

Received: 2014.03.18
Accepted: 2015.06.30
Published: 2015.10.19

Neurotoksyczność pirydyniowych metabolitów haloperydolu

The neurotoxicity of pyridinium metabolites of haloperidol

Agnieszka Górka¹, Michał Marszał¹, Anna Sloderbach²

¹Katedra i Zakład Chemii Leków, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Farmakodynamiki i Farmakologii Molekularnej

Streszczenie

Haloperydol jest typowym lekiem neuroleptycznym należącym do pochodnych butyrofenonu, wykazującym dużą skuteczność przeciwpsychotyczną w schizofrenii oraz u pacjentów paliatywnych w celu łagodzenia takich objawów jak nudności, wymioty i delirium. Klinicznym problemem pojawiającym się zarówno podczas jak i po jego stosowaniu pozostają nadal działania niepożądane, zwłaszcza objawy pozapiramidowe (EPS). Neurotoksyczne działania haloperydolu mogą być inicjowane przez kationowe metabolity HPP⁺ i RHPP⁺ powstające w wyniku biotransformacji za pośrednictwem oksydacji i redukcji. Metabolity są transportowane z udziałem swoistych transporterów (hOCT) do struktur mózgu, m.in. substancji czarnej, prządkowia, jądra ogoniastego, hipokampu. Po dotarciu do neuronów dopaminergicznych hamują kompleks I mitochondrialnego łańcucha oddechowego przez wytworzenie wolnych rodników i uruchamiają szlaki prowadzące do neurodegeneracji.

Słowa kluczowe: haloperydol • metabolity haloperydolu • neuroleptyki • późne dyskinezy • parkinsonizm polekowy • EPS

Summary

Haloperidol is a butyrophenone, typical neuroleptic agent characterized as a high antipsychotics effects in the treatment of schizophrenia and in palliative care to alleviation many syndromes, such as nausea, vomiting and delirium. Clinical problems occurs during and after administration of the drug are side effects, particularly extrapyramidal symptoms (EPS). The neurotoxicity of haloperidol may be initiated by the cationic metabolites of haloperidol, HPP⁺, RHPP⁺, formed by oxidation and reduction pathways. These metabolites are transported by human organic cation transporters (hOCT) to several brain structures for example, in substantia nigra, striatum, caudate nucleus, hippocampus. After reaching the dopaminergic neurons inhibits mitochondrial complex I, evidence for free radical involvement, thus leading to neurodegeneration.

Key words: haloperidol • metabolites of haloperidol • neuroleptic drug • tardive dyskinesia • parkinson's syndrome • EPS

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1175009>

Word count: 1885
Tables: –
Figures: 2
References: 43

Adres autorki: mgr farm. Agnieszka Górka, Katedra i Zakład Chemii Leków, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz; e-mail: aga.gorska@vp.pl

Wykaz skrótów: **BBB** – bariera krew-mózg (blood-brain barrier), **BUI** – indeks wychwytu mózgowego (brain uptake index), **CPHP** – 4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksypiperidyna (metabolit haloperydolu), **EPS** – objawy pozapiramidowe (extrapyramidal symptoms), **FBPA** – kwas 4-fluorobenzoilopropionowy, **FPA** – kwas 4-fluorofenylooctowy, **FPA** – kwas 4-fluorofenyloacetamidooctowy, **HAL** – haloperydol, 4-[4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksypiperidyn-1-yl]-1-(4-fluorofenylo)butan-1-on, **hOCT** – ludzki transporter kationów organicznych (human organic cation transporter), **HPP⁺** – jon 4-(4-chlorofenylo)-1-[4-(4-fluorofenylo)-4-oksybutyl]-pirydyniowy (metabolit haloperydolu), **IC₅₀** – stężenie inhibitora przy którym szybkość reakcji ulega zahamowaniu o 50%, **MAO** – monoaminooksydaza, **MPP⁺** – jon 1-metyl-4-fenylpirydyna, **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydina, **RHPH** – 4-[4-(4-chlorofenylo)-4-hydroksypiperidyn-1-yl]-1-(4-fluorofenylo)butan-1-ol (zredukowany haloperydol), **RHPP⁺** – jon 4-(4-(chlorofenylo)-1-[4-(4-fluorofenylo)-4-hydroksybutyl]-pirydyniowy (metabolit haloperydolu), **ROS** – reaktywne rodniki tlenowe (reactive oxygen species), **TD** – późne dyskinezy (tardive dyskinesia), **TH** – hydroksylaza tyrozynowa.

WSTĘP

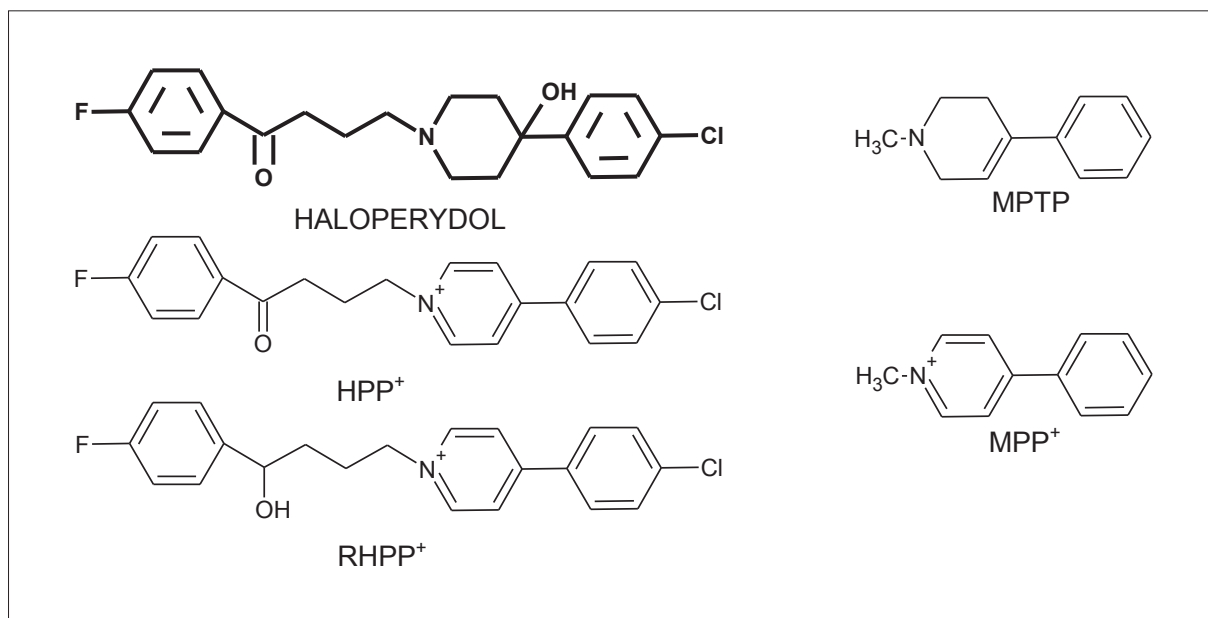
Haloperydol (HAL) jako jeden z najstarszych i najczęściej stosowanych leków neuroleptycznych został wprowadzony do leczenia ponad 50 lat temu [9,27]. Pochodna butyrofenonu jest szeroko stosowana w chorobach psychiatrycznych, jednak jej stosowanie jest ograniczone występowaniem wielu objawów pozapiramidowych (extrapyramidal syndroms, EPS) obejmujących głównie późne dyskinezy (tardive dyskinesia, TD) oraz parkinsonizm polekowy. TD są wynikiem długotrwałej ekspozycji na lek, a niepożądane działania utrzymują się przez kilka miesięcy od jego odstawienia. TD charakteryzują się występowaniem mimowolnych ruchów mięśni twarzy, policzków i żwaczy. Ryzyko wystąpienia TD obserwuje się u 30% pacjentów przewlekle leczonych HAL. Innym poważnym powikłaniem występującym w wyniku długotrwałego stosowania haloperydolu jest parkinsonizm polekowy, charakteryzujący się spowolnieniem ruchów (bradykinezją), sztywnością mięśni, drżeniem spoczynkowym oraz zaburzeniami odruchów posturalnych [15,21,22,27]. Na podstawie badań *post-mortem* potwierdzono obecność kationowych metabolitów haloperydolu HPP⁺ i RHPP⁺ w strukturach mózgu pacjentów przewlekle leczonych tym neuroleptykiem. Natomiast w badaniach *in vitro*, *in vivo* oraz w badaniach pięciu struktur OUN pobranych od pacjentów *post-mortem*, którzy byli leczeni HAL wykazano wpływ HPP⁺ i RHPP⁺ na neurony dopaminergiczne i serotonergiczne oraz zasugerowano, że są przyczyną późnych powikłań ruchowych [5,6,19,20]. Wiadomo, że kationy HPP⁺ i RHPP⁺

strukturalnie są zbliżone do kationu 1-metylo-4-fenylpirydyny (MPP⁺) będącego aktywnym metabolitem 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP), który działa toksycznie na neurony dopaminergiczne i przyczynia się do klinicznych objawów parkinsonizmu [31,36,42]. Istotnym czynnikiem wpływającym na pojawienie się późnych objawów EPS jest również utrzymujące się duże stężenie haloperydolu i jego długi okres półtrwania (około 7 dni) w OUN. Wyniki badań wykazały, że w tkance mózgowej u chorych na schizofrenię, haloperydol osiągał stężenie 10-30 razy większe niż w osoczu [21,22]. Jednak u żadnego z pacjentów po podaniu haloperydolu nie obserwowano tendencji do kumulowania się leku w poszczególnych strukturach mózgu. Jak zaobserwowano w różnych obszarach OUN stężenie leku było porównywalne. Podobne wyniki otrzymano analizując stężenie haloperydolu w mózgu szczurów po jednorazowym podaniu dootrzewnowym. Wyniki tych badań nie wykazały istotnej różnicy między stężeniem HAL w prążkowiu, w układzie limbicznym i w mózdzku badanych zwierząt [29]. Mimo braku różnic w stężeniach haloperydolu wymienionych strukturach OUN, coraz częściej podkreśla się, że postępująca degeneracja neuronów dopaminergicznych istoty czarnej jest związana z dużym powinowactwem HPP⁺ i RHPP⁺ do obecnej w komórkach dopaminergicznych neuromelaniny [20,23].

BUDOWA CHEMICZNA HALOPERYDOLU

Jednym z przedstawicieli klasycznych, powszechnie stosowanych leków neuroleptycznych jest HAL. Haloperydol





Ryc. 1. Struktura chemiczna MPTP, MPP⁺, haloperidolu oraz jego metabolitów (HPP⁺, RHPP⁺)

(4-[4-(4-chlorofenyl)-4-hydroksypiperdyn-1-yl]-1-(4-fluorofenyl)butan-1-on) skuteczność terapeutyczną zawdzięcza obecności struktury butyrofenonu. Podstawnik fluorowy w pozycji para pierścienia benzenowego i trzeciorzędowa grupa aminowa przy atomie węgla w pozycji 4 zwiększa aktywność przeciwpsychotyczną haloperidolu [30]. Jak przedstawiono na ryc. 1 haloperidol strukturalnie jest podobny do proneurotoksycznej MPTP (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna), która ulega przemianie do neurotoksycznego jonu MPP⁺ (jon 1-metyl-4-fenylpirydyna), podobnie pirydyniowe metabolity haloperidolu (HPP⁺, RHPP⁺) wykazują strukturalne podobieństwo do cząsteczki MPP⁺ [4,6,9].

METABOLIZM HALOPERYDOLU

Haloperidol podlega intensywnym przemianom metabolicznym i tylko niewielka część leku jest wydalana z moczem (około 1%) [27]. Głównym szlakiem metabolizmu HAL zachodzącym w mikrosomach wątrobowych jest oksydacyjna N-dealkilacja prowadząca do powstania kwasu 4-fluorobenzoilopropionowego (4-FBPA) i 4-(4-chlorofenyl)-4-hydroksypiperidyny (CPHP). FBPA podlega dalszym przemianom i w procesie β-oksydacji powstaje kwas 4-fluorofenylloctowy (4-FPAA), który w reakcji sprzężania z glicyną tworzy kwas 4-fluorofenylaoctamidooctowy (4-FPA) [11,37].

Alternatywnym metabolizmem haloperidolu jest przekształcanie do zredukowanego haloperidolu (4-[4-(4-chlorofenyl)-4-hydroksypiperdyn-1-yl]-1-(4-fluorofenyl)butan-1-ol, RHPH) z udziałem reduktazy ketonowej [6,9,37]. RHPH jest głównym metabolitem w osoczu pacjentów leczonych HAL [10,11]. Cząsteczka RHPH strukturalnie jest podobna do 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP) [4,5]. Wykazano, że

MPTP i RHPH nie są związkami neurotoksycznymi w przeciwieństwie do ich kationowych metabolitów MPP⁺ oraz HPP⁺ i RHPP⁺. HPP⁺ i RHPP⁺ powstają podczas oksydacji HAL oraz redukcji HPP⁺ i oksydacji RHPH [6,42].

Eyles i wsp. przedstawili wyniki badań dotyczące tworzenia pirydyniowych metabolitów HPP⁺ i RHPP⁺ we frakcjach subkomórkowych wątroby i mózgu [6]. Głównym sposobem metabolizmu doprowadzającym do powstania RHPP⁺ jest redukcja HPP⁺ przez reduktazę ketonową. W komórkach wątroby reakcja ma charakter odwracalny i prowadzi do utlenienia RHPP⁺ do HPP⁺ z udziałem izoenzymów cytochromu P-450. Drugą przemianą metaboliczną powodującą powstanie RHPP⁺ jest oksydacja RHPH, głównie z udziałem izoenzymu cytochromu P-450 z grupy 3A. W tej samej reakcji oksydacji w wątrobie RHPH może zostać przekształcony do HPP⁺. Reakcja nie zachodzi w OUN, w mitochondriach komórek mózgu RHPH jest utleniany w niewielkim stopniu do RHPP⁺. Drugi neurotoksyczny metabolit haloperidolu – HPP⁺ powstaje w reakcji utleniania w mikrosomach wątroby i mitochondriach mózgu. Przy czym w mitochondriach mózgu stężenie HPP⁺ jest znacznie mniejsze w stosunku do stężenia HPP⁺ powstałego w tej samej reakcji w mikrosomach wątroby [1,6,42]. Dzięki intensywnym badaniom *in vitro* z użyciem mikrosomów ludzkiej wątroby oceniono również udział poszczególnych izoenzymów cytochromu P-450 w biotransformacji HAL. CYP3A4 katalizuje reakcje N-dealkilacji HAL i RHPH, oksydacji RHPH do HAL, aromatyzacji pierścienia pirydyniowego HAL, RHPH [9]. Reakcja N-dealkilacji HAL zachodzi również z udziałem izoenzymu CYP2D6 [8,35]. W reakcji utleniania RHPP⁺ do HPP⁺ istotne znaczenie mają CYP1A1, CYP1A2 oraz CYP3A4. Natomiast RHPH metabolizowany jest do RHPP⁺ w wyniku utleniania z udziałem CYP3A4 i CYP3A5 [9] (ryc. 2).

się doniesienia, że za transport kationowych metabolitów haloperydolu jest odpowiedzialny również hOCT3, który zidentyfikowano zarówno w korze mózgowej, w wątrobie oraz sercu. Wykazano, że ma zdolność nie tylko transportowania kationów HPP⁺, RHPP⁺, ale także neuroprzeźkaźników do OUN [13,43]. Wydaje się, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań *in vivo* określających udział hOCT w dystrybucji HPP⁺ i RHPP⁺ celem określenia ich rozmieszczenia w OUN [18].

DZIAŁANIE PIRYDINIOWYCH METABOLITÓW HALOPERYDOLU

Jon MPP⁺ jest aktywnym metabolitem MPTP, który powstaje w wyniku utleniania MPTP z udziałem monoaminooksydazy typu B (MAO-B). MPP⁺ jest wychwytywany przez presynaptyczne transportery dopaminy i transportowany do neuronów dopaminergicznych, gdzie jest kumulowany w mitochondriach komórek nerwowych. Tam MPP⁺ hamuje oksydoreduktazę NADH:ubichinon (I kompleks łańcucha oddechowego) oraz fosforylację oksydacyjną, co prowadzi do śmierci komórek w wyniku nekrozy lub apoptozy [38]. HPP⁺ i RHPP⁺ jako metabolity wątrobowej biotransformacji haloperydolu, przedostają się do krwiobiegu przez układ krążenia wrotnego, a następnie z udziałem transporterów przenikają barierę krew-mózg, gdzie uszkadzają I kompleks mitochondrialnego łańcucha oddechowego [2,5,18,19,20]. HPP⁺ może powstawać z HAL również w OUN, jednak proces biotransformacji leku w kierunku kationowego metabolitu nie jest wyjaśniony [4].

Metabolit HPP⁺ jest wykrywany w strukturach OUN, osoczu i moczu pacjentów chorych na schizofrenię i przewlekle leczonych haloperydolem [4,5,37]. Zdolność HPP⁺ do przenikania przez barierę krew-mózg (blood-brain barrier, BBB) wynika z lipofilności metabolitu oraz odpowiedniej wartości indeksu wychwyty metabolitowego (brain uptake index, BUI) [19]. W badaniu *in vitro* na synaptosomach uzyskanych z mózgow szczerów wartości IC₅₀ hamowania wychwyty [3H] dopaminy i [3H] serotoniny przez HPP⁺ wynosiły odpowiednio 24,7 i 4,3 μM. Dla porównania, wartości IC₅₀ hamowania wychwyty zwrotnego tych samych amin biogennych dla MPP⁺ wynosiły odpowiednio 3,9 i 3,4 μM [36]. W innych badaniach *in vitro* oceniono, że HPP⁺ i RHPP⁺ cztery razy silniej hamują kompleks I mitochondrialnego łańcucha oddechowego w porównaniu do MPP⁺ [7,31]. W innych badaniach przedstawiono neurotoksyczne działania HPP⁺ przez wpływ na aktywność hydroksylazy tyrozynowej (TH), głównego enzymu w syntezie dopaminy w ciele neuronu oraz w zakończeniach nerwowych. Igarashi i wsp. w przeprowadzonych badaniach *in vivo* wykazali, że HPP⁺ (1 mM) spowodował spadek aktywności TH prawie o 30% w stosunku do wartości wyjściowej, jednak jego wpływ na aktywność TH był znacznie mniejszy niż MPP⁺ [16]. W badaniach zróznicowano toksyczność HPP⁺ i MPP⁺ w dwóch szlakach neurotransmisyjnych w OUN i wykazano, że HPP⁺ cechuje działanie toksyczne na układ serotoninergericzny, natomiast MPP⁺ jest modelową toksyną neuronów dopaminergicznych. Jak wykazali po podaniu HPP⁺ w dawce 0,1 mM zmniejszyła stężenie kwasu

5-hydroksyindolooctowego, będącego metabolitem serotoniny, jednak nie miał wpływu na poziom metabolitów dopaminy, co odróżnia ten metabolit od MPP⁺ [16,28].

W innym badaniu Ulricha i wsp. ocenili, że u pacjentów stosujących przewlekle haloperydol istnieje liniowa zależność między podaną dawką HAL, a stężeniem HPP⁺ w surowicy, podobnie jak między stężeniami HAL i jego metabolitem HPP⁺ oznaczonym w surowicy [39]. Iwahashi i wsp., na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili, że u chorych leczonych HAL ciężkość objawów późnych dyskinez i parkinsonizmu polekowego koreluje ściśle ze wzrostem stężenia HPP⁺ we krwi [17]. Jednak coraz częściej podkreśla się, że istotnym czynnikiem ryzyka w patogenezie wystąpienia TD jest powinowactwo kationowych metabolitów HAL do neuromelaniny [24]. Związki te kumulują się w cytoplazmie pigmentowanych neuromelaniną neuronów dopaminergicznych, a następnie w wyniku stopniowego uwalniania z kompleksów z neuromelaniną mogą wywołać w mitochondriach stres oksydacyjny i tym samym przyczynić się do neurodegeneracji neuronów [20].

USZKODZENIE KOMPLEKSU I ŁAŃCUCHA ODDECHOWEGO

Neurotoksyczne działanie metabolitów haloperydolu wynika z hamowania aktywności kompleksu I (oksydoreduktaza NADH-ubichinon) w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym zależnie od wolnych rodników [25,26]. Uszkodzenie mitochondriów kationami HPP⁺, RHPP⁺ prowadzi do deficytu ATP w neuronach i indukcji procesów neurodegeneracyjnych OUN. Jednym ze źródeł reaktywnych rodników tlenowych (ROS) jest reakcja utleniania dopaminy z udziałem monoaminooksydaz (MAO). Podczas indukcji stresu oksydacyjnego HAL wzrasta obrót dopaminy w odpowiedzi na blokowanie receptorów dopaminergicznych. Zwiększony obrót dopaminy przyczynia się do powstawania nadtlenu wodoru (H₂O₂), który jest wytwarzany w reakcji utleniania dopaminy przez monooksygenazy (MAO) [32,34]. H₂O₂ jest źródłem neurotoksycznych rodników hydroksylowych (OH) indukujących procesy neurodegeneracyjne [32,33]. Innym źródłem ROS jest bezpośrednie hamowanie I kompleksu mitochondrialnego łańcucha oddechowego przez kationy HPP⁺, RHPP⁺. Powstające w nadmiarze ROS uszkadzają kompleks I i/lub mitochondrialne DNA, powodują zmiany przepuszczalności błony mitochondrialnej i komórkowej dla jonów Ca²⁺. Następstwem zmiany przepuszczalności błony jest otwarcie porów mitochondrialnych i uwalnianie cytochromu c z mitochondrium do cytosolu [26]. Uwolniony cytochrom c jest aktywatorem kaskady kaspaz i wyzwala śmierć przez apoptozę neuronów dopaminergicznych [26,32]. Jak wykazały badania przeprowadzone przez Maurera i wsp. działanie HAL związane z blokowaniem aktywności I kompleksu łańcuch oddechowego jest zależne od dawki leku. Oceniono, że maksymalna zdolność blokowania I kompleksu przez HAL wynosiła ponad 90%. Ponadto wartość stężenia hamującego w 50% aktywność tego enzymu przez HAL okazała się 25-krotnie niższa w porównaniu z IC₅₀ klopapiny. Skutku blokowania aktywności

enzymu łańcucha oddechowego przez haloperydol nie zaobserwowano przy jego niskim stężeniu (0,5 nM) [25]. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u 1300 pacjentów wykazano, że częstość występowania niepożądanych EPS wynosiła w przypadku haloperydolu 40-85%, a klozapiny 0-20%. A zatem wyniki te potwierdzają istnienie dodatniej korelacji między stopniem hamowania I kompleksu, a występowaniem EPS [3].

ZAKOŃCZENIE

Leki przeciwpsychotyczne I generacji, w tym haloperydol, są ważną grupą leków klinicznie stosowanych w terapii schizofrenii i wielu innych zaburzeń psychicznych. Jednocześnie leki te mogą wywoływać działania niepożądane,

nawet po latach leczenia, głównie w zakresie układu pozapiramidowego. Działania te często pogarszają jakość życia chorych, są przyczyną niepełnosprawności. Dlatego poszukuje się nowych substancji przeciwpsychotycznych, tzw. atypowych neuroleptyków, skutecznych klinicznie, a jednocześnie charakteryzujących się jak najmniejszym potencjałem wywoływania EPS oraz minimalnym ryzykiem występowania późnych powikłań. Opracowanie atypowych neuroleptyków obarczonych wyraźnie mniejszym ryzykiem występowania EPS jest niezwykle trudne, ponieważ teorie neurochemicznych mechanizmów w OUN w przebiegu schizofrenii i farmakologiczne działania leków przeciwpsychotycznych pozostają nadal niewyjaśnione.

PISMIENICTWO

- [1] Avent K.M., Usuki E., Eyles D.W., Keeve R., Van der Schyf C.J., Castagnoli N. Jr, Pond S.M.: Haloperydol and its tetrahydropyridine derivative (HPTP) are metabolized to potentially neurotoxic pyridinium species in the baboon. *Life Sci.*, 1996; 59: 1473-1482
- [2] Balijepalli S., Boyd M.R., Ravindranath V.: Inhibition of mitochondrial complex I by haloperydol: the role of thiol oxidation. *Neuropharmacology*, 1999; 38: 567-577
- [3] Casey D.E.: Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology*, 1989; 99 (Suppl.): S47-S53
- [4] Crowley J.J., Ashraf-Khorassani M., Castagnoli N. Jr., Sullivan P.F.: Brain levels of the neurotoxic pyridinium metabolite HPP⁺ and extrapyramidal symptoms in haloperydol-treated mice. *Neurotoxicology*, 2013; 39: 153-157
- [5] Eyles D.W., Avent K.M., Stedman T.J., Pond S.M.: Two pyridinium metabolites of haloperydol are present in the brain of patients at post-mortem. *Life Sci.*, 1997; 60: 529-534
- [6] Eyles D.W., McGrath J.J., Pond S.M.: Formation of pyridinium species of haloperydol in human liver and brain. *Psychopharmacology*, 1996; 125: 214-219
- [7] Eyles D.W., McLennan H.R., Jones A., McGrath J.J., Stedman T.J., Pond S.M.: Quantitative analysis of two pyridinium metabolites of haloperydol in patients with schizophrenia. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994; 56: 512-520
- [8] Fang J., Baker G.B., Silverstone P.H., Coutts R.T.: Involvement of CYP3A4 and CYP2D6 in the metabolism of haloperydol. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1997; 17: 227-233
- [9] Fang J., McKay G., Song J., Remillard A., Li X., Midha K.: *In vitro* characterization of the metabolism of haloperydol using recombinant cytochrome P-450 enzymes and human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 2001; 29: 1638-1643
- [10] Forstman A., Larsson M.: Metabolism of haloperydol. *Curr. Ther. Res.*, 1978; 24: 567-568
- [11] Gorrod J.W., Fang J.: On the metabolism of haloperydol. *Xenobiotica*, 1993; 23: 495-508
- [12] Gründemann D., Babin-Ebell J., Martel F., Ording N., Schmidt A., Schömig E.: Primary structure and functional expression of the apical organic cation transporter from kidney epithelial LLC-PK₁ cells. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 10408-10413
- [13] Gründemann D., Schechinger B., Rappold G.A., Schömig E.: Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter. *Nat. Neurosci.*, 1998; 1: 349-351
- [14] Hayer-Zillgen M., Brüß M., Bönisch H.: Expression and pharmacological profile of the human organic cation transporters hOCT1, hOCT2 and hOCT3. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 136: 829-836
- [15] Igarashi K., Kasuya F., Fukui M., Usuki E., Castagnoli N. Jr.: Studies on the metabolism of haloperydol (HP): the role of CYP3A in the production of the neurotoxic pyridinium metabolite HPP⁺ found in rat brain following ip administration of HP. *Life Sci.*, 1995; 57: 2439-2446
- [16] Igarashi K., Matsubara K., Kasuya F., Fukui M., Idzu T., Castagnoli N. Jr.: Effect of a pyridinium metabolite derived from haloperydol on the activities of striatal tyrosine hydroxylase in freely moving rats. *Neurosci. Lett.*, 1996; 214: 183-186
- [17] Iwahashi K., Anemo K., Nakamura K., Fukunishi I., Igarashi K.: Analysis of the metabolism of haloperydol and its neurotoxic pyridinium metabolite in patients with drug-induced parkinsonism. *Neuropsychobiology*, 2001; 44: 126-128
- [18] Kang H.J., Lee S.S., Lee C.H., Shim J.C., Shin H.J., Liu K.H., Yoo M.A., Shin J.G.: Neurotoxic pyridinium metabolites of haloperydol are substrates of human organic cation transporters. *Drug Metab. Dispos.*, 2006; 34: 1145-1151
- [19] Kawashima H., Iida Y., Kitamura Y., Kiyono Y., Magata Y., Saji H.: Brain extraction of 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]pyridinium ion (HPP⁺), a neurotoxic metabolite of haloperydol: studies using [³H]HPP⁺. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2002; 89: 426-428
- [20] Kawashima H., Iida Y., Kitamura Y., Saji H.: Binding of 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]pyridinium ion (HPP⁺), a metabolite of haloperydol, to synthetic melanin: implications for the dopaminergic neurotoxicity of HPP⁺. *Neurotox. Res.*, 2004; 6: 535-542
- [21] Kornhuber J., Schultz A., Wiltfang J., Meineke I., Gleiter C.H., Zöchling R., Boissl K.W., Leblhuber F., Riederer P.: Persistence of haloperydol in human brain tissue. *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156: 885-890
- [22] Kornhuber J., Wiltfang J., Riederer P., Bleich S.: Neuroleptic drugs in the human brain: clinical impact of persistence and region-specific distribution. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2006; 256: 274-280
- [23] Korpi E.R., Kleinman J.E., Costakos D.T., Linnoila M., Wyatt R.J.: Reduced haloperydol in the post-mortem brains of haloperydol-treated patients. *Psychiatry Res.*, 1984; 11: 259-269
- [24] Lydén A., Larsson B., Lindquist N.G.: Studies on the melanin affinity of haloperydol. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1982; 259: 230-243



- [25] Maurer I., Möller H.J.: Inhibition of complex I by neuroleptics in normal human brain cortex parallels the extrapyramidal toxicity of neuroleptics. *Mol. Cell. Biochem.*, 1997; 174: 255-259
- [26] Modica-Napolitano J.S., Lagace C.J., Brennan W.A., Aprille J.R.: Differential effects of typical and atypical neuroleptics on mitochondrial function *in vitro*. *Arch. Pharm. Res.* 2003; 26: 951-959
- [27] Murata T., Maruoka N., Omata N., Takashima Y., Igarashi K., Kasuya F., Fujibayashi Y., Wada Y.: Effects of haloperidol and its pyridinium metabolite on plasma membrane permeability and fluidity in the rat brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007; 31: 848-857
- [28] Nakahara D., Ozaki N., Nagatsu T.: A removed brain microdialysis probe units for *in vivo* monitoring of neurochemical activity. *Biogenic Amines*, 1989; 6: 559-564
- [29] Ohman R., Larsson M., Nilsson I.M., Engel J., Carlsson A.: Neuro-metabolic and behavioural effects of haloperidol in relation to drug levels in serum and brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1977; 299: 105-114
- [30] Pawłowski M., Westphal Ł., Wesołowska A.: Budowa chemiczna i mechanizm działania wybranych leków przeciwpsychotycznych. *Czasopismo Aptekarskie*, 2009; 10: 54-65
- [31] Rollema H., Skolnik M., D'Engelbronner J., Igarashi K., Usuki E., Castagnoli N. Jr.: MPP(+)-like neurotoxicity of a pyridinium metabolite derived from haloperidol: *in vivo* microdialysis and *in vitro* mitochondrial studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 268: 380-387
- [32] Sagara Y.: Induction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. *J. Neurochem.*, 1998; 71: 1002-1012
- [33] Shivakumar B.R., Ravindranath V.: Oxidative stress and thiol modification induced by chronic administration of haloperidol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993; 265: 1137-1141
- [34] Shivakumar B.R., Ravindranath V.: Oxidative stress induced by administration of the neuroleptic drug haloperidol is attenuated by higher doses of haloperidol. *Brain Res.*, 1992; 595: 256-262
- [35] Someya T., Suzuki Y., Shimoda K., Hirokane G., Morita S., Yokono A., Inoue Y., Takahashi S.: The effect of cytochrome P-450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: a preliminary study in a psychiatric population. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1999; 53: 593-597
- [36] Subramanyam B., Rollema H., Woolf T., Castagnoli N. Jr.: Identification of a potentially neurotoxic pyridinium metabolite of haloperidol in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990; 166: 238-244
- [37] Subramanyam B., Woolf T., Castagnoli N. Jr.: Studies on the *in vitro* conversion of haloperidol to a potentially neurotoxic pyridinium metabolite. *Chem. Res. Toxicol.*, 1991; 4: 123-128
- [38] Tipton K.F., Singer T.P.: Advances in our understanding of the mechanisms of the neurotoxicity of MPTP and related compounds. *J. Neurochem.*, 1993; 61: 1191-1206
- [39] Ulrich S., Neuhofer S., Braun V., Danos P., Pester U., Hoy L.: Disposition of haloperidol pyridinium and reduced haloperidol pyridinium in schizophrenic patients: no relationship with clinical variables during short-term treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000; 20: 210-219
- [40] Usuki E., Pearce R., Parkinson A., Castagnoli N. Jr.: Studies on the conversion of haloperidol and its tetrahydropyridine dehydration product to potentially neurotoxic pyridinium metabolites by human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.*, 1996; 9: 800-806
- [41] Verhaagh S., Schweifer N., Barlow D.P., Zwart R.: Cloning of the mouse and human solute carrier 22a3 (*Slc22a3/SLC22A3*) identifies a conserved cluster of three organic cation transporters on mouse chromosome 17 and human 6q26-q27. *Genomics*, 1999; 55: 209-218
- [42] Wright A.M., Bempong J., Kirby M.L., Barlow R.L., Bloomquist J.R.: Effects of haloperidol metabolites on neurotransmitter uptake and release: possible role in neurotoxicity and tardive dyskinesia. *Brain Res.*, 1998; 788: 215-222
- [43] Wu X., Kekuda R., Huang W., Fei Y.J., Leibach F.H., Chen J., Conway S.J., Ganapathy V.: Identity of the organic cation transporter OCT3 as the extraneuronal monoamine transporter (uptake₂) and evidence for the expression of the transporter in the brain. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 32776-32786

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.