

Wyniki leczenia lekoopornej depresji stymulacją lewego nerwu błędnego – opis dwóch przypadków

Results of treatment of refractory depression by left vagus nerve stimulation – report of two cases

Marcin Rudaś¹, Marek Harat¹, Aleksander Araszkiwicz², Katarzyna Szabert², Paweł Sokal¹, Marcin Birski¹

¹Klinika Neurochirurgii, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Psychiatrii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 4: 392-395

DOI: 10.5114/ninp.2012.30272

Streszczenie

Zaburzenia depresyjne zajmują 4. miejsce pod względem częstości występowania na świecie wśród chorób powodujących niepełnosprawność. Są związane ze wzrostem zachorowalności i śmiertelności nie tylko z powodu zwiększonego ryzyka samobójstwa, lecz także wystąpienia powikłań kardiologicznych i udarów mózgu. Depresja powoduje również negatywne skutki ekonomiczne ze względu na wyłączenie, często na zawsze, leczonych osób z aktywności zawodowej. Chorzy na depresję zdecydowanie częściej wymagają konsultacji specjalistycznych i hospitalizacji. Średnio ponad 1/3 chorych słabo lub w ogóle nie odpowiada na leczenie zachowawcze i może być potencjalnie leczona za pomocą stymulacji nerwu błędnego. Procedura ta w marcu 2001 r. została uznana w Europie za metodę leczenia depresji u chorych opornych na leczenie zachowawcze lub nietolerujących leczenia, zarówno w przypadkach dużych epizodów depresyjnych, jak i w chorobie dwubiegunowej. W Stanach Zjednoczonych w lipcu 2005 r. *Food and Drug Administration* zatwierdziła tę metodę jako leczenie wspomagające długoterminowe przewlekłej lekoopornej depresji bądź nawracających dużych epizodów depresyjnych opornych na leczenie zachowawcze u osób od 18. roku życia, u których nie stwierdzono poprawy po zastosowaniu co najmniej czterech schematów leczenia przeciwdepresyjnego. W poniższym doniesieniu przedstawiono opis dwóch chorych na depresję leczonych stymulacją lewego nerwu błędnego.

Słowa kluczowe: depresja, neuromodulacja, stymulacja nerwu błędnego.

Abstract

Depressive disorders are the fourth most common disease causing the patients' disability worldwide. They are associated with increased morbidity and mortality, not only because of the increased risk of suicide but also because of cardiac complications and stroke. Depression also results in negative economic impacts due to exclusion of treated patients from their daily activities. There is an increased frequency of consultations and hospitalizations in patients with depression. On average, over one third of patients do not respond or poorly respond to conservative treatment. Vagus nerve stimulation (VNS) may be effective in these patients. In March 2001, VNS was recognized in Europe as a treatment for depression in patients who are refractory or intolerant to conservative treatment, both in cases of major depressive episodes and in bipolar disease. In the United States, the method was recognized by the FDA in July 2005 as an adjunct treatment for long-term chronic refractory depression or for recurrent major depressive episodes refractory to conservative treatment in patients over 18 years of age who did not improve after four or more schemes of antidepressant therapy. The following is a report of two cases of patients with depression treated by left VNS.

Key words: depression, neuromodulation, vagus nerve stimulation.

Adres do korespondencji: dr Marcin Rudaś, Klinika Neurochirurgii, 10 WSK Bydgoszcz, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz, e-mail: marad@poczta.onet.pl

Pracę otrzymano: 8.01.2011; przyjęto do druku: 25.11.2011

Wstęp

Stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS) została w marcu 2001 r. uznana w Europie za metodę leczenia depresji u chorych opornych na leczenie zachowawcze lub nietolerujących leczenia, zarówno w przypadkach dużych epizodów depresyjnych, jak i w chorobie dwubiegunowej. Podobnie stało się w Stanach Zjednoczonych – w lipcu 2005 r. *Food and Drug Administration* zatwierdziła tę metodę jako leczenie wspomagające długoterminowe przewlekłej lekoopornej depresji bądź nawracających dużych epizodów depresyjnych opornych na leczenie zachowawcze u osób od 18. roku życia, u których nie zanotowano poprawy po czterech lub więcej schematach leczenia przeciwdepresyjnego [1]. Do tej pory była i jest obecnie od lat uznana metodą leczenia lekoopornej padaczki (w Europie od 1994 r., w Stanach Zjednoczonych od 1997 r.). Obserwacje dokonane u pacjentów leczonych z powodu zaburzeń drgawkowych, a polegające na stwierdzeniu u nich poprawy nastroju [2] nawet mimo braku pozytywnego efektu w leczeniu padaczki, skłoniły do rozpoczęcia badań w kierunku leczenia zaburzeń depresyjnych [3]. Ponadto udokumentowany efekt działania leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina lub lamotrygina na stabilizację i poprawę nastroju w chorobie dwubiegunowej, jest zbliżony z teorią działania VNS w obu jednostkach chorobowych (padaczka, depresja) [3].

Uproszczony model działania VNS wyjaśnia stymulację jako przenoszenie impulsów poprzez włókna aferentne do pnia mózgu poprzez jądro pasma samotnego do innych struktur – jądra szwu (główne źródło serotoniny), miejsca sinawego (główne źródło noradrenaliny) i jądra okoloramieniowego. Stwierdzono nieznamienne statystycznie zwiększenie stężenia metabolitów serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych poddanych leczeniu VNS. Specyficzna równowaga między stężeniami noradrenaliny i serotoniny odgrywa znaczącą rolę w patofizjologii i leczeniu padaczki oraz depresji [4,5]. Później impulsy są przekazywane do innych obszarów mózgu, których funkcja jest istotna w chorobie depresyjnej: wyspy – części przedniej, jądra migdałowego, wzgórze – jądra siatkowatego wzgórze, hipokampa i zakrętu oczodołowo-czołowego [6]. Podsumowując – istnieje wiele obszarów mózgu, gdzie VNS ma swój potencjalny wpływ i gdzie jej działanie skutkuje poprawą nastroju.

Opis przypadków

Pierwszy z pacjentów, 47-letni mężczyzna, choruje na nawracające zaburzenia depresyjne od około 28 lat.

Wielokrotnie hospitalizowany z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających. Od 2006 r. wystąpiło pogorszenie przebiegu klinicznego mimo stosowania wielu leków przeciwdepresyjnych, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach – nie osiągnięto remisji objawów, a jedynie krótkotrwałe, częściowe poprawy stanu psychicznego. W monoterapii stosowano fluwoksaminę, fluoksetynę, wenlafaksynę, klomipraminę, amitryptylinę, a w politerapii: amitryptylinę z paroksetyną, fluwoksaminę z mianseryną, fluwoksaminę z lamotryginą i z kwetiapiną, fluwoksaminę z sulpirydem, a także wenlafaksynę z rysperydonem.

Bezpośrednio przed wszczęciem stymulatora nerwu błędnego w 17-elementowej Skali depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) pacjent otrzymał 27 pkt (depresja o nasileniu ciężkim). Stymulator nerwu błędnego wszczęto 12 grudnia 2008 r. Chory otrzymywał wtedy wenlafaksynę i chlorprotyksen. Po kilku miesiącach zanotowano krótkotrwałą niepełną poprawę stanu psychicznego. Następnie, ze względu na utrzymujące się objawy depresyjne, lekarz prowadzący zdecydował o kolejnych modyfikacjach leczenia farmakologicznego. Od marca 2010 r. występowała zdecydowana remisja objawów depresyjnych – 31 maja 2010 r. stwierdzono nasilenie objawów depresji wynoszące 1 pkt w skali HDRS. Od czerwca obserwowano nawrót objawów depresyjnych (chory w okresie remisji samodzielnie odstawił lek przeciwdepresyjny). Tolerancja leczenia VNS jest dobra, w początkowym okresie występuje nieznaczna zmiana głosu (chrypka). Obecny wynik HDRS to 17 pkt (depresja o nasileniu umiarkowanym).

Drugi z pacjentów, 52-letni mężczyzna, podaje pierwsze problemy psychiatryczne od 2005 r. na podłożu konfliktów w zakładzie pracy. Rozpoczął leczenie w 2006 r. Wielokrotnie hospitalizowany. Stosowano mono- i politerapię, m.in. fluwoksaminę z sulpirydem, węglan litu z pernazyną i z kwasem walproinowym, wenlafaksynę, mitrazapinę, lamotryginę, fluwoksaminę i promazyne. Nie uzyskano remisji objawów. Chory został zakwalifikowany do wszczęcia stymulatora nerwu błędnego. Procedurę wykonano 15 września 2009 r. Ostatnio chory otrzymuje węglan litu z wenlafaksyną i z mitrazapiną. Przed wszczęciem stymulatora punktacja w HDRS wynosiła 25 pkt (depresja o ciężkim nasileniu). Dwa tygodnie po wszczęciu stymulatora wynik w skali HDRS wyniósł 7 pkt. Poprawa utrzymywała się około miesiąca. W badaniu przeprowadzonym 2 grudnia 2009 r. – 17 pkt (problemy małżeńskie); w badaniu wykonanym 9 grudnia 2009 r. – 17 pkt



Ryc. 1. Elektroda założona na lewy nerw błędny
Fig. 1. Electrode set up on the left vagus nerve



Ryc. 2. Wszywanie stymulatora nerwu błędnego
Fig. 2. Attaching the stimulator of the vagus nerve

(w tle problemy małżeńskie), 29 kwietnia 2010 r. – 17 pkt. Tolerancja leczenia była dobra, w pierwszym okresie występowała chrypka.

Omówienie

Zaburzenia depresyjne stanowią w skali światowej czwartą w kolejności największej częstości występowania chorobę powodującą niepełnosprawność chorego. Są związane ze wzrostem zachorowalności i śmiertelności nie tylko ze względu na zwiększone ryzyko samobójstwa, lecz także z powodu powikłań kardiologicznych i udarów mózgu. Depresja powoduje również negatywne skutki ekonomiczne ze względu na wyłączenie, często na zawsze, leczonych osób z aktywności zawodowej. Chorzy na depresję zdecydowanie częściej wymagają konsultacji specjalistycznych i hospitalizacji. Średnio ponad 1/3 chorych słabo lub w ogóle nie odpowiada na leczenie zachowawcze i może być potencjalnie leczona za pomocą VNS. Przeprowadzone do tej pory badania oceniające wyniki VNS w depresji w rocznym i dwuletnim okresie potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo metody [7–9]. Pozytywna odpowiedź na leczenie mierzona w HDRS 28 była obserwowana u 31% chorych po 3 miesiącach, 44% po roku i u 42% po dwóch latach od włączenia stymulatora. Również w subiektywnej ocenie chorych porównujących stan sprzed operacji i 3 miesiące po wszczęciu stymulatora poprawę zgłaszało 26% chorych, 56% nie widziało efektów leczenia, a 10% zgłosiło pogorszenie. Po rocznej obserwacji 47% pacjentów zgłosiło poprawę, 33% uznało, że stymulacja nie wpływa na stan zdrowia, a 20% zgłosiło pogorszenie. Po 2 latach obserwacji 56% chorych odczuwało poprawę,

37% uznało swój stan zdrowia za identyczny z przedoperacyjnym, a 7% chorych zgłosiło pogorszenie.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi były: zmiana zabarwienia głosu – w trzecim miesiącu od operacji u 60% pacjentów, a po 2 latach u 27% chorych. Ponadto występowały zaburzenia oddechowe (u 15% pacjentów po 3 miesiącach i 8% po 2 latach) oraz ból karku (u 22% pacjentów po 3 miesiącach i 13% po dwóch latach). Zwykle objawy te były łagodne i ograniczone do momentów działania stymulatora. Częstość występowania poważnych objawów niepożądanych (próby samobójcze, przejście w fazę manii) nie przekraczała 1% [7].

Również nasze obserwacje u operowanych dwóch pacjentów potwierdzają powyższe wyniki. U pierwszego chorego punktacja w skali HDRS zmieniła się z 27 na 17 punktów, u drugiego z 25 na 17 punktów. Najszybsza poprawa postępowała w okresie pierwszych 3 miesięcy stymulacji. Leczenie jest dobrze tolerowane, nie zanotowaliśmy żadnych poważnych działań niepożądanych. Podstawowym, przemijającym objawem ubocznym była chrypka w czasie działania stymulatora. Subiektywne samopoczucie chorych poprawiło się. Pozwoliło to na aktywne włączenie się w życie rodzinne, a nawet zawodowe (w pierwszym przypadku) – pomoc w prowadzeniu firmy.

Według naszej opinii VNS jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem uzupełniającym u chorych na ciężką, oporną na leczenie zachowawcze depresję. Bardzo mała liczba leczonych przez nas chorych nie pozwala na wyciąganie statystycznych wniosków, ale potwierdzenie tej tezy można znaleźć w przytoczonych powyżej publikacjach. Wobec depresji o ciężkim przebiegu, często z myślami i próbami samobójczymi, trwale złago-

dzenie jej objawów poprzez VNS wydaje się bardzo dobrą dostępną alternatywą dla stosowania tylko leczenia zachowawczego.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. O'Reardon J.P., Cristancho P., Peshek D. Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry* 2006; 3: 54-63.
2. Zwoliński P., Roszkowski M., Drabik K. i wsp. Leczenie padaczki lekoopornej metodą stymulacji nerwu błędnego. Doświadczenia własne u 23 chorych. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 161-169.
3. Nemeroff C.B., Mayberg H. S., Krahl S.E. i wsp. VNS therapy in treatment resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanism. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1345-1355.
4. Ben-Menachem E., Hamberger A., Hedner T. i wsp. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20: 221-227.
5. Hammond E.J., Uthman B.M., Wilder B.J. i wsp. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res* 1992; 583: 300-303.
6. Narayanan J.T., Watts R., Haddad N. i wsp. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia* 2002; 43: 1509-1514.
7. Nahas Z., Marangell L.B., Husain M.M. i wsp. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097-1104.
8. Zyss T. Stymulacja nerwu błędnego w terapii depresji – opis metody i kilka krytycznych uwag. *Psychiatria Pol* 2010; 44: 71-88.
9. Świącicki Ł. Stymulacja nerwu błędnego – obiecująca propozycja w terapii depresji lekoopornej? *Psychiatria* 2007; 4: 119-123.