



The fourth issue of *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* in 2016 contains one original paper, three review papers and one case report. The first two papers are dealing with an extremely intriguing issue, such as the treatment of negative (deficit) symptoms of schizophrenia. Paweł Wojciak *et al.* from the Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences (PUMS) reviewed the literature of last two decades concerning the treatment of negative symptoms. Two-decade experiences proved that all second generation antipsychotics are more efficacious in reducing negative symptoms than typical neuroleptics, although the difference is moderate. Adding other drugs to antipsychotics (add-on strategy) is the most common approach. Antidepressant drugs are the most widely used; promising results have been obtained with mianserin and mirtazapine. Some efficacy has been found for drugs acting as agonists of the glycine site of the NMDA receptor (glycine, D-serine, D-cycloserine) and as glycine transporter's inhibitors (sarcosine), according to a postulate of NMDA glutamate receptor dysfunction in schizophrenia. The addition of other drugs has been made, such as those affecting cholinergic system, immunological system, inflammatory processes and hormonal substances. Among the non-pharmacological methods, physical activity and brain stimulating methods showed promising results. However, it should be stated that presently available therapeutic methods do not provide satisfying outcome in the treatment of negative symptoms and further research in this field is one of the most important challenge to modern psychiatry.

In only one original paper in this issue, Dominik Strzelecki presents the results of two prospective clinical

studies using glutamatergic system modulators – glycine and sarcosine, which were conducted in the Department of Affective and Psychotic Disorders, Medical University of Łódź. In both studies, participants were diagnosed as schizophrenia with predominant negative symptoms and receiving stable doses of antipsychotic drugs. In the first open-label study, the effect of 6-week administration of glycine (0.8 g/kg of body mass, max. 60 g per day), NMDA receptor co-agonist, was assessed. We noted a significant reduction in negative symptoms and general psychopathology subscales and total PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) score. In the second, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial, we evaluated the efficacy of sarcosine (2 grams per day), glycine transporter inhibitor type 1. We demonstrated a significant improvement in negative symptoms and general psychopathology as well as in the total PANSS score in the sarcosine group, while in placebo group the changes were not significant. Both glycine and sarcosine were well tolerated by the patients.

Jan Jaracz and Krystyna Jaracz from the Poznań University of Medical Sciences present a review on pain symptoms in depression and their treatment with antidepressant drugs. It has been estimated that approximately 50% of patients during depressive episode report pain which is usually medically unexplained. Descending serotonergic and noradrenergic neurons play important role in the modulation of nociceptive signals. Tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and selective serotonin and noradrenaline inhibitors (SNRI) besides their anti-depressive efficacy, exert also a beneficial effect on chronic pain of different etiology.

Clinical studies showed that SNRI – duloxetine, exerted better effect on pain symptoms than placebo. However, head-to-head comparison of duloxetine and paroxetine as well as escitalopram and nortriptyline demonstrated similar effect of antidepressant drugs with different pharmacological mechanisms on pain symptoms.

Clozapine remains the main drug used in treatment-resistant schizophrenia and recently has been also more frequently employed in severe forms of bipolar and schizoaffective illness. However, benefits related to its use may be interfered due to side effects, including also life threatening complications. Magdalena Frankowska *et al.* from the Department of Adult Psychiatry, PUMS, present recent data regarding the prevalence and the safe management of such clinical situations. Life threatening complications, such as agranulocytosis, myocarditis, thromboembolism and metabolic side effects, including weight gain and diabetes observed during treatment with clozapine, are discussed in detail. Also, a list of very rare side effects of clozapine is presented.

The case report coming from the Affective Disorders Unit, Collegium Medicum, Jagiellonian University in Cracow (Agata Świerkosz *et al.*) is about an association between lithium therapy and Herpes simplex (HSV) infection. It is estimated that over 1/3 of the world's population is infected by HSV. Experimental and clinical studies have shown that lithium inhibits replication of HSV virus and can exert a therapeutic effect on herpes infections. The report presents a female patient with bipolar disorder, who was treated with lithium and had a remission of herpes lesions, and – after discontinuing it – her lesions relapsed.

I wish you a pleasant reading of our journal and strongly encourage Polish psychiatrists, neurologists and pharmacologists to submit research, review and case reports on pharmacological therapies in psychiatry and neurology. The papers should be submitted via the editorial system available at the journal website at: <http://fnp.ipin.edu.pl>.

Professor Janusz Rybakowski

Czwarty numer *Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii* z roku 2016 zawiera jedną pracę oryginalną, trzy prace poglądowe i jedną pracę kazuistyczną. Pierwsze dwa artykuły dotyczą niezwykle frapującego zagadnienia, jakim jest leczenie objawów negatywnych (deficytowych) schizofrenii. Paweł Wójciak i wsp. z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dokonali przeglądu piśmiennictwa ostatnich dwóch dekad w zakresie leczenia objawów negatywnych. Dwudziestoletnie doświadczenia wykazały, że wszystkie leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są bardziej skuteczne niż neuroleptyki klasyczne w redukowaniu nasilenia objawów negatywnych, choć różnica ta jest umiarkowana. Najbardziej popularne jest podejście polegające na dodaniu innych środków do leków przeciwpsychotycznych (tzw. strategia *add-on*). Najczęściej dodawanymi są leki przeciwdepresyjne, a zachęcające rezultaty uzyskano w odniesieniu do mianseryny i mirtazapiny. Stwierdzono pewną skuteczność środków działających agonistycznie w stosunku do tak zwanego miejsca glicynowego receptora NMDA (glicyna, D-seryna, D-cykloseryna) oraz inhibitorów transportera glicyny (sarkozyna) stosowanych w związku z postulowaną dysfunkcją receptora glutaminianergicznego NMDA w schizofrenii. Dodawano również środki działające na układ cholinergiczny, opioidowy, procesy zapalne oraz substancje hormonalne. Wśród metod nefarmakologicznych zachęcające rezultaty opisano przy stosowaniu wysiłku fizycznego oraz metod stymulacji mózgu. Należy jednak stwierdzić, że obecnie dostępne metody terapeutyczne nie zapewniają satysfakcjonujących rezultatów w leczeniu objawów

negatywnych schizofrenii, a dalsze badania w tym obszarze stanowią jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii.

W jedynej w tym zeszycie pracy oryginalnej Dominik Strzelecki przedstawia wyniki dwóch prospektywnych badań klinicznych z użyciem substancji wpływających na funkcje układu kwasu glutaminowego, które przeprowadzono w Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Oba badania objęły pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi leczonych stałymi dawkami leków przeciwpsychotycznych. W pierwszym badaniu otwartym oceniano wpływ 6-tygodniowego podawania glicyny (0,8 g/kg masy ciała, max. 60 g dziennie), ko-agonisty receptora NMDA. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów w podskalach objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii oraz w całkowitej punktacji PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*). W drugim badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, trwającym 6 miesięcy, oceniano wpływ stosowania sarkozyny (2 g dziennie), inhibitora transportera glicynowego typu 1. W grupie otrzymującej sarkozynę wykazano istotną poprawę w całkowitej punktacji PANSS, objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii, natomiast w grupie placebo zmiany nie były istotne ani w punktacji całkowitej, ani w żadnej z podskali PANSS. Zarówno glicyna, jak i sarkozyna były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Jan Jaracz i Krystyna Jaracz z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przedstawiają przegląd zagadnienia objawów bólowych w depresji i ich leczenia za pomocą leków

przeciwdepresyjnych. Ocenia się, że ponad 50% chorych w czasie epizodu depresji zgłasza dolegliwości bólowe, których przyczyny w większości nie znajdują wyjaśnienia w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych. Ważna rola w regulacji bodźców nocyceptywnych przypada zstępującym neuronom serotonergicznym oraz noradrenergicznym. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (SNRI), poza udowodnioną skutecznością przeciwdepresyjną, wykazują także korzystny wpływ na przewlekły ból o różnej etiologii. Badania leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania wykazały lepszy wpływ na objawy bólowe leków z grupy SNRI (duloksetyna), w porównaniu z placebo. Bezpośrednie porównanie duloksetyny i paroksetyny oraz escitalopramu i nortryptyliny wskazuje natomiast na podobny wpływ leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania na objawy bólowe.

Klozapina pozostaje nadal podstawowym środkiem stosowanym w schizofrenii lekoopornej, a ostatnio coraz częściej jest używana w ciężkich postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej i schizoafektywnej. Jednak korzyści wynikające z jej zastosowania mogą być zakłócone w związku z licznymi działaniami ubocznymi, a także powikłaniami zagrażającymi życiu. Magdalena Frankowska i wsp. z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu przedstawiają najnowsze dane na temat rozpowszechnienia oraz zasad bezpiecznego postępowania w przypadku wystąpienia takich sytuacji klinicznych.

Szczegółowo omówiono takie objawy zagrażające życiu, jak agranulocytoza, zapalenie mięśnia sercowego oraz zatorowość płucna, a także zaburzenia metaboliczne, w tym przyrost masy ciała i cukrzyca, często towarzyszące leczeniu klozapiną i będące uciążliwe dla chorego. Przedstawiono także listę bardzo rzadkich objawów opisywanych u chorych otrzymujących ten lek.

Praca kazuistyczna pochodzi z Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (Agata Świerkosz i wsp.) i dotyczy związku między terapią litem a zakażeniem wirusem opryszczki zwykłej (*Herpes simplex*) (HSV). Szacuje się, że ponad 1/3 populacji światowej jest zakażona HSV. Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują, że lit hamuje replikację HSV i może wpływać terapeutycznie na zakażenia opryszczkowe. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjentki z chorobą afektywną dwubiegunową, u której w trakcie litoterapii nastąpiła remisja zmian opryszczkowych, a po jej odstawieniu doszło do kilku nawrotów opryszczki wargowej.

Życzę przyjemnej lektury kolejnego numeru naszego pisma i gorąco zachęcam polskich psychiatrów, neurologów i farmakologów do nadsyłania artykułów eksperymentalnych, poglądowych i kazuistycznych dotyczących terapii farmakologicznej w psychiatrii i neurologii. Nadsyłane prace należy umieszczać na panelu redakcyjnym dostępnym na stronie internetowej pisma <http://fpn.ipin.edu.pl>.

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski