



A REVIEW OF VAGUS NERVE STIMULATION AS A THERAPEUTIC INTERVENTION IN EPILEPSY

N.M. Tuychibayeva

Doctor of medical sciences, associate professor

Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

E-mail: w_ginkaku_w@mail.ru

Sh.Sh. Shokhimardonov

Doctor

MDS service clinic

Tashkent, Uzbekistan

E-mail: shokhimardonovshokhijakohon@gmail.com

ABOUT ARTICLE

Key words: epilepsy, drugs, resistant, neuromodulation, vagus nerve stimulation (VNS).

Received: 23.07.22

Accepted: 25.07.22

Published: 27.07.22

Abstract: Nowadays there are more than 30 approved medicines for treatment epilepsy. Modern medical scientific society continuing investigate new generations of antiepileptic medicines with higher efficiency and lesser amount of side effects. Despite this good facts 30 % of patients suffering from epilepsy are still resistant to pharmacological therapy. For such kind of patients, especially who have generalized or unknown epilepsy neuromodulation therapy could be a good choice, one of them is vagus nerve stimulation (VNS).

In this review, we provide an literature overview on VNS system, it's mechanism of work, effectiveness of different types and rates of use, possible side effects and future opportunities for the implementation of VNS system into clinical practice.

SAYYOR NERV STIMULYATSIYASINING EPILEPSIYA TERAPIYASIDA QO'LLANISHI MAVZUSIDA ADABIYOTLAR SHARHI

N.M. Tuychibayeva

Tibbiyot fanlari doktori, dotsent

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Toshkent, O'zbekiston

E-mail: w_ginkaku_w@mail.ru

Sh.Sh. Shohimardonov

Shifokor

MDS xizmat ko'rsatish klinikasi

Toshkent, O'zbekiston

E-mail: shokhimardonovshokhijakohon@gmail.com

MAQOLA HAQIDA

Kalit so'zlar: epilepsiya, preparatlar, rezistent, neyromodulatsiya, sayyor nerv stimulyatsiyasini (SNS).

Annotatsiya: Hozirgi kunda epilepsiya davolash uchun qo'llash mumkin bo'lgan 30 dan ortiq dori preparatlari mavjud. Bundan tashqari nojo'ya ta'siri kam, effektivligi esa yuqori bo'lgan yangi preparatlar kashf qilinishda davom ettilmoqda. Shunga qaramasdan epilepsiya bilan hasta bemorlarning 30% farmakologik davoga rezistent. Bunday bemorlarga, ayniqsa agar ularda generallashgan yoki noma'lum epilepsiya mavjud bo'lsa neyromodulatsiya turlarining biri bo'lgan sayyor nerv stimulyatsiyasini (SNS) qo'llash yuqori samarali bo'lishi mumkin.

Ushbu maqolada avtorlar tomonidan SNS terapiyasiga oid ma'lumotlarni ko'rib chiqilib, SNS terapiyasining ishlash mexanizmi, bu usulni qo'llashga ko'rsatma, uni turli rejim va chastotalarda qo'llanishining effektivligi, organizmga nojo'ya ta'siri va kelajakda klinikada qo'llanilishi haqida ma'lumotlar keltirilgan.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ НА ТЕМУ: СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА ПРИ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Н.М. Туйчибаева

доктор медицинских наук, доцент

Ташкентской Медицинской Академии

Ташкент, Узбекистан

E-mail: w_ginkaku_w@mail.ru

Ш.Ш. Шохимардонов

Врач

клинике MDS service

Ташкент, Узбекистан

E-mail: shokhimardonovshokhijakohon@gmail.com

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: эпилепсия, лекарственные препараты, резистентность, нейромодуляция, стимуляция блуждающего нерва (СБН).

Аннотация: На сегодняшний день имеется около 30 одобренных препаратов для лечения эпилепсии, а новые препараты с меньшим количеством побочных эффектов продолжают внедряться в клиническую практику. Не смотря на все эти успехи примерно 30% пациентов

страдающих эпилепсией остаются резистентными к фармакологической терапии. Для фармакорезистентных пациентов страдающих генерализованными и неуточненными формами эпилепсии хорошей альтернативой становится нейромодуляционная терапия, одним из которых является стимуляция блуждающего нерва (СБН).

В данной статье представлен обзор литературы посвященный механизму устройства и работы системы СБН, показания к применению, эффективность различных подходов при применении системы СБН, описание основных побочных эффектов и будущие возможности для применения метода.

ВВЕДЕНИЕ

Около 50 миллионов человек во всем мире страдает эпилепсией и примерно 30% из них это формы эпилепсии резистентные к фармакологической терапии противосудорожными препаратами (1). Хирургическая резекция или абляция могут привести к исчезновению приступов только у тщательно отобранных пациентов, однако не все пациенты с фармакорезистентной эпилепсией являются кандидатами на операцию (2). Кроме того, несмотря на тщательный отбор, у некоторых пациентов могут продолжаться эпилептические приступы после проведенной операции. Пациентов у которых эпилептические приступы не поддаются фармакологической терапии и оперативная резекция не может быть проведена, следует рассмотреть возможность проведения нейромодуляционных вмешательств (3). Стимуляция блуждающего нерва является одним из наиболее распространенных методов, основанных на нейромодуляции. Система СБН представляет собой устройство которое питается от батареи, которое напоминает кардиостимулятор. (Рисунок – 1) Система СБН состоит из имплантированного ниже ключицы генератора импульсов и электрода обернутого вокруг левого блуждающего нерва. Хотя полное избавление от припадков с помощью СБН терапии встречается редко, она может быть полезной для снижения частоты приступов и улучшения качества жизни пациента (4).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Ряд важных и ранних исследований влияния СБН на мозговую активность были проведены учеными Бейли и Бреммером в 1938 г. и Деллом и Олсоном в 1951–1911 гг. , Эти исследования предполагали что СБН влияет на активность коры через ядро одиночного

пути и его связи с другими ядрами ствола, которые проецируются в кору диффузно. Было высказано предположение, что СБН осуществляет противоэпилептический эффект уменьшая частоту межприступных разрядов и десинхронизируя корковую активность (5-6).

Метод СБН был одобрен в 1997 г. для применения у пациентов не моложе 12 лет (2), однако применяющиеся в настоящее время системы СБН (Cyberonics, Inc., США) были одобрены управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2017 г. для применения у пациентов старше 4 лет с фокальными приступами, резистентными к медикаментозной терапии (FDA, 2017) (7). В настоящее время возрастные ограничения для применения СБН сняты в Европе и метод может применяться у пациентов любого возраста с фокальными или генерализованными приступами (8).

Эффективность СБН при кратковременном применении по результатам рандомизированных контролируемых исследований.

Эффективность СБН для лечения эпилепсии изучалась в четырех слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (достоверность класса I), результаты которых обобщены в таблице-1. В исследовании 1994 года Бена Менахема 114 пациентов с фокальной эпилепсией были рандомизированы в нескольких центрах. Эти пациенты получали либо высокочастотную («терапевтическую»), либо низкочастотную («ложную») стимуляцию. Через три месяца это исследование показало, что высокочастотная стимуляция снизила частоту приступов у 31%, а низкочастотная стимуляция снизила частоту приступов у 6% пациентов. Положительной реакцией на терапию СБН обычно считается снижение частоты приступов по крайней мере на 50%. В этом исследовании 25% пациентов, получавших высокочастотную стимуляцию, достигли данного результата.

В последующем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании который провели Хандов и другие, принимало участие 196 пациентов с парциальной эпилепсией для получения либо высокочастотной стимуляции, либо «ложную» стимуляцию. У пациентов с высокочастотной стимуляцией частота приступов снизилась на 28%, а у пациентов с «ложной» стимуляцией - на 5%. В целом, 23% пациентов, получавших высокочастотную стимуляцию, достигли показателя снижения частоты приступов на более 50% через три месяца после операции (9). Амар и др. предоставили дополнительные доказательства эффективности СБН с публикацией рандомизированного контролируемого исследования имплантации системы СБН 17 пациентам, в результате чего 57% пациентов достигли уменьшения частоты приступов на более чем 50% (10).

В первом рандомизированном контролируемом исследовании детей с фармакорезистентной эпилепсией Клинкаберг и другие рандомизировали пациентов с фокальной (N = 35) и генерализованной эпилепсией (N = 6) для стимуляции с высокой частотой или стимуляции с низкой частотой в течение 20 недель с последующим дополнительным периодом в 19 недель с высокочастотной стимуляцией для всех пациентов. В конце рандомизированного контролируемого слепого периода у 21% пациентов, получавших высоко частотную стимуляцию и у 16% пациентов, получавших низко частотную стимуляцию, наблюдалось уменьшение приступов на более чем 50%. После дополнительной фазы у 26% пациентов частота приступов снизилась как минимум на 50% (11). Таким образом, слепые рандомизированные контролируемые исследования детей и взрослых с фармакорезистентной эпилепсией показали, что 23–57% пациентов обычно достигают 50% снижения частоты приступов с имплантацией системы СБН в краткосрочном периоде наблюдения.

Эффективность СБН при длительном применении по результатам рандомизированных контролируемых исследований.

13 долгосрочных исследований (достоверность класса III), показали заметное увеличение эффективности системы СБН с увеличением продолжительности имплантации (9,10,12). Эти исследования включали от 16 до 95 пациентов и продолжительность наблюдения от 3 до 64 месяцев. Результаты этих исследований сообщают о средней частоте снижения приступов от 17% до 55%, а уменьшение на более чем 50% наблюдалось от 21% до 54% случаях. Для дальнейшей оценки эффективности системы СБН с течением времени, был проведен обзор данных реестра результатов лечения пациентов с СБН и обзор литературы, включая 2869 пациентов соответственно. По данным данного реестра, у 49% пациентов наблюдался положительный ответ на терапию и у 5,1% пациентов отмечалось полное прекращение приступов через 6 месяц после установки системы СБН. Далее, через 24-48 месяцев, у 63% пациентов был положительный эффект на терапию СБН, а 8,2% пациентов избавились полностью от приступов. Литературный обзор авторов дал аналогичные результаты, 40% пациентов реагировали на лечение через 1–4 месяца (2,6% без приступов), а у 60,1% пациентов было отмечена положительная эффективность на терапию СБН при последнем осмотре у 8,0% пациентов полностью прекратились приступы (таблица-1). Однако важно отметить, что эти исследования не являются контролируемыми по своему характеру и следовательно, могут быть подвержены систематической ошибке при отборе и могут переоценивать долгосрочные благоприятные результаты.

Влияние СБН на показатели качества жизни (КЖ)

Наиболее важным предиктором качества жизни у пациентов с эпилепсией является отсутствие припадков (13). Как обсуждалось выше, СБН приводит к полному отсутствию приступов примерно у восьми процентов пациентов (12). Таким образом, понимание исходов КЖ у пациентов с эпилепсией с системой СБН помогло врачам консультировать пациентов по поводу назначения данного лечения. В исследовании специально оценивались показатели качества жизни у 5000 пациентов с использованием реестра результатов лечения пациентов с СБН (14). Результаты данного исследования показали улучшение качества жизни пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после применения СБН.

Однако эти результаты были основаны на данных, субъективно зарегистрированных лечащими врачами и поэтому подвержены предвзятости. В частности, в этом исследовании сообщалось, что у пациентов наблюдалось улучшение концентрации и внимания (58–63 %), пост-приступного состояния (55–62 %), кластерных приступов (48–62 %), улучшение настроения (43–49 %), социального общения (38–45 %), школьные/профессиональные достижения (29–39 %) и память (29–38 %) (14). Также дополнительно при длительном применении СБН уменьшился риск внезапной смерти при эпилепсии (15). Улучшение показателей КЖ наблюдалось как у пациентов с уменьшением частоты приступов на более 50%, так и у тех кто не смог достичь такого эффекта.

Побочные эффекты и осложнения

Побочные эффекты, связанные с системой СБН, делятся на две категории: первые связанные с хирургической имплантацией и вторые связанные с электростимуляцией. (15) Наиболее распространенные побочные эффекты СБН, обобщенные из четырех исследований, показаны в таблице-2. (16) В недавнем крупном ретроспективном исследовании Бен-Менахем и его коллеги изучили побочные эффекты связанные с хирургической имплантацией у 247 пациентов с имплантатом системы СБН. Данное исследование показала частоту хирургических осложнений равную 8,6 %, самым частым осложнением являлось пост-операционная гематома - 1,9 %, инфицирование - 2,6 % и паралич голосовых связок в 1,4 % случаев. (17) В исследованиях, приведенных в таблице-2 и других, охриплость голоса является наиболее распространенным побочным эффектом стимуляции. Кроме того, асистолия или тяжелая брадикардия были описаны в очень малом количестве случаев СБН во время и после операции (0,06 случаев на 1000 пациентов в течение временного промежутка с июля 1997 г. по март 2011 г. (18). Также несколько исследований обнаружили связь между СБН и ночным апноэ, однако последние рекомендации Американской академии неврологии по СБН утверждают, что клиническая значимость этого эффекта до сих пор неясна. (19)

Будущие применения системы СБН:

Будущие направления использования СБН обширны. В течение первых 20 лет использования СБН был одобрен управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США только для пациентов 12 лет и старше с рефрактерной к медикаментозной терапии фокальной эпилепсией. Однако недавние изменения расширили это одобрение на пациентов в возрасте от четырех лет с рефрактерной к медикаментозной терапии фокальной эпилепсией. Как мы уже указывали выше, множественные исследования показали эффективность данной терапии не только у пациентов с фокальной эпилепсией, но еще и у пациентов с генерализованной эпилепсией и у пациентов с неуточнёнными приступами. Дальнейшее расширение применения системы СБН для этих пациентов может увеличить число людей, которые получают положительные результаты от применения СБН. Дополнительно, будущие системы нейромодуляции способные точно обнаруживать и влиять на эпилептогенную область смогут еще сильнее расширить области применения нейростимуляции при лечении пациентов с эпилепсией. Данные системы СБН могут напоминать ответную систему нейростимуляции (RNS, Neuropace, Mountain View, CA, Соединенные Штаты Америки). Подобно данным системам, СБН с обратной связью сможет предложить не только преимущества стимуляции, вызванной началом приступа, но также сможет регистрировать и предоставлять объективные данные о самих приступах, это поможет клиницистам точно оценить эффективность проводимого лечения. (20)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с эпилепсией считаются фармакорезистентными к лечению противосудорожными препаратами, если не удалось добиться контроля над приступами при одновременном применении двух или более противоэпилептических препаратов. (1) Этим пациентам следует направлять в комплексные эпилептические центры для проведения обследования и последующего хирургического вмешательства. (8) К сожалению не каждый пациент с фармакорезистентной эпилепсией является подходящим кандидатом для проведения хирургической резекции или абляции. Несмотря на более низкие показатели избавления от приступов, пациентам, которые не являются кандидатами на проведения хирургической резекции, применение методов нейромодуляции, в том числе имплементация системы СБН является хорошей альтернативой. Через два-четыре года терапии СБН около 8% пациентов избавляются от приступов, а примерно у 50–60% частота приступов снижается более чем на 50%. СБН используется в клинической практике уже более двадцати лет и играет жизненно важную роль в лечении пациентов с эпилепсией, которые являются плохими кандидатами на проведения хирургического вмешательства

(резекции), например, пациентам с генерализованной или неуточнённой эпилепсией, а также для лиц, которым резекция не дала хороший результат (4).

Рисунок – 1 AspireSR система стимуляции блуждающего нерва.

Система СБН состоит из имплантированного ниже ключицы генератора импульсов и электрода обернутого вокруг левого блуждающего нерва.

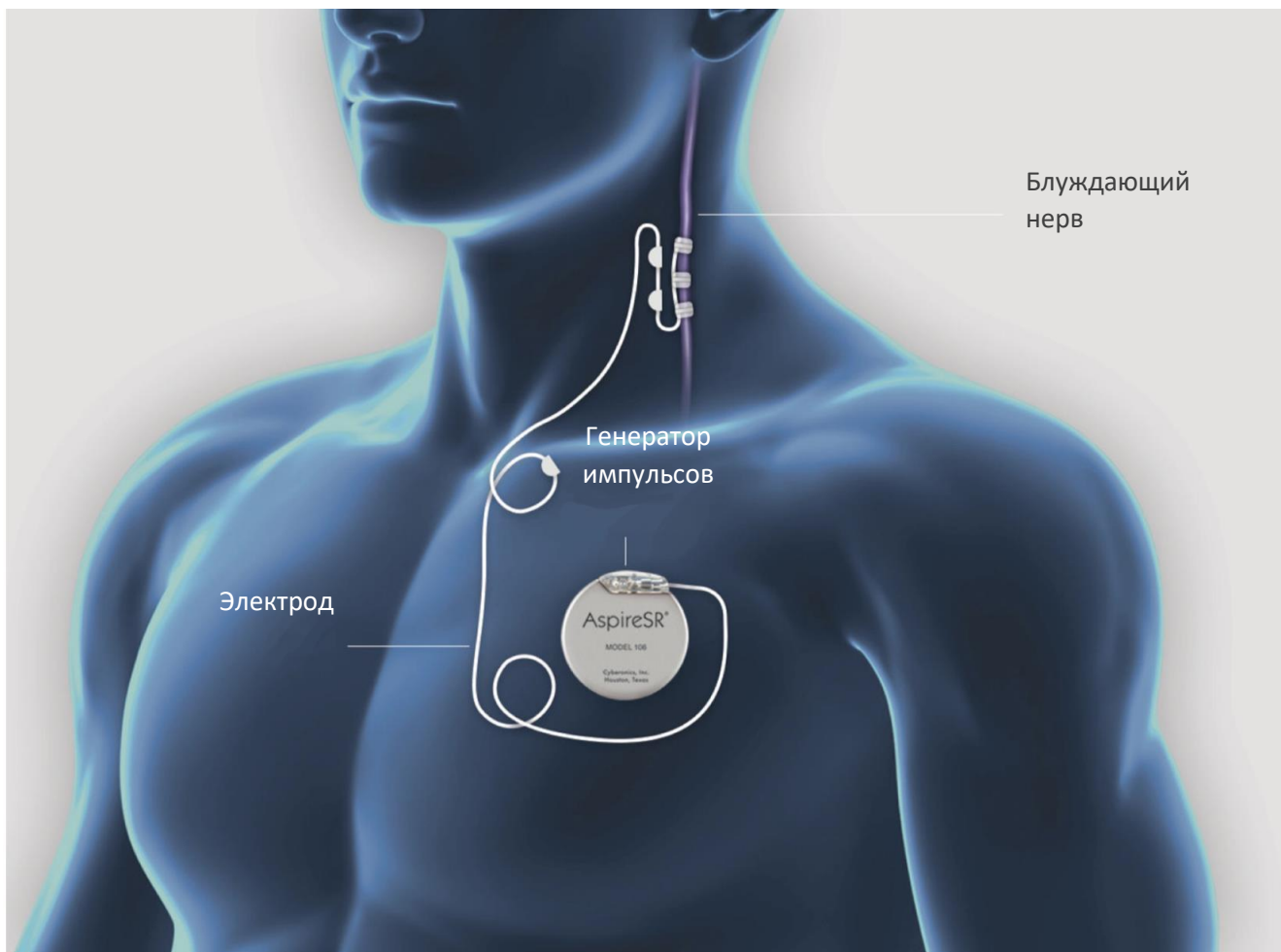


Таблица – 1

Достоверность класса I, II и III эффективности СБН в лечение эпилепсии

Источник: Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. J Neurosurg. 2011;115(6):1248–1255;

Достоверность класс I, слепые, рандомизированные исследования							
Исследование	N	Тип приступа	Сравнивалось	Длительность	Количество центров	% уменьшения приступов	% пациентов уменьшения приступов > 50%
Ben-Menachem, 1994	114	фокальный	высокая и низкая частота	3 месяца	множество	31 (высокая) 6 (низкая)	25
Handforth, 1998	196	фокальный	высокая и низкая частота	3 месяца	множество	28 (высокая) 15 (низкая)	23
Amar, 1998	17	фокальный	высокая и низкая частота	3 месяца	один	71 (высокая) 6 (низкая)	57
Klinkenberg, 2012	41	смешанный	высокая и низкая частота	3 месяца	один	16 (высокая) 21 (низкая)	26

Достоверность класс II, не слепые, рандомизированные исследования							
Исследование	N	Тип приступа	Сравнивалось	Длительность	Количество центров	% уменьшения приступов	% пациентов уменьшения приступов > 50%
Scherrmann, 2001	28	смешанный	высокая и низкая частота	-	один	30	45
DeGiorgio, 2005	61	фокальный	высокая и низкая частота	3 месяца	множество	26	29
Достоверность класс III							
Исследование	N	Тип приступа	Заметки	Длительность	Количество центров	% уменьшения приступов	% пациентов уменьшения приступов > 50%
Ben-Manachem 1999	64	смешанный	-	3 – 64 месяца	один	-	45
DeGiorgio, 2000	195	смешанный	-	12 месяцев	множество	45	35
Chavel, 2003	29	фокальный	-	1-2 года	один	53	54
Kang, 2006	16	смешанный	Дети	> 1 года	множество	50	50
Fisher 2016	20	смешанный	Autostim trial	1 год	множество	47.3	50

«-» нет данных

Таблица – 2 Частота (%) подобных эффектов применения СБН

Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1248–1255

Клиника	Ben-Menachem, 1994г. 114 пациентов 3 месяца	Handforth, 1998г. 196 пациентов 3 месяца	DeGiorgio, 2000г. 195 пациентов 1 год	Klinkenberg 2012г. 41 пациента 3 месяца
Охриплость голоса	37	62	55	19.5
Кашель	7	21	15	7.3
Парестезии	6	25	15	4.8
Боль	6	17	15	7.3
Дисфония	6	16	13	-
Головная боль	2	20	16	2.4
Инфекции	-	4	6	4.8

«-» нет данных

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Behr C, Goltzene MA, Kosmalski G, Hirsch E, Ryvlin P. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(1):27–36. [PubMed: 26754036]
- Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(12):669–677. [PubMed: 22964510]
- Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav.* 2018;80:68–74. [PubMed: 29414561]
- Lulic D, Ahmadian A, Baaj AA, Benbadis SR, Vale FL. Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus.* 2009;27(3):E5.
- Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1952;4(3):357–361. [PubMed: 12989094]

6. Blum B, Magnes J, Bental E, Liban E. Electroencephalographic studies in cats with experimentally produced hippocampal epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 1961;13(3):340–353.
7. FDA, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/UCM565765.pdf>.
8. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#vagus-nerve-stimulation-vns>.
9. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51(1):48–55. [PubMed: 9674777]
10. Amar AP, Heck CN, Levy ML, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery*. 1998;43(6):1265–1280. [PubMed: 9848840]
11. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012;54(9): 855–861. [PubMed: 22540141]
12. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*. 2015;79(3):345–353.
13. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. 2011;52(12):2168–2180. [PubMed: 21883177]
14. Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, Harward SC, Sinha SR, Haglund MM. Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy Behav*. 2017;66:4–9. [PubMed: 27974275]
15. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(16): 1453–1459. [PubMed: 23986299]
16. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*. 2000;41 (9):1195–1200. [PubMed: 10999559]
17. Revesz D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2016;18(1):97–104. [PubMed: 27015521]

18. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure*. 2015;32:52–61. [PubMed: 26552564]
19. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes G, Malow BA. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2003;44(7):930–935. [PubMed: 12823576]
20. C H, A P, CE E. Epilepsy: Accuracy of patient seizure counts. *Archives of Neurology*. 2007;64(11):1595–1599. [PubMed: 17998441]