

Originalni znanstveni rad
Original scientific article

ELEKTROSTIMULACIJA VAGALNOG ŽIVCA U LIJEČENJU BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM – REZULTATI HRVATSKOG CENTRA DO 84. DANA U SKLOPU MEĐUNARODNOG PILOT-ISTRAŽIVANJA

VAGAL NERVE STIMULATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – RESULTS THROUGH DAY 84 OBTAINED AT THE CROATIAN CENTER OF AN INTERNATIONAL PILOT STUDY

Ines Doko¹, Simeon Grazio¹, Frane Grubišić¹, Ralph Zitnik²

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb

²SetPoint Medical, 27441 Tournay Road Valencia, CA 91355, United States

Adresa za dopisivanje:

Ines Doko, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska;

Tel.: +385-1-3787-248; Faks: +385-1-3787-395;

E-mail: inesdoko@yahoo.com

Primljeno: 19. 1. 2016.

Prihvaćeno: 21. 9. 2016.

SAŽETAK

Uvod. Električna stimulacija vagusa pokazala se učinkovitom u različitim upalnim stanjima na životinjskim modelima. Cilj je bio prikazati učinak neurostimulacije vagalnog živca na kliničke i laboratorijske pokazatelje u dva bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (RA) i nedostatnim odgovorom na metotreksat.

Ispitanici i metode. Istraživanje je provedeno u sklopu međunarodne pilot-studije. Bolesnicima je ugrađen sustav Cyberonics za električnu stimulaciju vagusa. Nakon prve unutarbolničke stimulacije bolesnici su započeli sa stimuliranjem kod kuće do dana 42. kada je uređaj deaktiviran. Na dan 56. stimulacije su nastavljene. Evaluirani su ovi parametri: broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, liječnikova (PGA) i bolesnikova (PtGA) globalna ocjena, jačina boli, aktivnost bolesti (DAS28), funkcionalna sposobnost (HAQ), serumska vrijednost CRP-a, kao i odgovor na terapiju prema EULAR-ovim kriterijima.

Rezultati. U oba je bolesnika od probirne vizite do dana 42. nastupilo poboljšanje u vrijednostima DAS28 (7,00 i 6,22 prema 4,03 i 2,13), PGA (70 i 53 prema 27 i 16), PtGA (48 i 43 prema 15 i 14), broja bolnih zglobova (26 i 28 prema 4 i 0) i broja otečenih zglobova (24 i 14 prema 8 i 2), jačine boli (72 i 87 prema 21 i 7), vrijednosti HAQ-a (2,25 i 2,25 prema 1,5 i 1,375) te razine CRP-a (23,8 i 5,58 prema 13 i 4,61). Nakon isključenja uređaja došlo je do pogoršanja DAS28 i VAS-a boli u oba pacijenta.

Zaključak. Vagalna neuralna stimulacija u liječenju bolesnika s aktivnim RA i nedostatnim odgovorom na terapiju metotreksatom učinkovita je u smanjenju kliničkih simptoma i pokazatelja upale. Naši su rezultati u skladu s rezultatima dobivenim i u drugim centrima. Potrebna su istraživanja na većem broju ispitanika da bi se bolje ocijenio učinak ovoga novog pristupa liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatoidni artritis – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Stimulacija vagusa – metode; Indeks težine bolesti; C-reaktivni protein – analiza; Ishod liječenja; Pilot-istraživanja

ABSTRACT

Objective. Electrical stimulation of the vagus has proven effective in various inflammatory conditions in animal models. The aim of this study is to show the effect of vagal nerve neurostimulation on clinical and laboratory parameters in two patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to methotrexate.

Patients and methods. The research was conducted as part of an international pilot study. Patients were implanted with the Cyberonics system for electrical stimulation of the vagus. After an initial in-clinic stimulation, the patients performed the stimulations at home for 42 days, when the device was inactivated. On day 56 the stimulations were reinitiated. The following parameters were evaluated: tender and swollen joint count, physician's (PGA) and patient's (PtGA) global score, intensity of pain, disease activity (DAS28), functional ability (HAQ), serum CRP level, and EULAR response.

Results. In the period from the screening visit to the day 42 visit, both patients experienced an improvement of DAS28 (7.00 and 6.22 vs. 4.03 and 2.13), PGA (70 and 53 vs. 27 and 16), PtGA (48 and 43 vs. 15 and 14), tender joint count (26 and 28 vs. 4 and 0), swollen joint count (24 and 14 vs. 8 and 2), intensity of pain (72 and 87 vs. 21 and 7), HAQ score (2.25 and 2.25 vs. 1.5 and 1.375), and CRP levels (23.8 and 5.58 vs. 13 and 4.61). After the device deactivation, DAS28 and VAS pain worsened in both patients.

Conclusion. Vagal neural stimulation in the treatment of patients with active RA and an inadequate response to methotrexate is effective in reducing clinical symptoms and parameters of inflammation. Our results are in accordance with the results obtained in other centers. Research on a larger number of subjects is necessary for a better evaluation of the effect of this new approach to the treatment of patients with rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: Arthritis, rheumatoid – diagnosis, physiopathology, therapy; Vagus nerve stimulation – methods; Severity of illness index; C-reactive protein – analysis; Treatment outcome; Pilot projects

Uvod

Unatoč brojnim mogućnostima liječenja bolesnika s reumatoidnim artritismom, koje uključuju i nove lijekove kao što su tzv. biološki lijekovi (npr. inhibitori čimbenika tumorske nekroze-alfa – TNF- α ili inhibitori interleukina 6) u nekih bolesnika nije moguća odgovarajuća kontrola bolesti pa postoji potreba za razvojem i primjenom novih metoda (1). Vagalni živac posreduje u „upalnom refleksu”, mehanizmu kojim središnji živčani sustav (SŽS) regulira stečenu i prirodenu imunost (2). Eferentna grana ovog refleksa, tzv. kolinergički protuupalni put (engl. *cholinergic anti-inflammatory pathway* – CAP), djeluje inhibitorno smanjujući otpuštanje medijatora upale. Refleks djeluje kao fiziološki regulator upale odgovarajući na ozljede, patogene i druge izvanjske prijetnje s odgovarajućim stupnjem aktivacije imunostnog sustava (3). Stimulacija CAP-a, isporučena električnim VNS-om (engl. *vagus nerve stimulation*, vagalna neuralna stimulacija) pokazala se učinkovitom u raznim modelima akutnih i kroničnih upalnih bolesti, uključujući akutne ozljede pluća, gušterače, infarkt miokarda, ishemijsko-reperfuzijske ozljede, akutni peritonitis i hemoragični šok, što upućuje na moguću korist te metode i u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima (4, 5). Opravdanje za liječenje reumatoidnog artritisa izravnom stimulacijom vagalnog živca podupiru istraživanja provedena na glodavcima s artritismom potaknutim kolagenom (engl. *collagen induced arthritis* – CIA) (6). Te su studije pokazale da VNS može smanjiti migraciju upalnih stanica na mjesto upale, što je biološki učinak, važan i u suzbijanju upale u zglobovima zahvaćenima reumatoidnim artritismom.

Cilj je ovog istraživanja prikazati učinak neurostimulacije vagalnog živca na kliničke i laboratorijske pokazatelje aktivnosti bolesti u dva bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom (RA) i nedostatnim odgovorom na metotretksat, što je provedeno u sklopu prve takve studije u svijetu na ljudima, odnosno bolesnicima.

Ispitanici i metode

Za stimulaciju živca vagusa upotrijebljen je terapijski sustav Cyberonics VNS, koji se sastoji od implantiranoga VNS-terapijskoga generatora, vodiča i vanjskoga programskog sustava (za promjenu postavki stimulacije). Baterijski pulsni generator daje električne signale vagalnom živcu, a smješten je u hermetički zatvorenom titanskom kućištu. Električni signali prenose se iz pulsnooga generatora na nervus vagus putem vodiča, koji zajedno s pulsним generatorom čini implantabilni dio VNS-terapijskog sustava. Vanjski sustav za programiranje uključuje palicu za programiranje, programsku potporu i kompatibilno računalo. Programska potpora (tzv. softver) omogućuje liječniku da postavljanjem programske palice iznad pulsnooga generatora očitava i mijenja postavke uređaja (slika 1.). Sustav Cyberonics VNS odobren je za medicinski refraktorne epilepsije u Europi od 1994., a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) od 1997. U SAD-u sadašnje odobrene indikacije za uređaj uključuju epilepsiju i depresiju s neadekvatnim odgovorom na četiri ili više lijekova za liječenje depresije. Uporaba uređaja kontraindicirana je u pacijenata kojima je učinjena jednostrana ili obostrana cervikalna vagotomija. Za bolesnike s ugrađenim VNS-sustavom kontraindicirano je provo-



SLIKA 1. Vanjski dio terapijskog sustava VNS
FIGURE 1. External part of the VNS therapeutic system

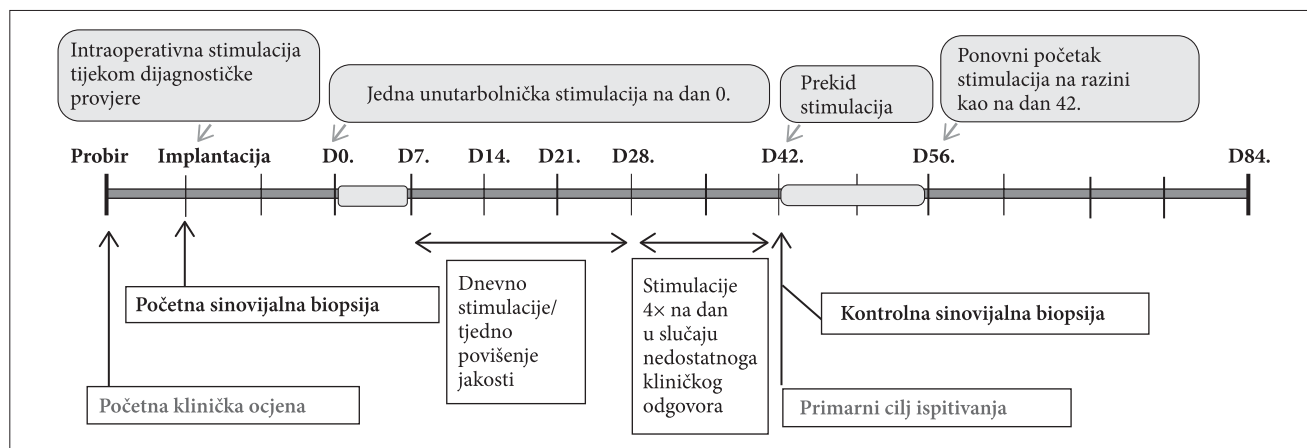
đenje dijatermije (kratkovalne, mikrovalne) i terapijskog ultrazvuka. Postoje određena ograničenja za vrste magnetske rezonancije koje se mogu primijeniti u bolesnika s Cyberonics VNS-implantatom u smislu da se postupci koji sadržavaju radiofrekventnu zavojnicu za cijelo tijelo ne bi trebali primjenjivati u bolesnika s ovim implantatom.

U sklopu otvorene međunarodne multicentrične studije od 8 bolesnika, dvoje bolesnika (žena – ispitanik 1 i muškarac – ispitanik 2) bilo je u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Uključeni su bolesnici s aktivnim reumatoidnim artritisom (≥ 4 bolna i 4 otečena zglobova prema zbroju 28 zglobova, CRP (C-reaktivni protein) od najmanje 7 mg/L), unatoč stabilnoj dozi metotreksata. Bolesnici koji su prekinuli terapiju TNF-antagonistima zbog pitanja sigurnosti ili tolerancije također su mogli biti uključeni u studiju. Uključni i isključni kriteriji prikazani su u tablici 1. Uz prethodno dopuštenje medicinskog monitora u studiju je uključena bolesnica sa serumskom razinom CRP-a nižom od 7 mg/L, ali uz druge izražene pokazatelje aktivnosti bolesti. Nakon bazičnoga probirnog posjeta bolesnicima je kirurškim zahvatom ugrađen sustav Cyberonics VNS za električnu stimulaciju n. vagusa (pulsni generator potkožno, u područje pektoralne regije, a vodič do anterolateralne regije vrata kuda prolazi n. vagus). Nakon implantacije i prije otpusta iz bolnice uređaj je postavljen u neaktivno stanje tijekom sljedećih 14 dana kako bi se bolesnik oporavio od operacije. Oboje bolesnika pristalo je na sinovijalnu biopsiju koja je učinjena tijekom implantacije uređaja. Prva je stimulacija učinjena tijekom standardne intraoperativne provjere sustava. Na dan 0. (nulti) (2 tjedna nakon implantacije) bolesnici su pozvani u Kliniku gdje je izvršena prva unutarbolnička stimulacija. Nakon kliničke procjene i uzimanja krvi za osnovnu laboratorijsku

TABLICA 1. Kriteriji uključenja u studiju i isključenja iz nje
TABLE 1. Study inclusion and exclusion criteria

Kriteriji uključenja	Kriteriji isključenja
Reumatoidni artritis u trajanju od najmanje šest mjeseci prema definiciji ACR/EULAR-ovih kriterija iz 2010.	Povijest unilateralne ili bilateralne vagotomije
Muškarci ili žene, dob 18 – 75 godina	Epizode ponavljane vazovagalne sinkope
Funkcionalni stadij I, II ili III prema revidiranim kriterijima ACR-a iz 1991.	Apneja u spavanju
Aktivna bolest – najmanje 4 bolna i otečena zglobova; CRP > 7 mg/L, unatoč najmanje 3 mjeseca uzimanja metotreksata oralno u dozi do 25 mg na tjedan	Povijest poremećaja srčanog ritma ili abnormalnosti AV provođenja
Prethodni TNF-antagonisti dopušteni, ali neuspjeh zbog sigurnosti, podnošljivosti, odnosno problema pristupa, a ne zbog nedostatka učinkovitosti	Znatne disfunkcije ždrijela ili problemi s gutanjem
	Klinički znatno oštećenje glasnica ili promuklost
	Ugrađeni električki aktivni medicinski uređaji (npr. srčani elektrostimulator – <i>pacemaker</i>)
	Nekontrolirana astma ili KOPB, ili druge bolesti koje uzrokuju klinički znatnu dispneju u vrijeme pregleda
	Intraartikularni ili parenteralni kortikosteroidi u 3 mjeseca nakon uključenja
	Aktivni peptički ulkus

analizu i analizu serumskih biomarkera bolesnici su primili jednu stimulaciju u trajanju od 60 sekunda (s), frekvencije 10 Hz, trajanja impulsa od 250 mikrosekunda, a izlazne struje u jačini koja je utvrđena kao maksimalno podnošljiva, između najmanje 0,25 mA do najviše 2,0 mA. Kontrolne vizite u Klinici provedene su na dane 1. i 4. radi procjene serumskih biomarkera, a na dan 7. bolesnici su dobili još jednu stimulaciju u trajanju od 60 sekunda i bili su poučeni o uporabi magneta za aktivaciju uređaja kako bi nakon toga mogli sami provoditi elektrostimulaciju kod kuće, jedanput na dan. Prilikom toga i idućeg posjeta nastojala se povećati isporučena izlazna struja na maksimalno tolerantnu razinu. Kod ispitanika 1 uspostavljena je jačina izlazne struje od 0,75 mA, a kod ispitanika 2 od 1,00 mA. Ispitanici su dolazili u Kliniku na dan 14., 21. i 28. radi praćenja, a prilikom svakog posjeta evaluirani su broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova globalna ocjena (engl. *physician's global assessment* – PGA), bolesnikova globalna ocjena (engl. *patient's glo-*



SLIKA 2. Dijagram tijeka istraživanja

FIGURE 2. Study flowchart

bal assessment – PtGA) i jačina boli (sve troje mjereno na horizontalnoj vizualno-analognj skali – VAS). Osim toga mjerena je i aktivnost bolesti primjenom složenog indeksa *Disease activity score 28 – DAS28*, koji se temelji na broju bolnih i otečenih zglobova (28 zglobova: ramena, laktovi, ručni zglobovi, metakarpofalangealni zglobovi, proksimalni interfalangealni zglobovi, koljena; obostrano), globalne bolesnikove ocjene i razine serumskog CRP-a (7), funkcija, primjenom strukturiranog upitnika *Health assessment questionnaire – HAQ* (8), dok je kao laboratorijski parametar akutne upale mjereno serumski C-reaktivni protein – CRP. Kao mjera odgovora na terapiju primijenjeni su kriteriji prema EULAR-u (*The European League Against Rheumatism*) (9). Razina biomarkera, uključujući razinu serumskih citokina, oslobađanje TNF- α (čimbenika tumorske nekroze) inducirano bakterijskim lipopolisaharidima te *Fluorescence-Activated Cell Sorter – FACS* cirkulirajućih staničnih markera također su provedeni u nekoliko vremenskih točaka. Budući da do trenutka pisanja ovog rada nisu pristigli rezultati navedenih pretraga, kao ni procjena ekspresije citokina i citokinskih gena na sinovijalnoj ovojnici koljena, prikazujemo rezultate koji se odnose na kliničku ocjenu stanja bolesnika i kretanje osnovnih laboratorijskih pokazatelja aktivnosti bolesti. Odgovor prema EULAR-ovim kriterijima evaluiran je na dan 28. Budući da je oboje ispitanika postiglo umjeren ili dobar klinički odgovor prema EULAR-ovim kriterijima, broj dnevnih stimulacija nije povećavan. Tretman je nastavljen do evaluacije na dan 42., što je bio primarni cilj studije. Na dan 42. uređaj je deaktiviran na 14 dana. Također, na dan 42. ponovo je učinjena sinovijalna biopsija koljena u ispitanika 1, dok ispitanik 2 nije pristao na navedeni zahvat. Nakon perioda deaktivacije u trajanju od 2 tjedna, na dan 56., nakon kliničke procjene i vađenja krvi za određivanje razine biomarkera, uređaj je ponovo aktiviran i stimulacije su nastavljene s

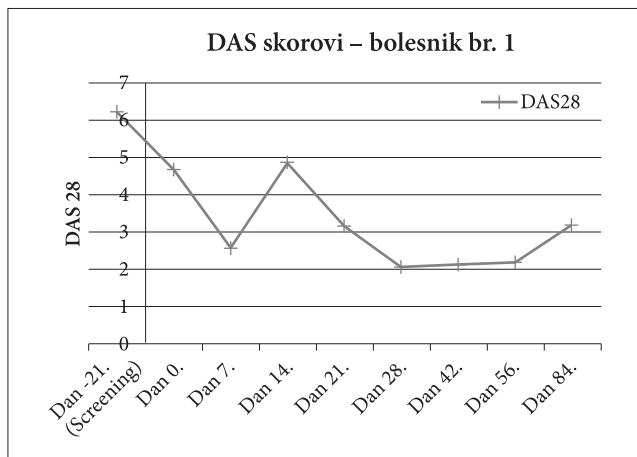
postavkama koje je bolesnik imao na dan 42. te održavane do dana 84. studije. Shema protokola istraživanja prikazana je na slici 2.

Rezultati

U oboje naših bolesnika od probirne je vizite do dana 42. stimulacija n. vagusa rezultirala pozitivnim učinkom glede ovih parametara: DAS28 (7,00 i 6,22 prema 4,03 i 2,13) (slike 3. i 4.), kao i PGA (70 i 53 prema 27 i 16), PtGA (48 i 43 prema 15 i 14), broja bolnih (26 i 28 prema 4 i 0) i broja otečenih zglobova (24 i 14 prema 8 i 2), jačine boli (72 i 87 prema 21 i 7) (slike 7. i 8.), vrijednosti HAQ-a (2,25 i 2,25 prema 1,5 i 1,375) te razine CRP-a (23,8 i 5,58 prema 13 i 4,61) (slike 5. i 6.). 14 dana nakon inaktivacije uređaja, na dan 56., u oboje ispitanika došlo je do pogoršanja razine CRP-a (13–16,3; 4,61–5,33) (slike 5. i 6.), DAS28 (4,03–5,04; 2,13–2,18) (slike 3. i 4.) i VAS-a boli (21–73; 7–19) (slike 7. i 8.). Nakon ponovnog uključivanja uređaja i nastavka stimulacije, na dan 84., u ispitanika 2 došlo je do pada vrijednosti DAS28 (5,04–4,58) (slika 4.) i VAS-a boli (73–28) (slika 8.), dok je u ispitanika 1 nastavljen rast vrijednosti DAS28 (2,18–3,19) (slika 3.) i VAS-a boli (19–29) (slika 7.). Rezultati svih promatranih parametara za oboje ispitanika prikazani su u tablicama 2. i 3.

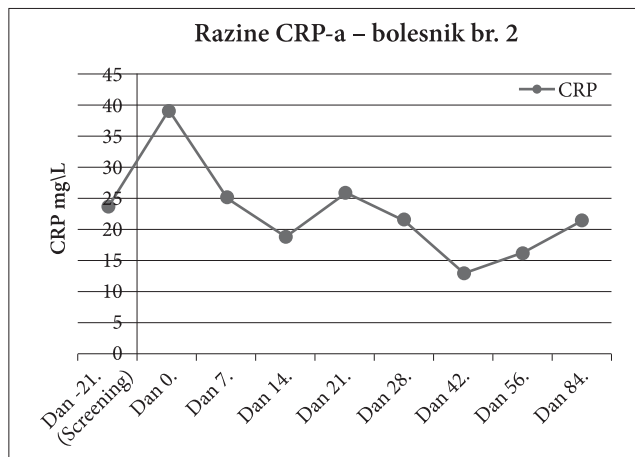
Rasprava

Optimalna skrb za bolesnika s reumatoidnim artritisom sastoji se od integriranog pristupa koji uključuje niz farmakoloških i nefarmakoloških metoda liječenja, a žarište je na ranom otkrivanju i liječenju prema načelu *treat-to-target – T2T* (liječenje prema cilju) radi postizanja remisije (10–12). Farmakološka terapija bolesnika s reumatoidnim artritisom obuhvaća više razreda lijekova, uključujući nesteroidne antireumatičke – NSAR, lijekove koji mijenjaju tijek bolesti (*Dis-*



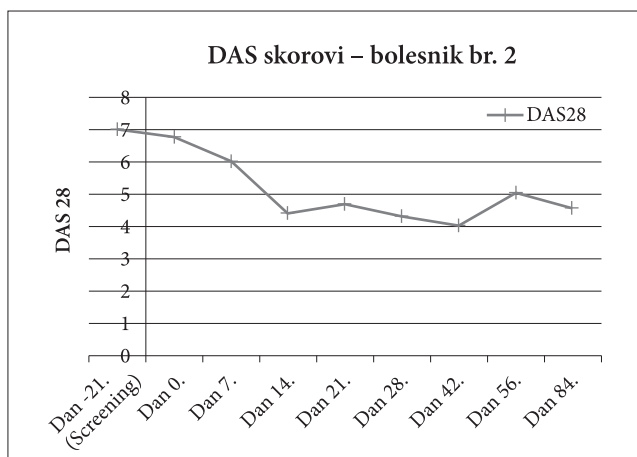
SLIKA 3. Vrijednosti DAS28 tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 1

FIGURE 3. DAS28 scores throughout 84 study days – subject No. 1



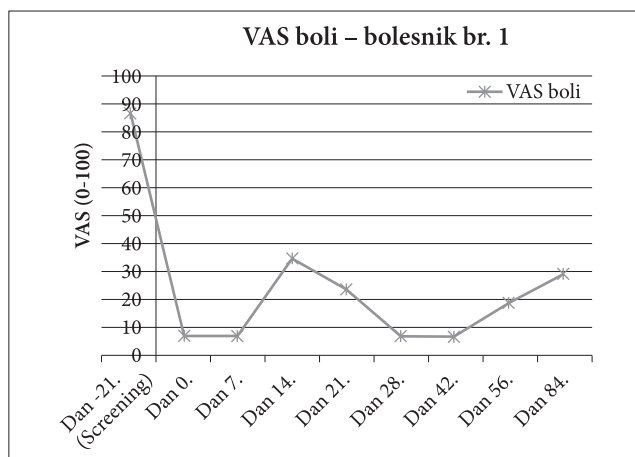
SLIKA 6. Razine CRP-a u serumu tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 2

FIGURE 6. Serum CRP levels throughout 84 study days – subject No. 2



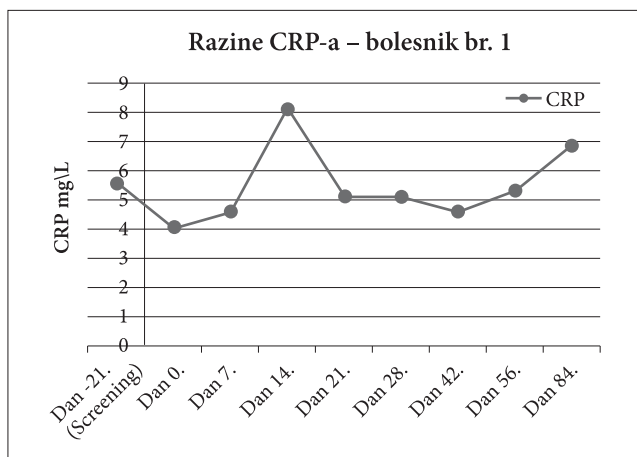
SLIKA 4. Vrijednosti DAS28 tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 2

FIGURE 4. DAS28 scores throughout 84 study days – subject No. 2



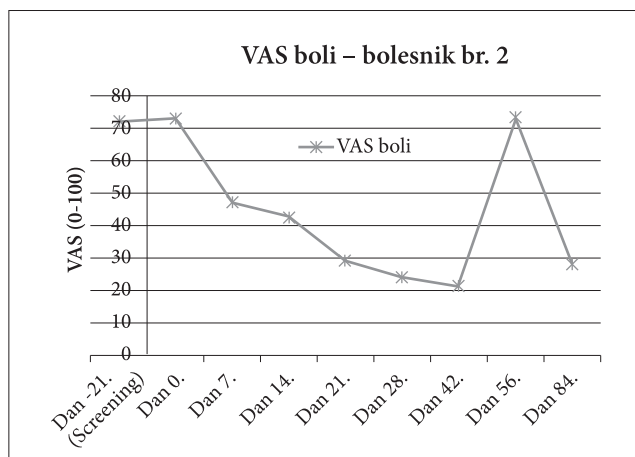
SLIKA 7. Jačina boli (na vizualno-analognj ljestvici) tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 1

FIGURE 7. Pain intensity (on visual analogue scale) throughout 84 study days – subject No. 1



SLIKA 5. Razine CRP-a u serumu tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 1

FIGURE 5. Serum CRP levels throughout 84 study days – subject No. 1



SLIKA 8. Jačina boli (na vizualno-analognj ljestvici) tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 2

FIGURE 8. Pain intensity (on visual analogue scale) throughout 84 study days – subject No. 2

TABLICA 2. Vrijednosti promatranih parametara tijekom prva 84 dana studije – bolesnik br. 1

TABLE 2. Parameters of interest throughout first 84 study days – subject No. 1

	Dan -21. (probir)	Dan -14. (implantacija)	Dan 0.	Dan 1.	Dan 4.	Dan 7.	Dan 14.	Dan 21.	Dan 28.	Dan 42.	Dan 56.	Dan 84.
PGA	53	53	40	35	35	10	32	11	7	16	12	22
PtGA	43	43	10	9	36	7	45	10	5	14	13	29
TJC	28	28	13			0	8	1	0	0	0	1
SJC	14	14	12			11	10	9	2	2	2	4
VAS boli	87		7	7	17	7	35	24	7	7	19	29
CRP	5,58		4,1			4,6	8,12	5,15	5,13	4,61	5,33	6,87
DAS28	6,22		4,67			2,57	4,85	3,15	2,07	2,13	2,18	3,19
HAQ	2,25		1,5			1,25	1,625	1,75	1	1,375	1,125	1,625
EuroQol			90			92				90	92	26

Legenda: PGA – physician's global assessment (liječnikova globalna ocjena), PtGA – patient's global assessment (bolesnikova globalna ocjena), TJC – tender joint count (broj bolnih zglobova), SJC – swollen joint count (broj otečenih zglobova), VAS boli – vizualno-analogni skala boli, CRP – C-reaktivni protein, DAS28 – Disease activity score 28, HAQ – Health assessment questionnaire, EuroQol – European quality of life questionnaire

TABLICA 3. Vrijednosti promatranih parametara tijekom prva 84 dana studije – bolesnik br. 2

TABLE 2. Parameters of interest throughout first 84 study days – subject No. 2

	Dan -21. (probir)	Dan -14. (implantacija)	Dan 0.	Dan 1.	Dan 4.	Dan 7.	Dan 14.	Dan 21.	Dan 28.	Dan 42.	Dan 56.	Dan 84.
PGA	70	85	55	56	51	59	33	20	25	27	38	32
PtGA	48	67	66	60	39	47	32	16	15	15	61	23
TJC	26		16			13	3	6	4	4	4	5
SJC	24		22			19	12	12	11	8	15	11
VAS boli	72	100	73	77	51	47	43	29	24	21	73	28
CRP	23,8		39,2			25,2	18,9	25,9	21,5	13	16,3	21,4
DAS28	7		6,77			6,03	4,41	4,7	4,33	4,03	5,04	4,58
HAQ	2,25		2,375			2	1,25	1,25	1,75	1,5	1,75	1,875
EuroQol			50			50				35	35	60

Legenda: PGA – physician's global assessment (liječnikova globalna ocjena), PtGA – patient's global assessment (bolesnikova globalna ocjena), TJC – tender joint count (broj bolnih zglobova), SJC – swollen joint count (broj otečenih zglobova), VAS boli – vizualno-analogni skala boli, CRP – C-reaktivni protein, DAS28 – Disease activity score 28, HAQ – Health assessment questionnaire, EuroQol – European quality of life questionnaire

ase-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), imunosupresive, glukokortikoide i tzv. biološke lijekove. Primjena tih lijekova povezana je s mogućnošću pojave različitih nuspojava, od kojih neke mogu biti teške i nalažu prekid terapije (13–15). Osim toga u nekih se bolesnika s reumatoidnim artritisom unatoč primjeni različitih lijekova ne može postići kontrola bolesti. Stoga je logično istražiti nove mogućnosti liječenja tih bolesnika, što je provedeno u ovom pilot-ispitivanju.

S obzirom na rezultate evaluiranih parametara u naših dvoje bolesnika, ispitanik 2 pokazao je dobar, a ispitanik 1 umjeren terapijski odgovor prema EULAR-ovim kriterijima. Nakon isključenja uređaja došlo je do pogoršanja DAS28 i VAS-a boli u oboje bolesnika, da bi se nakon ponovnog uključivanja pogoršanje nastavilo u ispitanika 2, a kod ispitanika 1 došlo je do poboljšanja

u navedenim parametrima na dan 84. Naši su rezultati u skladu s onima sveukupnima u sklopu ove studije (16, 17). Sam postupak implantacije elektrostimulatora u oboje je bolesnika protekao bez većih komplikacija te su stimulacije dobro podnijeli. Kod ispitanika 1 zabilježena je povremena pojava glavobolje u frontalnoj regiji koja je spontano regresirala i nije nalažala daljnju kliničku obradu. Također, ispitanik 1 prijavljivao je povremeno „peckanje u području ožiljka”, što ubrajamo u nuspojave povezane sa samim postupkom implantacije uređaja. Inače, tijekom razdoblja obuhvaćenog ovim analizama, u cjelokupnom uzorku pacijenata uključenih u studiju, nije bilo teških nuspojava, kao ni štetnih događaja, odustajanja ili smrtnih slučajeva, a ukupno je prijavljena 21 nuspojava u 7 bolesnika i sve su bile blage ili umjerene težine. Nije bilo ni neželjenih pojava vezanih uz sam uređaj, dok su se nuspojave

povezane s postupkom implantacije dogodile u 3 bolesnika, i to najčešće tegobe opisane kao „suho grlo”, „promuklost”, „dispneja”, „tupost kože na vratu ispod čeljusti”. Kod naših bolesnika nisu zabilježeni poremećaji ritma ni rada srca. Unatoč dovoljno razjašnjenju kronotropnoj i dromotropnoj vagalnoj aktivnosti učinak stimulacije živaca na rad srca ostaje kontroverzan (18). U studijama centralne epilepsije i depresije nije pokazan jasan učinak na bazalnu brzinu otkucaja srca ili na razvoj bradiaritmija. Aritmije su rijetke, međutim, zabilježena je pojava simptomatskih bradiaritmija s kasnim početkom, kao i fibrilacije atrijske (19). Većina klinički značajnih smetnja ritma obično se javlja tijekom intraoperativnoga dijagnostičkog testiranja uređaja, odmah nakon što se on ugradi. Prolazna intraoperativna bradikardija i asistolija zabilježene su u 0,1 do 0,2% slučajeva (20). Smatra se da je ovaj fenomen precipitiran traumom u vrijeme izolacije i postavljanja vodiča, kao i učinkom opće anestezije. Upravo zbog toga kriteriji isključenja prema protokolu jesu bolesnici s bolestima provodnog sustava srca. Infekcije nakon implantacije u cijelom su uzorku studije zabilježene u 3 – 6% ispitanika (21). Uz profilaktičko perioperativno davanje antibiotika mogu se očekivati i stope u nižem rasponu od zabilježenih vrijednosti. Bolesnici mogu tražiti eksplantaciju u bilo koje vrijeme nakon toga. Eksplantacija može biti potrebna zbog infekcije, oštećenja ili kvara uređaja. Zbog vlaknaste inkapsulacije koja se obično javlja s vremenom, odstranjivanje elektrostimulatora povezano je s višim stopama oštećenja vagalnog živca nego implantacija. Literatura opisuje mnogo mogućih tehnika za eksplantaciju tih uređaja koje, međutim, mogu biti povezane s oštećenjem živaca i parezom glasnica (22). Učinak stimulacije n. vagusa na simptome i znakove bolesti te laboratorijske parametre u reumatoidnom artritisu nije do kraja istražen i to je predmet ovog istraživanja. Poznato je da je razumijevanje CAP-a počelo proučavanjem Tracyja i suradnika prije desetak godina. Oni su pokazali da se produkcija sistemskog, hepatičkog i spleničkog TNF- α , kao i klinički znakovi endotoksičnog šoka, pogoršavaju u štakora nakon vagotomije, a smanjuju nakon električne stimulacije cervikalnog dijela vagalnog živca (3, 23). Sve je veći broj dokaza da se i CAP može iskoristiti za smirivanje patološke upale, a na temelju *in vitro* pokusa zaključeno je da su ti učinci najveća posljedica direktnog djelovanja acetilkolina na specifične receptore na makrofagima (24). Neuron i imunostanice djeluju zajedno posredujući u upalnom refleksu. Naime, zbog upale na periferiji signali putuju aferentnim vlaknima n. vagusa do vagalnih jezgara u moždanom deblu, što povratno uzrokuje povećanu eferentnu vagalnu aktivnost. Eferentna vlakna n. vagusa tvore sinapsu na celijačnom gangliju i signali se dalje prenose putem spleničkog živca na T-stanice u slezeni,

koje zatim smanjuju oslobađanje medijatora upale iz makrofaga. Na taj način upalni refleks regulira fiziološki prikladnu razinu odgovora na upale, infekcije ili oštećenja tkiva, što je ujedno i osnova djelovanja neuralne električne stimulacije vagalnog živca. Pozitivna strana primjene stimulacije kolinergičkoga protuupalnog puta pomoću VNS-a jest da vrlo kratka epizoda elektrostimulacije rezultira produljenim biološkim učinkom. To su primijetili Huston i sur., koji su na animalnome modelu (štakor) s endotoksemijom isporučili jedan električni podražaj n. vagusa u trajanju od 30 sekunda i potom zabilježili smanjenu proizvodnju TNF- α u serumu i do 48 sati nakon toga. I u humanim *in vitro* pokusima na staničnim kulturama kratka stimulacija od nekoliko sekunda do nekoliko minuta proizvela je protuupalni učinak u trajanju od najmanje 24 sata (25). Ovaj produženi biološki učinak može smanjiti nuspojave.

Zaključno, u naših dvoje ispitanika s aktivnim reumatoidnim artritisom i nedostatnim odgovorom na terapiju metotreksatom neuralna stimulacija n. vagusa u liječenju bolesnika pokazala se učinkovitom u smanjenju kliničkih simptoma i pokazatelja upale. Prekid stimulacije bio je povezan s pojačanjem, a ponovno uključivanje sa smanjenjem aktivnosti bolesti. Naši su rezultati u skladu sa sveukupnim rezultatima prve takve studije u svijetu, dok će studija s većim brojem ispitanika omogućiti bolji uvid u vrijednost ovog oblika liječenja.

Zahvala

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Krešimiru Rotimu i njegovim suradnicima na ugradnji uređaja za električnu stimulaciju, kao i prof. dr. sc. Aljoši Matejčiću na kirurškom izuzimanju sinovijalnog tkiva iz koljena.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA:

Simeon Grazio i Ines Doko sudjelovali su u ispitivanju sponzoriranom od tvrtke SetPoint.

Ralph Zitnik zaposlenik je Set Pointa, tvrtke koja je sponzor ovog istraživanja.

Frane Grubišić nije u sukobu interesa u vezi s ovim radom.

LITERATURA

1. Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev.* 2011;10(11):707–13.
2. Andersson U, Tracey K. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:313–35.
3. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):418–28.
4. Su X, Matthey MA, Malik AB i sur. Requisite role of the cholinergic α 7 nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury. *J Immunol.* 2010;184(1):401–10.

5. Zitnik RJ. Treatment of chronic inflammatory diseases with implantable medical devices. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 (Suppl 1): S30–4.
6. Levine YA, Koopman FA, Faltys M i sur. Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis. *PLoS One*. 2014 Aug 11; 9(8):e104530. doi: 10.1371/journal.pone.0104530. eCollection 2014.
7. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8.
8. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983;26:1346–53.
9. Fransen J, van Riel PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S93–9.
10. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7.
11. Verstappen SM, Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW i sur. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:38–43.
12. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226–35.
13. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289–94.
14. Babić-Naglić D, Anić B, Čikes N i sur. The proposal of the Croatian Society for Rheumatology for the treatment of adult rheumatoid arthritis patients with biologics, 2013. *Reumatizam*. 2013;60(1):47–51. [in Croatian]
15. Bulatović Čalasan M, van den Bosch OF, Creemers MC i sur. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R217.
16. Koopman F, Miljko S, Grazio S i sur. First-in-human study of vagus nerve stimulation for rheumatoid arthritis: clinical and biomarker results through day 84. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl3):245.
17. Koopman FA, Miljko S, Grazio S i sur. Pilot study of stimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway with an implantable vagus nerve stimulation device in patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, 9. – 14. studenoga 2012, Abstract supplement *Arthritis Rheum* 2012:S195.
18. Zhang Y, Mazgalev T. Arrhythmias and vagal nerve stimulation. *Heart Fail Rev*. 2011;16(2):147–61.
19. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M i sur. Late onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2009;50 (4):928–32.
20. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: A rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*. 1999;40(10):1452–4.
21. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol*. 2001;18(5):415–8.
22. Ortler M, Unterhofer C, Dobesberger J, Haberlandt E, Trinka E. Complete removal of vagus nerve stimulator generator and electrodes. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(2):191–4.
23. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M i sur. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–62.
24. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol*. 2016 Apr 5. doi: 10.1113/JP271539.
25. Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M i sur. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2762–8.