



In 2019, Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology celebrates its 35th anniversary. For the Editor-in-Chief, this is a special year as well; he celebrates the 50th anniversary of graduating from the Medical Faculty, Medical Academy in Poznań. Also, at the beginning of this year, his Hirsch index in relation to his scientific activity amounted to 50.

The first issue of Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology in 2019 contains one experimental paper, three review papers, and one case report. It begins with the article on cerebrolysin authored by Katarzyna Bliźniewska-Kowalska *et al.* from the Department of Adult Psychiatry, Medical University in Łódź. Cerebrolysin has been used in psychiatry and neurology for over 50 years. The aim of the paper was to systematise the current state of knowledge on the mechanisms of action of this drug and its clinical application. It has been found that cerebrolysin supports endogenous regeneration processes, mimics the activity of neurotrophic factors and modifies their level; it protects from the pathological events and cascades which stem from an injury or a neurodegenerative disease; it reduces amounts of free radicals and pro-apoptotic enzymes as well as modulates the inflammatory response and also affects neuroplasticity and neurogenesis. Therefore, the drug is used in patients after stroke, with traumatic brain injuries, in cognitive disorders including Alzheimer's dementia and vascular dementia. The adverse effect of the drugs are transient and of mild severity. The results of studies on the efficacy and safety of cerebrolysin have

been encouraging, confirming a high safety level and a theoretical legitimacy of its use.

The experimental paper coming from the Department of Clinical Chemistry and Biochemistry, Medical University in Łódź, headed by Prof. Ireneusz Majsterek (Wioletta Rozpędek *et al.*) is about a possibility of using an inhibitor of proapoptotic protein kinase RNA-like ER kinase (PERK) – a dependent signalling pathway as a novel treatment strategy in Alzheimer's disease. The newest data has reported that in the pathogenesis of disease, an excessive activation of Endoplasmic Reticulum (ER) stress conditions, and as a result pro-apoptotic branch of the protein kinase RNA-like ER kinase (PERK)-dependent Unfolded Protein Response (UPR) signalling pathway, in which the major apoptotic marker constitutes C/EBP homologous protein (CHOP) can play a role. The aim of the study was the evaluation of the compound LDN-0060609 in terms of its inhibitory activity towards a pro-apoptotic branch of the PERK-dependent UPR signalling pathway and its cytotoxicity. It has been shown that the LDN-0060609, at 25µM concentration, evokes an 80% decrease in CHOP protein level as compared to untreated control cells; it effectively inhibits apoptosis in cells with activated ER stress and does not produce a cytotoxic effect. The authors conclude that low-molecular inhibitors of a pro-apoptotic branch of PERK-dependent UPR signalling pathway may constitute an innovative therapeutic strategy for the treatment of Alzheimer's disease.

The review paper on pharmacotherapy and psychotherapy of bipolar disorder (BD), in the context of

childhood trauma, is authored by Paulina Jaworska-Andryszewska and Janusz Rybakowski from the Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences. Among multiple environmental factors, the experience of childhood trauma can be connected with the pathogenesis and course of BD, as well as playing a role in its both pharmacological and psychotherapeutic treatment. In the mechanisms of the influence of childhood trauma on the occurrence and course of BD in adulthood, a meaningful role is played by genetic predisposition (the most important are serotonin transporter and FKBP5 genes) and epigenetic factors, such as DNA methylation. Negative childhood experiences can be connected with difficulties in pharmacological treatment such as resistance to treatment with antidepressant and mood-stabilising drugs. Psychotherapeutic methods, such as psychoeducation and cognitive-behavioural psychotherapy, have a significant place in the treatment of people with bipolar disorder who have experienced childhood trauma. The psychotherapeutic management combined with pharmacotherapy significantly improves the results of pharmacological treatment.

The authors from the Department of Psychiatry, Collegium Medicum, Jagiellonian University in Kraków, discuss the interactions between antidepressant, mood-stabilising, and antipsychotic drugs with food. Such interactions might lead to a decrease of the therapeutic effect, an increase of the drug toxicity or changes in the nutritional status. The food intake alters the absorption of trazodone XR, sulpiride, ziprasidone, lurasidone and quetiapine XR. Coffee, tea and curcumin influence CYP1A2 in a dose-dependent manner. Fruit juices (grapefruit, Seville orange, berries), curcumin and piperine inhibit CYP3A4 activity. Significant interactions between grapefruit juice and sertraline, clomipramine, clozapine and carbamazepine were found. Tyramine-containing foodstuffs were shown to interact with MAO inhibitors altering their pharmacodynamics. Both the malnutrition and obesity may have an impact on the pharmacokinetics of carbamazepine and lithium. On the other hand, some antipsychotics,

mood stabilisers and antidepressants induce weight gain. Changes in taste perception can occur during pharmacotherapy with some tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors), risperidone, lithium and valproates. To evaluate the clinical significance of a specific food and drug interaction, it might be necessary to measure the concentration of the drug and its metabolites in the blood serum.

The authors from the 2nd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw (Bogdan Stefanowski *et al.*), present a case of a 31-year-old patient with postpartum psychosis. After having administered antipsychotic medications, a neuroleptic malignant syndrome occurred. Therefore, it was decided to stop antipsychotics and to use electroconvulsive therapy. For the anaesthesia of the patient, propofol was used and cisatracurium for muscle relaxation. In the case of a neuroleptic malignant syndrome, succinylcholine is contraindicated because of the increased risk of malignant hyperthermia. Due to the use of long-term anaesthetic agents, the patient required temporary intubation and assisted breathing. A total of 8 ECT procedures were performed, and complete resolution of psychotic symptoms was achieved. After electroconvulsive treatment, aripiprazole 5 mg/d was administered, no significant complications were observed. The patient was discharged home with full recovery of mental status.

In this issue, the first harbinger of the 46th Congress of the Polish Psychiatric Association, going to be held in Szczecin on 18–20 June 2020 is presented. The Congress will take place at the 100th anniversary of the Polish Psychiatric Association.

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

W roku 2019 *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* wkracza w 35. rok swej działalności. Dla Redaktora Naczelnego jest to rok szczególny, naznaczony cyfrą 50. W tym roku obchodzi on bowiem pięćdziesięciolecie ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Poznaniu, natomiast na początku tego roku jego indeks Hirscha związany z działalnością naukową wyniósł również 50.

Pierwszy zeszyt *Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii* w roku 2019 zawiera jedną pracę eksperymentalną, trzy prace poglądowe i jedną pracę kazuistyczną. Otwiera

go artykuł na temat cerebrolizyny, którego autorami są Katarzyna Bliźniewska-Kowalska i wsp. z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Cerebrolizyna jest stosowana w psychiatrii i neurologii od ponad 50 lat. Celem pracy było usystematyzowanie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmu działania tego leku oraz jego zastosowania klinicznego. Dowiedziono, że cerebrolizyna wspiera endogenne procesy naprawy i regeneracji, naśladuje czynniki neurotroficzne i modyfikuje ich poziom, chroni przed patologicznymi zdarzeniami i kaskadami, będącymi konsekwencją urazu

lub choroby neurodegeneracyjnej, redukuje ilość wolnych rodników oraz enzymów proapoptycznych, moduluje odpowiedź zapalną, wpływa na neuroplastyczność i neurogenezę. Znalazła ona zastosowanie u pacjentów po udarze mózgu, z pourazowym uszkodzeniem mózgu, pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera oraz otępieniem naczyniopochodnym. Działania niepożądane leku są przemijające i mają łagodne nasilenie. Wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerebrolizyny są zachęcające, potwierdzając bezpieczeństwo i teoretyczną zasadność jej stosowania.

Praca eksperymentalna pochodząca z Zakładu Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi kierowanej przez prof. Ireneusza Majsterka (Wioletta Rozpędek i wsp.) dotyczy możliwości zastosowania inhibitora pro-apoptycznego szlaku sygnałowego zależnego od kinazy PERK (*protein kinase RNA-like ER kinase*), jako nowej strategii terapeutycznej w leczeniu choroby Alzheimera. Najnowsze doniesienia wskazują, iż w patogenezie tej choroby może odgrywać rolę nadmierna aktywacja stresu retikulum endoplazmatycznego (*endoplasmic reticulum, ER*), a w efekcie pro-apoptycznej drogi szlaku adaptacyjnej odpowiedzi na stres (*unfolded protein response, UPR*) zależnego od kinazy PERK, w którym główny marker apoptotyczny stanowi białko CHOP (*C/EBP homologous protein*). Cele badania to analiza aktywności inhibicyjnej pro-apoptycznego szlaku sygnałowego UPR zależnego od kinazy PERK oraz ocena cytotoksyczności przez związek LDN-0060609. Wykazano, że związek ten w stężeniu 25 μM wywołuje 80-proc. spadek poziomu białka CHOP w porównaniu z komórkami kontrolnymi, skutecznie hamuje apoptozę w komórkach z aktywowanym stresem ER i nie wywołuje efektu cytotoksycznego. Autorzy konkludują, iż niskocząsteczkowe inhibitory pro-apoptycznego szlaku UPR zależnego od kinazy PERK mogą stanowić innowacyjną strategię terapeutyczną w leczeniu choroby Alzheimera.

Autorami pracy na temat farmakoterapii i psychoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) w kontekście traumy wczesnodziecięcej są Paulina Jaworska-Andryszewska i Janusz Rybakowski z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wśród licznych czynników środowiskowych, doświadczenie traumy wczesnodziecięcej może być związane z patogenezą i przebiegiem CHAD oraz odgrywać rolę w leczeniu zarówno farmakologicznym, jak i psychotherapeutycznym. W mechanizmach wpływu negatywnych wydarzeń w okresie dzieciństwa na pojawienie się i obraz CHAD w wieku dorosłym istotne są predyspozycja genetyczna (najważniejsze to gen transportera serotoniny i gen *FKBP5*) i czynniki epigenetyczne, takie jak metylacja DNA. Negatywne wydarzenia okresu dzieciństwa mogą się wiązać z trudnościami w leczeniu farmakologicznym, takimi jak np. występowanie lekooporności w odniesieniu do leków

przeciwdepresyjnych i normotymicznych. Istotne miejsce w leczeniu osób z CHAD, które przeżyły traumę wczesnodziecięcą, mają metody psychotherapeutyczne, głównie psychoedukacja oraz psychotherapia poznawczo-behawioralna. Postępowanie psychotherapeutyczne stosowane łącznie z farmakoterapią, w istotny sposób polepsza wyniki leczenia farmakologicznego.

Zespół autorów z Katedry Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie omawia interakcje z pożywieniem leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych i przeciwpsychotycznych. Interakcje takie mogą prowadzić do zmniejszenia efektu terapeutycznego leku, wzrostu jego toksyczności, bądź do zmiany stanu odżywienia organizmu. Pokarm zmienia wchłanianie trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR), sulpirydu, ziprazidonu, lurazidonu oraz kwetiapiny w postaci XR. Kawa, herbata i kurkuma w zależności od dawki powodują indukcję lub inhibicję izoenzymów CYP1A2. Soki grejfrutowy, z sewilskiej pomarańczy, borówek, kurkumina i piperyna hamują aktywność CYP3A4. Wykazano istotne interakcje soku grejfrutowego z sertralina, klomipraminą, klozapiną oraz karbamazepiną. Odnotowano interakcje farmakodynamiczne inhibitorów MAO z pożywieniem zawierającym tyraminę. Zarówno niedożywienie, jak i otyłość wpływają na parametry farmakokinetyczne karbamazepiny i litu, z kolei niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki normotymiczne i leki przeciwdepresyjne powodują wzrost masy ciała. Istnieją doniesienia na temat zmian odczuwania smaku w przebiegu stosowania niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, risperidonu, litu i walpropionów. Przy ocenie istotności klinicznej opisywanych interakcji celowe może być oznaczenie stężenia leku i jego metabolitów w surowicy krwi.

Autorzy z II Kliniki Psychiatricznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (Bogdan Stefanowski i wsp.) prezentują przypadek 31-letniej pacjentki, u której wystąpiła psychoza poporodowa. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych doszło do wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Zdecydowano wtedy o odstawieniu leków przeciwpsychotycznych i zastosowaniu terapii elektrowstrząsowej (EW). Do znieczulenia pacjentki zastosowano propofol, a celem zwiótczenia mięśni cisatrakurium. W przypadku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego przeciwwskazane jest użycie sukcylocholin, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia hipertermii złośliwej. Ze względu na użycie środków anestetycznych o dłuższym okresie działania, pacjentka wymagała czasowej intubacji i wspomagania oddechu. Wykonano łącznie osiem zabiegów EW, uzyskano całkowite ustąpienie objawów psychotycznych. Po leczeniu elektrowstrząsowym włączono aripiprazol w dawce 5 mg/d, nie obserwowano istotnych powikłań leczenia. Pacjentka została wypisana do domu w stanie pełnej poprawy stanu psychicznego.

W niniejszym numerze przedstawiono pierwszy zwiastun 46. Zjazdu Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, który odbędzie się w dniach 18–20 czerwca 2020 roku w Szczecinie, w 100-lecie istnienia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.

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://fpn.ipin.edu.pl>.

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski