

# ANTIEPILEPTICI (ANTIKONVULZIVI)

## Epilepsija

- Neurološka bolest koju karakterišu epizodni napadi gubljenja svesti, nenormalni EEG i motorni poremećaji.
- povećana transmisija ekscitatornih aminokiselina, oslabljena inhibitorna transmisiji (GABA) ili poremećena električna svojstva zahvaćenih neurona
- Neurohemijska osnova nestabilnog membranskog potencijala nije dovoljno ispitana.
- Status epilepticus

- Traumatični porodjaj
- Povreda glave
- Tumor mozga
- Jak udarac
- Trovanje alkoholom
- Infekcija mozga
- Nasledni faktor
- Hipoksija mozga
- Zloupotreba lekova
- Metabolički poremećaj

Kod 70 % dijagnostikovanih pacijenata uzrok epilepsije se ne zna !

## Epilepsija Vs. napadi

- Osoba koja ima jedan napad ne mora obavezno imati epilepsiju.
- Epilepsija se dijagnostikuje posle dva ili više napada.
- Epilepsija = ponovljeni napadi

### Antiepileptici

- Lekovi koji smanjuju učestalost i jačinu napada kod ljudi sa epilepsijom.
- Povećavaju prag akcionog potencijala.
- Savremeni tretman-simptomatska terapija (ne uklanja uzrok epilepsije).
- Cilj: poboljšati kvalitet života.

### Mehnazam delovanja antikonvulziva

A) pojačavanje delovanja inhibitornog neurotransmitera, GABA-fenobarbiton, benzodiazepini, vigabatrin, tiagabin;

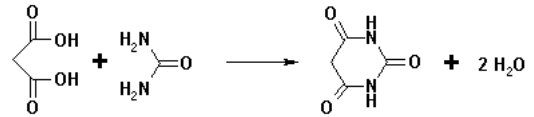
B) inhibicija funkcije jonskih kanala: natrijumskih-fenitoin, karbamazepin; kalcijumskih-etosuksimid...

C) inhibicija karboanhidraze, inhibicija oslobađanja glutamata i blokiranje glutamatnih receptora...

### A) AGONISTI GABA RECEPTORA I INDIREKTNI GABA AGONISTI

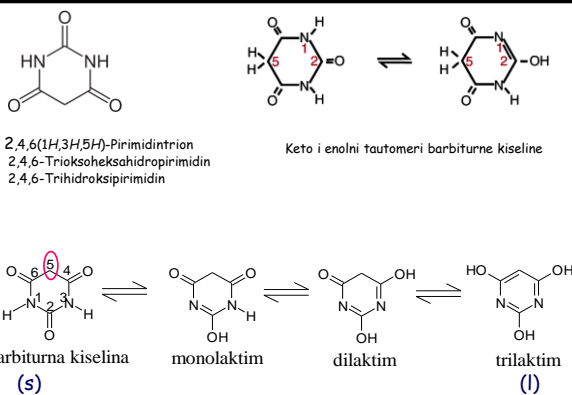
#### 1. Agonisti GABA receptora

##### Barbiturati



Malonska kis. Urea

1864, Adolf von Baeyer  
1903 barbiton, preko 2550 analoga



### SAR

- ❖ Barbiturna kiselina, 5-monoalkil, 5-monoaril derivati su bez dejstva.
- ❖ 5,5-disupstituisani derivati imaju depresivno dejstvo na CNS (izuzev 5,5-dimetilbarbiturne kiseline koja ima vrlo slabo dejstvo).
- ❖ Ugljovodonični lanac: C 4-8, prisustvo nezasićenih veza, račvanje, ciklični radikali, uvođenje halogena (brom, hlor) potenciraju hipnotičko dejstvo.
- ❖ Prisustvo aromatičnog radikala uslovljava pojavu antiepileptičkog dejstva (fenobarbiton).

- ❖ Uvođenje polarnih grupa u lanac (-OH, =C=O, -NH<sub>2</sub>, -COOH)-smanjenje dejstva zbog **smanjenja liposolubilnosti**.
- ❖ Uvođenjem alkil radikala na N, smanjuje se kiselost barbiturata, molekul postaje asimetričan i **manje stabilan**. Dejstvo se pojačava, ali je kratkotrajno.
- ❖ Izosternom zamenom kiseonika na položaju C2 sumporom-**tiobarbiturati** sa kratkim i ultrakratkim dejstvom - opšti anestetici (narkotici).

- ❖ **Liposolubilnost** znatno utiče na farmakokinetičke karakteristike pojedinih barbiturata.
- ❖ 0,015 g kao fenobarbitona deluje kao sedativ, a 0,1 g kao hipnotik.
- ❖ Barbiturati razvijaju **toleranciju** (indukuju enzime jetre).
- ❖ Produžavaju inhibitorno dejstvo **GABA**.
- ❖ Mnogi lekovi potenciraju dejstvo barbiturata: etanol, rezerpin, fenotiazini, drugi sedativi i hipnotici.
- ❖ Neželjeni efekti: prekomerna pospanost i zavisnost. Predoziranje dovodi **do jake inhibicije CNS**, kome, pa čak i do smrti.
- ❖ Barbiturati spadaju u grupu trigonika (lekovi koji znatno utiču na psihofizičku aktivnost). Simptomatski !

### Podela barbiturata

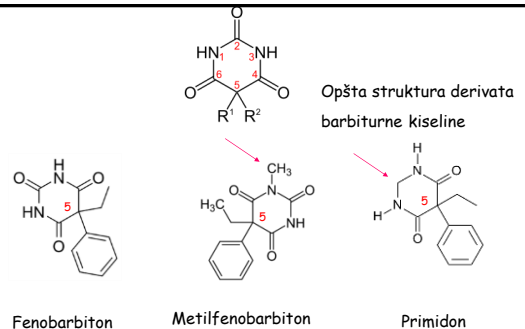
#### Prema mestu supstitucije:

- ❖ Disupstituisani barbiturati
- ❖ Trisupstituisani barbiturati
- ❖ Tiobarbiturati (**uvek i samo disupstituisani**).

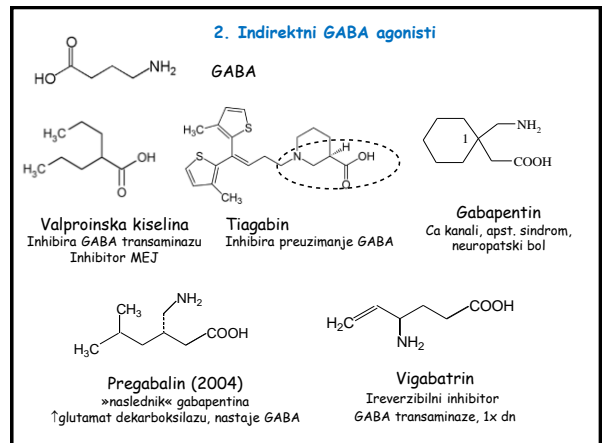
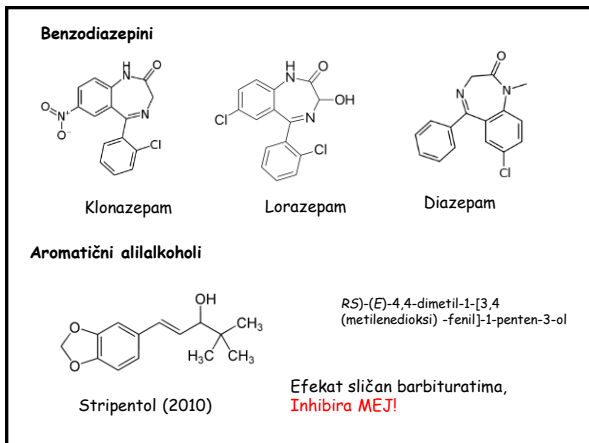
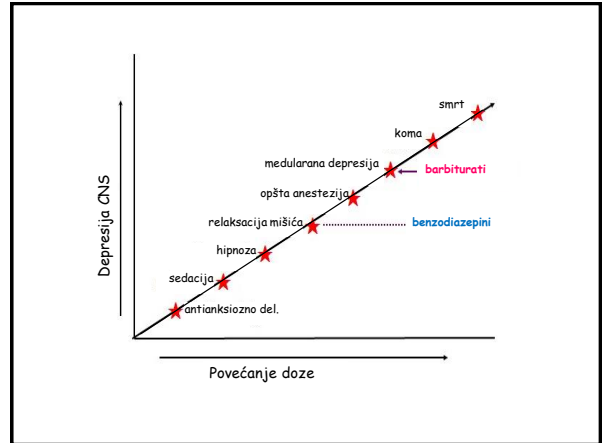
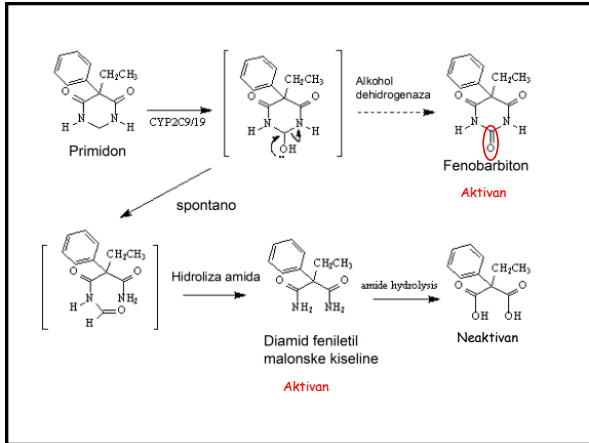
#### Prema dužini dejstva:

- ❖ Barbiturati sa **dugim dejstvom** (6 h); barbiton i fenobarbiton, 30% nepromenjeni
- ❖ Barbiturati sa **srednje dugim dejstvom** (3-6 h), 10-20%
- ❖ Barbiturati sa **kratkotrajnim dejstvom** (trisupstituisani) do 3 h, 5%
- ❖ **Tiobarbiturati su sa ultrakratkim dejstvom** (20-25 minuta)- opšti anestetici (narkotici).

**Brzina prodiranja barbiturata u CNS zavisi od rastvorljivosti u lipidima, a to utiče i na dužinu trajanja dejstva.**



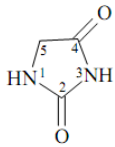
- Barbiturati su slabo kisela jedinjenja, ali ipak kiseliji od fenola
- indukuju Cyt P 450
- fizička i psihička zavisnost



## B) ANTAGONISTI JONSKIH KANALA

Utiču na ekscitabilnost membrane neurona. Vezuju se za jonske kanale u stanju mirovanja i smanjuju broj kanala sposobnih da stvaraju akcijske potencijale.

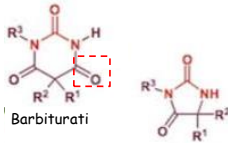
### 1. Antagonisti natrijmskih kanala



Hydantoin (1861.)  
(5,5-difenil-2,4-imidazolidindion)



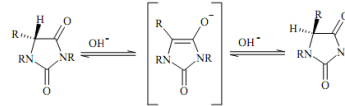
Alantoin (prirodni)



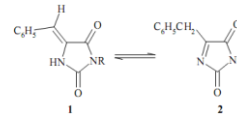
Barbiturati

Hydantoini

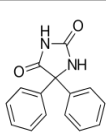
Tako u hidantoinском prstenu postoje dve karbonilne grupe, udeo enolnog oblika je beznačajan. Tautomerija-kod supstituisanih hidantoina.



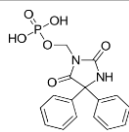
Tautomerni oblici optički aktivnih hidantoina u alkalnoj sredini



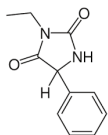
Tautomeri hidantoina koji u položaju 5 sadrže radikal sa nezasićenom vezom (ako je N supstituisan mogu se izolovati cis/trans izomeri).



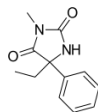
Fenitoin



Fosfenitoin



Etotoin



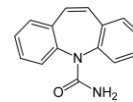
Mefenitoin

Derivati hidantoina deluju tako što produžavaju period inaktivacije jonskih kanala za natrijum.

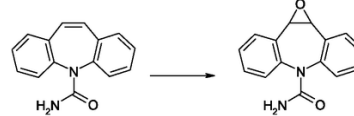
Za razliku od barbiturata ne pokazuju sedativni efekat. Indukuju MEJ.

90% fenitoina se vezuje za albumine-interakcija sa sulfonamidima, aspirinom, oralnim antiđjabetcima, antidepresivima.

### Karbamazepin



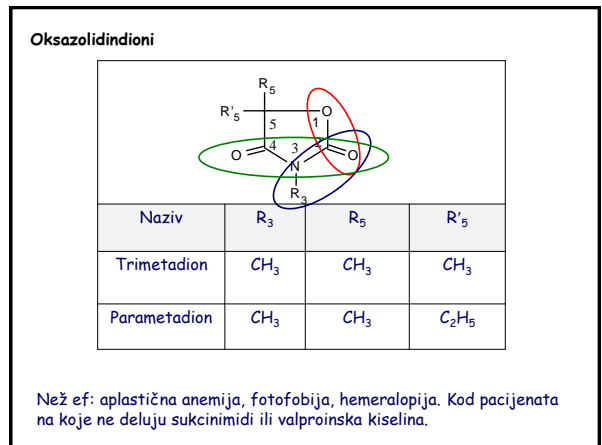
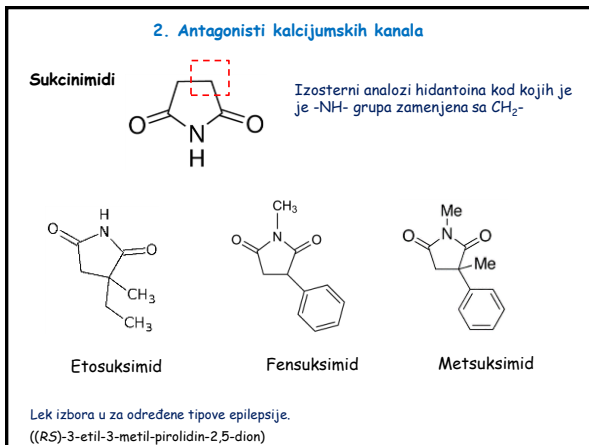
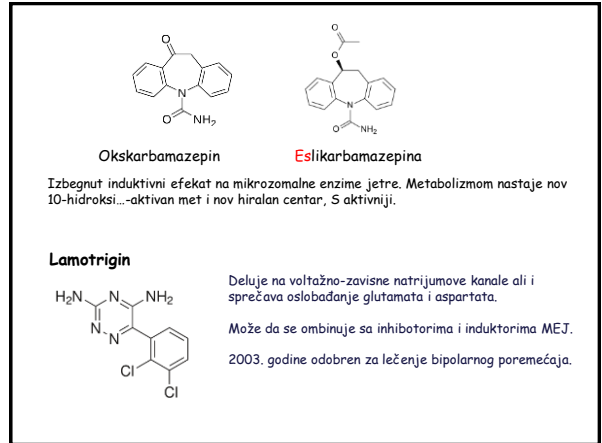
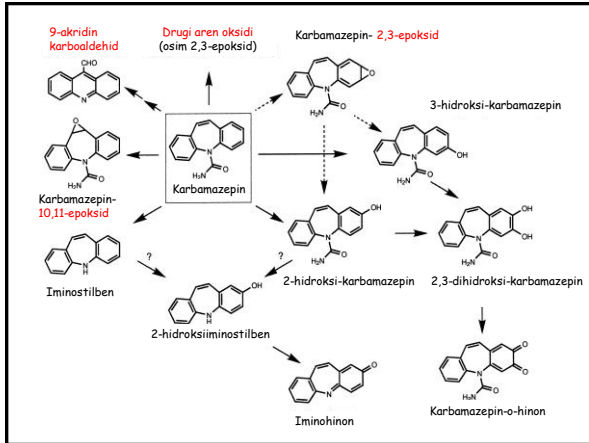
5H-dibenzo[b,f]azepin-5-karbonsamid

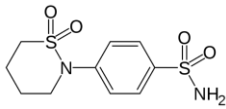


Karbamazepin-10,11-epoksid

Psihotropno delovanje, derivat iminostilbena, farmakološki sličan fenitoinu, strukturno sličan TCA, indukuje MEJ.

Než. reakcije uključuju različite imunološke, kožne, hematološke i poremećaje bubrega i jetre-posledica formiranja hemijski reaktivnih metabolita.

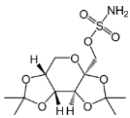


**C) INHIBITORI KARBOANHIDRAZE**

4-(tetrahydro-2H-1,2-tiazin-2-il)-benzensulfonamid-5,5-dioksid

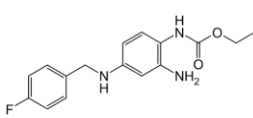
Nema sedativni efekat.  
Kontraindikovano kod bubrežne insuficijencije.

Sultiam

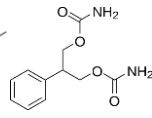
**OSTALI ANTIKONVULZIVI**

Topiramate (2011)

Višestruki meh. delovanja



Retigabine (2011); K kanali



Felbamate (1993)

Nepoznat meh. delovanja

**Karakteristike tradicionalnih antiepileptika****Prednost**

- Široka rasprostranjenost
- Poznata efikasnost
- Iskustvo u terapiji
- Mala cena

**Nedostatak**

- Indukuju (fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin, primidon) ili inhibiraju (valproinska kiselina) hepatične enzime
- Pokazuju interakciju sa drugim lekovima (varfarin, oralni kontraceptivi, antagonisti Ca- kanala)

**Noviji antiepileptici****Prednost**

- Podjednako su efikasni kao i tradicionalni
- Manje izraženi neželjeni efekti
- Bolja podnošljivost
- Neznatan uticaj na metabolizam
- Manje izražene interakcija
- Manje izražena sedacija na CNS

**Nedostatak**

- Nisu jeftini

**HIPNOTICI**

Hipnotici-sedativi.

Za lečenje nesanice, skraćuju vreme ulaska u san i produžavaju vreme trajanja sna.

Nesanica (insomnia) je lakši duševni poremećaj.

Ali....

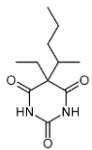
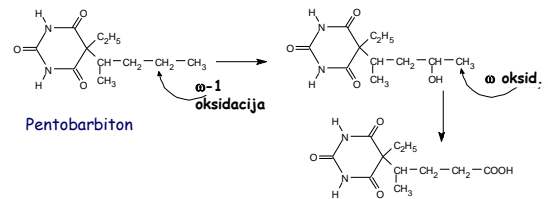
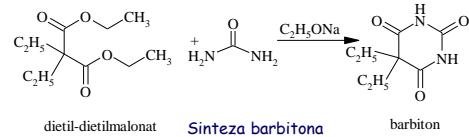
Lekovi koji lako stvaraju zavisnost.

Svi hipnotici menjaju fiziološki izgled sna jer skraćuju deo sna - skraćuje se tzv. REM faza sna.

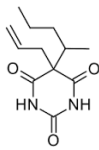
Hipnotici otklanjaju simptom a ne leče uzrok.

Barbiturati, benzodiazepini, piperidindioni, derivati hinazolina, ureidi, uretani, alkoholi, aldehidi...

### Barbiturati (ciklični ureidi)



Pentobarbital



Secobarbital



Fenobarbiton

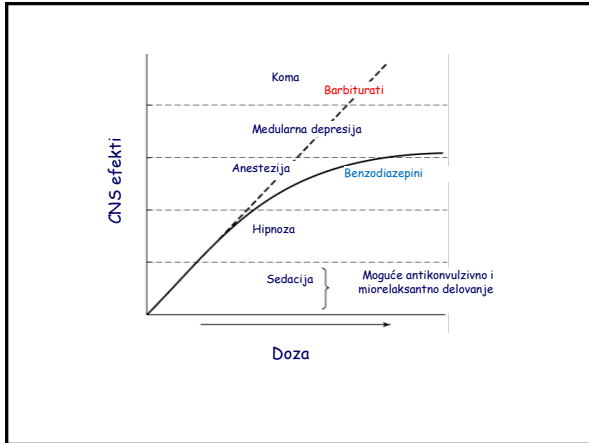
### Benzodiazepini

- ❖ Benzodiazepini su najvažniji hipnotici (*nitrazepam, lorazepam, flurazepam*).
- ❖ male doze benzodiazepina dovode do smirenja, veće doze prouzrokuju san.
- ❖ izazivaju i blagu relaksaciju skeletnih mišića.
- ❖ „Z“ lekovi

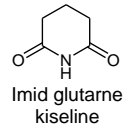
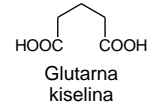
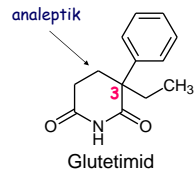
Prednosti u odnosu na barbiturate:

- Benzodiazepini nisu opšti depresori CNS-a, kao što su to barbiturati.
- ne indukuju mikrozomalne enzime u jetri, dovode do sna koji je najslabiji prirodnom snu, manje su toksični.
- značajno povišena doza posle postizanja hipnotičkog efekta ne prouzrokuje anesteziju i komu.





### Derivati 2,6-piperidindiona



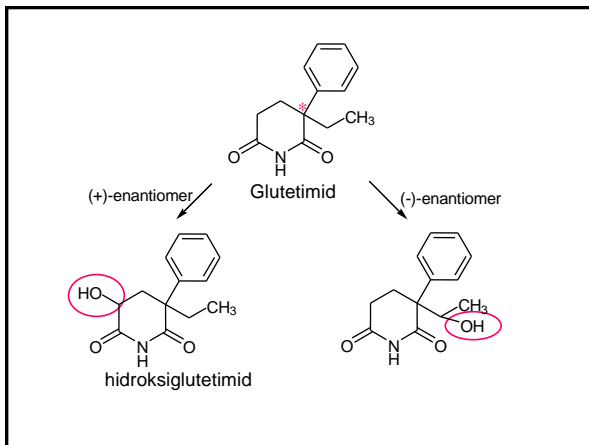
3-etil-3-fenil-2,6-piperidindion

Induktor MEJ, ako se daje zajedno sa **kodeinom**-stimuliše O-dealkilaciju **kodeinal**

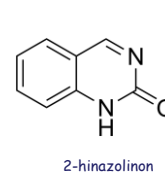
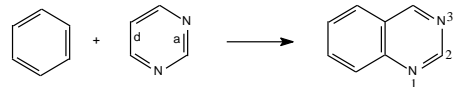
Slabiji hipnotici od derivata barbiturne kiseline, daju se u većim dozama.

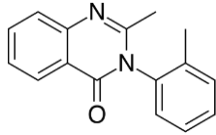
Brzo metabolišu i izlučuju iz organizma i ne postoji opasnost od kumulacije.

Induktori mikrozoimnih enzima.



### Derivati hinazolinona



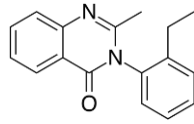


Metakalon (1960)

3-(2-metilfenil)-2-metil-4(3H) imazolinon

Sličan barbituratima  
↑ Aktivnost GABA receptora

Kod zavisnosti na barbiturate (supstitucija): relaksacija, pospanost, ali i euforija, afrodizijak (zloupotreba).



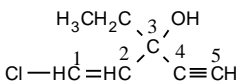
Etakalon

3-(2-etilfenil)-2-metil-4(3H) imazolinon

Analog

## Alkoholi i aldehdi

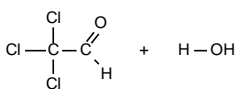
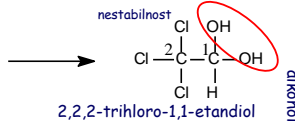
- ❖ Hipnotički efekat raste sa **povećanjem oksidacionog stupnja**: alkoholi < aldehidi < ketoni.
- ❖ Kod alkohola hipnotički efekat raste **od primarnih do tercijskih**, a opada sa povećanjem broja hidroksilnih grupa, zbog smanjenja rastvorljivosti u lipidima.
- ❖ U grupi alkohola, kao hipnotici, terapijski značaj imaju **tercijski alkoholi** kao i nezasićeni **halogeni derivati** tercijskih alkohola.
- ❖ Prisustvo nezasićenih veza i halogena potenciraju hipnotičke osobine. Praktični značaj ima samo ethlorvinol.



Ethlorvinol

Po dejstvu sličan barbituratima.  
1-hloro-3-etil-1-penten-4-il-3-ol

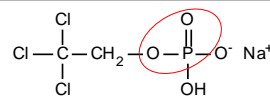
Hloralhidrat: Nastaje hidratacijom hloral (trihloracet-aldehida)

Hloral (trihloroacetaldehida)  
(1856 g.)

Hloralhidrat, caps.

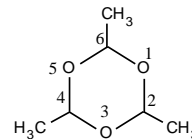
Trihloretnanol, akt.  
GIT

alkoholdehidrogenaza

Esterifikacija trihloretnola  
fosforom kiselinom i neutralizacija  
do monobaznog fosfata.  
Delirium tremens

Trikloros-natrijum Ne iritira GIT

mononatrijumova so 2,2,2,-trihloroetanoldihidrogen-fosfata



Paraldehid

2,4,6-trimetil-1,3,5-trioksan

Paraldehid je ciklični trimer acetaldehida. Neprijatan i karakterističan miris  
Ograničava upotrebu u lečenju delirium tremensa.

- Antihistaminici prve generacije (difenhidramin)
- Neki TCA antidepressivi (Amitriptilin, Doksepin)
- Neki tetraciklični antidepressivi (Mianserin, Mirtazapin)
- Antipsihotici prve generacije (Hlorpromazin)
- Antipsihotici druge generacije (Klozapin, Olanzapin)
- Antiepileptici (Gabapentin, Pregabalin)
- Alfa adrenergički agonisti (Klonidin, Gvanfacin)

# ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici-lekovi za lečenje psihoza.

Psihoza-težak duševni poremećaji: šizofrenija, manično-depresivna psihoza.

**Šizofrenija**-hronični poremećaj mišljenja i afekata, praćena je deluzijama (lažnim verovanjima), paranojom, slušnim i vidnim halucinacijama (**pozitivni simptomi**) i asocijalnost, „otupelost“ emocija (**negativni simptomi**).

**Manija**-odlikuje se euforijom, grandioznim idejama, preceњуju se sopstvene sposobnosti i mogućnosti.

Uzrok-pojačana aktivnost dopamina?

Mehanizam djelovanja antipsihotika je blokiranje dopaminskih, serotoninških, noradrenalinskih receptora u mozgu.

Iako se blokada receptora brzo postiže postoji terapijsko kašnjenje (ponekad i 6 meseci).

5 tipova dopaminskih receptora: D2 najznačajniji za psihoze;

- Blokadom dopaminskih receptora u **mezolimbikom području** -smanjuju se pozitivni simptomi šizofrenije;
- Blokada **mezokortikalnog puta**- povećava negativne simptome;
- Blokada **nigrostrijatnog puta** - ekstrapiramidni sindrom i tardivna diskinezija.

Antipsihotici su antagonisti:

- **Dopaminskih receptora** (D1, D2, D3); u mezolimbikom-antipsihotik; u nigrostrijatnom-ekstrapiramidni sindrom (ES)
- **Serotoninskih** (5HT1 i 5HT2)-smanjenje ES, povećanje telesne mase
- **Histaminskih**-sedacija
- $\alpha_1, \alpha_2$ - smanjenje krvnog pritiska, refleksna tahikardija
- **M1, M2**-suva usta, retencija urina

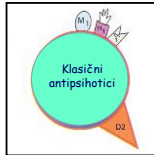
Antipsihotici moгу da smanje pozitivne simptome psihoze za oko 7-14 dana; ne uspevaju da bitno smanje negativne simptome i kognitivnu disfunkciju.  
Dugotrajna upotreba smanjuje rizik od recidiva

**Klasični (tipični) antipsihotici:** hlорpromazin, haloperidol, flufenazin, tioridazin, flupentiksol, klopentiksol

(Než efekti: ekstrapiramidni sindrom)

Ekstrapiramidalni sindrom:

- Tardivna diskinezija (nevoljni pokreti)
- Parkinsonizam (tremor i ukočenost mišića)
- Akatizija (telesni nemir)



**Noviji (atipični) antipsihotici:** klozapin, risperidon, sertindol, kvetiapin i dr.

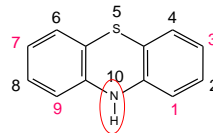
(Než efekti: povećanje telesne mase, dijabetes, metabolički sindrom)

Deluju na D2 i 5HT2A (za razliku od klasičnih)

Podela:

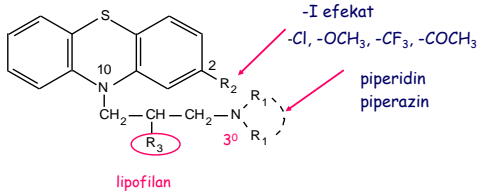
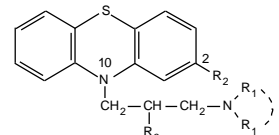
- ❖ derivati fenotiazina
- ❖ 1-azafenotiazina i tioksantena
- ❖ butirofenona i difenilbutana
- ❖ benzamida
- ❖ ostali triciklični atipični antipsihotici

### Derivati fenotiazina



Obeležavanje po IUPAC

Fotosenzitivan, lipofilan



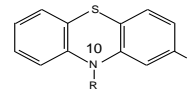
Ako je 2C-atoma u nizu, primarni efekat je **antihistaminski**.

Než efekti **-simptomi Parkinsonove bolesti**.

3 klase fenotiazina:

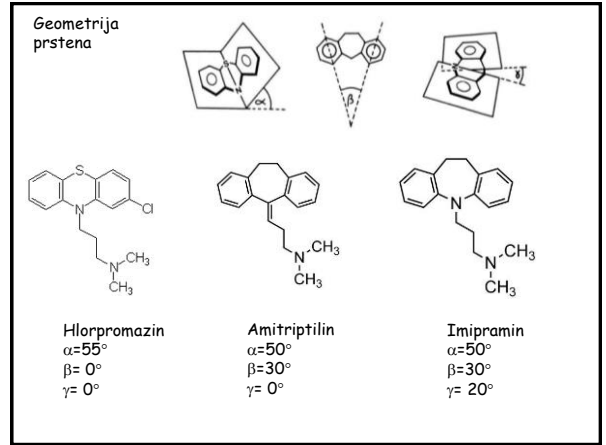
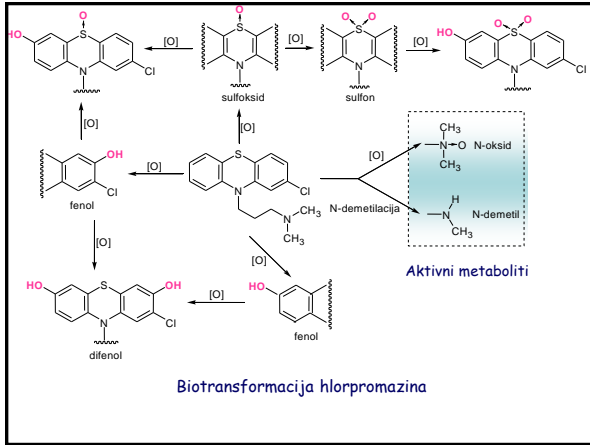
- N,N-dimetil (alifatičnih)
- Piperidina
- Piperazina

### Fenotiazinski derivati alifatičnih amina



Antagonisti D2 receptora  
U obliku soli

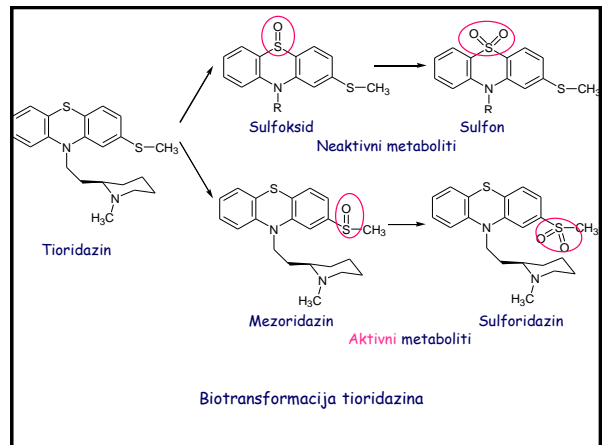
Naziv	X	R
Promazin	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Hlorpromazin	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Metopromazin	$\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Triflupromazin	$\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Acepromazin	$\text{COCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Metotrimeprazin	$\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{H}_3\text{C})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$



**Fenotiazinski derivati piperidina**

Soli maleati, mesilati.

Naziv	X	R
Periciazin	C≡N	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH2)5-OH</chem>
Pipotiazin	<chem>SO2N(CH3)2</chem>	<chem>-CH2-CH2-CH2-N(CH2)5-CH2CH2OH</chem>
Tioridazin	S-CH <sub>3</sub>	<chem>-CH2-CH2-N(CH3)(CH2)5</chem>

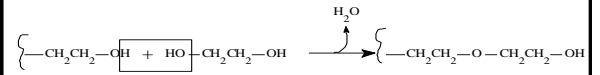


**Fenotiazinski derivati piperazina**

najefikasniji antipsihotici  
dihloridi

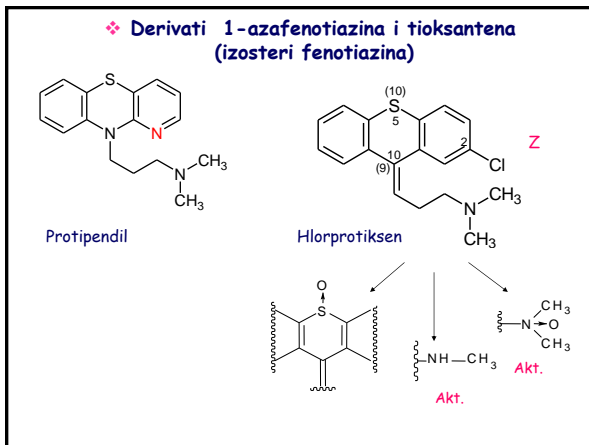
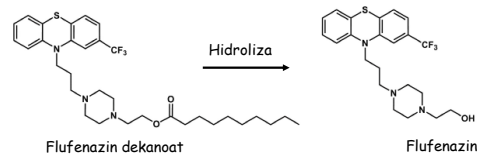
Naziv	X	R
Perazin	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Prohlorperazin	-Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Trifluoperazin	$-\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Tioproperezin	$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Flufenazin 40x	$-\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Pipotiazin	$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Eterifikacijom sa glikolom-dobija se produg supstanca.



Eterifikacija sa etilenglikolom

Lipofilni estri palmitata i undekanoata:



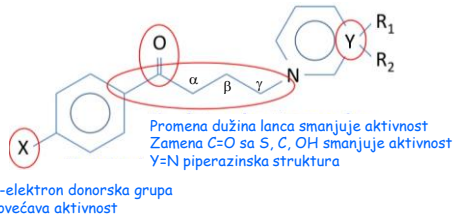
**Tioksantenski derivati piperazina**

Naziv	X	R
Tiotiksena	$(\text{SO}_2)\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$
Klopentiksola	Cl	$\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$
Flupentiksola	$\text{CF}_3$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$

} dekanooati

### ❖ Derivati butirofenona i difenilbutana

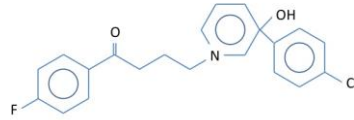
Farmakološki slični fenotiazinima, liposolubilni, bazni.



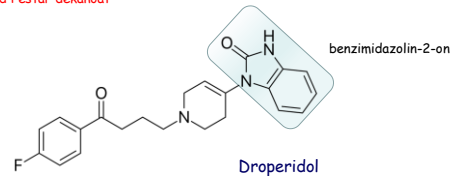
Opšta formula derivata butirofenona: butirofenon- $\gamma$ -amin

### Haloperidol

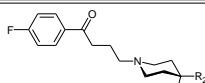
10 puta jači od  
hlorpromazina!



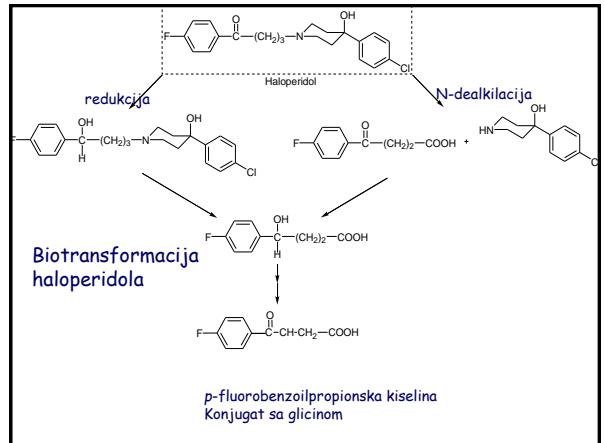
4[4-(p-florofenil)-4-hidroksi-piperidinil]-4'-fluorobutirofenon  
Hidrohlorid i estar dekanat



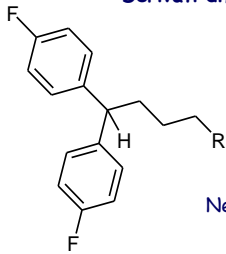
### Analozi haloperidola



Naziv	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Melperon	H	CH <sub>3</sub>
Haloperidol	OH	
Bromperidol	OH	
Trifluoperidol	OH	
Pipamperon		
Benperidol	H	



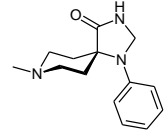
### Derivati difenilbutana



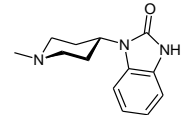
Nemaju karbonilnu grupu

Lipofilniji su od butirofenona i spadaju u antipsihotike sa dugim biološkim poluvremenom eliminacije.

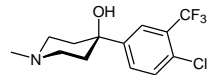
Fluspirilen



Pimozid



Penfluridol



U terapiji se koriste kao slobodne baze, N-dealkilacija.

### Tipični antipsihotici

- Fenotiazini i butirofenoni su tipični antipsihotici
- Nisu lekovi prvog izbora iako se još uvek koriste u hitnim stanjima
- Neselektivni su, blokiraju D2 receptore mezolimbičkog puta, mezokortikalne zone .....
- Izazivaju ekstrapiramidalni sindrom (tardivna diskinezija)

### Poredjenje dve klase lekova

#### • Fenotiazini

- Manje aktivni
- Izazivaju sedaciju
- Blokiraju D2 receptore
- Metabolizam je složen i spor
- Izazivaju ekstrapiramidalni sindrom

#### • Butirofenoni

- Aktivniji
- Ne izazivaju sedaciju
- Blokiraju D2 receptore
- Brži metabolizam
- Izazivaju ekstrapiramidalni sindrom



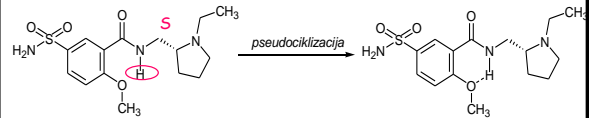
### ❖ Atipični antipsihotici

- Cilj-da smanje neželjene efekte tipičnih antipsihotika
- Selektivniji prema određenim D2 receptorima
- Manje izazivaju EPS
- Deluju i na serotoninergičke i adrenergičke puteve

#### Neželjeni efekti:

Hiperglikemija, porast telesne mase, hipertenzija, koronarne bolesti

### ❖ Derivati benzamida



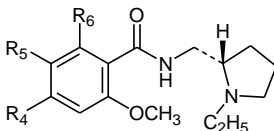
Sulpirid **amf** (D2, D3 receptori)

N-1-(etilpiperidin-2-ilmetil)-2-metoksi-5-sulfamoilbenzamid

pseudoplanarni konformer

ciklični derivat-vezuje se za dopaminske receptore

U nižim dozama sulpirid pokazuje antidepresivno i antiemetično delovanje, deluje protektivno na sluzokožu želuca i ima određenu ulogu u **terapiji želudačnog i duodenalnog ulkusa**.

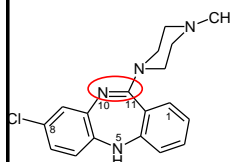


Naziv	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
Sultoprid 5-etilsulfanil derivat sulpirida, bazon	H	SO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
Amisulprid	NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
Remosiprid	H	<b>Br</b>	OCH <sub>3</sub>

Agranulocitoza, kardiotoksičnost

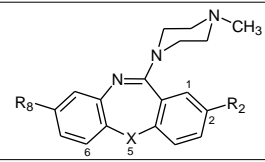
### ❖ Centralni sedmočlani ciklus sa dva heteroatoma

Derivati dibenzodiazepina i izostera



Klozapin

DA, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>,  
5HT<sub>1A</sub>, M, H<sub>1</sub>



Naziv	X	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>
Loksapin	O	Cl	H
Klotiapin	S	Cl	H
Metiapin	S	CH <sub>3</sub>	H

Vezuju se za dopaminske i serotoninse receptore.

Pored antipsihotičkog imaju i anksiolitičko i antidepresivno dejstvo.

