

Zastosowanie przezskórnej usznej stymulacji nerwu błędnego (taVNS) w leczeniu pacjentów z depresją lekooporną – badanie pilotażowe, prezentacja pięciu przypadków klinicznych

Use of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) in the treatment of drug-resistant depression – a pilot study, presentation of five clinical cases

Mateusz Kaczmarczyk¹, Anna Antosik-Wójcińska¹, Monika Dominiak²,
Łukasz Święcicki¹

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, II Klinika Psychiatryczna,
Oddział Chorób Afektywnych

² Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Zakład Farmakologii

Summary

Aim. The aim of the study was to assess safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation (taVNS) as the method added to standard pharmacotherapy in the group of patients with treatment-resistant depression.

Methods. We present results of pilot study involving the use of commercially available transcutaneous vagus nerve stimulators. With external, non-invasive nature of new solution, the patient is avoiding possible side effects of surgical operation. taVNS is a relatively new, noninvasive VNS method based on the location of afferent vagus nerve distribution on the surface of the ear. The pilot study group consisted of 5 patients with treatment-resistant depression. All patients suffered from severe depression with no response to appropriate courses of at least two different antidepressants. The assumed observation time was 12 weeks. The duration of stimulation was 4 hours/day, divided in 2 sessions. Mental state was assessed by clinician with the use of the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) and the Clinical Global Impression Scale (CGI).

Results. In 2 cases substantial improvement of mental state was observed (significant improvement in scoring scales, improvement of mood and drive, decrease of anxiety). 3 patients resigned from the study because of difficulties in handling devices.

Conclusions. Vagus nerve stimulation may represent major advance in management of chronic and treatment-resistant depression. taVNS could represent safer alternative to previously used invasive methods. The results can be observed after few weeks or even few months

of therapy. Because of the possible long-term benefits and side-effects of taVNS, further clinical trials are required to assess its effectiveness.

Słowa kluczowe: stymulacja nerwu błędnego, taVNS, przezskórna stymulacja nerwu błędnego

Key words: vagus nerve stimulation, taVNS, transcutaneous vagus nerve stimulation

Wprowadzenie

Depresja jest zaburzeniem psychicznym o dużym rozpowszechnieniu. Dotyka ponad 300 milionów ludzi na świecie, stanowi jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności, negatywnie wpływając na jakość życia i zwiększając ryzyko samobójstwa u osób chorych [1, 2].

W leczeniu depresji główne znaczenie mają farmakoterapia z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych oraz oddziaływania psychoterapeutyczne. Pomimo dostępności wielu różnych leków przeciwdepresyjnych u około 35% pacjentów nadal nie udaje się osiągnąć remisji. W pewnej grupie chorych rozwija się lekooporność (TRD) [3]. W badaniu STAR-D wykazano, że u około 30% osób z diagnozą depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających następuje remisja po zastosowaniu pierwszego leku przeciwdepresyjnego w danym epizodzie oraz że wskaźniki remisji maleją, a wskaźniki następowego nawrotu rosną wraz z liczbą nieudanych terapii lekiem przeciwdepresyjnym [4]. Do 15% chorych na depresję cierpi na depresję lekooporną, definiowaną jako brak reakcji na leczenie dwoma kolejnymi lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do różnych grup, we właściwej dawce i przez odpowiedni czas [5, 6]. Takim pacjentom proponuje się różne farmakologiczne metody potencjalizacji leczenia, które mogą wiązać się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi (na przykład zaburzeniami metabolicznymi i zaburzeniami seksualnymi) i ograniczoną skutecznością. Biorąc pod uwagę wskaźniki reakcji na leczenie, wydaje się, że w grupie chorych, u których modyfikacje farmakoterapii nie przyniosły poprawy stanu psychicznego, większą szansę na uzyskanie remisji daje zastosowanie fizykalnych metod leczenia depresji.

Wśród nefarmakologicznych metod leczenia depresji wyróżniamy bezpośrednie i pośrednie (z udziałem włókien nerwów obwodowych) metody stymulacji mózgu. Bezpośrednimi metodami są głęboka stymulacja mózgu i terapia elektrowstrząsowa. W depresji lekoopornej terapia elektrowstrząsowa ma udowodnioną skuteczność, głęboka stymulacja mózgu wciąż pozostaje metodą eksperymentalną.

Najlepiej poznaną metodą neurostymulacji pośredniej jest stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation*, VNS). Nerw błędny jest najdłuższym nerwem czaszkowym, sięgającym aż do jamy brzusznej. Mechanizm leczniczy stymulacji nerwu błędnego, zarówno przeciwpadaczkowy, jak i przeciwdepresyjny, nie jest dobrze znany. Wiadomo, że w mózgu nerw błędny tworzy połączenia w obrębie wielu struktur. Przypuszcza się, że najistotniejszymi z punktu widzenia działania terapeutycznego mogą być te szlaki nerwu błędnego, które wiodą do kluczowych ośrodków układu noradrenergicznego takich jak jądro miejsca sinawego. Ośrodki te wywierają ważny wpływ na funkcjonowanie ciała migdałowatego, podwzgórza, wzgórze i kory

przedczołowej, czyli struktur związanych z regulacją nastroju, emocji, napędu i ryt-mów biologicznych [7].

Dotychczas opracowano dwie metody stymulacji nerwu błędnego. Pierwsza metoda, inwazyjny VNS (iVNS), wymaga chirurgicznego wszczepienia małego generatora impulsów. Stymulator nerwu błędnego umieszczany jest podczas zabiegu chirurgicznego pod skórą w górnej części klatki piersiowej. Przewód łączący biegnie pod skórą od stymulatora do elektrody połączonej z nerwem błędnym. Urządzenie jest uruchamiane po kilku tygodniach od implantacji. Generator impulsów jest programowany, by wysyłał impulsy elektryczne w regularnych odstępach czasu, przy czym parametry stymulacji są dostosowywane indywidualnie do pacjenta, stopniowo podwyższane do granicy akceptowanej „bez dolegliwości” [8].

Inwazyjna stymulacja nerwu błędnego została zaakceptowana w 1997 r. przez FDA jako sposób leczenia padaczki lekoopornej. W 2005 r. metoda ta została zatwierdzona do długotrwałego leczenia nawracających i lekoopornych zaburzeń depresyjnych. Szacuje się, że skuteczność przeciwdepresyjna VNS u chorych z depresją lekooporną plasuje się na poziomie 20–50% [9, 10]. Pomimo obserwowanej skuteczności metoda niesie stosunkowo wysokie ryzyko wystąpienia powikłań w okresie okołozabiegowym oraz działań niepożądanych związanych z samą stymulacją. U niemal połowy pacjentów poddawanych VNS występuje zmiana barwy głosu, często chrypka, czasami pojawia się również czkawka, nudności czy drżenia mięśniowe w obrębie szyi, dlatego konieczne okazało się znalezienie bezpieczniejszej i co najmniej równie skutecznej metody zwalczania ciężkich zaburzeń depresyjnych. Doprowadziło to do opracowania kolejnej techniki polegającej na przezskórnej stymulacji gałęzi nerwu błędnego w małżowinie lub dolnej połowie tylnej powierzchni ucha zewnętrznego.

Zgodnie z „oddolnym” mechanizmem centralnego układu nerwowego (OUN) stymulacja elektryczna tych obszarów może powodować zmiany aktywności w ścieżce nerwu błędnego w pniu mózgu i strukturach centralnych, wytwarzając efekt modulacji podobny do iVNS. Skuteczność taVNS była dotychczas badana w leczeniu zaburzeń takich jak padaczka, depresja czy przewlekłe szumy uszne.

Część autorów udowodniła, że skuteczność taVNS w postaci efektu modulacyjnego jest podobna do obserwowanej przy zastosowaniu inwazyjnych metod stymulacji [11]. Poprzednie badania sugerują, że taVNS, jako metoda nieinwazyjna, ma dobrą skuteczność w leczeniu zaburzeń neuropsychiatrycznych [12]. Do tej pory opublikowano wyniki jednego badania z randomizacją i z grupą kontrolną, w której stosowano stymulację pozorowaną (*sham*) oceniającego skuteczność taVNS w leczeniu depresji [13]. Autorzy badali wpływ leczenia za pomocą dwustronnych taVNS w populacji pacjentów z MDD (*major depressive disorder*) jako terapii dodanej (kuracja lekiem przeciwdepresyjnym z prawdziwym lub pozorowanym taVNS). W porównaniu z grupą, w której stosowano stymulację pozorowaną, w grupie objętej prawdziwą stymulacją taVNS wykazano istotne zmniejszenie punktacji w Inwentarzu Depresji Becka (BDI) po leczeniu trwającym dwa tygodnie (stymulacja pięć razy w tygodniu). Jednocześnie nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD). Wyniki przywołanego badania nie były jednoznaczne: w grupie badanej nastąpiła subiektywna poprawa kliniczna w skali

BDI, jednak nie stwierdzono poprawy w ocenie przez specjalistę w HAMD. Autorzy publikacji wskazują, że w okresie trwania badania nie wystąpiły w grupie badanej istotne działania niepożądane. Inne opublikowane wyniki badań [14] również potwierdzały bezpieczeństwo omawianej metody. Tylko w jednym badaniu wykazano, że u 2 pacjentów w grupie taVNS i 3 pacjentów w grupie z zastosowaną stymulacją pozorowaną wystąpiły działania niepożądane w postaci szumu w uszach, które w pełni ustąpiły po zakończeniu badania.

Przywołane badania wykorzystywały kombinację VNS i leków przeciwdepresyjnych w leczeniu TRD. Wynikało to po części ze względów bioetycznych oraz przekonania, że nagle odstawienie dotychczasowego leczenia może spowodować nasilenie objawów [15], a ponadto z niewystarczającej, jak się wydaje, skuteczności VNS jako metody leczenia stosowanej w monoterapii. Podstawowym założeniem techniki VNS było zatem stosowanie stymulacji jako metody dodanej do leczenia farmakologicznego, co miało prowadzić nie tylko do zwiększenia działania przeciwdepresyjnego, ale też skutkować zmniejszeniem dawek leków. Niestety dane z dotychczasowych badań nie potwierdzają, aby zastosowanie VNS prowadziło do redukcji ilości farmaceutyków [9, 10]. Zgodnie ze *Standardami leczenia niektórych zaburzeń psychicznych* pod red. Marka Jaremy stosowanie VNS rekomenduje się u chorych na nawracającą lub przewlekłą depresję, u których wcześniej zastosowane liczne kuracje farmakologiczne nie spowodowały poprawy klinicznej [16]. Metoda ta nie jest zalecana w leczeniu ostrej fazy depresji. Nadal nie zgromadzono wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo przeszskórnego VNS. Określenie potencjalnych korzyści i klinicznej roli taVNS w leczeniu zaburzeń depresyjnych wymaga przeprowadzenia dalszych prac badawczych w tym temacie.

Prezentujemy wyniki badania pilotażowego oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność przeszskórnej stymulacji nerwu błędnego (taVNS) jako metody dodanej do standardowej farmakoterapii w grupie pacjentów z depresją oporną na leczenie.

Material

Grupa uczestników badania pilotażowego składała się z 5 osób, rekrutowanych zarówno wśród pacjentów hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych, chorujących na depresję lekooporną. U wszystkich chorych wykazano brak reakcji na co najmniej dwie właściwie prowadzone kuracje lekiem przeciwdepresyjnym.

Kryteria włączenia obejmowały: 1) pacjent spełnia kryteria diagnostyczne ciężkiego epizodu depresji wg klasyfikacji ICD-10; 2) wiek powyżej 18 lat; 3) leczenie farmakologiczne nie zostało zmienione na 2 tygodnie przed interwencją i podczas badania; 4) objawy depresyjne występują u pacjenta nieprzerwanie przez okres co najmniej dwóch ostatnich miesięcy, ale nie przez okres dłuższy niż 7 lat.

Tabela 1 przedstawia szczegółową charakterystykę populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Tabela 1. Opis grupy

Liczba pacjentów	5
Wiek (w latach)	53,6
Kobiety	3
Średni czas od zachorowania (w latach)	17
Dotychczasowa ilość epizodów depresyjnych	4,7
Długość ostatniego epizodu depresyjnego do chwili zastosowania taVNS (w latach)	3,7
Okres stosowania taVNS (w miesiącach)	2,7
Liczba osób hospitalizowanych	2
Liczba osób leczonych wyłącznie ambulatoryjnie	3

Metody

W badaniu zastosowano dostępne na rynku przezskórne stymulatory nerwu błędnego, które są z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu padaczki. W prezentowanym badaniu pilotażowym był to stymulator NEMOS firmy CERBOMED GmbH. Przezskórny stymulator nerwu błędnego składa się ze stymulatora oraz elektrody dousznej. Stymulator, który rozmiarem zbliżony jest do telefonu komórkowego, wysyła impulsy elektryczne. Połączony jest przewodem z elektrodą douszną, którą pacjenci noszą podobnie jak słuchawki od telefonu czy odtwarzacza muzyki. Impulsy są przenoszone przez elektrodę douszną i przez skórę do gałęzi nerwu błędnego.

Pacjenci sami kontrolują leczenie prowadzone z wykorzystaniem urządzenia. Zalecany czas trwania codziennej stymulacji, do którego należy dążyć każdego dnia, to cztery godziny. Użytkownicy regulują i dostosowują intensywność stymulacji w zależności od swojej własnej wrażliwości, która może się zmieniać z dnia na dzień lub nawet przez cały czas prowadzenia leczenia. Aby zapewnić optymalną stymulację, badani powinni dobrać natężenie tak, aby mieć wrażenie klucia lub mrowienia. Stymulacja powinna być odczuwalna, ale nie może być bolesna ani niekomfortowa.

Dzięki zewnętrznemu, nieinwazyjnemu charakterowi nowego rozwiązania pacjent unika możliwych skutków ubocznych operacji chirurgicznej. taVNS jest stosunkowo nową, nieinwazyjną odmianą VNS, wykorzystującą w swoim działaniu to, że na powierzchni ucha występuje aferentna gałąź uszna nerwu błędnego, która zaopatruje skórę małżowiny w ludzkim uchu i może być stymulowana za pomocą elektrody usznej. Intensywność, czas trwania impulsu i częstotliwość stymulacji taVNS zostały zoptymalizowane, aby indukować sygnały w grubo mielinizowanych włóknach A β gałęzi przedsionkowej nerwu błędnego.

Zastosowane w badaniu parametry stymulacji to: natężenie 0,5 mA – 5 mA, częstotliwość 25 Hz, czas pracy (ON) 30 s, czas wyłączenia (OFF) 30 s.

Zakładany czas obserwacji to 12 tygodni. Czas trwania stymulacji wynosił 4 godziny dziennie i był podzielony na 2 sesje dziennie.

Stan psychiczny oceniano podczas klinicznego badania za pomocą siedemnastopunktowej Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD–17) i Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI).

Prace badawcze były prowadzone od września 2016 r. do maja 2017 r. Badanie nie było sponsorowane. Zostało zgłoszone i rozpatrzone przez właściwą komisję bioetyczną. Na posiedzeniu Komisji Bioetycznej IPiN (25.08.2016) przedstawiono projekt i metodologię badania oraz sformułowano zapytanie, czy badanie podlega obowiązkowi złożenia protokołu i wystąpienia o zgodę. Komisja, po zapoznaniu się z opisem procedury, podjęła decyzję, iż nie jest w tym wypadku konieczne uzyskanie pozwolenia na przeprowadzenie badania. Pacjenci wyrazili zgodę zarówno w formie ustnej, jak i pisemnej.

Wyniki

Opisy przypadków

Przypadek 1

55-letni mężczyzna leczony psychiatrycznie od 17 lat, z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w przeszłości przez dłuższy czas leczony amitrypyliną z dobrym efektem.

Przez ostatnie dwa lata poprzedzające zastosowanie taVNS w przebiegu choroby występowały ciężkie i lekooporne epizody depresyjne. W tym okresie pacjent był wielokrotnie hospitalizowany (5 razy), stosowano liczne leki przeciwdepresyjne i normotymiczne (przyjmował m.in. wenlafaksynę, klomipraminę, olanzapinę, walproinianę, karbamazepinę, węglan litu) oraz leczenie niefarmakologiczne w postaci terapii elektrowstrząsami (EW) – bez zadowalającego efektu. Metodę taVNS stosowano przez 2 miesiące (1 miesiąc w szpitalu i 1 miesiąc w domu). Pacjent zgłaszał stopniową poprawę stanu psychicznego w postaci zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych w drugim miesiącu stosowania taVNS (CGI wyjściowo 5 – wyraźnie chory, na koniec badania CGI 3 – lekko chory). Pacjent dobrze tolerował leczenie – nie stwierdzono żadnych skutków ubocznych.

Przypadek 2

83-letnia kobieta leczona psychiatrycznie od 25 lat z rozpoznaniem nawracających zaburzeń depresyjnych. Długotrwałą remisję obserwowano podczas stosowania mianseryny. Do tej pory była trzykrotnie hospitalizowana. Ostatni epizod depresyjny utrzymywał się przez 3 lata bez poprawy, pomimo wielokrotnych prób modyfikacji leczenia farmakologicznego (stosowano m.in. wenlafaksynę, duloksetynę, klomipraminę, citalopram, fluwoksaminę, olanzapinę) i leczenia biologicznego za pomocą rTMS – bez dobrego efektu. Pacjentka nie została zakwalifikowana do terapii elektrowstrząsowej (EW) z powodu zaburzeń rytmu serca.

Chora poddawana była działaniu taVNS przez 4 tygodnie w warunkach szpitalnych. Nie stwierdzono znaczącej poprawy klinicznej podczas korzystania z urządzenia (CGI

wyjściowo 5 – wyraźnie chora, na koniec badania 4/5) Pacjentka dobrze tolerowała metodę. Informowała jedynie o problemach związanych z nietrwałym przyczepem elektrody do małżowiny usznej.

Przypadek 3

47-letnia kobieta leczona psychiatrycznie od 15 lat, początkowo z rozpoznaniem zaburzeń lękowych, a następnie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (od 24. roku życia). W dotychczasowym przebiegu choroby opisywano zarówno epizody depresji, jak i hipomanii ze słabą reakcją na leczenie farmakologiczne. Podejmowano liczne próby modyfikacji leczenia farmakologicznego (stosowano m.in. amitryptylinę, opi-pramol, klomipraminę, fluoksetynę, citalopram, escitalopram, sertralinę, wenlafaksynę, duloksetynę, bupropion, moklobemid, mirtazapinę, lamotryginę, karbamazepinę, wortioksetynę, pregabalinę) – bez zadowalającego efektu. Ponadto pacjentka została włączona do terapii rTMS – przerwano serię po pierwszym zabiegu z powodu słabej tolerancji metody przez pacjentkę (ból głowy i nerwoból nerwu trójdzielnego).

Pacjentka używała taVNS przez 6 miesięcy. Obserwowano stopniową poprawę nastroju i aktywności, ustąpienie niepokoju (CGI wyjściowo 5 – wyraźnie chora, w momencie zakończenia stosowania taVNS CGI 3 – lekko chora). Pacjentka dobrze tolerowała VNS – nie zgłaszała żadnych działań niepożądanych. Relacjonowała nietrwałe przyleganie elektrody do małżowiny usznej. W opinii pacjentki podczas seansów terapeutycznych nie można chodzić, ponieważ wówczas elektroda wysuwa się z ucha. Bezpośrednio po zakończeniu stosowania taVNS zaobserwowano pogorszenie stanu psychicznego (spadek nastroju, drażliwość).

Przypadek 4

32-letni mężczyzna leczony psychiatrycznie od 13 lat, z rozpoznaniem nawracających zaburzeń depresyjnych. W dotychczasowym przebiegu choroby odnotowano 3 epizody depresji. Ostatni epizod trwał od niemal 7 lat. Pomimo wielokrotnych prób modyfikacji leczenia farmakologicznego (w tym stosowania wlewów i.v. z ketaminy) i terapii EW nie osiągnięto remisji.

Pacjent stosował taVNS ambulatoryjnie przez półtora miesiąca. Nie zaobserwowano poprawy klinicznej polegającej na zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych (CGI na początku 5 – wyraźnie chory, na koniec 4/5). Co ciekawe, pacjent zgłaszał zmniejszenie nasilenia mimowolnych ruchów szyi i tułowia. Pacjent skarżył się na nietrwałe przyleganie elektrody do małżowiny usznej. Pomimo tego dobrze tolerował taVNS.

Przypadek 5

51-letnia kobieta leczona psychiatrycznie od 6 lat, z rozpoznaniem nawracających zaburzeń depresyjnych. Ostatni epizod depresyjny trwał około półtora roku przed zastosowaniem taVNS. W tym okresie podjęto kilka prób modyfikacji leczenia farma-

kologicznego (stosowano m.in. paroksetynę, fluwoksaminę, escitalopram, wenlafaksynę, duloksetynę, tianeptynę, klomipraminę, mirtazapinę, mianserynę, reboksetynę, bupropion, moklobemid, lamotryginę, węglan litu) oraz stosowano metody nefarmakologiczne (rTMS) – nie uzyskując zadowalającego efektu.

Pacjentka stosowała taVNS przez 3 miesiące ambulatoryjnie. Nie zaobserwowano znaczącej poprawy klinicznej w zmniejszaniu nasilenia objawów depresyjnych (CGI na początku 4, na koniec 4). Chora dobrze tolerowała stosowane leczenie. Nie zgłaszała żadnych działań niepożądanych lub trudności w obsłudze czy działaniu urządzenia.

Wnioski

Na podstawie tych kilku przypadków zastosowania taVNS w populacji pacjentów z depresją lekooporną można sformułować szereg wniosków. Tolerancja tej metody jest dobra, większość skarg dotyczy jakości sprzętu, a nie możliwych skutków ubocznych, występujących podczas lub po zakończeniu leczenia. Trudno jest jednak odnieść się do samej skuteczności metody (ze względu na małą liczebność i heterogenność grupy badanej oraz problemy techniczne z użytkowaniem urządzenia). Z całą pewnością metoda wymaga dalszych wieloośrodkowych, randomizowanych badań z uwzględnieniem grupy kontrolnej (w której byłaby stosowana stymulacja pozorowana), oceniających skuteczność i tolerancję metody taVNS w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów z depresją lekooporną.

Ograniczenia

Jako ograniczenia badania można wymienić co następuje:

- mała liczebność grupy badanej,
- grupa obejmowała jedynie pacjentów o ciężkim przebiegu choroby – depresja oporna na powszechnie stosowane metody leczenia,
- krótki okres obserwacji,
- obserwowane trudności w obsłudze lub możliwe braki technologiczne powodujące nieskuteczne przyleganie elektrody do ucha podczas stymulacji.

Warto ponadto nadmienić, że personel medyczny nie miał kontroli nad stosowaniem się przez pacjentów leczonych ambulatoryjnie do zaleceń dotyczących prawidłowego czasu trwania i techniki używania taVNS, co mogło mieć wpływ na obserwowaną skuteczność i częstość wystąpienia trudności z obsługą urządzenia.

Podsumowanie

Niewielka liczebność ocenianej grupy uniemożliwia formułowanie wniosków uogólniających. Uwagę zwraca fakt dobrej tolerancji przez chorych tej metody leczenia. Jedyne problemy, na które skarżyli się pacjenci, miały charakter trudności technicznych – umiejscowienie elektrody w małżowinie usznej jest dość trudne, elektroda łatwo obluźwia się i wypada. Wydaje się, że te problemy powinny być stosunkowo łatwe

do rozwiązania (np. przez wprowadzenie modyfikacji kształtu elektrody lub zmianę materiału, z której jest wykonana, na bardziej przylegający do skóry). Ze względu na długi czas trwania seansów terapeutycznych (4 godziny dziennie) ważne jest, aby pacjenci mogli podczas leczenia zachowywać normalną aktywność ruchową, nie obawiając się o problemy ze sprzętem.

Zaobserwowaliśmy wyraźną poprawę stanu psychicznego u dwóch osób ze znaczną lekoopornością, co bez wątplenia zachęca nas do dalszych prób w tym kierunku. Niewątpliwie konieczne jest przeprowadzenie dużego badania randomizowanego, aby móc ocenić skuteczność tej metody i możliwości jej szerszego zastosowania w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Langlieb AM, Guico-Pabia CJ. *Beyond symptomatic improvement: assessing real-world outcomes in patients with major depressive disorder*. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2010; 12(2): 47–49.
2. Harris EC, Barraclough B. *Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis*. Br. J. Psychiatry 1997; 170: 205–228.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Steward JW, Warden D i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(11): 1905–1917.
4. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. *What did STAR*D Teach Us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression*. Psychiatric Services 2009; 60(11): 1439–1445.
5. Berlim MT, Turecki G. *Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods*. Can. J. Psychiatry 2007; 52(1): 46–54.
6. Sackeim HA. *The definition and meaning of treatment-resistant depression*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(16): 10–17.
7. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. *Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans*. Brain Stimul. 2015; 8(3): 624–636.
8. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE. *Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 2010; 30(3): 273–281.
9. Zyss T, Gorczyca P, Zięba A, Dudek D, Hese RT, Sobiś J. *Kilka uwag na temat stosowania techniki stymulacji nerwu błędnego w terapii depresji*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 7(1): 19–25.
10. Zyss T. *Stymulacja nerwu błędnego w terapii depresji – opis metody i kilka krytycznych uwag*. Psychiatr. Pol. 2010; 1: 71–88.
11. Carreno FR, Frazer A. *The allure of transcutaneous vagus nerve stimulation as a novel therapeutic modality*. Biol. Psychiatry 2016; 79(4): 260–261.
12. Shiozawa P, da Silva ME, de Carvalho TC, Cordeiro Q, Brunoni AR, Fregni F. *Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: A systematic review*. Arq. Neuropsiquiatr. 2014; 72(7): 542–547.

13. Hein E, Nowak M, Kiess O, Biermann T, Bayerlein K, Kornhuber J i wsp. *Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study*. J. Neural. Transm. (Vienna) 2013; 120(5): 821–827.
14. Rong P, Liu J, Wang L, Liu R, Fang J, Zhao J i wsp. *Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study*. J. Affect. Disord. 2016; 195: 172–179.
15. Conway CR, Chibnall JT, Gebara MA, Price JL, Snyder AZ, Mintun MA i wsp. *Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression*. Brain Stimul. 2013; 6(5): 788–797.
16. Jaracz J. *Biologiczne (niefarmakologiczne) metody leczenia chorób afektywnych*. W: Jarema M red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2015.

Adres: Anna Antosik-Wójcińska
Oddział Chorób Afektywnych
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-947 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: aantosik@ipin.edu.pl

Otrzymano: 14.08.2019
Zrecenzowano: 16.10.2019
Otrzymano po poprawie: 8.12.2019
Przyjęto do druku: 10.12.2019