

**ADAPTUOTAS IR ATNAUJINTAS  
SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS:  
POLIEŽUVINIO NERVO STIMULIATORIAUS SISTEMOS, SKIRTOS  
OBSTRUKČINĖS MIEGO APNĖJOS GYDYMUI  
SANTRAUKA**

**Sveikatos technologijos vertinimo (toliau – STV) metodika.** Sveikatos priežiūros technologijos vertinimas „Poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistemos, skirtos obstrukcinės miego apnėjos gydymui“ yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) narių – AETS-ISCIH (Ispanija), NSPHMPDB (Rumunija), SNHTA (Šveicarija), Nacionalinis visuomenės sveikatos institutas (Rumunija), SESCO-FIISC (Ispanija) – jungtinio vertinimo „Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea“ 2022 metų atnaujinimas ir adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Vertinimo elementų parinkimas grindžiamas sveikatos priežiūros technologijų vertinimo šerdinio modelio (angl. Core model) taikymu greitajam STV (versija 4.2) (angl. „HTA Core Model Application for Rapid REA Assessments“).

Sisteminė mokslinės literatūros paieška vykdyta 2020 m. sausio mėn., be laiko apribojimų ir be kalbos apribojimų. Paieška vykdyta šiose duomenų bazėse – Medline (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials bei Cochrane Database for Systematic Reviews. Taip pat informacijos ieškota tarptautinių klinikinių tyrimų registre (clinicaltrials.gov) bei peržiūrint į vertinimą įtrauktų mokslinių tyrimų literatūros sąrašus. Iš viso į vertinimo analizę buvo įtraukti 8 moksliniai straipsniai: 1 randomizuotas kontroliuojamas tyrimas bei 7 perspektyviniai vienpusiai tyrimai.

Atnaujinant vertinimą, 2022 m. spalio mėn. tokia pati sisteminė mokslinės literatūros paieška Medline (PubMed) duomenų bazėje buvo pakartota, papildomai rasta 840 publikacijų, tačiau įvertinus tyrimų tinkamumą, į vertinimo analizę įtraukti 3 moksliniai straipsniai: 1 perspektyvinis, dvigubai aklas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas su atsitiktinio terapijos nutraukimo etapu bei 2 perspektyviniai vienpusiai tyrimai.

**Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas.** Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra sveikatai potencialiai pavojingas miego sutrikimas, kuriam būdingas kartotinis kvėpavimo sutrikimas miego metu dėl dalinio ar visiško kvėpavimo takų susiaurėjimo, kurį gali lemti nepakankamas liežuvio ir (arba) kvėpavimo takus plečiančių ir sutraukiančių raumenų motorinis tonusas. OMA lemia trumpalaikius prabudimus, pertraukiant miego vientisumą, bei miego kokybės suprastėjimą. Obstrukcinė miego apnėja gali turėti įtakos gyvybei pavojingų lėtinių ligų atsiradimui, taip pat didėja arterinės hipertenzijos, insulto rizika, žymiai padidėja atsparumo insulinui bei staigios mirties rizika. Obstrukcinė miego apnėja turi įtakos gyvenimo kokybei (ne tik sergančiųjų, bet ir jų artimųjų), kasdienėms veikloms, mieguistumui dieną, dėmesio koncentracijos sumažėjimui, depresijos vystymuisi, taip pat padidėja nelaimingų atsitikimų tikimybė (ypač vairuojant). Obstrukcinė miego apnėja turėtų būti kuo anksčiau diagnozuojama ir gydoma, nes pacientų, sergančių nediagnozuota/negydoma OMA, sveikatos priežiūros paslaugų poreikiai yra didesni.

**Tikslinė pacientų grupė.** STV tikslinė populiacija yra pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki obstrukcinė miego apnėja ir kuriems OMA gydymas taikant teigiamo slėgio ventiliacijos sistemą (PAP) ar kitas neinvazines procedūras buvo neveiksmingas (t.y. pacientas negali arba nenori naudoti nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacijos (CPAP)).

OMA neretai lieka nediagnozuota, tad jos paplitimas nėra tiksliai žinomas. Remiantis didelės apimties epidemiologinio tyrimo duomenimis, OMA paplitimas siekia maždaug 3–4% tarp vyrų ir apie 2% tarp moterų. Tarp 30–60 metų amžiaus vyrų ir moterų vidutinio sunkumo ar sunkios OMA paplitimas buvo atitinkamai 9,1% ir 4,0%. Prognozuojama, kad sergamumas OMA ir toliau didės dėl didėjančio nutukimo plitimo ir senėjančios populiacijos.

**Alternatyvios technologijos.** Konservatyviai obstrukcinė miego apnėja paprastai gydoma naudojant nuolatinio teigiamo slėgio ventiliaciją arba apatinio žandikaulio padėtį keičiančias priemones. Nors nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija yra laikoma “auksiniu standartu” ir yra dažniausiai naudojamas obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodas, tačiau dauguma pacientų mano, kad šis gydymo metodas yra sudėtingas, triukšmingas ir (arba) erzinantis bei trukdo miegoti, todėl ilgalaikėje perspektyvoje jis nėra naudojamas dažnai. Taikant CPAP, pacientai nakties miego metu turi naudoti nosies ar nosies ir burnos kaukę, arba nosies kaniules. Norint, kad gydymas būtų efektyvus, CPAP reikia naudoti kiekvieną naktį. Priemonė yra nepatogi ir trukdo pacientams, ypač ankstyvose gydymo stadijose, prie jos reikia priprasti, nors tai ne visada pavyksta.

**Technologijos aprašymas.** Vertinime analizuojama technologija yra implantuojama poliežuvinio nervo (*nervus hypoglossus*) stimulatoriaus sistema (PNS), mokslinėje literatūroje dar vadinama viršutinių kvėpavimo takų stimuliacija arba tikslinė poliežuvinio nervo stimuliacija. Tai inovatyvus obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodas, kai implantavus stimuliatorių, nakties metu skatinamas kvėpavimo takų praeinamumas ir tokiu būdu gerėja pacientų miego kokybė bei užkertamas kelias gyvybei pavojingų lėtinių ligų vystymuisi. Nors yra ir daugiau sistemų, tačiau rinkoje šiuo metu naudojamos dviejų gamintojų sistemos: Inspire® viršutinių kvėpavimo takų stimuliacijos sistema (the Inspire® Upper Airway Stimulation System, Inspire Medical Systems, Inc., Jungtinės Amerikos Valstijos) ir aura6000™ sistema (the aura6000™ System, ImThera Medical, Inc., Jungtinė Karalystė).

Stimulatoriaus sistemą sudaro impulsų generatorius, stimulatoriaus elementas (vidinis arba išorinis), laidai, gali būti integruotas kvėpavimo jutiklis ar nuotolinio valdymo pultas. Poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistemos implantacija paprastai atliekama tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros įstaigos operacinėje. Procedūros metu dalyvauja gydytojas otorinolaringologas bei kitų specialistų komanda.

Pagrindinis šios technologijos pranašumas, kurio tikimasi, yra reikšmingas obstrukcinės miego apnėjos simptomų sumažėjimas, taip pat miego kokybės ir gyvenimo kokybės pagerėjimas pacientams, kurie netoleruoja gydymo, taikant nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacijos sistemą.

**Saugumo vertinimas.** Šešiuose perspektyviniuose vienpusiuose tyrimuose, įtrauktuose į pirminį vertinimą, dalyvavę 928 pacientai, patyrė 949 nepageidaujamus įvykius, t. y., vienas pacientas vidutiniškai patyrė 1,02 nepageidaujamą įvykį. Vis dėlto, sunkius ar gyvybei pavojingus nepageidaujamus įvykius patyrė 32 pacientai iš 928 pacientų, taigi, sunkių ar gyvybei pavojingų nepageidaujamų įvykių dažnis po poliežuvinio nervo stimulatoriaus implantacijos yra 3,45%.

Dviejuose perspektyviniuose vienpusiuose tyrimuose, įtrauktuose į vertinimo atnaujinimą 2022 m., dalyvavo 1867 pacientai ir 394 pacientai patyrė nepageidaujamus įvykius, tai sudaro 21,1%. Vidutiniškai vienas pacientas patyrė 0,21 nepageidaujamo įvykio. Vis dėlto, tyrimo, kuriame dalyvavo 1849 pacientai, autoriai nurodė, jog sunkius ar gyvybei pavojingus nepageidaujamus įvykius patyrė 43 pacientai (iš 1826 pacientų), taigi, sunkių ar gyvybei pavojingų nepageidaujamų įvykių dažnis po poliežuvinio nervo stimulatoriaus implantacijos yra 2,3%.

Atlikus pirminį vertinimą ir atsižvelgiant į perspektyviniuose vienpusiuose tyrimuose pateiktus duomenis, galima daryti prielaidą apie nepageidaujamų įvykių dažnumą. Pagal turimus duomenis galima teigti, jog nepageidaujami įvykiai dažniau įvyksta praėjus ilgesniam nei vienerių metų laikotarpiui po poliežuvinio nervo stimulatoriaus implantacijos.

Atnaujinus vertinimą 2022 m., nebuvo rasta papildomų duomenų, kurie galėtų padėti įvertinti kokiems pacientams kyla didžiausia nepageidaujamų įvykių grėsmė, taikant vertinime analizuojamą technologiją bei kaip keičiasi nepageidaujamų įvykių, susijusių su skirtingais aspektais, dažnis. Taip pat nėra aišku, kuriuo metu (iš karto po intervencijos ar praėjus ilgesniam laikui po intervencijos) iškyla didesnė nepageidaujamų įvykių rizika.

**Klinikinio efektyvumo vertinimas.** Vertinant PNS klinikinio efektyvumo aspektą pagrindiniai analizuojami rezultatai buvo apnėjos-hipopnėjos indeksas (AHI), deguonies desaturacijos indeksas (ODI), hipoksemijos trukmė, taip pat su sveikata susijusi pacientų gyvenimo kokybė.

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai parodė reikšmingus AHI pokyčius po 1 savaitės: pacientų, kuriems PNS buvo išjungta, grupėje pastebėtas reikšmingas būklės pablogėjimas – AHI vertė padidėjo, grįždama į buvusį lygį prieš PNS aktyvų naudojimą. Vidutinio pokyčio skirtumas tarp aktyvios ir išjungtos stimuliacijos grupių buvo 16,4 ( $p < 0,001$ ). Atnaujinant vertinimą 2022 m., papildomai įtraukto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo su atsitiktinio terapijos nutraukimo etapu rezultatai patvirtino ankstesnius duomenis: AHI aktyvios stimuliacijos grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei placebo stimuliacijos (tariamo stimuliavimo) grupėje – atitinkamai, 8,9 ir 24,4 (vidutinio pokyčio skirtumas tarp aktyvios ir placebo stimuliacijos grupių buvo 15,5;  $p < 0,001$ ).

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai taip pat parodė reikšmingus ODI pokyčius po 1 savaitės: pacientų, kuriems PNS buvo išjungta, grupėje, pastebėtas reikšmingas būklės pablogėjimas – ODI vertė padidėjo ir vidutinio pokyčio skirtumas tarp aktyvios ir išjungtos stimuliacijos grupių buvo 15,4 ( $p < 0,001$ ). Atnaujinus vertinimą 2022 m., papildomai įtraukto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai patvirtino ankstesnius duomenis: ODI aktyvios stimuliacijos grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei placebo stimuliacijos grupėje (vidutinio pokyčio skirtumas tarp aktyvios ir placebo stimuliacijos grupių buvo 12,2;  $p < 0,001$ ).

Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai parodė reikšmingus ( $p = 0,004$ ) hipoksemijos trukmės (miego trukmė (procentais) kai deguonies saturacijos lygis kraujyje mažiau nei 90%) pokyčius po 1 savaitės tarp aktyvios ir išjungtos PNS pacientų grupių. Atnaujinus vertinimą 2022 m., papildomai įtraukto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai patvirtino ankstesnius duomenis – aktyvios stimuliacijos grupėje bendra hipoksemijos trukmė buvo reikšmingai trumpesnė nei placebo stimuliacijos grupėje ( $p = 0,005$ ).

Obstrukcinei miego apnėjai specifinė gyvenimo kokybė paprastai vertinama naudojant Epworth mieguistumo skalę (ESS) ir Funkcinių miego rezultatų klausimyną (FOSQ). Randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai parodė reikšmingus ( $p < 0,001$ ) ESS ir FOSQ balų pokyčius po 1 savaitės tarp aktyvios ir išjungtos PNS pacientų grupių. Atnaujinus vertinimą 2022 m., papildomai įtraukto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo rezultatai patvirtino ankstesnius duomenis – aktyvios stimuliacijos grupėje ESS balas buvo reikšmingai ( $p = 0,001$ ) žemesnis, o FOSQ balas buvo reikšmingai ( $p < 0,001$ ) aukštesnis nei placebo stimuliacijos grupėje.

Remiantis 5 vienpusių tyrimų duomenimis, pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki OMA ir kuriems paskirtas PNS gydymas, poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistemą yra linkę aktyviai naudoti vidutiniškai 5,6–6,3 val./per naktį. Remiantis dviejų randomizuotų tyrimų duomenimis, PNS nutraukimas lemia greitai atsinaujinančią obstrukcinę miego apnėją, kuri susijusi su pasireiškiančiu mieguistumu dieną ir pablogėjusia gyvenimo kokybe, panašiai kaip ir nutrauktas CPAP. Praėjus 6 mėnesiams po randomizuoto kontroliuojamo tyrimo, kai visi pacientai vėl aktyviai naudojo PNS, abiejų pacientų grupių AHI, ODI, ESS ir FOSQ vertės buvo vėl panašios kaip prieš atsitiktinį paskirstymą į grupes.

## **Išvados.**

1. Atlikus pirminį vertinimą (6 perspektyviniai vienpusiai tyrimai) apskaičiuota, kad 1 pacientas vidutiniškai patyrė 1,02 nepageidaujamą įvykį. Sunkių ar gyvybei pavojingų nepageidaujamų įvykių dažnis po poliežuvinio nervo stimulatoriaus implantacijos buvo 3,45%. Atnaujinus vertinimą 2022 m. (2 perspektyviniai vienpusiai tyrimai) apskaičiuota, kad vidutiniškai 1 pacientas patyrė 0,21 nepageidaujamo įvykio. Sunkių ar gyvybei pavojingų nepageidaujamų įvykių dažnis po poliežuvinio nervo stimulatoriaus implantacijos buvo 2,3%.

2. Atlikus pirminį vertinimą (1 randomizuotas kontroliuojamas tyrimas) nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) AHI (skirtumas: 16,4), ODI (skirtumas: 15,4) ir hipoksemijos trukmės (skirtumas: 5,4) rezultatų pablogėjimas, kai 1 savaitę poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistema buvo neaktyvi palyginus su aktyvios stimuliacijos grupe. Atnaujinus vertinimą 2022 m., papildomi duomenys (1 randomizuotas

kontroliuojamas tyrimas) patvirtino anksčiau gautus rezultatus – placebo stimuliacijos grupėje AHI (skirtumas: 15,5), ODI (skirtumas: 12,2) ir hipoksemijos trukmės (skirtumas: 6,6) rezultatai buvo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) blogesni nei aktyvios stimuliacijos grupėje.

3. Atlikus pirminį vertinimą (1 randomizuotas kontroliuojamas tyrimas) nustatytas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) ligai specifinės gyvenimo kokybės rezultatų (ESS skirtumas: 4,2, FOSQ skirtumas: 2,3) pablogėjimas, palyginus aktyvios stimuliacijos grupę su pacientų grupę, kuriai 1 savaitę poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistema buvo neaktyvi. Atnaujinus vertinimą 2022 m., papildomi duomenys (1 randomizuotas kontroliuojamas tyrimas) patvirtino anksčiau gautus rezultatus – placebo stimuliacijos grupėje ESS (skirtumas: 4,6) ir FOSQ (skirtumas: 2,1) rezultatai buvo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ) blogesni nei aktyvios stimuliacijos grupėje.

4. Placebo stimuliacijos grupės pacientų AHI, ODI, hipoksemijos ir gyvenimo kokybės rodikliai buvo statistiškai reikšmingai blogesni nei aktyvios stimuliacijos grupės, tačiau kai visi pacientai vėl aktyviai naudojo poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistemas abiejų pacientų grupių rodikliai tapo vienodai geri, o dauguma nepageidaujamų įvykių, nurodytų tyrimuose buvo nesudėtingi (nemalonūs pojūčiai, apsunkintas rijimas, nusilpęs liežuviu raumuo, kalbos sutrikimas) ir laikui bėgant palengvėjantys ar išnykstantys.

### **Rekomendacijos.**

1. Esami palyginamieji tyrimai yra atlikti su tik pacientais, kuriems obstrukcinės miego apnėjos gydymas taikant poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistemą jau buvo veiksmingas, tad, priimant sprendimus dėl gydymo metodo taikymo konkrečiam pacientui, įrodymai turėtų būti vertinami kritiškai. Siekiant geresnės kokybės mokslinių duomenų apie PNS saugumą bei klinikinį efektyvumą ir pagrįstų išvadų, rekomenduojama atlikti aukštos kokybės palyginamuosius ilgo stebėjimo laikotarpio tyrimus, kurie leistų palyginti šio gydymo poveikį esant įvairioms aplinkybėms.

2. Atsižvelgiant į esamus mokslinius įrodymus ir į Europos Sąjungos šalių patirtį, poliežuvinio nervo stimulatoriaus sistema turėtų būti naudojama kaip alternatyvus gydymo metodas atrinktiems pacientams, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki obstrukcinė miego apnėja ir kuriems gydymas taikant teigiamo slėgio ventiliaciją ar kitas neinvazines procedūras buvo neveiksmingas.