



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Lavinia Latin

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

FARMAKOTERAPIJA U LIJEČENJU SHIZOFRENIJE

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za biokemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Aleksandra Maršavelski

Zagreb, 2022 godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 24.8.2022.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 23.9.2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Aleksandra Maršavelski

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	1
§ 1. UVOD.....	2
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	4
2.1. Podjela simptoma.....	4
2.2. Otkriće antipsihotika	5
2.3. Antipsihotici prve generacije	6
2.3.1. <i>Sinteza dopamina i dopaminski receptori.....</i>	<i>6</i>
2.3.2. <i>Mehanizam djelovanja antipsihotika prve generacije</i>	<i>8</i>
2.3.3. <i>Skupine antipsihotika prve generacije i farmakološka svojstva.....</i>	<i>9</i>
2.4. Antipsihotici druge generacije	12
2.4.1. <i>Sinteza serotonina i serotoninski receptori.....</i>	<i>12</i>
2.4.2. <i>Mehanizam djelovanja antipsihotika druge generacije</i>	<i>14</i>
2.4.3. <i>Skupine antipsihotika druge generacije i farmakološka svojstva</i>	<i>16</i>
2.4.4. <i>Usporedba antipsihotika prve i druge generacije.....</i>	<i>21</i>
2.5. Antipsihotici treće generacije.....	22
3. LITERATURNI IZVORI.....	24

§ Sažetak

Shizofrenija je psihijatrijska bolest koju karakteriziraju nuspojave kao što su halucinacije, psihoze, deluzije, asocijalnost, poremećaj pažnje i slično. To je kompleksan poremećaj središnjeg živčanog sustava čija etiologija i patofiziologija nije kompletno poznata. Za nju postoje limitirane mogućnosti liječenja koje se uglavnom moraju cjeloživotno provoditi jer je shizofrenija kronična bolest. Simptomi kojima se shizofrenija opisuje mogu se podijeliti na pozitivne (halucinacije, psihoze, deluzije), na negativne (alogija, avolucija) i na kognitivnu disfunkciju koja se uglavnom opisuje manjkom samokontrole i motivacije. Kako bi se ove domene simptoma držale pod kontrolom i kako bi se bolesnicima omogućio normalan život u kojem su integrirani u društvo, nužna je terapija antipsihoticima. Otkriće klorpromazina u 50.-im godinama prošlog stoljeća predstavljalo je presedan u životima ljudi koji su patili od shizofrenije jer im je to omogućilo da ih se otpusti iz psihijatrijskih ustanova i inkorporira u društvo. Razlog tome je taj što je klorpromazin vrlo učinkovito reducirao uznemirujuće pozitivne simptome. Kao predstavnik antipsihotika prve generacije (APG), klorpromazin je otvorio vrata mnogobrojnim istraživanjima koja su rezultirala s velikim brojem lijekova koja su djelovala prema mehanizmu klorpromazina. Ono što je uvelike utjecalo na primjenu takvih lijekova je potencijal za razvoj ekstrapiramidnih sindroma (EPS) od kojih se mogu izdvojiti tremor i tardivna diskinezija (TD). Međutim, sintetiziranjem klopazina 1960.-ih godina, ponovno se promijenio tok istraživanja te se ubrzo ispostavilo da klopazin jednako dobro djeluje na pozitivne simptome kao i antipsihotici prve generacije, ali s ključnim razlikom da ne uzrokuje EPS te da također pokazuje utjecaj nad negativnim simptomima i tardivnom diskinezijom. Zbog toga se težilo sintezi lijekova s mehanizmom djelovanja sličnijem klopazinu te su takvi lijekovi nazvani antipsihoticima druge generacije (ADG). Ubrzo nakon uvođenja antipsihotika prve generacije u kliničku praksu, utvrdilo se da takvi lijekovi blokiraju dopaminske D2 receptore u limbičkom sustavu mozga (kolijevka pozitivnih simptoma), ali i u strijatalnom sustavu što ima za posljedicu razvoj EPS-a. S druge strane, antipsihotici druge generacije, osim što su antagonisti D2 receptora, ponašaju se i kao antagonisti serotoninskih receptora te pokazuju selektivnost prema određenim skupinama neurona u mozgu zbog čega je potencijal od razvitka EPS-a manji. Osim afiniteta prema serotoninskim i dopaminskim receptorima, ove dvije skupine antipsihotika djeluju i na neke druge sustave pa stoga mogu imati i antikolinergične, antihistaminske, antimuskarinske i antiadrenergične učinke koji utječu na njihova farmakološka svojstva. U novije doba, govori se o parcijalnom agonizmu kao temelju mogućeg mehanizma djelovanja antipsihotika treće generacije što bi uvelike reduciralo nuspojave koje pokazuju njihovi prethodnici, ali bi i dalje učinkovito djelovali protiv pozitivnih i negativnih simptoma te kognitivne disfunkcije.

§ 1. UVOD

Shizofrenija je kronični psihijatrijski poremećaj s neurobiološkom pozadinom koji utječe na rani razvoj mozga. Ovaj se poremećaj očituje kroz kombinaciju psihotičnih simptoma kao što su halucinacije, katatonija, apatija i sl. To je kognitivni i bihevioralni poremećaj koji utječe na način kako mozak interpretira informacije. Istraživanja oslikavanja mozga su pokazala da je procesiranje informacija abnormalno kod pacijenata s kroničnom shizofrenijom. Uzrok ovog poremećaja objašnjavaju suptilne promjene u neurološkim populacijama stanica i promjene u komunikaciji između stanica.¹

Simptomi shizofrenije najčešće se dijele na pozitivne, negativne i na kognitivnu disfunkciju. Razlika između pozitivnih i negativnih simptoma nastala je u neurologiji te je kasnije adaptirana u psihijatriji. Ta razlika odgovara kliničkim zapažanjima pa dopušta da se simptomi ovog poremećaja podijele u domene. Domenu pozitivnih simptoma karakterizira promjena ili višak uobičajenog ponašanja (halucinacije, iluzije, neorganiziranost). S druge strane, domenu negativnih simptoma karakterizira nedostatak ili smanjenje uobičajenog ponašanja (anhedonija, apatija, poremećaj pažnje). Negativni su simptomi usko povezani s općenitom motivacijom i interesima. Kognitivna disfunkcija obuhvaća nedostatak motivacije, poteškoće s komunikacijom i sa socijaliziranjem, stoga se njoj pripisuje odgovornost za poteškoće s involviranjem pacijenata oboljelih od shizofrenije u svakodnevni život.² Iako farmakološko liječenje shizofrenije može smanjiti psihotični utjecaj pozitivnih simptoma, ne pokazuje napredak u društvenom, kognitivnom i poslovnom aspektu. Ono što se pokazalo korisnim pri rješavanju problema s kognitivnim poteškoćama su kognitivno-bihevioralna terapija i terapija kognitivne sanacije, no ove vrste terapija nisu dosljedno primijenjene.¹

Poremećaj shizofrenije najčešće se pojavljuje u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi. Međutim, farmakološko liječenje potrebno je provoditi do kraja života pacijenta kako bi se unaprijedile ili održale socijalne sposobnosti, odnosno prevenirao povratak simptoma. Dominantna vrsta lijekova korištena u liječenju shizofrenije su antipsihotici. Dijelev se na tipične ili antipsihotike prve generacije te na atipične ili antipsihotike druge generacije. Ove su vrste učinkovite pri liječenju pozitivnih simptoma, ali može doći do nuspojava. Kao klasa, antipsihotici prve generacije uzrokuju ekstrapiramidne nuspojave i tardivnu diskineziju, dok antipsihotici druge generacije uglavnom uzrokuju porast tjelesne mase i štetne

kardiometaboličke učinke.³ Zbog neuspjeha u postizanju terapijskog napretka u liječenju negativnih i kognitivnih simptoma, potrebna su daljnja istraživanja i razvitak novih lijekova. Ti novi lijekovi mogu se koristiti kao dodatak postojećim antipsihoticima kako bi ih poboljšali ili kao zasebni neovisni psihofarmaceutici. Mehanizam djelovanja ostalih psihofarmaceutika može se očitovati na različite načine kao što je blokada enzima, transportera i ionskih kanala. Za razliku od njih, antipsihotici djeluju na različite receptore pri čemu prevalentno izravno djeluju na dopaminski receptor D2. Taj mehanizam kojim se opisuje djelovanje antipsihotika iznimno je kompleksan. Razlog tome je što dopaminski sustav nije jedini na koji antipsihotici izravno djeluju. Osim dopaminskog, djeluju i na serotoninški, histaminski, adrenergični i kolinergični. Nadalje, posredno djeluju i na glutamatni sustav, na gama-aminomaslačnu kiselinu te na ekspresiju gena.

Poremećaj shizofrenije i ostali psihološki poremećaji javili su se u počecima civilizacije te su se kroz vrijeme mijenjale dijagnoze, terapije i kliničke slike. Razvoj psihofarmaceutika omogućilo je otkriće klorpromazina sredinom 20. stoljeća što je rezultiralo otpuštanjem hospitaliziranih pacijenata i time se omogućila njihova socijalna inkorporacija. Osim toga, liječenje shizofrenije je danas individualizirano što omogućuje da svaki bolesnik dobije prilagođenu terapiju kako bi se nuspojave minimizirale.⁴

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Podjela simptoma

Tri glavne domene simptoma kod bolesnika koji pate od shizofrenije su domena pozitivnih simptoma, negativnih simptoma te kognitivna disfunkcija. Pozitivni su simptomi definirani kao višak ili iskrivljenje normalne funkcionalnosti. Oni uključuju: bizarno ponašanje, auditorne i vizualne halucinacije, paranoidne deluzije i ostale vrste deluzija te smeten um. Negativni simptomi podrazumijevaju umanjenje ili gubitak normalne funkcionalnosti te uključuju: emocionalnu distanciranost, anhedoniju, socijalnu povučenost, nedostatak motivacije i spontanosti te alogiju i avoliciju (osiromašenost misli i govora). Kognitivno oštećenje u shizofreniji nastupa prije početka psihoza te ostaje vrlo izražena i prisutna tijekom bolesti, a uglavnom se i pogoršava. Očitovanje kognitivne disfunkcije se događa kroz manjak samokontrole, opreza, pozornosti i koncentracije.⁵ Podjela simptoma i primjeri prikazani su u Tablici 1.

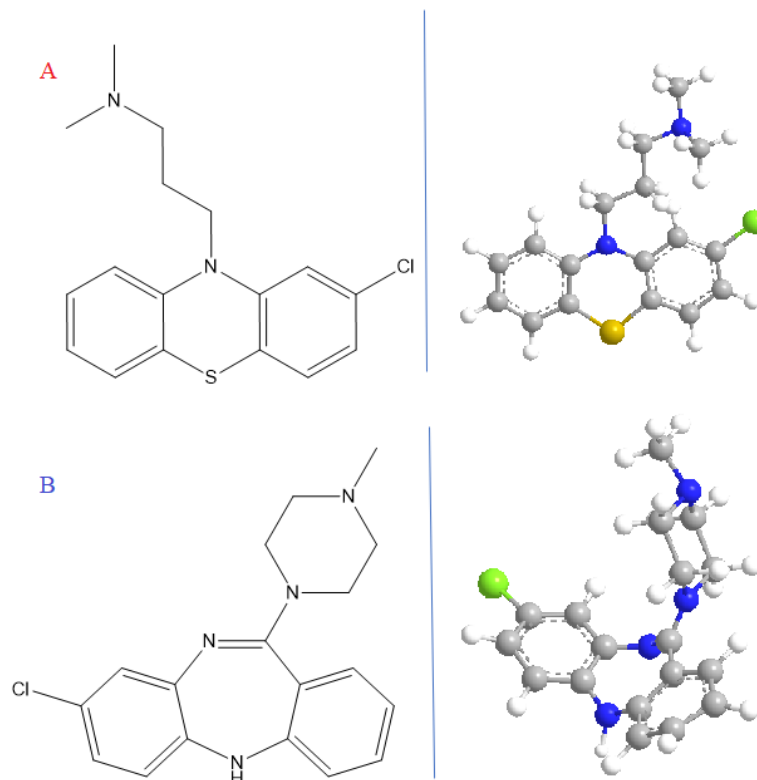
Tablica 1. Pozitivni i negativni simptomi bolesnika koji pate od shizofrenije s navedenim primjerima i objašnjenjima (tablica napravljena prema podacima iz reference 6).

Pozitivni simptomi
Halucinacije (<i>auditorne, vizualne, somato-taktilne, olfaktorne</i>)
Deluzije (<i>progoniteljske, religiozne, emitiranje misli u okolinu, insercija misli</i>)
Bizarno ponašanje (<i>neuobičajena odjeća i izgled, stereotipično ponašanje</i>)
Neorganizirano razmišljanje (<i>inkoherencija, nelogičnost, korištenje besmislenih rečenica</i>)
Negativni simptomi
Alogija (<i>osiromašenost govora, povećane pauze u govoru</i>)
Avolicija (<i>apatija, problemi s osobnom higijenom, anergija, umor</i>)
Anhedonija (<i>asocijalnost, redukcija seksualnih interesa, povučenost</i>)
Manjak pozornosti (<i>mentalna distanciranost u socijalnom okruženju ili testiranju</i>)
Emocionalna distanciranost (<i>manjak mimike, oskudica gestikulacije</i>)

U novije vrijeme, raspravlja se o tome da su komorbidni poremećaji raspoloženja dovoljno prisutni kod pacijenata koji pate od shizofrenije da opravdaju i četvrtu domenu karakterističnih simptoma. Depresija i bipolarni poremećaj visoko su komorbidni u shizofreniji te su oni ključni faktori koji doprinose povećanom riziku za samoubojstvo. Puno je veći postotak pokušaja samoubojstva kod pacijenata koji boluju od shizofrenije nego kod generalne populacije. Shizofrenija se najčešće dijagnosticira u adolescentnoj dobi te su uglavnom glavni pokazatelji pozitivni simptomi bez obzira što se kognitivna disfunkcija javlja prije. Prevalencija ovog poremećaja jednako je raspodijeljena kod oba spola te se pojavljuje u sličnim omjerima u svijetu i u svim etničkim grupama.⁵

2.2. Otkriće antipsihotika

Upoznavanjem klorpromazina u kliničku praksu 1952. godine bio je presedan u farmakološkoj terapiji shizofrenije.⁶ To je otkriće uvelike doprinijelo društvenoj integraciji shizofreničara i njihovom otpuštanju iz psihijatrijskih ustanova.⁴ S kemijske strane, klorpromazin spada u skupinu fenotiazina te ostale molekule iz ove skupine također pokazuju antipsihotička svojstva.⁶ Također je ustanovljeno da klorpromazin i ostali lijekovi iz skupine fenotiazina primarno djeluju kao antagonisti dopaminskog receptora D2.⁷ Nadalje, u 50.-tim i 60.-im godinama prošlog stoljeća, otkriven je veliki broj različitih skupina antipsihotika kao što su butirofenoni (npr. haloperidol), i tioksanteni (npr. flupentiksol). No, bez obzira na različitost u kemijskoj strukturi, ove se vrste antipsihotika ne razlikuju prema dosad poznatom mehanizmu djelovanja te prevalentno djeluju na pozitivne simptome spomenute u Tablici 1. Osim toga, uvelike su odgovorni za pojavljivanje ekstrapiramidnih sindroma jer uzrokuju disfunkciju dopaminergičnog ekstrapiramidnog sustava. Međutim, u kasnim 1960.-tim godinama, otkriveno je da jedan od pripadnika dibenzodiazepina, klopazin, gotovo nikad ne uzrokuje pojavu ekstrapiramidnih sindroma te da čak i poboljšava negativne simptome u nekoj mjeri. Stoga je klopazin postao predstavnik druge generacije antipsihotika jer je bio prvi kvalitativni napredak nakon klorpromazina.⁶

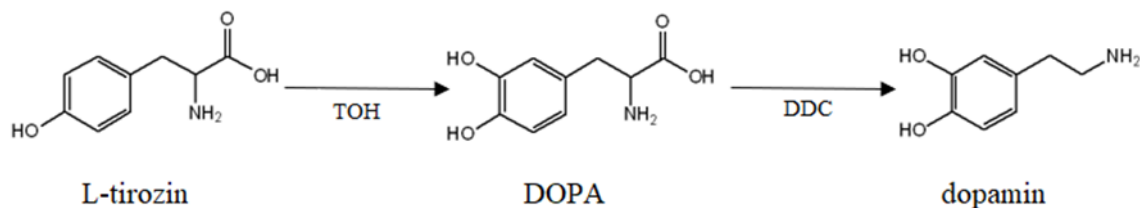


Slika 1. Prikaz kemijske strukturne formule i 3D modela A) klopromazina (fenotiazin) i B) klozapina (benzodiazepina). Slika napravljena pomoću ChemDraw i Chem3D softvera.

2.3. Antipsihotici prve generacije

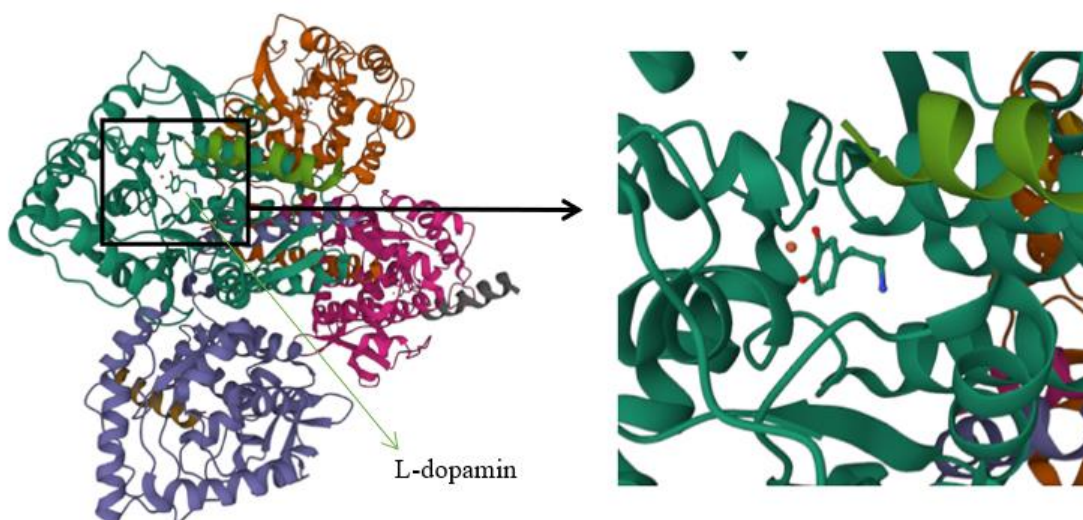
2.3.1. Sinteza dopamina i dopaminski receptori

Sinteza dopamina događa se na završecima dopaminergičnog živca iz aminokiseline tirozina (Tyr). Iz prekursora dopamina, tirozina, dobiva se L-3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) uz enzim tirozin hidroksilazu (TOH) prikazanu na Slici 3. Zatim se DOPA konvertira u dopamin (DA) uz enzim DOPA dekarboksilazu (DDC). Nakon sinteze, dopamin se sprema u sinaptičke vezikule uz pomoć vezikularnog monoaminskog transportera (VMAT2) te se tamo pohranjuje.⁸ Prikaz sinteze dopamina na Slici 2.



Slika 2. Sinteza dopamina pomoću L-tirozina kao prekursora uz međuprodukt L-3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) i uz enzime tirozin hidroksilazu i DOPA dekarboksilazu. Slika napravljena pomoću ChemDraw softvera.

Slika 3. Parcijalna struktura tirozin hidroksilaze u kompleksu s dopaminom gdje su prikazane



katalitičke domene, α -zavojnice regulatornih domena koje pomažu pri vezanju dopamina te dopamin. Slika napravljena pomoću vizualizacije integrirane u RCSB PDB bazi (<https://www.rcsb.org/>); PDB ID: 6ZN2 (ref. 8).

Receptor za dopamin od najvažnijeg interesa je D2 receptor koji omogućuje otpuštanje dopamina iz postsinaptičkih vezikula na neuronu. Uz postsinaptičko mjesto, receptor D2 može biti vezan i na presinaptičkom dijelu neurona. Funkcije receptora D2 najbolje su istražene zato jer je on primarno vezno mjesto za vezanje antipsihotika (dopaminski antagonisti) te za lijekove korištene za liječenje Parkinsonove bolesti (dopaminski agonisti).

Presinaptički dopaminski D2 receptori djeluju kao autoreceptori i reguliraju neurotransmisiju dopamina. To se očituje na način da kada je mala količina dopamina vezana za D2 receptor, receptor zauzima konformaciju koja dozvoljava otpuštanje dopamina, a ako je zasićen dopaminom, receptor zauzima konformaciju koja prevenira otpuštanje dopamina, odnosno dolazi do inhibicije povratnom spregom.⁸

Neuroslikovnim tehnikama dokazano je da pacijenti koji pate od shizofrenije pokazuju nepravilnost na presinaptičkom mjestu neurona u mozgu. To je objasnilo spoznaju da liječenje antipsihoticima nije ireverzibilno i da prekid terapije rezultira povratom simptoma jer se antipsihotici vežu na receptore koji se nalaze na postsinaptičkom mjestu na neuronu.⁴

2.3.2. *Mehanizam djelovanja antipsihotika prve generacije*

Kod zdravih osoba, stimulatori dopamina (npr. amfetamin) mogu potaknuti psihotične simptome, a kod shizofreničara taj je efekt puno intenzivniji. Korištenjem pozitronske emisijske tomografije (PET), utvrđeno je da pacijenti koji boluju od shizofrenije pokazuju poraste u količinama dopamina i povećan kapacitet sinteze dopamina u subkortikalnim regijama mozga, odnosno u strijatalnim regijama. To je ustanovljeno praćenjem radioaktivno obilježenog L-3,4-dihidroksifenilalanina (DOPA). Porast kapaciteta sinteze i otpuštanja dopamina u regiji asocijativnog strijatuma, asocira se s pozitivnim simptomima shizofrenije te se može očekivati pozitivan odgovor na terapiju usmjerenu na blokadu dopaminskih D2 receptora. Nadalje, klinička su istraživanja potvrdila da su abnormalnosti u dopaminskom sustavu prisutne i prije same pojave psihoze pa se na temelju toga zaključilo da ta abnormalnost nije posljedica psihoze ili izloženosti antipsihotičkoj terapiji.⁹

Prvi dokaz biokemijskog mehanizma neurotransmisije dopamina bilo je opažanje da dopamin može stimulirati sintezu sekundarnog glasnika cAMP-a (ciklički adenzin monofosfat) koja može biti antagonizirana tipičnim antipsihoticima. Taj se antagonizam očituje u kompetitivnoj inhibiciji adenilat-ciklaze koja je stimulirana dopaminom. Skupine antipsihotika s ovim mehanizmom djelovanja su fenotiazini i tioksanteni. Istraživanja provedena s ostalim skupinama antipsihotika prve generacije pokazala su da neki antipsihotici kompetitivno ne inhibiraju adenilat-ciklazu pa je to dovelo do zaključka da postoji više vrsta dopaminskih receptora.⁷ Osim receptora D2 postoje i drugi, s farmakološkog gledišta interesantni, kao što su D1, D3, D4 i D5.

Dakle, mehanizam djelovanja antipsihotika prve generacije može se opisati kao blokada ili antagonizam dopaminskih receptora D2. Ta blokada u mezolimbickom dopaminskom sustavu uzrokuje redukciju pozitivnih simptoma, a vjeruje se da je blokada u nigrostrijatalnom dopaminskom sustavu također od kritične važnosti.

Naime, zbog potonje vrste inhibicije dolazi do ozbiljnih nuspojava koje su povezane s motoričkim sposobnostima. Uzrok tih nuspojava je antipsihoticima uzrokovana disfunkcija

dopaminergičnog ekstrapiramidnog sustava koji je od glavnog značaja u kontroli pokreta. Ekstrapiramidni sindromi mogu biti akutni i tardivni. Akutni ekstrapiramidni sindromi vrlo se lako kontroliraju na način da se povlače prekidom terapije ili smanjenjem doze bez obzira što mogu biti vrlo uznemirujući. S druge strane, tardivni ekstrapiramidni sindromi se javljaju vrlo često kod pacijenata koji dugo koriste terapiju antipsihotika prve generacije i teško ih je reducirati bez obzira na terapijski pristup. Najčešće ostaju i nakon prekida terapije kao npr. tardivna diskinezija.⁶ Lijekovi kojima se ekstrapiramidni sindromi mogu kontrolirati su antikolinergični lijekovi, no i oni imaju svoje nuspojave kao što su konstipacija, stanje delirija, suhoća usta i gubitak pamćenja.⁷ Ekstrapiramidni sindromi i njihova objašnjenja i primjeri sumirani su u Tablici 2.

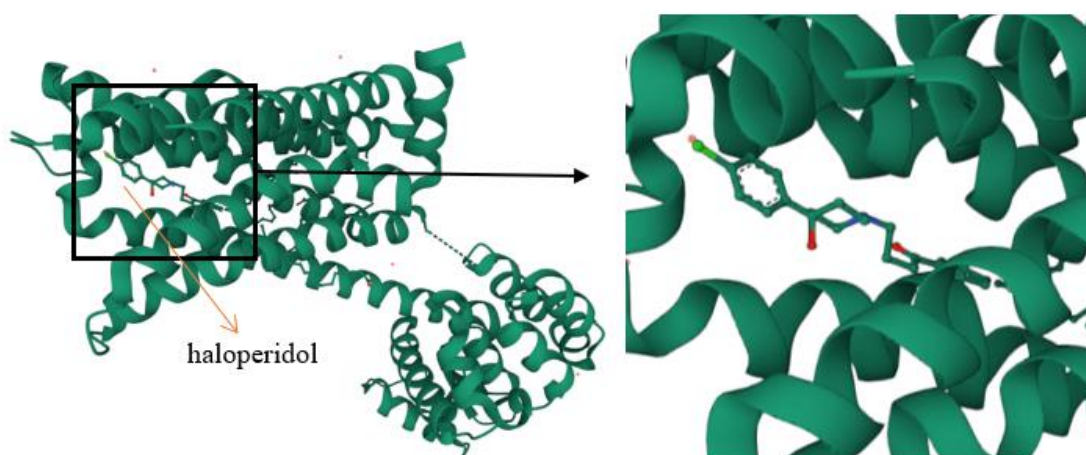
Tablica 2. Ekstrapiramidni sindromi uzrokovani antipsihoticima prve generacije (tablica napravljena prema podacima iz reference 6).

Akutni (razvijaju se kroz nekoliko dana)
Parkinsonizam (<i>bradikinezija, tremor, pojačani mišićni tonus</i>)
Distonija (<i>dugotrajne nevoljne mišićne kontrakcije</i>)
Akatizija (<i>mentalna potreba za pokretom, stalni obrazac nervoznih pokreta</i>)
Kronični ili tardivni (razvijaju se kroz nekoliko mjeseci ili godina)
Tardivna diskinezija ili distonija (<i>učestali nevoljni pokreti mišića lica i ekstremiteta</i>)
Tardivni tikovi (<i>ponavljajući, kratkotrajni stereotipični pokretni (ili npr. vokalizacija)</i>)
Tardivni mioklonus (<i>kratki nesinkronizirani pokreti</i>)

Antipsihotici prve generacije ili tipični antipsihotici vrlo učinkovito preveniraju pozitivne simptome. Međutim, negativni simptomi i kognitivna disfunkcija pokazuju minimalni odgovor na ovu vrstu antipsihotika. Zbog toga, pacijenti koji pate od shizofrenije imaju ozbiljne poteškoće s integracijom u društvo. Više od desetljeća, nuspojave koje su bile najkritičnije su neurološke (EPS i TD) te neuroendokrine. Prvi lijekovi koji su uspjeli izbjeći uzrokovanje neuroloških nuspojava bili su nazvani atipični, a danas ih se naziva antipsihoticima druge generacije.⁷

2.3.3. Skupine antipsihotika prve generacije i farmakološka svojstva

Ubrzo nakon slučajnog otkrića klorpromazina, istraživanja su pokazala da uspješno rješava problem halucinacija i psihoza kod shizofreničara. Nažalost, terapija klorpromazinom bila je popraćena razvojem EPS-a od kojih su se neki pojavljivali i nakon prve doze. Osim toga, klorpromazin je također i povećao sekreciju prolaktina što je dovelo do ginekomastije, galaktoreje, nepravilnostima menstrualnog ciklusa, seksualne disfunkcije i gubitkom koštanog tkiva.⁵ Precizni mehanizam djelovanja klorpromazina i ostalih fenotiazina, ostaje nepoznat, ali je ustanovljeno da primarno uključuje antagonizam dopaminergične neurotransmisije (D2) na sinaptičkim mjestima te blokadu postsinaptičkih mjesta dopaminskih receptora u subkortikalnim regijama i hipotalamusu. Ovakva vrsta mehanizma djelovanja doprinosi razvoju EPS-a.¹⁰



Slika 4. Dopaminski receptor D2 s vezanim antipsihotikom prve generacije, haloperidolom.

Slika napravljena pomoću vizualizacije integrirane u RCSB PDB bazi

(<https://www.rcsb.org/>); PDB ID: 6LUQ (ref. 5).

Bez obzira na ove nuspojave, otkriće da klorpromazin zaustavlja pozitivne simptome, dovelo je do razvoja velikog broja lijekova sa sličnim mehanizmom djelovanja. Osim klorpromazina, razvijeno je još nekoliko fenotiazina i novih skupina kao što su butirofenoni (haloperidol, melperon) i ostali. Predstavnik butirofenona, haloperidol, prikazan je na Slici 4. gdje je vezan za dopaminski receptor D2. Bez obzira na kontrolu pozitivnih simptoma, ovi se lijekovi nisu pokazali učinkovitim u borbi protiv negativnih simptoma i kognitivne disfunkcije. Dapače, u nekim slučajevima su ih pogoršavali kao što je to slučaj i kod predstavnika antipsihotika prve generacije, klorpromazina.⁵ Popis antipsihotika prve generacije i skupina u koje spadaju prikazani su u Tablici 3.

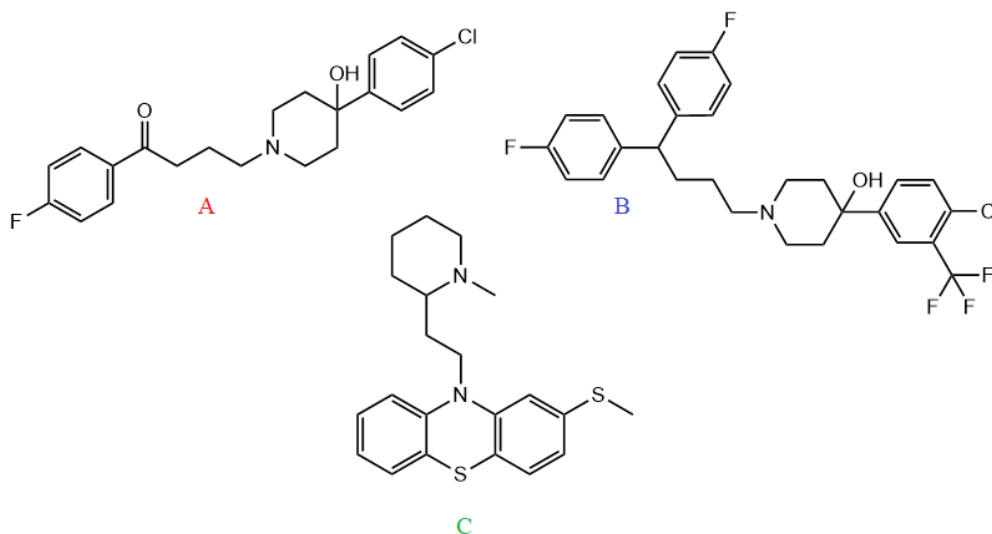
Tablica 3. Skupine antipsihotika prve generacije i njihovi konkretni primjeri (tablica napravljena prema podacima iz referenci 5 i 11).

Butirofenoni*	haloperidol, melperon, bromperidol, pimoqid, moperon, trifluperidol, droperidol, benperidol, timiperon, pipamperon, spiperon,
Dibenzoksazepin	loksapin
Difenilbutilpiperidini*	penfluridol, pimoqid, fluspirilen
Dihidroindolon	molindon
Fenotiazini*	klorpromazin, flufenazin, mezoridazin, metotrimeprazin, periciazin, perfenazin, proklorperazin, tioproperazin, tioridazin, trifluoperazin,
Tioksanteni	klorprotiksen, flupentiksol, tiotiksen

*antipsihotici prve generacije s piperidinskom jezgrom

Haloperidol (butirofenon) otkriven je 1958. godine i više od 50 godina bio je najčešće prepisivani antipsihotik. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. *World Health Organization*, WHO), bio je smatran neophodnim u terapiji psihijatrijskih hitnih stanja.¹¹ Prema dopaminskim D2 receptorima pokazuje veliki afinitet pa s njih sporo disocira i dugo se zadržava u mozgu. Time ostvaruje terapijski učinak. Na druge receptorske sustave, osim dopaminskog, nema utjecaj pa, stoga, ne djeluje na negativne simptome ili kognitivnu disfunkciju.⁴

Tioridazin je bio tipični antipsihotik iz skupine fenotiazina i koristio se za liječenje psihoze i shizofrenije, međutim, povučen je iz proizvodnje 2005. godine jer je uzrokovao srčane aritmije. Za razliku od tioridazina, periciazin se i dalje proizvodi, no, koristi se kao sedativ sa slabim antipsihotičkim svojstvima. Također se prepisuje protiv ovisnosti o kanabisu.¹¹ Neki od tipičnih antipsihotika s piperidinskom jezgrom prikazani su na Slici 5.



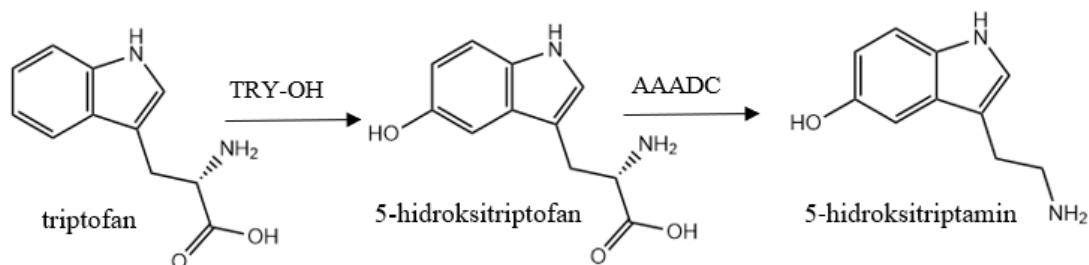
Slika 5. Antipsihotici prve generacije s piperidinskom jezgrom: **A)** haloperidol, **B)** penfluridol, **C)** tioridazin.. Slika napravljena pomoću ChemDraw softvera.

2.4. Antipsihotici druge generacije

2.4.1. Sinteza serotonina i serotoninski receptori

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5HT) jedan je od glavnih neurotransmitera središnjeg živčanog sustava. Njegova sinteza započinje s aminokiselinom triptofanom (Trp) koji se do mozga transportira iz plazme kako bi mogao poslužiti kao prekursor za sintezu serotonina. Reakcija se odvija uz pomoć dva enzima koja konvertiraju triptofan u 5HT. Najprije se Trp konvertira u 5-hidroksitriptofan uz enzim triptofan hidroksilazu (TRY-OH), a zatim dekarboksilaza aromatične L-aminokiseline (DOPA dekarboksilaza – AAADC) dekarboksilira 5-hidroksitriptofan u 5HT. Triptofan hidroksilaza prikazana na Slici 7. Nakon sinteze, 5HT se uvodi u sinaptičku vezikulu uz pomoć vezikularnog monoaminskog transportera (VMAT2) i tamo se pohranjuje dok se ne treba koristiti za neurotransmisiju. Djelovanje 5HT se prekida nakon enzimatskog djelovanja monoaminske-oksidadze (MAO) koja ga prevodi u inaktivni metabolit. Sami serotonergični neuroni posjeduju MAO-B koja ima nizak afinitet za 5HT. Osim toga, 5HT neuron ima i presinaptičku transportnu pumpu za serotonin, serotonin transporter (SERT) koja je jedinstvena za 5HT i koja prekida njegovo djelovanje pumpanjem serotonina izvan sinapse i nazad na živčani završetak presinaptičkog dijela gdje se ponovo može pohraniti

u sinaptičku vezikulu za drugu neurotransmisiju.⁸ Sinteza serotonina iz triptofana kao njegovog prekursora prikazana je na Slici 6.

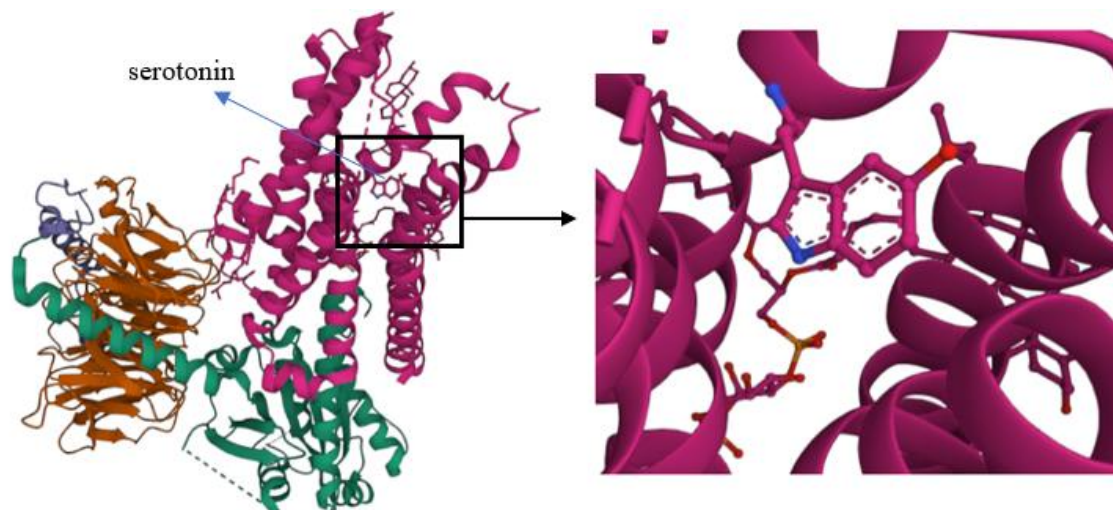


Slika 6. Sinteza serotonina (5HT) pomoću triptofana kao prekursora uz međuprodukt 5-hidroksitriptofan i uz enzime triptofan hidroksilazu i DOPA dekarboksilazu (AAADC). Slika napravljena pomoću ChemDraw softvera.



Slika 7. Prikaz katalitičke domene helikalne strukture triptofan hidroksilaze. Slika napravljena pomoću vizualizacije integrirane u RCSB PDB bazi (<https://www.rcsb.org/>); PDB ID: 4V06 (ref. 8).

Da bismo razumjeli važnost atipičnih antipsihotika, potrebno je proučiti farmakologiju 5HT_{2A} receptora i što se dogodi kada su blokirani od strane atipičnih antipsihotika. Receptori 5HT_{2A} nalaze se na mnogim regijama mozga te su svi postsinaptički. Kada su smješteni na kortikalnim piramidnim neuronima, oni su ekscitatorni, a to im omogućuje pojačavanje otpuštanja glutamata koji regulira otpuštanje dopamina. Stoga, stimulacija ili blokada 5HT_{2A} receptora može također regulirati otpuštanje dopamina. Sličnu poveznicu s dopaminom imaju i kortikalni 5HT_{1A} receptori.



Slika 8. Serotonin vezan za 5HT_{1A} receptor u kompleksu s G-proteinom. Slika napravljena pomoću vizualizacije integrirane u RCSB PDB bazi (<https://www.rcsb.org/>); PDB ID: 7E2Y (ref. 12).

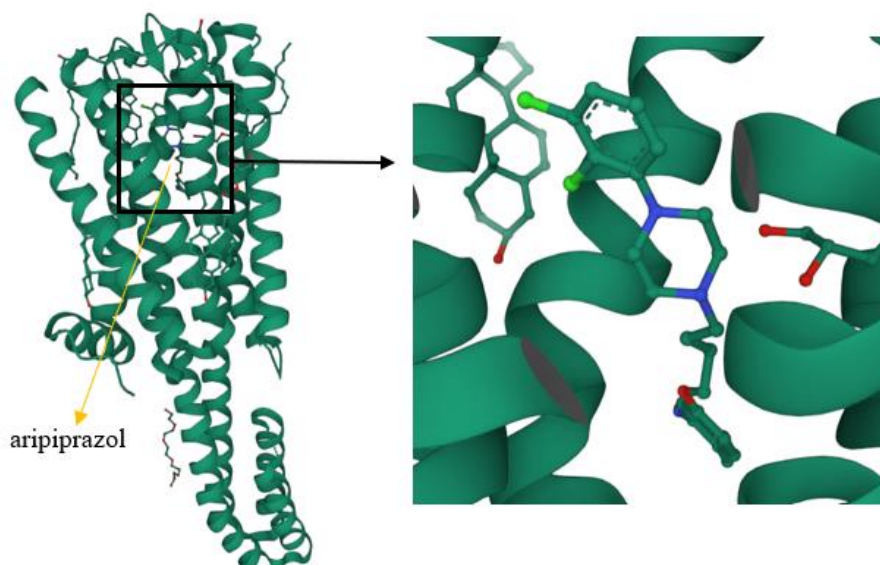
Serotonin i dopamin interagiraju na nigrostrijatalnim dopaminskim putevima na krajevima aksona u strijatumu. Uglavnom, 5HT inhibira otpuštanje dopamina zbog čega se dopamin može otpuštati ako nema 5HT da ga stopira na svojem 5HT_{2A} receptoru na nigrostrijatalnom dopaminskom neuronu. S druge strane, ako 5HT okupira svoj 5HT_{2A} na dopaminskom neuronu, otpuštanje dopamina je inhibirano pa nema dopamina u sinapsi.⁸ Kompleks serotonina s receptorom 5HT_{1A} prikazan na Slici 8.

2.4.2. *Mehanizam djelovanja antipsihotika druge generacije*

U 90.-im godinama prošlog stoljeća, ustanovljeno je da jedan od antipsihotika, klozapin, ima raznovrstan spektar terapijskog djelovanja različit od dotad poznatih tipičnih lijekova. Pokazalo se da je i klozapin izuzetno djelotvoran kod rješavanja problema pozitivnih simptoma shizofrenije, ali da također ima i veoma nizak kapacitet induciranja EPS-a.¹² Nažalost, brzo je utvrđeno da klozapin ima jednu krucijalnu manu: uzrokuje agranulocitozu u, otprilike, 1% liječenih pacijenata. Stoga je mogao biti korišten isključivo kad su bijela krvna zrnca bila praćena u kratkim vremenskim periodima.⁶ No, bez obzira na to, od tad je razvijen veliki broj novih antipsihotika koji dijele ova atipična svojstva klozapina.

Najosnovnije po čemu se antipsihotici prve generacije (APG) razlikuje od onih druge generacije (ADG) je taj što potonji, osim antagonizma D2 receptora, pokazuju i antagonizam 5HT_{2A} receptora. Trenutni podaci pokazuju da sami antagonizam 5HT_{2A} receptora ne postigne značajni antipsihotički efekt u usporedbi s antagonizmom D2 receptora. Prvenstveno, ADG koji pokazuju visok 5HT_{2A}/D2 omjer afiniteta zauzimaju 5HT_{2A} receptore pri manjoj dozi nego što je to potrebno za zauzimanje D2 receptora. No, također je utvrđeno i da doze ovih lijekova koje zasićuju 5HT_{2A} receptore, bez značajnog zauzimanja dopaminskih D2 receptora, ne pokazuju terapijska svojstva. Nadalje, jedan od selektivnih 5HT_{2A} antagonista (M-100907) pokazivao je nižu efikasnost od haloperidola u terapiji shizofrenije. Stoga, utvrdilo se da je antagonizam 5HT_{2A} receptora zapravo farmakološko svojstvo koje pojačava ili modificira antagonizam D2 receptora, odnosno da nije primarno terapijsko svojstvo.

Još jedno važno svojstvo ADG je sinergistički efekt antagonizma 5HT_{2A} i D2 receptora zbog čega se povećava količina prefrontalnog dopamina. Taj se efekt ne pojavljuje kod selektivnih antagonista 5HT_{2A} i D2 receptora, a može biti posredovan stimulacijom 5HT_{1A} receptora. Ukoliko dođe do antagonizma 5HT_{1A} receptora, taj efekt je blokiran, ali je zamijećen prilikom kombinacije agonizma 5HT_{1A} receptora i antagonizma D2 receptora. Antipsihotici druge generacije poput aripiprazola, klozapina, kvetiapina i ziprasidona su parcijalni agonisti 5HT_{1A} receptora što može biti čimbenik koji omogućuje povećanje prefrontalnog dopamina. Osim toga, mnogi ADG povećavaju količinu prefrontalnog acetilkolina što može dovesti do pozitivnog efekta na kognitivnu disfunkciju.¹² Kompleks aripiprazola s 5HT_{1A} receptorom prikazan je na Slici 9. Velik broj ADG uzrokuje nuspojave svojstvene za ovu grupu lijekova te se te nuspojave najčešće vežu za metaboličke sindrome kao što su dijabetes, povećanje tjelesne mase te kardiovaskularni rizici.¹³



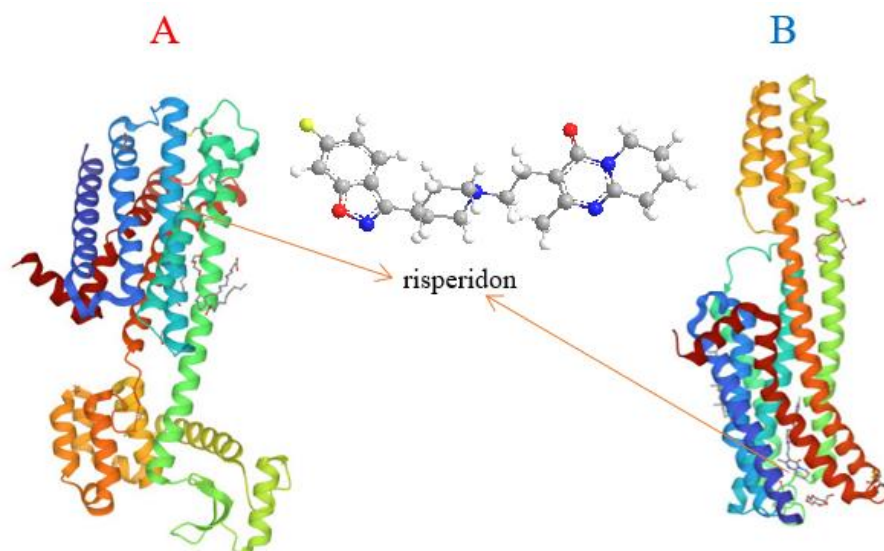
Slika 9. Kristalna struktura serotoninskog receptora 5HT_{1A} u kompleksu s aripiprazolom. Slika napravljena pomoću vizualizacije integrirane u RCSB PDB bazi (<https://www.rcsb.org/>); PDB ID: 7VOE (ref. 12).

Klinička istraživanja utvrdila su superiornost antipsihotika druge generacije nad antipsihoticima prve generacije. Najvažniji razlog toj superiornosti je niska stopa izazivanja EPS-a. To je, također, i razlog zašto ADG imaju tako kompleksno terapijsko djelovanje s obzirom da reduciraju pojavu negativnih simptoma.¹² Dakle, ADG pokazuju selektivnost prema nekim skupinama neurona koja omogućuje jaču blokadu dopaminskih neurona u mezokortikolimbickom sustavu. Za taj se sustav smatra da je ishodište shizofrenije. S druge strane, značajno slabije blokiraju strijatalnu skupinu neurona u kojoj može doći do nastajanja EPS-a.¹⁴ Tome doprinosi kolinergični antagonizam kojeg posjeduju pojedini lijekovi iz ove skupine.¹²

2.4.3. Skupine antipsihotika druge generacije i farmakološka svojstva

Otkriće klozapina, nakon klorpromazina, bio je presedan u farmakološkom liječenju shizofrenije. To je prvi antipsihotik koji učinkovito liječi pozitivne simptome, a istodobno ne izaziva uznemirujuće ekstrapiramidne sindrome. Klozapin je veoma složena molekula zbog čega ima potencijal biti učinkovit u liječenju shizofrenije rezistentne na terapiju. Osim toga, pokazalo se da, osim što liječi psihotične simptome, klozapin ima i uspješne terapijske efekte

pri liječenju negativnih simptoma, kognitivne disfunkcije i suicidalnosti. Prema nekim istraživanjima, ovaj antipsihotik može biti i učinkovit kod terapije tardivne diskinezije i distonije. Pokazuje i afinitet za histaminergične i adrenergične receptore pa zbog toga uzrokuje nizak tlak i sedaciju. Nadalje, druge nuspojave koje uzrokuje su konstipacija i tahikardija kao posljedice antimuskarinskog efekta, ali i povećanje tjelesne mase. Zbog već spomenute agranulocitoze, klopazin je preporučeno prepisivati jedino ako pacijent ne podnosi neka druga dva antipsihotika. Neke nuspojave, kao što su zbunjenost i konvulzije, ovise o dozi za razliku od povećanja tjelesne težine za što se nije pokazala ovisnost o dozi.¹⁴ U skupinu dibenzodiazepina, osim klopazina, spadaju i kvetiapin i olanzapin. Kvetiapin pokazuje antagonizam prema 5HT_{2A} i D2 receptorima te pokazuje antikolinergični, antiadrenergični i antihistaminski učinak.⁴ Tijekom istraživanja, kvetiapin je pokazao učinkovitija svojstva od placeba te su usporediva s haloperidolom i klorpromazinom kao npr. činjenica da ima slabiji učinak na negativne simptome za razliku od drugih ADG. Doduše, pokazuje smanjen rizik od izazivanja EPS-a i TD-a. Ima i specifično svojstvo mogućnosti doziranja u dva navrata na dan te je preporučeno postepeno povišenje doze zbog akutnog porasta jetrenih enzima i posturalne hipotenzije. Osim toga, ne pokazuje porast prolaktina.¹⁴ Uzrokuje povećanje tjelesne mase zbog antagonizma na 5HT_{2C} i na histaminske H1 receptore te inhibira noradrenalinski transporter zbog parcijalnog agonizma na 5HT_{1A} receptore i antagonizma na 5HT_{2C} receptore.⁴ Još jedan ADG koji je nalik klopazinu je i olanzapin. Veoma dobro je klinički ispitan. U usporedbi s haloperidolom, pokazao je puno bolja svojstva u podjednakim dozama zbog manjeg afiniteta prema D2 receptorima pa je stoga rijetko izazivao EPS. Osim toga, olanzapin je pokazivao i učinkovita svojstva u tretiranju negativnih simptoma i kognitivne disfunkcije za razliku od haloperidola¹⁴ za što je zaslužna blokada 5HT₆ receptora. Nadalje, u usporedbi s klopazinom, pokazivao je veći afinitet prema D2 receptorima.⁴ Što se tiče EPS-a izazvanih olanzapinom, jedino je akatizija bila izraženija u odnosu na terapiju placebom. Rizik od TD-a značajno je niži u odnosu na haloperidol. Disocira puno brže s dopaminskih receptora za razliku od risperidona zbog čega je rizik od EPS-a nizak.¹⁴ Također je ustanovljeno da antimuskarinski učinak olanzapina dovodi do rizika od dijabetesa te da uzrokuje povećanje tjelesne mase zbog blokade 5HT_{2C} i histaminskih H1 receptora.⁴

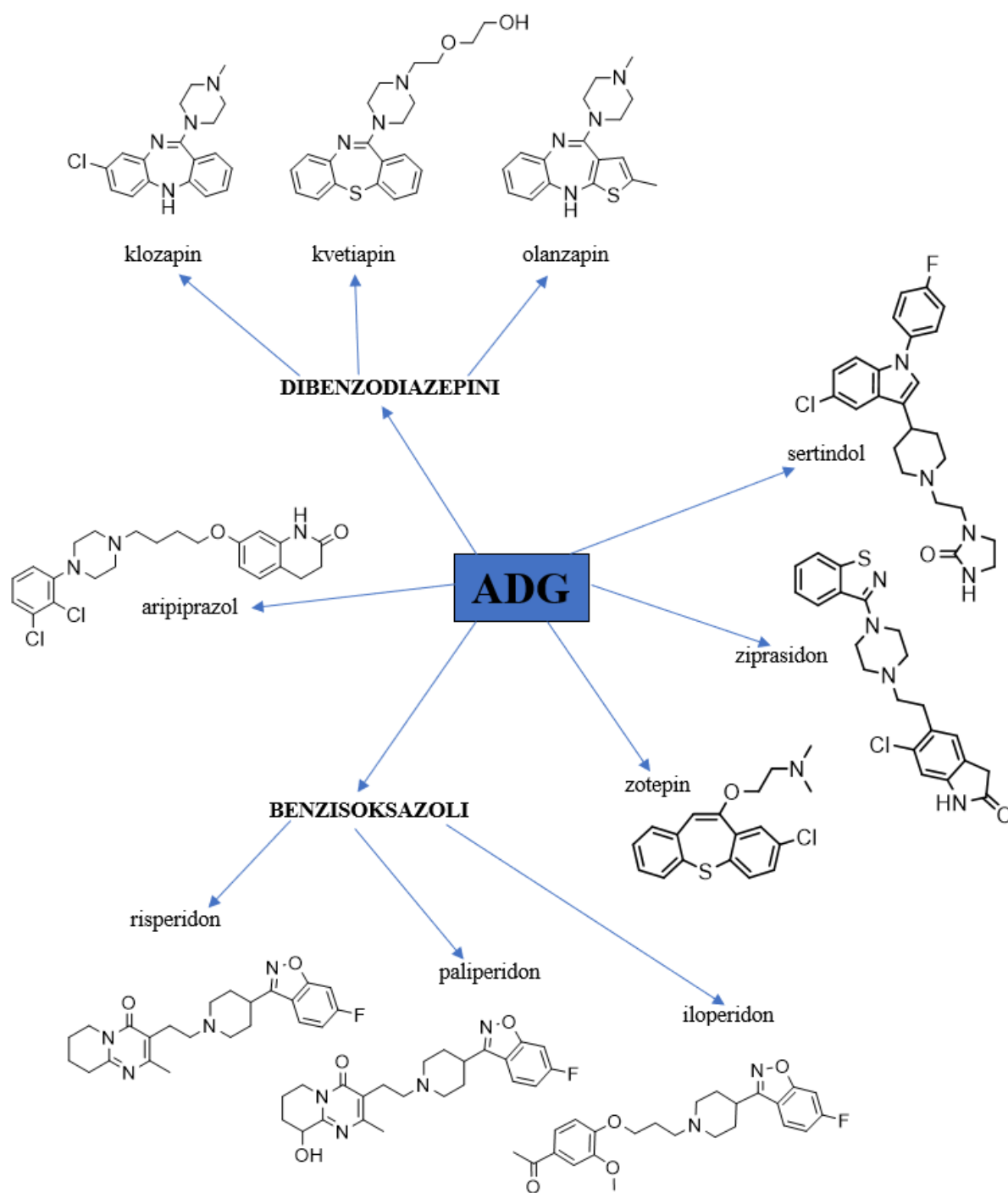


Slika 10. Prikaz kompleksa risperidona s A) dopaminskim D2 receptorom i B) serotoniniskim 5HT_{2A} receptorom. Slika napravljena pomoću Chem 3D softvera i vizualizacije integrirane u RCSB PDB bazi (<https://www.rcsb.org/>); A) PDB ID: 6CM4, B) PDB ID: 6A93 (ref. 14).

Sljedeća skupina ADG su benzisoksazoli te u nju spadaju risperidon, paliperidon i iloperidon. Oni posjeduju piperidinsku jezgru. Risperidon se koristi u liječenju shizofrenije, bipolarnog poremećaja te je koristan i u borbi s autizmom.¹¹ To je lijek koji posjeduje jake antidopaminergične i antiserotonergične učinke, no nema antikolinergična svojstva. Risperidon u kompleksu s D2 i 5HT_{2A} receptorima prikazan je na Slici 10. U usporedbi s haloperidolom, uzrokuje manje EPS-a u rasponu preporučenih doza. U novijim istraživanjima, utvrđeno je da je otprilike 60% pacijenata patilo od akutnih EPS-a, iako haloperidol uzrokuje 83%.¹⁴ Razlog zašto risperidon uzrokuje EPS je taj što iz njegovog mehanizma djelovanja izostaje antikolinergični učinak.⁴ Međutim, ustanovljeno je da rizik od EPS-a uvelike ovisi o dozi pa tako pacijenti koji su primali nižu dozu nisu obolijevali od akutnih EPS-a. Pokazao se djelotvornim u borbi protiv negativnih simptoma i kognitivne disfunkcije.¹⁴ Razlog iza njegovog antidepresivnog učinka je svojstvo antagonističkog djelovanja na 5HT_{2A} receptore.⁴ S druge strane, paliperidon ne dijeli risperidonov afinitet za pojedine receptore. Puno brže disocira s D2 receptora te je rizik od EPS-a manji tijekom njegovog korištenja. Također je i rizik od povećanja tjelesne mase manji zbog slabijeg afiniteta prema 5HT_{2C} receptorima.⁴ Iloperidon pokazuje afinitet prema 5HT_{2A}, 5HT_{1A}, D2 i D3 receptorima. Pokazalo se da ima antipsihotička svojstva, no da su razine EPS-a i TD-a koje izaziva slične onima koje nastaju od

placeba. Ne povisuje količine prolaktina te se pretpostavlja da je uz njega smanjen rizik od izazivanja povećanja tjelesne mase.

Od ostalih antipsihotika druge generacije mogu se izdvojiti i sertindol, ziprasidon, zotepin i aripiprazol. Svi navedeni imaju tipična svojstva za ADG. Posjeduju nizak rizik od EPS-a i TD-a ili ih uopće ne uzrokuju, učinkovito rješavaju problem pozitivnih simptoma te također pokazuju utjecaj u redukciji negativnih simptoma te kognitivne disfunkcije. Sertindol pokazuje visok afinitet prema D2 i 5HT_{2A} receptorima i ima najduže vrijeme poluraspada od svih ADG. Ono što je svojstveno za ovaj lijek je da uzrokuje smanjenje volumena ejakulata što se objašnjava njegovim antiadrenergičnim svojstvom. Kao i ziprasidon, uzrokuje povećanje tjelesne mase i produženje Q-Tc intervala u EKG-u. Ziprasidon posjeduje antagonizam prema D2 i 5HT₂ receptorima. Njegova nuspojava koja se najčešće pojavljuje je sedacija kao posljedica afinitetnih svojstava. Zotepin, slično kvetiapinu, uzrokuje akutno povišenje jetrenih enzima i konvulzije – nuspojave koje su uvjetovane dozom pa je preporučeno postupno povišenje doze. Aripiprazol se, prema farmakološkim svojstvima ADG, najviše razlikuje. Jedini receptori prema kojima pokazuje visok afinitet su D2 receptori, a pokazuje i slab afinitet prema 5HT₂ receptorima. Također se razlikuje i po činjenici što ima i parcijalni agonizam prema dopaminskim autoreceptorima. On ne izaziva EPS i TD i snižava količinu prolaktina. Zbog ovakvih farmakoloških svojstava, aripiprazol ima potencijal da postane prvi antipsihotik treće generacije.¹⁴ Kemijske strukture opisanih antipsihotika druge generacije prikazane su na Slici 11.



Slika 11. Opisani antipsihotici druge generacije i njihove kemijske strukture. Slika napravljena pomoću ChemDraw softvera.

2.4.4. Usporedba antipsihotika prve i druge generacije

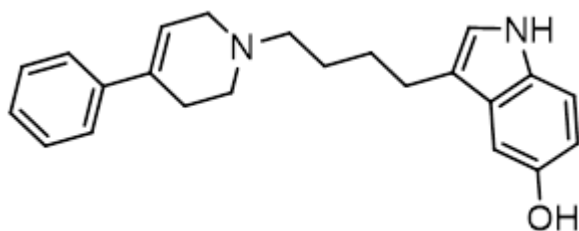
Svi antipsihotici pokazuju afinitet za vezanje na dopaminske D2 receptore. No, ono zbog čega se međusobno razlikuju je jakost vezanja. Ovo se svojstvo iskazuje konstantom inhibicije K_i ; i tumači se na način da ako je K_i visok, vezanje je slabo, a ako je nizak, vezanje je čvrsto. Antipsihotici koji pokazuju visok K_i su kvetiapin i klozapin, a oni koji pokazuju nizak su haloperidol i aripiprazol. Vrijednosti konstanti inhibicije prikazani su u Tablici 4. Osim prema jakosti vezanja za receptore, antipsihotici se razlikuju i po vremenu poluraspada, odnosno po vremenu koje im je potrebno da disociraju s receptora. Najduže vrijeme poluraspada pokazuje haloperidol, a najkraće klozapin. Noviju generaciju antipsihotika karakterizira svojstvo da su potrebne visoke doze kako bi počeli djelovati na D2 receptore što je različito nego za APG. Stoga se antipsihotici mogu razlikovati i po tome kolika je zasićenost D2 receptora pa prema tome razlikujemo snažne i slabe antagoniste te parcijalne agoniste. Zasićenost niža od 60% karakterizira slabe antagoniste, a viša od 75% (do više od 80%) snažne antagoniste. Za snažne antagoniste, odnosno antipsihotike prve generacije, koji pokazuju zasićenost višu od 80% povezuje se EPS, a razlog tome je što sporo disociraju i imaju visok afinitet prema D2 receptorima. Usporedno s tim, kod terapije antipsihoticima druge generacije, gdje je incidencija EPS-a 15%, svojstveno je da brzo disociraju s D2 receptora za koji imaju slabi afinitet.⁴

Tablica 4. Vrijednosti konstante inhibicije K_i nekih od antipsihotika čime je izražen afinitet prema receptorima i sklonost nuspojavama (tablica napravljena prema podacima iz reference 4.)

RECEPTOR	$K_i/\text{nmol L}^{-1}$						
	haloperidol	klozapin	olanzapin	risperidon	kvetiapin	ziprasidon	aripiprazol
D2	0,7	126,0	11,0	4,0	160,0	5,0	0,5
5HT _{1A}	2600,0	875,0	>7100	210,0	>830	3,0	4,4
5HT _{2A}	45,0	16,0	4,0	0,5	1500,0	0,4	3,4
5HT _{2C}	1500,0	16,0	23,0	25,0	7,0	1,0	15,0

2.5. Antipsihotici treće generacije

U 1980.-im godinama ustanovljeno je da je uzrok pojave pozitivnih simptoma u shizofreniji višak lučenja dopamina i visoka osjetljivost dopaminergičnih neurona te je ova činjenica bila temelj „dopaminske hipoteze u shizofreniji“. Iako je bilo općeprihvaćeno da se koristi antagonizam D2 receptora u kontroli pozitivnih simptoma, istraživanja su se nastavila. Utvrđeno je da kada se dopaminski autoreceptori aktiviraju, uzrokuju smanjenu sintezu dopamina i njegovo otpuštanje te smanjenu aktivaciju dopaminskih neurona. Nadalje, ono što je potaknulo masovna istraživanja bila je činjenica da dopamin i agonisti D2 receptora imaju veću moć djelovanja na autoreceptorima nego na postsinaptičkim receptorima. Da bi se utvrdilo točno o čemu je riječ, istraživana su dva moguća mehanizma. Jedan od ta dva mehanizma bio je korištenje male doze snažnog agonista kako bi se ostvarile selektivne presinaptičke aktivacije, a drugi da se koristi parcijalni agonist. Ustanovljeno je da će parcijalni agonist biti puno efikasniji u aktivaciji presinaptičkih receptora gdje postoji velika zaliha receptora. Jedan od takvih parcijalnih agonista je i aripiprazol. To je lijek koji je relativno novootkriven i karakterizira ga visoki afinitet prema D2 receptorima i niska intrinzična aktivnost. S obzirom da ima efekte na neke druge receptore, bilo je zahtjevno istražiti samo ovaj na D2 receptore. Djeluje na način da kompetira s dopaminom u regijama visoke ekstracelularne koncentracije dopamina (mezolimbike regije koje su kolijevka pozitivnih simptoma) što je posljedica parcijalnog agonizma, a zbog parcijalnog antagonizma dovodi do kliničkog napretka i koristi. S druge strane, ako su ekstracelularne koncentracije dopamina niske (kruženje dopamina povezano s radnom memorijom), tada aripiprazol može zauzeti dodatne receptore i uzrokovati parcijalnu aktivaciju. Osim aripiprazola, spominje se i talipeksol koji također ima parcijalno agonističko djelovanje na D2 receptore i sposobnost kontrole sinteze dopamina i njegove upotrebe u mozgu. Zatim, za roksindol je također utvrđeno da pokazuje selektivni agonizam na presinaptičkim dopaminskim D2 receptorima s niskim afinitetom prema D1 receptorima. Međutim, nije mu se pridavalo mnogo pažnje zbog činjenice da pokazuje i visoki afinitet prema D3 i D4 receptorima, a i zato što je i taj afinitet prema D2 receptorima koji posjeduje bio slab. Kemijska struktura roksindola prikazana je na Slici 12. Dakle, ono što je posebno za antipsihotike treće generacije je da pokazuju parcijalni agonizam koji je razlog iza redukcije pozitivnih i negativnih simptoma u shizofreniji te niskog rizika od parkinsonizma i hiperprolaktinemija.⁷



Slika 12. Kemijska struktura jednog od antipsihotika treće generacije, roksindola. Slika napravljena pomoću ChemDraw softvera.

3. LITERATURNI IZVORI

1. R.S. Kahn, I.E. Sommer, R.M. Murray, A. Meyer-Lindenberg, D.R. Weinberger, T.D. Cannon, M. O'Donovan, C.U. Correll, J.M. Kane, J. van Os, T.R. Insel, *Nat Rev Dis Primers* **1** (2015)1-23.
2. C.U. Correll, N.R. Schooler, *Neuropsychiatr Dis Treat* **16** (2020) 519–534.
3. J.P. Zhang, J.A. Gallego, D.G. Robinson, A.K. Malhotra, J.M. Kane, C.U. Correll, *International Journal of Neuropsychopharmacology* **16** (2013) 1205–1218.
4. M. Živković, *Medicus* **26** (2017) 133-139.
5. M.J. Marino, L.J.S. Knutsen, M. Williams, *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Elsevier, 2007, str. 17-44.
6. T. Pollmächer, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, Elsevier, 2001, str. 13546-13552.
7. R.B. Mailman, V. Murthy, *Curr Pharm Des* **16**, (2010) 488-501.
8. S.M. Stahl, *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press, 2008, str. 79-129.
9. J.P. Kesby, D.W. Eyles, J.J. McGrath, J.G. Scott, *Transl Psychiatry* **8** (2018) 1-12.
10. R.D. Beckett, *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, Elsevier, 2014, str. 925–929.
11. R. Vardanyan, *Piperidine-Based Drug Discovery*, Elsevier, 2017, pp. 303–307.
12. A. Abi-Dargham, M. Laruelle, *European Psychiatry* **20** (2005) 15–27.
13. C.L. Cioffi, S. Liu, M.A. Wolf, *Annu Rep Med Chem* **45**, (2010). 19- 35
14. Lj. Hotujac, M. Rušinović, S. Subotičanec, *Medicus* **11** (2002) 207-216.