

Adam Wysokiński, Iwona Kłoszewska
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych
Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi

Istotne klinicznie interakcje międzylekowe sertindolu

Clinically relevant drug interactions of sertindole

Abstract

The authors present the summary of information on clinically relevant interactions of sertindole. Interactions with QT-prolonging drugs and interactions at the level of CYP2D6 and CYP3A4 enzymes are presented. Moreover, mechanisms underlying both types of interactions are discussed. In the summary the authors emphasize the interactions between sertindole and other psychotropic drugs. Finally, some suggestions how to increase the safety of sertindole therapy are given.

Psychiatry 2011; 8, 1: 18–24

key words: sertindole, QTc, CYP2D6, CYP3A4, interactions

Wstęp

Sertindol jest lekiem przeciwpsychotycznym II generacji (LPIIG). Został wprowadzony na rynek europejski w 1996 roku, zaś 2 lata później firma Lundbeck, producent leku, zawiesiła jego sprzedaż ze względu na doniesienia o przypadkach nagłych zgonów z przyczyn sercowych u pacjentów przyjmujących ten lek. W 2002 roku został ponownie dopuszczony do sprzedaży na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozytywnych wyników dwóch badań postmarketingowych leku, przeprowadzonych z udziałem firmy Lundbeck: *The Sertindole Cohort Prospective (SCoP)* [1] i *The European Post-marketing Observational Sertindole (EPOS)* [2].

Sertindol jest pochodną fenyloindolu i podobnie jak większość LPIIG — antagonistą receptorów dopaminowych D₂, serotoninowych 5HT_{2A} i 5HT₆ oraz adrenergicznych α₁ [3]. Przegląd Cochrane'a potwierdził skuteczność przeciwpsychotyczną oraz dobrą tolerancję leku [4]. Za korzystny profil pozapiramidowych działań ubocznych odpowiada prawdopodobnie większe powinowactwo do receptorów D₂ zlokalizowanych w obrębie układu limbicznego w porównaniu z prąż-

kowiem [5]. Sertindol charakteryzuje się ponadto umiarkowanym wpływem na przyrost masy ciała, nie zwiększa stężenia prolaktyny w surowicy, nie wywiera istotnego działania antycholinergicznego, rzadko powoduje zaburzenia metaboliczne i zwykle ma niewielkie właściwości sedatywne [6]. Poważnym ograniczeniem terapii tym lekiem jest natomiast jego niekorzystny wpływ na czynność elektryczną serca [7], stanowiący poważny problem w określonych grupach pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca, a także w przypadku konieczności równoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków.

Celem publikacji jest przedstawienie informacji na temat istotnych klinicznie interakcji sertindolu z innymi lekami. Zwrócono uwagę na dwa rodzaje interakcji, pozostających ze sobą w ścisłym związku:

- interakcje z lekami wydłużającymi odstęp QTc;
- interakcje farmakokinetyczne na poziomie izoenzymów cytochromu P450.

Na koniec przedstawiono wnioski wspomagające bezpieczne zastosowanie leku w praktyce klinicznej. Metodologia pracy obejmowała przegląd publikacji zawartych w bazie Medline/PubMed wyszukanych z użyciem kombinacji następujących słów kluczowych: „sertindole”, „QTc”, „TdP”, „CYP2D6”, „CYP3A4”, „interactions”. Następnie dokonano przeglądu wybranych pozycji piśmiennictwa zawartego w wyszukanych publikacjach.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Wysokiński
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych CSK
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
tel.: (42) 675 73 72, faks: (42) 675 77 29
e-mail: adam.wysokinski@gmail.com

Interakcje z lekami wydłużającymi odstęp QTc

Pierwsze doniesienia na temat incydentów nagłego zgonu sercowego u osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne pojawiły się ponad pół wieku temu [8]. Obok samobójstw, wywołany lekami nagły zgon sercowy jest wraz z powikłaniami metabolicznymi leczenia przeciwpsychotycznego (otyłość brzuszna, cukrzyca i zaburzenia przemian lipidów) drugim czynnikiem przyczyniającym się do większej umieralności chorych na schizofrenię w porównaniu z ogólną populacją [9]. Podstawowym mechanizmem leżącym u podłoża indukowanego lekiem przeciwpsychotycznym nagłego zgonu sercowego jest opisane po raz pierwszy w 1966 roku przez Francoisa Dessertenne'a zaburzenie rytmu serca *torsade de pointes* (TdP) [10], wielokształtny częstoskurcz komorowy, który nieleczony zwykle prowadzi do śmierci wskutek progresji w migotanie komór. Powszechnie stosowanym biomarkerem ryzyka wystąpienia zaburzenia rytmu serca typu TdP jest odstęp QT — miara czasu (wyrażana w milisekundach [ms]) pomiędzy początkiem załamka Q oraz końcem załamka T w zapisie elektrokardiograficznym czynności elektrycznej serca, a więc obejmująca fazy depolaryzacji i repolaryzacji komórek mięśnia sercowego. Ponieważ wielkość odstępu QT jest zależna od częstości akcji serca, w praktyce klinicznej stosuje się skorygowany odstęp QT (QTc, *corrected QT*). Dwoma najczęściej stosowanymi metodami obliczania QTc jest wzór Bazetta ($QTc = QT / \sqrt{RR}$, gdzie RR to odstęp pomiędzy dwoma kolejnymi zespołami QRS) [11] oraz wzór Hodgesa ($QTc = QT + 1,75 \times [HR - 60]$), gdzie HR to częstość akcji serca [12]. Prawidłowa wartość QTc wynosi u dorosłych kobiet poniżej 450 ms oraz poniżej 430 ms u dorosłych mężczyzn. Uważa się, że wartość QTc powyżej 500 ms lub wzrost o co najmniej 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia TdP [13].

Wpływ leku na wartość QTc jest markerem ryzyka wywołania TdP przez lek i zwykle zależy od dawki leku. Głównym mechanizmem, w jakim leki wydłużają odstęp QT, jest blokowanie opóźnionego, szybkiego, prostującego, odkomórkowego prądu potasowego (IKr, *IKr-internal rectifier potassium current*). Zablockowanie prądu IKr prowadzi do zaburzeń repolaryzacji kardiomiocytów, co sprzyja występowaniu wczesnych potencjałów następczych (EADs, *early afterdepolarizations*), co z kolei może wyzwać zaburzenia rytmu serca. Białko tworzące kanał IKr jest kodowane przez gen *KCNH2*, częściej określane mianem genu *hERG* (*human ether-à-go-go*), ludzki gen *ether-à-go-go*), a jego mutacje mogą być związane z wy-

stępowaniem wrodzonego zespołu długiego QT (LQTS, *long QT syndrome*) [14], będącego istotnym czynnikiem ryzyka podczas farmakoterapii.

Proarytmiczne działanie leków może być nasilane przez wiele indywidualnych czynników, do których zalicza się:

- bradykardię;
- hipokaliemię/hipomagnezemię;
- choroby serca (przerost lewej komory, zastoinowa niewydolność serca);
- migotanie przedsionków;
- płeć żeńską;
- mutacje genu *hERG* oraz innych genów (m.in. *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNQ1*, *SCN5A*);
- stosowanie wysokich dawek leku;
- międzylekowe interakcje farmakokinetyczne prowadzące do wzrostu stężenia leku we krwi;
- jednoczesne stosowanie innych leków blokujących IKr;

— stosowanie glikozydów naparstnicy [15, 16].

Wśród leków wpływających na odstęp QT wymienia się przede wszystkim leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, antybiotyki i leki przeciwgrzybicze, leki przeciwnowotworowe, przeciwarytmiczne i inne. W tabeli 1 przedstawiono szczegółowy wykaz leków, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT oraz/lub indukować TdP [16–18]. Pominęto leki nieposiadające rejestracji na terenie Polski.

Rozpatrując interakcje sertindolu z wymienionymi w tabeli 1 lekami, należy zwrócić uwagę na fakt, że potencjał proarytmogenny wzrasta nie tylko wraz z liczbą jednocześnie stosowanych leków wydłużających odstęp QT, ale również, czego często się nie uwzględnia, w rezultacie międzylekowych interakcji farmakokinetycznych, które mogą w istotny sposób zmieniać stężenia leków, wpływając w ten sposób na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

W związku z trudnymi czasem do określenia indywidualnymi czynnikami ryzyka należy unikać leczenia skojarzonego sertindolem z innymi lekami mogącymi wydłużać odstęp QT, w szczególności z lekami z grupy wysokiego ryzyka. W przypadku leków przeciwpsychotycznych dotyczy to w szczególności haloperidolu i chlorpromazyny, a w mniejszym stopniu — za wyjątkiem aripiprazolu i amisulprydu — pozostałych LPPiIG. Istotne są również interakcje z powszechnie stosowanym escitalopramem i wenlafaksyną, a w mniejszym stopniu — z pozostałymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny oraz trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Przeciwwskazane jest również łączenie sertindolu z litem.

Tabela 1. Leki mogące wydłużyć odstępn QT oraz/lub indukować torsade de pointes
Table 1. Drugs that may prolong the QT interval and/or induce torsade de pointes

<p>Leki przeciwpsychotyczne: chlorpromazylna[†], haloperidol[†], klozapina[‡], kwetiapina[‡], paliperidon[‡], rysperydon[‡], sertindol[‡], zyprazydon[‡]</p> <p>Leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, citalopram, doksepina, escitalopram[‡], fluoksetyna, klomipramina, paroksetyna, sertralina, trazodon, wenlafaksyna[‡]</p> <p>Antybiotyki: azytromycyna[‡], cyprofloksacyna, erytromycyna[†], klarytromycyna[†], lewofloksacyna, moksyflokscacyna[†], ofloksacyna, roksytromycyna, sulfametoksazol + trimetoprim</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klotrimazol, mykonazol, worykonazol[‡]</p> <p>Leki przeciwararytmiczne: amiodaron[†], sotalol[†]</p> <p>Inhibitory proteazy: atazanawir[‡], rytonawir</p> <p>Leki przeciwnowotworowe: lapatynib, sunitynib[‡], tamoksyfen[‡], tritlenek arsenu[†]</p> <p>Antagoniści wapnia: isradypina, werapamil, diltiazem</p> <p>Inne: amantadyna[‡], atomoksetyna, chlorochina, cisapryd, cymetydyna, difenhidramina, dobutamina, dopamina, dronedaron, efedryna, epinefryna, galantamina, indapamid[‡], lit[†], loratadyna, metadon[‡], metylofenidat, midodryna, nilotynib, norepinefryna, oksytocyna[‡], oktreatyd[‡], ondansetron[‡], pseudoefedryna, salmeterol, solifenacyna, takrolimus[‡], tolterodyna, tyzanidyna, wardenafil[‡]</p>
--

† wysokie ryzyko; ‡ umiarkowane ryzyko

Interakcje farmakokinetyczne na poziomie izoenzymów cytochromu P450

Sertindol jest metabolizowany w wątrobie na drodze procesów oksydacji przy udziale 2 izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4 i CYP2D6. Żaden z metabolitów sertindolu (dehydrosertindol i norsertindol) nie posiada istotnej aktywności farmakologicznej [19].

Istnienie polimorfizmu genu CYP2D6 warunkuje występowanie co najmniej dwóch odrębnych fenotypowo grup:

- eksytenywni metabolizerzy (EM, *extensive metabolisers*), u których procesy oksydacji leków przebiegają z większą szybkością;
- słabi metabolizerzy (PM, *poor metabolisers*), u których procesy oksydacji przebiegają wolniej i w niewielkim stopniu; częstość występowania słabych metabolizerów w populacji Polski wynosi około 8% [20]; grupa ta cechuje się zwiększoną podatnością na działania niepożądane leków metabolizowanych za pośrednictwem CYP2D6 ze względu na zmniejszony klirens leku.

W przypadku sertindolu klirens w grupie PM wynosi 33–50% wartości obserwowanej w grupie EM, a więc stężenie leku w osoczu jest 2–3 razy większe. Istotnie zwiększa to ryzyko interakcji międzylekowych oraz działań niepożądanych.

Interakcje sertindolu z innymi lekami na poziomie cytochromu P450 można podzielić na:

- konkurencję o izoformę P450 przez dwa różne substraty i spadek klirensu wątrobowego jednego/obydwu substratów;
- działanie inhibitora izoformy P450 powodujące spadek klirensu sertindolu;
- działanie induktora izoformy P450 i związany z tym wzrost metabolizmu wątrobowego leku i spadek stężenia w osoczu.

Substraty CYP2D6 oraz CYP3A4, a także inhibitory i induktory poszczególnych izoform przedstawiono w tabeli 2 [21]. Ponownie przedstawiono jedynie leki posiadające rejestrację w Polsce.

Silny inhibitor hamuje aktywność cytochromu P450 w stopniu powodującym ponad 5-krotne zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC, *area under curve*) lub zmniejszenie klirensu o ponad 80%. Dla inhibitora o umiarkowanej sile działania wartości te wynoszą odpowiednio więcej 2-krotny wzrost wartości AUC oraz spadek klirensu o 50–80%. Induktory enzymów wątrobowych (np. karbamazepina) powodują około 2-krotny wzrost klirensu sertindolu. Dodatkowym czynnikiem, jaki należy uwzględnić oceniając interakcje międzylekowe, jest palenie papierosów powodujące wzrost klirensu o około 15%.

Nie wszystkie interakcje mają znaczenie kliniczne, potwierdzono na przykład, że sertindol nie wpływa na farmakokinetykę alprazolamu, mimo że obydwa leki są substratami tego samego izoenzymu P450 (CYP3A4) [22]. Ponadto, wiele inhibitorów CYP2D6/CYP3A4, w tym również silnych (sertralina, trójcy-

Tabela 2. Substraty, inhibitory i induktory CYP2D6 oraz CYP3A4
 Table 2. CYP2D6 and CYP3A4 substrates, inhibitors and inducers

CYP2D6	
Substraty	<p>Leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, duloksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, klomipramina, paroksetyna, <u>wenlafaksyna</u></p> <p>Leki przeciwpsychotyczne: aripiprazol, <u>chlorpromazyna</u>, <u>haloperidol</u>, perfenazyna, <u>rysperydon</u>, <u>sertindol</u>, zuklopentyksol</p> <p>Beta-adrenolityki: karwedilol, metoprolol, propranolol, timolol</p> <p>Inne: atomoksetyna, cisapryd, deksrometorfan, donepezyl, kodeina, lidokaina, metoklopramid, ondansetron, oksykodon, prometazyna, <u>tamoksyfen</u>, tramadol</p>
Inhibitory	<p>Leki przeciwpsychotyczne: chlorpromazyna, lewomepromazyna, perfenazyna</p> <p>Leki przeciwdepresyjne: bupropion[†], citalopram, doksepina, duloksetyna[‡], <u>escitalopram</u>, fluoksetyna[†], klomipramina, moklobemid, paroksetyna[†], sertralina[‡]</p> <p>Beta-adrenolityki: propranolol[†]</p> <p>Inne: <u>amiodaron</u>, antagoniści receptora H1, celekoksyb, difenhydramina, doksorubicyna, hydroksyzyna, <u>metadon</u>, metoklopramid, midodryna, ranitydyna, rytonawir, tiklopidyna</p>
Induktory	<p>Inne: deksametazon, fenytoina, karbamazepina[†], ryfampin</p>
CYP3A4	
Substraty	<p>Leki przeciwpsychotyczne: aripiprazol, <u>haloperidol</u>, <u>kwetiapina</u>, <u>rysperydon</u>, <u>sertindol</u>, <u>zyprazydon</u></p> <p>Leki nasenne: zaleplon, zolpidem</p> <p>Antybiotyki makrolidowe: <u>klarytromycyna</u>, <u>erytromycyna</u></p> <p>Benzodiazepiny: alprazolam, chlordiazepoksyd, diazepam, klonazepam, klorazepat, midazolam</p> <p>Inhibitory proteazy: indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir</p> <p>Antagoniści wapnia: amlodypina, diltiazem, felodypina, nifedypina, nitrendypina, werapamil</p> <p>Statyny: atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna</p> <p>Steroidy: estradiol, hydrokortyzon, progesteron, testosteron</p> <p>Inne: aprepitant, buspiron, cyklosporyna, kofeina, kokaina, kodeina, dapson, deksametazon, deksrometorfan, docetaksel, fentanyl, finasteryd, irynotekan, lidokaina, <u>metadon</u>, <u>ondansetron</u>, propranolol, salmeterol, sildenafil, sirolimus, sorafenib, <u>sunitinib</u>, <u>takrolimus</u>, <u>tamoksyfen</u>, torisel, trazodon, winkrystyna</p>
Inhibitory	<p>Antybiotyki: chloramfenikol, ciprofloksacyna, <u>erytromycyna</u>[‡], <u>klarytromycyna</u>[‡], norfloksacyna</p> <p>Leki przeciwgrzybicze: flukonazol[‡], itrakonazol[†], ketokonazol[†], <u>worykonazol</u></p> <p>Inhibitory proteazy: indynawir[†], nelfinawir[†], rytonawir[†], sakwinawir[†]</p> <p>Antagoniści wapnia: diltiazem[†], werapamil[†]</p> <p>Inne: <u>amidaron</u>, aprepitant[‡], fluwoksamina, gestoden, miłorząb japoński (Ginkgo biloba), imatynib, omeprazol, sok grapefruitowy[‡]</p>
Induktory	<p>Inne: barbiturany, dziurawiec zwyczajny (hiperycyna, hiperforyna), efawirenz, etosuksymid, fenobarbital[†], fenytoina, glukokortykoidy, karbamazepina[†], modafinil, newirapina, okskarbazepina, ryfampicyna</p>

† silny; ‡ umiarkowany. Podkreślono leki, których stosowanie jest związane z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem wydłużenia odstępu QT

kliczne leki przeciwdepresyjne, propranolol, erytromycyna, werapamil i diltiazem) wywiera niewielki wpływ na wzrost stężenia sertindolu w osoczu, co u większości pacjentów może nie mieć znaczenia klinicznego [19]. Wyjątek stanowią słabi metabolizerzy CYP2D6, u których zastosowanie inhibitora CYP3A4 (np. erytromycyny) w skojarzeniu z sertindolem spowoduje, że sprawność obydwu układów enzymatycznych będzie upośledzona, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu stężenia sertindolu w surowicy. Z kolei podczas jednoczesnego stosowania sertindolu oraz induktorów enzymów wątrobowych należy pamiętać o możliwości istotnego wzrostu klirensu sertindolu, a tym samym — spadku stężenia leku w osoczu oraz redukcji aktywności przeciwpsychotycznej. W takich przypadkach konieczne może być stosowanie maksymalnej dawki dobowej, wynoszącej 24 mg w dwóch dawkach podzielonych.

W przypadku łączenia sertindolu z inhibitorami CYP3A4 lub CYP2D6 (szczególnie silnymi, np. fluoksetyną lub paroksetyną) należy pamiętać, że stężenie leku w osoczu może być istotnie zwiększone, co wymaga powolniejszego podnoszenia dawki leku oraz stosowania niższej dawki podtrzymującej. Ponadto, konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko TdP oraz częstsze kontrolowanie stężenia potasu i EKG u tych osób. Szczególnej ostrożności wymaga jednoczesne stosowanie sertindolu w skojarzeniu z lekami, które z jednej strony wpływają na jego metabolizm, a z drugiej — są związane z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem wydłużenia odstępu QT. Największym ryzykiem są obciążone osoby będące słabymi metabolizerami CYP2D6, u których zostaną zastosowane leki zwiększające ryzyko TdP metabolizowane przez ten izoenzym (np. sertindol w połączeniu z wenlafaksyną/chlorpromazyną/haloperidolem lub rysperydonem). W celu łatwiejszego podejmowania decyzji terapeutycznych leki o wysokim potencjale proarytmogennym wyróżniono w tabeli 2.

Wnioski

Sertindol można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego, zaś leki zubożniające sok żołądkowy nie wpływają na jego absorpcję [23].

Przed włączeniem sertindolu należy dokonać oceny czynników ryzyka zaburzeń rytmu serca. Minimalny zestaw badań obejmuje pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę jonogramu i badanie elektrokardiograficzne. Te trzy badania pozwalają wykluczyć wiele czynników ryzyka wystąpienia TdS w trakcie leczenia. Ponadto, stwierdzenie w wywiadzie rodzinnym przy-

padków nagłych zgonów może wskazywać na genetyczne obciążenie pacjenta. W takiej sytuacji należy zachować szczególną ostrożność i dokładnie ocenić stosunek korzyści z leczenia do potencjalnego ryzyka. Nie można zapomnieć, że podczas stosowania sertindolu badanie EKG należy przeprowadzać przed modyfikacją dawki i po niej, jak również po każdorazowym wprowadzeniu lub modyfikacji dawki leku mogącego wydłużać odstęp QT oraz leku, który może wpływać na stężenie sertindolu w osoczu.

Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi jest stosunkowo częstym zjawiskiem w praktyce klinicznej. Ze względu na proarytmogenne właściwości sertindolu, jak również większości innych leków przeciwpsychotycznych, wydaje się, że pod względem kardiologicznym bezpieczną kombinacją leków może być połączenie sertindolu z amisulprydem lub aripiprazolem. Co ciekawe, dla tego ostatniego leku obserwowano skracanie się odstępu QT w trakcie terapii [24]. Zarówno sertindol, jak i aripiprazol są metabolizowane przez te same izoenzymy — CYP2D6 oraz CYP3A4, należy zatem zachować szczególną ostrożność w przypadku równoczesnego stosowania induktorów lub inhibitorów tych izoform cytochromu P450 (ryzyko TdP jest szczególnie wysokie u słabych metabolizerów CYP2D6). Z drugiej strony, z klinicznego punktu widzenia skojarzenie sertindolu z tymi lekami przeciwpsychotycznymi wydaje się mało interesujące. Znacznie bardziej wartościowe klinicznie może być skojarzenie sertindolu z olanzapiną. Lek ten jest metabolizowany przez CYP1A2, a jak wskazują wyniki badań — nie powoduje on istotnego wydłużenia odstępu QT [25]. Niestety, brakuje wyników badań potwierdzających bezpieczeństwo oraz skuteczność takiego zestawienia.

Poważnym problemem u pacjentów ze schizofrenią są objawy depresyjne oraz natręctwa i kompulsje. Po zakończeniu ostrej fazy leczenia przeciwpsychotycznego wielu psychiatrów decyduje się na dołączenie leku przeciwdepresyjnego (najczęściej z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*]), których skuteczność w leczeniu tych zaburzeń w przebiegu schizofrenii potwierdzono w badaniach [26]. Decydując się na włączenie leczenia przeciwdepresyjnego u pacjenta leczonego sertindolem, należy pamiętać, że niemal wszystkie leki przeciwdepresyjne mogą wchodzić w interakcje z sertindolem poprzez addytywny wpływ na długość odstępu QT (amitriptylina, citalopram, doksepina, escitalopram, fluoksetyna, klomipramina, paroksetyna, sertralina, trazodon, wenlafaksyna) lub na poziomie CYP2D6 lub CYP3A4 (bupropion, cita-

lopram, doksepina, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, klomipramina, moklobemid, paroksetyna, sertralina, trazodon). Włączając lek z tej grupy, konieczna jest ocena czynników obciążających oraz indywidualne określenie stosunku oczekiwanych korzyści do potencjalnego ryzyka.

Istotnym problemem klinicznym mogą być interakcje sertindolu z pochodnymi benzodwuzepiny zachodzące na poziomie izoenzymu CYP3A4. Większość powszechnie stosowanych leków z tej grupy (w szczególności alprazolam, diazepam, klonazepam oraz klorazepat) są substratami tego izoenzymu. Stosowanie ich w skojarzeniu z sertindolem może — na drodze konkurencji przez dwa różne substraty — powodować wzrost stężenia któregoś z leków. Jednak, jak wcześniej podano na przykładzie alprazolamu [22] — interakcje te nie zawsze mają znaczenie kliniczne.

W przypadku wystąpienia indukowanego lekami TdP należy rozważyć zgłoszenie działania niepożądane-

go, w szczególności jeśli pacjent przyjmował leki o nieokreślonym potencjale proarytmogennym. Działania niepożądane należy zgłaszać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z formularza zamieszczonego na stronie internetowej <http://www.urpl.gov.pl/pl-monitorowanie-dzialan-niepo-zadanych>.

Przepisując sertindol (jak również inne leki wydłużające odstęp QT), warto zaopatrzyć pacjenta w pisemną informację na temat środków ostrożności, czynników ryzyka oraz wykaz leków, których skojarzone przyjmowanie wraz z sertindolem jest przeciwwskazane. Dotyczy to w szczególności leków powszechnie stosowanych, głównie antybiotyków makrolidowych i chinolonów, leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, indapamidu, antagonistów wapnia, leków przeciwartmicycznych oraz wchodzącej w skład preparatów złożonych (również dostępnych bez recepty) difenhydraminy.

Streszczenie

Autorzy przedstawili podsumowanie informacji na temat istotnych klinicznie interakcji sertindolu. Omówiono interakcje z lekami wydłużającymi odstęp QT oraz zachodzące na poziomie izoenzymów CYP2D6 oraz CYP3A4. Ponadto opisano mechanizmy leżące u podłoża interakcji obydwu typów. W podsumowaniu zwrócono uwagę na znaczenie interakcji zachodzących pomiędzy sertindolem oraz innymi lekami psychotropowymi. Przedstawiono również propozycje działań zwiększających bezpieczeństwo leczenia sertindolem.

Psychiatria 2011; 8, 1: 18–24

słowa kluczowe: sertindol, QTc, CYP2D6, CYP3A4, interakcje

Piśmiennictwo

1. Peuskens J., Tanghøj P., Mittoux A. Sertindole Cohort. The Sertindole Cohort Prospective (SCoP) study: rationale, design and methodology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17: 425–433.
2. Kasper S., Möller H., Hale A. The European post-marketing observational sertindole study: an investigation of the safety of antipsychotic drug treatment. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 260: 59–68.
3. Azorin J., Kaladjian A., Fakra E., Adida M. Sertindole for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 3053–3064.
4. Lewis R., Bagnall A., Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD001715.
5. Hertel P. Comparing sertindole to other new generation antipsychotics on preferential dopamine output in limbic versus striatal projection regions: mechanism of action. *Synapse* 2006; 60: 543–552.
6. Spina E., Zoccali R. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4: 629–638.
7. Glassman A., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158: 1774–1782.
8. Titier K., Girodet P., Verdoux H. i wsp. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf.* 2005; 28: 35–51.
9. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. i wsp. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620–627.
10. Dessertenne F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1966; 59: 263–272.
11. Bazett J. An analysis of time relation of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–367.
12. Hodges M., Salerno Q., Erlie D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 1: 694.
13. Bednar M., Harrigan E., Anziano R., Camm A., Ruskin J. The QT interval. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 200; 43: 1–45.
14. van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70: 16–23.
15. Paulussen A., Aerssens J. Risk factors for drug-induced long-QT syndrome. *Neth. Heart J.* 2005; 13: 47–56.
16. Roden D. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1013–1022.
17. Owens R. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs* 2004; 64: 1091–1124.

18. Pacher P., Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 2463–2475.
19. Serdolect® (sertindole). Summary of Product Characteristics. H. Lundbeck A/S. 2005.
20. Niewinski P., Orzechowska-Juzwenko K., Hurkacz M. i wsp. CYP2D6 extensive, intermediate, and poor phenotypes and genotypes in a Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 533–535.
21. Flockhart D. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. 2007. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>; 24.11.2010.
22. Wong S., Locke C., Staser J., Granneman G. Lack of multiple dosing effect of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 1998; 135: 236–241.
23. Wong S., Linnen P., Mack R., Granneman G. Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.* 1997; 18: 533–541.
24. Goodnick P., Jerry J., Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002; 3: 479–498.
25. Czekalla J., Beasley C., Dellva M., Berg P., Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 191–198.
26. Poyurovsky M., Weizman A., Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* 2004; 18: 989–1010.