

STIMULACE NERVUS VAGUS V TERAPII FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIE

MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., MUDr. Robert Kuba, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,
MUDr. Zdeněk Novák, CSc., MUDr. Jan Chrastina

Centrum pro epilepsie, 1. neurologická klinika LF MU a Neurochirurgické oddělení, FN U sv. Anny v Brně

Dlouhodobá stimulace nervus vagus (VNS) byla zavedena do klinické praxe jako metoda léčby inoperabilních farmakorezistentních epileptických pacientů v roce 1997, v ČR se pravidelně používá od roku 1999. V Centru pro epilepsie v Brně bylo v období I/99–XII/01 metodou VNS léčeno celkem 36 inoperabilních farmakorezistentních epileptiků (19 mužů, 17 žen) ve věku od 17 do 57 let (průměrný věk byl 34,8 roku). Hodnocení efektu VNS terapie bylo prováděno u dvou skupin pacientů: u pacientů s minimálním odstupem 2 roky (N=11) a 1 rok (N=24) po zahájení léčby. Výsledky se v obou skupinách výrazně nelišily: významné zlepšení onemocnění (redukce v počtu záchvatů $\geq 50\%$) bylo dva roky po operaci pozorováno u 55 % pacientů (respektive 63 % ve skupině minimálně 1 rok po zahájení terapie). Při hodnocení kvality života přímým dotazem pacientů bylo zjištěno zlepšení u 73 % (resp. 75 %) jedinců. Při analýze vlivu typu epilepsie na efekt VNS byla zjištěna vyšší účinnost stimulace u ložiskových epilepsií v porovnání s víceložiskovými.

Klíčová slova: farmakorezistentní epilepsie, stimulace nervus vagus, kvalita života.

Úvod

Navzdory nepochybnému pokroku na poli farmakoterapie epilepsie v posledním desetiletí zůstává přibližně 20–30 % epileptických pacientů, jejichž onemocnění se nedaří zvládnout běžnými ani moderními antiepileptiky. Pouze cca 5 % pacientů je při potvrzení farmakorezistence úspěšně léčitelných chirurgicky. Po pečlivém předchozím vymezení epileptogenní zóny (provedením video-EEG vyšetření, magnetické rezonance (MR) a jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) mozku, neuropsychologie, event. Wada testu, a v krajním případě invazivního video-EEG vyšetření) takový pacient podstupuje resekční operační zákrok, jehož cílem je zjednodušeně řečeno odstranění epileptického ložiska, a tedy odstranění záchvatů jako takových. Zbývající pacienti pak představují významný medicínský i sociální problém. Tito jedinci většinou dlouhodobě užívají v kombinované terapii dvě až tři antiepileptika, jejichž podávání však pouze částečně omezuje frekvenci a tíži záchvatových projevů. Přes vysokou ekonomickou náročnost takové léčby pak přetrvávající záchvaty výrazně limitují práceschopnost i kvalitu života farmakorezistentního pacienta. Riziko progresivní epileptogeneze s sebou navíc přináší postupné zvyšování frekvence záchvatů, zesilování jejich intenzity a progredující deterioraci kognitivních funkcí pacienta (poruchy paměti, povahové změny atd.).

V roce 1997 proto byla do klinické praxe zavedena nová paliativní metoda léčby inoperabilní farmakorezistentní epilepsie – dlouhodobá stimulace nervus vagus (VNS). Jejím principem je elektrická stimulace levostranného bloudivého nervu prostřednictvím podkožní bipolární elektrody, která je napojená na implantabilní pulzní generátor v podklíčkové krajině. Metoda využívá schopnosti aferentních vláken v nervus vagus přenášet nervové vzruchy do jader mozkového kmene (především nucleus tractus solitarius a parabrachiálních jader), a jejich cestou pak do struktury limbického systému a thalamo-kortikálních okruhů (17). Ačkoli přesný mechanismus účinku, jímž VNS redu-

kuje záchvatovou aktivitu, není dosud objasněn, empirická data opakovaně prokázala jeho jednoznačný antikonvulzivní efekt u významné části léčených pacientů (1, 2, 6, 8, 9, 10, 13, 15, 16). Celosvětově byla VNS užita k léčbě epilepsie již u více než 15 000 pacientů a stala se běžnou součástí epileptochirurgického programu mnoha epileptologických světových center. V České republice byl stimulator nervus vagus poprvé implantován v roce 1997, v prvních dvou letech však byla tato metoda prováděna jen v ojedinělých případech. Významnější místo v terapeutickém antiepileptickém arzenálu zaujala VNS od počátku roku 1999, kdy byla zařazena do Číselníku VZP a začala být v přísně indikovaných případech a limitovaném množství hrazena z prostředků zdravotních pojišťoven. Výsledky léčby epileptických pacientů metodou VNS dosud nebyly v ČR zhodnoceny. V naší práci jsme proto provedli analýzu účinnosti sledované metody na větším souboru pacientů a zjišťovali vliv jednotlivých faktorů na výsledky jejich léčby.

Metodika

V období od I/99 do XII/01 byla v Centru pro epilepsie v Brně zahájena VNS terapie celkem u 36 inoperabilních farmakorezistentních epileptiků – 19 mužů (53 %) a 17 žen (47 %), ve věku od 17 do 57 let (průměrný věk byl 34,8 roku). Ve všech případech se jednalo o pacienty s ložiskovou epilepsií (epilepsie temporálního laloku 22, z toho 14 pacientů s bitemporálním postižením, epilepsie frontálního laloku 5 a epilepsie víceložiskové 9), průměrná doba trvání onemocnění činila 20,9 roku (SD=11,91)! Tíži onemocnění v léčeném souboru dokumentuje i vysoké procento pacientů, kteří před implantací VNS již podstoupili funkční epileptochirurgický či klasický resekční zákrok (42 %).

Všichni pacienti byli na základě potvrzené farmakorezistence zařazeni do programu chirurgické léčby epilepsie a podstoupili standardní či rozšířené epileptologické předoperační vyšetření (video-EEG vyšetření, MR mozku, interiktální SPECT mozku, neuropsychologické vyšetření, event. Wada test). U všech pacientů bylo kontraindiková-

no provedení kurativního operačního zákroku a Indikační komisi Centra proto byla doporučena stimulační terapie epilepsie metodou unilaterální VNS. Standardním postupem byla následně u těchto pacientů provedena implantace NCP (NeuroCybernetic Prosthesis) systému, sestávajícího z NCP pulsního generátoru a NCP bipolární elektrody (11, 13). U všech pacientů byla nejpozději do 3 dnů po implantaci zahájena stimulace bloudivého nervu s postupně se zvyšující stimulační intenzitou (cílová intenzita 1,5 mA), délkou stimulačního podnětu 250/500 μ s, a stimulační frekvencí původně 30 Hz, později 20 Hz. Většina pacientů byla léčena v běžném stimulačním režimu, tj. 30 sekund on-time (období stimulace) a 3 nebo 5 minut off-time (období klidu). U menší části pacientů (N=13) pak z důvodu nedostatečného efektu běžného režimu byl stimulator přeprogramován na tzv. rychlou cyklaci (30 s on-time a 1,8 min off-time, či 7 s on-time a 18 s off-time).

Hodnocení efektu VNS terapie bylo prováděno odděleně ve dvou skupinách pacientů: skupina I – pacienti s minimálním odstupem 2 roky od zahájení léčby (N=11) a skupina II – pacienti minimálně 1 rok (N=24) po zahájení léčby. Bližší charakteristiky celého souboru i obou hodnocených skupin pacientů podává tabulka 1.

Na základě anamnestických dat a zdravotnické dokumentace byla u každého pacienta stanovena procentuální redukce záchvatů oproti stavu před zahájením VNS. Podle efektu léčby pak byli jednotliví pacienti rozděleni do některé z následujících čtyř kategorií:

1. pacienti bez záchvatů či s 90% a vyšší redukcí záchvatů
2. pacienti s 75% a vyšší redukcí záchvatů
3. pacienti s 50% a vyšší redukcí záchvatů
4. pacienti s méně než 50% redukcí záchvatů a pacienti bez zlepšení.

Za pacienty s významným zlepšením onemocnění neboli respondéry byli označeni jedinci v kategoriích 1–3. Získané výsledky byly porovnány s údaji celosvětového registru pacientů s VNS (5 557 pacientů) zřízeného firmou Cyberonics a průběžně doplňovaného klinickými daty z cca

800 zúčastněných pracovišť, včetně pracovišť v ČR (5). Mimo vlastního vlivu stimulace nervus vagus na počet záchvatů byl dále ve skupině II (méně limitované nízkým počtem proměnných) analyzován vliv typu epilepsie – ložiskové (epilepsie temporálního laloku TLE, epilepsie frontálního laloku FLE) versus víceložiskové, TLE versus FLE, unitemporální versus bitemporální – na podíl respondérů mezi léčenými jedinci. Obdobně byly jako další faktory s možným vlivem na efekt VNS terapie hodnoceny věk pacientů a délka onemocnění. Pro statistické zpracování výsledků byla použita regresní funkce. Z klinického hlediska neopominutelný vliv terapie na kvalitu života léčených jedinců byl v našem souboru (obou skupinách) hodnocen prostřednictvím jednoduchého dotazníku QOLIE-10, administrovaného pacientům před započítáním terapie a opakovaně v jejím průběhu.

Výsledky

Procentuální redukce záchvatů se v obou námi hodnocených skupinách (I a II) navzájem příliš nelišila. Ve skupině pacientů s minimálním odstupem 2 roky po zahájení stimulace nervus vagus byla oproti původnímu stavu zjištěna redukce o 51 %, ve skupině pacientů s minimálně jednoletým trváním VNS došlo k redukcí v počtu záchvatů o 49 %. Obdobně nebyly prokázány významné rozdíly mezi oběma skupinami v podílu respondérů: významné zlepšení onemocnění (redukce v počtu záchvatů $\geq$ 50 %) bylo pozorováno u 55 % pacientů ve skupině I a 63 % ve skupině II. Prakticky identické byly i podíly pacientů s minimálně 75% redukcí záchvatů – v obou skupinách byla tato pozorována u cca 1/4 léčených pacientů. Výraznější podíl jedinců s minimálně 90% redukcí záchvatů byl pozorován ve skupině 2 roky po operaci (18 %) v porovnání se skupinou 1 rok po operaci (8 %) (graf 1). Zcela ojediněle bylo pozorováno přetrvávající úplné vymizení záchvatů (1 pacient s bitemporální epilepsií – 30 měsíců VNS).

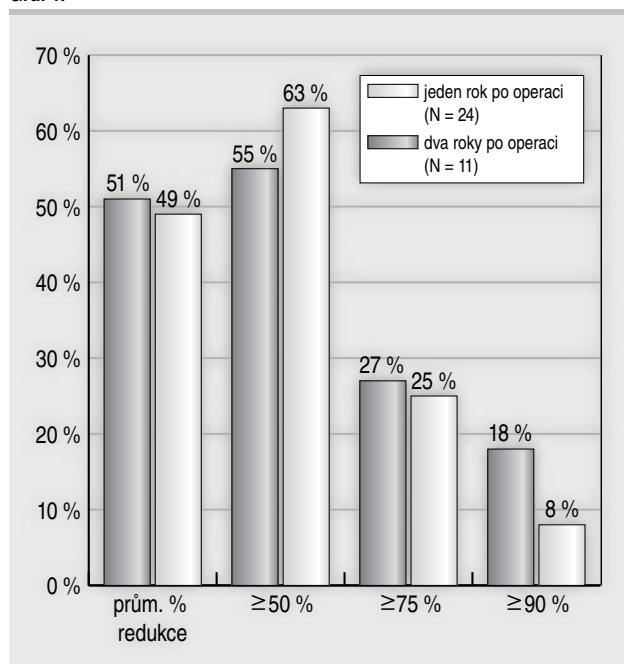
Při vzájemném porovnání účinnosti VNS terapie (procentuální počet respondérů) u pacientů s ložiskovou (TLE a FLE) a víceložiskovou epilepsií byly překvapivě zjištěny

Tabulka 1.

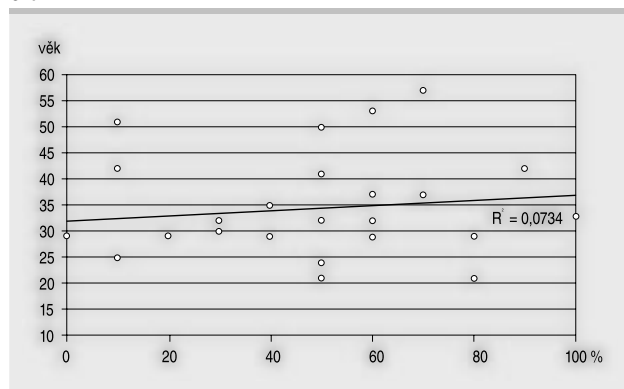
		léčení pacienti celkem	pacienti minimálně 1 rok po zahájení VNS (skupina II)	pacienti minimálně 2 roky po zahájení VNS (skupina I)
počet celkem		36	24	11
muži/ženy		19 (53 %) / 17 (47 %)	16 (67 %) / 8 (33 %)	9 (82 %) / 2 (18 %)
průměrný věk (v letech)		34,8 $\pm$ 10,71	35 $\pm$ 9,96	34,2 $\pm$ 8,82
délka trvání onemocnění (v letech)		20,9 $\pm$ 11,91	22,5 $\pm$ 11,13	26,8 $\pm$ 10,65
typ epilepsie	TLE (bitemp. postižení)	22 (14)	14 (10)	6 (5)
	FLE	5	3	2
	víceložisková epilepsie	9	7	3
předchozí operace	resekce	9	5	4
	parciální callosotomie	6	6	2
	celkem	15 (42 %)	11 (46 %)	6 (55 %)
nastavení stimulace	prům. stim.intenzita (mA)	#	1,40 $\pm$ 0,294	1,56 $\pm$ 0,252
	běžný režim	23	12	5
	rychlá cyklace	13	12	6

TLE – epilepsie temporálního laloku; FLE – epilepsie frontálního laloku

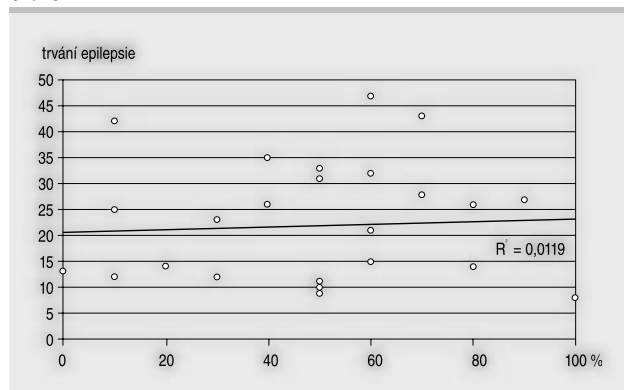
Graf 1.



Graf 2.



Graf 3.



nepochybné rozdíly. Zatímco podíl respondérů ve skupině ložiskových epilepsií činil 71 %, po jednoleté terapii metodou VNS byl podíl respondérů ve skupině víceložiskových epilepsií pouhých 43 %. Obdobně byl ve skupině I zjištěn významný efekt VNS u 75 % pacientů s ložiskovou epilepsií, ale tento nebyl pozorován ani u jednoho pacienta s víceložiskovou epilepsií. Pro velmi nízký počet sledovaných

subjektů zejména ve skupině I vyžaduje však toto naše pozorování další potvrzení na větším souboru pacientů. Při analýze vlivu typu ložiskové epilepsie na účinnost VNS nebyly v našem souboru (skupina II) prokázány jednoznačné rozdíly mezi pacienty s epilepsií temporálního laloku (71 % respondérů) a epilepsií frontálního laloku (66 % respondérů). Stejně tak nebyl zjištěn významnější efekt VNS terapie u TLE pacientů s bitemporálním postižením (70 % respondérů) oproti epilepsiím unitemporálním (75 % respondérů). Statisticky nevýznamná slabá pozitivní korelace byla zjištěna mezi věkem pacientů (skupina II) a efektem VNS (graf 2). Přestože se účinnost terapie metodou VNS s narůstajícím věkem pacientů lehce zvyšovala, tento trend nebyl při statistickém hodnocení příliš spolehlivý ($R^2=0,07$). Obdobná situace byla pozorována u našich pacientů při hodnocení vztahu mezi délkou onemocnění a účinností hodnocené terapeutické metody. Korelační koeficient zde byl ještě nižší ($R^2=0,01$), prokazující tak ještě méně spolehlivý trend vyšší účinnosti VNS u pacientů s delším trváním onemocnění (graf 3).

Kvalita života pacientů byla v obou námi hodnocených skupinách v porovnání se stavem před zahájením VNS jednoznačně zvýšená – ve skupině I došlo ke zlepšení u 73 % a ve skupině II u 75 % léčených jedinců.

Diskuze

Paliativní terapie farmakorezistentní epilepsie dlouhodobou stimulací levostranného nervus vagus představuje jednoznačný přínos v péči o medikamentózně nevládnutelné a současně inoperabilní pacienty. Přestože se v období klinického testování VNS ve vztahu k dlouhodobým výsledkům léčby opakovaně užívalo tzv. pravidla třetin ($\frac{1}{3}$ pacientů léčených VNS zaznamená výrazné zlepšení, $\frac{1}{3}$ zaznamená zlepšení a $\frac{1}{3}$ pocítí pouze nevýznamné nebo žádné zlepšení), data celosvětového registru pacientů s VNS (5 557 pacientů) i naše vlastní výsledky vcelku shodně prokazují významné zlepšení onemocnění u více než poloviny léčených jedinců. Při hodnocení účinnosti léčby po jednom roce byla v našem souboru průměrná redukce záchvatů mírně nižší, než je tato udávána ve VNS registru (49 % oproti 58 %). Naopak podíl respondérů po jednom roce VNS terapie byl v našem souboru nepatrně vyšší (63 % ve srovnání s daty registru (57 %)). Poměrně významné rozdíly mezi oběma zdroji byly zjištěny při hodnocení pacientů v kategorii 1 a 2. Efekt 75 % a vyšší redukce klinických záchvatů byl v našem souboru pozorován u čtvrtiny pacientů, zatímco data registru uvádějí přítomnost takové účinnosti celkem u 36 %. Ještě větší rozdíl byl v množství pacientů s 90 % a vyšší redukcí záchvatů – v našem souboru 8 % oproti 20 % udávaným v celosvětovém registru (5). Zjištěné rozdíly mohou být nejpravděpodobněji způsobeny rozdílnou skladbou léčených pacientů – v našem případě se jednalo o pacienty velmi rezistentní na všechny dostupné terapeutické postupy (většina pacientů před VNS vyzkoušela většinu nových antiepileptik, za upozornění stojí i vysoké procento předchozích operačních zákroků v souboru našich pacientů), navíc s nezvykle dlouhým trváním epi-

leptického onemocnění. VNS metoda tak představovala „ultimum refugium“ prakticky všech našich pacientů. Za daného stavu je nutno získané výsledky hodnotit jako velmi pozitivní.

Zarážejícím výsledkem naší analýzy vztahu mezi typem epilepsie a účinností VNS byly rozdíly v množství respondérů mezi jedinci s ložiskovou a viceložiskovou epilepsií. Pacienti s multifokálním epileptickým onemocněním jednoznačně vykazovali v našem souboru horší odpověď na terapii metodou VNS. Rozdíly byly natolik výrazné, že navzdory limitovanému počtu námi hodnocených pacientů, sledovaný faktor nepochybně zasluhuje další cílené sledování. Ve skutečnosti byly v minulosti podobné analýzy u VNS pacientů prováděny jen zcela výjimečně. Přestože Scherrmann et al. ve své nedávno publikované práci nezjistili významnější rozdíly v účinnosti VNS mezi ložiskovými a viceložiskovými epilepsiemi (14), obecně známá závažnější prognóza u multifokálních epilepsií může do určité míry vysvětlovat naše pozorování. Naopak plnou shodu jsme našli v našich výsledcích a publikovaných datech stran porovnání efektu VNS terapie u FLE a TLE. Přestože mírně lepších výsledků bylo shodně dosaženo při použití studované terapeutické metody u pacientů s epilepsií temporálního laloku (v porovnání s epilepsií frontálního laloku), ani v jednom případě nebyly tyto rozdíly signifikantní (14). Nepotvrdil se ani vliv délky onemocnění a věku pacientů na účinnost sledované metody.

Literatura

1. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect of seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616–626.
2. Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, et al. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; 52: 1265–1267.
3. Brázdil M, Chadim P, Daniel P, et al. Effect of vagal nerve stimulation on auditory and visual event-related potentials. *Eur J Neurol* 2001; 8(5): 457–446.
4. Clark JB, Naritoku DK, Smith DC, et al. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999; 2: 94–98.
5. Cyberonics. VNS Patient Outcome Registry. An update. *Vagus Nerve Stimulation European Newsletter* 2001; 8: 2–3.
6. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53: 666–669.
7. Goodnick PJ, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(7):1061–1063.
8. Handforth A, DeGiorgio CM, Schacter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.
9. Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observations. *Arch Neurol* 1995; 52: 886–889.
10. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side-effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994; 35: 627–636.
11. Reid SA. Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl. 2): 38–39.
12. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53–62.
13. Schacter SC, Schmidt D (eds). *Vagus nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd., London, 2001.
14. Scherrmann J, Hoppe Ch, Kral T, et al. Vagus nerve stimulation. Clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(5): 408–414.
15. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–230.
16. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993; 43: 1338–1345.
17. Vonck K, Van Laere K, Dedeurwaerdere S, et al. The mechanism of action vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. The current status. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(5): 394–401.

*Práce vznikla za podpory Výzkumného záměru
MŠMT ČR č.11 28 01.*