



Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT: короткий обзор

© Насырова Р. Ф.^{1,2}, Кидяева А. В.^{1,3}, Гречкина В. В.¹, Шнайдер Н. А.^{1,4}

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — Международный центр образования и исследований в нейропсихиатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация

³ — СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ — Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Антипсихотики широко используются в психиатрии. Галоперидол остаётся одним из наиболее часто используемым антипсихотиком в силу своей эффективности. Однако он обладает большим спектром нежелательных реакций, в том числе повышает риск развития удлинения интервала QT — потенциально фатального осложнения, которое может привести к развитию Torsade de Pointes (TdP) и внезапной сердечной смерти.

Цель. Систематизировать информацию для практикующих психиатров и клинических фармакологов о персонализированном подходе к профилактике удлинения интервала QT у пациентов с психическими расстройствами при приёме галоперидола.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 01.02.2013 по 01.02.2024, проведён в PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar.

Результаты. В данном коротком обзоре анализируются и обобщаются результаты зарубежных и отечественных исследований, посвящённых влиянию галоперидола на интервал QT, роли факторов риска и наследственной предрасположенности в развитии галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT и Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами. Основным механизмом кардиотоксического действия галоперидола заключается в дозозависимом ингибировании калиевых каналов мембраны кардиомиоцитов. Галоперидол активно метаболизируется в печени, что может вызывать значительную индивидуальную вариабельность его фармакокинетики. Снижение скорости метаболизма галоперидола может привести к росту его концентрации в крови и тем самым повышать риск развития кардиотоксических нежелательных реакций. Для снижения риска развития галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование.

Заключение. Обобщённые данные о влиянии галоперидола на длительность интервала QT, риск развития TdP у пациентов с психическими расстройствами могут быть востребованы психиатрами и клиническими фармакологами при подборе дозы и длительности приёма галоперидола. Предиктивное фармакогенетическое тестирование может способствовать снижению вероятности возникновения потенциально фатальных кардиотоксических нежелательных реакций

Ключевые слова: антипсихотик; галоперидол; удлинение интервала QT; нежелательная реакция; метаболизм; фармакогенетическое тестирование; психическое расстройство; лечение

Для цитирования:

Насырова Р. Ф., Кидяева А. В., Гречкина В. В., Шнайдер Н. А. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT: короткий обзор. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(1):20–30. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-20-30>. EDN: NWHFVP

Поступила: 21.02.2024. В доработанном виде: 17.03.2024. Принята к печати: 22.03.2024. Опубликовано: 15.05.2024.

Personalized approach to the prediction and prevention of haloperidol-induced QT interval prolongation: brief review

© Regina F. Nasyrova^{1,2}, Alla V. Kidyayeva^{1,3}, Violetta V. Grechkina¹, Natalia A. Shnayder^{1,4}

¹ — FSBI V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation
Ministry of Health, St.-Petersburg, Russian Federation

² — International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, FSBEI HE «Samara State Medical University» MOH Russian, Samara,
Russian Federation

³ — St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicolas the Wonderworker, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ — Center for Collective Use, Molecular and Cellular Technologies, FSBEI HE “Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”
MOH Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Relevance. Antipsychotics are widely used in psychiatry. Haloperidol remains one of the most commonly used antipsychotics because of its effectiveness. However, it has various adverse reactions, including an increased risk of QT prolongation, a potentially fatal complication that can lead to Torsade de Pointes and sudden cardiac death.

Objective. To systematize information for practicing psychiatrists and clinical pharmacologists regarding a personalized approach to the prevention of QT interval prolongation in patients with mental disorders who are taking haloperidol.

Methods. A search for full-text articles published from 02/01/2013 to 02/01/2024 was conducted using PubMed, eLIBRARY.RU, and Google Scholar.

Results. This short review analyzes and summarizes the results of foreign and domestic studies on the effect of haloperidol on the QT interval, the role of risk factors and hereditary predisposition in the development of haloperidol-induced prolongation of the QT interval, and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. The main mechanism of the cardiotoxic effect of haloperidol is the dose-dependent inhibition of potassium channels in the cardiomyocyte membrane. Haloperidol is extensively metabolized in the liver, which may cause significant interindividual variability in its pharmacokinetics. A decrease in the metabolism rate of haloperidol may lead to an increase in its concentration in the blood, thereby increasing the risk of developing cardiotoxic adverse reactions. To reduce the risk of developing haloperidol-induced prolongation of the QT interval, it is advisable to use predictive pharmacogenetic testing.

Conclusion. Generalized data on the effect of haloperidol on the duration of the QT interval and the risk of developing TdP in patients with mental disorders may be required by psychiatrists and clinical pharmacologists when selecting the dose and duration of haloperidol administration. Predictive pharmacogenetic testing can help reduce the incidence of potentially fatal cardiotoxic adverse reactions.

Keywords: antipsychotic; haloperidol; prolongation of the QT interval; adverse reaction; metabolism; pharmacogenetic testing; mental disorder; treatment

For citations:

Nasyrova RF, Kidyaeva AV, Grechkina VV, Shnayder NA. Personalized approach to the prediction and prevention of haloperidol-induced QT interval prolongation: brief review. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(1):20–30. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-20-30>. EDN: NWHFVP

Received: 21.02.2024. **Revision received:** 17.03.2024. **Accepted:** 22.03.2024. **Published:** 15.05.2024.

Введение / Introduction

Лечение большинства психических расстройств невозможно без использования антипсихотиков (АП). Одним из наиболее широко используемых АП является галоперидол (ГЛП) [1]. Несмотря на давность разработки молекулы (1958 год [2]), появление новых поколений АП с уникальными механизмами действия [3], ГЛП до сих пор остаётся незаменим в клинической практике. ГЛП относится к производным бутирофенона [4]. Он является мощным антагонистом дофаминовых рецепторов (преимущественно, D₂-рецепторов) в мезолимбической и мезокортикальной системах головного мозга, что обуславливает высокую эффективность препарата [5]. ГЛП используется как для перорального, так и для парентерального применения. При этом официально зарегистрированные показания и противопоказания для двух форм ГЛП отличаются [6] (табл. 1).

ГЛП вызывает ряд нежелательных реакций (НР), часть из которых можно отнести к серьёзным нежелательным явлениям (СНЯ) или потенциально СНЯ [7]. К числу НР относится галоперидол-индуцированное удлинение интервала QT, частота которого достигает 12 % [8]. Это приводит к повышению риска СНЯ — пируэтной желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes; TdP) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [9]. Хотя есть основания полагать, что частота ГЛП-индуцированного удлинения интервала QT в реальной клинической практике занижена, так как нет настороженности практикующих психиатров в плане персонализированной оценки риска и ранней диагностики развития этой кардиотоксической НР.

Цель / Objective: систематизировать информацию для практикующих психиатров и клинических фармакологов о персонализированном подходе к профилактике удлинения интервала QT у пациентов с психическими расстройствами при приёме ГЛП.

Материалы и методы / Materials and methods

Поиск информации проведён в библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar по ключевым словам: «ГЛП», «интервал QT», «удлинение интервала QT», «Torsade de Pointes». Были проанализированы статьи, опубликованные с 01.02.2013 по 01.02.2024 гг. Повторяющиеся статьи были исключены из данного обзора.

Результаты / Results

Нами были проанализированы исследования последних 10 лет, отражающие влияние ГЛП на скорректированный (с поправкой на ЧСС) интервал QT (QTc).

Согласно исследованию Iribarren C, et al. (2013 г.) с участием 59 467 испытуемых, целью которого в контексте интегрированной системы оказания медицинской помощи (с поправкой на возраст, пол, расу / этническую принадлежность, сопутствующие заболевания, количество электрокардиограмм (ЭКГ) и время между до- и пост-ЭКГ) было установление связи между перечнем из 90 ЛС, которые, как известно, потенциально влияют на интервал QT (удлиняют или укорачивают), продемонстрировано, что ГЛП относится к ЛС группы риска кардиотоксичности и определённо вызывает удлинение интервала QTc [10].

Таблица 1

Показания, противопоказания, нежелательные реакции, рекомендуемые дозы галоперидола

Table 1

Indications, contraindications, adverse reactions, recommended doses of haloperidol

Характеристика	Лекарственная форма			
	Парентеральная (короткого действия)	Парентеральная (продолжительного действия)	Пероральная (таблетки)	Пероральная (капли)
Показания	Тяжёлое острое психомоторное возбуждение, связанное с психозом или маниакальными эпизодами при БАР I типа. Делирий. Лечение хореи Гентингтона лёгкой и умеренной степени тяжести. Послеоперационная тошнота и рвота	Шизофрения и шизоаффективные расстройства у взрослых пациентов	Острые и хронические психозы. Маниакальные состояния. Психосоматические расстройства. Расстройства поведения, изменения личности. Синдром Жили де ля Туретта. Хорея Гентингтона. Длительно сохраняющаяся и устойчивая к терапии рвота, икота	Острые психозы. Хронические эндогенные и экзогенные психозы. Психомоторное возбуждение. Рвота, икота, при невозможности проведения иной терапии или устойчивости к лечению
Противопоказания	Повышенная чувствительность к ГЛП и/или другим производным бутирофенона. Кома. Угнетение ЦНС. Болезнь Паркинсона. Деменция с тельцами Леви. Прогрессирующий супрануклеарный паралич. Врождённый синдром удлинения интервала QT или наличие удлинения интервала QT в анамнезе. Инфаркт миокарда. Декомпенсированная сердечная недостаточность. Torsade de Pointes (TdP) в анамнезе. Некомпенсированная гипокалиемия. Приём ЛС, удлиняющих интервал QT. Возраст до 18 лет		Гиперчувствительность, тяжёлое угнетение функции ЦНС, сопровождающиеся пирамидной или экстрапирамидной симптоматикой. Беременность, лактация. Возраст до 3 лет	Повышенная чувствительность к ГЛП и/или другим производным бутирофенона. Кома различного генеза. Возраст до 3 лет. Беременность. Лактация. Тяжёлое угнетение функции ЦНС. Заболевания ЦНС, сопровождающиеся пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой. Деменция с тельцами Леви. Прогрессирующий надъядерный паралич. Приобретённое или врождённое удлинение интервала QT. Инфаркт миокарда. Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность. TdP в анамнезе. Рефрактерная гипокалиемия. Приём ЛС, удлиняющих интервал QT
Минимальная доза	1 мг/сут	25 мг 1 раз в 4 недели	0,5 мг/сут	0,5 мг/сут
Средняя терапевтическая доза	15 мг/сут	50 – 200 мг 1 раз в 4 недели	10 – 15 мг/сут	10 – 15 мг/сут
Максимальная доза	20 мг/сут	300 мг 1 раз в 4 недели	100 мг/сут	100 мг/сут

Также высокий риск ГЛП-индуцированного удлинения интервала QTс был обнаружен в перекрёстном исследовании *Wu CS, et al. (2015) [11]* с использованием общенациональной выборки населения, полученной из базы данных исследований Национального медицинского страхования Тайваня в период с 2001 по 2009 года. Продолжительность интервала QTс рассматривалась как суррогатный маркер для оценки риска TdP. В это исследование было включено 17718 пациентов с TdP и/или ВСС (средний возраст при

дебюте TdP / ВСС составил $63,51 \pm 17,64$ года, 45,51 % испытуемых были женского пола), из которых 833 человека получали ГЛП. Для изучения влияния приёма ГЛП на риск TdP и ВСС в течение различных временных интервалов наблюдения и контроля (7, 14 и 28 дней) были применены модели условной логистической регрессии. Кроме того, авторами оценивался эффект ГЛП-индуцированной блокады гена *HERG*, кодирующего калиевые каналы hERG. В результате было показано, что ГЛП имеет значительно повышен-

ный риск развития TdP / BCC (ОШ = 1,46; 95 % ДИ: 1,17–1,83). При этом возраст, пол, основное заболевание сердца и психическое расстройство не оказали существенного модифицирующего влияния на риск TdP. Авторы разделили среднюю суточную дозу ГЛП на 3 диапазона: 0, от > 0 до $< 0,5$ и $\geq 0,5$ от известной суточной дозы (8 мг/сут), при этом средняя суточная доза была рассчитана путём деления кумулятивных доз на дни кумулятивного воздействия в течение периода наблюдения или контроля. Был продемонстрирован дозозависимый эффект ГЛП на блокаду калиевых каналов hERG: более высокий риск TdP / BCC имели пациенты, получающие высокие дозы по сравнению с низкими. Половинная максимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) ГЛП, вызывающая блокаду калиевых каналов hERG, составила 7,03 ($p < 0,05$). Риск развития ГЛП-индуцированного TdP / BCC был обратно пропорционален продолжительности применения препарата в предыдущем году. Наиболее высокий риск имели пациенты, которые только недавно начали принимать ГЛП. У пациентов, которые принимали ГЛП более 28 дней, риск был ниже. Эти результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, показывающих, что риск наиболее высок среди краткосрочных потребителей.

Campleman SL, et al (2020 г.) провели проспективное многоцентровое когортное исследование, в которое было включено более 50 больниц по всей территории США, с использованием токсического реестра в период с 2015 по 2018 годы. Всего было обследовано 25303 пациентов, из которых критериям включения (возраст старше 18 лет, консультация медицинского токсиколога по поводу острой передозировки ЛС) соответствовало 6473 участников исследования, из которых 41 пациент был с острым отравлением ГЛП. Серьёзное ЛС-индуцированное удлинение интервала QT наблюдалось в 825 (13 %) случаях, в группе ГЛП — эта НР зарегистрирована в 10 случаях из 41 (24,4 %). Первичным результатом была продолжительность интервала QT, которая рассчитывалась с помощью компьютерной автоматической коррекции QT по формуле Базетта (QTc) на ЭКГ с ранее подтверждённой точкой отсечения в 500 мс. Серьёзное увеличение продолжительности интервала QT могло возникнуть в любой момент пребывания пациента с острым отравлением (передозировкой) ЛС в больнице, но большинство случаев в этом исследовании были зафиксированы на начальной ЭКГ, полученной при госпитализации. Средняя разница в QTc также была рассчитана для конкретных ЛС, включая ГЛП. Препараты, ассоциированные с серьёзным удлинением интервала QTc, были проанализированы с использованием многомерной логистической регрессии для контроля известных факторов риска QT (возраст, пол, раса, заболевания сердца). В результате к ЛС с высоким скорректированным риском удлинения интервала QTc был отнесён ГЛП, наряду с антипсихотиком нового

поколения кветиапином и ЛС других фармакологических групп, включая: антидижитмические средства III класса (соталол), блокаторы натриевых каналов (амитриптилин, димедрол, доксепин, имипрамин, нортриптилин), антидепрессанты (бупропион, циталопрам, эсциталопрам, тразодон), противорвотные средства, антагонист серотонина (ондансетрон). Авторы обнаружили, что среднее удлинение интервала QTc при приёме ГЛП в токсических дозах составила 8,8 мс (от -6,5 мс до +24,1 мс) в 24,4 % (95 % ДИ: 13,8–39,3) случаев, скорректированное значение ОШ для серьёзного ГЛП-индуцированного удлинения интервала QTc составило 2,6 (95 % ДИ: 1,3–5,4) [12].

Raschi E, et al. (2016 г.) [13] проанализировали НЛЯ, ассоциированные с АП-индуцированной TdP, в трёх национальных системах спонтанной отчётности о НР в Европейском Союзе, в том числе: Итальянская система спонтанной отчётности (1969–2010 гг.), основанная на Национальной сети фармаконадзора (RNF), сети, включающей Итальянское агентство по ЛС (AIFA), регионы Италии, местные подразделения здравоохранения, больницы, Институт исследований и ухода и фармацевтическую промышленность; Немецкая система спонтанной отчётности (2005–2010 гг.), собирающая информацию обо всех НР и НЛЯ, связанных со всеми лицензированными ЛС, представленными на рынке Германии, находящаяся в ведении Федерального института ЛС и медицинского оборудования (немецкое название BfArM), который обычно принимает отчёты только от медицинских работников; Французская система спонтанной отчётности (2000–2010 гг.), получившая название Национальной базы фармаконадзора (BNPV), представляющая собой компьютеризированную информационную базу данных для исследовательских целей и включающая подтверждённые медицинскими исследованиями отчёты 31 регионального центра фармаконадзора. Кроме того, авторы идентифицировали потенциальные сигналы торсадогенности посредством комбинированной оценки литературы. Для выделения НЛЯ, связанных с TdP, была применена общая стратегия поиска:

- 1) TdP;
- 2) удлинение интервала QT;
- 3) фибрилляция желудочков / тахикардия;
- 4) BCC.

В результате было показано, что спонтанные отчёты о ГЛП-индуцированном удлинении интервала QT и развитии TdP были зарегистрированы во всех трёх национальных системах спонтанной отчётности, хотя общее число зарегистрированных случаев было невелико (8 — во Франции, 9 — в Германии, 3 — в Италии). В целом, авторы подтвердили связь между приёмом ГЛП и развитием TdP [13].

Однако авторы некоторых исследований не выявили значимое удлинение QTc у взрослых пациентов при приёме ГЛП как в терапевтических [14], так и в токсических дозах [15]. Согласно исследованию

Xiang YT, et al. (2015 г.), ГЛП обладает низким риском УИ QTc (уровень значимости: $p = 0,03$; ОШ: 0,4; 95 % ДИ: 0,1–0,9) [16]. Naksuk N, et al. (2017 г.), исследовав карты пациентов отделения интенсивной терапии, получавших низкие дозы ГЛП для купирования делирия, не зафиксировали случаев ГЛП-ассоциированной аритмии [17]. Salvati B, et al. (2022 г.) не обнаружили удлинение интервала QTc у пациентов, принимающих галоперидол в пероральной форме [18].

Обсуждение / Discussion

Такие противоречивые результаты можно объяснить дозозависимым эффектом ГЛП на калиевый ионный ток через мембрану кардиомиоцитов и удлинение интервала QTc [19]. Обращает внимание и изменение оценки кардиотоксичности ГЛП с течением времени. Более современные исследования реже обнаруживают удлинение интервала QTc и ассоциированные с приёмом ГЛП жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Возможно, это связано с современной тенденцией к использованию минимально эффективных доз ГЛП в режиме монотерапии.

Также важное значение имеет лекарственная форма ГЛП. Внутривенная форма ГЛП несёт более высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP, чем пероральная форма. Это может быть связано с биодоступностью ГЛП, которая при парентеральном применении выше, чем при пероральном. Метаболизм ГЛП при первом прохождении через печень снижает его биодоступность при пероральном приёме до 40–75 %. Ozeki Y, et al. (2010 г.) обнаружили, что в 11 случаях летального исхода в результате TdP, 8 случаев произошли при внутривенном применении ГЛП [20]. В связи с этим, FDA рекомендовало проводить регулярный мониторинг ЭКГ всем пациентам до назначения и во время терапии с использованием ГЛП [21]. Однако в более позднем исследовании Beach SR, et al. (2020 г.) не обнаружено убедительных доказательств того, что внутривенный приём ГЛП несёт больший риск удлинения интервала QTc или TdP, чем другие антипсихотики [22]. В большинстве проспективных исследований внутривенный приём ГЛП не вызывал большего удлинения интервала QTc, чем плацебо, а частота развития TdP оказалась низкой [23]. С другой стороны, следует отметить небольшие объёмы выборок пациентов с кардиотоксическими эффектами ГЛП.

Согласно сайту CredibleMeds, разработанному специалистами Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics; AzCERT) [24], ГЛП относится к группе ЛС с «известным риском», а именно — веские доказательства подтверждают вывод о том, что ГЛП удлиняет интервал QTc и явно связан с риском TdP, даже если принимать его в соответствии с официальной инструкцией по применению.

Предполагаемым механизмом удлинения интервала QTc при приёме ГЛП является ингибирование быстро-

го калиевого тока замедленного выпрямления (IKr), обусловленное блокадой калиевых каналов hERG (по новой номенклатуре Kv11.1) [25]. Известно, что ГЛП является высокоаффинным ингибитором каналов hERG [26]. Хотя эта гипотеза подвергается критике некоторыми исследователями, не обнаружившими прямой связи между ингибированием IKr, степенью удлинения интервала QTc и риском развития TdP [27], рассматриваемый механизм кардиотоксичности ГЛП наиболее вероятен.

Для снижения риска развития кардиотоксических НР при приёме ГЛП важно учитывать кумулятивный (аддитивный) вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [28] (рис. 1).

В связи с тем, что риск удлинения интервала QTc возрастает с увеличением дозы и концентрации ГЛП в плазме крови, необходимо тщательно следить за этими показателями.

Однако в реальной психиатрической практике подбор дозы происходит преимущественно эмпирически. Согласно инструкции по применению ГЛП, рекомендовано начинать лечение с низких доз с постепенным титрованием дозы до достижения оптимального клинического эффекта. Терапевтический эффект ГЛП достигается при концентрации в плазме крови от 1 до 10 нг/мл. У пациентов с первым приступом шизофрении терапевтический ответ может быть достигнут в референсном коридоре от 1 до 4 нг/мл. После купирования острой продуктивной симптоматики желательно постепенно снизить дозу ГЛП до минимальной эффективной для снижения риска НР, в том числе удлинения интервала QTc и TdP [6].

Однако ГЛП активно метаболизируется, что может вызывать значительную индивидуальную вариабельность его фармакокинетики. Коэффициент вариации клиренса ГЛП оценивалась в 44 % в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с шизофренией. ГЛП интенсивно метаболизируется в печени, и только около 1 % введённой дозы выводится с мочой в неизменённом виде.

Наибольшая часть собственного печёночного клиренса ГЛП осуществляется путём О-глюкуронидации с последующим восстановлением ГЛП до восстановленного ГЛП и окислением, опосредованным цитохрома P450 (CYP). ГЛП также метаболизируется путём окислительного N-деалкилирования азота пиперидина с образованием фторфенилкарбоновых кислот и метаболитов пиперидина (неактивными), а также путём восстановления карбонила бутирофенона до карбинола с образованием гидроксигалоперидола. В организме человека ГЛП биотрансформируется в различные метаболиты, включая п-фторбензоилпропионовую кислоту, 4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин, восстановленный ГЛП, метаболиты пиридиния и глюкуронид ГЛП. Ферменты, участвующие в биотрансформации ГЛП, включают уридиндифосфоглюкозоглюкуронозилтрансферазу (УДГТ),



Рис. 1. Факторы риска галоперидол-индуцированного удлинения интервала QTc и развития Torsade de Pointes
Fig. 1. Risk factors for haloperidol-induced prolongation of the QTc interval and the development of Torsade de Pointes

изоферменты CYP и фермент карбонилредуктазу. Исследования метаболизма ГЛП на людях *in vivo* показали, что на глюкуронидацию ГЛП приходится от 50 до 60 % биотрансформации ГЛП. Процесс катализируют UGT2B7 (70 %), UGT1A9 (20 %) и UGT1A4 (10 %). Примерно 23 % биотрансформации приходится на путь восстановления. Это обратимый процесс, хотя скорость обратной реакции окисления составляет примерно четверть скорости реакции восстановления. Остальные 20–30 % биотрансформации ГЛП происходят посредством N-деалкилирования и образования пиридиния [29] (табл. 2, рис. 2).

В зависимости от скорости метаболизма ГЛП среди пациентов с психическими расстройствами можно идентифицировать пять фармакогенетических фенотипов: экстенсивный (ЭМ), медленный (ММ), промежуточный (ПМ), быстрый (БМ) и сверхбыстрый (СБМ) метаболизаторы [30, 31] (рис. 3).

Снижение скорости метаболизма препарата у ММ и ПМ может привести к росту концентрации ГЛП в крови, что повышает риск развития НР, в том числе удлинения интервала QTc. Чтобы это предотвратить, целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование (ФГТ). Предиктивное ФГТ проводится до назначения ГЛП и позволяет определить носительство нефункциональных аллельных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма ГЛП и предсказать безопасность его применения у конкретного пациента.

Это один из методов персонализированной медицины, который может помочь практикующим психиатрам выбрать оптимальную дозу ГЛП для каждого пациента на основе его фармакогенетического профиля [30].

Несмотря на то, что ФГТ всё больше внедряется в психиатрическую практику в связи с разработкой

Таблица 2

Ключевые ферменты и белки, участвующие в метаболизме и транспорте галоперидола

Table 2

Key enzymes and proteins involved in the metabolism and transport of haloperidol

Путь метаболизма	Фермент	Ген (OMIM)	Хромосома (локализация)	Ссылки
Глюкуронидация	Основные ферменты глюкуронидации галоперидола			[35]
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 2B7	UGT2B7 (600068)	4q13.2 (GRCh38): 4:69,051,363–69,112,987	
	Дополнительные (вспомогательные) ферменты глюкуронидации галоперидола			
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-9	UGT1A9 (606434)	2q37.1 (GRCh38): 2:233,671,898–233, 773, 300	
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-4	UGT1A4 (606429)	2q37.1 (GRCh38): 2: 233,718,736–233, 773, 300	
Окисление	Основные ферменты Р-окисления галоперидола			[33–35]
	Карбонилредуктаза (НАДФН)	CBR1 (114830)	21q22.12 (GRCh38): 21:36,070,024–36, 073, 164	
	Изофермент 2D6 цитохрома P450	CYP2D6 (124030)	22q13.2 (GRCh38): 22:42,126,499–42, 130,810	
	Изофермент 3A4 цитохрома P450	CYP3A4 (124010)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,756,967–99, 784, 184	
	Дополнительные (вспомогательные) ферменты Р-окисления галоперидола			
	Изофермент 1A1 цитохрома P450	CYP1A1 (108330)	15q24.1 (GRCh38): 15:74,719,542–74, 725, 528	
	Изофермент 1A2 цитохрома P450	CYP1A2 (124060)	15q24.1 (GRCh38): 15:74,748,845–74, 756, 607	
	Изофермент 2C9 цитохрома P450	CYP2C9 (601130)	10q23.33 (GRCh38): 10:94,938,658–94, 990, 091	
	Изофермент 2C19 цитохрома P450	CYP2C19 (124020)	10q23.33 (GRCh38): 10:94,762,681–94, 855, 547	
	Изофермент 3A5 цитохрома P450	CYP3A5 (605325)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,648,194–99, 679, 996	
	Изофермент 3A7 цитохрома P450	CYP3A7 (605340)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,705,036–99, 735, 196	
	Транспорт	Белок множественной лекарственной устойчивости	ABCB1 (171050)	
Белок устойчивости рака молочной железы		ABCG2 (603756)	4q22.1 (GRCh38): 4:88,090,264–88,231,626	

и повышением доступности скрининговых и расширенных ФГТ-панелей, предиктивное ФГТ всё ещё не имеет широкого распространения. Большинство психиатров продолжает подбирать дозу ГЛП эмпирически или использует реактивное ФГТ у пациентов с длительным анамнезом ГЛП-индуцированных НР и/или терапевтической резистентностью к ГЛП [32].

Хотя предиктивное ФГТ экономически и клинически более целесообразно. Подбор оптимальной дозы АП, основанный на результатах ФГТ, позволяет предупредить развитие НР и повысить безопасность терапии, что позволяет уменьшить дозы ГЛП у ММ и ПМ, а также затраты на лечение НР при терапии ГЛП.

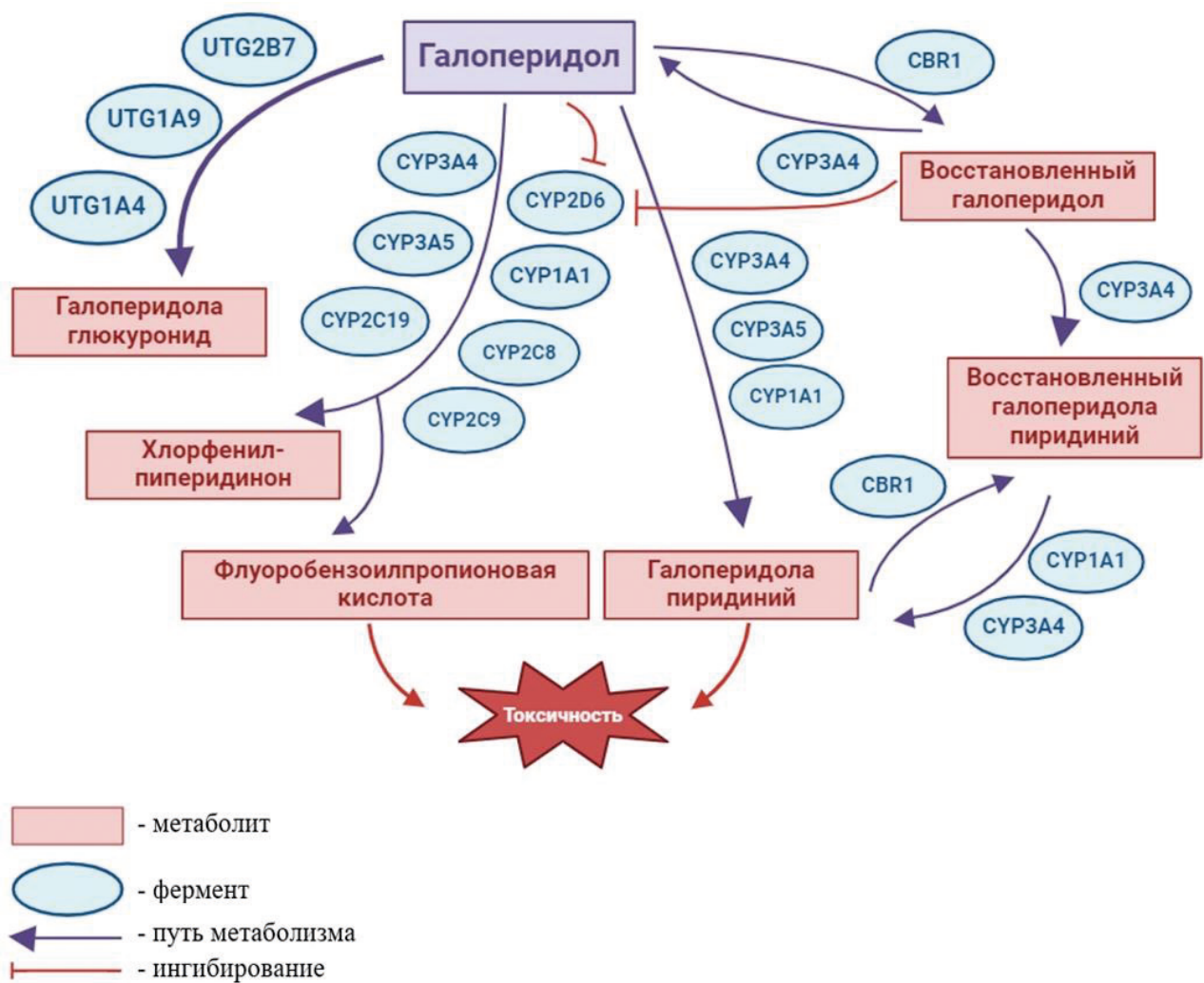


Рис. 2. Метаболизм галоперидола в печени
Fig. 2. Metabolism of haloperidol in the liver

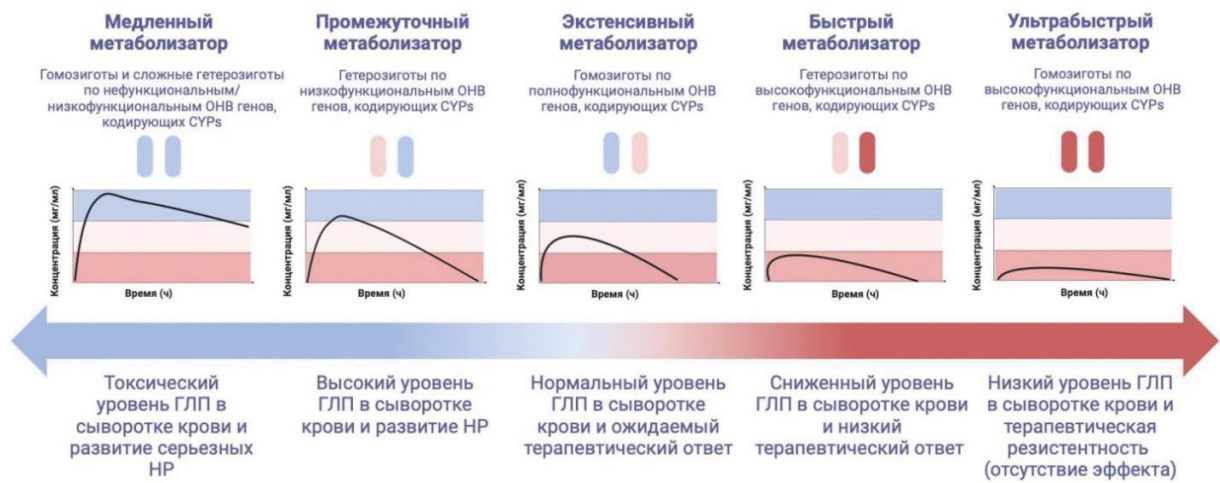


Рис. 3. Варианты скорости метаболизма галоперидола в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования пациентов
Fig. 3. Variations in the rate of metabolism of haloperidol depending on the results of pharmacogenetic testing of patients

Заключение / Conclusion

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о том, что больший риск нейротоксических НР имеют внутривенные лекарственные формы ГЛП по сравнению с пероральными формами, которые проходят первичный путь биотрансформации в печени после всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Использование скрининговых панелей ФГТ, которые включают только основные пути Р-окисления ГЛП (гены *CYP2D6* и *CYP3A4*), могут быть низкоинформативны в связи с тем, что глюкуронидация является ведущим механизмом метаболизма ГЛП с образованием его нетоксичных для организма человека глюкуронидов, которые выводятся путём почечной экскреции с мочой. В связи с этим для повышения специфичности и чувствительности ФГТ панелей с целью персонализированного прогнозирования риска НР и оценки безопасности ГЛП в психиатрической практике необходимо включение в ФГТ панель также распространённых генетических полиморфизмов основного (ген *UGT2B7*) и вспомогательных (гены *UGT1A9*, *UGT1A4*) путей глюкуронидации ГЛП. Кроме того, с учётом высокого риска нейротоксичности рассматриваемого антипсихотика, эффлюкс которого через гематоэн-

цефалический барьер в направлении «головной мозг > кровь» осуществляется с помощью транспортных белков, кодируемых генами *ABCB1* и *ABCG2*, целесообразно включить в ФГТ панель распространённые генетические полиморфизмы (однонуклеотидные варианты и тандемные повторы), ассоциированные со значительным снижением или отсутствием функциональной активности этих транспортных белков. В качестве биоматериала для ФГТ могут быть использованы лимфоциты крови или буккальный эпителий. Такой персонализированный подход к оценке риска и безопасности ГЛП основан на аддитивном эффекте клинически значимого изменения функциональной активности ключевых и вспомогательных путей метаболизма (глюкуронидации, Р-окисления) и эффлюкса ГЛП.

В данном кратком обзоре систематизирована информация о влиянии ГЛП на длительность интервала QT, факторах риска развития TdP, влиянии генетической предрасположенности на скорость метаболизма ГЛП. Предупредить развитие НР помогает предиктивное ФГТ, с помощью которого можно индивидуализировать дозу ГЛП на основе генетического профиля пациента с психическим расстройством, что способствует повышению безопасности терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Насырова Р. Ф.* — концепция и дизайн исследования; *Кидяева А. В.* — сбор данных литературы, написание текста рукописи; *Гречкина В. В.* — анализ нормативных документов, редактирование рисунков; *Шнайдер Н. А.* — дизайн таблиц, редактирование текста рукописи.

Финансирование

Исследование не имело финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION**Conflict of interests**

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The greatest contribution is distributed as follows: *Nasyrova RF* — the concept and design of the study; *Kidyaeva AV* — collection of literature data, writing the text of the manuscript; *Grechkina VV* — analysis of normative documents, editing the figures of the manuscript; *Shnayder NA* — tables design, editing the text of the manuscript.

Funding

The study had no funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Насырова Регина Фаритовна

д. м. н., гл. н. с., врач психиатр, клинический фармаколог, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; гл. н. с., Международный центр образования и исследований в нейropsychиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
РИНЦ SPIN-код: 3799-0099

Кидяева Алла Викторовна

к. м. н., врач психиатр, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; СПб ГКУЗ «ПБ Святого Николая Чудотворца» Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

Гречкина Виолетта Владимировна

врач невролог, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Шнайдер Наталья Алексеевна

Автор, ответственный за переписку

д. м. н., профессор, гл. н. с., врач невролог, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; в. н. с. Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация
e-mail: naschnaider@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
РИНЦ SPIN-код: 6517-0279

ABOUT THE AUTHORS

Regina F. Nasyrova

Psychiatrist, clinical pharmacologist, Dr. Sci. (Med.), General Researcher, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Russia, St.-Petersburg, Russian Federation; General Researcher, International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, FSBEI HE SamSMU MOH Russia, Samara, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
RSCI SPIN code: 3799-0099

Alla V. Kidyayeva

PhD, Cand. Sci. (Med), Psychiatrist, V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Russia, St.-Petersburg, Russian Federation; St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicolas Wonderworker, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

Violetta V. Grechkina

Neurologist, V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Russia, St.-Petersburg, Russian Federation;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Natalia A. Shnyder

Corresponding author

Neurologist, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Researcher, Deputy Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation; Leading Researcher of the Center for Collective use "Molecular and Cellular Technologies", FSBEI HE Prof. V. F. Voino-Yasensky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation
e-mail: naschnaider@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
RSCI SPIN code: 6517-0279

Список литературы / References

1. Rahman S, Marwaha R. Haloperidol. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 1, 2023.
2. Tavares J. Haloperidol's introduction in the United States: A tale of a failed trial and its consequences. *J Hist Neurosci*. 2024 Apr-Jun;33(2):169-179. doi: 10.1080/0964704X.2023.2283463.
3. Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia: systematic literature review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular side effects. *Clin Drug Investig*. 2021;41(4):303-319. doi: 10.1007/s40261-021-01000-1
4. Seeman MV. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action. *World J Psychiatry*. 2021 Jul 19;11(7):355-364. doi: 10.5498/wjp.v11.i7.355.
5. Alamri AS, Alhomrani M, Alsanie WF, et al. Enhancement of Haloperidol Binding Affinity to Dopamine Receptor via Forming a Charge-Transfer Complex with Picric Acid and 7,7,8,8-Tetracyanoquinodimethane for Improvement of the Antipsychotic Efficacy. *Molecules*. 2022 May 20;27(10):3295. doi: 10.3390/molecules27103295.

6. Государственный реестр лекарственных средств [Accessed January 30, 2024]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
7. Fda.gov [Internet]. What is a Serious Adverse Event? [Accessed January 30, 2024]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>
8. Burbuque I, Boettger S, Schubert M, et al. QTc prolongation after haloperidol administration in critically ill patients post cardiovascular surgery: A cohort study and review of the literature. *Palliat Support Care*. 2020 Aug;18(4):447-459. doi: 10.1017/S1478951520000231. Erratum in: *Palliat Support Care*. 2022 Feb;20(1):149.
9. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространённость, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019; 21(5):62-67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62-67. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
10. Iribarren C, Round AD, Peng JA, et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1222-1232. doi:10.1002/pds.3479/

11. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2):e001568. doi: 10.1161/JAHA.114.001568.
12. Campleman SL, Brent J, Pizon AF, et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2020 Dec;58(12):1326-1334. doi: 10.1080/15563650.2020.1746330.
13. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, et al. The contribution of national spontaneous reporting systems to detect signals of torsadogenicity: issues emerging from the ARITMO project. *Drug Saf.* 2016;39(1):59-68. doi: 10.1007/s40264-015-0353-1/
14. Friedrich ME, Winkler D, Konstantinidis A, et al. Cardiovascular Adverse Reactions During Antipsychotic Treatment: Results of AMSP, A Drug Surveillance Program Between 1993 and 2013. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020 Feb 1;23(2):67-75. doi: 10.1093/ijnp/pyz046.
15. Berling I, Isbister GK. Prolonged QT Risk Assessment in Antipsychotic Overdose Using the QT Nomogram. *Ann Emerg Med.* 2015 Aug;66(2):154-64. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.12.005.
16. Xiang YT, Chiu HF, Ungvari GS, et al. QTc prolongation in schizophrenia patients in Asia: clinical correlates and trends between 2004 and 2008/2009. *Hum Psychopharmacol.* 2015 Mar;30(2):94-9. doi: 10.1002/hup.2458.
17. Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, et al. Editor's Choice-Clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-Year experience from a referral coronary care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017 Sep;6(6):560-568. doi: 10.1177/2048872615592232.
18. Salvati B, Miola A, Toffanin T, et al. Prevalence and Risk Factors for QTc Prolongation in Acute Psychiatric Hospitalization. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022 Feb 17;24(1):21m02915. doi: 10.4088/PCC.21m02915.
19. Bohny P, Boettger S, Jenewein J. Dose-dependent QTc interval prolongation under haloperidol and pipamperone in the management of delirium in a naturalistic setting. *Front Psychiatry.* 2023 Oct 3;14:1257755. doi: 10.3389/fpsy.2023.1257755.
20. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Mar 17;34(2):401-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.008.
21. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2008; 7(2):181-194. doi: 10.1517/14740338.7.2.181.
22. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013 Jan-Feb;54(1):1-13. doi: 10.1016/j.psym.2012.11.001.
23. Beach SR, Gross AF, Hartney KE, et al. Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;67:42-50. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.08.008.
24. CredibleMeds [Accessed January 31, 2024]. Available from: www.CredibleMeds.org
25. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(3):199-209. doi: 10.15420/aer.2018.29.2.
26. Champéroux P, Fares R, Bastogne T, et al. Contribution of haemodynamic side effects and associated autonomic reflexes to ventricular arrhythmias triggering by torsadogenic hERG blocking drugs. *Br J Pharmacol.* 2022;179(18):4549-4562. doi: 10.1111/bph.15905.
27. Волков В.П. Кардиотоксичность антипсихотических препаратов. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. — 622 с. [Volkov V. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs. Tver: Triada Publishing House LLC, 2018. (In Russ.)]. ISBN 978-5-94789-855-2.
28. Shnayder NA, Kidyayeva AV, Vaiman EE, et al. Role of Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Antidepressant-Induced Prolongation of the QT Interval and Torsade de Pointes in Patients with Mental Disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):72-119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
29. Busse D, Leandersson S, Amberntsson S, et al. Industrial Approach to Determine the Relative Contribution of Seven Major UGT Isoforms to Hepatic Glucuronidation. *J Pharm Sci.* 2020;109(7):2309-2320. doi: 10.1016/j.xphs.2020.03.013
30. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с. [Clinical psychopharmacogenetics ed by. R.F. Nasyrova, N.G. Neznanova. SPb: DEAN Publishing House, 2019. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6043573-7-8.
31. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical Case of a 36-year-old Patient with Paranoid Schizophrenia and Drug-Induced QT Prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2022;2(2):78-83. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83.
32. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova R.F. Phase I of Antipsychotics Metabolism and its Pharmacogenetic Testing. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2022;2(1):4-21. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21.
33. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia* 2022;2:974-989. doi: 10.3390/encyclopedia2020064
34. DrugBank [Internet]. Haloperidol. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00502>. Accessed: 2024 January 25.
35. OMIM [Updated February 2, 2024] [Accessed February 4, 2024]. Available at: <https://www.omim.org/>