

СЕРТИНДОЛ ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ*

Д. Мердок, Дж. М. Китинг

Окленд, Новая Зеландия

Во введении авторы указывают, что шизофрения представляет собой гетерогенное заболевание, проявляющееся как продуктивной, так и негативной симптоматикой (35, 42). Клиническую картину также часто дополняют когнитивные расстройства и депрессия (31, 42). Таким образом, шизофрения является тяжелым бременем для пациентов и их семей (14).

Как правило, манифест заболевания приходится на возраст в 20–30 лет, но может наблюдаться и в подростковом периоде (25, 31, 36). Болезненность в течение жизни составляет 0,2–1,0%, а смертность в результате завершенных суицидов – 4–15% (14, 25, 35). В США большие шизофренией занимают 25% стационарного коечного фонда и около 2,5% всего бюджета здравоохранения (7, 34). В 1990-х годах годовая стоимость шизофрении в США составила 33–65 миллиардов американских долларов (7, 34). В Соединенном Королевстве расходы составили порядка 2,6 миллиардов английских фунтов и 5–6% затрат на стационарное лечение (14).

На протяжении 50 лет фармакотерапия оставалась основой лечения шизофрении (14). Однако традиционные нейролептики первого поколения (хлорпромазин, галоперидол) были эффективными в отношении продуктивной симптоматики, но значительно меньше влияли на негативные расстройства. Для них также характерен ряд серьезных побочных явлений, включая экстрапирамидные расстройства.

Появление атипичных антипсихотиков (сертиндол, амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон, зотепин) способствовали большему вниманию к оптимизации функциональных возможностей, субъективно оцениваемого самочувствия и качества жизни пациентов (31, 42). Считается, что атипичные антипсихотики при лучшей эффективности, особенно в отношении негативной симптоматики, имеют меньший риск возникновения экстрапирамидных расстройств по сравнению с традиционными нейролептиками.

Сертиндол (сердолект®) является атипичным антипсихотиком – производным фенилиндола, проявляющим сродство к дофаминовым D₂-рецепторам, серотониновым 5-HT₂-рецепторам и α₁-адренорецепторам (40).

1. Фармакодинамика

1.1 Механизм действия

Основным в механизме действия сертиндола является селективное ингибирование дофаминовых D₂-рецепторов в мезолимбической системе, наряду с ингибированием серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов и α₁-адренорецепторов. Дофаминэргические нейроны в покрывающей области мезолимбической системы потенцируют антипсихотический эффект психофармакотерапии, в то время как нейроны нигростриальной области отвечают за экстрапирамидные расстройства при антипсихотическом лечении. Таким образом, нейрофармакологический профиль сертиндола предполагает антипсихотическую активность с меньшими экстрапирамидными эффектами, чем у традиционных нейролептиков (40).

При исследованиях *in vitro* было выявлено, что сертиндол обладает высоким сродством к D₂ дофаминовым, 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} серотониновым и α₁-адренорецепторам с блокирующей концентрацией в 0,45, 0,20, 0,51 и 1,4 нмоль/л соответственно (5). Сертиндол является обратным агонистом 5-HT_{2C}-рецепторов, и тем самым препятствует связыванию с этими рецепторами их агонистов (20, 21). Было сделано предположение, что подобный эффект является механизмом действия в отношении негативной симптоматики для всех атипичных антипсихотиков (20).

Позитронно-эмиссионное томографическое исследование выявило практически полное насыщение 5-HT_{2A}-рецепторов в новой коре головного мозга здоровых добровольцев, получавших сертиндол (41). Подобное исследование пациентов с шизофренией выявило умеренное насыщение стриальных (52–68%) и экстрастриальных D₂-рецепторов (37). Явных регионарных различий в насыщении рецепторов в таламусе, фронтальной коре и височной коре головного мозга, по сравнению с полосатым телом, выявлено не было (37).

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

В одном фотонно-эмиссионном компьютерном томографическом исследовании (SPECT) насыщение сертиндолом стриальных дофаминовых D₂-рецепторов у больных шизофренией было существенно ($p < 0,05$) ниже (61%), чем галоперидолом (87%) или рисперидоном в высоких дозах (75%) и выше, чем клозапином (33%) (26). В другом же исследовании (SPECT) насыщение сертиндолом было существенно ($p < 0,05$) выше, чем клозапином и оланзапином и сходным с рисперидоном (43).

1.2 Кардиоваскулярное действие

Сертиндол является мощным ингибитором гена, кодирующего большие и малые субъединицы калиевых каналов сердца (HERG, KCNH2 (LQT2)) при экспериментах *in vitro* – эффект, объясняющий наблюдаемую у пациентов пролонгацию интервала QT (27, 44). Стационарные пациенты, страдающие шизофренией, получавшие сертиндол в дозе 12 мг/сут ($n=13$) на протяжении 2-х недель, демонстрировали существенное ($p < 0,05$) увеличение средней величины интервала QT (QTc) (+30 мс) и замедление ЧСС (+7%); у одного пациента интервал QTc составил более 500 мс (1). Данный эффект сертиндола обсуждается в секции 5.2.

Кроме того, что сертиндол увеличивает интервал QT, данные в экспериментах *in vitro* и испытаний на животных позволяют предположить, что препарат обладает контр-регулирующими возможностями в отношении желудочковых аритмий (19, 29). Это может объяснять низкий аритмогенный потенциал сертиндола в проаритмогенных моделях на животных. Например, сертиндол не провоцировал ранние постдеполяризационные или проаритмогенные механизмы в волокнах Пуркинье у кроликов (29). Более того, сертиндол не был связан с гетерогенной реполяризацией миокарда кроликов (19). Препарат не вызывал хаотичную полиморфную желудочковую тахикардию (трепетание-мерцание) (*torsade de pointes*) в эксперименте с сердцами кроликов с разрушенными атриовентрикулярными узлами, даже после провокации острой гипокалиемии или брадикардии (13). У собак с разрушенными атриовентрикулярными узлами сертиндол демонстрировал меньшее действие в отношении пролонгации интервала QTc, чем дофетилид (50). Не было зарегистрировано случаев возникновения мерцания-трепетания желудочков при терапевтической концентрации сертиндола в плазме; мерцание-трепетание имело место у собак, получавших высокие дозы (1–2 мг/кг) сертиндола внутривенно (50).

1.3 Влияние на когнитивную сферу

Сертиндол демонстрировал положительное влияние на когнитивное функционирование у животных (9, 12, 46). Результаты исследований влияния сертиндола на когнитивные способности пациентов обсуждаются в параграфе 4.2.1.

2. Фармакокинетика

2.1 Абсорбция и распределение

После перорального приема сертиндол медленно всасывается и достигает максимальной концентрации (t_{max}) в плазме крови через 10 часов (54, 57, 59). Биодоступность сертиндола при пероральном приеме составляет $\approx 75\%$ (32). Обобщенные данные нескольких клинических испытаний с фиксированными дозировками показывают пропорциональное дозе увеличение максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}) (от 2,0 до 9,1 нг/мл), а дозировки сертиндола, отражающие площадь под кривой концентрации в плазме AUC (area under curve) (от 170 до 572 нг·час/мл) составляют 4–16 мг. Значения C_{max} и AUC₂₄ были значительно ($p < 0,05$) выше у женщин, чем у мужчин (20% и 29%), но это различие было признано клинически не существенным (54). В исследованиях с последовательными назначениями изначальная диспропорция значений C_{max} и AUC₂₄ при приеме сертиндола 4–20 мг/сут объясняется пресистемным метаболизмом насыщения; тем самым, с увеличением дозировки сертиндола, большее количество препарата становилось доступным для системной абсорбции (56). Однако в состоянии равновесия концентрации в плазме пропорциональны получаемой дозировке (17).

2.2 Метаболизм и выведение

При прохождении через печень, сертиндол подвергается окислению и N-деалкилированию при помощи цитохрома P450 (CYP) 2D6 и CYP3A4 с образованием двух основных метаболитов: дегидросертиндола и норсертиндола соответственно (17, 32). Дегидросертиндол имеет схожий профиль с сертиндолом в опытах *in vitro* и *in vivo* на большинстве животных моделей (10). Неизвестно, имеет ли этот метаболит клиническую активность, хотя концентрации дегидросертиндола в плазме при моделировании клинической активности и переносимости в популяционных фармакокинетических исследованиях не превосходят его ожидаемую значимость (10). Норсертиндол имеет намного меньшую активность и не является существенным (10). В состоянии равновесия, концентрация дегидросертиндола в плазме $\approx 80\%$, а норсертиндола $\approx 40\%$ от концентрации сертиндола.

Некоторая вариабельность фармакокинетики сертиндола объясняется полиморфизмом фермента CYP2D6 (17, 32). У пациентов с недостаточностью цитохрома CYP2D6 (около 10% всей популяции) клиренс сертиндола составляет около 50–67% по сравнению с нормой, и, следовательно, концентрация его в плазме – в 2–3 раза выше терапевтической (17). Таким образом, концентрации сертиндола в плазме не всегда отражают возможную терапевтическую эффективность, и индивидуальность дозирования достигается отслеживанием клинической эффективности и переносимости (17).

Сертиндол практически полностью выводится с фекалиями (<1% препарата выводится с мочой в неизменном виде) (23) со средней скоростью

полувыведения ($t_{1/2\beta}$) 53–103 часа в испытаниях с единичными и множественными дозами на здоровых добровольцах (54, 57, 60); такой разброс в цифрах означает, что для того, чтобы добиться равновесных концентраций может потребоваться 2–3 недели (32). Средние величины клиренса в этих испытаниях варьировали от 12 до 43 л/час (54, 57, 59, 60), с усредненным значением в 11,8 л/час, что было документировано обширным анализом пациентов с шизофренией (39).

2.3 Особые популяции пациентов

Различия в фармакодинамике сертиндола незначительны в здоровой популяции волонтеров пожилого возраста (старше 65-ти лет) по сравнению с более молодыми добровольцами (18–40 лет) (54). Более того, не было отмечено значительных различий показателей C_{\max} , t_{\max} , AUC и $t_{1/2\beta}$ у мужчин с умеренной (клиренс креатинина (CLCR) 45–80 мл/мин/1,73м²), средней тяжести (CLCR 10–45 мл/мин/1,73м²) и тяжелой (CLCR ≤10 мл/мин/1,73м²) почечной недостаточностью и с нормальной функцией почек (59). Эти результаты указывают на отсутствие необходимости коррекции дозировок у пожилых пациентов и у пациентов с ренальной дисфункцией; тем не менее, более медленная титрация и меньшие поддерживающие дозировки более уместны у пожилых пациентов. Этот подход также относится и к пациентам с умеренной и средней степенью тяжести печеночной недостаточностью, поскольку среднее $t_{1/2\beta}$ у данной категории пациентов увеличивается (17, 38).

2.4 Взаимодействие с другими препаратами.

Одновременное назначение сертиндола со средствами, индуцирующими активность печеночных изоферментов (CYP) (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) может привести к снижению концентрации сертиндола в плазме, что может потребовать увеличения дозировок (17).

Одновременное назначение сертиндола и мощных ингибиторов фермента CYP3A, таких как кетоконазол, эритромицин статистически значимо ($p < 0,05$) снижало t_{\max} на 33% и повышало C_{\max} на 15 % (55). Однако еще более значительные изменения наблюдались у пациентов с недостаточностью фермента CYP2D6.

Совместное применение сертиндола и ингибиторов CYP2D6 требует осторожности (17). Концентрации сертиндола у пациентов, получавших мощные ингибиторы CYP2D6 пароксетин и флуоксетин, были в 2–3 раза выше.

Никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между сертиндолом и алпразоламом (58), сертиндолом и терфенадином (53) замечено не было. Однако одновременное назначение сертиндола и терфенадина не показано из-за увеличивающегося риска пролонгации интервала QT (17).

3. Терапевтическая эффективность

Эффективность перорального сертиндола, назначаемого однократно в сутки пациентам, страдающим шизофренией, оценивалась на основе результатов рандомизированных, двойных-слепых клинических испытаний: одного плацебо-контролируемого исследования с варьированием дозировок (52), четырех сопоставлений с галоперидолом (9, 18, 30, 52, 61) и двух – с рисперидоном (6, 23). Дозировки сертиндола, назначаемые в этих исследованиях варьировали от 8 до 24 мг однократно в сутки. Однако последующее изучение предполагало терапевтические дозировки – 12–24 мг/сут.

В пяти клинических исследованиях изучались пациенты с диагнозом шизофрения с хорошим терапевтическим ответом на нейролептики (6, 9, 18, 52, 61). В одном исследовании по сопоставлению сертиндола с рисперидоном отбирались пациенты с умеренными или высокими (≥ 60) показателями шкалы PANSS и терапевтически-резистентной симптоматикой шизофрении (DSM-IV) (56).

Большинство исследований включали только пациентов в возрасте 18 лет или старше (18, 23, 52, 61), вместе с тем, в одном из них участвовали больные 12 лет и старше (9). Средний возраст пациентов составил 34–40 лет и примерно 60–95% – были мужского пола (18, 23, 52, 61). За исключением исследования с терапевтически-резистентной популяцией (23), все больные либо имели положительный опыт приема антипсихотической терапии, либо ее не получали вовсе (6, 9, 18, 61). Пациенты должны были иметь как минимум два продуктивных симптома (нарушение мышления, галлюцинаторное поведение, подозрительность, необычное содержание мыслей) по шкале PANSS или BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (6, 18), основным фактором исключения было улучшение показателей шкалы PANSS или BPRS равное или более 20 баллов в течение плацебо-периода (18, 52, 61).

Клинические испытания были с фиксированной (9, 18, 52, 61) или гибкой (6, 23) системой дозирования. Исследования с фиксированной системой включали в себя плацебо-период, после которого дозировка препарата медленно титровалась до намеченной. Длительность активного лечения составляла ≈ 6 (52), 8 (18, 61) или ≈ 52 недели (9). Два исследования с фиксированными дозами имели плацебо-период в 4–7 дней и период активного лечения в 12 недель (6, 23). Дозировка препарата постепенно титровалась на протяжении, примерно, 2-х недель активного лечения.

В большинстве случаев пациенты были стационарованы (18, 52, 61), хотя в ходе одного исследования наблюдались амбулаторные пациенты с умеренной тяжестью симптоматики (≤ 4 баллов по субшкале тяжесть шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) в течение не менее 3-х месяцев до рандомизации (9); еще в одном исследовании изучались как амбулаторные, так и стационарные пациенты (6). Допускался одновременный при-

ем бензатропина, бипиридена, хлоралгидрата, лоразепама, оксазепамы и/или пропранолола (6, 9, 18, 23, 52, 61).

Эффективность определялась по изменению суммы баллов шкалы PANSS, BPRS, а также подшкалы шкалы PANSS, шкалы CGI-S, CGI-I и шкалы SANS. Статистический анализ проводился с использованием методики Last Observation Carried Forward (LOCF) (6, 18, 23).

3.1 Сравнение с плацебо

По результатам двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования с гибкими дозировками, сертиндол показал себя как эффективный препарат для лечения шизофрении (52). Более выраженное по сравнению с плацебо улучшение от исходного уровня по шкале PANSS и BPRS было отмечено у пациентов, получавших 20 мг/сут сертиндола. Дозозависимые отношения просматривались, несмотря на незначительную разницу между пациентами, получавшими низкие дозировки сертиндола и плацебо. В конце исследования значительно больше пациентов, получавших сертиндол 20 мг/сут, продемонстрировали «значительное улучшение» (20% vs. 3%; $p < 0,05$) (52).

3.2 Сравнение с галоперидолом

В целом сертиндол был, по крайней мере, настолько же эффективен, как и галоперидол при лечении шизофрении. Так, в плацебо-контролируемом клиническом исследовании значительное улучшение от исходного уровня шкал PANSS и BPRS было зарегистрировано как для сертиндола (12–24 мг/сут), так и для галоперидола (4–16 мг/сут) по сравнению с плацебо после 8 недель терапии (61). Также не отмечалось значимых различий эффективности препаратов по шкалам PANSS и BPRS как после 8 (52,53), так и после 52 недели лечения (9).

Динамика показателей по шкале CGI-I была значительно лучше у пациентов, получавших сертиндол 12–24 мг/сут или галоперидол 8 и 16 мг/сут по сравнению с плацебо. Значимых различий у пациентов, между двумя основными препаратами не было (61).

Что касается продуктивной симптоматики, то значительное улучшение по сравнению с плацебо по подшкале продуктивной симптоматики PANSS было отмечено для сертиндола (20 и 24 мг/сут) и галоперидола (4–16 мг/сут) без заметных различий между ними (61).

В отношении негативной симптоматики только сертиндол (20 мг/сут) продемонстрировал улучшение по обеим подшкалам PANSS и SANS по сравнению с плацебо (61). Хотя значительного улучшения ни у одной из групп пациентов к концу 8 недели не было (18, 61), изменения по негативной подшкале PANSS были более выражены у пациентов, получавших 16 мг/сут сертиндола, чем при применении галоперидола (-5,1 vs. -3,2; $p = 0,05$) (18). В долгосрочном исследовании сертиндол че-

рез 2 месяца терапии в большей степени, чем галоперидол ($p \leq 0,05$) снизил показатели SANS, хотя значимых различий между группами через 12 месяцев не было (9). Анализ подшкалы шкалы SANS выявил существенное улучшение у группы сертиндола, по сравнению с группой галоперидола ($p \leq 0,05$) для алогии (месяц 2 и 12), ангедонии/асоциализации (со второго месяца) и внимания (месяцы 2, 3 и 6) (9).

В долгосрочном исследовании время прекращения лечения существенно не отличалось у пациентов из группы сертиндола и галоперидола (9). Однако, у пациентов, получавших сертиндол, декомпенсации состояния с преждевременным исключением и госпитализацией наступали значительно позже, чем в группе галоперидола ($p \leq 0,05$). Первая госпитализация произошла на 9-м месяце в группе сертиндола и на 8-ой неделе в группе галоперидола (9). Меньшее количество пациентов из группы сертиндола были госпитализированы (2 vs. 12 пациентов) или исключены из исследования по причине несоблюдения режима наблюдения и лечения (2 vs. 3). Отмечались лучшие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, при применении сертиндола по сравнению с галоперидолом (изменения +9 vs. -1; $p \leq 0,05$).

3.2.1 Действие на когнитивную сферу

По результатам двойного слепого рандомизированного исследования (30) сертиндол оказывал положительное влияние на когнитивное функционирование больных шизофренией ($n = 34$). Пациенты получали сертиндол (12–16 мг/сут) или галоперидол (6–11 мг/сут) в течение 84-х дней.

В этом исследовании, как показывают результаты тестов на когницию, сертиндол был, по крайней мере, настолько же эффективен в лечении первого эпизода шизофрении и хронических больных, как и галоперидол (30). При этом сертиндол опережал галоперидол по нескольким когнитивным параметрам. Хотя улучшение моторной функции, возможно, было связано с меньшим удельным весом экстрапирамидной симптоматики, сертиндол положительно влиял на когнитивные процессы вне зависимости от моторной функции как после 28, так и после 84 дней применения. Наблюдалась значительная разница скорости реакции у пациентов, получавших сертиндол и галоперидол. Терапия сертинделом вызывала рано возникающее и стабильное улучшение простых когнитивных процессов (время реакции). С увеличением времени терапии также улучшались показатели высшей когнитивной сферы по данным Висконсинского теста на сортировку карточек. Галоперидол, наоборот, влек за собой рано возникающие нарушения простых когнитивных процессов, которые со временем нивелировались, однако одновременно страдали высшие когнитивные функции.

3.3 Сравнение с рисперидоном

Сертиндол оказался, как минимум, настолько же эффективным при лечении шизофрении, как и рисперидон (6, 23). Значимых различий между испытуемыми, получавшими сертиндол или рисперидон, в отношении динамики показателей шкалы PANSS не отмечалось как для группы с хорошим ответом на антипсихотическую терапию (6), так и для резистентных пациентов (23). Однако в одном из этих исследований анализ результатов больных, завершивших курс терапии, выявил значимое различие в динамике показателей шкалы PANSS в пользу сертиндола (-37,6 vs. -31,5 баллов; $p \leq 0,05$), что подтвердил и последовательный анализ данных различий между группами (7,5 баллов к 12-й неделе; $p \leq 0,001$) (6). Близкое количество пациентов, получавших сертиндол или рисперидон, обнаруживали редукцию общего балла по шкале PANSS: $\geq 30\%$ (69% vs. 62%), $\geq 40\%$ (58% vs. 51%), $\geq 50\%$ (42% vs. 33%). Однако улучшения показателей пациенты на сертиндоле достигали быстрее (6).

Эффективность сертиндола была сопоставима с таковой рисперидона, что наглядно демонстрируют данные подшкалы позитивных синдромов PANSS и шкалы CGI-S (6, 23). В отношении негативной симптоматики, в одном из исследований (6) предпочтение отдается сертиндолу. Количество пациентов, получавших сертиндол или рисперидон и дос-

тигших «как минимум, улучшения», составило 58,2% и 53,0% соответственно.

Стоит указать, что при испытаниях на резистентной выборке (23), рисперидон назначался в высоких дозах (9,0 мг/сут в среднем). Среднесуточная дозировка сертиндола составляла 18,1 мг.

3.4 Другие исследования

Два небольших наблюдения говорят о положительном ответе у 12 из 18 пациентов по шкале BPRS (66,7%; клинический ответ подразумевал 40% и более снижение и конечная сумма баллов менее или равна 18) и у 85% больных по шкале CGI-I (улучшение ≤ 3). Третье исследование показало 55% уменьшение суммы баллов шкалы CSI-S ($p < 0,001$) у 75% пациентов, получавших сертиндол после выписки из стационара (49).

Таким образом, результаты приведенных исследований указывают на безусловную эффективность сертиндола, как минимум, сопоставимую с результатом лечения другими антипсихотиками. При этом, помимо влияния на продуктивную симптоматику, отмечаются хорошая результативность купирования негативных расстройств, влияние на когнитивное функционирование и качество жизни больных. Результаты безопасности и переносимости препарата будут представлены в следующей части обзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agelink M.W., Majewski T., Wurthmann C. et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 8–13.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed., revised. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
4. Arnt J. Sertindole and several antipsychotic drugs differentially inhibit the discriminative stimulus effects of amphetamine, LSD and ST-587 in rats // *Behav. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 11–18.
5. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // *Neuropsychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 63–101.
6. 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.
7. Brown C.S., Markowitz J.S., Moore T.R. et al. Atypical antipsychotics (Pt II): adverse effects, drug interactions, and costs // *Ann. Pharmacother.* – 1999. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. 210–217.
8. Casey D.E. Behavioral effects of sertindole, risperidone, clozapine and haloperidol in Cebus monkeys // *Psychopharmacol. (Berl.)*. – 1996. – Vol. 124, N 1–2. – P. 134–140.
9. 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.
10. Data on file, H. Lundbeck A/S, 2006.
11. Didriksen M. Effects of antipsychotics on cognitive behaviour in rats using the delayed non-match position paradigm // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 281. – P. 241–250.
12. Didriksen M. Sertindole shows advantageous cognitive profile in the Morris water maze (poster) // 9th Int. Congress on Schizophr. Res. – 2003. – Mar 29–Apr 2, Colorado Springs (CO).
13. Eckardt L., Breithardt G., Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 300, Suppl. 1. – P. 64–71.
14. 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.
15. H. Lundbeck A/S. European authorities approve marketing of Serdolect® (media release). – 2005 Apr 25.
16. H. Lundbeck A/S. Launch of Serdolect® commenced in Europe (online). Available from URL: <http://www.lundbeck.com> (Accessed 2006 Jan 20).
17. H. Lundbeck A/S. Sertindole: summary of product characteristics. – Copenhagen: H. Lundbeck A/S 2005 Sep.
18. Hale A., Azorin J.-M., Kasper S. et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 4. – P. 55–62.
19. Haverkamp W., Eckardt L., Matz J. Sertindole: cardiac electrophysiological profile // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S11–20.
20. Herrick-Davis K., Grinde E., Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxy-tryptamine_{2C} receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295. – P. 226–232.
21. Hietala J., Kuoppamaki M., Majasuo H. et al. Sertindole is a serotonin 5-HT_{2C} inverse agonist and decreases agonist but not antagonist binding to 5-HT_{2C} receptors after chronic treatment // *Psychopharmacol. (Berl.)*. – 2001. – Vol. 157, N 2. – P. 180–187.
22. Hyttel J., Nielsen J.B., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT₂, D₂ and α_1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies) // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* – 1992. – Vol. 89, Suppl. 1–2. – P. 61–69.
23. 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).
24. Kane J.M., Tamminga C.A. Sertindole (Serdolect): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic // *Expert Opin. Invest. Drugs.* – 1997. – Vol. 6, Suppl. 11. – P. 1729–1741.
25. 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.
26. Kasper S., Tauscher J., Kufferle B. et al. Sertindole and dopamine D₂ receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol: a 123I-IBZM SPECT study // *Psychopharmacol. (Berl.)*. –

1998. – Vol. 136. – P. 367–373.

27. Kongsamut S., Kang J., Chen X.-L. et al. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 16. – Suppl. 450, N 1. – P. 37–41.

28. 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.

29. 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.

30. Lis S., Krieger S., Gallhofer B. et al. Sertindole is superior to haloperidol in cognitive performance in patients with schizophrenia: a comparative study (abstract no. P.2.100) // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. S323–324.

31. 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.

32. Markowitz J.S., Brown C.S., Moore T.R. Atypical antipsychotics (Pt I): pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy // *Ann. Pharmacother.* – 1999. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 73–85.

33. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S3–9.

34. Naber D., Lambert M. Sertindole decreases hospitalization and improves the quality of life of schizophrenic patients // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 1998. – Vol. 2, Suppl. 2. – P. S73–77.

35. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia (online). Available from URL: <http://www.nice.org.uk> (Accessed 2005 Dec 5).

36. 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).

37. Nyberg S., Olsson H., Nilsson U. et al. Low striatal and extrastriatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole // *Psychopharmacol. (Berl.)* – 2002. – Vol. 162, N 1. – P. 37–41.

38. Olanzapine, sertindole and schizophrenia // *Drug Ther. Bull.* – 1997. – Vol. 35, Suppl. 11. – P. 81–83.

39. Ouellet D., Cao G., Staser J. et al. Population pharmacokinetics of sertindole in patients with schizophrenia (abstract no. PII-50). – 98th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics; 1997 Mar 5–8; San Diego (CA).

40. 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.

41. Petit-Taboue M.-C., Landeau B., Barre L. et al. Parametric PET imaging of 5HT_{2C} receptor distribution with 18F-setoperone in the normal human neocortex // *J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 40, N 1. – P. 25–32.

42. Peuskens J. Introduction to sertindole in clinical practice // *CNS Drugs.* – 2004. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 1–4.

43. Pilowsky L.S., O'Connell P., Davies N. et al. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole: a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study // *Psychopharmacol. (Berl.)* – 1997. – Vol. 130. – P. 152–158.

44. Rampe D., Murawsky M.K., Grau J. et al. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1998. – Vol. 286, N 2. – P. 788–793.

45. Richelson E., Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 24, Suppl. 68. – P. 29–39.

46. Rodefer J. The effects of antipsychotics on reversing PCP-induced deficits in a rodent attentional set-shifting task (abstract) // XIII-th Biennial Winter Workshop on Schizophr. Res. – 2006. – Vol. 4–10, Davos.

47. Sanchez C., Arnt J., Dragsted N. et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound // *Drug Dev. Res.* – 1991. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 239–250.

48. Skarsfeldt T. Pharmacology of sertindole, a novel atypical neuroleptic // *New generation of antipsychotic drugs: novel mechanisms of action* / N. Brunello, J. Mendlewicz, G. Racagni (Eds.). – Basel: S. Karger, 1993. – P. 62–66.

49. Steinert T., Hauger B., Eckardt J. et al. Clinical observations of sertindole in 53 hospitalised patients with psychotic disorders // *Clin. Drug Invest.* – 2005. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. 79–83.

50. Thomsen M.B., Volders P.G.A., Stengl M. et al. Electrophysiological safety of sertindole in dogs with normal and remodeled hearts // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 307, Suppl. 2. – P. 776–784.

51. Titier K., Canal M., Deridet E. et al. Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 15, Suppl. 199, N 1. – P. 52–60.

52. 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.

53. Wong S.L., Cao G., Mack R. et al. Lack of CYP3A inhibition effects of sertindole on terfenadine in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 36, Suppl. 3. – P. 146–151.

54. 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.

55. Wong S.L., Cao G., Mack R.J. et al. The effect of erythromycin on the CYP3A component of sertindole clearance in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 1056–1061.

56. 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.

57. Wong S.L., Linnen P., Mack R. et al. Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers // *Biopharm. Drug Dispos.* – 1997. – Vol. 18, Suppl. 6. – P. 533–541.

58. Wong S.L., Locke C., Staser J. et al. Lack of multiple dosing effect of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers // *Psychopharmacol. (Berl.)* – 1998. – Vol. 135. – P. 236–241.

59. Wong S.L., Menacherry S., Mulford D. et al. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 52. – P. 223–227.

60. Wong S.L., Sebree T., Granneman G.R. Dose-proportionality of sertindole after 4–16 mg single dose oral administration (abstract no. PPDM 8438). – *Pharm. Res.* – 1996. – Vol. 13, Suppl. 9. – S502.

61. 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.