



The second issue of *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* in 2018 contains two experimental papers, three review papers and one case report. It begins with the article on the use of lithium in our country authored by Janusz Rybakowski from the Department of Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences (PUMS), and Katarzyna Chęcińska from the Adamed Group. Lithium is considered the first choice drug for the prophylaxis of recurrences in bipolar disorder (BD). Besides the mood-stabilising activity, it exerts the antisuicidal, immunomodulatory and neuroprotective effect. However, there are many premises showing that in BD the drug is underprescribed and its therapeutic potential is not utilised. In this paper, the range of lithium use in Poland in recent years, in the context of other mood-stabilising drugs was assessed using the data of the Intercontinental Marketing Statistics, Poland. It was ascertained that in the seven-year period 2004–2010, a minimal increase in lithium use (4%) occurred, while in 2011–2017, this increase amounted to 16%. In the second half of 2017, the use of valproates was nearly three-fold higher than lithium while that of quetiapine, olanzapine and lamotrigine about twice as high. The authors conclude that, compared with other mood-stabilising drugs, the use of lithium can be recognised as insufficient. Many cases are excerpted calling for advisability of the more extensive use of lithium for the prophylaxis of recurrences in BD, both as monotherapy and in combination with other mood-stabilisers.

The second experimental paper comes from the Department of Pharmacology, PUMS (Katarzyna Maniowska *et al.*) and deals with the effect of antidepressant

drugs, venlafaxine and paroxetine as well as atypical neuroleptic drug, aripiprazole, on serum concentration of a pro-inflammatory cytokine, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α). Two groups of rats were compared, where the first group was subjected to chronic mild stress (CMS) for six weeks, and another was the control group. In stressed animals, an increase of TNF- α , compared to the control group, was observed. Paroxetine administration resulted in a significant decrease in TNF α level in animals subjected to CMS; venlafaxine did not exert a significant effect, while aripiprazole significantly increased the level of TNF- α . The results obtained show a differential effect of the psychotropic drugs studied on the activity of the immunological system under stress.

The authors' team from the Institute of Psychiatry and Neurology (Michał Dermanowski *et al.*) presents the pharmacotherapy if the disturbances of the sleep-wake circadian rhythm. The aim of this article is to discuss the mechanisms of circadian rhythm regulation, as well as diagnostic possibilities of its disturbances and review of available drugs used in the causal and symptomatic treatment. Particular attention is paid to the discussion of chronobiotics: melatonin, which is a natural synchroniser of sleep and wakefulness, as well as synthetic drugs, such as ramelteon, tasimelteon and agomelatine, which are agonists of melatonin receptors. Symptomatic treatment also includes sleep-promoting drugs, such as benzodiazepines and non-benzodiazepines (known as Z-drugs), antihistamines or recently introduced to treatment, but not available in Poland, suvorexant, OX1, and OX2 orexin receptor antagonist.

Anna Szczegielniak and Marek Krzystanek from the Psychiatric Rehabilitation Unit, Silesian Medical University, present the problem of Internet addiction and the review of papers showing possibilities of pharmacological interventions. For the first time, attention to the negative consequences of using the Internet has been brought in 1996, where the presence of the clinical symptoms of addiction and a significant impulse control disorder among some Internet users was demonstrated. So far, it is not known whether Internet addiction represents a manifestation of an underlying disorder or constitutes a separate disease. At present, there is no recommendation for pharmacological treatment; the majority of reports describe empirical treatment of individual cases. It seems that in the pathogenesis of the addiction, the disturbances in the reward system can occur and their regulation could make a basis for the implementation of therapeutic procedures.

The last review paper authored by Janusz Rybakowski deals with using oxcarbazepine (OXC) in bipolar disorder (BD). OXC has a chemical structure similar to that of carbamazepine (CBZ), an anticonvulsant and the well acknowledged 1st generation mood stabiliser. OXC causes less pharmacokinetic interactions and probably has less

adverse effects than CBZ. In the article, a review of the studies on the efficacy of OXC in BD was performed, also considering comparative studies with CBZ efficacy. It is concluded that given pharmacokinetic and clinical profile and the evidence for its efficacy in BD, oxcarbazepine can make an important alternative to CBZ.

The authors from the Department of Neurology, Regional Hospital Rybnik, present, for the first time in literature, a case of rebound effect after S1P receptor modulator treatment in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. MT-1303 is a novel selective sphingosine-phosphate receptor (S1P1) modulator that was discovered by the chemical modification of fingolimod, with the aim of avoiding its unfavourable effect on the circulatory system.

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

Professor Janusz Rybakowski

Drugi numer *Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii* z roku 2018 zawiera dwie prace eksperymentalne, trzy prace poglądowe i jedną pracę kazuistyczną. Otwiera go artykuł na temat stosowania litu w naszym kraju autorstwa Janusza Rybakowskiego z Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu i Katarzyny Chęcińskiej z grupy Adamed. Litu uważany jest za środek z wyboru dla profilaktyki nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Poza działaniem normotymicznym wywiera efekt przeciwsamobójczy, immunomodulacyjny i neuroprotektoryny. Wiele wskazuje jednak na to, że stosowanie litu w CHAD jest niedostateczne, przez co nie wykorzystuje się jego potencjału terapeutycznego. W niniejszym artykule oceniano zakres stosowania litu w Polsce w ostatnich latach, w kontekście innych leków normotymicznych, na podstawie danych dostarczonych przez *Intercontinental Marketing Statistics, Poland*. Stwierdzono, że w siedmioletnim okresie 2004–2010 miał miejsce nieznaczny wzrost (0,4%) stosowania litu w Polsce, natomiast w siedmioletnim okresie 2011–2017 wzrost ten wynosił 16%. W drugim półroczu 2017 roku stosowanie wapnoinianów było niemal trzykrotnie większe niż litu, a kwetiapiny, olanzapiny i lamotryginy około dwukrotnie większe. Autorzy konkludują, że w porównaniu z innymi lekami normotymicznymi stosowanie litu można uznać jako niedostateczne. Przytaczają liczne argumenty wskazujące na celowość szerszego stosowania litu w profilaktyce nawrotów CHAD,

zarówno jako monoterapia oraz w skojarzeniu z innymi lekami normotymicznymi.

Druga praca eksperymentalna pochodzi z Katedry i Zakładu Farmakologii, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Katarzyna Manikowska i wsp.) i dotyczy działania leków przeciwdepresyjnych, takich jak wenlafaksyna i paroksetyna oraz atypowego neuroleptyku – aripiprazolu na poziom prozapalnej cytokiny, czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor- α* , TNF α), w surowicy krwi. Porównano dwie grupy szczurów, z których pierwsza została poddana procedurze przewlekłego, łagodnego stresu (*chronic mild stress*, CMS) przez 6 tygodni, a druga stanowiła grupę kontrolną. U zwierząt stresowanych stwierdzono wzrost stężenia TNF α w porównaniu z grupą zwierząt niestresowanych. U zwierząt poddanych procedurze CMS podawanie paroksetyny obniżyło poziom TNF α , wenlafaksyna nie wykazała znaczącego efektu na poziom badanej cytokiny, podczas gdy aripiprazol znamienne podniósł stężenie TNF α . Uzyskane wyniki wskazują na zróżnicowane działanie badanych leków psychotropowych na czynność układu odpornościowego w warunkach stresu.

Zespół autorów z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (Michał Dermanowski i wsp.) przedstawia farmakoterapię zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania. Celem artykułu jest omówienie mechanizmów regulacji rytmu okołodobowego, możliwości

diagnostycznych jego zaburzeń oraz przegląd dostępnych leków stosowanych w leczeniu przyczynowym i objawowym. Szczególną uwagę poświęcono omówieniu chronobiotyków: zarówno melatoniny, która jest naturalnym synchronizatorem rytmu snu i czuwania, jak i leków syntetycznych, takich jak ramelteon, tasimelteon i agomelatyna, będących agonistami receptorów melatoniny. W leczeniu objawowym stosuje się również leki promujące sen, to jest benzodiazepiny i leki niebenzodiazepinowe (tzw. *Z-drugs*), leki przeciwhistaminowe oraz niedawno wprowadzony do lecznictwa, ale niedostępny w Polsce suvoreksant, będący antagonistą receptorów oreksynowych OX1 i OX2.

Anna Szczegielniak i Marek Krzystanek z Kliniki Rehabilitacji Psychiatrycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego przedstawiają problem uzależnienia od Internetu oraz przegląd doniesień odnośnie do możliwości interwencji farmakologicznych. W 1996 roku po raz pierwszy zwrócono uwagę na negatywne konsekwencje korzystania z Internetu, kiedy to u niektórych użytkowników wykazano obecność klinicznych objawów uzależnienia oraz znaczne zaburzenia kontroli impulsów. Nie jest dotąd ustalone, czy nałogowe korzystanie z Internetu stanowi objaw innej choroby podstawowej, czy oddzielną jednostkę chorobową. Obecnie nie istnieją rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego, natomiast zgromadzono już szereg doniesień, głównie opisów empirycznego leczenia pojedynczych przypadków. Wydaje się, że w patogenezie uzależnienia mogą występować zaburzenia w zakresie układu nagrody i ich regulacja mogłaby stanowić podstawę ewentualnych postępowań leczniczych.

Ostatnia praca pogładowa autorstwa Janusza Rybakowskiego dotyczy stosowania okskarbazepiny (OXC)

w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). OXC posiada strukturę chemiczną podobną do karbamazepiny (CBZ), leku przeciwpadaczkowego i uznanego leku normotymicznego pierwszej generacji. OXC powoduje mniej interakcji farmakokinetycznych niż CBZ i prawdopodobnie ma mniej działań niepożądanych. W artykule dokonano przeglądu badań skuteczności OXC w CHAD, uwzględniającego między innymi badania porównawcze z CBZ. Wynika z nich, że OXC może mieć zastosowanie w leczeniu epizodów maniакаlnych oraz zapobieganiu nawrotom w CHAD u osób dorosłych. Tak więc okskarbazepina ze względu na profil farmakokinetyczny i kliniczny oraz dowody skuteczności w CHAD może stanowić w tym względzie ważną alternatywę dla karbamazepiny.

Autorzy z oddziału neurologii szpitala w Rybniku (Maciej Świat i wsp.) przedstawiają, po raz pierwszy w piśmiennictwie, opis przypadku ciężkiego, opornego na steroidy, rzutu z odbicia po zaprzestaniu leczenia preparatem MT-1303 (amiselimod) u pacjenta z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. MT-1303 to nowy selektywny modulator receptora sfingozynofosforanowego (S1P1), który został uzyskany przez chemiczną modyfikację fingolimodu, w celu uniknięcia niekorzystnego działania na układ krążenia.

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

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski