

## Objawy neuropsychiatryczne w trakcie leczenia interferonem alfa

### Neuropsychiatric symptoms related to interferon alpha

Krzysztof Małyszczak<sup>1</sup>, Małgorzata Ingot<sup>2</sup>, Tomasz Pawłowski<sup>1</sup>,  
Marcin Czarnecki<sup>2</sup>, Weronika Rymerska<sup>2</sup>, Andrzej Kiejna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności  
Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Gładysz

#### Summary

Neuropsychiatric symptoms are commonly related to interferon alpha treatment. The paper summarises the current knowledge about their aetiology, course, and treatment. Interferon alpha is a cytokine with antiviral and antineoplastic activity. It is commonly used in the treatment of chronic hepatitis C and B, malignant melanoma, Kaposi sarcoma, renal cancers, and some haematological malignancies. Treatment with interferon alpha is associated with depressive symptoms, cognitive disturbances, chronic fatigue syndrome, dysphoria, anxiety symptoms, anorexia, mania and psychotic states. Up to a half of the patients need psychiatric consultations, 10–25% of them need psychiatric treatment.

Neuropsychiatric symptoms are the results of direct affection of CNS by interferon and induced cytokines. They increase hypothalamic – pituitary – adrenal (HPA) activity, alter thyroid function and lead to a behavioural syndrome called ‘sickness behaviour’. Moreover interferon induces the activity of 2, 3 indoleamine dioxygenase, the enzyme which converts tryptophan into kynurenine, leads to a reduced level of tryptophan, and thus to a reduced level of central serotonin and to an increased level of neurotoxic kynurenine metabolites. Interferon also affects central opioid receptors and changes dopaminergic and noradrenergic neurotransmission.

Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRI), other antidepressants i.e. nortriptyline, benzodiazepines, naltrexone, and neuroleptics (for maniac and psychotic states) are used to treat interferon associated psychiatric symptoms. Psychological therapy may also be useful, as well as psychoeducation and behavioural interventions.

*Słowa kluczowe:* interferon, depresja

*Key words:* interferon, depression

#### Wstęp

Interferon alfa jest cytokiną o budowie glikoproteinowej o działaniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym. Naturalny interferon alfa wytwarzany jest

w leukocytach. W leczeniu stosuje się preparaty wytworzone metodami inżynierii genetycznej. Najczęstszym wskazaniem do stosowania interferonu alfa jest wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, poza tym wykorzystywany jest w leczeniu niektórych białaczek, chłoniaków, czerniaka złośliwego, mięsaka Kaposiego oraz raka nerki. Leczenie interferonem jest długotrwałe, w przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C trwa 6 lub 12 miesięcy, w zależności od genotypu wirusa.

Interferon powoduje liczne objawy niepożądane: internistyczne, neurologiczne i psychiatryczne. Ponieważ wiele z nich to objawy z pogranicza psychiatrii i neurologii, a wynikają one z biologicznego oddziaływania interferonu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), używa się nazwy objawy neuropsychiatryczne. Prawie u wszystkich leczonych pacjentów w czasie 6–8 godzin po podaniu pojawia się zespół grypopodobny z gorączką, dreszczami, osłabieniem, bólami mięśni i stawów, tachykardią i jadłowstrętem. Nasilenie tego zespołu z reguły maleje po kilku tygodniach leczenia, mogą pojawić się natomiast inne objawy niepożądane: nudności, biegunka, bóle brzucha, zapalenie błon śluzowych, łysienie, wykwity skórne i świąd skóry, bóle kostno-mięśniowe, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zaburzenia rytmu serca, hipotonia, obrzęki. Neurologiczne objawy niepożądane występują nawet u 1/3 leczonych osób [1]. Najczęściej notowano: afazję, zaburzenia widzenia pochodzenia korowego, zespoły pozapiramidowe (ataksja, akatyzja), drgawki. U większości osób leczonych interferonem notowano zmiany w zapisie EEG polegające na zwiększeniu aktywności wolnofalowej [2, 3]. Na ogół jednak objawy neurologiczne mają łagodne nasilenie i nie wymagają odstawienia leku. Można zauważyć znaczną rozbieżność pomiędzy częstością objawów niepożądanych stwierdzaną w badaniach retrospektywnych, opartych na dokumentacji medycznej, a stwierdzaną w badaniach prospektywnych, ukierunkowanych na szczegółową analizę tych objawów. Badania retrospektywne stwierdzają mniejsze rozpowszechnienie neurologicznych objawów niepożądanych, z reguły poniżej 10% [4].

Spośród objawów neuropsychiatrycznych najczęstsze są: zaburzenia emocjonalne, uporczywe zmęczenie oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Rzadziej pojawiają się ilościowe zaburzenia świadomości i majaczenie. Powodują pogorszenie jakości życia leczonych pacjentów, są przyczyną zmniejszenia dawki interferonu lub przerwania leczenia. Nawet połowa osób leczonych interferonem alfa wymaga konsultacji psychiatrycznych, a u 10–25% pacjentów wskazane jest podjęcie leczenia psychiatrycznego [2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

### **Charakterystyka objawów neuropsychiatrycznych**

Występujące w trakcie leczenia interferonem objawy emocjonalne, poznawcze i behawioralne nakładają się na siebie i trudno odróżnić od objawów depresji czy zaburzeń lękowych. Dominują przeważnie mało charakterystyczne: uporczywe zmęczenie i zaburzenia snu, pojawiające się u ponad połowy leczonych [12, 17].

Objawy depresyjne występują u 3–58% leczonych interferonem i są najczęstszym powodem przerwania leczenia z przyczyn psychiatrycznych. W badaniu Otsuby i wsp. odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu depresji, wyniósł 4,7% i

był zbliżony do odsetka tych, u których przerwano leczenie z powodów somatycznych – 5,9%. W badaniu retrospektywnym Hosody i wsp. wyliczono natomiast, że u 1% pacjentów przerwano leczenie z powodów psychiatrycznych [12, 13, 16]. Znaczna różnica wartości rozpowszechnienia objawów depresyjnych u leczonych interferonem wynika z powszechnego stosowania skal samooceny; zarówno psychiatrycznych, jak i własnych, zawierających czasami jedno ogólne pytanie o nasilenie objawów depresyjnych zamiast pytań o poszczególne objawy depresyjne. Uwzględniając te zastrzeżenia, można stwierdzić, że znaczące objawy depresyjne występują u 20–50% leczonych, natomiast depresyjne zaburzenia nastroju u 5 – 15% leczonych [2, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 17]. Objawy depresyjne pojawiają się już w pierwszym tygodniu leczenia, największe rozpowszechnienie można zaobserwować pomiędzy 1 a 3 miesiącem [2]. Ciężkie stany depresyjne z tendencjami samobójczymi mogą stanowić zagrożenie dla życia. Wyobrażenia samobójcze, najczęściej bez tendencji samobójczych pojawiają się nawet u 43% leczonych, zwłaszcza że duży odsetek leczonych z powodu HCV stanowią osoby uzależnione od substancji psychoaktywnych [11]. Doniesienia na temat ryzyka poważnych prób samobójczych znacznie się różnią. Retrospektywne badanie Fattovicha i wsp. dotyczące 11 241 osób leczonych interferonem wykazało jedynie dwie, nieskuteczne próby samobójcze [4]. Badanie prospektywne Riffleta i wsp. na grupie 306 pacjentów leczonych z powodu HCV wykazało 4 próby samobójcze, w tym 2 zakończone śmiercią [18]. Wszystkie 4 próby podjęte były w czasie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia interferonem. Koseki i wsp. opisali 3 przypadki prób samobójczych związane z leczeniem interferonem u pacjentów z rakiem nerki [19]. Wszystkie próby miały miejsce po zakończeniu leczenia, 2 po 7 miesiącach, a jedna po 40 dniach od odstawienia interferonu. Dwóch pacjentów nie miało znaczących objawów depresyjnych w trakcie leczenia, u jednego wystąpiły w tym czasie objawy depresyjne, ustąpiły, a następnie powróciły po odstawieniu leku. Ryzyko samobójstwa u leczonych interferonem powinno być zatem brane pod uwagę, szczególnie że jest największe po zakończeniu leczenia, kiedy monitorowanie stanu psychicznego pacjentów jest utrudnione.

Zaburzenia funkcji poznawczych u leczonych interferonem alfa dotyczą najczęściej zaburzeń koncentracji uwagi, zaburzeń pamięci, spowolnienia reakcji oraz zmniejszenia pobudliwości. Dwa ostatnie objawy pojawiają się bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia [20, 21]. Kamei i wsp. obserwowali u 56 osób leczonych z powodu HCV obniżenie wartości testu Mini Mental o 2–5 punktów już po 2 i 4 tygodniach leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Obniżenie to nie zależało od wieku i stopniowo zmniejszało się w trakcie dalszego leczenia [3]. Bardziej swoiste badania wykazały spowolnienie psychomotoryczne, obniżenie umiejętności kalkulacyjnych i zdolności do rozwiązywania zadań pamięciowych oraz upośledzenie pamięci. Obniżenie funkcji poznawczych utrzymywało się przez czas leczenia i ustępowało po zaprzestaniu podawania interferonu [23, 24]. Badanie Krausa i wsp. przeprowadzone na grupie 70 pacjentów leczonych interferonem z powodu HCV wykazało obniżenie czasu reakcji, podzielności uwagi, reaktywności oraz upośledzenie pamięci operacyjnej. Zaburzenia funkcji poznawczych nie były skorelowane z nasileniem objawów depresyjnych i ustąpiły po zakończeniu leczenia [9]. Badanie Amodio i wsp. przeprowadzone na grupie

12 pacjentów leczonych z powodu HCV nie wykazało natomiast znaczących zmian funkcji poznawczych, pokazało jedynie istotne statystycznie zmiany mocy spektralnej sygnału EEG [25]. Brak wpływu interferonu na funkcje poznawcze wykazano także w innych badaniach [26]. Przyczyna tych różnic w ocenie nie jest jasna. Być może badania, w których nie stwierdzono zaburzeń funkcji poznawczych przeprowadzono na małych grupach. Badania większych grup osób leczonych częściej wykazywały zaburzenia poznawcze niż badania mniej licznych grup.

Drażliwość i chwiejność emocjonalna mogą być zaliczane do objawów depresyjnych, jednak u osób leczonych interferonem pojawiają się także bez obecności zaburzeń nastroju. Drażliwość, często o znacznym nasileniu, obserwowana jest nawet u 30% pacjentów. Chwiejność emocjonalna pojawia się u około 10% leczonych [14, 17, 27]. Oba te objawy są odczuwane jako przykre i trudne do wytrzymania, co często prowadzi do zmniejszenia dawki leku lub przerwania leczenia na żądanie pacjentów [12].

Bezsensowność występuje u 13–39% leczonych, jest objawem uciążliwym dla pacjentów i może być powodem zmniejszenia dawki interferonu [17, 27].

Przewlekłe zmęczenie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym interferonu, występuje nawet u 90% leczonych [17, 28]. Pojawia się już po pierwszej dawce leku i utrzymuje się przez cały okres leczenia z tendencją do narastania. Określane jest przez pacjentów jako osłabienie, męczliwość, niechęć do uczestniczenia w codziennych zajęciach, lenistwo lub utrata motywacji. Osiąga większe nasilenie u osób przyjmujących większą dawkę leku oraz osób starszych [12]. Zmęczenie bez przeżywania depresyjnego występujące u osób leczonych interferonem mieści się w obrazie zachowania chorobowego (ang. *sickness behaviour*) będącego zespołem behawioralnym wywoływanym przez cytokiny [29, 30].

Pozostałe powikłania psychiatryczne leczenia interferonem to głównie: stany psychozy i maniakalne, zaburzenia lękowe, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, majaczenie, zespoły przypominające zaburzenie stresowe pourazowe oraz jądłowstręt psychiczny. Ich rozpowszechnienie nie jest dobrze zbadane, poszczególne doniesienia na ten temat znacznie się różnią. Przeważnie dotyczą mniej niż 1% leczonych, z wyjątkiem zaburzeń lękowych, które są rozpoznawane nawet u 20% pacjentów [2, 7, 12, 17].

Wszystkie objawy neuropsychiatryczne ustępują po zaprzestaniu podawania interferonu, jednak w różnym czasie, w zależności od rodzaju objawów i indywidualnej podatności pacjenta. Jak wspomniano wyżej, tendencje samobójcze mogą nawet nasilić się bezpośrednio po leczeniu, dlatego pacjenci z problemami psychicznymi powinni pozostać pod opieką psychiatry przez okres 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

### **Przyczyny objawów neuropsychiatrycznych**

Mimo że interferon alfa nie przechodzi przez barierę pomiędzy krwią a płynem mózgowo-rdzeniowym, wpływa jednak na aktywność mózgu. Można wskazać kilka dróg oddziaływania interferonu na OUN, chociaż nie jest jeszcze dostatecznie wyjaśnione, które z nich są bardziej, a które mniej istotne i jakie powodują konsekwencje neuropsychiatryczne. Stwierdzono, że interferon bezpośrednio zwiększa pobudliwość komórek nerwowych *in vitro* w kulturach pochodzących z mózgow szczurów i kotów [31]. Może zatem pobudzać struktury, w których bariera krew–mózg jest przepusz-

czalna dla cytokin, są to: guz popielaty czy zachyłek lejka – zlokalizowane w okolicy III komory, oraz pole najdalsze – zlokalizowane w okolicy IV komory. W ten sposób interferon bezpośrednio wpływa na wydzielanie hormonów podwzgórza i przysadki, szczególnie CRH i ACTH, co powoduje aktywację osi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Zmiany wydzielania TRH wpływają na aktywności tarczycy. Nadczynność lub niedoczynność tarczycy stwierdza się u 2,5–20% leczonych interferonem, może ona powodować lub zaostrzać objawy psychopatologiczne, szczególnie depresyjne lub maniakalne [29].

Interferon alfa indukuje wydzielanie innych cytokin: interleukiny – IL-1, IL-2, IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworu TNF- $\alpha$ , które również przyczyniają się do powstawania objawów neuropsychiatrycznych [12]. IL-1 zwiększa przepuszczalność bariery krew–mózg, co z kolei nasila bezpośrednie działanie interferonu oraz wtórnych cytokin na komórki nerwowe, w tym neurotoksyczne działanie TNF- $\alpha$  i IL-2. Powodują one także gorączkę, zaburzenia snu, kacheksję, jadłowstręt i zaburzenia hormonalne [32]. Cytokiny, a szczególnie IL-1 zwiększają wydzielanie CRH przez podwzgórze, co prowadzi do zwiększenia aktywności osi podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) i w konsekwencji do zwiększenia wydzielania glikokortykosteroidów nadnerczowych [33]. W warunkach fizjologicznych glikokortykosteroidy hamują aktywność cytokin, jednak w trakcie leczenia dużymi dawkami interferonu mechanizm ten zawodzi, co prowadzi do długotrwałej nadaktywności HPA, podobnie jak w przypadku przewlekłej reakcji na stres [34]. Emocjonalną konsekwencją takiego stanu jest zwiększenie niepokoju, napięcia oraz pojawienie się u niektórych osób objawów depresyjnych. Przypomina to proces powstawania depresji zależnej od stresu psychicznego, która zazwyczaj rozpoczyna się objawami lęku uogólnionego, do których dołączają się w miarę narastania lub przedłużania się stresu objawy depresyjne [35, 36, 37].

Inną konsekwencją działania cytokin indukowanych interferonem, a szczególnie IL-1, jest zespół behawioralny nazywany „zachowaniem chorobowym” (ang. sickness behaviour) obserwowany u zwierząt doświadczalnych i odnoszony przez analogię do zachowania chorych ludzi. Polega on na zmniejszeniu aktywności, społecznym wycofaniu się, anhedonii, męczliwości, utracie apetytu i wagi. Zespół ten, stanowiący fizjologiczną adaptację do stanu choroby, przypomina epizod depresyjny, chociaż na ogół nie jest związany z depresyjnym przeżywaniem bezradności, braku wiary w siebie i poczucia winy. Występuje u większości osób leczonych interferonem i ustępuje po zakończeniu terapii [28, 30, 33, 38, 39].

Interferon alfa wywiera także wpływ na poziom neuroprzekaźników: noradrenaliny, adrenaliny i serotoniny. Poziom noradrenaliny i adrenaliny wzrasta po podaniu interferonu, który działa jak agonista receptorów dopaminergicznych w OUN [40]. Konsekwencją tego jest pobudzenie, wzrost niepokoju i rozdrażnienie. Długotrwałe podwyższenie poziomu monoamin powoduje zmniejszenie czułości receptorów adrenergicznych („regulacja w dół”), sprzyjające objawom depresyjnym. Interferon wpływa także na przewodnictwo dopaminergiczne. W badaniach na szczurach stwierdzono zwiększenie poziomu dopaminy w podwzgórzu i rdzeniu przedłużonym, a zmniejszenie we wzgórzu i hipokampie. Zmiany poziomu dopaminy wiążą się z objawami motorycznymi: spowolnieniem psychoruchowym i parkinsonizmem, oraz psychicznymi: anhedonią, motywacją i obniżeniem nastroju [41].

Poziom serotoniny zazwyczaj obniża się w trakcie leczenia interferonem. Jest to spowodowane zmniejszeniem się, nawet o 50%, osoczowego poziomu tryptofanu, prekursora serotoniny. Interferon indukuje 2,3 dioksygenazę indoloaminy, enzym katalizujący przemianę tryptofanu w kynureninę. Zmniejszenie poziomu tryptofanu powoduje zmniejszenie syntezy serotoniny w OUN. Ponadto metabolity kynureniny: 3-hydroksykynurenina i kwas chinolinowy wywierają toksyczne działanie na OUN. 3-hydroksykynurenina powoduje stres oksydacyjny poprzez nasilenie syntezy wolnych rodników tlenowych, kwas chinolinowy wywołuje nadmierną aktywność receptorów N-metylo-D-aspartatu w hipokampie, co prowadzi do apoptozy i atrofii hipokampa. Oba działania pochodnych kynureniny związane są z pojawieniem się depresji [39]. Capuron i wsp. badali 26 pacjentów leczonych interferonem alfa z powodu czerniaka złośliwego. Wybieranym losowo pacjentom podawano paroksetynę lub placebo, przez okres 12 tygodni. U wszystkich osób stwierdzono zwiększenie stężenia kynureniny i stosunku kynurenina/tryptofan. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali placebo, stwierdzono ujemną korelację poziomu tryptofanu z nasileniem objawów depresyjnych, lękowych i zaburzeniami poznawczymi. Nie stwierdzono takiej zależności u osób otrzymujących paroksetynę [22]. Oznacza to, że behawioralne konsekwencje zmniejszenia aktywności receptorów serotonergicznym w CUN wynikającej z niedostatku serotoniny mogą być łagodzone za pomocą inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, chociaż leki te nie wpływają na indukcję 2,3 dioksygenazy indoloaminy i jej biologiczne następstwa.

Interferon alfa pobudza receptory opioidowe w błonach komórek OUN, wywierając działanie agonistyczne. Badania laboratoryjne na szczurach wykazały, że interferon zmniejsza nasilenie opiatowego zespołu abstynencyjnego, oraz że jego działanie opioidowe jest osłabiane przez nalokson i naltrexon. Z działaniem agonistycznym wiąże się niektóre objawy niepożądane: spowolnienie psychomotoryczne, drażliwość, zaburzenia koncentracji i pamięci, gorączkę oraz zmiany w zapisie EEG [41].

Drażliwość i niepokój pojawiające się w trakcie leczenia interferonem mogą także wynikać ze zwiększonego stężenia glutaminianu w OUN. Interferon indukuje wydzielanie cytokin IL-1 i TNF- $\alpha$ , które zmniejszają wychwyt zwrotny glutaminianu. Poprzez wpływ na glutaminergiczne receptory NMDA interferon wpływa ponadto na uczenie się i pamięć [41]. Depresja u osób leczonych pojawia się na podłożu podatności, która jak dotąd nie została określona. Nie wiadomo czy ma ona charakter biologiczny, czy psychogeny. 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 [16].

### **Leczenie neuropsychiatrycznych powikłań wynikających z zastosowania interferonu alfa**

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wynika bezpośrednio ze wskazań klinicznych i wiele doniesień wykazuje ich skuteczność w łagodzeniu objawów depresyjnych oraz w utrzymaniu leczenia interferonem pomimo powikłań emocjonalnych.

Szczególnie zalecane są inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, ze względu na łagodzenie emocjonalnych i behawioralnych konsekwencji indukowanego przez interferon niedostatku serotoniny w OUN [5, 8, 21, 22]. Capuron i wsp. wykazali skuteczność paroksetyny w zmniejszaniu nasilenia objawów depresyjnych, lękowych, bólowych i zaburzeń funkcji poznawczych u osób leczonych interferonem. Autorzy zauważyli jednocześnie, że przewlekłe zmęczenie i jadłowstręt były mniej podatne na leczenie paroksetyną, co interpretowali jako wynik patofizjologicznej różnorodności mechanizmów zachowania chorobowego [22]. Inni autorzy wskazują, że nasilenie przewlekłego zmęczenia zmniejsza się pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego, chociaż zmęczenie nie ustępuje całkowicie. Badania wykazały także skuteczność leków przeciwdepresyjnych wywierających działanie adrenergiczne, np. dezypraminy oraz leków o mieszanym mechanizmie działania [2, 5, 7, 42, 43]. Najwięcej doniesień dotyczy przeciwdepresyjnej skuteczności inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny, które są proponowane także jako leki do stosowania profilaktycznego, zapobiegającego stanom depresyjnym u osób podatnych. Doniesienia na temat innych leków przeciwdepresyjnych są jednostkowe.

Niepokój, napięcie psychiczne i bezsenność mogą być leczone za pomocą benzodiazepin, szczególnie o krótkim czasie działania, np. alprazolamem i lorazepamem [2, 5]. Donoszono także o skuteczności antagonistów receptorów opioidowych w łagodzeniu objawów wynikających z neurotoksyczności interferonu. W badaniu Valentine i wsp. naltrekson zmniejszył nasilenie takich objawów, jak: zaburzenia funkcji poznawczych, drażliwość, bóle głowy i zmęczenie [44]. Zaburzenia psychiatryczne i stany maniakalne u leczonych interferonem są względnie rzadkie, prawdopodobnie występują u osób szczególnie podatnych. Niewiele wiadomo na temat ich obrazu i przebiegu. Rozpoznaje się je i leczy w standardowy sposób, za pomocą neuroleptyków.

W łagodzeniu neuropsychologicznych objawów działania interferonu skuteczne mogą być także oddziaływania pozafarmakologiczne: psychoedukacyjne, behawioralne i psychoterapeutyczne. Edukacja pacjentów na temat możliwych objawów neuropsychiatrycznych przygotowuje na ich pojawienie się i umożliwia wcześniejsze interwencje w tym zakresie. Interwencje behawioralne (zmiana trybu życia ze zmniejszeniem obowiązków zawodowych i zwiększeniem wypoczynku, ćwiczenia fizyczne, szczególnie aerobowe) zmniejszają nasilenie niektórych objawów niepożądanych. Skuteczne mogą być także różne rodzaje psychoterapii podtrzymującej i wglądowej, chociaż nie ma, jak dotąd, doniesień na ten temat [12]. Psychoterapia łagodzi konsekwencje emocjonalne działania interferonu u osób, u których stres związany z leczeniem i zachowania chorobowe zwiększają potrzebę zależności, zainteresowania i opieki ze strony bliskich osób.

Zwiększająca się liczba pacjentów leczonych interferonem i wymagających konsultacji psychiatrycznych powoduje narastającą potrzebę współpracy lekarzy internistów z psychiatrami w tym zakresie. Adekwatne leczenie psychiatryczne zwiększa komfort leczenia pacjentów, poprawia ich funkcjonowanie, co często oznacza możliwość kontynuowania pracy oraz zmniejsza odsetek rezygnacji z leczenia z powodu powikłań neuropsychiatrycznych.

## Нейропсихиатрические симптомы во время лечения интерфероном альфа

### Содержание

Нейропсихиатрические симптомы являются частым осложнением лечения интерфероном альфа. В работе представлен обзор настоящих исследований на тему симптомов и их этиологии, течения и их лечения. Интерферон альфа является цитокином с противовирусным действием, а также и противоопухолевым. Наиболее частым показанием для применения интерферона альфа является вирусный гепатит типа В и С. Кроме того, этот препарат находит себе применение при лечении некоторых лейкозиев, лимфом, метабластом, мюкмы Каппоси, а также рака почки. У лиц, леченных интерфероном появляются депрессивные состояния, нарушения мнестических функций, синдром хронической усталости, дисфория, фобийные состояния, анорексия, мания, а также психотические симптомы. Половина больных, леченных интерфероном альфа, требует психиатрических консультаций, а у 10–25% пациентов необходима предпринять психиатрическое лечение. Интерферон и индуцированные им цитокины непосредственно влияют на мозг, приводя к возбуждению гипоталамо-надпочечниково-гипофизарной оси. Появляется также нарушение выделения гормонов щитовидной железы, а также наличие бихавиорального негативного синдрома, называемого болезненным поведением. Кроме того, интерферон индуцирует активность 2, 3 диоксидазы индоламина, энзима, катализирующего обмен триптофана в кинуренин. Все это приводит к уменьшению содержания триптофана в сыворотке крови, а в результате также и серотонина и увеличение содержания нейротоксических метаболитов кинуренина. Доказано также влияние интерферона альфа на опиоидные рецепторы и адренэргическое и допаминэргическое проводимости. При лечении нейропсихиатрических симптомов применяются антидепрессивные препараты, особенно ингибиторы обратного захвата серотонина, бензодиазепина, налтрексон и нейролептики (при психотических и маниакальных состояниях). Предлагается также психологическая и психодукационная терапия и бихавиоральные интервенции.

## Neuropsychiatrische Symptome bei der Behandlung mit Alpha - Interferon

### Zusammenfassung

Neuropsychiatrische Symptome sind oft eine Komplikation nach der Behandlung mit Alpha - Interferon. Die Arbeit beschreibt die Übersicht der Kenntnisse zu diesen Symptomen, ihrer Ätiologie, Verlauf und Behandlung. Das Alpha - Interferon ist ein Zytokin von antiviraler und antitumoröser Wirkung. Die häufigste Indikation zur Anwendung von Alpha - Interferon ist Leberentzündung vom Typ B und C, außerdem wird es bei der Behandlung mancher Leukämien, Lymphadenomen, maligner Melanomen, Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum und Nierenkrebses angewandt. Bei den mit Interferon behandelten Personen treten Depressionssymptome, Störungen der kognitiven Funktionen, Syndrom der Ermüdung, Dysphorie, Angstsymptome, Eßangst, Manie und psychotische Zustände auf. Sogar die Hälfte der mit Alpha - Interferon behandelten Personen bedarf einer psychiatrischen Beratung, und 10% - 25% der Patienten sollen psychiatrisch behandelt werden.

Interferon und die von ihm induzierten Zytokinen beeinflussen direkt das Gehirn und verursachen: Stimulation der subthalamisch - adrenal - hypophysären Achse, Störungen der Sekretion der Schilddrüsenhormone und das Auftreten des behavioralen Syndroms, Krankheitsverhalten genannt. Interferon induziert außerdem die Aktivität von 2,3 Indolaminoxigenase, Enzyms, der die Verwandlung von Tryptophan in Kynurenin katalysiert, was die Senkung des Plasmaspiegels von Tryptophan verursacht und in der Folge auch Serotonin und die Steigerung des Spiegels von neurotoxischen Metaboliten von Kynurenin. Es wurde auch der Einfluss von Interferon auf Opioidrezeptoren und adrenerge und dopaminerge Transmission bewiesen.

Bei der Behandlung der neuropsychiatrischen Symptomen werden antidepressive Mittel angewandt, besonders die Inhibitoren der Wiederaufnahme von Serotonin, Benzodiazepin, Naltraxon und Neuroleptika (in psychotischen und manischen Zuständen). Es werden auch die psychologische Therapie, Psychobildung und behaviorale Angriffe empfohlen.



## Les symptômes neuropsychiatriques pendant la thérapie de l'interferon alpha

### Résumé

Les symptômes neuropsychiatriques accompagnent souvent la thérapie de l'interferon alpha. Ce travail donne une revue du savoir concernant ces symptômes, leur étiologie, cours, thérapie. L'interferon alpha est une cytosine ayant l'effet antiviral et antinéoplasmatique. Il est fréquemment appliqué dans les cas de : hépatite chronique du type B et C, mélanome, sarcome de Kaposi, cancers rénaux. La thérapie de l'interferon alpha cause les symptômes dépressifs, troubles cognitifs, syndrome de la fatigue chronique, dysphorie, symptômes anxieux, anorexie, manie, états psychotiques. Même la moitié des patients suivant cette thérapie de l'interferon exige les consultations psychiatriques, chez 10–25% de patients il est nécessaire d'appliquer le traitement psychiatrique.

L'interferon et les cytosines produites par lui influent directement sur la cervelle en causant : activation de l'axe hypothalamique–pituitaire–surrénale (HPA), troubles de la sécrétion de la glande thyroïde et le syndrome appelé « comportement maladif ». Il stimule aussi l'activité de 2,3 de dioxygénase d'indolamine, enzyme catalysant la transformation de tryptophane en kynurenine, et cela diminue le niveau de tryptophane et en conséquence de la sérotonine en augmentant à la fois les métabolites toxiques de kynurenine. On connaît aussi son influence sur les récepteurs des opiacés et sur la neurotransmission dopaminergique et noradrenergique.

La thérapie des symptômes neuropsychiatriques base sur : médicaments antidépresseurs (SSRI –inhibiteurs du ressaisissement de la sérotonine), benzodiazépines, naltrexon, et neuroleptiques (états psychotiques, manie). On applique aussi la psychothérapie, psychoéducation et interventions comportementales.

### Pismienictwo

1. Dusheiko G. *Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C*. Hepatology; 1996 26 (3 suppl. 1): 112–121.
2. Debiec C, De Chouly De Lenclave MB, Foutrein P, Bailly D. *Alpha-interferon and mental disorders*. Encephale. 2001; 27: 308–317.
3. Kamei S, Sakai T, Matsuura M, Tanaka N, Kojima T, Arakawa Y, Matsukawa Y, Mizutani T, Oga K, Ohkubo H, Matsumura H, Hirayanagi K. *Alterations of quantitative EEG and mini-mental state examination in interferon-alpha-treated hepatitis C*. Eur. Neurol. 2002; 48: 102–107.
4. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. *A survey of adverse event in 11 242 patients with chronic hepatitis treated with alpha interferon*. J. Hepatol. 1996; 24: 38–47.
5. Maddock C, Baita A, Orru MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, Farci MG, Carpinello B, Pariente 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.
6. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. *Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management*. CNS Drugs. 2005; 19: 105–123.
7. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. *Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66: 41–48.
8. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, Leon A, Lonca M, Larrousse M, Biglia A, Martinez E, Garcia F, Miro JM, de Pablo J, Gatell JM, Mallolas J. *Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C*. Antivir Ther. 2004, 9: 905–909.
9. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. *Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 708–714.

10. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M. *Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b sa compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C*. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 1769–1774.
11. Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K, Willebring ML. *Suicidal Ideation during interferon-alpha-2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C*. Gen. Hosp. Psychiatry 2004; 237–240.
12. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. *Neuropsychiatric Symptoms Associated with Hepatitis C and Interferon Alpha: A Review*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 867–876.
13. 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. Neurosc. 2000; 54: 565–572.
14. Hosoda S, Kohno M, Kumada H. *Psychiatric symptoms related to interferon treatment for chronic hepatitis*. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2003; 105: 768–786.
15. Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gourzis P, Tsambaos D. *Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment*. J. Psychosom. Res. 2005; 58: 15–18.
16. 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.
17. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee W, Rustgi V, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht J. *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C*. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1485–1492.
18. Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Laine P, Garre JB, Cales P. *Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha*. Gastroenterol. Clin. Biol. 1998; 22: 353–357.
19. Koseki K, Nakano M, Takaiwa M, Kamata T, Yoshida J. *Suicidal attempts in three postoperative patients with renal cancer after alpha interferon withdrawal*. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2000; 91: 29–32.
20. Smith A, Tyrell D, Coyle K, Higgins P. *Effects of interferon alpha on performance in men: a preliminary report*. Psychopharmacology 1988; 96: 414–416.
21. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. *Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions*. Neuropsychopharmacology 2002; 26: 643–652.
22. Capuron L, Neurauter 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.
23. Poutianinen E, Hokkanen L, Niemi ML, Farkkila M. *Reversible cognitive decline during high-dose alpha-interferon treatment*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1994; 47: 901–905.
24. 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: 596–600.
25. Amodio P, De Toni EN, Cavaletto L, Mapelli D, Bernardinello E, Del Piccolo F, Bergamelli C, Constanzo R, Bergamaschi F, Poma SZ, Chemello L, Gatta A, Perini G. *Mood, cognition and EEG changes during interferon alfa (alfa-IFN) treatment for chronic hepatitis C*. Affect Disord. 2005; 84: 93–98.
26. Caraceni A, Gangeri L, Martini C, Belli F, Brunelli C, Baldini M, Mascheroni L, Lenisa L, Cascinelli N. *Neurotoxicity of interferon- $\alpha$  in melanoma therapy*. Cancer. 1998; 83: 482–489.
27. Nestic Z, Delic D, Prostran M, Stojanovic R, Vuckovic S, Todorovic Z. *Psychiatric adverse effects induced by recombinant interferon alfa in patients with chronic hepatitis C*. Med. Pregl. 2004; 57: 219–226.

28. Malik UR, Makower DF, Wadler S. *Interferon-mediated fatigue*. *Cancer*. 2001; 15, 92 (Supl.): 1664–1668.
29. Parnet P, Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R. *Expression and regulation of interleukin receptors in the brain. Role in cytokines-induced sickness behavior*. *J. Neuroimmunol*. 2002; 125: 5–14.
30. Dantzer R. *Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity*. *Eur. J. Pharmacol*. 2004; 500: 399–411.
31. Calvert MC, Gresser I. *Interferon enhances the excitability of cultured neurons*. *Nature*. 1979; 178: 558–560.
32. Rothwell NJ, Hopkins SJ. *Cytokines and the nervous system, II: actions and mechanisms of action*. *Trends Neurosci*. 1995; 18: 130–136.
33. Wichers M, Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: 375–388.
34. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. *Cytokines and major depression*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005; 201–217.
35. Stahl SM. *Mixed Anxiety and Depression: Clinical Implications*, *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54, 1: 33–38.
36. Małyszczak K, Wróbel T, Mazur G, Lindner K, Pyszel A, Kiejna A, Kuliczkowski K, Andrzejak A. *Objawy lękowe i depresyjne u pacjentów leczonych na nowotwory hematologiczne*. *Psychiatr. Pol.* 2005; 34: 33–40.
37. Connor TJ, Leonard BE. *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders*. *Life Sci*. 1998; 62: 583–606.
38. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H, Maes M. *Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system*. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2002; 22: 86–90.
39. 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.
40. Ho B, Huo YY, Lu JG, Tansey LW, Levin VA. *Opioid-dopaminergic mechanisms in the potentiation of d-amphetamine discrimination by interferon-alpha*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992; 42: 57–60.
41. Shaefer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K, Heinz A. *Neurotransmitter Changes by Interferon-Alfa and Therapeutic Implications*. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36, suppl 3: 203–206.
42. Sammut S, Bethus I, Goodall G, Muscat R. *Antidepressant reversal of interferon-alpha-induced anhedonia*. *Physiol. Behav.* 2002; 15, 75: 765–772.
43. Dubas-Slęmp H, Marmurowska-Michałowska H, Szuster-Ciesielska A, Kamińska T, Kandefer-Szerszeń M. *Rola cytokin w depresji*. *Psychiatr. Pol.* 2003; 37: 787–798.
44. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. *Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy*. *Semin Oncol*. 1998; 25: 39–47.

Otrzymano: 19.05.2005  
Zrecenzowano: 5.11.2005  
Przyjęto do druku: 1.03.2006

Adres: Krzysztof Małyszczak  
Katedra i Klinika Psychiatrii  
Akademii Medycznej we Wrocławiu  
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 10