



The *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* issue for the first half-year of 2023 contains five review papers and one book review. The first three articles primarily focus on antipsychotic drugs (APDs), making them the central theme of the issue.

In the first article, the Editor-in-Chief of the journal presents a sixty-year history of the role of the dopaminergic system in the APDs' action. Sixty years ago, Arvid Carlsson in his paper suggested the role of the dopaminergic system in the mechanism of action of neuroleptic (antipsychotic) drugs. For his research on the pathogenic and therapeutic role of dopamine, Arvid Carlsson was awarded the Nobel Prize in 2000. After sketching a portrait of this researcher, the development of the dopaminergic theory of antipsychotic drugs was presented, depicting at the same time the concept of dopaminergic receptor blockade and identifying the dopaminergic D₂ receptors as a main target of APD action. A novel finding was the discovery of partial agonists of D₂ receptors. The effect on the dopaminergic system and interaction with other neurotransmitters made a basis for identifying three generations of APDs. These groups differ as to the therapeutic spectrum, covering various domains of schizophrenia and other psychiatric disturbances, mainly bipolar mood disorder. After sixty years of this article publication, the effect on the dopaminergic system as the primary therapeutic mechanism of APD still remains valid. The suggestions so far as to a possibility of antipsychotic impact resulting from a predominant influence on other neurotransmitter systems

(glutamatergic, serotonergic, cholinergic) have not been sufficiently confirmed.

In the following review paper, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz from the Department of Psychiatry, Collegium Medicum, Jagiellonian University in Kraków, presented information concerning mechanisms of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerance of new APDs – lurasidone, brexpiprazole, cariprazine, lumateperone, and pimavanserin – and compares them with previous APDs. He reviewed data from preclinical and clinical trials, literature reviews, and meta-analyses concerning these APDs. Information about pharmacodynamic effects, pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerance of the described medications were summarised. New APDs seem to give hope of improvement of treatment efficacy of schizophrenia, especially in regard to negative, cognitive, and depressive symptoms of schizophrenia. They also appear to be better tolerated than the previous APDs.

One of the APDs above, i.e., lumateperone, was analysed in detail by the authors from the Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznań University of Medical Sciences (Ada Kaczmarek et al.). The drug, so far unavailable in our country, was accepted in 2019 by the American Food and Drug Administration (FDA) for use in patients with schizophrenia and depressive episodes in patients with bipolar disorder. The review paper includes up-to-date publications concerning the efficacy of lumateperone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder, but also insomnia and dementia. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics

of lumateperone and its precise pharmacological mechanism of action were presented. The adverse reactions and possible drug interactions were likewise discussed.

The next review paper comes from the Medical University in Białystok (Aleksandra Oracz et al.). It concerns the possibility of using brexanolone to treat postnatal depression in the context of currently recommended methods. So far, the first-line drugs for postpartum depression therapy in outpatient practice remain selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Among them, sertraline is the most reasonable choice, while fluoxetine is less desirable due to its long half-life. When taking sertraline and breastfeeding, milk should be pumped for 8 to 9 hours after taking the medication. Whereas brexanolone is a new drug dedicated to patients with severe depression. Its use should be considered as part of the therapy, including psychotherapeutic, pharmacological, and hospitalisation treatment. The extended infusion time needed during hospitalisation and the indication for use only after childbirth, not during pregnancy, suggests that brexanolone will not supplant SSRIs. It should be remembered that this is a relatively new drug, so its profile of action and potential side effects will only be revealed in future studies. Therefore, according to current knowledge, it should be used only in dire necessity.

In the following article, Sławomir Murawiec and Justyna Daniel discussed two theories of the pathogenesis of anxiety disorders by Jaak Panksepp and Joseph LeDoux. They analyse their impact on pharmacotherapy and psychotherapy of these disorders. While studying anxiety, Panksepp emphasised its evolutionary and neurobiological dimensions and formulated his assumptions based on empirical research. He described seven basic emotional systems, including at least two responsible for the response of individuals to danger, which proceeds unconsciously. LeDoux and Pine on the other hand, described a two-system concept within the single fear/fear system, consisting of a system based on a cognitive appraisal and a system based on defensive behaviours and

physiological responses. Targeted anxiolytic treatment should be associated with recognising the pathomechanism of anxiety and using the best possible therapeutic method. Depending on the genesis of the patient's response to danger, different therapeutic approaches can be used. Both Panksepp's and LeDoux's concepts refer to the original response schemes to threat; however, detailed exploration and characterisation of the neurobiology of the human brain, including the use of functional imaging, may make it possible to tailor anti-anxiety therapies (both pharmacotherapy and psychotherapy) to the individual patient.

The issue is concluded with the review of the book, *Psychofarmakologia kliniczna* (Clinical psychopharmacology), scientifically edited by the Editor-in-Chief of this journal. The reviewer, Prof. Przemysław Bieńkowski from the Department of Psychiatry, Warsaw Medical University, reckons this an essential and necessary item on the Polish market of medical literature. The Editor himself and the group of authors representing the best Polish scientific centres ensure a high substantive level. Modern composition of the book and interesting form of individual chapters encourage reading and can result in good acceptance by practicing physicians. The reliable scientific basis can also make the text useful for researchers of experimental psychopharmacology and searching for new drugs. The reviewer is convinced that the book, *Psychofarmakologia kliniczna*, will remain for a long time an indispensable source of knowledge for professionals dealing with mental health disturbances.

I wish you a pleasant reading of this journal issue 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 www.editorialsystem.com/fpn.

Professor Janusz Rybakowski

Pierwszy zeszyt „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii” w roku 2023 zawiera pięć prac poglądowych oraz omówienie książki. Tematyka numeru jest wyraźnie zdominowana przez zagadnienie leków przeciwpsychotycznych (LPP), którym poświęcone są pierwsze trzy artykuły. W pierwszym z nich redaktor naczelny pisma omawia sześćdziesięcioletnią historię mechanizmu dopaminergicznego tych leków. 60 lat temu ukazał się artykuł sugerujący rolę układu dopaminergicznego w mechanizmie działania leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych). Głównym autorem pracy był szwedzki farmakolog Arvid Carlsson, który za badania

nad rolą patogenetyczną i terapeutyczną układu dopaminergicznego otrzymał w 2000 roku Nagrodę Nobla. Po omówieniu sylwetki tego badacza przedstawiono rozwój teorii dopaminergicznego działania LPP. Nakreślono koncepcję blokowania receptorów dopaminergicznych oraz identyfikację receptorów dopaminergicznych D_2 jako głównego obiektu działania tych leków. Nowym kierunkiem rozwoju było wynalezienie środków będących częściowymi agonistami receptora dopaminergicznego D_2 . Wpływ na układ dopaminergiczny, jak również interakcja z innymi systemami neuroprzebieżnikowymi pozwalają na wyodrębnienie trzech generacji LPP. Te

trzy grupy wykazują też różnice w zakresie spektrum terapeutycznego obejmującego, obok leczniczego wpływu na poszczególne domeny schizofrenii, również terapeutyczne działanie w innych zaburzeniach psychicznych, głównie w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Po 60 latach od ukazania się omawianego artykułu wpływ na układ dopaminergiczny jako główny mechanizm terapeutycznego działania LPP jest wciąż aktualny. Dotychczasowe sugestie odnośnie do możliwości efektu przeciwpsychotycznego poprzez dominujący wpływ na inne układy neuroprzekaznikowe (glutaminergiczny, serotonergiczny, cholinergiczny) nie zostały jak dotychczas w pełni potwierdzone.

W kolejnym artykule poglądowym Krzysztof Wojtasik-Bakalarz z Katedry Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie przedstawia informacje dotyczące mechanizmów działania, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz tolerancji nowych LPP – lurasidonu, breksipirazolu, karpiprazyny, lumateperonu i pimawanseryny – a także porównuje je z dotychczasowymi LPP. W pracy dokonano przeglądu badań klinicznych, przedklinicznych, przeglądów literatury oraz metaanaliz dotyczących opisanych leków. Podsumowano informacje dotyczące efektów farmakodynamicznych, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz ich tolerancji. Nowe LPP wydają się dawać nadzieję na poprawę skuteczności leczenia schizofrenii, szczególnie w zakresie jej objawów negatywnych, poznawczych i depresyjnych. Wydają się również być lepiej tolerowane niż LPP dotychczas stosowane.

Jeden z powyższych LPP, a mianowicie lumateperon, poddany zostaje szczegółowej analizie przez autorów z Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Ada Kaczmarek i wsp.). Lek ten, jak dotychczas w naszym kraju niedostępny, w 2019 roku został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) do stosowania u pacjentów ze schizofrenią i z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W artykule przedstawiono aktualne publikacje dotyczące skuteczności lumateperonu w leczeniu schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej, ale także bezsenności i otępienia. Przedstawiono właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne lumateperonu oraz szczegółowe mechanizmy farmakologiczne jego działania. Omówiono również działania niepożądane i możliwe interakcje tego leku.

Kolejna praca poglądowa została napisana przez autorów z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Aleksandra Oracz i wsp.) i dotyczy możliwości zastosowania breksanolonu w leczeniu depresji poporodowej w kontekście dotychczas zalecanych metod. Jak dotąd lekami pierwszego rzutu w terapii depresji poporodowej w praktyce ambulatoryjnej pozostają selektywne inhibitory transportera serotoniny (ang. *selective serotonin*

reuptake inhibitors – SSRI), z których najczęstszym wyborem pozostaje sertralina, natomiast mniej wskazana jest fluoksetyna, ze względu na długi okres półtrwania. W czasie zażywania sertraliny i karmienia piersią powinno się odciągać mleko na 8 do 9 godzin po przyjęciu leku. Natomiast breksanolon jest nowym lekiem dla pacjentek, u których depresja przybiera ciężką formę. Jego stosowanie powinno być rozważane jako składowa terapii obejmującej leczenie psychoterapeutyczne, farmakologiczne i hospitalizację. Wydaje się, że breksanolon nie wyprze SSRI, ze względu na długi czas podawania wlewów w warunkach szpitalnych i uzasadnienie stosowania wyłącznie po porodzie, a nie w trakcie ciąży. Należy pamiętać, że jest to lek stosunkowo nowy, dlatego profil jego działania i potencjalne efekty uboczne ujawnią się dopiero w przyszłych badaniach, zatem zgodnie z obecnym stanem wiedzy powinien być stosowany wyłącznie w razie konieczności.

W następnym artykule Sławomir Murawiec i Justyna Daniel omawiają dwie teorie patogenezy zespołów lękowych autorstwa Jaaka Pankseppa i Josepha LeDoux oraz analizują ich znaczenie dla farmakoterapii i psychoterapii tych zespołów. Panksepp, badając lęk, podkreślał jego ewolucyjny i neurobiologiczny wymiar, a swoje założenia formułował w oparciu o badania empiryczne. Opisał siedem podstawowych systemów emocjonalnych, w tym co najmniej dwa odpowiadające za reakcję na niebezpieczeństwo przebiegającą w sposób nieuświadomiony. LeDoux i Pine w obrębie pojedynczego systemu strachu/lęku opisali koncepcję dwusystemową, składającą się z systemu opartego o subiektywnie przeżywaną warstwę reakcji jednostki na zagrożenie oraz systemu opartego na mobilizacji systemów obronnych na poziomie odpowiedzi fizjologicznej i reakcji behawioralnych. Celowane leczenie przeciwłękowe powinno wiązać się z poznaniem patomechanizmu wystąpienia stanu lękowego oraz zastosowaniem najlepszej możliwej metody terapeutycznej. W zależności od genezy odpowiedzi pacjenta na niebezpieczeństwo można stosować różne podejścia terapeutyczne. Zarówno koncepcja Pankseppa, jak i LeDoux odwołują się do pierwotnych schematów odpowiedzi na niebezpieczeństwo. Jednak szczegółowe odkrywanie i opisywanie neurobiologii ludzkiego mózgu, w tym wykorzystanie obrazowania funkcjonalnego, może umożliwiać dopasowywanie terapii przeciwłękowych (zarówno farmakoterapii, jak i psychoterapii) do konkretnego pacjenta.

Zeszyt kończy recenzja książki *Psychofarmakologia kliniczna* pod redakcją naukową redaktora naczelnego niniejszego pisma. Recenzent, prof. Przemysław Bieńkowski z Kliniki Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, uważa, że jest to wyjątkowo ważna i potrzebna pozycja na polskim rynku literatury medycznej. Osoba Redaktora i grono Autorów reprezentujących najlepsze polskie ośrodki naukowe stanowią gwarancję wysokiego poziomu merytorycznego. Nowoczesny układ

książki i ciekawa forma poszczególnych rozdziałów zachęcają do lektury i mogą przesądzić o dobrym przyjęciu publikacji wśród lekarzy praktyków. Solidne podstawy naukowe mogą z kolei sprawić, że z tekstu skorzystają także badacze zainteresowani psychofarmakologią eksperymentalną i poszukiwaniem nowych leków. Recenzent jest przekonany, że *Psychofarmakologia kliniczna* pozostanie na długie lata pozycją obowiązkową dla profesjonalistów zajmujących się zaburzeniami zdrowia psychicznego.

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 www.editorialsystem.com/fpn.

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski