

*Łukasz Świącicki**II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie*

Stymulacja nerwu błędnego — obiecująca propozycja w terapii depresji lekoopornej?

Vagus nerve stimulation — new promise in treatment-resistant depression?

Abstract

This article presents the most recent data on efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) in treatment-resistant depression. Currently, there has been only one randomized, controlled study published in the medical literature. The results are not promising on the contrary to open studies results. This discrepancy may be due to poor short-term and good long-term efficacy of VNS. Available data shows, that VNS is safe and generally well tolerated, however there has been one case of suicide and cases of phase change (depressive to manic) in people treated with VNS.

key words: *vagus nerve stimulation, VNS, treatment resistant depression*

Wstęp

Zgodna opinia ekspertów wskazuje, że podstawową metodą leczenia depresji jest farmakoterapia. Mimo to nie ustają próby znalezienia innych sposobów terapii. Przyczyną jest duża częstość występowania lekooporności. Według różnych szacunków ocenia się obecnie, że 30–40% chorych na depresję wcale nie reaguje lub nie reaguje w wystarczający sposób na pierwszą kurację przeciwdepresyjną. W kolejnych kuracjach odsetek niepowodzeń nieco się zmniejsza, jednak nadal pozostaje na poziomie kilkunastu procent. Wydaje się, że prawdziwa lekooporność nie jest wcale tak częsta. Jednak, nawet po wykluczeniu osób, które były nieprawidłowo zdiagnozowane lub nie otrzymywały adekwatnej farmakoterapii, nadal jeszcze istnieje wielu pacjentów z ciężką depresją, którym stosowane obecnie metody mają niewiele do zaoferowania. W przypadku depresji lekoopornej współcześnie stosuje się kilka nowych metod terapii. Określa się je niekiedy wspólną nazwą: metody neuromodulacyjne.

Jedną z kilku nowych metod terapii jest stymulacja nerwu błędnego (VNS, *vagus nerve stimulation*). Polega ona na wszczępieniu pod skórę w okolicy obojczyka generatora impulsów elektrycznych, którego elektrodę łączy się z lewym nerwem błędnym w obrębie klatki piersiowej. Metoda była do tej pory stosowana w leczeniu padaczki lekoopornej. Stymulator jest aktywowany przez skórę, także jego parametry są zmieniane w ten sposób. Do celów klinicznych najczęściej stosuje się następujące parametry stymulacji: natężenie prądu: 0,1–3,5 mA, częstotliwość: 1–30 Hz, szerokość impulsu: 130–1000 mikrosekund, czas trwania pojedynczej stymulacji: 7–60 s, przerwy między stymulacjami: 12 s–180 min. Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnego przeglądu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa VNS w terapii depresji lekoopornej.

Materiał i metody

Do sporządzenia opracowania wykorzystano bazy danych ProQuest, ScienceDirect, EBSCO i SCOPUS. Poszukiwano wszystkich tekstów opublikowanych po 1997 roku, odnoszących się do VNS i depresji. W zależności od bazy, wyszukiwanie pozwoliło na znalezienie od 38 do 92 prac. Znaczną większość stanowiły prace poglądowe, kazuistyczne oraz bardzo małe,

Adres do korespondencji: dr med. Łukasz Świącicki
II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
tel.: (0 22) 458 25 22

otwarte badania. Wszystkie istotne prace zostały uwzględnione w opracowaniu.

Ocena skuteczności VNS w terapii depresji lekoopornej

Dotychczas opublikowano wyniki dwóch badań kontrolowanych. W jednym z nich stosowano randomizację badanych. Drugie badanie nie było randomizowane, dlatego można je określić jako częściowo kontrolowane. W badaniu randomizowanym [1] uczestniczyło 235 chorych z dużą depresją bez objawów psychotycznych, leczonych w warunkach ambulatoryjnych i 25 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Pacjenci byli losowo dzieleni na grupy. Chorym z obu grup wszczepiano urządzenie do VNS. Jednak w jednej z grup urządzenie było włączane, w drugiej pozostawało nieczynne. Stosowano podwójnie ślełą próbę. Podczas całego badania pacjenci w niezmienionej dawce przyjmowali leki przeciwdepresyjne i/lub normotymiczne. Do udziału kwalifikowano osoby, u których zawiodły dotychczasowe, odpowiednio prowadzone kuracje (od 2 do 6 kuracji). Wszyscy chorzy w przeszłości mieli co najmniej cztery epizody depresyjne lub ich obecny epizod trwał co najmniej od 2 lat. Miernikiem skuteczności leczenia było zmniejszenie liczby punktów w 21-itemowej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD, *Hamilton Depression Rating Scale*) o co najmniej 50%. Badanie trwało 10 tygodni. Wyniki były następujące. W grupie otrzymującej aktywne leczenie odsetek reakcji wynosił 15,2%, w grupie z wyłączonym urządzeniem — 10,0%. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Leczenie było dobrze tolerowane. Tylko 1% chorych odstąpił od udziału w badaniu ze względu na występowanie działań niepożądanych. Autorzy stwierdzili, że uzyskany wynik nie pozwala na definitywne stwierdzenie, czy VNS jest skuteczna w leczeniu osób z ostrą depresją lekooporną.

W drugim badaniu, kontrolowanym, ale nierandomizowanym [2], wzięło udział 205 chorych, u których stosowano VNS oraz „leczenie jak zwykle” (TAU), i 124 pacjentów, u których stosowano jedynie „leczenie jak zwykle” (TAU). Ponieważ stosowane metody terapii miały ewidentnie różną modalność, nie można uznać badania za w pełni kontrolowane, raczej za częściowo kontrolowane. Pacjenci nie byli także losowo dzieleni na grupy. Obie grupy były podobne, ale nie identyczne. W grupie TAU było więcej osób, u których w przeszłości wystąpiło co najmniej 10 epizodów depresji. W grupie VNS + TAU było więcej osób, które w przeszłości były leczone za pomocą elektro-

wstrząsów. Badanie trwało rok. Skuteczność oceniano za pomocą 30-itemowego Inwentarza Objawów Depresji (IDS30), wypełnianego przez samych pacjentów. Wyniki były następujące. W ciągu 12 miesięcy leczenia w grupie VNS + TAU zaobserwowano większą poprawę na miesiąc w IDS30 niż w grupie TAU ($p < 0,001$). Po 12 miesiącach odsetek dobrych reakcji na leczenie, mierzony za pomocą 24-itemowej HAMD, wynosił 27% w grupie VNS + TAU i 13% w grupie TAU ($p < 0,011$). Metody TAU stosowane w obu grupach były podobne. Zdaniem autorów uzyskany wynik wskazuje, że po 12 miesiącach leczenia terapia VNS + TAU jest istotnie skuteczniejsza niż samo TAU. Wyniki podobne do otrzymanych przez George'a i wsp. [2] uzyskali, w badaniu otwartym, Marangell i wsp. [3]. W badaniu wzięło udział 30 osób z depresją lekooporną, u których leczenie kontynuowano po zakończeniu ostrej fazy (3 miesiące). Skuteczność oceniano za pomocą HAMD — tym razem w wersji 28-itemowej. Autorzy stwierdzili, że odsetek dobrych reakcji, uzyskany w ostrej fazie (40%), został utrzymany i po upływie roku wynosił 46%. Natomiast odsetek remisji (definiowanej jak zmniejszenie liczby punktów w HAMD do 8 lub mniej) wyraźnie wzrósł — z 17 do 29% ($p = 0,045$). Autorzy sądzą, że uzyskany przez nich wynik może wskazywać, że stosowanie VNS przez dłuższy czas wiąże się z większą przeciwdepresyjną skutecznością tej metody.

W drugim badaniu otwartym, przeprowadzonym przez Rusha i wsp. [4], wzięło udział 185 pacjentów z dużą depresją bez objawów psychotycznych i 20 chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Była to w rzeczywistości kontynuacja wspomnianego na początku kontrolowanego badania randomizowanego przeprowadzonego przez Rusha i wsp. [1]. Leczenie kontynuowano przez kolejne 9 miesięcy w warunkach badania otwartego (prawdopodobnie z przyczyn etycznych). Po upływie roku leczenia odsetek reakcji mierzony w HAMD (w wersji 24-itemowej) wynosił 27,2%, a odsetek remisji (definiowanych jako 9 lub mniej punktów w HAMD) — 15,8%. Podobne odsetki reakcji uzyskano w pomiarach przy użyciu *Montgomery Asberg Scale* (MADRS) — 28,2% i skali *Clinical Global Impression* (CGI) — 34,0%. W innym badaniu otwartym, przeprowadzonym także przez Rusha i wsp. [5], wzięło udział 30 chorych z depresją lekooporną. Odsetek reakcji, mierzonej za pomocą 28-itemowej wersji HAMD, wyniósł w tym badaniu 40%.

Celem innego otwartego badania [6] było ustalenie ewentualnych czynników pozwalających na przewidywanie skuteczności VNS. W badaniu wzięło udział

60 chorych z dużą depresją oporną na leczenie. Odsetek reakcji mierzony za pomocą 28-itemowej wersji HAMD wyniósł w tym badaniu 30,5%. Dobra reakcja na VNS była 3,9 razy bardziej prawdopodobna u osób, które nigdy w przeszłości nie były leczone za pomocą elektrowstrząsów. Na tej podstawie autorzy wywnioskowali, że VNS jest najbardziej skuteczna u osób z niewielką, umiarkowaną i nieskrajnie nasiloną lekoopornością. Nie zdefiniowano jednak dokładnie tych poziomów lekooporności.

W innym badaniu oceniano zakres aktywacji kory mózgowej w zależności od szerokości impulsu stosowanego w VNS [7]. Autorzy badali 12 pacjentów cierpiących na dużą depresję, leczonych VNS, u których w losowo dobrany sposób stosowano trzy różne szerokości impulsu — 130 mikrosekund, 250 mikrosekund i 500 mikrosekund. Podczas stymulacji przeprowadzono badanie przy użyciu czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*). Zdaniem autorów aktywacja różnych obszarów mózgu przy użyciu szerokości impulsu 250 i 500 mikrosekund była porównywalna. Natomiast najmniejsza stosowana szerokość impulsu nie była wystarczająca dla aktywacji pewnych rejonów. Wyniki badania wskazują, że szerokość impulsu ma istotne znaczenie z punktu widzenia skuteczności metody.

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji VNS u pacjentów z depresją lekooporną

Autorzy badań dotyczących VNS przy omawianiu tego aspektu zagadnienia powołują się z reguły na badanie przeprowadzone w grupie chorych z padaczką lekooporną, leczonych przy użyciu VNS. Niewiele danych dotyczy chorych cierpiących na depresję. Najwięcej konkretnych obserwacji, wychodzących poza ogólne stwierdzenie mówiące, że metoda jest dobrze tolerowana i bezpieczna, pochodzi z pracy Rusha i wsp. [4]. Badanie było kontynuacją, wspomnianego na początku, kontrolowanego badania randomizowanego, przeprowadzonego przez Rusha i wsp. [1].

Wzięło w nim udział 185 pacjentów z dużą depresją bez objawów psychotycznych i 20 z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono zmiany głosu (chrypka), duszności i bóle szyi. Ogółem, w ciągu roku leczenia badanie przerwano u 24 osób. U 7 z nich przyczyną były działania niepożądane, u 17 — brak skuteczności. Z grupy 7 osób z działaniami niepożądanymi dwie zmarły — jedna w wyniku samobójstwa, wkrótce po rozpoczęciu leczenia (w wywiadzie odnotowano próbę samobójczą), drugi z pa-

cjentów (66-letnia kobieta) został znaleziony martwy. Nie przeprowadzono sekcji zwłok. Zdaniem koronera okoliczności zgonu nie wskazywały na samobójstwo ani na zabójstwo. Występujące objawy niepożądane były na ogół łagodne, w miarę upływu czasu ich nasilenie zwykle malało. Najczęstszym objawem niepożądanym była chrypka. U dwóch chorych obserwowano zmianę fazy z depresyjnej na maniakalną. U jednej z tego powodu wyłączono aparat do stymulacji, u drugiej nie przerywano stymulacji. Pierwsza z tych dwóch osób wymagała hospitalizacji z powodu objawów manii.

Jak już wspomniano, więcej badań poświęcono bezpieczeństwu VNS w terapii padaczki. Prace te opisano w niniejszym artykule ze względu na przypuszczenie, podzielane także przez innych autorów, że profil bezpieczeństwa metody leczenia w większym stopniu zależy od specyfiki tej metody niż od choroby, w jakiej jest stosowana. W badaniu Ergene i wsp. [8] oceniano jakość życia chorych na padaczkę, którzy przebyli zabieg wszczepienia VNS. Do oceny jakości życia autorzy wykorzystali kwestionariusz *Quality of Life In Epilepsy* (QOLIE). W badaniu wzięło udział 17 chorych z padaczką lekooporną. Badani wypełniali kwestionariusz przed rozpoczęciem leczenia, a następnie podczas kuracji w tygodniach: 1–3, 5–7, potem po 3, 6 miesiącach i po 9–12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Analiza kwestionariuszy wskazuje na znamienne poprawę jakości życia, związaną z rozpoczęciem terapii ($p < 0,01$). Wykazano również brak związku między tą poprawą, a redukcją częstości występowania napadów padaczkowych lub zmniejszeniem intensywności napadów padaczkowych. Autorzy uznali nasilenie działań niepożądanych jako minimalne. Wśród występujących działań wymieniono: skurcz (ściskanie) gardła (u 4 osób), trudności w oddychaniu (u jednej osoby), trudności w mówieniu (u jednej osoby), dyskomfort w nadbrzuszu (u jednej osoby) i zwiększenie intensywności chrapania (u jednej osoby). Subiektywną poprawę jakości życia występującą u badanych przez siebie pacjentów autorzy wiążą ze specyficznym fizjologicznym działaniem VNS. Duże badanie, z udziałem 454 chorych cierpiących na padaczkę lekooporną, przeprowadzili Morris i Mueller [9]. Najczęściej występujące objawy niepożądane VNS to zgrubienie głosu (chrypka) (28%) i parestezje (12%). Częstość występowania tych i innych objawów malała jednak wyraźnie w kolejnych latach po implantacji. Podobnego zdania są Tanganelli i wsp. [10]. W badanej przez nich grupie 51 chorych z padaczką, leczonych za pomocą VNS, stwierdzono występowanie chrypki u około 40% pacjentów, parestezji — u 6%,

a bólów krtani u około 4%. U 2 pacjentów nasilenie działań niepożądanych było tak duże, że wymagało usunięcia urządzenia stymulującego. Mimo tych skutków ubocznych, autorzy ocenili ogólnie VNS jako metodę skuteczną, bezpieczną i dobrze tolerowaną. Ben-Menachem [11] w artykule przeglądowym, dotyczącym zarówno chorych z padaczką, jak i z depresją lekooporną, leczonych za pomocą VNS, ocenił ogólnie, że zakażenia pooperacyjne występują u około 3% wszystkich leczonych. Zdaniem autora do często występujących działań niepożądanych można zaliczyć kaszel, zmianę głosu i parestezje. Profil działań niepożądanych występujących przy stosowaniu tej metody autor ocenił jako pozytywny. Shrader i wsp. [12] stwierdzili eksperymentalnie, że u pacjentów ze wszczepionym urządzeniem do VNS można bezpiecznie przeprowadzać zabiegi przeczaskowej stymulacji magnetycznej (TMS, *transcranial magnetic stimulation*). Z kolei Husain i wsp. [13] opisali przypadek pacjentki z depresją lekooporną, skutecznie leczonej za pomocą VNS. Pacjentka ta podczas leczenia zaszła w ciążę i kontynuowała terapię podczas trwania ciąży oraz porodu. Nie stwierdzono u niej żadnego niekorzystnego wpływu leczenia na przebieg ciąży i na poród. W innym doniesieniu kazuistycznym autorstwa Papacostasa i wsp. [14] przedstawiono przypadek pacjentki z padaczką lekooporną, u której po rozpoczęciu VNS wystąpił bezdech śródsenny. Stan pacjentki całkowicie powrócił do normy po zmniejszeniu nasilenia stymulacji. Przerwanie terapii nie było konieczne.

Przeciwwskazania

Większość publikacji dotyczących VNS nie podaje przeciwwskazań do stosowania tej metody. Zdaniem O'Reardona i wsp. [15] względny przeciwwskazaniami są:

- depresja psychiatryczna,
- depresja w przebiegu psychozy schizofrenicznej,
- niestabilne zaburzenia psychiczne należące do osi II DSM, takie jak na przykład osobowość *borderline*,
- ciąża (bezpieczeństwo metody nie było oceniane u kobiet w ciąży).

Rzeczywiście pojedynczy opis kazuistyczny nie upoważnia do stwierdzenia, czy metoda jest bezpieczna u kobiet w ciąży.

Podsumowanie

Mimo dużego zainteresowania alternatywnymi metodami leczenia depresji, zwłaszcza depresji lekoopornej, przeprowadzono niewiele badań, które pozwoli-

łyby na rzetelną ocenę skuteczności tych metod. W przypadku VNS problem prawdopodobnie polega na tym, że krótkoterminowa skuteczność tej formy leczenia wydaje się znacznie gorsza niż skuteczność długoterminowa. Mówiąc inaczej, musi minąć kilka miesięcy, aby leczenie w pełni ujawniło swój efekt. Z różnych względów prowadzenie długoterminowych badań kontrolowanych jest trudne, a czasem nawet niemożliwe z przyczyn bioetycznych. Jest to prawdopodobnie wytłumaczenie przyczyny, dla której do chwili obecnej nie mamy ostatecznego dowodu na skuteczność VNS. Ocena tolerancji i bezpieczeństwa tej metody jest pozytywna, jednak bez udowodnionej skuteczności, zgodnie z prawem Holmesa, nie ma większego sensu zastanawiać się nad bezpieczeństwem. Mimo małej liczby danych, VNS wydaje się metodą obiecującą.

Wnioski

Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa obecnie można stwierdzić, że:

1. Skuteczność VNS w leczeniu depresji lekoopornej nie została dotychczas potwierdzona w randomizowanych badaniach kontrolowanych. Jedyne takie badanie nie potwierdziło skuteczności VNS w ostrej fazie leczenia. Kontynuacja badania nie miała charakteru badania kontrolowanego.
2. Badanie częściowo kontrolowane (bez randomizacji i z użyciem terapii o różnej modalności) potwierdza skuteczność VNS w długoterminowej (12-miesięcznej) terapii depresji lekoopornej.
3. Wyniki badań otwartych potwierdzają skuteczność VNS w leczeniu depresji lekoopornej, zwłaszcza przy stosowaniu długotrwałym (odsetek dobrych reakcji od 30 do 50%).
4. Stymulacja nerwu błędnego nie była oceniana w innych zaburzeniach psychicznych niż depresje lekooporne. Bardzo niewielkie są doświadczenia dotyczące leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
5. Wydaje się, że VNS jest metodą bezpieczną i dobrze tolerowaną. Najczęstszym objawem niepożądanym (do 50%) jest chrypka (pogrubienie głosu). Nasilenie działań niepożądanych jest zwykle łagodne, w miarę upływu czasu nie zwiększa się, a niekiedy nawet zmniejsza. Dane zostały zebrane głównie w badaniach z udziałem chorych z padaczką lekooporną.
6. Odnotowano przypadek samobójstwa i przypadki zmiany fazy na maniakalną u leczonych przez VNS.

Streszczenie

W pracy przedstawiono najnowsze dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania stymulacji nerwu błędnego (VNS) w terapii depresji lekoopornej. Dotychczas opublikowano wyniki tylko jednego, w pełni kontrolowanego, badania randomizowanego. Wyniki te nie są zachęcające. Znacznie bardziej zachęcające są wyniki badań otwartych. Przyczyną rozbieżności może być stosunkowo mała krótkoterminowa i dobra długoterminowa skuteczność VNS. Dostępne dane wskazują, że VNS jest metodą bezpieczną i na ogół dobrze tolerowaną, chociaż odnotowano jeden przypadek samobójstwa oraz przypadki zmiany fazy z depresyjnej na maniacką u osób leczonych przy użyciu VNS.

słowa kluczowe: stymulacja nerwu błędnego, VNS, depresja lekooporna

Podziękowanie

Dziękuję dr. Marcinowi Rybakowi za pomoc w zbieraniu materiału.

PIŚMIENNICTWO

1. Rush A.J., Marangell L.B., Sackeim H.A. i wsp. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 347–354.
2. George M.S., Rush A.J., Marangell L.B. i wsp. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 364–373.
3. Marangell L.B., Rush A.J., George M.S. i wsp. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol. Psychiatry* 2002; 51: 280–287.
4. Rush A.J., Sackeim H.A., Marangell L.B. i wsp. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 355–363.
5. Rush A.J., George M.S., Sackeim H.A. i wsp. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 276–286.
6. Sackeim H.A., Rush J.A., George M.S. i wsp. VNS: side effects and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713–728.
7. Mu Q., Bohning D.E., Nahas Z. i wsp. Acute vagus nerve stimulation using different pulse width produces varying brain effects. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 816–825.
8. Ergene E., Behr P.K., Shih J.J. Quality-of-Life assessment in patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy and Behavior* 2001; 2: 284–287.
9. Morris G.L., Mueller W.M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731–1735.
10. Tanganelli P., Ferrero S., Colotto P., Regesta G. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2002; 105: 9–13.
11. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J. Clin. Neurophysiol.* 2001; 18: 415–418.
12. Schrader L.M., Stern J.M., Fields T.A., Nuwer M.R., Wilson C.L. A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on vagus nerve stimulator (VNS). *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2501–2504.
13. Husain M.M., Stegman D., Tevino K. Pregnancy and delivery while receiving vagus nerve stimulation for the treatment of major depression: a case report. *Ann Gen. Psychiat.* 2005; 4: 16.
14. Papacostas S.S., Myriantopoulou P., Dietis A., Papatnasios E.S. Induction of central-type sleep apnea by vagus nerve stimulation. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2007; 47: 61–63.
15. O'Reardon J.P., Cristancho P., Peshek A.D. Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry* 2006; 3: 54–63.