

## الاكتئاب لدى مرضى التهاب الكبد C Depression in Patients with Hepatitis C

جوزيف أ. لوكالا

### السؤال الاستشاري النمطي

لدى مريض سابق الإصابة بالاكئاب، ومرض التهاب الكبد C المزمن. هل دواء الإنترفيرون (interferon) مأمون الاستخدام في مثل هذا المريض؟ إذا كانت الإجابة بنعم، فكيف أتعامل معه من الجانب النفسي في أثناء المقرر العلاجي؟

### مقدمة

يتكوّن العلاج الحالي الموصى به لالتهاب الكبد الوبائي C (HCV) من بيجوتيرات إنترفيرون-ألفا (pegylated interferon-alpha)، وريبافيرين (ribavirin)، وهذه التركيبة تزيد من خطورة الإصابة باضطرابات الاكتئاب، واضطرابات المزاج الأخرى، والقلق. وفي بدايات استخدام المعالجة بالإنترفيرون، كان يُفحص مدى إصابة المرضى بأمراض نفسية مصاحبة؛ بهدف استبعادهم من العلاج. ولأنه توجد نسب عالية من العلل النفسية، واضطرابات إساءة استعمال المواد لدى مرضى التهاب الكبد C، فقد حرم هذا كثيراً من مرضى التهاب الكبد C من الرعاية الطبية. وحالياً تسمح الدلائل الإرشادية بعلاج مرضى التهاب الكبد C، ممن لديهم سابقة الإصابة بمرض نفسي، أو أعراض مزاجية حديثة. ومع ذلك توصي بالتحري عن وجود اضطرابات مزاجية سابقة للمرض، والمراقبة الحذرة لنشوء المشاكل النفسية في أثناء المعالجة لالتهاب الكبد C؛ مما سيؤدي لعلاج آمن وفعال لالتهاب الكبد C المزمن. وسيطرق هذا الفصل للآتي:

- مراجعة اعتبارات ما قبل العلاج، وعوامل الاختطار لنشوء الآثار الجانبية النفسية.
- مناقشة العلاج الاتقائي بمضادات الاكتئاب في أثناء المعالجة بالإنترفيرون.

- اقتراح لوغاريتيم لعلاج الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون (IFN-induced depression)
- طرح أسباب الأعراض النفسية الناتجة عن التدوي بالإنترفيرون.

### الخلفية

يعدُّ التهاب الكبد C مشكلة عالمية خطيرة تُصيب ١٧٠ مليون شخص عالمياً، منهم قرابة ٤ مليون شخص في الولايات المتحدة وحدها (1). ويتعرَّض مرضى التهاب الكبد C المزمن لزيادة كبيرة في نسب المراضة والوفاة، وغالباً ما يكون ذلك في سن مبكرة. ويتطوَّر التهاب الكبد C المزمن غير المعالج لدى ٢٠٪ من المرضى إلى تشمع الكبد (cirrhosis) خلال ٢٠ إلى ٢٥ سنة، وهم معرضون كذلك للداء الكبدي بالمرحلة النهائية وسرطانة الخلايا الكبدية (2، 3). وبالرغم من ذلك، فإن المعالجة بالتركيبة المكونة من ببيغوتيرات إنترفيرون وربيفيرين، تؤدي إلى انخفاض مستويات فيروس التهاب الكبد C (HCV) لدى ٥٠٪ من المرضى لمستويات غير ملاحظة، وذلك بعد ٦ شهور من نهاية المعالجة (3). ونظراً لهذه الاستجابة الفعالة لهذه التركيبة العلاجية لـ HCV، فإنه ينبغي معالجة أعراضها الجانبية، والإدراج الأمثل للمرضى المؤهلين لتناول هذا العلاج، وينبغي الاهتمام بالاكتئاب المحرض بالإنترفيرون؛ لأنه يعدُّ عائقاً رئيساً ضد نجاح العلاج.

وأساساً فهناك نسب عالية من الاضطرابات النفسية لدى مرضى التهاب الكبد C. ففي دراسة حديثة أُجريت في مستشفى جامعي في البرازيل على مرضى التهاب الكبد C، وُجد أن ٤٩٪ منهم لديه تشخيص واحد على الأقل بمرض نفسي، وذلك عند التقييم بواسطة مقياس المقابلة العصبية النفسية الدولي المصغر (the Mini-Internation Neuropsychiatric Interview). ومن تلك الفئة الفرعية ٥٩٪ لديهم أعراض نفسية حالية، و ٨٥٪ لم يتم تشخيصهم، في حين كان ٣٦٪ لديهم تشخيصان نفسيان فأكثر، و ٢٩٪ لديهم مرض مصاحب بإساءة استخدام/الاعتمادية (dependence) على المواد، و ١٩٪ لديهم اضطراب مزاجي حالي (4). وأظهرت دراسة على عينة أخرى من مرضى التهاب الكبد C غير المعالجين، ازدياد نسب انتشار الاكتئاب (٢٦٪)، واضطرابات القلق (٢٤٪) (5). وقد ارتبط الاكتئاب في هذه الدراسة بالمدوامة على الميثادون (methadone)، وضعف التكيف العملي والاجتماعي، وضعف قبول المرض، وازدياد وصمة المرض، وشكوى المرضى من الضعف المعرفي والتركيز، وزيادة الأعراض الجسمانية الشخصية. وكذلك فهناك زيادة بليغة لنسب انتشار التهاب الكبد C لدى المرضى النفسيين، ولذلك ينبغي التحري وفحص فيروس التهاب الكبد C لدى المرضى في المحيط النفسي، وخصوصاً عند وجود عوامل الاختطار، وفي الرجال الأكبر سناً والأقل تعليماً ممن لديهم سوابق إساءة استخدام المواد (5). وقد فحص دينويدي Dinwiddie وآخرون ١٥٥٦ مريض منوم في مستشفى نفسي حكومي،

ووجدوا أن معدلات انتشار إيجابية المصل لفيروس التهاب الكبد C كانت ٨.٥٪ (6). ولا يعني هذا أهمية تمييز أمراض الكبد غير المشخصة وعلاجها فقط، وإنما بالإضافة إلى ذلك، فإن انتشار التهاب الكبد C واحتمال حدوث تشمع كبدي، سيؤثر على ممارسات علم الأدوية النفسية لدى هؤلاء المرضى.

وبصفة عامة، يمكن أن نقدر نسبة الاكتئاب الناتج عن إنترفيرون- ألفا/ريبافيرين بمتوسط مريض من كل ثلاثة مرضى. وهذا التقدير مبني على دراسات استباقية حديثة، أُستخدم فيها أدوات فحص ومقابلات منظمة، ووجد فيها أن معدلات انتشار الاكتئاب تتراوح من ٢٣٪ إلى ٤٥٪ (7). وتتناسب معدلات الاكتئاب مع جرعة المعالجة ومدتها، ويبدو أن الإنترفيرون الذي يحقن وريدياً، يسبب معدلات اكتئاب أكثر من الإنترفيرون الذي يُحقن تحت الجلد (8). ويزيد مستحضر ريبافيرين بشكل مستقل من مخاطر حصول الاكتئاب، وذلك عند إضافته لنظام المعالجة (9).

إن التعاون الوثيق مع الطبيب النفسي أمر مهم في حالات المرضى الذين لديهم أمراض نفسية مصاحبة. وفي دراسة فرنسية حديثة، أبان مسح استعادي أن ١٩٪ من المرضى الذين لديهم تشخيص بمرض نفسي، لم يتلقوا العلاج الأمثل لالتهاب الكبد C، وكان أقل من نصف أطباء التهاب الكبد C متعاونين مع أطباء نفسيين أو أخصائيين نفسيين (10). ويلخص الجدول رقم (١٧.١) الظروف التي تستدعي الإحالة للطب النفسي في أثناء المعالجة بالإنترفيرون. ومما يفرض المراقبة النفسية المستمرة، وجود سابقة إصابة باضطرابات نفسية كبيرة، والانتحار، والاضطرابات العصبية النفسية المحرزة بالإنترفيرون، واضطرابات استعمال المواد، بالإضافة لوجود أعراض نفسية حالية. وينبغي أن يحتوي محيط العلاج المثالي لالتهاب الكبد C استخدام تقييمات مقيسة (standardized assessments)؛ لكشف المرضى المعرضين لمشاكل نفسية، وكذلك يحتوي على عدد كافٍ من الموظفين، للقيام بالمتابعة النفسية الاجتماعية الدقيقة وتقييم الأعراض، وأيضاً خبرة إكلينيكية للبدء في التدخل الدوائي في الوقت المناسب، ووجود علاقة عملية لصيقة مع مقدمي الرعاية النفسية المتمرسين في الاضطرابات النفسية المحرزة بالإنترفيرون (11).

وبالرغم من أن الاكتئاب يعدُّ أكثر الأعراض الجانبية العصبية النفسية شيوعاً للمعالجة بالإنترفيرون، إلا أنه ينبغي على الأطباء كذلك الاهتمام بالأعراض الأخرى الأقل حدوثاً، مثل التعب البسيط، والقلق، والأرق، وسرعة التهيج، والضعف المعرفي، والهوس. ويشكّل الانتحار تهديداً حقيقياً للمرضى في أثناء تلقيهم علاج التهاب الكبد C. وتعدُّ الأفكار الانتحارية من المضاعفات الشائعة للمعالجة بالإنترفيرون، وتنبع من خليط من أعراض الاكتئاب مع أعراض القلق، والبهياج، وسرعة التهيج. وقد وجد ديبيرينك Dieperink وآخرون في دراستهم، أن معدل الافتكار الانتحاري يصل إلى ٢٧٪ عند مرضى التهاب الكبد C، الذين لم يكونوا تحت المعالجة بالإنترفيرون، و٤٣٪ في أثناء المعالجة بالإنترفيرون (12)؛ ولذا يجب تحري الافتكار الانتحاري وفحصه على فترات متقاربة ومنظمة.

الجدول رقم (١٧, ١). أسباب طلب استشارة الطب النفسي قبل البدء في المعالجة بالإنترفيرون.

أعراض اكتئاب أو قلق حالية.
الافتكار الانتحاري أو القتل (homicide) الحالي.
سابقة الإصابة بأعراض نفسية محرضة بالإنترفيرون.
سابقة الإصابة باضطراب الاكتئاب، أو اضطراب ثنائي القطب، أو اضطراب القلق، أو أي اضطراب نفسي آخر.
سابقة وجود أفكار أو محاولات انتحارية في الماضي.
تاريخ عائلي قوي في الإصابة باضطرابات المزاج.
سابقة شخصية في الإصابة باضطرابات تعاطي المواد.

### الفحص والتقييم

يختلط تشخيص الاضطراب الاكتئابي المهم لدى مرضى الإنترفيرون بالآثار الجانبية الأخرى لهذه الأدوية، ومنها: التعب، واضطراب النوم، وسرعة التهيج، وأعراض القلق. وعلى الرغم من أن الاضطراب الاكتئابي في مثل هذه الحالات يُوسم بدقة أكثر "كاضطراب مزاجي محرض باستعمال مادة" (substance-induced mood disorder)، مع أعراض اكتئابية أو مختلطة، ولكننا نستخدم إكلينيكيًا معايير تشخيص اضطراب الاكتئاب الجسيم؛ وذلك لتحديد مدى الحاجة للعلاج. ويستجيب المرضى بشكل أفضل عندما يُتبدأ علاج الاكتئاب مبكرًا، ولذلك فإن عتبة استخدام مضادات الاكتئاب يجب أن تكون منخفضة. وتبدأ أعراض الاكتئاب في الظهور في ثلاثة الأشهر الأولى من بدء العلاج (وتبلغ غاية انتشارها في ثمانية الأسابيع الأولى)، وتزداد معدلات الانتشار في الشهور الستة الأولى للعلاج (14، 13).

وينبغي إجراء فحص نفسي اجتماعي لكلّ المرضى المرشحين، للبدء في المعالجة بالإنترفيرون بعد تبرئتهم طبيًا. وينبغي أن يتضمن هذا الفحص النفسي الاجتماعي - على الأقل - مدى وجود سابقة الإصابة بأمراض نفسية، والتقييم الحالي لأي أمراض مزاج أو قلق، واستعمال أي مواد محظورة، والانتحار. ومن المفيد استخدام أدوات فحص حالات الاكتئاب، مثل مقياس بك للاكتئاب (Beck Depression Inventory)، (BDI) أو مقياس زنق للتقييم الذاتي للاكتئاب (the Zung Self-Rating Depression Scale)، أو مقياس مركز الدراسات الوبائية للاكتئاب (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)). وقد أظهرت دراسة على المرضى الذين يتعاطون إنترفيرون ألفا 2b لعلاج التهاب الكبد المزمن، أن استخدام العناصر السبعة في مقياس زنق الفرعي للاكتئاب النباتي (Zung vegetative depressive subscale)، عند مرور أسابيع من العلاج؛ قد نجح في التنبؤ بـ ٩٥٪ من حالة الاكتئاب المنبثقة (15). وعند إجراء التقييم الأولي، ينبغي تثقيف المرضى (وأسرهم إن وجدوا)

فيما يَخصُّ مخاطر الاضطرابات النفسية العصبية المحرّضة بالإنترفيرون ، وكيفية تعرّف الأعراض. وشرح بدائل العلاج المتوفرة لو ظهرت مثل هذه المشاكل ، وكذلك شجّع المرضى على المبادرة بإخبار الطبيب عن نشوء هذه المشاكل. ويقع المرضى تحت ضغط كبير من أجل إتمام فترة العلاج ؛ ولذا قد يقلل بعض المرضى من شأن المشاكل النفسية التي يعانون منها ؛ خشية قطع المعالجة بالإنترفيرون.

### اتخاذ القرار الإكلينيكي والعلاج

#### الآليات المطروحة لحصول الاكتئاب المحرّض بالإنترفيرون:

إن فهم الوتيرة التي عن طريقها تؤدي العلاجات الدوائية لنشوء حالة الاكتئاب ، ربما يساعد على تفهّم آليات حدوث الاكتئاب في الحالات الطبيعية. ولقد أظهر الباحث لوفتيز Loftis وآخرون ارتباطاً بين شدة أعراض الاكتئاب وتعبّر (expression) سيتوكينات الالتهابية (pro-inflammatory cytokines) ، ومنها (عامل نخر الورم ألفا (tumor necrosis factor {TNF}-alpha) ، وإنترلوكين ١ بيتا (interleukin {IL}-1 beta) ، وذلك لدى مرضى التهاب الكبد C ، في ظلّ غياب المعالجة بالإنترفيرون (16). وقد قدّمت العديد من النظريات التي تفسّر الآليات البيولوجية لحدوث اضطرابات المزاج المحرّضة بالإنترفيرون ، والتي تستحقّ كل منها عرضاً منفصلاً. وللاطلاع على ملخص موجز لها ، فضلاً انظر الجدول رقم (١٧،٢).

#### الجدول رقم (١٧،٢). الآليات المطروحة التي تفسّر الاكتئاب المحرّض بالإنترفيرون.

شذوذات في السيروتونين (5-HT) : نفاذ السيروتونين بسبب تحويله من سبيل التريبتوفان (tryptophan).
اختلافات جينية في معزاز ناقل استرداد السيروتونين (5-HTTLPR) (the serotonin reuptake transporter promoter) : قد يساهم التفاعل مع السيتوكينات الالتهابية في حدوث الاكتئاب.
تعدد أشكال جين مستقبلات 5-HT : IFN يغيّر في تشفير مستقبل 5-HT <sub>2c</sub> .
خلل وظيفي في محور HPA : INF ينبه CRH ، ويزيد ACTH.
زيادة السيتوكينات الالتهابية (مثل IL-6) ، وهو مرتبط بحصول الاكتئاب.
ICAM-1 : زيادة مستوياته ، زيادة نفوذية الحاجز الدموي الدماغي.
زيادة إنتاج أكسيد النيتريك (nitric oxide) المرتبط بالاكتئاب.
التنبه المفرط لمستقبلات NMDA في الحصين (hippocampus) ، يؤدي إلى الاستماتة (apoptosis) ، والضمور العصبي.
انخفاض وظائف الدوبامين.
الخلل الوظيفي الدرقي : قصور الدرقي نتيجة ل IFT .

## مفاتيح الرموز:

ACTH= adrenocorticotrophic hormone الهرمون الموجه لقشرة الكظر.

CRH= corticotrophin releasing hormone الهرمون المطلق لموجهة القشرة.

HPA=hypothalamic-pituitary axis المحور الوطائي النخامي.

ICAM=intercellular adhesion molecule جزيء الالتصاق بين الخلايا.

IFN=interferon الإنترفيرون.

IL=interleukin الإنترلوكين.

NMDA=N-methyl-D-aspartate إن ميثيل دي أسبارتات.

ويسبب تنشيط النظام المناعي تحويل التريتوفان من سبيل السيروتونين إلى سبيل الكينرينين (kynrenine) ؛ مما يؤدي إلى نقص السيروتونين بشكل عام (17). ويرتبط نقص التريتوفان في البلازما بزيادة نسبة الاكتئاب في أثناء المعالجة بالإنترفيرون ألفا (18). وقد اتضح أن إنترفيون ألفا الموجود داخل خلايا الورم الأرومي الدبقي البشرية (glioblastoma)، يغير من تشفير مستقبلات (5-HT<sub>2c</sub>)، الذي ربما يكون له علاقة بنشوء حالة الاكتئاب (19). كما أن الاختلافات الجينية في معزاز ناقل استرداد السيروتونين (5-HTTLPR) لها علاقة باضطراب الاكتئاب الجسيم في أثناء المعالجة بالإنترفيرون ألفا؛ مما يبرز تفاعلاً محتملاً بين السيتوكينات الالتهابية وتغيرات 5-HTTLPR (20). وربما تُفسر فعالية مضادات الاكتئاب السيروتونية في علاج الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون بنقص وظائف السيروتونين في الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون. وكذلك تغير المعالجة بالإنترفيرون ألفا من أحاديات الأمين الأخرى، مثل الدوبامين (21) والنواينفرين، وهذه التغيرات قد تؤدي دوراً في حصول الاكتئاب.

وينشط إنترفيرون ألفا سيتوكينات الطلائع الالتهابية الأخرى. وغالباً ما تنتظم السيتوكينات في شلالات (cascades)، حيث تؤدي السيتوكينات السابقة لزيادة إنتاج السيتوكينات اللاحقة. وتعزز سيتوكينات الطلائع الالتهابية، مثل إنترلوكين ١، وإنترلوكين ٦، وعامل نخر الورم (TNF)، من الاستجابة المناعية لتسريع إزالة الممرضات (pathogens)، وتسوية التحدي الالتهابي؛ بينما تثبط السيتوكينات المضادة للالتهاب، مثل إنترلوكين ٤، وإنترلوكين ١٠، وإنترلوكين ١٣ من الاستجابة المناعية (22). ومن المثير للاهتمام، أن بعض الدراسات ربطت بين فرط نشاط المحور الوطائي النخامي، والزيادة الموازية في سيتوكينات الطلائع الالتهابية، مع وجود الاكتئاب الجسيم (23). وغالباً ما ترتبط سلوكيات المرض، مثل زيادة النوم، وقلة الشهية، ونقص الرغبة الجنسية، مع حالة العدوى، وربما تُعزى إلى تأثير السيتوكينات (22). ولقد ارتبطت زيادة إنترلوكين ٦ في أثناء المعالجة بالإنترفيرون بنشوء الاكتئاب وأعراض القلق. وينشط إنترفيرون ألفا المحور الوطائي النخامي، وذلك من خلال تنبيه الهرمون المطلق لموجهة القشرة، والذي يزيد من إنتاج الهرمون الموجه لقشرة الكظر (24)، وطبقاً

لبعض الدراسات، يرتفع كلا الهرمونين في اضطراب الاكتئاب الحسيم.

ويزيد الإنترفيرون - حسب إحدى النظريات - من نفوذية الحاجز الدموي الدماغي، باعتبارها نتيجة لزيادة مستويات جزيء الالتصاق بين الخلايا (ICAM-1)، والذي وُجد أيضاً بكميات عالية في التحليل التالي لموت المرض المكتسبين (25). وقد أظهرت دراسة حديثة وجود مستويات أعلى لكل من ICAM-1، ومجموع نقاط الاكتئاب بعد ثلاثة أشهر من المعالجة بالإنترفيرون (25).

وقد يرتبط الإنترفيرون بالتنبيه المفرط لمستقبلات إن ميثيل دي أسبارتات NMDA في الحصين، والتي تؤدي إلى الاستماتة والضمور العصبي (26، 27). وقد توصلت دراسة صغيرة إلى فعالية دواء أمانتيدين (amantadine) - وهو دواء مناهض لمستقبلات NMDA ودواء دوباميني أيضاً- في علاج مرضى التهاب الكبد C، الذين تحت المعالجة بالإنترفيرون؛ إذ يُقلل من مجموع نقاط الاكتئاب في مقياس قلق واكتئاب المستشفى (hospital anxiety and depression scale) (28). ونحن بحاجة لدراسات مزدوجة التعمية وذات شواهد/ الغفل، قبل أن نخرج باستنتاج واضح حول هذا الأمر.

وهناك أسباب أخرى مطروحة على النطاق النظري، لكن بدون أبحاث داعمة لها، وتشمل هذه الأسباب، ارتباط الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون بقصور الدرقية المحرض بالإنترفيرون، أو فقر الدم المحرض بالإنترفيرون (وهو أكثر شيوعاً عند استعمال مزيج من الإنترفيرون وريبافيرين) (29)، وكذا علاقة ازدياد أكسيد النيتريك ببدء الاكتئاب (30)، وكل هذه الأسباب تتطلب استقصاءات أكثر دقة.

### مرحلة ما قبل العلاج، والنقاش حول استعمال الأدوية الاتقائية:

يوصي العديد من الأطباء، ومنهم المؤلف باستخدام مضادات الاكتئاب الاتقائية (prophylactic)، مع المرضى الذين لديهم سابقة الإصابة باكتئاب شديد، أو اكتئاب حدث في أثناء معالجة سابقة بالإنترفيرون. ولا يوجد حالياً أي برهان علمي يدعم الاستخدام العام لمضادات الاكتئاب، لخفض الآثار الجانبية النفسية المحتملة للإنترفيرون. وبالنسبة للمرضى الذين يتناولون جرعات عالية من الإنترفيرون، مثل مرضى الورم الميلانيني، فإن العلاج الوقائي يصبح ذا فائدة أكبر. وفي دراسة مزدوجة التعمية، ذات شواهد/ الغفل، أُجريت على المرضى الذين يتناولون جرعات عالية من الإنترفيرون ألفا، كعلاج للورم الميلانيني الخبيث؛ اتضح أن استخدام الباروكسيتين باعتباره علاجاً اتقائياً، قد خفّض نسبة وقوع الاكتئاب من ٤٥٪ إلى ١١٪ (13). إلا أن الأبحاث مازالت غير واضحة بخصوص جدارة استخدام مضادات الاكتئاب الاتقائية مع كل المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد C، بمن فيهم من ليس لديهم سوابق إصابة بأمراض نفسية. وقد توصلت دراستان مزدوجتا التعمية على استخدام الباروكسيتين الاتقائي،

للووقاية من حصول الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون ، إلى استنتاجات متباينة. وإحدى هاتين الدراستين لم تجد أي خفض في احتمالية حصول الاكتئاب عند استخدام مضاد الاكتئاب الاتقائي (٣٦٪ لفئة الباروكسيتين ، و٣٢٪ لفئة الغفل) (31). ومع ذلك فقد لاحظ الباحثون أن العلاج المفتوح الوسم (open label) باستخدام الباروكسيتين في ذراع الإنقاذ للدراسة ، ساعد على خفض أعراض الاكتئاب في ١٠ من ١١ مريضاً. أما الدراسة الأخرى ، فأظهرت أن العلاج الاتقائي باستعمال الباروكسيتين ، قد قلل من احتمالية حدوث أعراض الاكتئاب من النوع المتوسط للشديد في أثناء دراسة استعمل فيها المرضى بيغوتيرات الإنترفيرون ألفا 2b والريفابيرين (32).

### علاج أعراض الاكتئاب أثناء المعالجة بالإنترفيرون:

يعدُّ العلاج التقليدي باستعمال مضادات الاكتئاب هو العلاج الأولي للاكتئاب المحرض بالإنترفيرون ؛ ومع ذلك فإنه يستخدم أحياناً بعض الأدوية المساندة التي تساعد على انفراج الأعراض. وستجد خلاصة لهذه الأدوية في الجدول رقم (١٧،٣) ، ولم نستوعب في هذا الجدول كل المعالجات الممكنة ، وإنما هي قائمة مختصرة لأهم الخيارات العلاجية. وقد استعرضنا في الجدول رقم (١٧،٤) الدلائل الإرشادية للفحص ، والمراقبة المستمرة ، والتوصيات العلاجية الخاصة بالاكتئاب المحرض بالإنترفيرون.

الجدول رقم (١٧،٣). الأدوية الشائع استعمالها لعلاج المضاعفات العصبية النفسية للإنترفيرون (IFN).

تعليقات	الاضطراب أو العرض المستهدف	أدوية محددة تؤخذ في الاعتبار	صنف الدواء
	الاكتئاب القلق سرعة التهيج	السيتالوبرام الباروكسيتين الإستالوبرام السيرترالين	الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين (SSRIs)
- من المحتمل أن خلط البوبروبيون مع الإنترفيرون ، يؤدي لنوبات اختلاجية. - قد يسبب الدولوكسيتين مشكلة في حالات أمراض الكبد المزمنة. - قد يساعد الميرتازابين في علاج الأرق وضعف الشهية.	- الاكتئاب - سرعة التهيج ، بالذات أدوية SNRIs	البوبروبيون الفينلافاكسين الدولوكسيتين الميرتازابين	موانع استرداد السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs) أو مضادات الاكتئاب الأخرى

تابع الجدول رقم (١٧,٣).

تعليقات	الاضطراب أو العرض المستهدف	أدوية محددة تؤخذ في الاعتبار	صنف الدواء
- قد يسبب ارتفاعاً في القلق والأرق لدى بعض المرضى. - وقد تُفاقم المنبهات التقليدية، مثل الميثيل فنيديات من أعراض الذهان.	دواء مساند في حالات الاكتئاب والتعب	المودافينيل المثيل فنيديات	المنبهات
- استخدم أدوية ذات عمر نصفي قصير (وتستقلب بالغلوكورونات) (glucuronidated). - وكن حذراً عند استعمال الأدوية المسببة للإدمان لدى هؤلاء المرضى.		اللورازيبام	مزيلات القلق
مازال تحت التجربة وشواهد العلمية محدودة	الاكتئاب	الأمانتادين	نواهض الدوبامين
لدواء الزولبيديم قابلية أن يُساء استعماله، مع أنه أقل إدمانية من البنزوديازيبينات.	الأرق	الزولبيديم الترازادون الميرتازابين	المنومات
تعدُّ مضادات الذهان اللائطية الخط العلاجي الأول حالياً، ريثما تظهر دراسات نفسية إضافية.	الهوس الخفيف الهوس	الكيوتيابين الأولانزابين	مثبتات المزاج

الجدول رقم (١٧,٤). الدلائل الإرشادية المقترحة لعلاج اضطرابات الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون.

(١) ينبغي لكل المرشحين الذين تم تصنيفهم طبيًا أن يُفحصوا من ناحية نفسية : أ) سوابق الإصابة بالمرض النفسي. ب) فحص أعراض المزاج والقلق الحالية، ومن المفيد استخدام أدوات فحص، مثل مقياس بك للاكتئاب (BDI)، ومقياس زنق للاكتئاب بالتقدير الذاتي، أو مقياس مركز الدراسات الوبائية للاكتئاب (CES-D). ج) استفسر عن إساءة استعمال المواد. د) ثقّف المرضى عن مخاطر حصول الاضطرابات العصبية النفسية المحرّضة بالإنترفيرون، وكيفية التعرف إلى أعراضها. هـ) اشرح للمرضى الخيارات العلاجية المتاحة لعلاج أي أعراض نفسية تنشأ لاحقاً.
---

## تابع الجدول رقم (٤، ١٧).

<p>(٢) يحتاج المرضى للتدبير العلاجي النفسي في الظروف التالية:</p> <p>(أ) وجود سابقة إصابة بأمراض نفسية معضلة ( الاكتئاب الشديد، والافتكار الانتحاري، والاضطراب ثنائي القطب، والفصام، واضطرابات القلق..إلخ).</p> <p>(ب) سابقة الإصابة باضطرابات استعمال المواد.</p> <p>(ج) المرضى الذين تحت العلاج النفسي المستمر.</p> <p>(د) وجود سوابق إدخال للأجنحة أو المستشفيات النفسية.</p>
<p>(٣) في حالة إصابة المريض حالياً باكتئاب أو قلق، متوسط لشديد؛ أو كان لديه سابقة إصابة باكتئاب شديد، أو اكتئاب محرض بالإنترفيرون، لكنه عديم الأعراض حالياً:</p> <p>(أ) اقترح على المريض أن يبدأ مضاداً اكتئابياً اتقائياً سابقاً للمعالجة بالإنترفيرون بأربعة أسابيع على الأقل.</p> <p>(ب) أجل المعالجة بالإنترفيرون، إذا لم تتحسن شدة أعراض المريض النفسية بعد أربعة أسابيع من بدء مضاد الاكتئاب.</p> <p>(ج) راقب المريض نفسياً كل أسبوعين في أثناء ثلاثة الأشهر الأولى من العلاج (قد يقل تكرار المراقبة بعد ذلك، لتكون مرة كل ٢ - ٤ أسابيع).</p>
<p>(٤) في حالة المرضى الذين لا يحتاجون لعلاج نفسي سابق للمعالجة بالإنترفيرون:</p> <p>(أ) ابدأ المعالجة بالإنترفيرون.</p> <p>(ب) راقب المريض نفسياً كل أسبوعين أثناء ثلاثة الأشهر الأولى من العلاج، وبعد ذلك تكون المراقبة مرة كل ٢ - ٤ أسابيع. أجر فحوصات نفسية، واسأل عن الافتكارات الانتحارية في كل زيارة.</p> <p>(ج) ابدأ مباشرة بالعلاج بمضاد الاكتئاب، عندما تظهر أعراض الاكتئاب.</p> <p>(د) كن واعياً بميل بعض المرضى للتقليل من حجم معاناتهم النفسية؛ خشية تأثير ذلك على إيقاف مقرر المعالجة بالإنترفيرون.</p> <p>هـ) تحدث أحياناً بعض الأعراض الجسدية نتيجة المعالجة بالإنترفيرون، وليس الاكتئاب الصريح؛ ولذا ركز أكثر على الأعراض النفسانية، مثل المزاج المكتئب، وانعدام التلذذ، والأفكار الاجترارية، ومشاعر العجز واليأس، ونوبات البكاء، وسرعة التهيج، والانسحاب الاجتماعي، والشعور بالذنب.</p>

تابع الجدول رقم (٤، ١٧).

<p>٥) في حالة تفاقم أعراض الاكتئاب أو القلق في أثناء المعالجة بالإنترفيرون، قم بزيادة جرعة مضاد الاكتئاب، وخذ في الاعتبار تعزيزه بمضاد اكتيبي آخر من صنف آخر.</p> <p>وينبغي إحالة المريض مباشرة لإجراء تقييم نفسي إسعافي مع إدخاله المستشفى، إن لزم الأمر ذلك، وكذلك إيقاف المعالجة بالإنترفيرون في الظروف التالية:</p> <p>أ) وجود افكتارات انتحارية أو قتلية.</p> <p>ب) هوس خفيف أو هوس.</p> <p>ج) اكتئاب أو قلق أو أعراض نفسية أخرى شديدة.</p> <p>د) ذهان.</p>
<p>٦) وطوال مدة العلاج، راقب عن كثب حدوث نكسة للمرضى الذين لديهم اضطرابات استعمال مواد حالياً أو سابقاً.</p>

يبدو بوضوح أن استعمال الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين (SSRIs)، يعدُّ خط العلاج الأول الأمثل لعلاج الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون. ويوجد تقارير حالات ودراسات محدودة لعدد كبير من أدوية SSRIs، ومنها السيرترالين والسييتالوبرام والباروكسيتين. وقد حصل المؤلف على نتائج باهرة باستعمال السيرترالين، ويرجح أن سبب ذلك يعود للخواص السيروتونية والدوبامينية لهذا الدواء. وقد يكون السيرترالين منشطاً نوعاً ما لبعض المرضى، وقد يُحرِّض لديهم قلقاً إضافياً، وهذا الأمر أقل شيوعاً عند استعمال السييتالوبرام والإسييتالوبرام. وقد أجرى كراوس (Kraus) وآخرون دراسة عشوائية، مزدوجة التعمية، ذات شواهد/الغفل على استعمال السييتالوبرام لعلاج المرضى الذين أصيبوا بالاكتئاب في أثناء المعالجة بالإنترفيرون (بيغوتيرات الإنترفيرون ألفا 2b زائد الريبافيرين). ووجدوا في دراستهم انخفاض معدلات الاكتئاب على مقياس قلق واكتئاب المستشفى لدى الفئة التي استعملت السييتالوبرام (33). وقد تم كسر التعمية لفئة الغفل؛ بسبب شدة الاكتئاب، واستطاع كل مرضى السييتالوبرام إكمال مقرر المعالجة بالإنترفيرون المخطط له.

وتشمل الخيارات الأخرى، موانع استرداد السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs) (فينلافاكسين، وديسفينلافاكسين، ودولوكسيتين)، والبوبروبيون، والميرتازابين. وتنفع أدوية SNRIs في علاج الألم، والذي يعدُّ عرضاً جانبياً شائعاً للمعالجة بالإنترفيرون. ولدواء البوبروبيون أثر تشيطي ويعمل كدوباميني قوي، وكلتا الخاصيتين مفيدتان لعلاج الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون. وبسبب ارتباط استعمال الإنترفيرون باحتمال حدوث نوبات صرعية، فإن اقتران استعمال البوبروبيون مع استعمال الإنترفيرون، قد يشكّل خطراً إضافياً لحدوث نوبات الصرع ولو نظرياً؛ بسبب خفض البوبروبيون لعتبة نوبات التشنج. أما الميرتازابين، فإنه يفيد كثيراً المرضى الذين يعانون من نقص الشهية والأرق. ويمكن أيضاً استخدام مضادات الاكتئاب ذات النشاط السيروتوني وأدوية البنزوديازيبين في علاج حالة سرعة التهيج التي تصاحب المعالجة بالإنترفيرون (34).

وينبغي على المرضى الاستمرار في تعاطي مضادات الاكتئاب طوال مدة المعالجة بالإنترفيرون ، ولا يتم خفضها تدريجياً إلا بعد زوال الأعراض بشكل تام. وينبغي الاستمرار في استعمال مضادات الاكتئاب لمدة ١ - ٣ شهور على الأقل ، بعد الانتهاء من المعالجة بالإنترفيرون.

وتساعد مضادات الاكتئاب بشكل ضئيل على خفض نسبة التعب المحرض بالإنترفيرون ؛ ولذا فإن غالب المرضى الذين تم علاجهم بنجاح من حالة الاكتئاب ، بقيت لديهم بعض الأعراض الجسمانية التي توهن المرضى على حد سواء. وينشأ التعب غالباً بسبب فقر الدم ، ولذا فإن إضافة عوامل النمو (growth factors) ، التي تعزز مستويات الهيموجلوبين في الدم ، قد أثبتت فاعليتها لعلاج هذا التعب (35). ولقد أستعملت المنبهات النفسية ، مثل (المثيل فنيديات) بشكل مستفيض لعلاج التعب المصاحب لأمراض طيبة أخرى ؛ ولذا فقد يستعمل دواءً مسانداً في المرضى المكتئبين ، أو منفرداً لعلاج التعب المنعزل. ويمكن أيضاً استخدام المودافينيل ، وهو دواء معزز لليقظة لا منبهي (non-stimulant) ، في علاج حالات التعب لدى هؤلاء المرضى. وكما هو الحال مع جميع الأدوية الإدمانية ، فينبغي الحذر لكيلا ينتكس مرضى التهاب الكبد إلى استعمال المواد المحظورة مرة أخرى.

ويعدُّ الأرق أحد الأعراض الجانبية المهمة للمعالجة بالإنترفيرون ، ويشير استعمال أدوية البنزوديازيبينات التقليدية والمنومات القلق ، جرأً حصول الإدمان عليها. ولذا فقد يُلجأ لاستعمال المنومات غير البنزوديازيبينية (non-benzodiazepines) ، مثل الزولبيديم (zolpidem) والزوبيكلون (zopiclone) ؛ لفعاليتها وقلة إدمانيتها. ويفيد كذلك استعمال مضادات الاكتئاب المهدئة ، مثل الميرتازابين والترازادون (بجرعات قليلة ، ٢٥ - ٥٠ مجم). وفي حالة الاضطرار لاستعمال أدوية البنزوديازيبينات لدى مرضى الكبد ، فينبغي الاقتصار على استعمال الأدوية التي تُستقلب بالغلوكورونات (glucuronaidation) ، مثل اللورازيبام ، والتيمازيبام ، والأوكسازيبام.

وربما تظهر نوبة الهوس في أثناء المعالجة بالإنترفيرون ، وحال إيقاف الإنترفيرون ، وعند إضافة مضاد الاكتئاب في أثناء مقرر المعالجة بالإنترفيرون. وينبغي أن يستدعي ظهور نوبة الهوس تقييماً نفسياً عاجلاً ، وعدم التردد في إدخال المريض لجناح الطب النفسي. وينبغي حينها بدء أحد مضادات الذهان اللائطية ، والتي تعدُّ خطأً العلاج الأول في مثل هذه الحالات. أما مثبتات المزاج الأخرى ، فتؤخذ في الاعتبار للعلاج الطويل الأجل بعد انفراج النوبة الحالية.

### الاتجاهات المستقبلية

في المجمل ، فقد ربطت الدراسات الحديثة بين حدوث الاكتئاب المحرض بالإنترفيرون ، وتحسُّن استجابة مرضى التهاب الكبد . حيث طرحت فئة من الباحثين فكرة أن حدوث الاكتئاب ، يعدُّ واصماً (marker) على

اختيار الجرعة المثلى للإنترفيرون، ومنبئاً إيجابياً للاستجابة المضادة للفيروس (7). وفي هذا عزاء صغير للمرضى الذين يُبتلون بالاكتئاب الشديد المحرض باستعمال هذه المادة (substance-induced depression). وعندما نفهم أسباب الاكتئاب، والأعراض العصبية النفسية المحرصة بالإنترفيرون بشكل أفضل، فسنكون حينها قادرين على خلق مزيج من الأدوية المساندة لتقليل الأعراض الجانبية. وما زال نقاش الخبراء محتمداً فيما إذا كان استعمال الأدوية الاتقائية، سيقُلل من شدة أعراض الاكتئاب والآثار العصبية النفسية الأخرى. وهناك أنماط مختلفة من الإنترفيرون، وهي التي قد تسبب نسباً أقل من الأعراض الجانبية، ويُعتقد أن بيغوريتات الإنترفيرون- ألفا (pegylated IFN-alpha)، تسبب اكتئاباً أقل من الإنترفيرون- ألفا. وقد أُستعمل الإنترفيرون- بيتا بشكل قليل جداً في الولايات المتحدة، ويُقال: إن له الفعالية نفسها مع أعراض جانبية أقل، لكن لا يمكن الجزم بذلك قبل إجراء أبحاث معمقة. ومن الواضح أننا بحاجة ماسة لمزيد من البحث، لفهم الاضطرابات المحرصة بالإنترفيرون وكيفية علاجها، وربما يساعدنا ذلك على تلمس السبب الجذري للاكتئاب نفسه.

### المراجع References

1. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341(8):556-62.
2. Management of hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements. 2002;19:1-46.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39(4): 1147-71.
4. Batista-Neves SC, Quarantini LC, de Almeida AG, et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(1):80-2.
5. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis" C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27(6):431-8.
6. Dinwiddie SH, Shicker L Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1): 172-4.
7. Asnis GM, De La Garza R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(4):322-35.
8. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med.* 2001;63(3):376-86.
9. Asnis GM, De LaGarza R Miller AH, et al. Ribavirin may be an important factor in IFN-induced neuropsychiatric effects. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):581-2.
10. Lang JP, Michel L, Melin P,, et al. Management of psychiatric disorders and addictive behaviors in patients with viral hepatitis C in France. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(1 pt 1):1-7.
11. Raison CL, Afdal NH. Neuropsychiatric side effects associated with interferon-alfa plus ribavirin therapy: treatment and prevention. UpToDate 2009. Available from: www.uptodate.com. Accessed 5/29/2009.
12. Dieperink E, Ho SB, Tetric L, et al. Suicidal ideation during interferon - alpha 2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26(3):237-40.

13. Musselman DL, Lawson DH, Gummick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high dose interferon alpha. *N Engl J Med.* 2001;344(13):961-6.
14. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al. Incidence and clinical course of major depression in patients with hepatitis type c undergoing interferon alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(1):34-8.
15. Robaey G, De Bie J, Wichers MC, et al. Early prediction of major depression in chronic hepatitis c patients during peg-interferon alpha 2b treatment by assessment of vegetative depressive symptoms after four weeks. *World J Gastroenterol.* 2007;13(43):5736-40.
16. Loftis JM, Huckans M, Rulmy S, et al. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha. *Neurosci Lett.* 2008;430(3):264-8.
17. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. 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 Psychopharma-col.* 2002;22(1):86-90.
18. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL et al. Interferon-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry.* 2003;54(9):906-14.
19. Yang W, Wang Q, Kaner SJ, et al. Altered RNA editing of serotonin 5-HT2c receptor induced by interferon: implications for depression associated with cytokine therapy. *Mol Brain Res.* 2004;124(1):70-8.
20. Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, et al. Risk for depression during interferon alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry.* 2009;65(4):344-8.
21. Shuto H, Kataoka Y, Horikawa T, et al. Repeated interferon-alpha administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain Res.* 1997;747(2):348-51.
22. Kronfol Z, Remick D: Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):683-94.
23. Maes M, Meltzer H, Bosnians E, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord.* 1995;34(4):301-9.
24. Gisslinger H, Svoboda T, Clodi M, et al. Interferon alpha stimulates the hypothalamic-pituitary adrenal axis in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology.* 1993;57(3):489-95.
25. Schaefer M, Horn M, Schmidt F, et al. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon-alpha. *Brain Behav Immun.* 2004; 18(6):555-62.
26. Behan WM, McDonald M, Darlington LG> et al. Oxidative stress as a mechanism for quinolinic acid-induced hippocampal damage: protection by melatonin and deprenyl. *Br J Pharmacol.* 1999;128(8): 1754-60.
27. Wu HQ, Guidetti P, Goodman JH, et al. Kynurenergic manipulations influence excitatory synaptic function and excitotoxic vulnerability in the rat hippocampus in vivo. *Neuroscience.* 2000;97(2):243-51.
28. Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Schinoni MI, et al. Effect of amantadine on depressive symptoms in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon: a randomized, controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(3):138-43.
29. Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis C viral infection. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Suppl 4):S315-S322.
30. Suzuki E, Yoshida Y, Shibuya A, et al. Nitric oxide involvement in depression during interferon-alpha therapy. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):415-9.
31. Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, et al. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon alpha induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord.* 2007;103(1-3):83-90.

32. Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10): 1163-74.
33. Kraus MR, Schaffer A, Schottker K, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008;57(4): 531-6.
34. Maddock C, Baita A, Orru MG, et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of the biological mechanisms. *J Psychopharmacol*. 2004;18(1):41-6.
35. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dosage in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126(5): 1302-11.