



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. med. Marcin Czarnecki

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby oraz
Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: **prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Knysz**

„Zaburzenia neuropsychiatryczne u osób zakażonych HCV”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Gładysz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby oraz
Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

prof. dr hab. n. med. Jerzy Leszek

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wrocław

15 luty 2013

Curriculum Vitae

Marcin Czarnecki

Data urodzenia: 14.05.1975

Miejsce urodzenia: Wrocław

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej:

Studia medyczne:

1996-2002 Wydział Lekarski Akademii Medycznej we Wrocławiu

30.06.2002 uzyskanie tytułu lekarza

Staż podyplomowy:

10.2002-10.2003 Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza:

2002 – 2003 Ograniczone Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza

2003 – obecnie: Prawo Wykonywania Zawodu Lekarza

Studia doktoranckie:

2003 – 2008 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby oraz Nabytych Niedoborów Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu

Zatrudnienie:

od 01.2005 – lekarz poradni hepatologicznej, lekarz poradni chorób zakaźnych obecnie poradni zaburzeń metabolicznych w Wojewódzkim Zespole Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu przy ul. Dobrzyńskiej

od 2006 – lekarz w ośrodku MONAR we Wrocławiu.

od 11.2008 – młodszy, obecnie starszy asystent w Oddziale I Chorób Zakaźnych WSS im Gromkowskiego.

od 04.2011 lekarz/badacz w Zintegrowanym Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej WROVASC.

od 10.2012 asystent w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby oraz Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Specjalizacje:

2011: tytuł specjalisty chorób wewnętrznych

2012: otwarcie specjalizacji z chorób zakaźnych, planowane zakończenie 2015 r.

Dorobek naukowy:

- autor 33 publikacji i streszczeń (99 pkt.) w tym 2 prac z listy filadelfijskiej (IF 2,51).

- przekład z języka angielskiego rozdziałów w podręcznikach medycznych.

- realizacja zadania nr 5 w Zintegrowanym Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej WROVASC „Ocena czynników ryzyka i zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych w oparciu o pomiar IMT u chorych zakażonych wirusem HIV”.

- badacz w projekcie badawczym własnym uczelni nr 1284, realizowanym w latach 2005 -2008 pt: „Zaburzenia nastroju oraz jakości życia u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C”, kierownik projektu dr Małgorzata Ingot.

Nagrody i wyróżnienia:

W 2010 r. uhonorowany nagrodą ministra zdrowia za szczególne zaangażowanie w działania na rzecz osób żyjących z HIV.

Streszczenie:

Wstęp: Przewlekłemu zakażeniu HCV towarzyszyć mogą zaburzenia neuropsychiatryczne jak: zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zespół przewlekłego zmęczenia oraz zaburzenia funkcji poznawczych, które obniżają jakość życia osób HCV (+). Rozpowszechnienie oraz nasilenie tych dysfunkcji psychiatrycznych jest obecnie szeroko eksplorowane, jakkolwiek dotychczas opublikowane wyniki nie są jednoznaczne. Etiopatogeneza zaburzeń neuropsychiatrycznych pozostaje złożona, znaczenie ma tu sama świadomość przewlekłej choroby zakaźnej jak i replikacja HCV w ośrodkowym układzie nerwowym prowadząca do aktywacji gleju oraz uszkodzenia neuronów. Zaburzenia nastroju należą do poważnych działań niepożądanych terapii przyczynowej chorych zakażonych HCV. Mogą być przyczyną przerwania i nieskuteczności leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną a wczesne ich rozpoznanie ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa terapii.

Cel pracy: Ocena wpływu zakażenia HCV na częstość występowania zaburzeń nastroju i ich nasilenie. Ustalenie czynników predykcyjnych zaburzeń nastroju. Określenie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych podczas leczenia przyczynowego WZW, ustalenie warunków w jakich ryzyko ich rozwoju jest najwyższe oraz ocena ich wpływu na skuteczność terapii przyczynowej. Określenie wpływu zakażenia HCV i terapii przyczynowej na zależną od zdrowia jakość życia. Ocena przydatności dostępnych narzędzi psychometrycznych i wskazanie optymalnych co do możliwości wykorzystania ich w badaniu podmiotowym osób zakażonych HCV.

Material i metody: Po spełnieniu określonych wcześniej kryteriów kwalifikacyjnych i podpisaniu świadomej zgody, badaniem objęto trzy grupy pacjentów Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby oraz Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu oraz pacjentów Poradni WZW Wojewódzkiego Zespołu Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu: osoby zakażone HCV, zakwalifikowane i poddane terapii interferonem pegylowanym i rybawiryną (n: 154, M: 86, K: 68), osoby przewlekle zakażone HBV (n: 26, M:18, K: 8) oraz osoby z ustalonym rozpoznaniem niezakaźnej patologii wątroby. (n: 36, M: 21, K: 15). Łączna liczba chorych objętych obserwacją n: 216. U chorych zakażonych HCV określono między innymi genotyp wirusa oraz wiremię, biopsaty wątroby oceniane były przez anatomopatologa według skali HAI. U wszystkich osób włączonych do badania określono aktywność AspAt i AlAt oraz GGTP i fosfatazy zasadowej a także TSH. Od wszystkich badanych zebrano dokładny wywiad chorobowy dotyczący dodatkowych schorzeń somatycznych jak i psychiatrycznych, rejestrowano wszystkie przyjmowane dodatkowo leki, szczególną uwagę zwrócono na uzależnienie od substancji psychoaktywnych. Osoby z wszystkich trzech grup (n: 216) poddano badaniu psychiatrycznemu, które wykonano z wykorzystaniem zarekomendowanych przez psychiatrów narzędzi: inwentarz depresji Becka, skala depresji Hamiltona, skala MADRS, kwestionariusz jakości życia SF -36. Objawy lękowe i depresyjne oceniano także z wykorzystaniem inwentarza objawów PSE (Present State Examination) dostosowanego do klasyfikacji ICD 10. Osoby zakażone HCV, po rozpoczęciu terapii interferonem pegylowanym i rybawiryną były poddawane wyżej wymienionym kontrolnym badaniom psychiatrycznym w odstępach 90 – dniowych (+/-) 30 dni.

Wyniki: Osoby zakażone HCV były statystycznie istotnie starsze oraz gorzej wykształcone niż chorzy zakażeni HBV. Wiek osób zakażonych HCV wynosił 21-68 lata (mediana 46) wiek osób zakażonych HBV 18-53lata (mediana 28), wiek badanych z niezakaźną hepatopatią 25- 72 lata (mediana 75). Grupę chorych HCV (+) charakteryzowały następujące zmiany w biopsacie wątroby: stopień zmian zapalnych – mediana 2, stopień zwłóknienia – mediana 2, stopień tłuszczenia – mediana 2. Wiremia HCV: mediana 1153678,5 IU/ml. Aktywność enzymów wątrobowych w grupie HCV (+): AspAt 22-329 IU/ml (mediana 68 IU/ml), AlAt 19 – 549 IU/ml (mediana 83 IU/ml), GGTP 11- 1273 IU/ml

(mediana 52,5 IU/ml). W grupie osób HBV(+) i chorych z niezakaźną hepatopatią mediany aktywności enzymów wątrobowych wynosiły odpowiednio: AlAt: 59,5 IU/ml i 58 IU/ml AspAt: 64,5 IU/ml i 55 IU/ml. W chwili włączenia do badania w grupie HCV (+) rozpoznanie depresji zgłosiło 2 chorych, 4 osoby przyjmowały leki przeciwdepresyjne a analiza wyników badania przeprowadzonego za pomocą inwentarza PSE wykazała, że kryteria depresji były spełnione dodatkowo u 4 chorych. Wywiad chorobowy obciążony depresją zgłaszało 8 osób z tej grupy, uzależnieniem od substancji psychoaktywnych 7 osób. Ocena nasilenia zaburzeń nastroju w badanych grupach, po uwzględnieniu wpływu wieku nie wykazała znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami a istotnie większe nasilenie zaburzeń depresyjnych w grupie pacjentów HCV (+) w porównaniu do chorych z niezakaźną hepatopatią wykazano jedynie za pomocą skali depresji Hamiltona. Nasilenie objawów depresyjnych w grupie HCV (+) pozostawało w związku z wiekiem badanych oraz wielkością wirerii. Stopień zmian zapalnych i zwłóknieniowych ocenianych w biopsjach wątroby nie wpływały na nastrój. Wyniki badania nastroju chorych zakażonych HCV w trakcie trwania terapii przyczynowej wykazały istotne statystycznie jego obniżenie względem poziomu sprzed leczenia. Największe pogorszenie nastroju uwidoczniło się w pierwszych miesiącach terapii. Depresja w czasie leczenia została rozpoznana przez psychiatrę u 8 badanych, analiza wyników uzyskanych za pomocą PSE umożliwiała rozpoznanie depresji dodatkowo u 8 osób. Większe nasilenie objawów depresyjnych przed terapią PegIFN +RBV może stanowić czynnik predykcyjny zaburzeń nastroju w czasie jej trwania. W skali depresji MADRS wszyscy pacjenci z rozpoznąną i leczoną w czasie terapii PegIFN +RBV depresją, wyjściowo przed leczeniem uzyskali 5 i więcej punktów, podczas gdy $\frac{3}{4}$ osób bez depresji uzyskało ≤ 6 pkt. na 20 możliwych. Osoby, które uzyskały trwałą odpowiedź wirologiczną (SVR) charakteryzował lepszy nastrój zarówno przed rozpoczęciem terapii jak i w trzecim miesiącu jej trwania. Zależna od zdrowia jakość życia osób HCV (+) w podskalach oceniających jej wymiar fizyczny była niższa w porównaniu z chorymi HBV (+). Podczas terapii PegIFN i RBV jakość życia obniżyła się w 6 z 8 podskal a jej pogorszenie pozostawało największe około 90 dnia leczenia.

Wnioski:

- 1) W moim materiale prewalencja depresji wśród osób zakażonych HCV wyniosła 6,4% i jest wyraźnie niższa niż opisywana w literaturze. Nasilenie objawów depresyjnych u chorych zakażonych HCV było nieznacznie większe niż u HBV (+) i chorych z niezakaźną patologią wątroby. Starszy wiek oraz wysokość wirerii okazały się czynnikami predykcyjnymi depresji u osób HCV (+).
- 2) Stwierdzone przed terapią przyczynową HCV większe nasilenie objawów depresyjnych u chorego można uznać za czynnik predykcyjny depresji, która pojawia się podczas leczenia PegIFN/RBV a także zdaje się wiązać z mniejszą szansą uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR).
- 3) Zaburzenia depresyjne podczas terapii przyczynowej WZW t C wystąpiły u nie więcej niż 15% leczonych chorych i nie stały się przyczyną przerwania leczenia. Największe nasilenie objawów depresyjnych zauważało się w pierwszych trzech miesiącach terapii przyczynowej. Zaobserwowane większe nasilenie objawów depresji podczas terapii można uznać za czynnik niekorzystny rokowniczo w odniesieniu do SVR.
- 4) Jakość życia osób zakażonych HCV, nie odbiega od jakości życia chorych zakażonych HBV oraz pacjentów z niezakaźną patologią wątroby. Podczas terapii przyczynowej zależna od zdrowia jakość życia ulegała istotnemu pogorszeniu w pierwszych miesiącach leczenia PegIFN/RBV.
- 5) Spośród wykorzystanych w pracy narzędzi, za najbardziej przydatny lekarzowi specjaliście chorób zakaźnych uznaję inwentarz depresji MADRS.