – отдел медицины российского подразделения компании Х.Лундбек. 123007, Москва, Хорошевское шоссе 32А; e-mail: russia@lundbeck.com