

Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja

Overview of the Most Important Antipsychotics and their Mechanisms of Action

MAJA ŽIVKOVIĆ

Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

SAŽETAK Antipsihotici svoj primarni mehanizam djelovanja ostvaruju blokadom dopaminskih D2-receptora, ali djeluju i na druge neurotransmitske sustave poput serotoniniskog, histaminskog, adrenergičkog i kolinergičkog sustava. Osim toga, imaju posredni učinak na GABA-u i glutamatni sustav, a u konačnici i na ekspresiju brojnih gena. Ovakvim mehanizmom djelovanja, koji je izrazito kompleksan, pokazali su se učinkovitima u liječenju pozitivnih simptoma shizofrenije. Međutim, u liječenju negativnih, afektivnih i kognitivnih simptoma još se nije postigao očekivani terapijski učinak. Zbog toga su nužna daljnja istraživanja i razvoj novih lijekova, bilo kao augmentacija postojećim antipsihoticima ili kao potpuno nove molekule koje će djelovati na širi spektar i psihopatološke domene shizofrenije radi poboljšanja liječenja. U tom kontekstu u ovom će se članku prikazati mehanizam djelovanja antipsihotika odgovoran za terapijski učinak i razvoj nuspojava te farmakološka svojstva pojedinih antipsihotika.

KLJUČNE RIJEČI: antipsihotici, neurotransmitori, receptori, dopamin, serotonin

SUMMARY Although antipsychotics primarily act by blocking dopamine D2 receptors, they also influence other neurotransmitter systems such as the serotonergic, the histaminergic, the adrenergic and the cholinergic system. Additionally, they have an indirect effect on the GABA and the glutaminergic system and ultimately on gene expression. Such a complex mechanism of action has been shown to be effective in the treatment of positive symptoms of schizophrenia. However, in the treatment of negative, affective and cognitive symptoms, the expected therapeutic effect has not yet been achieved. Therefore, further research and development of new drugs, either as an augmentation to existing antipsychotics, or completely new molecules with a wider spectrum and activity on psychopathological domain of schizophrenia, are necessary to improve the treatment. Within that context, this paper will discuss the mechanisms of action of antipsychotics responsible for the therapeutic effects and development of adverse effects, as well as pharmacologic properties of individual antipsychotics.

KEY WORDS: antipsychotics, neurotransmitters, receptors, dopamine, serotonin



Psihijatrijski su poremećaji od ranih početaka pratili razvoj civilizacije i tijekom toga dugog razdoblja mijenjali svoju kliničku sliku, tijekom, metode liječenja, prognozu i, u konačnici, sam ishod. Tek sredinom 20. stoljeća, slučajnim otkrićem klorpromazina, započeli su razvoj psihofarmaka i liječenje shizofrenije koji su rezultirali masovnim otpuštanjem bolesnika iz psihijatrijskih ustanova i njihovom integracijom u društvo. Do danas je to liječenje unaprijeđeno zbog razvoja antipsihotika s boljim terapijskim učinkom i sigurnijim profilom nuspojava bazirajući se na suvremenim spoznajama o biologiji shizofrenije i mehanizmu djelovanja antipsihotika. Osim toga, danas se teži individualiziranom pristupu liječenju, što podrazumijeva odabir antipsihotika prilagođen svakom pojedinom bolesniku tako da se potencijal za razvoj nuspojava svede na minimum.

Antipsihotici su primarno indicirani u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, liječenju manije i depresije sa psihotičnim obilježjima, dok su se antipsihotici novije generacije pokazali učinkovitima i kao augmentacija anti-depresivu u liječenju velike depresivne epizode. Za razliku od ostalih psihofarmaka koji mogu djelovati na više načina uključujući blokadu enzima, transportera i ionskih kanala, bazični mehanizam djelovanja antipsihotika zbiva se preko različitih receptora pri čemu primarno mjesto zauzimaju dopaminski receptori, odnosno dopaminski receptor tipa 2 (DRD2). Osim izravnog učinka na dopaminski sustav, valja naglasiti i utjecaj antipsihotika na serotoniniski, histaminski, adrenergički i kolinergički sustav te posredni učinak na GABA-u (gama-aminomaslačnu kiselinu) i glutamatni sustav, a, u konačnici, i na ekspresiju brojnih gena. Sve to čini mehanizam djelovanja antipsihotika izrazito kompleksnim.

Učinak na neurotransmitske sustave

Dopaminski sustav

Iako se pokazalo da je poremećena regulacija većine neurotransmitskih sustava povezana sa shizofrenijom, alteracije u dopaminskoj neurotransmisiji ostale su do danas u središtu pažnje i s terapijskoga gledišta i s etiološkog razumijevanja ovog poremećaja (1). Izvorna dopaminska hipoteza shizofrenije doživjela je glavnu reviziju u ranim 90-im godinama prošlog stoljeća pokušavajući integrirati nalaze pozitronske emisijske tomografije (PET) koji su upućivali na postojanje tzv. hipofrontalnosti u kortikalnim regijama. Pretpostavka potkrijepljena studijama na animalnim modelima bazirala se na hipofrontalnosti koja se događa tijekom izrazito slabog prenošenja dopaminskog signala u kortikalnim regijama (2). Ta je pretpostavka izravno potvrđena PET-om i pokazala je da su dopaminski D1-receptori povećani u dorzolateralnome prefrontalnom korteksu u oboljelih od shizofrenije (3). Ovo povećanje kortikalnih dopaminskih receptora korelira s deficitima radne memorije, što je također karakteristično za ove bolesnike. S druge strane, PET-studije su osigurale snažnije dokaze bazirane na izvornoj pretpostavci da oboljeli od shizofrenije pokazuju pojačanu supkortikalnu dopaminsku aktivnost s povećanim otpuštanjem, sintezom i pohranjivanjem dopamina (4 – 9). Dakle, neuroslikovne tehnike mozga upozorile su na jasnu disfunkciju dopaminskog sustava u pojedinim regijama: hiperdopaminergiju u području asocijativnog strijatuma, blagu hiperdopaminergiju ventralnog strijatuma i hipodopaminergiju u području DLPFC-a te u skladu s time pridružene simptome (pozitivni i negativni simptomi, kognitivna disfunkcija).

Dopaminski receptori, uz dopaminski transporter i enzime, reguliraju dopaminsku neurotransmisiju. Postoje brojni dopaminski receptori, međutim, s farmakološkoga gledišta interesantno je barem pet podtipova, kao i nekoliko izoforma. Najistraživaniji dopaminski receptor onaj je tipa 2 (DRD2) jer se radi o receptorima koji su mjesto djelovanja dopaminskih agonista – lijekova u liječenju Parkin-

sonove bolesti ili dopaminskih antagonista (antipsihotici) koji se rabe u liječenju shizofrenije. Dopaminski D1, D2, D3 i D4-receptori mogu biti blokirani i nekim atipičnim antipsihoticima, ali nije sasvim jasno u kojem opsegu D1, D3 i D4-receptori pridonose kliničkim svojstvima tih lijekova. DRD2-receptori mogu biti smješteni na postsinaptičkom i na presinaptičkom dijelu neurona. Presinaptički DRD2 djeluju kao autoreceptori koji reguliraju dopaminsku neurotransmisiju na dva načina ovisno o tome u kojoj su mjeri zasićeni dopaminom. Manja zasićenost dopaminom pospješuje njegovo otpuštanje, dok u slučaju zaposjednutosti dopaminom dolazi do inhibicije njegova otpuštanja. To znači da zaposjednutost D2-autoreceptora dopaminom dovodi do negativne povratne sprege i zaustavljanja aktivnosti otpuštanja dopamina iz presinaptičkog neurona (10). Iako su neuroslikovne tehnike mozga pokazale da je poremećaj primarno presinaptički, antipsihotici djeluju postsinaptički tako što blokiraju D2-receptore pa stoga liječenje antipsihoticima nije etiološko i svaki prekid terapije dovodi do relapsa bolesti.

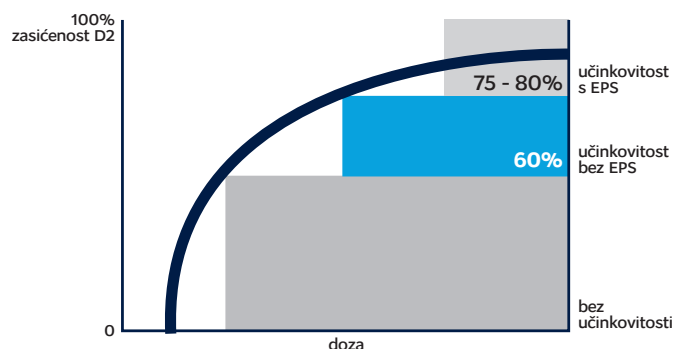
Antipsihotici različito djeluju na D2-receptore. Jedno od bitnih svojstava očituje se u različitom afinitetu prilikom vezanja za D2-receptore, a iskazuje se konstantom inhibicije (K_i). Što je K_i manji, to je afinitet vezanja za D2-receptore veći i obrnuto. Tipičan prototip antipsihotika s niskim K_i jest haloperidol ili aripiprazol, dok visoki K_i pokazuju kvetiapin i klozapin (tablica 1.). Također je bitno kojom brzinom antipsihotik disocira s D2-receptora pa je tako poluvrijeme disocijacije najduže za haloperidol, a najkraće za klozapin. Osim blokade D2-receptora antagonističkim učinkom, antipsihotici mogu imati i učinak parcijalnog agonista pri čemu djeluju na sam receptor kao u slučaju aripiprazola. Antipsihotici mogu prema D2-receptorima pokazivati i „relativni“ afinitet, što ovisi o tome u kojoj mjeri pokazuju afinitet prema drugim receptorskim sustavima (serotoninskom, kolinergičkom, histaminskom i adrenergičkom) o čemu će, u konačnici, ovisiti terapijski učinak. Naime, svojstvo većine antipsihotika novije generacije jest da će tek pri višim terapijskim dozama djelovati na D2-receptore (11, 12). Ovi-

TABLICA 1. Afinitet antipsihotika za receptore i potencijal za izazivanje nuspojava. Sve su vrijednosti iskazane konstantom inhibicije K_i (nM)

Receptor	HAL	KLOZ	OLAN	RIS	KVET	ZIP	ARI	
D ₂	0,7	126	11	4	160	5	0,45	parc.
5-HT _{1A}	2600	875	>7100	210	>830	3	4,4	parc.
5-HT _{2A}	45	16	4	0,5	295	0,4	3,4	
5-HT _{2C}	1500	16	23	25	1500	1	15	
α ₁	6	7	19	0,7	7	10	57	
α ₂	360	8	230	3	87	-	-	
H ₁	440	6	7	20	11	47	61	
M ₁	>1500	1,9	1,9	>10.000	120	>1000	>10.000	

Napravljeno prema DeLeonu i sur., 2004. (11)

SLIKA 1. Zasićenost dopaminskih D2 receptora i ishod liječenja



Prilagođeno prema ref. 13

sno o tome kolika je zasićenost D2-receptora antipsihotikom razlikujemo snažne antagoniste kod kojih je saturiranost D2-receptora visoka, čak i do 80%, slabe antagoniste kod kojih zasićenost D2-receptora nije veća od 60% te parcijalne agoniste (13). O ovome svojstvu ovisi terapijski odgovor, ali i potencijal za izazivanje nuspojava. Smatra se da je potrebna zasićenost D2-receptora od 60% da bi se dobio terapijski odgovor, odnosno da se kod zasićenosti D2-receptora veće od 80% razvija potencijal za ekstrapiramidne nuspojave (EPS) (slika 1.). Upravo se zato zasićenost D2-receptora od 60 do 80% naziva „terapijski prozor“. Kod *drug-naïve* osoba i starije populacije potrebno je prilagoditi antipsihotik i za postizanje terapijskog odgovora često su potrebne niže doze i niža zasićenost D2-receptora kako bi se izbjegnulo EPS.

Antipsihotici mogu izazvati cijeli spektar različitih nuspojava s većom ili manjom učestalošću, međutim, općenito se može reći da je EPS vezan uz antipsihotike prve generacije koje karakterizira visoka incidencija EPS-a (14) zato što imaju snažan afinitet i sporu stopu disocijacije s D2-receptorom. S druge strane, antipsihotici nove generacije imaju slab afinitet prema D2-receptorima s kojih brzo disociraju pa je zato pojavnost EPS-a samo 15% (15). Međutim, to svojstvo ne vrijedi za sve antipsihotike nove generacije jer oni poput risperidona, ziprasidona i aripiprazola (iako je parcijalni D2-agonist) mogu češće uzrokovati akutni EPS.

Područje dopaminskih D2-receptora znatno je promijenjeno recentnim istraživanjima koja su upozorila na složenost i postojanje brojnih tipova kompleksa D2-heteroreceptora u supkortikalnim limbičkim područjima i dorzalnemu strijatumu. Rezultati su pokazali da je D2 središte receptora koji se nalazi u interakciji ne samo s brojnim drugim receptorima povezanim s G-proteinom uključujući dopaminske izoreceptore, već i s receptorima povezanim s ionskim kanalima, receptorom tirozinkinaza, strukturnim proteinima te dopaminskim transporterima. Spoznaje o postojanju multiplih kompleksa D2-heteroreceptora otvaraju mogućnost razvoja novih lijekova u liječenju shizofrenije (16).

Serotoninski sustav

Serotonin regulira brojne važne fiziološke procese kao što su tjelesna temperatura, spavanje, seksualne funkcije, apetit, bol i motorička aktivnost. Međutim, on modulira i više moždane funkcije uključujući kogniciju i emocionalno doživljavanje. Istraživanja su pokazala da je u patofiziologiji shizofrenije prisutna i disregulacija serotoninskog sustava koja se primarno očituje u afektivnim promjenama i oštećenjima u emocionalnom doživljavanju za koje se smatra da su jednim dijelom i podložeca komponenta negativnih simptoma, zatim kognitivnoj disfunkciji te često pridruženom komorbidity depresije. U interakciji sa serotoninskim receptorima antipsihotici pokazuju veliku varijabilnost. Međutim, ključan je utjecaj antagonizma na 5-HT_{2A}-receptorima koji je praktički odgovoran za antipsihotični učinak, poboljšanje negativnih simptoma, redukciju EPS-a i smanjenje hiperprolaktinemije zbog modulatornog učinka na dopaminski sustav. Antipsihotici druge generacije kao što su klozapin, risperidon, olanzapin, sertindol i ziprasidon pokazuju snažan antagonistički učinak na 5-HT_{2A}-receptorima, a s velikim se afinitetom vežu i na druge 5-HT-receptore, osobito 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} i 5-HT₇-receptore (17). Blokodom 5-HT_{2C}-receptora postiže se također modulatorni učinak na dopamin i njegovo povećanje u *n. accumbens* i PFC, kao i poboljšanje kognitivnih funkcija i sporovalnog spavanja te antidepresivni učinak, dok se slični rezultati postižu antagonizmom na 5-HT₆-receptorima (12). 5-HT₇-receptor involviran je u različite funkcije u SŽS-u kao što su termoregulacija, cirkadijani ritam i REM-spavanje, depresija i anksioznost. Iako su istraživanja provedena na 5-HT₇-*knockout* miševima i selektivnim agonistima ili antagonistima pokazala nekonzistentne rezultate (18), ipak se uspjelo dokazati da su antagonistička svojstva amisulprida na 5-HT₇-receptorima vezana uz njegovo antidepresivno djelovanje (19). Ekstenzivna istraživanja u glodavaca, koja su i klinički potvrđena, upozorila su da aktivacija 5-HT_{1A}-receptora prevenira EPS induciran dopaminskom blokodom, potiče dopaminsku neurotransmisiju u frontalnom korteksu, pozitivno utječe na raspoloženje i protektivno djeluje na kognitivne i socijalne deficite uzrokovane antagonistima NMDA-receptora. Stoga „treća generacija“ antipsihotika koja kombinira parcijalni agonizam na 5-HT_{1A}-receptorima s antagonizmom ili parcijalnim agonizmom na D2-receptorima poput aripiprazola, perospirona, lurasidona, kariprazina i bifeprunoksa osigurava veće terapijske koristi jer djeluje na širi spektar simptoma shizofrenije uključujući negativne i kognitivne simptome koji su se slabije kontrolirali dosadašnjim antipsihoticima (20).

Blokada pojedinih serotoninskih receptora, a poglavito se to odnosi na 5-HT_{2C}-receptore i manjim dijelom na 5-HT₃, može uzrokovati neželjene reakcije koje su svojstvene antipsihoticima druge generacije, a to su povećanje tjelesne težine, metaboličke nuspojave (hiperlipidemija, hipergli-

kemija, inzulinska rezistencija, dijabetes melitus) i kardiovaskularne bolesti. Kao dodatne nuspojave valja istaknuti vrtoglavicu (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C) i sedaciju (5-HT2C, 5-HT6) (12).

Histaminski sustav

Histamin je endogeni biogeni amin koji se sintetizira u nekoliko tipova stanica perifernog tkiva i SŽS-a. Tuberoinfundibularne jezgre hipotalamusa ishodište su centralnoga histaminskog sustava čiji neuroni tvore opsežnu mrežu aksona koja se širi cijelim mozgom te posljedično tomu ulazi u brojne interakcije. Histamin ima ključnu ulogu u neurovegetativnim funkcijama, međutim, važna je i njegova uloga u kogniciji. Djeluje preko četiri podtipa receptora H1–H4. H1-receptor široko je rasprostranjen u kortikalnim regijama, ali je često povezan s budnosti i razinom pobuđenosti. Antagonistički učinak na H1-receptorima povezan je s antiemetičkim učinkom te suzbijanjem dijareje i glavobolje. Antipsihotici prilikom blokade H1-receptora mogu uzrokovati anksiolizu, poboljšati spavanje, ublažiti EPS, ali isto tako mogu producirati i nuspojave od kojih su najčešće sedacija i porast tjelesne težine. Ovo posljednje povezano je s blokadom H1-receptora u ventromedijalnim jezgrama hipotalamusa i paraventricularnim jezgrama, što uzrokuje porast koncentracije leptina i posljedično povećanje tjelesne težine (12). H4-receptor nalazi se u koštanoj srži i može imati ulogu u posredovanju agranulocitoze inducirane klopazinom jer ovaj antipsihotik posebno stimulira H4-receptore (21). H3-receptori su prisutni u moždanim regijama za koje se pretpostavlja da su povezane s abnormalnostima karakterističnima za shizofreniju uključujući korteks i ventralni strijatum, odnosno kognitivnim oštećenjima u shizofreniji. Postojeći antipsihotici nemaju učinak na ovaj podtip histaminskih receptora koji se nalaze u žarištu istraživanja kao potencijalni terapijski ciljevi (22).

Kolinergički sustav

Uloga centralnoga kolinergičkog sustava važna je jer je involviran u kognitivnim funkcijama kao što su pamćenje i učenje, održavanje budnosti i koncentracije, procesiranje senzornih informacija te u kontroli pokreta. Postoje dva tipa receptora: muskarinski i nikotinski, međutim, antipsihotici ne djeluju na ove posljednje. Brojna su istraživanja pokazala važnost i ulogu acetilkolinških i muskarinskih receptora (M) u patologiji shizofrenije i učinkovitosti antipsihotika. Ovi su receptori široko rasprostranjeni u mozgu i periferiji, a klasificirani su u pet podtipova (M1–M5). M1, M2 i M4-podtipovi implicirani su u shizofreniju i učinkovitost antipsihotika. Tako, npr., blokadom M1-receptora, koji je najzastupljeniji muskarinski receptor u mozgu, može doći do redukcije EPS-a uzrokovanog blokadom D2-receptora, ali isto tako može doći i do razvoja centralnih nuspojava u obliku oštećenja pamćenja i

smetenosti. Perifernom blokadom muskarinskih receptora (M2–M4) antipsihotikom mogu se razviti neželjene reakcije u obliku suhoće usta, opstipacije, tahikardije, hipertenzije, zamućenog vida i retencije urina (12). U posljednje vrijeme sve je više istraživanja koja govore o ulozi M3-receptora u metaboličkim učincima uzrokovanim antipsihoticima, ponajprije o dijabetesu melitusu i debljini. Afinitet vezanja antipsihotika za M3-receptor identificiran je kao prediktor za dijabetogeni potencijal antipsihotika i djelomično povezan s rizikom od porasta tjelesne težine. Olanzapin i klopazapin, oba pripadnika druge generacije antipsihotika, snažni su antagonisti M3-receptora, dok neki drugi pripadnici nove generacije antipsihotika poput risperidona, ziprasidona i aripiprazola imaju slabiji afinitet vezanja za M3-receptore. Nadalje, klorpromazin, kao pripadnik prve generacije antipsihotika, također ima snažan afinitet vezanja za M3-receptore i dijabetogeni učinak u ljudi, djelomično zbog oštećenja inzulinske sekrecije i inzulinskih signalnih putova u jetri. Valja istaknuti da manji broj antipsihotika ima učinak na muskarinske receptore (23).

Adrenergički sustav

Glavna jezgra adrenergičkog sustava u mozgu jest *locus coeruleus* smješten u moždanom deblu odakle se difuzno šire nemijelinizirana živčana vlakna gotovo cijelim SŽS-om. Ova morfološka svojstva središnjeg adrenergičkog sustava upućuju na njegovu važnu ulogu u moduliranju brojnih moždanih funkcija. Adrenergički sustav bitan je pri kontroli budnosti i razine pobuđenosti, pojačava emocionalne odgovore na stres, odgovoran je za anksioznost, iritabilnost, emocionalnu nestabilnost, strah i agresivnost. U slučajevima pojačane aktivnosti ovog sustava izraženi su simptomi poput pojačane pobuđenosti, nesanice, pojačane osjetljivosti, anksioznosti, emocionalne nestabilnosti, agitacije, straha ili agresivnosti. Kod hipoaktivnosti adrenergičkog sustava dominira smanjena pobuđenost, hipersomnija, neosjetljivost, sediranost, zavravnjen afekt i apatija. Istraživanja koja su pratila određena psihofiziološka svojstva pokazala su da su pozitivni simptomi shizofrenije povezani s ekstremnim hiperadrenergičkim stanjem, dok su, s druge strane, negativni simptomi povezani s hipoadrenergičkim stanjem (24). Antipsihotici svoj učinak na adrenergički sustav ostvaruju preko α_1 i α_2 -receptora koji su široko rasprostranjeni u središnjem i perifernome živčanom sustavu. Blokada α_1 -receptora antipsihotikom može suprimirati pozitivne simptome, a blokada α_2 -receptora, kao jedan od prominentnih učinaka klopazapina te jednim dijelom i risperidona, može biti uključena u slabljenje negativnih i kognitivnih simptoma. Dok blokada α_1 -receptora može djelovati supresivno na presinaptičkoj razini na strijatalnu hiperdopaminergiju, blokada α_2 -receptora prefrontalno može dovesti do poboljšanja i povećanja funkcije dopaminskog sustava (25). Osim ovih učinaka, blokadom α_1 -receptora mogu se izazvati nuspojave poput hipotenzije, vazodilatacije, pospa-

nosti i sedacije, dok su za α_2 -receptore karakteristične hipertenzija i pojačana budnost. Najsnažniji blokatori α_1 -receptora jesu klozapin, kvetiapin, iloperidon, risperidon, paliperidon, asenapin, promazin (26), a α_2 -receptora asenapin, risperidon, paliperidon, klozapin i promazin (12). Valja naglasiti da među antipsihoticima postoje znatne razlike u afinitetu vezanja za α_1 i α_2 -receptore.

Podjela antipsihotika

Postoji više različitih klasifikacija antipsihotika koje se temelje na kemijskoj strukturi te farmakološkim i kliničkim svojstvima. Nijedna nije idealna, ali u kliničkoj upotrebi najčešća je podjela na **tipične** i **atipične** antipsihotike.

Tipični antipsihotici (klorpromazin, promazin, haloperidol, flufenazin) imaju snažan afinitet za dopaminske receptore te zbog toga u nigrostrijatalnom sustavu uzrokuju pojavu ekstrapiramidnih nuspojava. Djeluju na pozitivne simptome shizofrenije i imaju slab učinak na negativne simptome, a katkad ih čak mogu i potaknuti.

Atipični antipsihotici (klozapin, amisulprid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, ziprasidon) pokazuju selektivniji afinitet za mezolimbicke dopaminske receptore i afinitet prema 5-HT₂-receptorima zbog čega uzrokuju znatno manje ekstrapiramidnih nuspojava te djeluju podjednako na pozitivne i negativne simptome shizofrenije. Međutim, većina uzrokuje metabolički sindrom.

Ova podjela u mnogim dijelovima ne zadovoljava kliničku istinu pa je možda bolje držati se podjele temeljene na kliničkom profilu antipsihotika. Tako razlikujemo (27):

- 1. selektivne antagonist dopamina (SDA):** sulpirid i amisulprid
- 2. snažne blokatore DA-receptora (DA-antagonisti):** haloperidol i flufenazin
- 3. serotoninско dopaminske antagonist (SDA, blokada 5-HT₂-receptora prevladava nad blokadom DA-receptora):** risperidon, paliperidon
- 4. multireceptorske antagonist (MARTA):** klozapin, olanzapin, kvetiapin
- 5. dopaminske parcijalne agoniste (DPA):** aripiprazol.

Danas se rabi podjela antipsihotika koja se bazira na vremenskom slijedu pojavljivanja pa razlikujemo antipsihotike **prve** generacije (klorpromazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin, promazin, levomepromazin, zuklopentiksol) i antipsihotike **druge** generacije (klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin, zotepin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, iloperidon, lurasidon, sertindol). Otkrićem aripiprazola, kao parcijalnog D₂-agonista, možemo govoriti o **trećoj** generaciji antipsihotika u koju spada i karpiprazin. Razlika između antipsihotika druge i treće generacije bazira se upravo na različitim mehanizmu djelovanja (28). Kao od-

stupanja od ove podjele valja istaknuti sulpirid i amisulprid, molekule vrlo slične strukture, otkrivene kao tipični (sulpirid), odnosno atipični antipsihotici (amisulprid), a koji pri određenim dozama dijele svojstva parcijalnih agonista.

Farmakološka svojstva pojedinih antipsihotika

Haloperidol

Terapijski učinak ostvaruje snažnom blokadom D₂-receptora prema kojima pokazuje velik afinitet i s kojih sporo disocira pa se dugo zadržava u mozgu. Zbog tih svojstava indiciran je u liječenju pozitivnih simptoma praćenih agresivnošću, osobito u akutnoj fazi bolesti. Nema nikakav učinak na druge receptorske sustave pa u skladu s tim ne djeluje na negativne, afektivne i kognitivne simptome. Trebalo bi ga izbjegavati u fazi održavanja jer postoje istraživanja na animalnim modelima koja govore u prilog izazivanju nekroze neurona zbog dugotrajne primjene bez obzira na dozu (29).

Klozapin

Klozapin, s obzirom na receptorski potencijal, jedna je od najsloženijih molekula u psihofarmakologiji, iz čega proizlazi i njegov terapijski potencijal pa se jedini pokazao učinkovitim u terapiji rezistentne shizofrenije. Pri maksimalnoj dozi ne okupira D₂-receptore više od 65%, zbog čega ima malen potencijal za EPS. Ima veći afinitet prema D₄-receptorima u odnosu prema D₂, što ga čini jedinstvenim među antipsihoticima. Terapijski učinak ostvaruje i s pomoću aktivnog metabolita N-desmetiklozapina koji poboljšava kogniciju jer djeluje agonistički na M₁-receptore. Antagonističkim učinkom na H₁ i α_1 -receptorima izaziva sedaciju već pri niskim dozama, ali se s vremenom i uz povišenje doze ona povlači (12, 26).

Risperidon/paliperidon

Risperidon ima relativno jednostavan farmakološki profil. S obzirom na većinu novijih antipsihotika, pokazuje veći afinitet za D₂-receptore pri čemu je strijatalna zasićenost u standardnim dozama 70–75%. Zbog povišenja doze i izostanka antikolinergičkog učinka ima i veći potencijal za izazivanje EPS-a. Antagonističkim učinkom na 5-HT_{2A} i α_2 -receptorima pri nižim dozama može imati antidepresivni učinak. Inicijalno može izazvati prolaznu hipotenziju zbog blokade α_1 -receptora. Nema sedativni učinak zbog niskog afiniteta za H₁-receptore (12, 26).

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona i ujedno antipsihotik. Među njima postoje brojne sličnosti, ali i razlike koje se očituju ponajprije u afinitetu za pojedine receptore. Tako paliperidon brže disocira s D₂-receptora i ima manji potencijal za EPS, a zbog slabijeg afiniteta za 5-HT_{2C}-receptore dovodi do manjeg povećanja tjelesne težine (12, 26).

Olanzapin

Molekula olanzapina ima složen farmakološki profil vrlo blizak klozapinu. U odnosu prema klozapinu ima veći afinitet za D2-receptore, ali znatno manji od haloperidola te u skladu s tim iznimno rijetko izaziva EPS, čemu dodatno pridonosi i antimuskarinski učinak. Antagonističkim učinkom na H1 i 5-HT_{2C}-receptorima uzrokuje povećanje tjelesne težine te ima i dijabetogeni potencijal vjerojatno zbog snažne blokade M₃-receptora. Za prokognitivni učinak odgovorna je blokada 5-HT₆-receptora. Postoje istraživanja koja upućuju na njegov antiemetički učinak blokadom 5-HT₃-receptora (12, 26).

Kvetiapin

Kvetiapin ima kompleksnu kemijsku strukturu vrlo sličnu klozapinu: u osnovi je 5-HT_{2A}/D₂-antagonist te ima izražen antihistaminski, antikolinergički i antiadrenergički učinak. Razlike se očituju osobito pri različitim dozama i različitim oralnim formulacijama lijeka. Njegovo prominentno svojstvo jest H₁-antagonizam koji vjerojatno pridonosi poboljšanju spavanja, što može, u konačnici, poboljšati poremećeno spavanje u pojedinim psihijatrijskim poremećajima. Međutim, to svojstvo može pridonijeti dnevnoj sediranosti osobito u kombinaciji s blokadom M₁ i α ₁-receptora. Kvetiapin ima važan aktivni metabolit norkvetiapin koji pridonosi dodatnim učincima na receptorima pa tako djeluje na 5-HT_{1A}-receptore kao parcijalni agonist i na 5-HT_{2C}-receptore kao antagonist te inhibira noradrenalinški transporter. Ovim dodatnim učincima poboljšava raspoloženje i kognitivne funkcije. Antagonizam na 5-HT_{2C} i H₁-receptorima uzrokuje povećanje tjelesne težine (26).

Aripiprazol

Aripiprazol se razlikuje od većine drugih antipsihotika jer svoj osnovni mehanizam djelovanja ostvaruje kao parcijalni agonist D₂-receptora. Ovo svojstvo omogućuje antipsihotični učinak visokom saturiranosti D₂-receptora, ali bez istodobnog izazivanja EPS-a i hiperprolaktinemije. Dodatna važna farmakološka svojstva koja pridonose njegovu farmakološkom profilu uključuju antagonizam 5-HT_{2A}, parcijalni agonizam 5-HT_{1A} i 5-HT₇-antagonizam. Ima vrlo slab ili gotovo odsutan potencijal vezanja za receptore povezan sa znatnom sediranosti. Čini se da nema farmakološko djelovanje koje je povezano s povećanjem tjelesne težine i kardiometaboličkim rizikom (dislipidemija i inzulinska rezistencija) (26).

Zaključak

Dostupni antipsihotici, koji svoj osnovni mehanizam djelovanja ostvaruju blokadom D₂-receptora, pokazali su učinkovitost u liječenju pozitivnih simptoma shizofrenije, međutim, u liječenju negativnih, afektivnih i kognitivnih simptoma imaju puno manji terapijski učinak. To govori u prilog tomu da sadašnje mogućnosti liječenja nisu dovoljne i da dopaminska disfunkcija ne objašnjava sve aspekte liječenja te da su molekularni mehanizmi koji su involvirani u neurobiologiju shizofrenije izrazito kompleksni i još nedovoljno poznati. U skladu s tim potrebna su daljnja istraživanja koja će omogućiti bolje liječenje upotrebom novih lijekova, bilo kao augmentacija postojećim antipsihoticima ili razvojem potpuno novih molekula koje će djelovati na širi spektar i psihopatološke domene shizofrenije.

LITERATURA

1. Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:329–36.
2. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474–86.
3. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I i sur. Prefrontal dopamine D₁ receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002;22:3708–19.
4. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D₂ receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081–90.
5. Breier A, Su TP, Saunders R i sur. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2569–74.
6. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J i sur. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:761–7.
7. Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G i sur. Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 1999;46:681–8.
8. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH i sur. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9235–40.
9. Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H i sur. Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:108–17. doi: 10.1093/schbul/sbp010.
10. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, 2008.
11. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004;26:649–66.

12. Šagud M, Mihaljević-Peješ A. Klinička primjena antipsihotika. Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja. Medicinska naklada, Zagreb 2015:11–20.
13. Jones PB, Buckley PF. Schizophrenia. Elsevier 2006.
14. Lafuente A, Bernardo M, Mas S i sur. Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2008;161:131–41. doi: 10.1016/j.psychres.2007.08.002.
15. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10:79–104.
16. Borroto-Escuela DO, Pintsuk J, Schäfer T i sur. Multiple D2 heteroreceptor complexes: new targets for treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:77–94. doi: 10.1177/2045125316637570.
17. Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol* 2012;212:87–124. doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_4.
18. Pittala V, Pittala D. Latest advances towards the discovery of 5-HT(7) receptor ligands. *Mini Rev Med Chem* 2011;11:1108–21.
19. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP i sur. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;205:119–28. doi: 10.1007/s00213-009-1521-8.
20. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:802–12.
21. Goto A, Mouri A, Nagai T i sur. Involvement of the histamine H4 receptor in clozapine-induced hematopoietic toxicity: Vulnerability under granulocytic differentiation of HL-60 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;306:8–16. doi: 10.1016/j.taap.2016.06.028.
22. Gaebel W. Schizophrenia: Current science and clinical practise. Wiley-Blackwell 2011:161–183.
23. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs* 2013;27:1069–80. doi: 10.1007/s40263-013-0115-5.
24. Yamamoto K, Shinba T, Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:1–20. doi: 10.1111/pcn.12126.
25. Svensson TH. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1145–58.
26. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, 2013.
27. Jakovljević M. Biološka terapija u psihijatriji. U: Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Medicinska naklada, Zagreb 2015:339–69.
28. Remington G. Second- and Third- Generation Antipsychotics. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014:1–9.
29. Altunkaynak BZ, Ozbek E, Unal B i sur. Chronic treatment of haloperidol induces pathological changes in striatal neurons of guinea pigs: a light and electron microscopical study. *Drug Chem Toxol* 2012;35:406–11. doi: 10.3109/01480545.2011.637930.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Dr. sc. Maja Živković, dr. med.
Zavod za psihotične poremećaje – ženski
Klinika za psihijatriju Vrapče
Bolnička cesta 32, 10090 Zagreb
e-mail: maja.zivkovic@zg.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 6. 2017./June 26, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 7. 2017./July 18, 2017

