

*Wiktor Drózdź<sup>1</sup>, Marzena Ziółkowska-Kochan<sup>2</sup>, Dorota Kozielowicz<sup>3</sup>,  
Dorota Dybowska<sup>3</sup>, Alina Borkowska<sup>1</sup>, Waldemar Halota<sup>3</sup>*

## NEUROPSYCHIATRYCZNE SKUTKI UBOCZNE U CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C LECZONYCH PEGYLOWANYM LUB REKOMBINOWANYM INTERFERONEM-ALFA

1 Zakład Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet  
Mikołaja Kopernika w Toruniu,

Kierownik: Alina Borkowska

2 Katedra i Zakład Neurofizjologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

3 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Kierownik: Waldemar Halota

*Obserwowano grupę 273 chorych z pzw C, bez istotnych obciążeń neurologicznych i psychiatrycznych w wywiadzie, leczonych interferonem-alfa (IFN) (rekombinowanym- 89 osób, lub pegylowanym- 184 osoby) i rybawiryną. Poważne neuropsychiatryczne skutki uboczne (pnsu) wystąpiły u 13 pacjentów (4,8%), znamienne częściej wśród chorych leczonych rekombinowanym IFN-alfa. Pnsu terapii IFN-alfa i rybawiryną występują u chorych z pzw C rzadko, jednak monitorowanie stanu psychicznego pacjentów jest dla nich korzystne.*

*Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu C, interferon- $\alpha$ , poważne skutki uboczne*

*Keywords: hepatitis C, interferon- $\alpha$ , serious adverse events*

### WSTĘP

Według szacunkowych danych przewlekle zapalenie wątroby typu C (pzw C) występuje u 2-4% populacji w Polsce (1). Terapią z wyboru w pzw C jest skojarzone leczenie iniekcjami interferonu- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) i doustnym przyjmowaniem rybawiryny (RBV). Istnieje wiele rodzajów interferonu- $\alpha$ . Najczęściej stosowane są rekombinowany IFN- $\alpha$  oraz pegylowany IFN- $\alpha$ . Terapia interferonem- $\alpha$  przeważnie trwa 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa. Skuteczność leczenia skojarzonego IFN- $\alpha$  i RBV jest dość wysoka (2, 3).

W Polsce rocznie ok. 2000 osób otrzymuje leczenie IFN- $\alpha$  i RBV. Terapia IFN- $\alpha$  i RBV powoduje występowanie wielu objawów ubocznych, do najczęstszych należą m.in. objawy neuropsychiatryczne. Są to: astenia (zmęczenie), zaburzenia depresyjne, labilność emocjonalna, drażliwość, pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia lękowe (w tym napady paniki), zawroty głowy, szumy uszne (4, 5, 6). Objawy te mogą występować nawet u 70 % pacjentów leczonych IFN- $\alpha$  i RBV (6).

Poważne neurologiczne i psychiatryczne skutki uboczne (pnsu) terapii interferonem-alfa występują sporadycznie. Należą do nich zaburzenia psychotyczne, epizody maniakalne, zamachy samobójcze, zachowania agresywne, majaczenia, napady padaczkowe, przemijające epizody niedokrwienne, zespoły pozapiramidowe, udary mózgu z objawami afatycznymi lub ślepotą korową, czy też neuropatia obwodowa. Rzadziej występują napady padaczkowe (u ok. 1% leczonych), zawroty głowy i porażenie nerwów okoruchowych (5, 7-10).

Dotychczas pnsu terapii IFN- $\alpha$  i RBV nie były w Polsce oceniane. Ponadto większość opublikowanych badań na temat pnsu terapii IFN- $\alpha$  i RBV dotyczy niepegylowanych postaci interferonu- $\alpha$ . Celem niniejszego badania było określenie rodzaju i rozpowszechnienia poważnych neuropsychiatrycznych skutków ubocznych u chorych na wzw typu C bez cech dekompensacji funkcji wątroby, leczonych interferonem-alfa (rekombinowanym lub pegylowanym) oraz rybawiryną w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK w latach 2002-2006.

## MATERIAŁ I METODY

Pnsu terapii IFN- $\alpha$  i RBV zdefiniowano jako następstwa neurologiczne i psychiatryczne związane z koniecznością przzerwania leczenia lub inicjacją przewlekłych zaburzeń, wymagających systematycznego leczenia. Prowadzący terapię lekarze hepatolodzy kierowali na konsultacje neurologiczne i psychiatryczne wszystkich pacjentów, u których podejrzewali występowanie istotnych neuropsychiatrycznych objawów ubocznych. Rozpoznanie pnsu stawiał lekarz konsultant zatrudniony w miejscu prowadzenia badania. Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów z pzw C, bez cech dekompensacji funkcji wątroby, u których w przeszłości i obecnie nie występowały zaburzenia psychotyczne, choroba afektywna dwubiegunowa, uzależnienia, organiczne uszkodzenie mózgu, otępienie, udar mózgu czy guz mózgu. Pacjenci byli planowo leczeni przez 48 tygodni jeśli stwierdzono występowanie genotypu 1 wirusa HCV lub 24 tygodnie jeśli stwierdzono inny genotyp wirusa HCV. Dobre dawki rybawiryny były indywidualizowane w zależności od masy ciała. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Badań Naukowych przy CM UMK.

## WYNIKI

Obserwowano grupę 273 chorych, w tym 144 mężczyzn i 129 kobiet w wieku od 18 do 69 lat (średnia 41 lat). Rekombinowany IFN- $\alpha$  stosowano u 89 pacjentów (52 mężczyzn i 37 kobiet) w dawce 3 MU 3 razy w tygodniu, a pegylowany IFN- $\alpha$  otrzymywało 184 chorych (92 mężczyzn i 92 kobiety), przy czym pegylowany IFN- $\alpha$  2a stosowano w dawce 180  $\mu$ g/tydzień, natomiast pegylowany IFN- $\alpha$  2b stosowano w dawce 1,5  $\mu$ g/kg/tydzień. W trakcie leczenia w obu obserwowanych podgrupach korygowano zarówno dawki IFN- $\alpha$ ,

jak i rybawiryny, w zależności od tolerancji leku, zgodnie z zasadami prowadzenia leczenia. Najczęstszymi powodami zmian dawkowania były hematologiczne objawy uboczne.

Badane podgrupy pacjentów nie różniły się wiekiem, płcią, jak również cechami hepatologicznymi. W grupie pacjentów otrzymujących rekombinowany interferon- $\alpha$  30 chorych ukończyło terapię planowo (35%), natomiast w grupie chorych otrzymujących interferon pegylowany planowo terapię ukończyło 129 pacjentów (68%): różnica istotna statystycznie (test chi-kwadrat,  $p < 0,001$ ). Terapię IFN- $\alpha$ +RBV przerywano głównie z powodu wystąpienia somatycznych objawów ubocznych lub z powodu braku wczesnej odpowiedzi wirusologicznej.

U 26-letniego mężczyzny po ponad 6 miesiącach terapii rekombinowanym IFN- $\alpha$  doszło do próby samobójczej przez zatrucie lekami (tab. I). Już po 4 tygodniach terapii IFN- $\alpha$ +RBV rozpoznano u tego pacjenta polekową depresję dysforyczną (F06.33) i zalecono tianeptynę 37,5 mg/dz oraz sulpiryd 400 mg/dz. Pacjent zgłosił się do psychiatry jeszcze tylko raz, po 12 tygodniach terapii. Po próbie samobójczej nie był konsultowany psychiatrycznie i odmówił leczenia psychiatrycznego mimo, że przez kilka tygodni (według informacji od siostry pacjenta) utrzymywały się myśli samobójcze.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów z pzwz typu C leczonych interferonem- $\alpha$  i rybawiryną, u których wystąpiły poważne neuropsychiatryczne skutki uboczne (pnsu)

Table I. Characteristic of CHC patients in whom NSAE emerged during treatment with recombinated or pegylated interferon-alpha and ribavirin

typ PNSU	wiek	płeć	rodzaj IFN	czas terapii IFN (w tygodniach)	początek PNSU (w tygodniach)	rozpoznanie
Próba samobójcza	26	m	R	26**	26	F06.33
przewlekłe zaburzenia afektywne	47	m	R	48	9	F06.32
	42	k	P	12	4	F06.33
	50	k	P	48	12	F06.32
	41	k	R	48	4	F06.33
	44	k	R	48	12	F06.33
	40	m	R	48	6	F06.33
	39 <sup>(1)</sup>	k	R	13**	4	F06.33
zaburzenia psychotyczne	44 <sup>(2)</sup>	m	R	30**	30	F06.2
	62 <sup>(3)</sup>	m	R	43**	41	F06.2
napady padaczkowe	22	k	P	24	24	G40
	22	m	R	4	4	G40
TIA*	43	m	P	48	24	G45

\* TIA- przemijający incydent niedokrwienia OUN

\*\* - przerwano leczenie IFN i RBV z powodu pnsu

Płeć: m- mężczyzna, k- kobieta

R- rekombinowany interferon- $\alpha$ ; P- pegylowany interferon- $\alpha$

(1) - stan mieszany o znacznym nasileniu

(2) - przewlekłe zaburzenia psychotyczne i ośpienie umiarkowanego stopnia

(3) - przemijające zaburzenia psychotyczne- remisja po przerwaniu leczenia IFN i leczeniu neuroleptykiem

U 7 pacjentów, w wieku od 39 do 50 lat, w tym u 2 mężczyzn i 5 kobiet, wystąpiły przewlekłe zaburzenia afektywne wymagające systematycznego leczenia przez co najmniej pół roku po zakończeniu terapii IFN- $\alpha$ +RBV. Zaburzenia afektywne wystąpiły u tych pacjentów już w pierwszych tygodniach stosowania IFN- $\alpha$ +RBV. U 5 osób rozpoznano indukowane przez terapię IFN- $\alpha$ + RBV stany mieszane (F06.33), głównie w postaci depresji dysforycznej, a u dwóch osób- zaburzenia depresyjne (F06.32). Terapię IFN- $\alpha$ + RBV przerwano jedynie u 39-letniej pacjentki z powodu objawów stanu mieszanego o znacznym nasileniu (tab. I). Objawy te ustąpiły w ciągu kilku tygodni po zastosowaniu leku normotymicznego (karbamazepiny) oraz neuroleptyku (perfenazyny).

U dwóch mężczyzn (w wieku 62 i 44 lat) przerwano terapię z powodu pojawienia się indukowanych przez IFN- $\alpha$  + RBV zaburzeń psychotycznych (F06.2), przy czym u pierwszego pacjenta zaburzenia te ustąpiły po zastosowaniu leczenia neuroleptykiem (flupentyksol w dawce maksymalnej 9 mg/dz) w ciągu trzech miesięcy, natomiast u drugiego pacjenta zaburzenia psychotyczne i objawy umiarkowanego ośpienia utrzymują się przez trzy lata mimo intensywnego leczenia (11). Zaburzenia psychotyczne wystąpiły po dłuższym czasie stosowania IFN- $\alpha$  + RBV (tab. I).

U dwóch osób w wieku 22 lat (kobieta i mężczyzna) wystąpiły napady padaczkowe. U pacjentki podano w wywiadzie, że w dzieciństwie występowały napady padaczkowe o etiologii pourazowej. Morfologia napadu w trakcie leczenia IFN- $\alpha$  + RBV obejmowała utratę przytomności z towarzyszącym obniżeniem napięcia mięśniowego, z następującą sennością. U pacjenta obserwowany napad utraty przytomności z drgawkami uogólnionymi całego ciała był pierwszym w jego życiu incydentem padaczkowym. Wykonane po napadzie badanie EEG wykazało zmiany napadowe. U obojga chorych wprowadzono leki przeciwpadaczkowe, incydenty napadowe nie powtórzyły się. Ponadto u jednego pacjenta (w wieku 43 lat) doszło do wystąpienia objawów przemijającego niedokrwienia mózgu. Wykonane badanie głowy metodą rezonansu magnetycznego z programem naczyniowym (angio-NMR), ujawniło wadę rozwojową - hipoplazję tętnicy kręgowej. U żadnego z trzech opisanych powyżej pacjentów nie zdecydowano się na przerwanie terapii interferonem-alfa i rybawiryną.

Ogółem poważne neuropsychiatryczne skutki uboczne wystąpiły u 13 pacjentów (4,8% badanych) leczonych interferonem- $\alpha$  i rybawiryną. Napady padaczkowe i próba samobójcza miały miejsce u osób młodych, natomiast pozostałe pnsu wystąpiły u osób w średnim i starszym wieku.

Pnsu terapii IFN- $\alpha$  i RBV obserwowano u 9 pacjentów leczonych rekombinowanym interferonem- $\alpha$  oraz u 4 chorych leczonych pegylowanym interferonem- $\alpha$  (dokładny test Fishera:  $p = 0,03$ ). Przerwanie terapii IFN- $\alpha$  i RBV z powodu pnsu miało miejsce znacznie częściej w podgrupie pacjentów leczonych rekombinowanym interferonem- $\alpha$  ( $n=3$ ) niż w podgrupie pacjentów leczonych pegylowanym interferonem- $\alpha$  ( $n=0$ ) (dokładny test Fishera:  $p = 0,04$ ).

## OMÓWIENIE

Pnsu terapii IFN- $\alpha$  i RBV, w obserwowanej przez nas grupie pacjentów z pzw C, występowały sporadycznie. Były to: próba samobójcza, zaburzenia afektywne, zaburzenia

psychotyczne, napady padaczkowe i przemijający incydent niedokrwienia mózgu. Dane te są zgodne z informacjami podawanymi w piśmiennictwie (5, 7-10). Należy podkreślić, że do naszego badania kwalifikowani byli pacjenci bez istotnych obciążeń psychiatrycznych i neurologicznych. Fakt wystąpienia u nich pnsu wskazuje, że terapia IFN- $\alpha$  i RBV u chorych z pzw C może być czynnikiem, który w istotny sposób zakłóca czynność mózgu u niektórych osób.

Wykazano, że interferon- $\alpha$  modyfikuje czynność układu dopaminergicznego, noradrenergicznego, serotonergicznego i opioidowego mózgu (12). Może również nasilać procesy neurotoksyczności (13). Ponadto interferon- $\alpha$  może powodować dysregulację hormonalnej osi stresowej: układ limbiczny-podwzórże-przysadka-nadnercza (14). Zmiany te mogą wiązać się z uszkodzaniem neuronów hipokampa i z niekorzystnym wpływem na procesy neuroplastyczności (12). Podawanie interferonu alfa przez 6-8 tygodni u chorych z pzw C powoduje istotne pogorszenie regionalnego przepływu mózgowego u części pacjentów (15).

W obserwowanej grupie pacjentów u jednego chorego doszło do próby samobójczej. Może to potwierdzać możliwość wywoływania przez IFN- $\alpha$  poważnych zmian czynności mózgu. Jakkolwiek takie powikłanie zdarza się rzadko, jednak przypadki samobójstw lub myśli suicydalnych są uznane powszechnie za najpoważniejszy skutek uboczny terapii interferonem- $\alpha$  (4, 16). W badaniu *Fattovich* i wsp. odnotowano dwa przypadki prób samobójczych wśród 11241 chorych z pzw C leczonych niepegylowanym interferonem- $\alpha$  (7). *Okanoue* i wsp. opisał również dwie próby samobójcze w grupie 677 pacjentów pzw C leczonych niepegylowanym interferonem- $\alpha$  (9).

Indukowane przez terapię IFN- $\alpha$  i RBV poważne zaburzenia afektywne pojawiły się w pierwszych tygodniach leczenia, natomiast zaburzenia psychotyczne- w późniejszym okresie leczenia (powyżej sześciu miesięcy). W pięciu na siedem przypadków poważnych zaburzeń afektywnych obraz kliniczny uzasadniał postawienie rozpoznania stanów mieszanych. W badaniu *Constant* i wsp. stwierdzono, że zaburzenia afektywne wyzwalane przez terapię IFN- $\alpha$  i RBV w większości przypadków miały charakter epizodów maniakalnych, hipomaniakalnych i stanów mieszanych (17). Niesie to istotne implikacje dla sposobu leczenia psychofarmakologicznego zaburzeń afektywnych powodowanych przez terapię IFN- $\alpha$  i RBV.

Zaburzenia psychotyczne jako powikłanie leczenia IFN- $\alpha$  i RBV u chorych z pzw C opisywane są sporadycznie i według danych z piśmiennictwa ustępują po jego przerwaniu i zastosowaniu neuroleptyków (18). U jednego z naszych pacjentów obserwowaliśmy taki właśnie przebieg i zejście zaburzeń, natomiast u drugiego pacjenta zaburzenia psychotyczne okazały się chroniczne i doprowadziły do głębokiego upośledzenia funkcjonowania (11).

Neurologiczne objawy uboczne terapii IFN- $\alpha$  i RBV występowały rzadziej, aniżeli powikłania psychiatryczne. Napady padaczkowe pojawiły się u dwóch młodych osób, przy czym u jednej z nich (leczonych pegylowanym interferonem- $\alpha$ ) w wywiadzie występował czynnik predysponujący do napadów padaczkowych. Z kolei u chorego leczonego rekombinowanym interferonem- $\alpha$  stwierdziliśmy *ex post* występowanie zmian czynności bioelektrycznej mózgu. Interferon-alfa uznawany jest za czynnik o słabym lub wątpliwym działaniu epileptogennym (19). Z drugiej strony wskazuje się na pojedyncze przypadki pojawiania się napadów padaczkowych w trakcie terapii rekombinowanym IFN- $\alpha$  (7).

W obserwowanej grupie pacjentów stwierdziliśmy wystąpienie przemijającego incydentu niedokrwienia mózgu (TIA) u pacjenta, u którego następnie wykryto malformację naczyniową w zakresie tętnicy kręgowej. Zmiana ta może być uznana za istotny czynnik predysponujący do TIA. Dane z piśmiennictwa wskazują na możliwość indukowania zakłóceń krążenia mózgowego przez interferon-alfa (15, 20).

Stwierdzono znamienne różnicę w częstości występowania pnsu między podgrupą chorych leczonych rekombinowanym interferonem- $\alpha$  a podgrupą chorych leczonych pegylovanym interferonem- $\alpha$ . Niewielka liczebność stwierdzonych przypadków poważnych psychiatrycznych skutków ubocznych terapii IFN- $\alpha$  i RBV nie pozwala na formułowanie jednoznacznych wniosków. Nie można jednak wykluczyć, że stosowanie pegylowanego interferonu- $\alpha$  wiąże się z mniejszym ryzykiem pnsu niż stosowanie rekombinowanego interferonu- $\alpha$ . Może na to wskazywać również fakt, iż przedwczesne przerwanie terapii IFN- $\alpha$  i RBV z powodu pnsu miało miejsce znamienne częściej u chorych leczonych rekombinowanym interferonem- $\alpha$  niż u chorych leczonych pegylovanym interferonem- $\alpha$ .

W obserwowanej przez nas grupie pacjentów z pzw C bez cech dekomensacji funkcji wątroby stwierdziliśmy, że znamienne więcej chorych leczonych pegylovanym IFN- $\alpha$  ukończyło 48-tygodniowy cykl terapii niż w grupie chorych leczonych rekombinowanym IFN- $\alpha$ . Oznacza to, że ten pierwszy rodzaj terapii był generalnie lepiej tolerowany przez pacjentów i bardziej skuteczny. Ponadto oznacza też, że znacznie większy odsetek pacjentów stosowało pegylowany IFN- $\alpha$  przez dłuższy okres czasu niż rekombinowany IFN- $\alpha$ . Zaobserwowano, że dłuższy czas trwania terapii niepegylovanym interferonem- $\alpha$  wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia istotnych neuropsychiatrycznych skutków ubocznych (6). Wyniki naszych obserwacji wskazują na to, że mimo dłuższego czasu trwania leczenia pegylovanym IFN- $\alpha$  w tej podgrupie pacjentów wystąpiło znacznie mniej pnsu niż w podgrupie pacjentów leczonych rekombinowanym IFN- $\alpha$ . W piśmiennictwie brak jest danych na temat rozpowszechnienia poważnych neuropsychiatrycznych skutków ubocznych terapii pegylovanym interferonem- $\alpha$  w porównaniu do terapii rekombinowanym interferonem- $\alpha$ .

## WNIOSKI

Pnsu terapii interferonem-alfą z rybawiryną występują u chorych z pzw C sporadycznie, jednak u niektórych pacjentów wiążą się z koniecznością przerwania terapii IFN oraz przewlekłego leczenia neuropsychiatrycznego. Monitorowanie stanu psychicznego i neurologicznego chorych z pzw C w trakcie terapii interferonem-alfą i rybawiryną można uznać za wskazane i korzystne dla pacjentów, a także można rekomendować uwzględnienie go w standardach prowadzenia terapii. Stosowanie pegylowanego interferonu- $\alpha$  z rybawiryną może powodować mniej poważnych neuropsychiatrycznych skutków ubocznych niż stosowanie rekombinowanego interferonu- $\alpha$  z rybawiryną.

*W Drózdź, M Ziółkowska-Kochan, D Kozielowicz, D Dybowska, A Borkowska, W Halota*

## NEUROPSYCHIATRIC ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH PEGYLATED OR RECOMBINANT INTERFERON-ALPHA

### SUMMARY

The aim of the study was an assessment of the incidence and types of neuropsychiatric serious adverse events (NSAE) in patients with compensated chronic hepatitis C (CHC) treated with recombinant or pegylated interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) plus ribavirin (RBV).

Method: NSAE were defined as neuropsychiatric consequences of IFN- $\alpha$ +RBV therapy that resulted in discontinuation therapy or initiation of disorders requiring hospitalization or chronic neuropsychiatric treatment. A group of 273 patients (144 males and 129 females, mean age 41) without significant past psychiatric and neurological disorders was prospectively observed. Of them 89 patients were treated with recombinant IFN- $\alpha$ +RBV. Both subgroups did not differ with regard to demographic or hepatological parameters.

Results. Overall NSAE were present in 13 patients (4,8% of the sample): psychiatric SAE emerged in 10 patients and 3 patients suffered from neurological SAE. NSAE emerged in nine patients treated with recombinant IFN- $\alpha$  and in four patients treated with pegylated IFN- $\alpha$  ( $p=0,03$ ).

Conclusions. NSAE in CHC patients during IFN- $\alpha$ +RBV therapy occur rarely. However, potentially severe neuropsychiatric consequences of the treatment in some patients indicate the need for neuropsychiatric monitoring during the therapy. Treatment with pegylated IFN- $\alpha$  may be associated with less neuropsychiatric SAE than treatment with recombinant IFN- $\alpha$  in patients with compensated CHC.

### PIŚMIENNICTWO

1. Halota W, Pawłowska M. HCV infections in view of clinical practice. *Med Sci Monitor* 2004;10 (suppl. 1):24-8.
2. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003;289(18):2413-7.
3. Shepherd J, Brodin H, Cave C i in. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):iii-xiv,1-125.
4. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157:867-76.
5. Fried M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-44.
6. Lerner DM, Stoudemire A, Rosenstein DL. Neuropsychiatric toxicity associated with cytokine therapies. *Psychosomatics* 1999;40:428-35.
7. Fattovich G, Giustina G, Favarato S i in. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24(1):38-47.
8. Hosoda S, Takimura H, Shibayama M i in. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosc* 2000;54:565-72.
9. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y i in. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-91.
10. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf* 1994;10(2):115-50.
11. Drózdź W, Borkowska A, Wilkość M i in. Chronic paranoid psychosis and dementia following interferon- $\alpha$  treatment of hepatitis C: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2007;40,146-8.

12. Schaefer M, Schwaiger M, Pich M i in. Neurotransmitter changes by interferon-alpha and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl.3):S203-6.
13. Wichers MC, Koek GH, Robaey G i in. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005;10(6):538-44.
14. Gisslinger H, Svoboda T, Clodi M i in. Interferon-alpha stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1993;57:489-95.
15. Sasaki M, Sata M, Ishibashi M i in. Decreased regional cerebral blood flow during interferon therapy. *Hepatology* 1997;9(1):1-8.
16. Janssen H, Brouwer , van der Mast R i in. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatology* 1994;21:241-3.
17. Constant A, Castera L, Dantzer R i in. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005;66(8):1050-7.
18. Drózdź W., Borkowska A., Rybakowski J. Psychotic disorders as a complication of interferon- $\alpha$  treatment of hepatitis C. *Arch. Psych Psychoter* 2007 9 (1-2), 51-55.
19. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(4):575-89.
20. Tanaka H, Maeshima S, Shigekawa Y, i in. Neuropsychological impairment and decreased regional cerebral blood flow by interferon treatment in patients with chronic hepatitis: a preliminary study. *Clin Exp Med* 2006;6(3):124-8.

Otrzymano: 17.10.2007

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Wiktor Drózdź  
Zakład Neuropsychologii Klinicznej CM UMK  
ul. Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel. +525854368 fax +525853703  
email: wikdr@cm.umk.pl