



System VNS Therapy®  
**Lékařský manuál** pro epilepsii

**Generátor Pulse™ – Model 102**  
**Generátor Pulse Duo™ – Model 102R**  
**Generátor Demipulse® – Model 103**  
**Generátor Demipulse Duo® – Model 104**  
**Generátor AspireHC® – Model 105**  
**Generátor AspireSR® – Model 106**  
**Generátor SenTiva® - Model 1000**

**Kabel – Model 302**  
**Kabel PerenniaFLEX® – Model 304**  
**Kabel PerenniaDURA® – Model 303**

*Pro profesionální zdravotníky*

**Leden 2020**

*Verze pro státy mimo Spojené státy americké*

**Rx Only**



[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

© 2013 – 2020 LivaNova, PLC, London, UK

Všechna práva vyhrazena

LivaNova je obchodní značka registrovaná ve Spojených státech a patří společnosti of LivaNova, PLC. NCP, Demipulse, Demipulse Duo, Perennia, VNS Therapy, AspireHC, PerenniaFLEX, PerenniaDURA, AspireSR, a SenTiva jsou obchodní značky společnosti LivaNova USA, Inc. Pulse ad Pulse Duo jsou obchodní značky společnosti LivaNova USA, Inc. Odpovídající zahraniční obchodní značky mohou být také registrované nebo jsou v registračním řízení.

Rok udělení povolení k připojení značky CE:

102/102R - 2003

103/104 - 2005

105 - 2011

106 – 2014

1000 - 2017

302 - 2003

303 - 2006

304 - 2009

## OBSAH

<b>1. ÚVOD K VNS THERAPY SYSTÉMU</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Stručný popis přístroje</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. VNS Therapy systém .....	1
<b>1.2. Účel použití / Indikace</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3. Kontraindikace</b> .....	<b>1</b>
<b>1.4. Varování</b> .....	<b>2</b>
1.4.1. Všechny přístroje .....	2
1.4.2. Generátory s funkcí AutoStim .....	5
1.4.3. Model 106 pouze .....	5
1.4.4. Model 1000 (sériová Čísla <100,000 Pouze) .....	5
<b>1.5. Opatření</b> .....	<b>6</b>
1.5.1. Všechny přístroje .....	6
1.5.2. Model 100 - 102R pouze .....	8
1.5.3. Model 103 a vyšší .....	8
1.5.4. Generátory s AutoStim pouze .....	8
1.5.5. Model 1000 pouze .....	9
1.5.6. Ověření připojení elektrody .....	9
1.5.7. Nebezpečí z okolí a zdravotnických metod .....	10
1.5.7.1. Nemocniční a zdravotnické okolí .....	10
1.5.7.2. Domácí prostředí .....	12
1.5.7.3. Generátor a EMI vliv na ostatní přístroje .....	13
1.5.8. Sterilizace, skladování a manipulace .....	13
1.5.8.1. Sterilizace .....	13
1.5.8.2. Skladování .....	14
1.5.8.3. Manipulace .....	14
<b>1.6. Výuka, trénink a servis</b> .....	<b>15</b>
<b>2. INFORMACE O EPILEPSII—KLINICKÉ STUDIE</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1. Klinické studie—bezpečnost</b> .....	<b>16</b>
2.1.1. Funkce přístroje .....	16
2.1.2. Nežádoucí příhody ve studích .....	16
2.1.2.1. <i>Status epilepticus</i> .....	17
2.1.2.2. <i>Rebound po zastavení stimulace</i> .....	17
2.1.3. Možné nežádoucí příhody .....	17
<b>2.2. Klinické studie—účinnost</b> .....	<b>19</b>
2.2.1. Účel .....	20
2.2.2. Metody .....	20
2.2.3. Výsledky .....	21
2.2.4. Závěry .....	23
2.2.5. Dlouhodobá data z nekontrolovaného sledování .....	23
2.2.5.1. <i>Dlouhodobé výsledky</i> .....	25
2.2.5.2. <i>Další informace</i> .....	26
2.2.5.3. <i>Mechanismus účinku</i> .....	26
2.2.5.4. <i>Bibliografie</i> .....	26
<b>3. TECHNICKÉ INFORMACE — VNS THERAPY GENERÁTORY</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1. Detailní popis přístroje</b> .....	<b>27</b>
3.1.1. Fyzikální vlastnosti .....	27

3.1.2. Biologická kompatibilita	27
3.1.3. Zdroj napětí	27
3.1.4. Obvod	28
3.1.5. Identifikace	29
3.1.6. Funkce detekce srdeční akce	30
<b>3.2. Přehled vlastností VNS Therapy Systému a kompatibilita.</b>	<b>30</b>
<b>3.3. Pokyny k použití</b>	<b>31</b>
3.3.1. Stimulační parametry	31
3.3.2. Komunikace s VNS Therapy Systémem	34
3.3.2.1. Programovací systém	34
3.3.2.2. Komunikace	34
3.3.3. Vlastnosti a režimy	34
3.3.3.1. Normální režim	34
3.3.3.2. Režim Magnet	35
3.3.3.3. Režim AutoStim (Modely 106 a 1000)	35
3.3.3.4. Detekce nízké tepové frekvence a rovné polohy (Model 1000)	36
3.3.3.5. Naplánované programování (Model 1000)	37
3.3.3.6. Denní – noční programování (Model 1000)	37
3.3.4. Stimulační parametry, pracovní cyklus a vliv na životnost baterie	38
3.3.4.1. Programovatelné parametry	38
3.3.4.2. Pracovní cyklus	39
3.3.4.3. Nastavení parametrů a životnost baterie	39
3.3.5. VNS Therapy Magnety	40
3.3.5.1. Technika aktivace magnetem	40
3.3.5.2. Vypnutí generátoru magnetem	41
3.3.5.3. Resetování mikroprocesoru magnetem a programovacím systémem	42
3.3.6. Důsledky denního resetu vnitřních hodin (Model 102/102R)	42
3.3.7. Historie přístroje	44
3.3.8. Diagnostika přístroje	44
3.3.8.1. Systémový diagnostický test	44
3.3.8.2. Důvody zjištěných vysokých nebo nízkých hodnot impedance elektrody	44
3.3.8.3. Vysoká impedance elektrody: možné souvislosti	45
3.3.8.4. Nízká impedance elektrody: možné souvislosti	46
3.3.8.5. Analýza stimulačního signálu	46
3.3.9. Dodávání naprogramovaného výstupního proudu	46
3.3.9.1. Výstupní proud LOW (nebo LIMIT pro Model 102/102R)	46
3.3.9.2. Reprogramování na nižší výstupní proud	46
3.3.10. Náboj dodaný v jednom pulsu	47
3.3.10.1. Výstupní proud x šířka pulsu = náboj dodaný v jednom pulsu	47
3.3.11. Generátor životnost baterie	47
3.3.11.1. Životnost baterie a výběr programovatelných nastavení	47
3.3.11.2. Indikátor stavu baterie	48
3.3.12. Výměna generátoru	48
3.3.12.1. Známky konce života	48
3.3.12.2. Výměna na základě indikátoru stavu baterie	49
<b>4. TECHNICKÉ INFORMACE — ELEKTRODY</b>	<b>50</b>
<b>4.1. Detailní popis přístroje</b>	<b>50</b>
4.1.1. Fyzické parametry	50
4.1.2. Biologická kompatibilita	51
4.1.3. Kompatibilita VNS Therapy Systém elektrod	52
<b>4.2. Životnost elektrody a výměna</b>	<b>52</b>
<b>5. IMPLANTAČNÍ VÝKON</b>	<b>53</b>
<b>5.1. Trénink/informace pro lékaře</b>	<b>53</b>
<b>5.2. VNS Therapy Přístroje a chirurgický materiál.</b>	<b>53</b>
5.2.1. Primoimplantace	53

5.2.2. Výměny	53
5.2.3. Další výrobky LivaNova	53
5.2.4. Chirurgické materiály	54
5.2.5. Otevření sterilního balení	54
<b>5.3. Doporučení k implantaci.</b>	<b>55</b>
5.3.1. Před výkonem a mimo sterilní pole	56
5.3.1.1. Interogace přístroje	56
5.3.1.2. Programování patientských dat	56
5.3.1.3. Určení vhodného místa implantace (pouze pro detekci záchvatů)	56
5.3.2. Přehled implantačního výkonu	59
5.3.3. Příprava výkonu	60
<b>5.4. Umístění elektrody a kapsy</b>	<b>60</b>
<b>5.5. Začátek výkonu</b>	<b>61</b>
<b>5.6. Implantace elektrody</b>	<b>62</b>
5.6.1. Výběr elektrody	62
5.6.2. Protážení tunelátoru a elektrody	62
5.6.3. Umístění elektrody	63
5.6.3.1. Anatomie	63
5.6.3.2. Polarita elektrody	64
5.6.3.3. Umístění spirálek kolem nervu	65
5.6.4. Provedení odlehčení	68
5.6.4.1. Tvarování odlehčovacího oblouku	69
5.6.4.2. Tvarování odlehčovací smyčky	70
<b>5.7. Spojení elektrody a generátoru</b>	<b>71</b>
<b>5.8. Testování VNS Therapy systému.</b>	<b>74</b>
5.8.1. Systémová diagnostika (test elektrody)	75
5.8.2. Diagnostika generátoru (předimplantační test)	76
5.8.3. Volitelné monitorování	77
5.8.4. Konfigurace detekce srdeční akce a detekce záchvatů	77
<b>5.9. Dokončení implantačního výkonu</b>	<b>79</b>
<b>5.10. Poimplantační identifikace a registrační formulář</b>	<b>79</b>
5.10.1. Záruka přístroje a registrační formulář	79
5.10.2. Patientská sada magnetu	79
5.10.3. Patientská implantační karta	80
<b>6. INFORMACE O EPILEPSII — SLEDOVÁNÍ PACIENTA</b>	<b>81</b>
<b>6.1. Pokyny pro sledování pacientů</b>	<b>81</b>
6.1.1. Po implantaci	81
6.1.2. Návštěvy při sledování	81
6.1.2.1. Návštěvy při počáteční titraci (zvyšování VNS Therapy)	81
6.1.2.2. Dlouhodobé sledování	81
6.1.2.3. Typický průběh návštěvy při sledování	81
<b>6.2. Individualizace léčby</b>	<b>82</b>
6.2.1. Terapeutické parametry použité v klinických studiích	82
6.2.2. Strategie dávkování	83
6.2.3. Strategie tolerability	84
6.2.4. Příklady přístupu k dávkování	85
6.2.4.1. Fáze 1 (výstupní proud)	86
6.2.4.2. Fáze 2 (pracovní cyklus)	86
6.2.5. Optimalizace schopností generátoru pro AutoStim	87
6.2.5.1. Optimalizace nastavení detekce srdeční akce	87
6.2.5.2. Optimalizace nastavení prahu funkce AutoStim	88
<b>6.3. Informace k informovanosti pacienta</b>	<b>90</b>
<b>7. REVIZE / VÝMĚNA / ODSTRANĚNÍ</b>	<b>91</b>
<b>7.1. Úvod</b>	<b>91</b>
<b>7.2. VNS Therapy komponenty a chirurgický materiál</b>	<b>91</b>
7.2.1. Výměna generátoru s dvěma zásuvkami	91
7.2.2. Výměna generátoru s jednou zásuvkou	91
7.2.3. Další potřebné komponenty a chirurgický materiál	91

<b>7.3. Revize VNS Therapy Systému</b> .....	<b>92</b>
7.3.1. Výkon — výměna generátoru .....	92
7.3.1.1. Předoperační kroky .....	92
7.3.1.2. Perioperační kroky .....	92
7.3.2. Výkon — výměna elektrody .....	93
7.3.2.1. Předoperační kroky .....	93
7.3.2.2. Perioperační kroky .....	94
7.3.2.3. Diagnostika generátoru (předimplantační test) .....	95
7.3.2.4. Odstranění spirálek a elektrody .....	96
7.3.2.5. Dokončení výkonu .....	97
<b>7.4. Odstranění VNS Therapy systému</b> .....	<b>97</b>
<b>8. ODSTRAŇOVÁNÍ PROBLÉMŮ</b> .....	<b>98</b>
<b>8.1. Modely 102 a 102R</b> .....	<b>98</b>
8.1.1. “Pacient necítí stimulaci” při ambulantní návštěvě (Modely 102-102R) .....	98
8.1.2. Nefunguje aktivace magnetem při ambulantní návštěvě (Modely 102-102R) .....	99
<b>8.2. Modely 103, 104, 105, 106, a 1000</b> .....	<b>101</b>
8.2.1. “Pacient necítí stimulaci” při ambulantní návštěvě (Modely 103-106 a 1000) .....	101
8.2.2. “Pacient necítí stimulaci magnetem” při ambulantní návštěvě (Modely 103-106 a 1000) .....	103
8.2.3. Pacient necítí aktivaci AutoStim při amb. návštěvě (pouze generátory s AutoStim) .....	106
<b>9. OMEZENÍ ZÁRUKY</b> .....	<b>108</b>
<b>10. PŘÍLOHY</b> .....	<b>110</b>
<b>10.1. Příloha A - Model 102/102R životnost baterie a výběr nastavení</b> .....	<b>110</b>
10.1.1. Nominální předpokládaná životnost od počátku života (BOL) do konce služby (EOS) .....	110
10.1.2. Nejhorší možná očekávaná životnost od počátku života (BOL) do konce služby .....	114
10.1.3. Očekávaná výdrž baterie – nominální N EOS do EOS časový odhad .....	118
10.1.4. Očekávaná výdrž baterie – nejhorší možný případ N EOS do EOS časový odhad .....	122
<b>10.2. Příloha B — Model 103/104 životnost baterie a výběr nastavení</b> .....	<b>126</b>
<b>10.3. Příloha C — Model 105 životnost baterie a výběr nastavení</b> .....	<b>132</b>
<b>10.4. Příloha D — Model 106 životnost baterie a výběr nastavení (AutoStim vypnutý)</b> .....	<b>138</b>
<b>10.5. Příloha E — Model 1000 životnost baterie a výběr nastavení</b> .....	<b>144</b>
10.5.1. AutoStim funkce vypnutá .....	144
10.5.2. AutoStim funkce zapnutá (7 AutoStims/hod and AutoStim ON čas 60 s) .....	145
10.5.3. AutoStim funkce zapnutá (7 AutoStims/hod, AutoStim ON čas 30 s) .....	146
<b>10.6. Příloha F — Střední citlivost a poměr potenciálně falešně pozitivních podle prahu pro nastavení AutoStim</b> .....	<b>147</b>
<b>11. INFORMACE A PODPORA</b> .....	<b>148</b>

## SEZNAM TABULEK

TAB. 1 METODY STERILIZACE . . . . .	14
TAB. 2 ZAZNAMENANÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY . . . . .	17
TAB. 3 POPIS KLINICKÝCH STUDÍÍ . . . . .	20
TAB. 4 POPIS PACIENTŮ . . . . .	21
TAB. 5 ZÁKLADNÍ VÝSLEDKY EFEKTU A BEZPEČNOSTI . . . . .	22
TAB. 6 ZÁKLADNÍ STATISTIKY EFEKTIVITY (E05) . . . . .	23
TAB. 7 SUMARIZAČNÍ GARF PACIENTŮ. . . . .	24
TAB. 8 PACIENTI POUŽITÍ PRO ANALÝZU EFEKTU. . . . .	25
TAB. 9 FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY GENERÁTORŮ . . . . .	27
TAB. 10 MATERIÁLY KOMPONENTŮ GENERÁTORŮ . . . . .	27
TAB. 11 CHARAKTERISTIKY BETRÍÍ . . . . .	28
TAB. 12 RTG KÓDY A DALŠÍ IDENTIFIKACE PODLE SÉRIOVÝCH ČÍSEL . . . . .	29
TAB. 13 KOMPATIBILITY VNS THERAPY SYSTÉMU A PROGRAMOVATELNÁ VLASTNOSTI . . . . .	30
TAB. 14 STIMULAČNÍ PARAMETRY & DOSTUPNÁ NASTAVENÍ PARAMETRŮ (MODELY 1000 A 106) . . . . .	31
TAB. 15 STIMULAČNÍ PARAMETRY & DOSTUPNÁ NASTAVENÍ PARAMETRŮ (MODELY 105, 103/104 A 102/102R) . . . . .	33
TAB. 16 PRACOVNÍ CYKLY A RUZNÁ NASTAVENÍ ON A OFF ČASŮ . . . . .	39
TAB. 17 PŘEDPOKLÁDANÁ ŽIVOTNOST SE SENSINGEM A AUTOSTIMULACÍ (MODELY 106 A 1000) . . . . .	40
TAB. 18 ČASY PŘIDRŽENÍ MAGNETU NA MÍSTĚ K ZASTAVENÍ NORMÁLNÍHO NEBO AUTOSTIM REŽIMU STIMULACE . . . . .	42
TAB. 19 ON/OFF ČASY — MOŽNOSTI OPTIMALIZACE TERAPIE U PACIENTŮ DOTČENÝCH VNITŘNÍM CYKLEM HODIN. . . . .	43
TAB. 20 SYSTÉMOVÁ DIAGNOSTIKA . . . . .	44
TAB. 21 DC-DC KONVERZNÍ KÓDY A IMPEDANCE ELEKTRODY (MODELY 102 A 102R) . . . . .	45
TAB. 22 FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY ELEKTROD . . . . .	51
TAB. 23 MATERIÁL KOMPONENT ELEKTRODY. . . . .	51
TAB. 24 SYSTÉMOVÁ DIAGNOSTIKA (TEST ELEKTRODY) . . . . .	75
TAB. 25 MAPOVÁNÍ DETEKCE SRDEČNÍ AKCE . . . . .	78
TAB. 26 PARAMETRY VYSOKÉ STIMULACE . . . . .	83
TAB. 27 NAVRHOVANÁ INICIÁLNÍ STIMULAČNÍ PARAMETRY ( $\geq$ 2 TÝDNY PO IMPLANTACI) . . . . .	84
TAB. 28 TOLERABILITY ÚPRAV PARAMETRŮ. . . . .	85
TAB. 29 PŘÍKLAD – TOLERABILITA ÚPRAV BĚHEM TITRACE . . . . .	85
TAB. 30 ÚPRAVY VÝSTUPNÍHO PROUDU . . . . .	86
TAB. 31 ÚPRAVY PRACOVNÍHO CYKLU . . . . .	87
TAB. 32 PŘÍKLAD — ÚPRAVY FÁZE 1 A 2 . . . . .	87
TAB. 33 MAPOVÁNÍ DETEKCE SRDEČNÍ AKCE. . . . .	88

## SEZNAM OBRÁZKŮ

OBR. 1 EKG ARTEFAKTY ZPŮSOBENÉ KOMUNIKACÍ S GENERÁTOREM . . . . .	13
OBR. 2 ZMĚNY VE FREKVENCI ZÁCHVATŮ, DISTRIBUCE PACIENTŮ. . . . .	23
OBR. 3 MEDIÁN PROCENTUÁLNÍ ZMĚNY FREKVENCE ZÁCVATŮ . . . . .	25
OBR. 4 OBDODY GENERÁTORU . . . . .	29
OBR. 5 RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC (ROC) CURVE FOR CARDIAC BASED SEIZURE DETECTION . . . . .	35
OBR. 6 NON-SEIZURE HEART RATE CHVŠECHNYENGES . . . . .	36
OBR. 7 STIMULACE . . . . .	38
OBR. 8 INICIANCE STIMULACE MAGNETEM. . . . .	41
OBR. 9 TYPICKÁ KŘIVKY SNÍMANÉ Z POVRCHOVÝCH ELEKTROD . . . . .	46
OBR. 10 VZTAH MEZI DODANÝM VÝSTUPNÍM PROUDEM A IMPEDANCÍ ELEKTRODY . . . . .	47
OBR. 11 ELEKTRODA MODEL 302 A 304 . . . . .	50
OBR. 12 ELEKTRODA MODEL 303 . . . . .	50
OBR. 13 PŘÍKLAD KONFIGURACE ELEKTRODY . . . . .	57
OBR. 14 POLOHOVÁNÍ PACIENTA . . . . .	58
OBR. 15 SAMPLE ECG TRACES PEAK-TO-PEAK R-WAVE MEASUREMENTS . . . . .	58
OBR. 16 UMÍSTĚNÍ GENERÁTORU A ELEKTRODAY . . . . .	60
OBR. 17 UMÍSTĚNÍ ELECTRODY . . . . .	61
OBR. 18 UMÍSTĚNÍ POSITIONOF SLEEVEAND ELEKTRODA CONNECTOR(S) . . . . .	63
OBR. 19 ANATOMIE VAGOVÉHO NERVU A UMÍSTĚNÍ ELEKTRODY . . . . .	64
OBR. 20 POLARITA ELECTRODY . . . . .	65
OBR. 21 NATAŽENÍ SPIRÁLEK. . . . .	65
OBR. 22 OBTOČENÍ SPIRÁLEK . . . . .	66
OBR. 23 UMÍSTĚNÍ KLIČKY. . . . .	66
OBR. 24 POČÁTEČNÍ UMÍSTĚNÍ DISTÁNÍ ČÁSTI SPIRÁLKY . . . . .	66
OBR. 25 UMÍSTĚNÍ SPIRÁLKY PO NATOČENÍ DISTÁLNÍ ČÁSTI NA NERV . . . . .	67
OBR. 26 UMÍSTĚNÍ PROXIMÁLNÍ ČÁSTI SPIRÁLEK . . . . .	67
OBR. 27 UMÍSTĚNÍ KONTAKTŮ A NAŠÍVACÍCH MANŽETEK. . . . .	68
OBR. 28 (303 ELEKTRODA POUZE) POUŽITÍ CHIRURGICKÉHO NÁSTROJE (NAPŘ. PINZETY) K PODPOŘE NAŠÍVACÍ MANŽETY PŘI FORMOVÁNÍ ODLEHČENÍ. . . . .	69
OBR. 29 POUŽITÍ NAŠÍVACÍCH MANŽETEK PŘI IMPLANTACI ELEKTRODY . . . . .	70
OBR. 30 STRAIN RELIEF LOOP . . . . .	71
OBR. 31 GENERÁTOR RECEPTACLEAND SETSCREW . . . . .	71
OBR. 32 POZICE ŠROUBOVÁKU . . . . .	72
OBR. 33 KONEKTOR ELEKTRODY PŘED ZASUNITÍM A PLNĚ ZASUNUTÝ . . . . .	73
OBR. 34 PŘIPOJENÍ VNĚJŠÍHO REZISTORU . . . . .	76
OBR. 35 CALCULATIONOF BASELINE HEART RATEAND HEART RATE DURINGA SEIZURE . . . . .	89
OBR. 36 PŘIPOJENÍ VNĚJŠÍHO REZISTORU. . . . .	95
OBR. 37 PŘEŽATÁ ELEKTRODA ( $\leq 2$ CM) . . . . .	96
OBR. 38 "PACIENT NECÍTÍ STIMULACI" PŘI AMBULANTNÍ NÁVŠTĚVĚ (MODELSY103-106 A 1000) 102.....	104
OBR. 39 "PACIENT NECÍTÍ AKTIVACI MAGNETEM" PŘI AMBULANTNÍ NÁVŠTĚVĚ (MODELY 103-106 A 1000) . . . . .	105
OBR. 40 PACIENT NECÍTÍ AUTOSTIM AKTIVACI PŘI AMBULANTNÍ NÁVŠTĚVĚ (GENERÁTORY S AUTOSTIM) . . . . .	107



## 1.1. Stručný popis přístroje

System Cyberonics® VNS Therapy®, který se užívá ke stimulaci bloudivého nervu (VNS), se skládá z implantabilního generátoru impulsů VNS Therapy, kabelu a z externího programovacího systému, který se užívá ke změnám nastavení stimulace. Generátor impulsů je implantabilní, multiprogramovatelný generátor impulsů, který vysílá elektrické signály do bloudivého nervu. Generátor impulsů je uložen v hermeticky utěsněném titanovém pouzdře a je napájen jednou baterií. Elektrické signály jsou z generátoru impulsů přenášeny k bloudivému nervu za pomoci kabelu. Kabel a generátor impulsů tvoří implantabilní část systému VNS Therapy.

Externí programovací systém zahrnuje programovací tužku, programovací software a kompatibilní počítač. Tento software umožňuje lékaři umístění tužky nad generátor impulsů k tomu, aby byla načtena a měněna nastavení přístroje.



**Poznámka:** Seznam kompatibilních počítačů v Lékařském manuálu k programovacímu softwaru.

### 1.1.1. Symboly a definice

Symboly a definice, které jsou užívány v tomto lékařském manuálu a na štítcích přiložených k přístroji, zahrnují následující:



Upozornění pro čtenáře, aby věnoval zvláštní pozornost následujícím podrobnostem



Sériové číslo



Označení data expirace (poslední den vyznačeného měsíce)



K pouze jednorázovému použití/Neužívejte znovu



Označení data výroby



Teplota skladování



Obsah sterilizovaný ethylen-oxidem



Obsah sterilizovaný peroxidem vodíku



Značka CE – znamená shodu se základními požadavky na ochranu zdraví a bezpečnosti stanovené v evropských směrnicích



Podmíněné užití MR



Před použitím prostudujte návod k použití



Poznámka v postranním panelu (odkazy a další užitečné informace)



Křehké



Není pyrogenní

**Rx Only**

Symbol lékařského předpisu – federální zákony Spojených států omezují prodej či objednávání tohoto přístroje jen na lékaře



Výrobce



Autorizovaný zástupce dle definice v 90/385/ECC



Nepoužívejte pokud je balení poškozeno

## 1.2. Účel použití / indikace

System VNS Therapy může být předepsán pro různé indikace a účely použití. Tabulka 1 představuje matici kompatibility pro užití různých modelů přístroje v jejich příslušných indikacích a účel jejich použití.

**Tabulka 1. Matice kompatibility**

Model	Indikace		Účel použití
	Epilepsie	Deprese	Iktální tachykardie
100	X	X	-
101	X	X	-
102	X	X	-
103	X	X	-
104	X	X	-
105	X	X	-
106	X	--	X

### 1.2.1. Deprese

System VNS Therapy je indikován k léčbě chronické deprese nebo rekurentní deprese u pacientů, kteří jsou rezistentní k stávající léčbě nebo kteří jsou rezistentní k léčbě těžké depresivní epizody.



**Poznámka:** Definice termínů naleznete ve Slovníčku.

### 1.2.2. Epilepsie

System VNS Therapy je indikován jako přídatná léčba ke snížení frekvence epileptických záchvatů u pacientů s převažující parciální epilepsií (se sekundární generalizací nebo bez ) nebo generalizovanou epilepsií, jejichž záchvaty není možné účinně kontrolovat farmakoterapií.

Model AspireSR™ (Seizure Response) je vybaven režimem automatické stimulace, který je určen pro pacienty, kteří mají záchvaty spojené se zvýšením srdečního rytmu známé jako iktální tachykardie.

#### 1.2.2.1. Vyšetření iktální tachykardie



**Poznámka:** Vyšetření iktální tachykardie se používá pouze pro funkci AutoStim u Modelu 106.

Klinicky je sinusová tachykardie normální zvýšení srdeční frekvence nad 100 tepů za minutu (bpm) z fyziologických důvodů (např. cvičení). Za účelem identifikace pacientů, kteří mohou mít potenciální prospěch z použití funkce AutoStim u modelu generátoru 106, musí být iktální tachykardie definována jako zvýšení srdeční frekvence během záchvatu, konkrétně ze základní srdeční frekvence na úroveň, která je větší než 100 tepů/min. a je nejméně o 55 % nebo 35 tepů/min. vyšší než základní hodnota.

Společnost Cyberonics doporučuje provádět vyšetření iktální tachykardie s objektivními daty (např. nemocničními záznamy životních funkcí, telemetrickými údaji, pásky z vyšetření EKG, záznamy z vyšetření typu Holter, záznamy z video vyšetření EEG/EKG).

Jednoduchý postup k určení přítomnosti iktální tachykardie na záznamu EEG/EKG je uveden níže:

1. Přejděte na začátek záchvatu.
2. Zkontrolujte, zda displej zobrazuje 10 sekund záznamu.
3. Prohlédněte dobu přibližně 1 až 5 minut před začátkem záchvatu.
4. V EKG kanálu na záznamu EEG spočítejte počet R vln, které se objevily v 10sekundovém

- intervalu a hodnotu vynásobte 6, čímž získáte základní tepovou frekvenci.
5. Vraťte se na začátek záchvatu a spočítejte R vlny během 10 sekund po začátku záchvatu. Z první minuty záchvatu použijte 10 sekund obsahujících sekvenci, kdy byla dosažena nejvyšší tepová frekvence. Vynásobením hodnoty šesti stanovíte iktální tepovou frekvenci.
  6. V případě, že iktální tepová frekvence je větší než 100 a je vyšší o 55 % nebo o 35 tepů/min. než základní tepová frekvence, pak pacient splňuje kritéria ukazující na iktální tachykardii.

Alternativně lze k výpočtu preiktální tepové frekvence použít jiné sekce EKG záznamu:

- Získat průměrnou tepovou frekvenci nejméně ze dvou období bez záchvatů vyskytujících se nejméně 12 hodin po nebo 1 hodinu před záchvatem, kdy pacient byl ve stejném stavu jako na začátku záchvatu.
- Získat jednoduchou průměrnou tepovou frekvenci alespoň ze dvou klinických měření tepové frekvence pacienta během hospitalizace, měřených v odstupu minimálně 5 minut. Měření by měla proběhnout nejméně 12 hodin po nebo 1 hodinu před záchvatem.

### 1.3. Kontraindikace

- **Vagotomie** – systém VNS Therapy nemůže být užit u pacientů po bilaterální nebo jednostranné cervikální vagotomii.
- **Diatermie** – u pacientů s implantovaným systémem VNS Therapy nepoužívejte krátkovlnnou diatermii, mikrovlnnou diatermii ani terapeutickou ultrazvukovou diatermii (dále jen diatermie). Diagnostický ultrazvuk není do této kontraindikace zahrnut.

Energie dodaná diatermií se může koncentrovat nebo odrážet implantovaným výrobkem, například systémem VNS Therapy. Tato koncentrace nebo odraz energie může způsobit zahřívání.

Zkoušky ukázaly, že diatermie může způsobit zahřívání systému VNS Therapy nad teploty způsobující destrukci tkání. Zahřívání systému VNS Therapy způsobené diatermií může přivodit přechodné nebo trvalé poškození nervu, tkáně nebo cév. Toto poškození může mít za následek bolest nebo nepohodlí, ztrátu hlasu a potenciálně i smrt (pokud jsou poškozeny cévy).

Protože diatermie může koncentrovat či odrážet energii od implantovaného objektu jakékoliv velikosti, hrozí riziko zahřívání i v případě, že implantována zůstává pouze část systému VNS Therapy, např. i velmi malá část kabelu. Ke zranění nebo poškození může dojít ať už je systém VNS Therapy zapnut nebo vypnut.

Diatermie je také zakázána, protože může vést i k poškození součástí systému VNS Therapy a tím ke ztrátě léčebných funkcí, což by si vyžádalo chirurgickou explantaci a výměnu systému. Pak by hrozila všechna rizika spojená s chirurgickým výkonem a ztrátou léčebných funkcí (ztráta kontroly záchvatů).

Upozorněte pacienty, aby informovali všechny své zdravotnické pracovníky, že nesmí být vystaveni léčbě diatermií.

- **Srdeční arytmie (jen u Modelu 106)** – Funkce AutoStim by neměla být používána u pacientů s klinicky významnou arytmií nebo u pacientů podstupujících léčbu ovlivňující normální vnitřní odezvy srdečního tepu (např. kardiostimulátor, implantovaný defibrilátor, pacienti užívající léky patřící do skupiny beta-blokátorů).

## 1.4. Varování

Lékaři by měli pacienty informovat o všech možných rizicích a nežádoucích účincích, které jsou uvedeny v lékařských manuálech k systému VNS Therapy. Informace k depresi uvedené níže se nevztahují na model 106.

- **Použití (deprese)** – Tento přístroj je trvale implantován. Lze jej použít pouze u pacientů s těžkou depresí, kteří nereagují na standardní psychiatrickou léčbu. Přístroj by měl být předepsán a sledován lékaři, kteří mají zvláštní odbornou přípravu a odborné znalosti ve vedení léčby rezistentní deprese a užívání tohoto přístroje. Přístroj by měl být implantován pouze lékaři, kteří jsou vyškoleni a mají zkušenosti s chirurgií v karotickém pouzdře a absolvovali zvláštní odbornou přípravu v implantaci tohoto přístroje.
- **Použití (epilepsie)** – Systém VNS Therapy by měl být předepsán a sledován lékaři, kteří mají zvláštní odbornou přípravu a odborné znalosti v řízení záchvatů a užívání tohoto přístroje. Přístroj by měl být implantován pouze lékaři, kteří jsou vyškoleni a mají zkušenosti s chirurgií v karotickém pouzdře a absolvovali zvláštní odbornou přípravu v implantaci tohoto přístroje.
- **Neléčebné (deprese)** – Lékaři by měli varovat pacienty, že systém VNS Therapy není určen jako lék na depresi. Pacienti by měli být poučeni, aby pochopili, že jednotlivé výsledky se budou pravděpodobně lišit. Příznivé výsledky se zřejmě nedostaví během měsíců. Většina pacientů bude jako doplněk k léčbě pomocí VNS Therapy i nadále potřebovat léky proti depresi a nebo elektrokonvulzivní léčbu (ECT).
- **Přístroj VNS Therapy není léčebný prostředek (epilepsie)** – Lékaři by měli pacienty varovat, že systém VNS Therapy není lékem epilepsie, a tedy se záchvaty mohou objevit neočekávaně. Pacienti by se měli poradit s lékařem před prováděním aktivit bez dohledu, např. řízení vozidla, plavání a koupání, a před prováděním náročných sportů, které by mohly ohrozit samotné pacienty nebo někoho jiného.
- **Neschválená použití** – Bezpečnost a účinnost systému VNS Therapy nebyly stanoveny pro užití, která nejsou uvedena v části „Účel použití / indikace“ v tomto manuálu, včetně (ale nejen těchto) pacientů s/se:
  - ◆ Akutními sebevražednými myšlenkami nebo chováním (deprese)
  - ◆ Anamnézou schizofrenie, schizoafektivními poruchami nebo poruchami s bludy (deprese)
  - ◆ Anamnézou rychle se střídajících epizod bipolární poruchy (deprese)
  - ◆ Anamnézou předchozích terapeutických operací mozku nebo poraněním CNS
  - ◆ Progresivním neurologickým onemocněním, jiným než epilepsie nebo deprese
  - ◆ Srdeční arytmii nebo jinou abnormalitou
  - ◆ Anamnézou dysautonomie
  - ◆ Anamnézou respiračních onemocnění nebo poruch, včetně astmatu a dušnosti
  - ◆ Anamnézou vředů (žaludku, dvanáctníku nebo jiných)
  - ◆ Anamnézou vazovagální synkopy
  - ◆ pouze jedním Bloudivým nervem
  - ◆ Dalšími souběžnými formami stimulace mozku
  - ◆ Chrapotem v minulosti
  - ◆ Primárně generalizovanou epilepsií
- **Zhoršující se deprese/sebevražedné chování (deprese)** – Pacienti, kteří jsou léčeni přídatnou VNS terapií by měli být pečlivě sledováni, nedochází-li ke klinickému zhoršení a sebevražednému chování a to zejména v době, kdy se změní stimulační parametry VNS terapie nebo při změně léků nebo jejich dávkování, včetně zvýšení či snížení stimulačních parametrů nebo průvodní léčby. Pozornost je třeba věnovat změně léčebného režimu VNS

terapie nebo průvodní léčby, včetně případného vysazení VNS Therapy nebo průvodní léčby, u pacientů, jejichž deprese je trvale horší nebo u nichž jsou vznikající sebevražedné sklony těžké, mají náhlý nástup, nebo nebyly součástí původních symptomů pacienta.

- **Poruchy převodního systému srdce** – Bezpečnost a účinnost systému VNS Therapy nebyly stanoveny u pacientů s predispozicí k poruchám převodního systému (cesty opětovného vstupu). Sledování kardiologem se doporučuje v případě, kdy plyne z rodinné anamnézy, osobní anamnézy nebo z EKG podezření na abnormality srdeční převodní cesty. Před implantací by měly být zdokumentovány elektrolyty v séru, magnesium a vápník. Pooperační bradykardie může navíc nastat u pacientů s určitými základními srdečními arytmiemi. Je-li to klinicky indikováno, doporučuje se po implantaci provést EKG a Holter monitoring.
- Je důležité, aby bylo postupováno podle doporučovaných postupů implantace a testování výrobku během operačního zákroku tak, jak je popsáno kapitole *Implantační postup*. Během diagnostiky systému (zkoušky kabelu) při implantaci se ojediněle vyskytly bradykardie anebo asystolie. Pokud se během diagnostiky systému VNS (zkoušky kabelu) nebo při zahájení stimulace vyskytne asystolie, závažné bradykardie (srdeční frekvence < 40 tepů/min.) nebo klinicky významné změny srdeční frekvence, měli by lékaři být připraveni postupovat podle pokynů v *Pokročilé podpoře životních funkcí srdce (ACLS)*.

Pooperační bradykardie může navíc nastat u pacientů s určitými základními srdečními arytmiemi. Pokud se během diagnostiky systému VNS (zkoušky kabelu) nebo v době primointplantace přístroje vyskytne asystolie, závažné bradykardie (srdeční frekvence < 40 tepů/min.) nebo klinicky významné změny srdeční frekvence, měl by být pacient při zahájení stimulace umístěn na srdeční monitor.

Bezpečnost této terapie nebyla během implantace systému VNS Therapy systematicky sledována u pacientů s výskytem bradykardie nebo asystolie.

- **Potíže s polykáním** – Potíže s polykáním (dysfagie) se mohou objevit při aktivní stimulaci a jako následek zvýšených problémů při polykání může vzniknout aspirace. Pacienti, u kterých již jsou přítomny potíže při polykání mají zvýšené riziko aspirace. U těchto pacientů by se měla přijmout patřičná opatření pro případ aspirace.
- **Dušnost nebo dechová nedostatečnost** – Během používání VNS Therapy se může objevit dušnost (dechová nedostatečnost). Každý pacient s plicním onemocněním nebo nedostatečností, například s chronickou obstruktivní plicní nemocí nebo astmatem, může mít zvýšené riziko dušnosti a stav jeho dýchacího systému by měl být před implantací vyšetřen a po zahájení stimulace sledován.
- **Obstruktivní spánková apnoe (OSA)** – U pacientů s OSA může během stimulace dojít ke zvýšení počtu apnoických příhod. Snížením frekvence stimulace nebo prodloužením doby vypnutí „OFF“ můžeme zabránit zhoršení OSA. Stimulace bloudivého nervu může také způsobit nový nástup spánkové apnoe u pacientů, u kterých dosud tato porucha nebyla diagnostikována. U pacientů, u kterých se prokáží známky nebo příznaky OSA nebo kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku rozvoje OSA se před implantací systému VNS therapy doporučuje řádné posouzení stavu.
- **Porucha činnosti přístroje** – Porucha činnosti přístroje by mohla způsobit bolestivou stimulaci nebo stimulaci stejnosměrným proudem. To může způsobit buď poškození nervu nebo jiné problémy s tím spojené. Pacienti by měli být poučeni, aby použili k zastavení stimulace magnet v případě, že mají podezření na poruchu funkce a aby se poté ihned spojili se svým lékařem pro další kontrolu. Objeví-li se porucha funkce, může být nezbytný chirurgický výkon.



**Poznámka:** Podrobnosti naleznete v kapitole *MRI se systémem VNS Therapy*.



- **Magnetická rezonance (MRI)** – Pacienti s implantovaným systémem VNS Therapy nebo jakoukoli částí systému VNS Therapy by měli podstoupit MRI vyšetření pouze dle postupů, které jsou popsány v kapitole *MRI se systémem VNS Therapy*. Pokud je nutné

vyšetření transmisní metodou za použití radiofrekvence (RF) pomocí přenosové tělové cívky, bude muset být systém VNS Therapy chirurgicky vyjmut.

- **Nadměrná stimulace** – Nadměrná stimulace je kombinace nadměrného pracovního cyklu (tj. tehdy, kdy doba zapnutí „ON“ je delší než doba vypnutí „OFF“) a vysokofrekvenční stimulace (tj. stimulace při > 50 Hz). Nadměrná stimulace vedla u laboratorních zvířat k degenerativnímu poškození nervu. Kromě toho nadměrný pracovní cyklus může také nastat u kontinuální nebo časté aktivace magnetem (> 8 hodin). Přesto, že společnost Cyberonics omezuje maximální programovatelnou frekvenci na 30 Hz, doporučuje se stimulaci nadměrnými hodnotami pracovního cyklu nepoužívat.



**Poznámka:** Použití magnetu k aktivaci stimulace se nedoporučuje u pacientů s depresí. U pacientů s depresí by měl výstupní proud v režimu Magnet zůstat na hodnotě 0,0 mA.

- **Manipulace s přístrojem** – U pacientů, kteří přes kůži manipulují s generátorem impulsů a kabelem (Twiddlerův syndrom) může dojít k poškození nebo odpojení elektrody od generátoru impulsů anebo případně k poškození bloudivého nervu. Pacienti by měli být varováni, aby s generátorem impulsů ani kabelem nemanipulovali.
- **Náhlá neobjasněná smrt při epilepsii (SUDEP)** – Do konce srpna 1996 bylo zaznamenáno u 1.000 pacientů, u kterých byl z léčebných důvodů implantován systém VNS Therapy, 10 náhlých a neobjasněných úmrtí (jednoznačných, pravděpodobných a možných). Během tohoto období tito pacienti byli vystaveni terapii v trvání 2,017 pacient-roků.

Některá z těchto úmrtí by mohla představovat úmrtí v souvislosti se záchvatem, při kterých nebyl záchvat pozorován, například v noci. Tento údaj vyjadřuje výskyt 5,0 jednoznačných, pravděpodobných a možných úmrtí SUDEP na 1.000 pacient-roků.

Do února 2005 byla provedena aktualizace s daty pacientů v USA. Tato data zahrnují 31.920 sledování u pacientů s VNS s 81.918 pacient-roky zkušeností s implantátem. Celkový počet úmrtí během tohoto období byl 733, což ukazuje na celkovou úmrtnost 8,9 úmrtí na 1.000 pacient-roků. Z těchto 733 úmrtí bylo zjištěno 387, která patřila do skupiny „rozhodně ne SUDEP“, 112 bylo označeno jako „možná SUDEP“ a 234 nebylo klasifikováno pro nedostatek informací. Kombinace dvou posledních kategorií ukazuje, že nejvyšší možná míra SUDEP byla 4,2 na 1.000 pacient-roků, což je nepatrně méně, než při předešlém pozorování.

Ačkoliv je toto číslo vyšší než se předpokládá u zdravé (neepileptické) populace srovnatelného věku a pohlaví, je v rámci rozmezí odhadů pro epileptické pacienty bez stimulace bloudivého nervu s rozmezím od 1,3 úmrtí SUDEP u celkové populace pacientů s epilepsií do 3,5 (u jednoznačných a pravděpodobných) u populace v klinických studiích s aktuálně studovanými antiepileptiky (AED), která byla podobná klinické skupině systému VNS Therapy, do 9,3 u pacientů s nevladatelnou epilepsií, kteří byli kandidáty epileptochirurgické léčby.

## 1.5. Bezpečnostní opatření

Lékaři by měli pacienty informovat o všech možných rizicích a nežádoucích účincích, které jsou uvedeny v lékařských manuálech k systému VNS Therapy.

### 1.5.1. Obecně

- Velmi důležité je odpovídající školení lékaře.
  - ◆ **Předepisující lékaři** by měli mít zkušenosti s diagnostikou a léčbou deprese nebo epilepsie a měli by být obeznámeni s programováním a užitím systému VNS Therapy.
  - ◆ **Lékaři implantující systém VNS Therapy** by měli mít zkušenosti s operacemi v karotickém pouzdře a měli by být vyškoleni v chirurgických technikách souvisejících s implantací systému VNS Therapy.



**Poznámka:** „Školení/informace pro lékaře“ naleznete v kapitole *Implantační postup*.

- **Použití během těhotenství** – Bezpečnost a účinnost systému VNS Therapy nebyly stanoveny pro použití během těhotenství. Nejsou k dispozici adekvátní a dobře kontrolované studie VNS terapie u těhotných žen. Reprodukční studie byly provedeny za použití samic králíků, které byly stimulovány komerčně dostupným systémem VNS Therapy při nastavení dávek stimulace podobných těm, které se používají u lidí. Tyto studie na zvířatech neodhalily žádné důkazy poruch plodnosti nebo poškození plodu vlivem VNS terapie. Vzhledem k tomu, že studie reprodukce zvířat nejsou vždy prediktivními studiemi lidské reakce a studie u zvířat nemohou podchytit vývojové vady, systém VNS Therapy by měl být používán během těhotenství pouze v případech zřejmé nutnosti. Přestože jsou provozní rozsahy systému VNS Therapy a monitorů plodu odlišné, a žádná interakce se nedá očekávat, zkoušky tohoto typu nebyly provedeny. Proto potenciál interakce mezi systémem VNS Therapy a systémem monitoringu plodu existuje.
- Systém VNS Therapy je indikován pouze k užití pro stimulaci levého bloudivého nervu v oblasti krku, uvnitř karotického pouzdra. Systém VNS Therapy je indikován pouze k užití pro stimulaci **levého bloudivého nervu pod místem, kde z bloudivého nervu vystupují horní a dolní cervikální srdeční větve**. Bezpečnost a účinnost léčby pomocí systému VNS Therapy nebyla stanovena u stimulaci pravého bloudivého nervu, ani jakéhokoliv jiného nervu, svalu nebo tkáně.
- Je důležité dodržovat postupy k zabránění infekcím. Infekce související s jakýmkoliv implantovaným přístrojem se obtížně léčí a mohou vyžadovat explantaci přístroje. Pacientům by měla být před operací podána antibiotika. Operátor by měl před operací zkontrolovat, zda jsou všechny nástroje sterilní.



Je třeba provádět časté proplachování obou míst incize před jejich uzavřením řádným množstvím bacitracinu nebo odpovídajícího roztoku. Za účelem minimalizace zjizvení, by měly být tyto incize uzavřeny technikou kosmetického uzavření. Podle rozhodnutí lékaře by měla být antibiotika podána rovněž po operaci.

- **Vlivy na jiné zdravotnické přístroje** – Systém VNS Therapy může ovlivnit činnost jiných implantovaných přístrojů, například kardiostimulátorů a implantabilních defibrilátorů. Možné účinky zahrnují problémy se snímáním a nesprávné reakce přístroje. Potřebují-li pacienti s generátorem impulsů současně implantabilní kardiostimulátor nebo jiné typy stimulačních přístrojů, je nutné pečlivé naprogramování každého ze systémů, aby byl optimalizován prospěch pacienta z každého přístroje. Kromě toho když je systém VNS Therapy a další stimulátor implantován témuž pacientu, oba stimulátory by měly být umístěny alespoň 10 cm od sebe, aby se zabránilo ovlivnění komunikace. Uživatelé by se měli seznámit se značením souběžně používaného výrobku, aby se zjistila další existujících opatření, která je potřeba přijmout.
- Ve studiích na zvířatech **bylo obrácení polarity kabelu spojeno se zvýšenou možností bradykardie**. Je důležité, aby byly elektrody připojeny na levý Bloudivý nerv ve správné orientaci. Je také důležité zkontrolovat, zda duální konektorové kolíky kabelu jsou zavedeny správně (bílá označení páskou/sériovým číslem k přípojce +) do zdířek na kabelu generátoru.
- Během prvního týdne může pacient používat krční výztuhu, aby byla zajištěna správná stabilizace kabelu.
- **Neprogramujte systém VNS Therapy na zapnuto (ON) nebo na léčbu periodickou stimulací po dobu nejméně 14 dnů po primoimplantaci nebo výměně systému.** Nedodržení tohoto bezpečnostního opatření může vést k nepohodlí pacienta nebo k nežádoucím účinkům.
- U modelů generátoru impulsů 100, 101, 102 a 102R neužívejte k dlouhodobé stimulaci frekvence 5 Hz a méně. Tyto frekvence generují elektromagnetický signál, což vede ke zvýšenému vybíjení baterie generátoru. Proto by měly být tyto nízké frekvence využívány pouze po krátká časová období.
- U všech modelů platí, že resetování (vynulování) přepne přístroj na vypnuto (OFF) (výstupní proud = 0,0 mA).
- U modelů generátoru impulsů 100, 101, 102 a 102R resetování přístroje způsobí, že všechny informace o historii přístroje budou ztraceny. Informace o historii přístroje (např. naprogramované iniciály pacienta, datum implantace, sériové číslo přístroje) by měly být před vynulováním vytištěny.
- Je-li resetován u model 103 a následné modely generátoru impulsů, jeho stimulační výstup je vypnut (0,0 mA). Nicméně všechna nastavení a historie přístroje jsou zachována. Po úspěšném resetu může být znovu aktivován stimulační výstup, aby mohl být obnoven provoz podle dříve naprogramovaných nastavení.
- Stimulace může vést k podráždění laryngu. Zvýšené riziko podráždění laryngu mají kuřáci.
- Kabel je k dispozici v několika rozměrech. Vzhledem k tomu, že není možné u pacientů předpovědět, jaký rozměr kabelu bude zapotřebí, společnost **Cyberonics doporučuje, aby na operačním sále byla k dispozici alespoň jedna alternativní velikost kabelu**. Kromě toho by měl být k dispozici záložní kabel pro případ, kdy dojde k narušení sterility nebo k jeho poškození během operace.



**Poznámka:** Rozměry kabelů naleznete v části „Specifikace výrobku“ v kapitole Technické informace ke konkrétním kabelům.

- Pokud není uvedeno jinak, všechny údaje, kontraindikace a možné komplikace a nežádoucí účinky se vztahují na všechny implantabilní části systému VNS Therapy. U kabelu jsou možné nežádoucí účinky ve spojitosti s jeho migrací, posunutím, zlomením a korozí.

- **Možné důsledky zlomení kabelu** – zlomení kabelu systému VNS Therapy může pacientům znemožnit léčbu a u modelu 106 znemožňuje detekci záchvatů. Existuje-li podezření na zlomení kabelu, je třeba provést diagnostické testy k vyhodnocení spojení v rámci systému. Pokud diagnostika naznačuje, že kabel je zlomený, zvažte nastavení výstupního proudu generátoru impulsů VNS na 0,0 mA. Pokračování stimulace se zlomeným kabelem může mít za následek rozpuštění materiálu vodiče s následkem nežádoucích účinků, například bolesti, zánětu a dysfunkce hlasivek. Je-li zjištěno zlomení kabelu, pak výhody a rizika ponechání generátoru impulsů dále v modu zapnuté aktivní stimulace by měla být vyhodnocena a sledována lékařským personálem, kteří pacienta léčí.



**Poznámka:** Více informací o

diagnostickém testování naleznete v kapitole *Odstraňování problémů* v tomto manuálu nebo v části „Odstraňování problémů“ v Lékařském manuálu k programovacímu softwaru.

- Některé komplikace mohou být spojeny s poškozením bloudivého nervu.
  - ◆ Chrapot může být způsoben poruchou přístroje, stažením nervu nebo únavou nervu. Stažení nervu by mělo být zřejmé během několika dní po implantaci a může vyžadovat explantaci kabelu. K únavě nervu obvykle dochází poté, co byly použity parametry intenzivní stimulace a nemusí být spojena s žádným jiným nežádoucím účinkem. V případě podezření na únavu nervu by měl být generátor impulsů vypnut po dobu několika dnů, dokud chrapot neodezní.
  - ◆ Přetrvávající chrapot, který nemá souvislost se stimulací naznačuje možné podráždění nervu a měl by být okamžitě vyšetřen.
  - ◆ Trauma bloudivého nervu v místě implantace by mohlo vést k trvalé dysfunkci hlasivek.
  - ◆ **Neúmyslná stimulace (pouze u modelu 106)** - Protože přístroj snímá změny srdeční frekvence, při falešně pozitivní detekci může dojít k neúmyslné stimulaci. Mezi příklady případů, kdy se může srdeční frekvence zvýšit patří cvičení, fyzická aktivita a normální autonomní změny srdeční frekvence, a to jak v bdělém stavu tak ve spánku.
  - ◆ **Umístění přístroje (pouze u modelu 106)** – Fyzické umístění přístroje zásadně ovlivňuje jeho schopnost správně snímat srdeční tep, který je nutný pro Automatický režim stimulace. Proto je třeba věnovat pozornost procesu výběru místa implantátu popsaném v Postupu implantace. Upozorňujeme, že tento proces výběru místa implantátu může být proveden v rámci předoperační přípravy pacienta.

### 1.5.2. Sterilizace, skladování a manipulace

Generátor impulsů, kabel, sada příslušenství a tunelátor byly sterilizovány buď pomocí peroxidu vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve formě plynné plasmy nebo plynného ethylen-oxidu (EO) a dodávají se ve sterilním balení, které umožňuje přímé zavedení do operačního pole. Datum expirace je vyznačeno na každém balení.



**Poznámka:** Abyste se přesvědčili o metodě sterilizace, která je označena symbolem sterility H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nebo symbolem sterility EO, přečtěte si nálepku na vnější části obalu (viz „Symboly a definice“).

Označení sterility je součástí každého balení. Výrobky označené jako sterilní by měly být použity pouze v případě, že barva indikátoru je v rozmezí od zlatá až po bronz (v případě výrobků sterilizovaných pomocí H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) nebo v rozmezí od šedé až po zelenou (v případě výrobků sterilizovaných pomocí EO).

Implantabilní součásti systému VNS Therapy jsou nepyrogenní.

- **Systém VNS Therapy skladujte** při teplotách mezi -20 °C (-4 °F) a +55 °C (+131 °F). Teploty



elektromagnetického rušení (EMI), vzdálení se od zdroje může umožnit návrat přístroje k jeho normálnímu režimu činnosti.



**Poznámka:** Viz „Další rizika okolního prostředí“.

#### 1.5.4.1. Nemocniční a medicínské prostředí

- Činnost systému VNS Therapy **by měla být vždy kontrolována** prováděním diagnostiky přístroje po jakékoliv činnosti, která je uvedena v tomto manuálu. Další bezpečnostní opatření pro tyto výkony jsou popsána níže.
- Jelikož je generátor impulsů implantován v hrudníku, **může být k získání jasného obrazu nutné umístit pacienta do speciální pozice pro mamografické výkony.** (U většiny rutinních diagnostických výkonů, např. fluoroskopie a RTG vyšetření, nebylo pozorováno ovlivnění činnosti přístroje.)
- **Terapeutické záření** může poškodit obvody generátoru impulsů. Zdroje takového záření zahrnují terapeutické RTG záření, kobaltové přístroje a lineární urychlovače. Účinek záření je kumulativní, rozsah poškození je určen celkovou dávkou. Důsledky vystavení takovému záření mohou být v rozmezí od dočasných poruch po trvalé poškození, a nemusí se objevit ihned.
- **Zevní defibrilace** může poškodit obvody generátoru impulsů. Pokuste se minimalizovat průtok proudu systémem generátoru impulsů a kabelu dodržáním následujících bezpečnostních opatření:
  - ◆ Umístěte defibrilační elektrody kolmo na systém generátoru impulsů a kabel, a pokud možno co nejdále od generátoru impulsů.
  - ◆ Užívejte nejmenší klinicky vhodný energetický výstup (watt-secundy).
  - ◆ Po každé zevní nebo vnitřní defibrilaci ověřte funkci generátoru impulsů.
- Elektrochirurgie [kautery nebo radiofrekvenční (RF) ablační přístroje] může poškodit generátor impulsů. Během implantace VNS po zavedení generátoru impulsů do sterilního pole nepoužívejte elektrochirurgická zařízení. Při provádění jiných chirurgických zákroků na pacientovi s implantovaným generátorem impulsů VNS se pokuste minimalizovat proud protékající generátorem impulsů a kabel prostřednictvím následujících bezpečnostních opatření:
  - ◆ Umístěte elektrochirurgické elektrody co nejdále od generátoru impulsů a kabelu.
  - ◆ Vyhněte se takovému umístění elektrod, které by kladlo generátor impulsů nebo kabel do přímé cesty toku proudu nebo do části těla, která je léčena.
  - ◆ Po elektrochirurgickém zákroku ověřte, zda generátor impulsů je funkční tak, jak byl naprogramován.
- Elektrostatický výboj (ESD) může generátor impulsů poškodit. Při použití šestihřanného šroubováku se nedotýkejte kovového hřídele, když je šroubovák v kontaktu se stavěcím šroubem generátoru impulsů. Tento hřídel může sloužit jako cesta vedení elektrostatických výbojů do obvodů přístroje.
- **Extrakorporální šoková litotripse** může poškodit generátor impulsů. Je-li nutná léčba pomocí terapeutického ultrazvuku, vyvarujte se umístění části generátoru impulsů do vodní lázně nebo do jakéhokoliv jiného místa, kde by byl vystaven ultrazvukové terapii. Nelze-li se takovému umístění vyhnout, naprogramujte výstup generátoru impulsů pro léčbu na 0 mA a po terapii přeprogramujte generátor impulsů na původní parametry.
- Pokud je pacient léčen metodou, kdy tělem prochází elektrický proud (jako například z jednotky TENS), buď nastavte generátor impulsů na 0 mA nebo během počátečních fází léčby sledujte funkce generátoru impulsů.

- **Terapeutický ultrazvuk.** Rutinní ultrazvuková léčba může generátor impulsů poškodit a může být přístrojem nepředvídatelně koncentrována, což může způsobit poranění pacienta.



**Poznámka:** Podrobnosti naleznete v kapitole *MRI se systémem VNS Therapy*.

- **Zobrazení magnetickou rezonancí (MRI)** by se nemělo provádět pomocí přenosové tělové RF cívky nebo za jiných zvláštních podmínek. Zahřívání kabelu způsobené přenosovou tělovou RF cívkou při MRI vyšetření může přivodit vážné poranění. Statická, gradientová a radiofrekvenční (RF) elektromagnetická pole související s MRI mohou změnit nastavení generátoru impulsů (tj. vynulovat parametry) nebo mohou VNS přístroj aktivovat, zůstává-li výstupní režim Magnet zapnut (v pozici „ON“). Bylo prokázáno, že taková stimulace způsobuje nežádoucí účinky tak, jak je uvedeno v části „Nežádoucí účinky“ příslušné kapitoly.
- **Přijímací radiofrekvenční (RF) cívky** – Upozorňujeme, že některé radiofrekvenční náhlavní cívky jsou pouze přijímači a vyžadují použití přenosové tělové RF cívky. Jiné magneticko-rezonanční systémy používají přenosovou/přijímací náhlavní RF cívku. Lokální nebo povrchové cívky také mohou být pouze přijímací RF cívky, které pro MRI vyžadují použití přenosové tělové RF cívky. **Použití přijímací RF cívky nezmění rizika spojená s použitím přenosové tělové RF cívky.**
- Je třeba zabránit expozici systému VNS Therapy působení jakékoliv přenosové RF cívky.



**Poznámka:** Podrobnosti naleznete v kapitole *MRI se systémem VNS Therapy*.

#### 1.5.4.2. *Prostředí v domácnosti a v zaměstnání*

Neočekává se, že by správně fungující mikrovlnné trouby, elektrické zážehové systémy, linky přenosu energie, zařízení proti krádežím a detektory kovů ovlivňovaly generátor impulsů. Podobně nebylo pozorováno, že by činnost systému ovlivňovala většina běžných diagnostických postupů, např. fluoroskopie a RTG vyšetření. Ovšem zdroje jako jsou antény vysílačů mohou, vzhledem k vysokým úrovním jejich energie, činnost systému VNS Therapy rušit. Doporučuje se, aby byl generátor impulsů posunut mimo zařízení, které může způsobovat rušení (obvykle nejméně 1,8 metru).



**Upozornění:** Pacienti by se měli s lékařem poradit před vstupem do prostředí, která jsou označena varováním, které zabraňuje vstupu pacientů s kardiostimulátorem nebo defibrilátorem.

#### 1.5.4.3. *Mobilní telefony*

Na základě nejnovějšího zkoušení nemají mobilní telefony na činnost generátoru impulsů žádný vliv. Na rozdíl od implantovaných kardiostimulátorů nebo defibrilátorů nesnímá generátor impulsů žádné fyziologické signály (neplatí pro model 106).

#### 1.5.4.4. *Další rizika okolního prostředí*

Silné magnety, tablety a jejich kryty, strojky na střihání vlasů, vibrátory, magnety reproduktorů, elektronické sledování zboží (EAS) a další podobné elektrické nebo elektromagnetické přístroje, které mohou mít silné statické nebo pulzující magnetické pole, mohou způsobit neúmyslnou magnetickou



aktivaci. Pacienti by měli být upozorněni na to, aby tyto přístroje neponechávali v blízkosti generátoru impulsů, obvykle nejméně ve vzdálenosti 20 centimetrů.

#### 1.5.4.5. Programovací software

Generátor impulsů je možné programovat pomocí programovacího softwaru Model 250. Tento software by měl být užíván v počítači, který je určen výhradně k programování systému VNS Therapy.



**Poznámka:** Seznam počítačů, které byly kvalifikovány pro použití s tímto softwarem naleznete v kapitola Lékařském manuálu k programovacímu softwaru.

#### 1.5.4.6. Účinky plsního generátoru a elektromagnetické interference na jiné přístroje

Během stimulace může generátor impulsů rušit činnost přístrojů, které fungují v rozmezí 30 kHz až 100 kHz, například kapesní radiopřijímače a naslouchadla. Toto rušení je teoretickou možností a dosud nebyl zaznamenán žádný vliv na naslouchadla, ačkoliv generátor impulsů může rušit činnost tranzistorového radia. Do současnosti nebylo provedeno žádné specifické zkoušení a nejsou k dispozici žádné jednoznačné informace o účincích.

Generátor impulsů by měl být posunut mimo zařízení, které může způsobovat rušení (obvykle nejméně 1,8 metru).

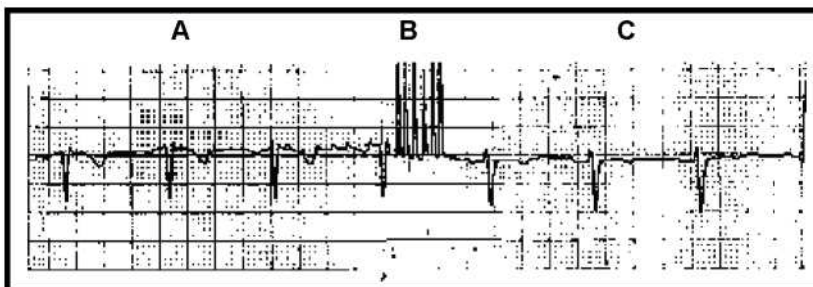
Programování nebo načítání generátoru impulsů může chvilkově rušit ostatní citlivá elektrická zařízení v blízkosti. Neočekává se, že by generátor impulsů spouštěl detektory kovů na letištích nebo zařízení proti krádeži, která jsou blíže než přibližně 1,8 metru.

- Generátor impulsů může ovlivnit činnost **jiných implantovaných zařízení**, například kardiostimulátorů a implantabilních defibrilátorů. Možné účinky zahrnují problémy se snímáním a nesprávné reakce generátoru impulsů. Potřebují-li pacienti s generátorem impulsů současně implantabilní kardiostimulátor anebo léčbu defibrilátorem, je nutné pečlivě naprogramování každého ze systémů, aby byl optimalizován prospěch pacienta z každého přístroje.
- Magnet, který je poskytnut k aktivaci nebo potlačení činnosti generátoru impulsů může poškodit **televizory, počítačové disky, kreditní karty a další věci**, které jsou ovlivnitelné silnými magnetickými poli.

#### 1.5.4.7. Účinky na monitory elektrokardiogramu

Datová komunikace generátoru impulsů vytváří na elektrokardiogramu artefakt, jehož příklad je znázorněn na záznamu elektrokardiogramu na Obrázku 1:

**Obrázek 1. Artefakt na EKG vytvořený komunikací generátoru impulsů**



**A** Generátor vypnut    **B** Programování    **C** Generátor zapnut

#### **1.5.4.8. Likvidace generátoru impulsů**

- Generátor impulsů nespalujte, jelikož může explodovat, je-li vystaven teplotám při spalování nebo zpopelňování.
- Explantované generátory impulsů vraťte společnosti Cyberonics ke kontrole a bezpečné likvidaci.
- V žádném případě neimplantujte explantovaný generátor impulsů jinému pacientu, protože nelze zajistit sterilitu, funkčnost a spolehlivost.

## 2. Informace k epilepsii – klinické studie

### 2.1. Klinické studie – Bezpečnost



**Poznámka:** Požadujete-li zamýšlené použití/indikace, viz kapitolu *Úvod do systému VNS Therapy*.

Systém VNS Therapy byl implantován u 454 pacientů v pěti klinických studiích, což zahrnovalo 611 přístrojů (někteří pacienti měli výměny generátoru impulsů). Do srpna 1996 byla u těchto 454 pacientů celková doba sledování VNS Therapy 901 přístroj-roků. Sledování jednotlivých pacientů bylo průměrně 24 měsíců, s rozmezím od osmi dnů do 7,4 roku.

Během těchto pěti studií zemřelo celkem devět pacientů. Po jednom z pacientů zemřelo z následujících: trombotická trombocytopenická purpura, utopení, aspirační pneumonie, pneumonie a renální selhání spojené s abusem drog nebo alkoholu. U dalších čtyř úmrtí se neobjevila příčina úmrtí, která by mohla být klasifikována jako náhlá neočekávaná smrt při epilepsii (SUDEP). Žádné z těchto úmrtí nebylo přisouzeno výzkumníkům VNS Therapy systému.

#### 2.1.1. Výkonnost přístroje

Systém VNS Therapy pracoval v souladu s jeho specifikacemi. Většina z problémů přístroje byly problémy s komunikací odstraněné posunutím programovací tužky nebo výměnou baterií programovací tužky. Vyskytl se jeden případ vysoké impedance kabelu, který si vyžádal jeho vyměnění; bylo zaznamenáno zlomení kabelu důsledkem námahy v místě bifurkace kabelu. Většina reklamací přístroje byla vyřešena ještě v den přijetí reklamace.

#### 2.1.2. Nežádoucí účinky pozorované ve studiích

Z pěti klinických studií byly dvě randomizované, slepé, aktivně kontrolované studie (Studie E03 a E05), ve kterých bylo zahrnuto 314 pacientů a implantováno 413 přístrojů, s celkovou dobou sledovatelnosti VNS Therapy systému (zahrnující dlouhodobé sledování) 591 přístroj-roků. Tyto studie tvoří základ pro určení počtu pozorovaných nežádoucích účinků. Tabulka 34 obsahuje pouze částečný výčet nejběžněji se vyskytujících nežádoucích účinků, které jsou spojeny se systémem VNS Therapy. Vyčerpávající výčet nežádoucích účinků, pozorovaných ve studiích, je dostupný ve studii Oddělení klinického výzkumu společnosti Cyberonics.

Tabulka 34 udává nežádoucí účinky z těchto studií během randomizované fáze (perioda sledování přibližně 14 týdnů) a během randomizované fáze plus dlouhodobého sledování (>3 měsíce) do srpna 1996. Nejběžnějšími vedlejšími účinky, spojenými se stimulací, byl chrapot (změna hlasu), který, v závislosti na nastavení přístroje, může být závažně či sotva pociťovaný. Výskyt chrapotu byl primárně udáván během období zapnuté stimulace (ON).



Tabulka 34. Pozorované nežádoucí účinky

<b>N=413 přístrojů u 314 pacientů, pacientů v léčebné skupině HIGH, 591 přístroj-roků</b>						
<b>Randomizace + dlouhodobé sledování (&gt; 3 měsíce) N=314 pacientů, 591 přístroj-roků</b>					<b>Randomizovaná fáze, pouze HIGH, N=152 pacientů</b>	
<b>Nežádoucí účinky (AE)</b>	<b>Počet pacientů*</b>	<b>% pacientů†</b>	<b>Počet případů</b>	<b>Události/přístroj-rok</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>% pacientů</b>
<b>Závažné AE‡</b>						
Vztahující se k chirurgickému výkonu	13	4,1	13	0,022	N/A	N/A
Vztahující se ke stimulaci	4	1,2	4	0,007	1	0,7
<b>Nezávažné AE</b>						
Změna hlasu	156	50	720	1,228	91	60
Častější kašel	129	41	456	0,772	57	38
Pharyngitida	84	27	182	0,308	36	24
Parestezie	87	28	377	0,638	32	21
Dušnost	55	18	55	0,093	32	21
Dyspepsie	36	12	98	0,166	22	15
Nauzea	59	19	154	0,261	21	14
Laryngismus	10	3,2	30	0,051	9	5,9

\* Počet pacientů, kteří uvedli událost alespoň jednou.

† Procento pacientů, kteří uvedli událost alespoň jednou.

‡ Včetně infekce, nervové paralýzy, hypestezie, obrny tváře, paralýzy levé hlasivky, paralýzy levé tváře, paralýzy levé poloviny bránice, poškození levého laryngeálního n.recurrens, retence moči a subfebrilií.

### 2.1.2.1. Status epilepticus

Spolehlivé odhady výskytu status epilepticus, vyžadujících akutní léčbu, je ve skupině pacientů léčených systémem VNS Therapy obtížné získat, jelikož výzkumníci, kteří byli zapojeni do klinických studií neuplatňovali pro určování příčin stejná pravidla. Minimálně dva z 441 dospělých pacientů měli příhody, které by mohly být jednoznačně popsány jako „status“. Navíc řada záznamů byla prováděna s různou definicí epizod exacerbace epilepsie (například nakupení epileptických záchvatů a náhlé ataky epilepsie).

### **2.1.2.2. „Rebound“ fenomén byl po stimulaci zastaven**

Frekvence epileptických záchvatů byla sledována po jeden až čtyři týdny po ukončení stimulace z důvodu vybití baterie v 72 případech (68 pacientů) ve studii E03. Z těchto případů mělo 11 ze 72 (15 %) větší než 25% zvýšení oproti základnímu stavu a 42 ze 72 (58 %) mělo větší než 25% snížení frekvence epileptických záchvatů. Frekvence epileptických záchvatů se zvýšila o více než 1,5 standardní odchyly oproti základnímu stavu v 10 % případů (ve srovnání s odhadem sedmi procent).

### **2.1.3. Možné nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky, uvedené během klinických studií jako statisticky významné, jsou uvedeny níže seřazeny abecedně:<sup>1</sup>

- Ataxie (ztráta schopnosti koordinovat svalové pohyby)
- Dyspepsie (poruchy trávení)
- Dušnost (obtížné dýchání, zhoršený dech)
- Hypestezie (snížené vnímání dotyku)
- Častější kašel
- Infekce
- Insomnie (neschopnost spát)
- Laryngismus (spasmus hrdla, laryngu)
- Pohyby svalstva nebo záškuby obecně související se stimulací
- Nausea
- Bolest
- Parestezie (mravenčení na kůži)
- Pharyngitida (znět hltanu, hrdla)
- Změna hlasu (chrapot)
- Zvracení

---

<sup>1</sup> Uvedené laické termíny odpovídají termínům uvedeným v manuálu pro pacienty.



**Upozornění:** U pacientů, kteří přes kůži manipulují s generátorem impulsů a kabelem může dojít k poškození nebo odpojení kabelu od generátoru impulsů anebo případně k poškození bloudivého nervu.

Další možné nežádoucí účinky související s chirurgickým výkonem nebo se stimulací zahrnují, ale nikoli výhradně, následující:

- Aspirace (tekutina v plicích)
- Tvorba krevních sraženin
- Pocit dušení
- Poškození nervů nebo cév v oblasti chirurgického výkonu, včetně karotické artérie a jugulární žíly
- Přemístění nebo vyhřeznutí přístroje (generátoru anebo kabelu)
- Závrať
- Dysfagie (obtížné polykání)
- Duodenální nebo žaludeční vřed
- Bolest ucha
- Zarudnutí obličeje
- Paralýzu nebo parézu obličeje
- Reakce organismu na implantát, včetně možného vytvoření tumoru
- Tvorba fibrotické tkáně, kapes s tekutinami
- Změny srdeční frekvence a rytmu
- Škytavka
- Bolest místa incize
- Dráždivost
- Podráždění laryngu (podrážděné, bolestivé hrdlo)
- Paralýza levé poloviny bránice
- Opakující se poškození levého laryngeálního nervu
- Paralýza levé hlasivky
- Subfebrilie
- Bolest svalstva
- Bolest krku
- Poškození nervu
- Bolestivá nebo nepravidelná stimulace
- Serom
- Reakce tkáně, kůže
- Žaludeční diskomfort
- Tinnitus (zvonění v uších)
- Bolest zubů

- Nezvyklá jizva v místě incize
- Retence moči
- Paralýza bloudivého nervu
- Změna tělesné váhy
- Zhoršení astmatu a bronchitidy

## 2.2. Klinické studie – Účinnost

Se systémem VNS Therapy bylo provedeno pět klinických studií akutní fáze (viz Tabulku 35). Do těchto studií bylo zařazeno 537 pacientů, u 454 z nich byl implantován systém VNS Therapy. Celkem bylo implantováno 611 přístrojů a pacienti byli sledováni celkem 901 přístroj-roků, se sledováním jednoho pacienta 24 měsíců (v rozmezí od osmi dnů do 7,4 roku). Na těchto studiích spolupracovalo celkem 45 center: 40 v USA, dvě v Německu a po jednom v Kanadě, Nizozemí a ve Švédsku.

**Tabulka 35. Popis klinických studií**

Všichni pacienti zařazení do všech klinických studií, N=537						
Popis klinických studií						
Studie	Longitudinální			Paralelní		Celkem
	E01	E02	E04	E03	E05	
Typ studie	pilotní longitudinální	pilotní longitudinální	otevřená longitudinální	randomizovaná paralelní „high/low“	randomizovaná paralelní, „high/low“	-
Počet zařazených pacientů	11	5	133	126	262	537
Počet center*	3	2	24	17	20	45
Referenční perioda (základ)	2 až 4 týdny	3 až 6 týdnů	-4 až 0 týdnů	-12 až 0 týdnů	-12 až 0 týdnů	-
Typ epileptického záchvatu	parciální	parciální	všechny typy	parciální	parciální	-
Počet antiepileptik	1 až 2	1 až 2	neuveďeno	0 až 3	1 až 3	-

\* Celkový počet zahrnuje centra mimo USA (Kanada, Nizozemí, Německo-2 a Švédsko); některá centra v USA se podílela na více studiích.

### 2.2.1. Cíl

Cílem těchto studií bylo určit, zda by přídatné užití optimální stimulace levého bloudivého nervu mohlo snížit frekvenci epileptických záchvatů u pacientů s refrakterní epilepsií.

### 2.2.2. Metody

Ve dvou randomizovaných, slepých, aktivně kontrolovaných studiích (E03 a E05) byli pacienti randomizovaně zařazeni do jedné ze dvou léčebných skupin: „HIGH“ (považována za léčebnou) nebo „LOW“ (považována za méně léčebnou). Pacienti, kteří byli zařazeni do studie, byli během základní periody (týdny -12 až 0) kontrolováni každé čtyři týdny. U pacientů splňujících kritéria způsobilosti byl implantován generátor impulsů a kabel (viz Tabulku 36).

Dva týdny po implantaci byli pacienti randomizováni do stimulační skupiny HIGH nebo LOW a byl aktivován generátor impulsů. U pacientů ve skupině HIGH byla nastavena vyšší frekvence, větší šířka impulsu a vyšší pracovní cyklus stimulace. Perioda randomizované léčby, která následovala po aktivaci generátoru impulsů, trvala 14 týdnů (posledních 12 týdnů bylo užito pro analýzu účinnosti – první dva týdny jako perioda náběhu léčby).

**Tabulka 36. Popis pacientů**

Všichni pacienti s implantací ve všech klinických studiích, N=454						
Popis pacientů						
Studie	Longitudinální			Paralelní		Celkem
	E01	E02	E04	E03	E05	
Počet pacientů s implantací	11	5	124	115	199	454
Počet pacientů se stimulací	10	5	123	115	198	451
Věk v letech (rozsah)	32 (20-58)	33 (18-42)	24 (3-63)	33 (13-57)	33 (13-60)	32 (3-63)
Počet žen (%)	4 (36 %)	2 (40 %)	57 (46 %)	43 (37 %)	104 (52 %)	210 (46 %)
Roky trvání epilepsie (rozsah)	22 (13-32)	20 (5-36)	17 (0,8-48)	21 (4-47)	23 (2-52)	21 (0,8-52)
Počet antiepileptik (průměrný)	1,0	1,0	2,2	2,1	2,1	2,1
Medián počtu epileptických záchvatů za den v základu	0,6	0,42	0,65	0,70 high/0,85 low	0,58 high/0,51 low	-

### 2.2.3. Výsledky

Primární konečný výsledek účinnosti (procento snížení frekvence epileptických záchvatů) byl měřen během 12 týdnů (viz Tabulku 37). Nežádoucí účinky byly sledovány při každé návštěvě pacienta.

**Tabulka 37. Základní výsledky účinnosti a bezpečnosti**

<b>Všichni pacienti analýz účinnosti ve všech klinických studiích, N=441</b>						
<b>Základní výsledky účinnosti</b>						
<b>Studie</b>	<b>Longitudinální</b>			<b>Paralelní</b>		<b>Celkem</b>
	<b>E01</b>	<b>E02</b>	<b>E04</b>	<b>E03</b>	<b>E05</b>	
Počet pacientů v analýze účinnosti	10	5	116	114	196	441
Medián snížení epileptických záchvatů za den	32 %*	48 %	22 %*	23 % high*/ 6 % low	23 % high†/21 % low†	-
Průměr snížení epileptických záchvatů za den	24 %‡	40%	7 %‡	24 % high‡/ 6 % low	28 % high†/15 % low†	-
Rozdíl v průměru (high/low)	-	-	-	17%§ (3 %/31 %)	13 %   (2 %/23 %)	-
% s >50% odezvou	30%	50%	29%	30 % high/ 14 % low	30 % high/ 14 % low	-
<b>Základní výsledky bezpečnosti během dlouhodobého sledování</b>						
Expozice (pacient-rok)	45	20	245	456	135	901
SAE	9 %/ -	0 %/ -	6 %/ -	5 %/0 %	7 %/9 %	-
Přerušeno (Nedostatečná účinnost/AE) <sup>#</sup>	0/1	0/0	2/3	0/2	1/3	3/9
Počet explantací <sup>**</sup>	2	2	15	9	5	33
Smrt z důvodu SUDEP/celkem <sup>††</sup>	0/0	0/0	3/4	0/3	1/2	4/9

*Celková analýza ve skupině:*

\* P <0,05, podle Wilcoxonova znaménkového testu.

† P <0,0001, podle anova.

‡ P <0,05, podle Studentova t-testu.

*Celková analýza mezi skupinami:*

§ P <0,02, Wilcoxonův test; P <0,02, Studentův t-test.

|| P <0,04, test seskupení řad; P <0,02, Studentův t-test; P <0,03, anova.

*Informace o bezpečnosti:*

¶ SAE = závažné nežádoucí účinky.

# Přerušeno z důvodu nedostatečné účinnosti (LOE)/nežádoucí účinky (AE) během jednoho roku, mimo úmrtí.

\*\* Počet explantací do srpna 1996, mimo úmrtí.

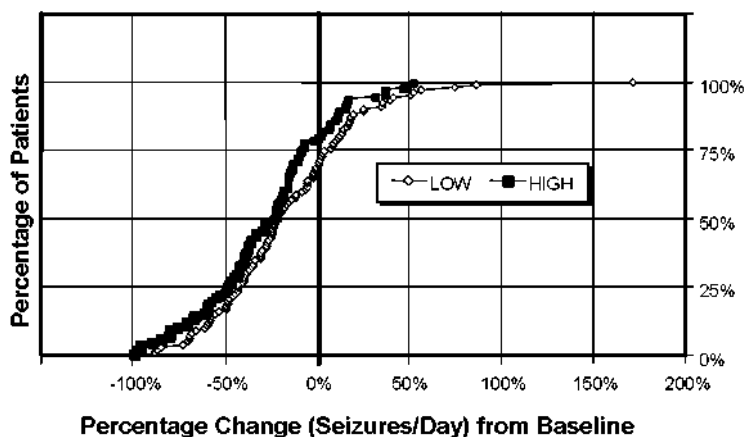
†† Ke všem úmrtím došlo během dlouhodobého sledování do ukončení v srpnu 1996.

Níže uvedený Obrázek 1 a Tabulka 5 uvádějí výsledky studie E05, největší a nejaktuálnější z randomizovaných, slepých, aktivně kontrolovaných studií:

### Obrázek 53. Změna frekvence epileptických záchvatů, skladba pacientů

(S odpovídající tabulkou)

Všichni pacienti studie E05, kteří dokončili hodnocení účinnosti, N=196



#### Legenda:

Percentage of Patients = Procentuální vyjádření počtu pacientů

Low = Nízký

High = Vysoký

Percentage Change (Seizures/Day) from Baseline = Procentuální změna (záchvatů za den) od základní hodnoty

### Tabulka 38. Základní statistika účinnosti (E05)

Všichni pacienti studie E05 v analýze účinnosti, N=196			
Procentuální změna (epileptické záchvaty/den) oproti základu			
Statistika	High (94)	Low (102)	Rozdíl
Medián	-23 %	-21 %	N/A
25%, 75% kvartily	-8,9 %, -49 %	4,0 %, -43 %	N/A
95% intervaly spolehlivosti	-35 %, -21 %	-23 %, -7,7 %	-23 %, -2,3 %
Rozsah (min, max) průměru ± směrodatná odchylka	-100 %, 52 %	-89 %, 171 %	-23 %, -2,3 %
	-28 % ± 34 %	-15 % ± 39 %	-13 %* ± 37 %

\* Rozdíl je statisticky významný ( $P < 0,05$ ) při analýze variance ( $P=0,032$ ) a při Cochran-Mantel-Haenszel metodě ( $P=0,040$ ).

Odezva pacientů na VNS Therapy byla hodnocena za užití statistických modelů (při zkoumání charakteristik skupin) a při hodnocení jednotlivých pacientů. Nebyly zjištěny žádné užitečné předpovědní faktory zvýšení nebo snížení frekvence epileptických záchvatů.

#### **2.2.4. Závěry**

U pacientů s výskytem refrakterních parciálních epilepsií, kteří byli léčeni HIGH stimulací VNS Therapy, došlo ke statisticky významnému snížení frekvence epileptických záchvatů ve srovnání se základním stavem a ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni LOW (aktivně řízenou) stimulací VNS Therapy. Jak je znázorněno na Obr. 53, u většiny pacientů došlo ke snížení frekvence epileptických záchvatů; u některých se ovšem frekvence epileptických záchvatů nezměnila nebo zvýšila. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou byly změna hlasu a dušnost. Léčba byla dobře snášena a 97 % (306 ze 314) z implantovaných pacientů pokračovalo ve fázi dlouhodobého sledování studie.

#### **2.2.5. Dlouhodobé údaje z nekontrolovaného sledování**

Dlouhodobé údaje (> 3 měsíce stimulace) byly shromážděny u všech pacientů studií E01 až E04, byly-li dostupné (viz Tabulku 39). V době schvalování klinických zkoušek systému VNS Therapy ze strany FDA v USA S. nebyly údaje většiny pacientů ze studie E05 dostupné. Tyto údaje z dlouhodobého sledování jsou nekontrolované, jelikož byly shromážděny z otevřeného protokolu, ve kterém byly umožněny změny antiepileptické farmakoterapie i nastavení přístroje VNS Therapy.

Devadesát pět procent (95 %) pacientů pokračovalo jeden rok po primoimplantaci; 82 procent pokračovalo ve stimulaci po dvou letech a 69 procent pokračovalo ve stimulaci po třech letech. U některých pacientů ze studie E04 nebylo ještě možno dosáhnout dvou nebo tří let stimulace, a proto nejsou pro výpočty užiti. Navíc bylo 28 pacientů ze studie E03 implantováno mimo USA v zemích, které komerční povolení dostaly později, a jsou dostupné pouze údaje během jednoho roku stimulace.



**Tabulka 39. Souhrnná tabulka pacientů**

<b>Pacienti, kteří pokračovali v léčbě k 22. 8. 1996</b>					
<b>Studie</b>	<b>E01</b>	<b>E02</b>	<b>E03</b>	<b>E04</b>	<b>Celkem</b>
Počet randomizovaných/stimulovaných pacientů	10	5	115	123	253
Počet pacientů, kteří vstoupili do dlouhodobé fáze	10	5	113	123	251
Počet pokračujících pacientů, kteří byli léčeni více než 1 rok/počet těch, kteří započali	10/10	5/5	111/115	112/121*	238/251
Počet pokračujících pacientů, kteří byli léčeni více než 2 roky/počet těch, kteří započali	9/10	4/5	71/87 <sup>†</sup>	58 <sup>†</sup> /70	142/172
Počet pokračujících pacientů, kteří byli léčeni více než 3 roky/počet těch, kteří započali	7/10	3/5	57/87	21 <sup>§</sup> /24	88/126

\* Dva pacienti ze studie E04 nebyli implantováni dostatečně dlouho k tomu, aby dosáhli jednoho roku po implantaci.

<sup>†</sup> Ze sledování po jednom roce léčby bylo vyřato dvacet osm (N = 28) evropských pacientů, vzhledem ke komerčnímu uvolnění systému VNS Therapy v těchto zemích.

<sup>‡</sup> K 22. 8. 1996 bylo dostatečně dlouho k tomu, aby dosáhlo dvou let léčby, implantováno pouze 70 pacientů; 58 ze 70 pacientů pokračovalo.

<sup>§</sup> K 22. 8. 1996 bylo dostatečně dlouho k tomu, aby dosáhlo tří let léčby, implantováno pouze 24 pacientů; 21 z 24 pacientů pokračovalo.

V Tabulce 40 jsou uvedeny počty pacientů zařazených do analýzy účinnosti. Z tabulky je zřejmé, že ne všichni pacienti, kteří pokračují jsou pro analýzu užití. Tento rozdíl je ve většině případů dán nedostatkem dat (někteří pacienti dlouhodobě udržují pouze sporadické záznamy), dva pacienti nebyli zařazeni, protože podstoupili lobektomii, která u nich ovlivnila počty záchvatů.

**Tabulka 40. Pacienti, kteří byli užití pro analýzu účinnosti**

Studie	E01	E02	E03	E04	Celkem
Počet randomizovaných/stimulovaných pacientů	10	5	115	123	253
Počet pacientů, kteří vstoupili do dlouhodobé fáze	10	5	113	123	251
Počet pacientů, kteří byli užití pro analýzu účinnosti během 1 roku/počet stimulovaných	10/10	4/5	102/111	86/112	202/238
Počet pacientů, kteří byli užití pro analýzu účinnosti během 2 let/počet stimulovaných	8/9	2/4	51/71*	34/58 <sup>†</sup>	95/142
Počet pacientů, kteří byli užití pro analýzu účinnosti během 3 let/počet stimulovaných	4/7	2/3	49/57	0 <sup>‡</sup>	55/67

\* Ze 71 pokračujících pacientů jsou dostupné údaje o účinnosti pouze u 51 z nich.

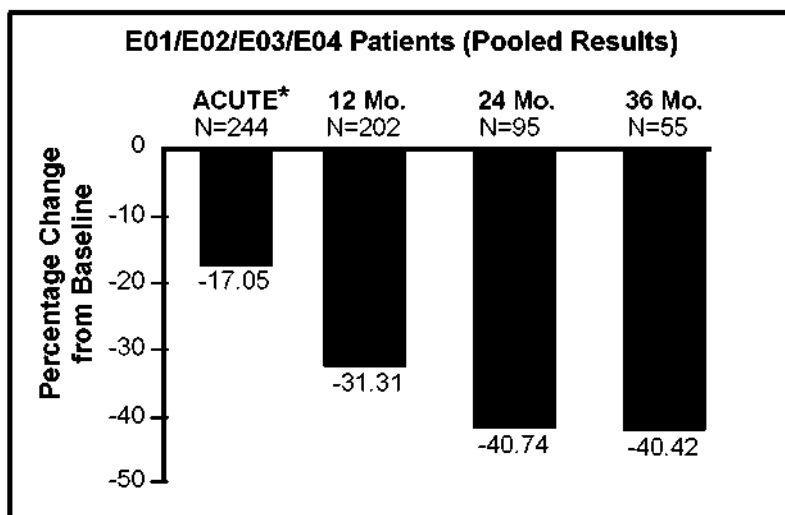
<sup>†</sup> Z 58 pacientů jsou dostupné údaje o účinnosti pouze u 34 z nich.

<sup>‡</sup> Pro pacienty studie E04 nejsou dostupné žádné údaje pro dobu tří let.

### 2.2.5.1. Dlouhodobé výsledky

Dostupné údaje z nekontrolovaných, otevřených protokolů, během kterých byly umožněny změny antiepileptické medikace a nastavení přístroje VNS Therapy, svědčí o zlepšené účinnosti během prvních 24 měsíců léčby, se stabilizací tohoto zlepšení po dvou letech (viz Obr. 54). Jak je jasné z , tyto dlouhodobé údaje jsou v letech dva a tři omezené, s tím, že v tříleté analýze nebyli zahrnuti žádní pacienti ze studií E04 a E05. Proto nemůže být učiněna záruka, že účinnost léčby pomocí VNS Therapy bude mít další tendenci ke zlepšování nebo že se během času nesníží, ani nemůže být zaručeno, že další údaje dlouhodobého sledování neodkryjí nové nežádoucí informace, které jsou v současnosti společnosti Cyberonics neznámé. Nicméně, aktuálně dostupné dlouhodobé údaje nesvědčí o zvýšení výskytu nebo zhoršení nežádoucích účinků, ani o snížení účinnosti.

**Obrázek 54. Medián procentuální změny frekvence epileptických záchvatů**



\* Výsledky akutní fáze zahrnují frekvence epileptických záchvatů skupiny LOW stimulace studie E03, což zahrnuje polovinu pacientů studie E03, N=57. Během těchto studií dlouhodobého sledování bylo umožněno, aby pacienti měnili skladbu antiepileptických léků a tyto změny mohly přispět ke změně frekvence epileptických záchvatů.

**Legenda:**

Patients = Pacienti  
Pooled Results = Shromážděné výsledky  
Percentage Change from Baseline = Procentuální změna od základní hodnoty  
ACUTE = AKUTNÍ  
Mo. = Měsíce

**2.2.5.2. Další informace**

V USA je systém VNS Therapy schválen pro užití u dospělých a dospívajících starších než 12 let s výskytem parciálních epileptických záchvatů, které jsou refrakterní na antiepileptickou medikaci. Na rozdíl od dvou randomizovaných studií zahrnovala studie E04, otevřená bezpečnostní studie, pacienty ve věku 12 let a mladší a pacienty s generalizovanými epileptickými záchvaty. Bylo sledováno šestnáct pacientů mladších než 12 let, a to v rozmezí od 3,6 do 12 let. (Dva další pacienti měli nehodnotitelné údaje o epileptických záchvatech.) U těchto pacientů byl medián snížení epileptických záchvatů během akutní fáze 17,9 procent, s tím, že 31 procent pacientů udalo více jak 50procentní snížení.

Navíc bylo sledováno 25 pacientů s generalizovanými epileptickými záchvaty. (Dva další pacienti měli nehodnotitelné údaje o epileptických záchvatech.) U těchto pacientů byl medián snížení epileptických záchvatů během akutní fáze 46,6 procent, s tím, že 44 procent pacientů udalo více jak 50procentní snížení. Výsledky studie E04 (N=116 analyzovaných), při zahrnutí pacientů mladších než 12 let a pacientů s generalizovanými epileptickými záchvaty, prokázaly medián snížení epileptických záchvatů během akutní fáze 22 procent, s tím, že 29 procent pacientů udalo více jak 50procentní snížení.

Výsledky studie E04 (N=86 analyzovaných), při zahrnutí pacientů mladších než 12 let a pacientů s generalizovanými epileptickými záchvaty, prokázaly medián snížení epileptických záchvatů během akutní fáze 18,3 procent, s tím, že 27,9 procent pacientů udalo více jak 50procentní snížení.

### **2.2.5.3. Mechanismus účinku**

Přesný mechanismus, kterým systém VNS Therapy dosahuje své protizáchvatové činnosti, je neznámý. U modelů se zvířaty, určených ke zkoušení protizáchvatové aktivity, zabraňovala stimulace bloudivého nervu epileptickým záchvatům nebo je rozptýlila při těchto modelech: maximální elektrický šok (MES), pentylenetetrazolové (PTZ) testy, 3-mercaptopropionová kyselina (3-MPA), gel kysličníku hlinitého, draselný penicilin, strychnin a vzrušení. S výjimkou modelu gelu kysličníku hlinitého ovlivnila stimulace bloudivého nervu srdeční a dechovou frekvenci, což může přispívat ke změně aktivity epileptických záchvatů.

Během studií imunoreaktivity fos<sup>1</sup> na zvířatech, regionálního mozkového metabolismu glukózy, a při vyšetřování pozitronovou emisní tomografií (PET) u lidí byla zjišťována lokalizace vagově zahájené aktivity v mozku.

Studie [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O pozitronovou emisní tomografií prokázala u 10 pacientů, že stimulace bloudivého nervu pomocí systému VNS Therapy zvýšila průtok krve v rostrální míše, pravém thalamu a v pravé přední parietální kůře, a oboustranně v hypothalamu, přední insule a v dolním mozečku. Pokles průtoku krve byl zjištěn oboustranně v hippocampu, amygdalu a v zadním proužku gyru.

### **2.2.5.4. Literatura**

Na požádání lze u společnosti Cyberonics získat literaturu o studiích na zvířatech a klinických studiích.