

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/232106073>

Depressive disorders in the course of treatment of chronic viral hepatitis with interferon alpha

Article in *Postepy Psychiatrii i Neurologii* · June 2005

CITATIONS

0

READS

236

3 authors, including:



Dominik Strzelecki

Medical University of Łódź, Poland

71 PUBLICATIONS 196 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Pawełczyk Tomasz

Medical University of Łódź

125 PUBLICATIONS 527 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Glycine add-on open-label study in schizophrenia [View project](#)



Medical students - career [View project](#)



Zaburzenia depresyjne w przebiegu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby interferonem α

Depressive disorders in the course of treatment of chronic viral hepatitis with interferon α

DOMINIK STRZELECKI, TOMASZ PAWEŁCZYK, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. W artykule przedstawiono problematykę związaną z epidemiologią przewlekłego zapalenia wątroby typu C i neuropsychiatrycznymi powikłaniami jego leczenia za pomocą interferonu α i rybawiryny.

Przegląd. Szczególną uwagę poświęcono zaburzeniom nastroju, ze względu na ich szerokie rozpowszechnienie i znaczenie kliniczne. Objawy psychopatologiczne stanowią jedne z najistotniejszych i najczęstszych powikłań towarzyszących leczeniu hepatitis C, ich obecność wymusza ograniczenie dawek interferonu, a nawet zaprzestania terapii przeciwwirusowej. Przedstawiono weryfikowane obecnie hipotezy tłumaczące niekorzystny wpływ interferonu na ośrodkowy układ nerwowy i w konsekwencji pojawienie się objawów ze spektrum afektywnego.

Wnioski. Zaproponowano również strategie terapeutyczne poprawiające jakość życia chorych i zwiększające szansę ukończenia leczenia interferonem.

SUMMARY

Objective. This article reviews the epidemiology of chronic type C hepatitis and the neuropsychiatric complications of its treatment with Interferon α and Ribavirin.

Review. Special attention is paid to mood disorders because of their considerable prevalence and clinical significance. Psychopathological symptoms are one of the most important and most frequent complications of treatment of hepatitis C and their presence forces the reduction of interferon doses or even withdrawal of antiviral treatment altogether. The currently tested hypotheses explaining the adverse effect of interferon on the CNS and the emergence of affective spectrum symptoms are presented.

Conclusions. Therapeutic strategies for the improvement of quality of life in patients and the chances of completion of interferon treatment are suggested.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu C / interferon / zaburzenia depresyjne

Key words: type C viral hepatitis / interferon / depressive disorders

EPIDEMIOLOGIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY C

WHO szacuje, że na świecie ok. 170–200 milionów osób jest zakażonych HCV (wirus zapalenia wątroby typu C), co stanowi ok. 3% światowej populacji i jest wartością pięciokrotnie przewyższającą rozpowszechnienie wirusa HIV-1. Rocznie notuje się ok. 3–4 miliony nowych zakażeń [1]. Do regionów świata o największym rozpowszechnieniu HCV (> 10% ludności) należą: Afryka i kraje położone na południowo-wschodnim brzegu Morza Śródziemnego, Azja południowo-wschodnia i kraje położone na zachodnim brzegu Pacyfiku [2]. Polska należy do krajów o względnie niskim rozpowszechnieniu infekcji HCV. PZH szacuje liczbę zakażonych na ok. 500 tysięcy (1,4% populacji) [3]. W krajach UE (poza Francją) wskaźnik ten jest niższy o połowę. W latach 1997–2003 zanotowano w Polsce spadek zapadalności na ostre wirusowe zapalenie wątroby (wzw) ogółem, co

jednak nie dotyczy wzw wywołanych przez HCV. W tym przypadku zanotowano wzrost liczby zachorowań zarówno w liczbach bezwzględnych, jak i biorąc pod uwagę procentowy udział wzw C w ogólnej liczbie zanotowanych przypadków wzw [4].

LECZENIE ZAKAŻENIA HCV

W ciągu ostatniego dziesięciolecia doszło do znacznych postępów w leczeniu infekcji HCV. Stało się to za sprawą zastosowania terapii kombinowanej interferonem alfa (IFN- α) i rybawiryną. W ostatnich kilku latach wprowadzono peg-interferony, co dodatkowo zwiększyło efektywność leczenia.

Interferony są glikoproteinami wytwarzanymi przez limfocyty, fibroblasty i inne komórki biorące udział w odpowiedzi immunologicznej. Istnieje kilka odmian IFN: alfa, beta i gamma. W terapii zakażenia HCV

wykorzystuje się interferon alfa uzyskiwany metodami inżynierii genetycznej. IFN- α działa stymulująco na układ immunologiczny poprzez ingerencję w procesy różnicowania się komórek. Ponadto, zwiększa aktywność fagocytarną makrofagów, wzmacnia swoiste działanie cytotoksyczne limfocytów, działa przeciwnowotworowo poprzez hamowanie angiogenezy i blokowanie syntezy białek. Do niedawna IFN- α stosowano w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C podskórnie w dawce 3 MU (miliony jednostek) 3 razy w tygodniu, co wiązało się z częstym występowaniem objawów niepożądanych. Zaobserwowano, że połączenie IFN z glikolem polietylenowym (*polyethylene glycol* – peg) prowadzi do zwiększenia średnicy cząsteczki i wydłużenia okresu półtrwania leku w organizmie. W ten sposób powstały peg-interferony (in. pegylowane interferony), których stosowanie wiąże się z większą skutecznością przeciwwirusową i lepszą tolerancją. Istotną cechą peg-IFN jest możliwość ich podawania raz w tygodniu.

Terapia IFN- α (monoterapia) prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (*sustained virologic response* – SVR) jedynie u 5–10% pacjentów. SVR jest definiowana jako niewystępowanie genomu wirusa we krwi pacjenta w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Po uzyskaniu SVR rokowanie jest znacznie lepsze: u 90% pacjentów nie wykrywa się HCV ani nie obserwuje żadnych cech uszkodzenia miększego wątrobowego w okresie kolejnych 5 lat [5]. Terapia łączona IFN- α z rybawiryną daje szansę na uzyskanie SVR u ok. 50% chorych [6, 7], natomiast stosując pegylowany interferon 2 alfa z rybawiryną przez 48 tygodni uzyskuje się SVR u ok. 60% pacjentów [6, 7, 8]. Aby można było uzyskać powyższe wskaźniki skuteczności wymagane jest, aby leczenie było długotrwałe: rok w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 HCV, a 6 miesięcy dla innych genotypów [9]. U pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi na pierwsze leczenie, zalecane jest powtórzenie terapii z wykorzystaniem wyższych dawek leków [10].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE LECZENIA

Współcześnie stosowane leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C jest obciążone występowaniem licznych objawów niepożądanych, które powodują przerwanie leczenia u 10–14% pacjentów. Wśród najczęściej występujących (>30% leczonych) należy wymienić objawy rzekomogrypowe występujące u prawie wszystkich chorych, zaburzenia hematologiczne (hemoliza i niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość), objawy neurologiczne, jak: parestezje, zaburzenia orientacji, afazja, ślepotą korową, majaczenie oraz zaburzenia pozapiramidowe z występowaniem zaburzeń równowagi i akatyzi [11] i napady drgawkowe (1,3%) [12]. Wśród innych objawów niepożądanych można wymienić: bóle głowy, męczliwość, bóle mięśniowe i nudności [10, 13].

NEUROPSYCHIATRYCZNE OBJAWY NIEPOŻĄDANE

U pacjentów leczonych interferonem zaburzenia psychiczne pojawiają się bardzo często. Począwszy od słabo nasilonych i sprecyzowanych stanów zmęczenia, pogorszenia koncentracji, uwagi i pamięci, mogą być to pełnoobjawowe epizody depresji, manii, zaburzenia lękowe, psychozy o obrazie paranoidalnym czy zaburzenia świadomości [14, 15]. Z wymienionych powodów zaleca się, aby stan psychiczny chorych był oceniany przed włączeniem leczenia przeciwwirusowego oraz monitorowany przez cały okres farmakoterapii [10]. Wystąpienie powyższych objawów czy zespołów psychopatologicznych może wiązać się z predyspozycją pacjenta do wystąpienia konkretnego typu zaburzenia, być czynnikiem precypitującym wystąpienie pierwszego epizodu lub nawrotu choroby psychicznej (np. zaburzeń depresyjnych nawracających, faz choroby afektywnej dwubiegunowej).

Zdaniem Renaulta objawy neuropsychiatryczne należą do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia IFN- α [16]. Szacuje się, iż w okresie terapii interferonem α 90% objawów niepożądanych pojawia się podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, z czego 60% podczas pierwszego miesiąca, 40% w ciągu początkowych 2 tygodni, a 20% już po tygodniu kuracji [17].

Częstość występowania zaburzeń nastroju w przebiegu leczenia interferonem waha się od 3% do 57%, przy czym w większości badań odsetek ten zawierał się w przedziale 10–40%. W badaniach prospektywnych stwierdzono zaburzenia depresyjne u 22–37,3% pacjentów leczonych interferonem z powodu przewlekłego wzv [18, 19]. Duże różnice w obserwowanej częstości występowania zaburzeń nastroju w przebiegu leczenia IFN- α mogą wynikać m.in. z zastosowania metod badawczych charakteryzujących się różną wiarygodnością, przy czym, jeśli stosowano narzędzia trafne i rzetelne (jak np. skala depresji Hamiltona), obserwowane odsetki zaburzeń nastroju były wyższe. Z drugiej strony, obserwowane grupy pacjentów mogły być niejednorodne, rozpoznane depresje mogły mieć różnorodne uwarunkowania (polekowe, psychologiczne, związane z przebiegiem wzv). Warto podkreślić fakt występowania w trakcie leczenia interferonem przypadków ciężkiej depresji łącznie z myślami i tendencjami samobójczymi oraz dokonanymi samobójstwami [20, 21].

Młodzi pacjenci lepiej tolerują interferon, dodatkowo odsetek korzystnych odpowiedzi na terapię w tej grupie wiekowej jest wyższy. W porównaniu do pacjentów starszych, potrzebują oni niższych dawek IFN, by uzyskać ten sam efekt terapeutyczny, co dodatkowo wpływa na zmniejszenie liczby objawów niepożądanych [22]. Wiadomo również, iż ich nasilenie rośnie wraz ze wzrostem dawki IFN [23]. U większości pacjentów objawy niepożądane wycofują się po ok. 14–21 dniach od zakończenia terapii interferonem [24], choć niektóre z objawów mogą utrzymywać się nawet

3 lata [25]. Do grupy symptomów, które mogą utrzymywać się przewlekłe, należy uczucie niepełnej wydolności pamięci, gorsza koncentracja i zmęczenie. Podejrzewa się, że wymienione objawy wynikają z toksycznego działania cytokiny na neurony płatów czołowych [26]. Wśród zaburzeń poznawczych najczęściej obserwuje się:

- (a) trudności w koncentracji,
- (b) obniżoną trwałość uwagi,
- (c) upośledzenie pamięci słownej,
- (d) spowolnienie reakcji na bodźce,
- (e) zaburzenia analizy wzrokowo-przestrzennej,
- (f) persewacje motoryczne,
- (g) upośledzenie powtarzania cyfr wspak,
- (h) upośledzenie myślenia werbalno-logicznego [27, 28, 29, 30].

Niektóre z nich (b) i (d) obserwowano nawet po podaniu pojedynczej dawki IFN- α zdrowym ochotnikom [31]. Pacjenci leczeni IFN- α z powodu choroby nowotworowej (m.in. czerniak złośliwy) charakteryzowali się wyższym odsetkiem występowania zaburzeń poznawczych pod postacią spowolnienia tempa procesów mnestycznych, upośledzenia zdolności wykonawczych i pamięci werbalnej w porównaniu z grupą pacjentów z tym samym rozpoznaniem i zaawansowaniem choroby, jednak nieleczonych IFN- α [32]. Nie ma pewności czy po zaprzestaniu terapii interferonem wymienione wyżej zaburzenia ustępują całkowicie. Większość badaczy obserwowała wycofywanie się zaburzeń poznawczych w 2–3 tygodnie po zaprzestaniu terapii IFN- α , podobnie jak w przypadku objawów depresyjnych [26].

Wśród innych symptomów związanych z terapią IFN- α wymienia się męczliwość (ok. 90% pacjentów), zaburzenia snu pod postacią trudności w zasypianiu i spłycenia snu (ok. 40%), oraz drażliwość (do 35%) i chwiejność nastroju (10%) [5, 33, 34, 35]. Istnieją w literaturze kazuistyczne opisy zespołów maniakałnych, zaburzeń psychotycznych, a także lękowych (np. zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, fobie izolowane).

NASILENIE USZKODZENIA WĄTROBY, JAKOŚĆ ŻYCIA CHOROGE A CIĘŻKOŚĆ OBJAWÓW DEPRESYJNYCH

Jak wynika z nielicznych jeszcze badań w tym zakresie, nasilenie objawów depresyjnych nie ma związku z ciężkością infekcji mierzoną skalami histopatologicznymi, czy jakimkolwiek innym wskaźnikiem laboratoryjnym, bądź objawem [36]. Nasilenie uczucia zmęczenia koreluje zaś z ciężkością objawów depresyjnych. Obecność depresji powoduje pogorszenie stanu somatycznego pacjenta, jego funkcjonowania, w znacznym stopniu obniżając jakość życia [37]. Pacjenci z zaburzeniami afektywnymi istotnie częściej relacjonują dolegliwości somatyczne (żołądkowo-jelitowe, bólowe i inne), w stosunku do grupy chorych z wzw C bez objawów depresyjnych. Ustępowanie objawów psychopatologicznych powoduje poprawę ogólnego funkcyj-

nowania i zmniejszenie nasilenia dolegliwości somatycznych. Nabiera to wyjątkowego znaczenia dla tych pacjentów, u których leczenie przeciwwirusowe nie przynosi zamierzonych rezultatów [38]. Podobne wnioski płyną z badań dotyczących innych chorób przewlekłych. Po 12-miesięcznej obserwacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca okazało się, iż na poziom funkcjonowania chorych bardzo istotny wpływ miała obecność objawów afektywnych w momencie rozpoczęcia badania. Natomiast nie wpływała nań ilość zwężonych naczyń wieńcowych [39]. W przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), występującej u części chorych wraz z depresją, leczenie nortryptyliną spowodowało poprawę ogólnego funkcjonowania, samopoczucia psychicznego i fizycznego, także w zakresie objawów pneumonologicznych [40]. Wskazuje to na konieczność uwzględniania stanu psychicznego w stadium planowania i realizacji strategii terapeutycznej.

Zaburzenia psychiczne w chwili obecnej stanowią jedno z istotniejszych przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. Wśród bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia peg-interferonem wymienia się występowanie u pacjenta w okresie rozpoczęcia leczenia lub w przeszłości zaburzeń psychotycznych, a także ciężkiej depresji [13]. Dotychczas przeprowadzono jedno badanie mające określić możliwość stosowania interferonu u osób z wcześniejszą diagnozą zaburzenia psychicznego. Projekt objął 31 pacjentów z wcześniejszą diagnozą zaburzeń depresyjnych, choroby afektywnej dwubiegunowej lub schizofrenii. Podczas terapii IFN kontynuowano ich dotychczasowe leczenie psychotropowe. Wyniki tego badania są niezwykle optymistyczne, autorzy postulują, iż ścisła współpraca między psychiatrą a hepatologiem pozwala na rozpoczęcie, kontynuowanie i zakończenie całego cyklu terapeutycznego u znakomitej większości pacjentów (w opisanym przypadku u 94% chorych). W badaniu tym nie zaobserwowano istotnego zaostrzenia objawów psychopatologicznych, a przyczyny psychiatryczne nie były powodem przerwania podawania IFN u żadnego z chorych [41]. Wyniki badania, jakkolwiek bardzo zachęcające, wymagają potwierdzenia w badaniach liczniejszych grup pacjentów.

KIEDY OBJAWY PSYCHOPATOLOGICZNE DETERMINUJĄ ZAKOŃCZENIE LECZENIA INTERFERONEM?

O przerwaniu terapii interferonem, a w lżejszych przypadkach o zmniejszeniu dawki cytokiny, należy myśleć w sytuacji, gdy wystąpią ciężkie i/lub zagrażające życiu powikłania, tj. ciężka depresja, szczególnie z myślami i tendencjami samobójczymi, podjęcie przez pacjenta próby suicydalnej, epizod maniakałny, zespół paranooidalny, zaburzenia jakościowe świadomości. Przerwanie terapii IFN zazwyczaj powoduje samoczynne ustąpienie objawów psychopatologicznych (zwykle w okresie do 2–3 tygodni).

W terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C stosuje się relatywnie niskie dawki interferonu, natomiast w chorobach nowotworowych i stwardnieniu zanikowym bocznym dawki IFN są znacznie wyższe i dochodzą do 900 MU w ciągu 6 dni. Wtedy to obserwuje się nasilone zespoły psychopatologiczne, w których obrazie pojawia się spowolnienie intelektualne i ruchowe, zaburzenia koncentracji i uwagi, zaburzenia pamięci, słuchu, objawy parkinsonowskie, a także senność, zaburzenia świadomości i napady padaczkowe [26].

ZABURZENIA DEPRESYJNE W PRZEBIEGU INFEKЦИИ WIRUSEM WZW TYPU C

Zachorowanie na wzw, niezależnie od leczenia interferonem, może wiązać się z pojawieniem się objawów depresyjnych. Dzieje się tak przynajmniej z kilku powodów. Jako następstwo zachorowania, często jeszcze przed postawieniem diagnozy, mogą pojawiać się symptomy istotnie zaburzące dotychczasową aktywność chorego (niestrawność, bóle w prawym podżebrzu i inne), powodujące narastanie w nim niepokoju o stan zdrowia. Jeśli właściwe rozpoznanie zostanie już ustalone, świadomość ciężkości procesu chorobowego, trudności w leczeniu i wysokiego ryzyka groźnych powikłań (w tym przypadku zagrażających życiu: marskości, raka wątroby) dodatkowo niekorzystnie wpływa na stan psychiczny pacjentów. Choroba rozwijając się często powoduje również narastanie strat związanych z pozycją zawodową, społeczną i materialną. Ogół wymienionych powyżej niekorzystnych czynników często wymaga interwencji psychologicznej, a nawet podjęcia regularnej psychoterapii.

Proces wirusowy indukuje odpowiedź m.in. układu immunologicznego. Konsekwencją jest wzrost produkcji licznych substancji, w tym mających właściwości depresjogenne, jak interleukiny (np. IL-2 i 6) i interferony [42].

POTENCJALNE DEPRESJOGENNE MECHANIZMY DZIAŁANIA INTERFERONU

Interferon jest substancją o wyraźnym powinowactwie do komórek nerwowych i w dużym stężeniu działa neurotoksycznie. Badacze zajmujący się tym zagadnieniem próbują określić mechanizmy bezpośrednio odpowiedzialne za wystąpienie określonych objawów i zespołów psychopatologicznych. Poniżej omówiono najważniejsze hipotezy próbujące tłumaczyć wystąpienie objawów niepożądanych podczas leczenia interferonem.

Zaburzenia układu serotonergicznego

Udział serotoniny w patogenezie zaburzeń depresyjnych potwierdzono w badaniach biochemicznych (obniżenie stężeń kwasu 5-hydroksyindolooctowego, metabolitu serotoniny i tryptofanu, prekursora 5-HT), jak

i klinicznych (mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych). W przypadku pacjentów leczonych interferonem zaobserwowano w następstwie jego podawania spadek stężenia tryptofanu w surowicy [43]. Dochodzi do tego poprzez indukowany przez cytokiny prozapalne (IFN- γ , IL-2) wzrost aktywności indoloamino-2,3-dioksygenazy (IDO), która powoduje przemianę tryptofanu w kinureninę zamiast w serotoninę, zmniejszając tym samym pulę tej ostatniej [44, 45]. Zmniejszenie stężenia tryptofanu i wzrost stężenia kinureniny koreluje z nasileniem objawów depresyjnych [46]. Postuluje się, iż metabolity kinureniny, takie jak 3-hydroksy-kinurenina (3-OH-KYN) i kwas chinolinowy, mają działanie toksyczne. 3-hydroksy-kinurenina powoduje stymulację produkcji wolnych rodników. Kwas chinolinowy jest z kolei silnym agonistą glutaminianergicznego receptora NMDA. Nadmierna stymulacja tego receptora prowadzi do niekontrolowanego napływu jonów wapnia do wnętrza neuronu. Z kolei zbyt duże stężenie wapnia jest odpowiedzialne za zainicjowanie zmian prowadzących do apoptozy, wiąże się to m.in. ze szlakiem drugiego przekąźnika, produkcją wolnych rodników, jak również z procesem peroksydacji lipidów [47, 48]. Zjawisko to szczególnie wyraźnie zaobserwowano w obrębie hipokampa, co może tłumaczyć występowanie zaburzeń mnesticznych podczas stosowania IFN. Zahamowanie zmian degeneracyjnych uzyskano poprzez zastosowanie kwasu kinureninowego, który posiada właściwości antagonisty receptora NMDA. IFN- α powoduje ponadto wzrost transkrypcji genu transportera serotoniny, czego wynikiem jest zmniejszenie stężeń tego przekąźnika w szczelinie synaptycznej, powstające z powodu nasilenia jej doneuronalnego wychwyty zwrotnego [49]. Na istotny udział serotoniny w omawianych zjawiskach wskazuje również skuteczność leków działających na układ serotonergiczny – w tym inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, które są obecnie najczęściej wykorzystywane w terapii depresji pointerferonowej.

Zaburzenia układu noradrenergicznego

W patogenezie chorób afektywnych ważną rolę przypisuje się również zmianom w obrębie układu noradrenergicznego. Zaburzenia w obrębie tego układu mają odpowiadać w szczególności za objawy związane z upośledzeniem uwagi, pamięci, męczliwością i obniżeniem napędu psychoruchowego. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań przynoszą niewiele danych na temat wpływu IFN- α na działanie opisywanego układu. W badaniu zdrowych ochotników po zastosowaniu IFN- α zaobserwowano wzrost stężenia noradrenaliny w osoczu i zmniejszenie ekspresji receptorów β na limfocytach [50]. W mózgu obserwuje się wzrost stężenia noradrenaliny i dopaminy w niektórych partiach kory, podwzgórzu i rdzeniu przedłużonym, zmniejszenie zaś we wzgórzu i hipokampie. Leki zwiększające stężenie noradrenaliny w o.u.n. wywierają korzystny efekt zmniejszając nasilenie objawów depresyjnych, choć

dotychczas opisano to zjawisko w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, które jak wiadomo intensywnie wpływają również na przekąźnictwo serotoninericzne.

Zaburzenia układu dopaminergicznego

Podczas leczenia IFN- α mogą wystąpić objawy niepożądane, sugerujące występowanie zaburzeń w obrębie przekąźnictwa dopaminergicznego: objawy parkinsonowskie, katelepsja i obniżenie napeędu psychoruchowego [25, 51]. Dysfunkcja neuronów dopaminowych prowadzi do zaburzeń w zakresie układu nagrody i może powodować zaburzenia w przeżywaniu przez pacjentów uczucia przyjemności (anhedonia) oraz osłabia działania zorientowane na osiągnięcie celu. Do najpoważniejszych konsekwencji terapii interferonem, które również wiąże się z układem dopaminergicznym, należy zaliczyć objawy i stany psychotyczne (omamy, czy wręcz zespoły paranoidalne, zaburzenia świadomości). Zjawisko to może wynikać ze zmian stężeń dopaminy (szczególnie z hiperdopaminergii w obrębie podwzgórza i części kory), o których wspomniano już w części dotyczącej zaburzeń układu noradrenergicznego.

Zaburzenia układu glutaminianergicznego

Układ kwasu glutaminowego zaangażowany jest m.in. w procesy zapamiętywania i uczenia się, które są wyraźnie zaburzone podczas leczenia interferonem. Podstawową rolę w wymienionych procesach przypisuje się receptorowi NMDA, należącemu do grupy receptorów jonotropowych. O związku tego receptora z metabolitami tryptofanu wspomniano w kontekście układu serotoninericznego. Zaobserwowano ponadto, że interferon- α poprzez interakcje z receptorami opioidowymi w sposób pośredni działa hamująco na receptor NMDA [52], osłabiając w ten sposób mechanizm długotrwałego wzbudzenia (*long-term potentiation*), będącego, jak się uważa, podstawą procesów pamięciowych [53]. Nadmierna stymulacja glutaminianergiczna, poprzez np. inne receptory opisywanego układu może doprowadzać do obumierania neuronów w procesie apoptozy. Za wychwyt nadmiernych ilości kwasu glutaminowego odpowiedzialne są astrocyty. Rola ich wydaje się być szczególnie ważna w przypadku wystąpienia stanu zapalnego w obrębie o.u.n. Jak dowiedziono, IFN- α wpływa na wzrost produkcji cytokin prozapalnych (IFN- γ , IL-1, IL-6 i TNF- α), powodujących zmniejszenie wychwytu glutaminianu przez astrocyty i przez to nasilenie procesów neurotoksycznych. Antagonistycznie działa IFN- β , cytokina przeciwzapalna, która zmniejszając niekorzystny wpływ cytokin prozapalnych na astrocyty, ogranicza tym samym uszkodzenia tkanki nerwowej [54].

Zaburzenia układu opioidowego

Układ opioidowy zaangażowany jest w zjawiska odczuwania bólu, zapamiętywania i uczenia się, odgrywa również istotną rolę w modulowaniu emocji. Zaobserwowano, że w depresji dochodzi do zmniejszenia

osoczowych stężeń β -endorfin, w manii zaś stężenia te rosną. Podejrzewa się, że część objawów niepożądanych podczas leczenia interferonem wiąże się z układem opioidowym, w tym zakresie szczególne znaczenia przypisuje się receptorowi μ . Podawanie naltreksonu, antagonisty opioidowego, w jednym z badań spowodowało zmniejszenie lub ustąpienie objawów neurotoksycznego wpływu IFN- α , szczególnie drażliwości, pogorszenia koncentracji uwagi i pamięci [55].

Zaburzenia hormonalne

Bariera krew-mózg, która w dużym stopniu ogranicza przenikanie IFN do tkanki mózgowej, nie występuje w okolicy okołokomorowej, zlokalizowanej w dnie komory III [6]. Podwzgórze, które odgrywa podstawową rolę w gospodarce hormonalnej organizmu, narażone jest zatem na toksyczne działanie interferonu, co powodować może zaburzenia homeostazy hormonalnej. Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności gruczołu tarczowego w czasie stosowania IFN- α , zaobserwowano nawet pojawianie się przeciwciał przeciwarczycowych [56, 57], co wskazuje na konieczność monitorowania czynności tego gruczołu. Interferon stymuluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, zwiększając poziom kortyzolu w surowicy [57]. Jak wiadomo, w przebiegu zaburzeń czynności tarczycy, a także hiperkortyzolemii, często pojawiają się objawy, a nawet zespoły afektywne.

Zaburzenia metabolizmu mózgowego

Korzystając z badania obrazowego metodą pozytyronowej tomografii emisyjnej z użyciem [^{18}F] deoksyglukozy zaobserwowano u leczonych interferonem istotne zmniejszenie metabolizmu glukozy w prawej i lewej okolicy przedczołowej i prawej okolicy ciemieniowej. Natomiast w prawej i lewej skorupie (putamen), lewej korze potylicznej oraz okolicy prawego wzgórza doszło do zwiększenia metabolizmu glukozy [58]. Obniżenie metabolizmu glukozy w okolicy przedczołowej po 3-miesięcznym okresie terapii IFN wyniosło 8–12% i wartości te korelowały z nasileniem objawów depresyjnych, które monitorowano z pomocą Skali Depresji Becka. Nie rozstrzygnięto, co należy postrzegać jako bezpośrednią przyczynę obserwowanych zmian. Mogą one być następstwem reakcji pacjentów na procedurę badania, która sama w sobie może być postrzegana przez chorych jako stresująca. Zjawisko zmniejszenia metabolizmu w okolicach przedczołowych i ciemieniowych opisano w zespołach depresyjnych niezwiązanych z terapią interferonem [59, 60, 61, 62], może więc dochodzić do podobnych zmian także w terapii wzv C i nie muszą być one następstwem bezpośredniego działania IFN. Podejrzewa się jednak, iż interferon obniża metabolizm w wymienionych okolicach mózgu. Zaobserwowano bowiem, iż obniżenie metabolizmu w okolicach przedczołowych występuje również u pacjentów bez klinicznych cech depresji, leczonych interferonem.

ZASTOSOWANIE LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH W TERAPII ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH INDUKOWANYCH IFN- α

Dotychczas przeprowadzono stosunkowo niewiele badań klinicznych oceniających efekty leczenia depresji w przebiegu terapii interferonem. Wyniki z przytoczonych publikacji (tabl. 1) koncentrują się na pacjentach leczonych IFN- α z powodu wzw typu C, jednak z uwagi na ich niewielką liczbę, uwzględniono również badania dotyczące pacjentów z rozpoznaniem czerniaka złośliwego. Zgodnie z obecnym stanowiskiem, za leki najbezpieczniejsze w leczeniu depresji z towarzyszącą dysfunkcją wątroby uważa się paroksetynę i mianserynę. Do grupy środków z umiarkowanym niekorzystnym wpływem na wątrobę należą pozostałe (prócz paroksetyny) inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), a także wenlafaksyna, reboksetyna, moklobemid. Unikać należy stosowania nieodwracalnych inhibitorów monoamino-oksydazy (IMAO, nie są zarejestrowane w Polsce) [63].

U chorych z upośledzeniem czynności wątroby dochodzi do zmniejszenia produkcji czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, V, VII, IX), co skutkuje

zwiększonym ryzykiem krwawień i przejawia się obniżeniem wskaźnika protrombinowego. Podawanie leków hamujących agregację trombocytów może u tych chorych nasilać istniejącą tendencję do krwawień. Weinrieb i wsp. dokonali przeglądu piśmiennictwa na temat ryzyka wystąpienia krwawień u pacjentów leczonych SSRI z powodu psychiatrycznych powikłań leczenia interferonem. Pracę podsumowują twierdzeniem, że łączenie aspiryny lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z SSRI istotnie zwiększa ryzyko krwawień u pacjentów z niewydolnością wątroby (np. w przebiegu marskości) i z nadciśnieniem wrotnym [64].

Wyniki wszystkich prac dotyczących farmakoterapii zespołów depresyjnych towarzyszących terapii interferonem, również kazuistycznych, jednoznacznie wskazują na wyraźne pozytywne efekty leczenia przeciwdepresyjnego.

W przebiegu terapii IFN- α część objawów niepożądanych związana jest ze stymulacją syntezy cytokin prozapalnych. Stosunkowo dobrze poznanym sposobem na zahamowanie tego procesu jest stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Pojawiły się pierwsze badania możliwości korzyści stosowania tej grupy leków w zaburzeniach depresyjnych związanych z IFN. Wyniki tych badań nie są jednoznaczne [64, 76].

Tablica 1. Wyniki badań oceniających wpływ leków przeciwdepresyjnych na przebieg zaburzeń depresyjnych występujących podczas terapii interferonem

Badanie	Rok	Lek	Liczba badanych choroba	Wyniki (poprawa dotyczy objawów afektywnych)
Malek-Ahmadi i Ghandour [65]	2004	bupropion	1 wzw C	ustąpienie objawów depresji i ukończenie leczenia IFN
Kraus i wsp. [66]	2002	paroksetyna	14 pwzw C	poprawa u 14 pacjentów, 11 pacjentów ukończyło terapię IFN
Hauser i wsp. [67]	2002	citalopram, fluoksetyna, bupropion	13 pwzw C	poprawa u 11 pacjentów, terapię IFN ukończyło 8 pacjentów
Gleason i wsp. [68]		citalopram	15 pwzw C	13 pacjentów uzyskało ponad 50% poprawę mierzoną w skali HAM
Musselman i wsp. [69]	2001	paroksetyna vs placebo	40 czerniak złośliwy	terapię IFN przerwał w grupie badanej 1 pacjent, w grupie kontrolnej 7 pacjentów
Hauser i wsp. [70]	2000	fluoksetyna, trazodon	1 czerniak złośliwy	epizod ciężkiej depresji w trakcie terapii IFN; ustąpienie objawów zespołu depresyjnego po włączeniu leczenia pozwoliło na ukończenie terapii IFN
Schramm i wsp. [71]	2000	sertralina	10 pwzw C	szybka poprawa stanu psychicznego, wszyscy pacjenci ukończyli terapię IFN
Schäfer i wsp. [72]	2000	trimipramina, nefazodon	1 pwzw C	epizod ciężkiej depresji w czasie terapii IFN u chorej z zaburzeniem schizofrenicznym; po włączeniu leczenia przeciwdepresyjnego depresja ustąpiła, co pozwoliło na kontynuację terapii IFN
Gleason i Yates [73]	1999	imipramina, sertralina, paroksetyna	5	3 pacjentów ukończyło leczenie IFN, u 1 osoby z tej grupy sertralinę (bez poprawy) zastąpiono imipraminą (poprawa)
Goldman [74]	1994	nortryptylina	1	ustąpienie objawów depresji, bez konieczności zakończenia leczenia IFN
Levenson i Fallon [75]	1993	fluoksetyna	1 pwzw C	stopniowe ustąpienie objawów zespołu depresyjnego pozwoliło na ukończenie terapii IFN

PODSUMOWANIE

Terapia zakażenia wzv C interferonem- α stanowi obecnie podstawę skutecznego leczenia tej choroby. Stosowanie IFN- α stosunkowo często wiąże się z wystąpieniem objawów psychopatologicznych, z których największe znaczenie kliniczne mają zaburzenia afektywne, w tym szczególnie zespoły depresyjne. Chociaż często trudno odpowiedzieć jednoznacznie na pytanie, jaką rolę w powstaniu tych zaburzeń odgrywa wspomniana terapia, a jaką sytuacja lub podstawowa choroba somatyczna pacjenta (zły stan somatyczny, doznania bólowe, istotne pogorszenie funkcjonowania), to w przypadkach nasilonych zaburzeń nierzadko wymagane jest obniżenie dawek interferonu, skrócenie, a nawet przerwanie terapii interferonem, często przed uzyskaniem działania przeciwwirusowego. W takich sytuacjach w proces leczenia powinien zostać zaangażowany psychiatra. Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika, że rozpoznanie depresji, podjęcie leczenia przeciwdepresyjnego bezpiecznym lekiem zdecydowanie poprawia stan psychiczny pacjenta, umożliwia dokończenie terapii interferonem, co łączy się zwykle z istotną poprawą stanu somatycznego i funkcjonowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Hepatitis C. WHO fact Sheet No 164. 2000.
2. Global prevalence of hepatitis A, B and C. Weekly Epidemiological Record 2002; 77 (6).
3. Zieliński A, Czarkowski MP. Infectious diseases in Poland in 2002. Przegl Epidemiol 2004; 58 (1): 9–19.
4. Roczne meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi w Polsce z lat 1995–2003.
5. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339 (21): 1493–9.
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347 (13): 975–82.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358 (9286): 958–65.
8. Hadziyannis SJ. Interferon alpha therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy. J Hepatol 2002; 36 (2): 280–2.
9. Ward RP, Kugelmas M, Libsch KD. Management of hepatitis C: evaluating suitability for drug therapy. Am Fam Physician 2004; 69 (6): 1429–36.
10. Management of hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statement 2002. Report No 19.
11. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1997; 26 (supl 1): 112S–21S.
12. Suter CC, Westmoreland BF, Sharbrough FW, Hermann RC Jr. Electroencephalographic abnormalities in interferon encephalopathy: a preliminary report. Mayo Clin Proc 1984; 59 (12): 847–50.
13. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345 (1): 41–52.
14. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. Lancet 1987; 2 (8569): 1175–8.
15. Merimsky O, Chaitchik S. Neurotoxicity of interferon-alpha. Anticancer Drugs 1992; 3 (6): 567–70.
16. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, Rustgi V, Jones EA. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. Arch Intern Med 1987; 147 (9): 1577–80.
17. Yokoyama A, Kimura Y, Shigemura J. Psychiatric side effects of interferon. J Toxicol Sci 1996; 21 (1): 93–6.
18. 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 (3): 101–27.
19. Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiello B. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. Lancet 1999; 354 (9173): 131–2.
20. Fukunishi K, Tanaka H, Maruyama J, Takahashi H, Kitagishi H, Ueshima T, Maruyama K, Sakata I. Burns in a suicide attempt related to psychiatric side effects of interferon. Burns 1998; 24 (6): 581–3.
21. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. J Hepatol 1994; 21 (2): 241–3.
22. Borden EC, Parkinson D. A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon-alpha. Semin Oncol 1998; 25 (supl 1): 3–8.
23. Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. Semin Oncol 1998; 25 (supl 1): 9–13.
24. Bocci V. Central nervous system toxicity of interferons and other cytokines. J Biol Regul Homeost Agents 1988; 2 (3): 107–18.
25. Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. Neurology 1991; 41 (5): 672–6.
26. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. Semin Oncol 1998; 25 (supl 1): 39–47.
27. Adams F, Quesada JR, Gutterman JU. Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. JAMA 1984; 252 (7): 938–41.
28. Iivanainen M, Laaksonen R, Niemi ML, Farkkila M, Bergstrom L, Mattson K, Niiranen A, Cantell K. Memory and psychomotor impairment following high-dose interferon treatment in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 1985; 72 (5): 475–80.
29. Merimsky O, Reider-Groswasser I, Inbar M, Chaitchik S. Interferon-related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma. Eur J Cancer 1990; 26 (5): 596–600.
30. Poutiainen E, Hokkanen L, Niemi ML, Farkkila M. Reversible cognitive decline during high-dose alpha-interferon treatment. Pharmacol Biochem Behav 1994; 47 (4): 901–5.
31. Smith A, Tyrrell D, Coyle K, Higgins P. Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. Psychopharmacology (Berl) 1988; 96 (3): 414–6.

32. Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M. Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alfa therapy for leukemia. *Neurology* 1995; 45 (5): 947–50.
33. Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrell GC. Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates. Results of the first multicentre Australian trial. Australia Hepatitis C Study Group. *J Hepatol* 1995; 23 (5): 487–96.
34. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (21): 1485–92.
35. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4 (2): 234–43.
36. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27 (1): 209–12.
37. Katon W. The impact of major depression on chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18 (4): 215–9.
38. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000; 49 (5): 311–7.
39. Sullivan MD, LaCroix AZ, Baum C, Grothaus LC, Katon WJ. Functional status in coronary artery disease: a one-year prospective study of the role of anxiety and depression. *Am J Med* 1997; 103 (5): 348–56.
40. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992; 33 (2): 190–201.
41. Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, Fagioli S, Kania RJ, Caraceni P. Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 (2): 165–8.
42. Denicoff KD, Rubinow DR, Papa MZ, Simpson C, Seipp CA, Lotze MT, Chang AE, Rosenstein D, Rosenberg SA. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Ann Intern Med* 1987; 107 (3): 293–300.
43. Brown RR, Lee CM, Kohler PC, Hank JA, Storer BE, Sondel PM. Altered tryptophan and neopterin metabolism in cancer patients treated with recombinant interleukin 2. *Cancer Res* 1989; 49 (17): 4941–4.
44. Brown RR, Ozaki Y, Datta SP, Borden EC, Sondel PM, Malone DG. Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294: 425–35.
45. Takikawa O, Tagawa Y, Iwakura Y, Yoshida R, Truscott RJ. Interferon-gamma-dependent/independent expression of indoleamine 2,3-dioxygenase. Studies with interferon-gamma-knockout mice. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 553–7.
46. Capuron L, Neirauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (9): 906–14.
47. Santamaria A, Galvan-Arzate S, Lisy V, Ali SF, Duhart HM, Osorio-Rico L, Rios C, Stastny F. Quinolinic acid induces oxidative stress in rat brain synaptosomes. *Neuroreport* 2001; 12 (4): 871–4.
48. Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 1983; 219 (4582): 316–8.
49. Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 1998; 349 (2–3): 317–24.
50. Vergassola C, Pende A, Musso NR, Ioverno A, Lotti G, Criscuolo D. Effects of interferon alpha-2a on catecholamines and lymphocyte beta 2 adrenoceptors in healthy humans. *Int J Neurosci* 1990; 51 (3–4): 211–3.
51. De Sarro GB, Masuda Y, Ascoti C, Audino MG, Nistico G. Behavioural and ECoG spectrum changes induced by intracerebral infusion of interferons and interleukin 2 in rats are antagonized by naloxone. *Neuropharmacology* 1990; 29 (2): 167–79.
52. Katafuchi T, Take S, Hori T. Roles of cytokines in the neural-immune interactions: modulation of NMDA responses by IFN-alpha. *Neurobiology (Bp)* 1995; 3 (3–4): 319–27.
53. Mendoza-Fernandez V, Andrew RD, Barajas-Lopez C. Interferon-alpha inhibits long-term potentiation and unmasks a long-term depression in the rat hippocampus. *Brain Res* 2000; 885 (1): 14–24.
54. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, Peterson PK, Chao CC. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2000; 7 (3): 153–9.
55. Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone. *Cancer Invest* 1995; 13 (6): 561–6.
56. Sachithanandan S, Clarke G, Crowe J, Fielding JF. Interferon-associated thyroid dysfunction in anti-D-related chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17 (7): 409–11.
57. Vassilopoulou-Sellin R. Endocrine effects of cytokines. *Oncology (Huntingt)* 1994; 8 (10): 43–6, 49.
58. Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU, Bauer J, Lieb K. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152 (4): 383–9.
59. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993; 23 (3): 579–90.
60. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386 (6627): 824–7.
61. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med* 1997; 27 (4): 931–42.
62. George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (supl): 6–13.
63. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2001/02*. Dinton: Quay Books, Mark Allen Publishing; 2002.
64. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Chang KM, Lewis JD. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (12): 1502–10.
65. Malek-Ahmadi P, Ghandour E. Bupropion for treatment of interferon-induced depression. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (7–8): 1202–5.

66. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (6): 1091–9.
67. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (9): 942–7.
68. Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (3): 194–8.
69. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH, Musselman DL. *N Engl J Med* 2001; 344 (13): 961–6.
70. Hauser P, Soler R, Reed S, Kane R, Gulati M, Khosla J, Kling MA, Valentine AD, Meyers CA. Prophylactic treatment of depression induced by interferon-alpha. *Psychosomatics* 2000; 41 (5): 439–41.
71. Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WG. Sertraline treatment of interferon-alpha-induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000; 173 (7): 359–61.
72. Schafer M, Schmidt F, Amann B, Schlosser S, Loeschke K, Grunze H. Adding low-dose antidepressants to interferon alpha treatment for chronic hepatitis C improved psychiatric tolerability in a patient with schizoaffective psychosis. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (supl 1): 43–5.
73. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 1999; 40 (6): 510–2.
74. Goldman LS. Successful treatment of interferon alpha-induced mood disorder with nortriptyline. *Psychosomatics* 1994; 35 (4): 412–3.
75. Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (5): 760–1.
76. De La GR, Asnis GM. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN-alpha induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res* 2003; 977 (1): 70–9.

Adres: Dr Dominik Strzelecki, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź