

Objawy depresyjne w trakcie leczenia interferonem alfa z powodu zakażenia HCV – doniesienie wstępne

Depressive symptoms during treatment with interferon alpha for HCV infection – preliminary report

Krzysztof Małyszczak¹, Małgorzata Ingot², Tomasz Pawłowski¹,
Marcin Czarnecki², Weronika Rymer², Andrzej Kiejna¹

¹Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

²Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych,

Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności AM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Gładysz

Summary

Background. Interferon alpha, used in hepatitis C virus (HCV) infection causes many neuropsychiatric side effects: emotional disturbances, chronic fatigue, cognitive impairment, and psychotic states. They overlap with emotional disturbances and cognitive impairment caused by chronic HCV infection.

Aim. To assess prevalence and severity of depressive symptoms in patients treated with interferon alpha due to HCV infection.

Methods. A total of 44 persons (27 men, 17 women) aged from 21 to 61 years old (median 45 years) treated due to chronic hepatitis were examined. They were treated with pegylated interferon alfa 2a and ribavirin. All of them underwent liver biopsy to assess liver inflammation, fibrosis, and steatosis as well as completed Eysenck's neuroticism questionnaire. Then, before treatment and after 12 weeks, they underwent biochemical and psychiatric examination. Biochemical examination included aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (G-GT), and HCV RNA. Psychiatric examination included Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depressive Rating Scale (HAMD), Montgomery – Asberg Depression Rating Scale (MADRS), and the SF – 36 questionnaire. Diagnoses of depression were made basing on PSE questionnaire from Schedules of Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN version 2.0).

Results. Depressive disorders were diagnosed in 3 (6.8%) subjects before treatment and in 5 (11.4%) subjects after 12 weeks of treatment. A statistically significant increase of depressive rates was observed (medians: HDRS 6/11.5; MADRS 4/10; BDI 8/10.5). Quality of life dropped significantly in some SF – 36 scales: physical functioning, general health, vitality, and social functioning. Depressive ratings were independent of biochemical parameters (AST, ALT, G-GT), HCV RNA, liver inflammation, fibrosis, steatosis level, and HCV genotype. Ratings of neuroticism highly influenced all depressive ratings. Rise of depressive ratings was independent of neither any initial biochemical parameters nor the neuroticism level.

Conclusions. Interferon alpha increases the severity of depressive symptoms. The rise is probably caused by biological activity of interferon and independent of initial ratings of depression.

Słowa klucze: HCV, interferon, depresja

Key words: HCV, interferon, depression

Wstęp

Interferon alfa stosowany w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus – HCV) powoduje liczne objawy neuropsychiatryczne: zaburzenia emocjonalne, uporczywe zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych oraz stany psychotyczne [1]. Objawy niepożądane powodują pogorszenie jakości życia leczonych pacjentów, są przyczyną zmniejszenia dawki interferonu lub przerwania leczenia. Połowa osób leczonych interferonem alfa wymaga konsultacji psychiatrycznych, a u 10–25% pacjentów wskazane jest podjęcie leczenia psychiatrycznego [2, 3, 4].

Objawy depresyjne, niespełniające kryteriów zaburzeń nastroju można stwierdzić u 20–50% pacjentów leczonych interferonem, natomiast depresyjne zaburzenia nastroju u 5–15% leczonych [1, 3, 4]. Badania prospektywne wykazują zazwyczaj większe rozpowszechnienie depresji niż badania retrospektywne oparte na raportach objawów niepożądanych z dokumentacji medycznej. Hosoda i wsp. [5] w oparciu o dokumentację medyczną ocenili rozpowszechnienie depresyjnych zaburzeń nastroju u leczonych interferonem z powodu zakażenia HCV na 2,2%. Monografia producenta interferonu, firmy Roche, ocenia rozpowszechnienie depresji na 4–28% na podstawie 6 badań klinicznych leku obejmujących łącznie 3 100 pacjentów [6]. Objawy depresyjne pojawiają się już w pierwszym tygodniu leczenia, osiągając największe rozpowszechnienie pomiędzy 1 a 3 miesiącem [4].

Patomechanizm powstawania zaburzeń nastroju indukowanych przez interferon nie jest dostatecznie wyjaśniony. Interferon alfa indukuje wydzielanie innych cytokin, takich, jak: interleukiny – IL-1, IL-2, IL-6, oraz czynnik martwicy nowotworu TNF- α . Cytokiny, a szczególnie IL-1 zwiększają wydzielanie hormonu korykotropowego CRH przez podwzgórze, co prowadzi do zwiększenia aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) [7]. IL-1 powoduje także zespół behawioralny nazywany „zachowaniem chorobowym” (ang. sickness behaviour). Polega on na zmniejszeniu aktywności, społecznym wycofaniu się, anhedonii, męczliwości, utracie apetytu i wagi. Zespół ten przypomina epizod depresyjny, występuje u większości osób leczonych interferonem i ustępuje po zakończeniu terapii [8, 7]. Interferon alfa obniża także poziom serotoniny w OUN. Jest to spowodowane zmniejszeniem osoczowego poziomu prekursora serotoniny – tryptofanu w wyniku indukcji 2,3 dioksygenazy indoloaminy – enzymu katalizującego przemianę tryptofanu w kynureninę. Zmniejszenie poziomu tryptofanu powoduje zmniejszenie syntezy serotoniny w CUN [9, 10]. Interferon ponadto wpływa bezpośrednio na wydzielanie hormonu tyreotropowego TRH, co może prowadzić do nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

Porównując grupę pacjentów, u których rozwinęła się depresja w trakcie leczenia interferonem, z grupą osób, u których się nie rozwinęła, Otsubo i wsp. stwierdzili statystycznie istotny związek pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a wartością neurotyczności ocenionej za pomocą kwestionariusza Eysencka [11], co sugeruje, że zaburzenia nastroju w trakcie leczenia dotyczą przede wszystkim osoby osobowościowo podatne na depresję związaną ze stresem.

Material i metody

Obserwacji poddano grupę 44 osób (mężczyźni $n = 27$, kobiety $n = 17$) chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, w wieku od 21 do 61 lat (mediana 45 lat), pozostających pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu, zakwalifikowanych do terapii przyczynowej (interferon pegylowany $\alpha 2a$ w dawce 180 mcg podawany podskórnie raz w tygodniu oraz rybawiryna w dawkach 800 mg – 1200 mg/dobę dostosowanych do wagi ciała).

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono przezskórną gruboigłową biopsję wątroby, bioptaty oceniane były przez jednego anatomopatologa według indeksu aktywności histologicznej Knodella (HAI), oznaczono ilościowo wiramię metodą reakcji polimerazy łańcuchowej (COBAS AMPLICOR HCV test, Roche) oraz genotyp HCV (INNO-LiPA; Innogenetics). Aktywność aminotransferaz oraz enzymów zaporowych w osoczu określano automatycznie przy użyciu aparatu Synchron CX (Beckman) przed rozpoczęciem leczenia i po 12 tygodniach terapii.

Wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia poddano badaniu psychiatrycznemu z wykorzystaniem następujących narzędzi: inwentarz depresji Becka [12], skala depresji Hamiltona [13], skala Montgomery-Åsberg MADRS [14], kwestionariusz neurotyzmu Eysencka [15] oraz kwestionariusz jakości życia SF-36 [16, 17]. Rozpoznanie postawiono zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10 za pomocą inwentarza objawów PSE (ang. Present State Examination) stanowiącego część Schematu Oceny Klinicznej w Neuropsychiatrii (ang. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry: SCAN wersja 2.0) [18, 19]. Nasilenie objawów kodowano w czterostopniowej konwencji badania PSE. Lista objawów pokrywała zakres zaburzeń lękowych z grupy F41 oraz depresji. Na podstawie oceny nasilenia objawów lękowych i depresyjnych według PSE oceniono ogólne nasilenie depresji i zaburzenia lękowego uogólnionego, dodając punktację objawów wymienionych w kryteriach klasyfikacji ICD-10 dla tych zaburzeń (skale kryterialne). Rozpoznanie ograniczono do depresji, ze względu na nakładanie się rozpoznania zaburzenia lękowego uogólnionego i depresji.

Ponownej oceny tej samej grupy osób dokonano po 12 tygodniach leczenia. Wykorzystano te same narzędzia do oceny psychiatrycznej, z wyjątkiem kwestionariusza Eysencka, wykonano badania biochemiczne, a u chorych zakażonych genotypem 1 wykonano ponowne ilościowe oznaczenie HCV-RNA.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica for Windows, wersja 7.1, stosując test nieparametryczny Wilcoxon dla zmiennych zależnych oraz współczynniki korelacji Spearmana. Rozpowszechnienie depresji przed i w trakcie leczenia porównano za pomocą testu χ^2 z poprawką Yatesa.

Wyniki

Zaburzenia depresyjne rozpoznano u 3 (6,8%) chorych przed rozpoczęciem leczenia i u 5 (11,4%) po 12 tygodniach terapii. Spośród 3 osób z rozpoznaniem depresji przed leczeniem zaburzenie utrzymało się u 2 osób, pozostałe 3 przypadki depresji pojawiły się w trakcie leczenia (tabela 1).

Tabela 1

Wartości punktowe uzyskane w skalach HDRS, MADRS i inwentarzu Becka u chorych z rozpoznaniem depresji (przed leczeniem/w trakcie leczenia)

	1 ¹	2 ²	3 ²	4	5	6
HDRS	20/8	29/36	17/17	14/25	15/20	2/22
MADRS	16/10	30/33	18/16	12/22	15/20	3/24
BDI	23/22	30/31	21/15	13/39	16/20	0/34

¹ depresja jedynie przed leczeniem

² depresja przed i w trakcie leczenia

Jedna z osób z wyjściowym rozpoznaniem depresji otrzymywała Chlorprothyxen w dawce 50 mg/noc, druga osoba, u której depresja pojawiła się w trakcie leczenia przeciwwirusowego, otrzymywała Mobemid w dawce 300 mg/dz. i Pernazinum. Pozostałe osoby nie były leczone lekami psychotropowymi. Sumaryczny wzrost rozpowszechnienia depresji w grupie badanych nie był statystycznie istotny ($\text{Chi}^2 = 0,14$, $p = 0,71$).

Zaobserwowano istotne statystycznie wzrosty punktacji we wszystkich stosowanych narzędziach oceny nasilenia objawów depresyjnych i lęku uogólnionego (tabela 2). Stwierdzono także pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36. Zmianę istotną statystycznie stwierdzono w skalach: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, witalność, funkcjonowanie społeczne (tabela 2).

Nasilenie objawów depresyjnych i lęku uogólnionego nie było zależne od parametrów biochemicznych (aminotransferaza asparaginowa ASPAT, aminotransferaza alaninowa ALAT, gammaglutamylotranspeptydaza GGTP) oraz wiremii, zależało natomiast od wyjściowej punktacji kwestionariusza neurotyzmu Eysencka, zarówno przed leczeniem, jak i po 12 tygodniach leczenia (tabela 3). Wzrost (zmiana) nasilenia objawów depresyjnych i lękowych nie był zależny od wyjściowych wartości parametrów biochemicznych, wiremii ani neurotyzmu. Pacjenci z depresją, rozpoznaną zarówno przed, jak i po leczeniu charakteryzowali się wartością neurotyzmu większą niż mediana (13–23).

Nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie związków pomiędzy stopniem zaawansowania włóknienia i stłuszczenia wątroby oraz genotypem HCV a nasileniem depresji. Obserwowane przez nas zaburzenia psychiczne nie były w czasie obserwacji powodem przerwania leczenia ani redukcji dawki interferonu.

Tabela 2

Wyniki badań w grupie 44 pacjentów przed leczeniem i po 12 tygodniach leczenia

	Jednostka	Wartość p*	Przed leczeniem mediana (min, maks)	Po leczeniu mediana (min, maks)	
AlAt	IU/l		71 (22, 189)	37,5 (17, 243)	
AspAt	IU/l	< 0,001	78 (23, 269)	35,5 (10, 297)	
GGTP	IU/l	0,001	52 (11, 329)	31 (12, 238)	
HCV-RNA	tys. kopii/ml	< 0,001	1150 (22, 4810)	<0,6 (<0,1, 1220)	
Skala Depresji Becka	Liczba punktów	0,03	8 (0, 30)	10,5 (0, 39)	
Skala Hamiltona		< 0,001	6 (1, 39)	11,5 (1, 36)	
Skala MADRS		< 0,001	4 (0, 30)	10 (2, 33)	
SF-36		Funkcjonowanie fizyczne	0,001	58 (37, 67)	42 (7, 67)
		Role fizyczne	0,13	44 (0, 50)	12,5 (0, 50)
		Ból somatyczny	0,09	60 (18, 83)	43 (10, 70)
		Ogólne zdrowie	0,02	36 (8, 70)	32 (16, 56)
		Witalność	0,02	54 (21, 75)	37,5 (0, 75)
		Funkcjonowanie społeczne	0,03	70 (30, 80)	50 (10, 80)
		Role emocjonalne	0,54	50 (0, 50)	33 (0, 50)
		Zdrowie psychiczne	0,16	60 (10, 83)	50 (17, 77)
Depresja PSE		0,001	3 (0, 16)	7 (0, 36)	
Lęk uogólniony PSE		0,002	6 (0, 6)	9 (0, 38)	
Neurotyzm				11 (0, 23)	

p* – test Wilcozona dla zmiennych zależnych

Omówienie wyników

Według wielu publikacji zaburzenia neuropsychiatryczne występują częściej wśród chorych zakażonych HCV niż w populacji ogólnej [1, 5, 11]. W Polsce zarówno skala występowania zaburzeń depresyjnych w populacji ogólnej, jak i u osób zakażonych HCV jest nieznana. Główna trudność w badaniu rozpowszechnienia depresji wynika z konieczności stosowania narzędzi przeznaczonych dla klinicystów (SCAN, SCID, Mini). Kwestionariusze samooceny są w tym zastosowaniu przydatne w ograniczonym zakresie.

W czasie obserwacji leczenie interferonem miało wpływ na zwiększenie częstości i nasilenia depresji. Stopień nasilenia objawów depresyjnych i lęku uogólnionego był w sposób bardziej swoisty odzwierciedlany w wynikach skal badania obiektywnego (wg oceny lekarza), w mniejszym stopniu natomiast w wynikach kwestionariusza samooceny – Inwentarza Depresji Becka. Świadczyć to może o dyssymulacji i sugeruje ostrożność w ocenie nasilenia depresji za pomocą tego narzędzia w tej grupie chorych.

Depresja występuje zwłaszcza u osób z wysokimi wartościami neurotyzmu (związanego z podatnością na depresję i zaburzenia lękowe) pod wpływem stresujących zdarzeń życiowych. Jej częstość i nasilenie zwiększa się wraz z wagą zdarzenia życiowego [12, 20, 21]. Początkowe nasilenie objawów depresyjnych u osób badanych korelowało wysoko z poziomem neurotyzmu. Fakt ten można interpretować dwojako: (1) stres związany ze świadomością choroby i jej konsekwencji powoduje wystąpienie objawów depresyjnych u osób podatnych, oraz (2) HCV zwiększa podatność na depresję poprzez wpływ na OUN, co w połączeniu ze stresem powoduje wystąpienie objawów depresyjnych. Zwiększenie podatności może wynikać z replikacji HCV w komórkach OUN. Dowodów na poparcie hipotezy o możliwej replikacji HCV w komórkach OUN dostarczyły m.in. wyniki prac Radkowskiego i wsp. oraz Fortona i wsp. Autorzy ci wykazali obecność sekwencji HCV w tkance mózgowej pobranej autopsyjnie od pacjentów zakażonych HCV [22, 23]. Konsekwencje replikacji HCV w komórkach OUN zwykle nie są tak poważne, jak w zakażeniu HIV, nie dochodzi tutaj do progresywnego niszczenia neuronów i rozwoju postępującego ośpienia. Stwierdzono jednak, że u podłoża zaburzeń funkcji poznawczych w zakażeniu HCV leży, podobnie jak w zakażeniu HIV, upośledzenie metabolizmu w obrębie jąder podstawy i istoty białej. W spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) wykazano w tych strukturach podwyższenie wskaźnika cholina/kreatyna [24].

Korelacja pomiędzy początkową wartością wiremii a wartością neurotyzmu nie jest statystycznie istotna, co nie wyklucza uzyskania takiej istotności po zwiększeniu liczebności badanej grupy. Wskazane byłoby także porównanie wartości neurotyzmu u pacjentów zakażonych HCV a dobraną grupą kontrolną osób zdrowych. Być może podwyższenie wartości neurotyzmu zależy nie tyle od wartości wiremii, ile od faktu replikacji HCV.

Leczenie interferonem i rybawiryną powoduje wzrost nasilenia objawów depresyjnych u większości pacjentów. Wzrost ten nie zależy od wartości neurotyzmu. Oznacza to, że wzrost nasilenia objawów depresyjnych nie jest zależny od stresu psychicznego związanego z leczeniem, a wynika raczej z biologicznego działania interferonu na OUN. Wzrost wartości nasilenia depresji zależy od biologicznego wpływu interferonu dodaje się do wcześniejszych wartości nasilenia depresji wynikających z czynników psychogennych. Wyniki badania częściowo jedynie potwierdzają doniesienie Otsuby i wsp. [11] o dodatkowej zależności nasilenia objawów depresyjnych i wartości neurotyczności. Korelacje pomiędzy tymi zmiennymi są rzeczywiście względnie wysokie w trakcie leczenia, lecz niższe niż przed leczeniem (tab. 3).

Pacjenci wypełniając kwestionariusz jakości życia SF-36 podkreślali w większym stopniu pogorszenie stanu zdrowia fizycznego niż psychicznego. Raportowane pogorszenie dotyczyło przede wszystkim funkcjonowania fizycznego, ogólnego zdrowia, witalności i funkcjonowania społecznego. Zmiana oceny w zakresie ról emocjonalnych i zdrowia psychicznego nie była statystycznie istotna.

Stwierdzony w naszym badaniu odsetek osób z zaburzeniami depresyjnymi (6,8%/11,4%) może być zaniżony. W trakcie badania spotykaliśmy się z niechęcią ze strony pacjentów i odmową wzięcia udziału w badaniu. Niechętną postawę często demonstrowali chorzy podejrzewani przez nas o zaburzenia depresyjne. Dlatego badanie wymaga powtórzenia na innej grupie leczonych.

Tabela 3

Współczynniki korelacji pomiędzy wartościami nasilenia depresji, lęku uogólnionego i neurotyzmu a parametrami biochemicznymi

Przed leczeniem	Beck	MADRS	HAMD	PSE depresja	PSE lęk	Neurotyzm
HCV	0,23 (0,14)	-0,05 (0,73)	0,16 (0,31)	0,09 (0,60)	0,10 (0,60)	0,23 (0,18)
ASPAT	0,05 (0,75)	0,01 (0,95)	-0,08 (0,60)	0,00 (1,00)	-0,26 (0,14)	-0,07 (0,68)
ALAT	0,02 (0,91)	0,10 (0,55)	-0,08 (0,60)	0,03 (0,86)	-0,29 (0,11)	-0,05 (0,76)
GGTP	-0,25 (0,11)	-0,07 (0,65)	-0,22 (0,16)	-0,17 (0,36)	-0,32 (0,07)	-0,29 (0,09)
Neurotyzm	0,84 ¹	0,71 ¹	0,79 ¹	0,83 ¹	0,82 ¹	
Po leczeniu						
HCV ²	-0,16 (0,32)	-0,09 (0,60)	-0,10 (0,55)	-0,12 (0,45)	-0,09 (0,57)	
ASPAT ²	0,09 (0,56)	0,06 (0,71)	0,03 (0,84)	0,06 (0,73)	0,01 (0,97)	
ALAT ²	0,01 (0,94)	0,07 (0,68)	0,06 (0,71)	0,10 (0,53)	-0,02 (0,92)	
GGTP ²	-0,09 (0,57)	0,03 (0,86)	-0,03 (0,84)	0,02 (0,93)	-0,10 (0,53)	
Neurotyzm	0,63 ¹	0,64 ¹	0,74 ¹	0,80 ¹	0,75 ¹	
Wzrost (różnica) nasilenia depresji i lęku						
HCV ³	0,03 (0,83)	0,09 (0,58)	-0,23 (0,15)	0,26 (0,15)	0,20 (0,29)	
ASPAT ³	-0,11 (0,47)	-0,03 (0,86)	0,03 (0,86)	0,07 (0,70)	0,07 (0,70)	
ALAT ³	-0,05 (0,77)	-0,17 (0,31)	-0,02 (0,91)	0,08 (0,66)	0,11 (0,53)	
GGTP ³	-0,15 (0,33)	-0,10 (0,54)	-0,07 (0,67)	-0,13 (0,48)	-0,14 (0,47)	
Neurotyzm	-0,32 (0,07)	0,02 (0,91)	-0,08 (0,66)	0,10 (0,61)	0,13 (0,51)	

¹ p < 0,001

² wartości po 12 tygodniach leczenia

³ wartości przed leczeniem

Wnioski

1. Nie wykazano zależności pomiędzy wartością początkową objawów depresyjnych oraz wartością neurotyzmu a wzrostem nasilenia objawów depresyjnych.
2. Nie wykazano zależności pomiędzy wartością parametrów biochemicznych (ASPAT, ALAT, GGTP), wirerii, stopniem zaawansowania włóknienia i stłuszczenia wątroby, genotypem HCV a nasileniem objawów depresyjnych i lęku uogólnionego.

Депрессивные синдромы во время лечения интерфероном альфа по-поводу заражения HCV. Предварительное сообщение

Содержание

Введение. Интерферон альфа, применяемый при вирусном гепатите типа С (HCV), приводит к появлению многочисленных нейропсихиатрических симптомов, таким как

эмоциональные нарушения, хроническая усталость, нарушениям мнестических функций, а также и психотическим состояниям. Они наслаиваются на эмоциональные состояния и нарушения мнестических функций: связанных с хроническим вирусным гепатитом.

Задание. Проведение оценки распространения депрессии и утяжеления депрессивных симптомов у пациентов, леченных интерфероном альфа по поводу вирусного гепатита.

Метод. Проведена обсервация 44 человек (27 мужчин и 17 женщин), больных хроническим вирусным гепатитом типа С, в возрасте с 21 до 61 годов (средний возраст 45 лет), причинно леченных пегелированным интерфероном альфа 2а и рибавирином. У всех пациентов, перед началом лечения, проведена чрезкожная тостоигловая биопсия печени и использован глоссарий Эйзенка, шкала невротизма. Перед лечением и после 12 недель лечения количественным методом определена вирусемия, генотип НСУ, активность аминотрансфераз, утяжеление депрессии, с использованием инвентаря депрессии Бекка, шкалы депрессии Гамильтона (ШДГ) шкалы депрессии Монтомери Осберг (ШДМО). Кроме того, оценено качество жизни при помощи глоссария SF-36. Диагнозы депрессии поставлены при использовании инвентаря симптомов PSE (Present State Examination) по классификации ICD-10.

Результаты. Депрессивные нарушения найдены у 3 (6,8%) больных перед началом лечения и у 5 (11,4%) после 12 недель терапии. Отмечен статистически существенный рост утяжеления депрессивных симптомов (в среднем: ШДГ – 6/11,5, ШДМО – 4/10, BDI – 8/10,5). Кроме того, отмечено ухудшение качества жизни, по глоссарию SF-36 в шкалах функционирования как физического, так и общего состояния здоровья, витальности, социальной активности. Утяжеление депрессивных симптомов не зависало от биохимических параметров (AS PAT, AI AT, GGTP), степени фибринолиза и ожирения печени, генотипа НСУ, а также вирусемии, но зависело от исходной пунктации глоссария невротизма Эйзенка. Утяжеление депрессивных симптомов не зависело от исходных показателей биохимических параметров: вирусемии и невротизма.

Выводы. Лечение интерфероном увеличивает усиление симптомов депрессии, что, по-видимому, истекает из биологического действия интерферона и не зависит от начальных показателей утяжеления депрессивных симптомов.

Depressionssymptome bei der Behandlung mit Alpha - Interferon wegen Infektion mit HCV - Leitmeldung

Zusammenfassung

Einleitung. Das Alpha - Interferon wird bei der Infektion mit dem Virus der Hepatitis vom Typ C (HCV) benutzt und verursacht zahlreiche neuropsychiatrische Symptome: Emotionsstörungen, hartnäckige Ermüdung, Störungen der kognitiven Funktionen und psychotische Zustände. Sie überlagern andere emotionellen Störungen und Benachteiligung der kognitiven Funktionen, die mit der chronischen Infektion mit HCV verbunden ist.

Ziel. Die Beurteilung der Verbreitung der Depression und Intensität der Depressionssymptome bei de Patienten, die mit dem Alpha - Interferon wegen HCV behandelt wurden.

Methoden. An der Studie nahmen 44 Personen teil (27 Männer und 17 Frauen) im Alter von 21 bis 45 Jahren (Durchschnitt 45 Jahre), die an chronische Hepatitis C - Infektion krank waren. Sie wurden mit Alpha 2a pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt. Bei allen Personen wurde vor der Behandlung eine subkutane Leberbiopsie durchgeführt und der Fragebogen für Neurotizismus von Eysenck angewandt. Vor der Behandlung und nach 12 Wochen Behandlung wurden quantitativ die Virämie, HCV - Genotyp, Aktivität der Aminotransferasen, Intensität der Depression mit der Anwendung des Depressioninventars von Beck, Depressionsskala von Hamilton (HDRS) und Depressionsskala von Montgomery Asberg (MADRS) bestimmt. Man beurteilte die Lebensqualität mit Hilfe des Fragebogens SF - 36. Die Diagnosen Depression wurden unter Anwendung des Inventars der Symptomen PSE (Present State Examination) nach den ICD - Kriterien gestellt.

Ergebnisse. Die Depressionsstörungen wurden bei 3 (6,8%) der Kranken vor dem Beginn der Behandlung und bei 5 (11,4%) nach 12 Wochen Therapie diagnostiziert. Man beobachtete eine statistisch signifikante Steigerung der Intensität der Depressionssymptome (Median: HDRS 6/11,5;

MADRS 4/10; BDI 8/10,5). Es wurde festgestellt, dass sich die Lebensqualität, gemessen mit dem SF-Fragebogen, in den Skalen verschlechterte: physikalisches Funktionieren, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsweise. Die Intensität der Depressionssymptome war von den biochemischen Parametern (ASPAT, ALAT, GGTP), Grad der Fibrösität und Leberverfettung, HCV - Genotyp und Virämie nicht abhängig, sie hing dagegen von den Items des Fragebogen von Eysenck ab.

Schlussfolgerungen. Die Behandlung mit Interferon steigert die Intensität der Depressionssymptome. Diese Steigerung geht wahrscheinlich aus den biologischen Auswirkungen von Interferon hervor und ist unabhängig von anfänglichen Werten der Intensität der Depressionssymptome.

Les symptômes dépressifs durant la thérapie de l'interferon à cause de l'infection d'HCV – rapport préliminaire

Résumé

Introduction. L'interferon alpha, appliqué dans l'hépatite du type C (HCV), cause plusieurs symptômes neuropsychiatriques tels que : troubles émotifs, fatigue chronique, troubles cognitifs, états psychotiques. Ces symptômes se combinent avec les troubles émotifs et cognitifs causés par l'hépatite du type C (HCV).

Objectifs. Analyser la fréquence de la dépression et l'intensité ses symptômes dépressifs chez les patients suivant la thérapie de l'interferon alpha à cause de l'infection d'HCV.

Méthodes. On observe le groupe de 44 patients (27 hommes, 17 femmes) souffrant de l'hépatite du type C, âgés de 21–61 ans (moyenne de l'âge–45 ans), suivant la thérapie de l'interferon alpha 2a et de ribavirine. Chez tous les patients on a fait la biopsie de la foie avant la thérapie de l'interferon. Ils ont été examinés aussi avec le questionnaire de la névrose d'Eysenck. Avant la thérapie et après 12 semaines d'elle on a analysé : génotype HCV, activité des aminotransférases, intensité de la dépression (avec Beck Depression Inventory, Hamilton Depressive Rating Scale-HDRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS et SF-36 questionnaire). Le diagnostic de la dépression base sur : questionnaire PSE (Present State Examination) d'après la classification ICD-10.

Résultats. On note les troubles dépressifs chez 3 patients (6,8%) avant la thérapie et chez 5 patients (11,4%) après 12 semaines de cette thérapie. On observe l'augmentation de l'intensité des symptômes dépressifs (médianes : HDRS 6/11,5; MADRS 4/10; BDI 8/10,5). On constate aussi la diminution de la qualité de vie analysée avec le questionnaire SF-36 dans les échelles suivantes : fonctionnement physique, santé en général, vitalité, fonctionnement social. L'intensité des symptômes dépressifs ne dépend pas des paramètres biochimiques (ASPAT, ALAT, GGTP), de l'avancement de l'hépatite, du génotype HCV, et elle dépend du niveau de la névrose mesuré par le questionnaire d'Eysenck. L'accroît d'intensité des symptômes dépressifs ne dépend pas de paramètres biochimiques initiaux, ni du niveau initial de la névrose.

Conclusions. La thérapie de l'interferon augmente l'intensité des symptômes dépressifs. Cela résulte probablement de l'activité biochimique de l'interferon et cet effet est indépendant des paramètres initiaux d'intensité des symptômes dépressifs.

Piśmiennictwo

1. Dieprink E, Willenbring M, Ho SB. *Neuropsychiatric Symptoms Associated With Hepatitis C and Interferon Alpha: A Review.* Am. J. Psychiatry. 2000; 157: 867–876.
2. Maddock C, Baita A, Orru MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, Farci MG, Carpinello B, Pariante CM. *Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms.* J. Psychopharmacol. 2004; 18: 41–46.
3. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. *Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management.* CNS Drugs 2005; 19: 105–123.
4. Debieu C, De Chouly De Lenclave MB, Foutrein P, Bailly D. *Alpha-interferon and mental disorders.* Encephale. 2001; 27: 308–317.

5. Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. *Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2000; 54: 565–572.
6. Roche Polska Sp. Z o.o., 2005. *Pegasys – charakterystyka produktu*, str. 12.
7. Wichers M, Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5: 375–388.
8. Dantzer R. *Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity*. Eur. J. Pharmacol. 2004; 500: 399–411.
9. Wichers MC, Maes M. *The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression*. J. Psychiatry Neurosci. 2004; 29: 11–17.
10. Capuron L, Neurauder G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH. *Interferon-alpha-induced changes in tryptofan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 906–914.
11. Otsubo T, Miyaoka H, Kamijima K, Onuki M, Ishii M, Mitamura K. *Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients—a prospective study*. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 1997; 99: 101–127.
12. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1961; 4: 561–71.
13. Hamilton M. *A rating scale for depression*. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1960; 23: 56–62.
14. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Brit. J. Psychiatr. 1979; 134: 382–389.
15. Brzozowski P, Drwal R. *Kwestionariusz Osobowości Eysencka*. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego. Warszawa 1995.
16. Ware JE Jr, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med. Care. 1992; 30: 473–483.
17. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*. BMJ. 1992; 305: 160–164.
18. *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, Version 2.0*. Manual, World Health Organisation. Division of Mental Health. Geneva 1994.
19. *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, Version 2.0. Glossary*, World Health Organisation. Division of Mental Health, Geneva 1994.
20. Ormel J, Rosmalen J, Farmer A. *Neuroticism: a non-informative marker of vulnerability to psychopathology*. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2004; 39: 906–912.
21. Kendler K, Juhn J, Prescott CA. *The Interrelationship of Neuroticism, Sex, and Stressful Life Events in the Prediction of Episodes of Major Depression*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 631–636.
22. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N et al. *Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants*. J. Virol. 2004; 78: 5170–5183.
23. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M et al. *Search for hepatitis C virus negative strand RNA sequences in the central nervous system: evidence of replication*. J. Virol. 2002; 76: 600–608.
24. Kramer L, Bauer E, Funk G et al. *Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection*. J. Hepatology 2002; 37: 349–354.

Otrzymano: 29.07.2005

Zrecenzowano: 20.10.2005

Przyjęto do druku: 1.03.2006

Adres: Krzysztof Małyszczak

Katedra i Klinika Psychiatrii

Akademii Medycznej we Wrocławiu

50-367 Wrocław, ul. Pasteura 10