



The first issue of *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* in 2020 contains six review papers, with four of them about sleep disorders and their treatment. It begins with the article written by Marek Jarema and Adam Wichniak from the 3rd Psychiatric Clinic of the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, on eszopiclone. The drug is the S-stereoisomer of zopiclone, one of the popular nonbenzodiazepine hypnotic medications used in our country. Eszopiclone has not been yet available for the treatment of insomnia in Poland. It is effective in the treatment of insomnia and may be used for a longer time than the benzodiazepines – not only a couple of weeks but several months. The drug shortens sleep latency, decreases the number of wakes after sleep onset, and increases total sleep time. It improves the subjective evaluation by the patients on the quality of sleep and daily functioning. Its usefulness in the treatment of insomnia in the elderly has also been proved. It is quite well tolerated and the most frequently side-effect is the unpleasant taste.

Zolpidem, undoubtedly, has been the most frequently used hypnotic from the so-called z-group in Poland. The authors from the Department of Adult Psychiatry, Medical University in Gdańsk (Agata Grzegorzewska *et al.*) present most serious adverse reactions to zolpidem with the emphasis on sleep-related amnesic behaviours. They made a comprehensive search of PubMed and Google Scholar in this respect. The data obtained shows that zolpidem may pose a risk for serious adverse reactions most common dose-dependent and associated with age,

gender, concurrent use of medications, and concomitant comorbidities. There is an association between psychotic reactions and complex sleep-related behavioural abnormalities in patients using zolpidem alone or in combination with other psychotropic medications. If severe adverse reactions occur, the drug should be immediately discontinued or switched to another hypnotic.

Whereas the authors from the Silesian Medical University in Katowice (Marek Krzystanek *et al.*) present another group of medications used in the treatment of insomnia, namely 1st generation of antihistaminic drugs, which have been introduced into psychiatry several decades ago. Decades of research and clinical practice have brought both evidence-based knowledge and certain clinical observations, not based on scientific evidence. The article analyses registered indications of the first-generation antihistamines and studies of their effectiveness in various indications in the field of psychiatry. The most popular drug of that group in Poland is doxylamine.

Sleep disorders in patients with multiple sclerosis make a topic of the article written by the team from the 2nd Neurological Clinic, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw (Karolina Katarelos *et al.*). These patients more often than healthy people in comparable age complain about sleep disorders and these disorders increase with the progress of the disease and the appearance of other symptoms. Depressed mood, chronic fatigue, pain, and urinary problems significantly affect the quality of sleep in these patients. On the other hand, excessive sleepiness and trouble with falling asleep

intensify the feeling of fatigue and impair cognitive functions. However, sleep-related complaints are often overlooked during medical visits due to other symptoms of multiple sclerosis, especially those causing motor disability. The treatment of sleep disorders in patients with multiple sclerosis is based on methods used in the general population while appropriate disease-modifying therapy is also important.

Marcin Kopka from the Military Institute of Aviation Medicine discusses the use of galcanezumab in the treatment of migraine. The drug is the humanised monoclonal antibody that selectively binds to the calcitonin-gene-related-peptide (CGRP), which probably plays an important critical role in the migraine pathophysiology. Galcanezumab used in monthly injections has demonstrated efficacy in EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN trials, where it significantly reduced migraine days per month versus placebo and improved the quality of life of the patients treated. The drug has favourable safety profile and the most frequent adverse event was injection site pain. No toxic effects on the liver or negative influences on hemodynamic or laboratory parameters were reported. The discontinuation rates due to adverse events were low. In October 2019, galcanezumab was approved by the American and European agencies for the prophylaxis treatment of migraine in adult patients. However, the drug has not yet been available in Poland.

The last paper of this issue is the article on lithium pharmacogenetics, authored by Maciej Sobczak and Joanna Pawlak coming from Poznań centre. During the last 20 years, molecular technology allowed to investigate

the genome of patients treated with lithium and candidate gene association studies characterised them more precisely than clinical features. The role of several neurotransmitters' pathways, second messengers, neuroprotection involved genes, and clock genes associations were discovered. Further laboratory technics development has enabled in the last decade to perform the genome-wide association studies (GWAS). Pharmacogenetic studies connected with the efficacy of lithium in bipolar mood disorder might help develop new personalised therapeutic strategies. It brings hope for more effective management of the illness which, due to its chronic and recurrent course, impairs the functioning of patients and increases the risk of suicide.

Coronavirus pandemic has completely changed the formula of the conferences both national as well as international. The 46th Congress of the Polish Psychiatric Association, going to be held in Szczecin 18–20 June 2020, at the 100th anniversary of the Polish Psychiatric Association, already announced in our journal, has been delayed to 24–26 September. However, most likely the congress will take place in June 2021.

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

Pierwszy zeszyt „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii” w roku 2019 zawiera sześć prac poglądowych, z których cztery dotyczą zaburzeń snu i ich leczenia. Otwiera go artykuł Marka Jaremy i Adama Wichniaka z III Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na temat eszopiklonu. Lek ten jest S-stereoizomerem zopiklonu, jednego z popularnych niebenzodiazepinowych leków nasennych stosowanych w naszym kraju. Eszopiklon nie był dotychczas dostępny do leczenia bezsenności w Polsce. Jest on skuteczny w leczeniu tego zaburzenia snu i może być też stosowany przed dłuższy okres niż pochodne benzodiazepiny – nie kilka tygodni, ale kilka miesięcy. Eszopiklon ułatwia zasypianie, zmniejsza liczbę wybudzeń w nocy i wydłuża sen. Sprawia także, że poprawie ulegają subiektywne odczucia pacjentów dotyczące jakości snu oraz funkcjonowania w ciągu dnia. Wykazano też jego przydatność w leczeniu bezsenności u osób starszych. Jest dość dobrze tolerowany, a najczęściej zgłaszanym objawem ubocznym jest nieprzyjemny smak w ustach.

Niewątpliwie najczęściej stosowanym u nas lekiem nasennym z tzw. grupy zetek jest zolpidem. Autorzy z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku (Agata Grzegorzewska i wsp.) przedstawiają najistotniejsze reakcje niepożądane związane ze stosowaniem zolpidemu, szczególnie zachowania amnestyczne związane ze snem. Dokonali w tym zakresie przeglądu piśmiennictwa w oparciu o PubMed i Google Scholar. Uzyskane dane wskazują, że zolpidem może wiązać się z ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, najczęściej zależnych od dawki, a związanych z wiekiem, płcią, równoczesnym stosowaniem innych leków i schorzeniami towarzyszącymi. Istnieje zależność między występowaniem objawów psychotycznych i zaburzeń zachowania związanych ze snem a używaniem zolpidemu, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami psychotropowymi. W przypadku pojawienia się poważnych działań niepożądanych należy natychmiast odstawić lek lub zastosować inny o działaniu nasennym.

Autorzy ze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Marek Krzystanek i wsp.) prezentują natomiast inną grupę leków stosowanych w leczeniu bezsenności, jaką stanowią leki antyhistaminowe I generacji, wprowadzone do psychiatrii kilka dekad temu. Dziesięciolecia badań i praktyki klinicznej przyniosły zarówno wiedzę opartą na faktach, jak i pewne obserwacje kliniczne, nieoparte na dowodach naukowych. W artykule przeanalizowano zarejestrowane wskazania do stosowania leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji oraz badania ich skuteczności w różnych wskazaniach z zakresu psychiatrii. Najpopularniejszym środkiem z tej grupy stosowanym w naszym kraju jest obecnie doksyłamina.

Zaburzenia snu w stwardnieniu rozsianym są tematem artykułu zespołu II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (Karolina Katarelos i wsp.). Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym częściej niż zdrowe osoby w podobnym wieku skarżą się na zaburzenia snu i zaburzenia te zwiększają się wraz z postępem choroby i pojawianiem się innych dolegliwości. Obniżony nastrój, przewlekłe zmęczenie, ból oraz problemy z oddawaniem moczu w istotny sposób wpływają na jakość snu u tych chorych. Natomiast nadmierna senność i kłopoty z zasypianiem nasilają uczucie zmęczenia oraz upośledzają funkcje poznawcze. Dolegliwości związane ze snem bywają jednak często pomijane w czasie wizyt lekarskich z uwagi na wysuwanie się na pierwszy plan innych objawów stwardnienia rozsianego, szczególnie tych powodujących niepełnosprawność ruchową. Leczenie zaburzeń snu u chorych ze stwardnieniem rozsianym opiera się na metodach stosowanych w populacji ogólnej, ważna jest jednak także odpowiednia terapia modyfikująca przebieg choroby.

Marcin Kopka z Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej omawia stosowanie galcanezumabu w leczeniu migreny. Lek ten stanowi humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wybiórczo łączy się z białkiem CGRP (ang. *calcitonin-gene-related-peptide*), prawdopodobnie odgrywającym istotną rolę w patofizjologii migreny. Skuteczność galcanezumabu stosowanego w comiesięcznych iniekcjach potwierdzono w badaniach EVOLVE-1, EVOLVE-2 i REGAIN – lek ten istotnie zmniejszył ilość dni z migreną w porównaniu z placebo oraz poprawiał jakość życia leczonych pacjentów. Galcanezumab ma korzystny profil działań niepożądanych, a najczęściej obserwowanym objawem ubocznym był ból w miejscu wkłucia. Nie obserwowano toksycznego wpływu na wątrobę oraz negatywnego wpływu na parametry hemodynamiczne

oraz wyniki badań laboratoryjnych. Niski był odsetek chorych, którzy przerywali leczenie z powodu objawów ubocznych. W październiku 2019 roku galcanezumab został zaaprobowany przez agencje amerykańskie i europejskie do leczenia profilaktycznego migreny u dorosłych, natomiast nie jest jeszcze dostępny w Polsce.

Ostatnią pozycją niniejszego numeru jest artykuł dotyczący farmakogenetyki litu, autorstwa Macieja Sobczaka i Joanny Pawlak, pochodzący z ośrodka poznańskiego. W ostatnim dwudziestolecu techniki biologii molekularnej umożliwiły badanie chorych leczonych litem na poziomie genomu, a analizy asocjacyjne tzw. genów kandydujących rozwinęły dotychczasowe profilowanie tych pacjentów na podstawie specyficznych cech klinicznych. Pozytywne wyniki uzyskano między innymi, badając geny związane z układami neuroprzekazników, wtórnych przekazników, genów zaangażowanych w neuroprotekcję oraz w regulację rytmów okołodobowych. Dalszy rozwój technik biologii molekularnej przyczynił się do zainicjowania w ostatnim dziesięcioleciu badań *genome-wide association studies* (GWAS). Badania farmakogenetyczne dotyczące skuteczności stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej mogą skutkować wprowadzeniem nowych personalizowanych strategii terapeutycznych. Daje to nadzieję na skuteczniejsze opanowanie choroby, która z uwagi na swój przewlekły i nawrotowy charakter przyczynia się do znacznej inwalidyzacji chorych w codziennym funkcjonowaniu i obciążona jest wysokim ryzykiem samobójstwa.

Pandemia koronawirusa zmieniła całkowicie formułę zjazdów zarówno krajowych, jak i zagranicznych. 46 Zjazd Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, anonsowany już na łamach niniejszego czasopisma, który miał się odbyć w dniach 18–20 czerwca 2020 roku w Szczecinie, w 100-lecie istnienia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, został wstępnie przeniesiony na 24–26 września tego roku, ale najprawdopodobniej odbędzie się dopiero w czerwcu 2021.

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 w panelu redakcyjnym dostępnym na stronie internetowej pisma <http://fpn.ipin.edu.pl>.

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski