

## Hepatológia

### A nem alkoholos steatohepatitis kezelése [Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH)]

Oscini AM, Sanyal AJ. ([AJ Sanyal] Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: arun.sanyal@vcuhealth.org): *Liver Int.* 2017; 37(Suppl 1): 97–103.

A szerzők áttekintést adnak a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) terápiájának jelen állásáról. Az *életmódváltozás* (a diéta és a fizikai aktivitás) fontosságát hangsúlyozzák, de nem részletezik. Annyit emlegetnek ki, hogy a NASH terápiájában a *10%-os testsúlycsökkenés* lényeges lenne, de ezt elérni még jól együttműködő beteg esetén is nehéz. Ezért a *farmakológiai kezelésmódok* is jelentősek lehetnek a kórképben.

#### *Peroxiszómaproliférátor-aktivátor receptor (PPAR-) agonisták*

PPAR-receptorok a májban, a zsírszövetben, a szív- és vázizomban és a vesében is kifejeződnek. Számos anyagcsere-folyamat szabályoznak, mint béta-oxidáció, lipidtranszport vagy glükoneogenezis. Három típusuk ismert: PPAR- $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  és  $\gamma$ .

A PPAR- $\alpha$ -agonisták között a *fibrátok* jól ismertek a hypertriglyceridaemia kezelésében, NASH-ban nem bizonyított a hatékonyságuk. Az *elafibranor* kettős  $\alpha/\delta$  agonista javította az inzulinérzékenységet és a lipidprofil, valamint mérsékelte a fibrosist NASH-ban.

A PPAR- $\gamma$ -agonisták (thiazolidindionok, glitazonok) mint inzulinérzékenyítőek elterjedten használtak diabetesben. A PIVENS tanulmány keretében a placebóval és az E-vitaminnal összehasonlítva a pioglitazon NASH-ban a placebóhoz képest mérsékelte a steatosist és a lobularis gyulladást, de nem befolyásolta a fibrosist. Mellékhatása a súlynövekedés volt. (Korábban a készítménnyel kapcsolatban a pangásos szívelégtelenség fellángolásának kockázatát is közölték.) Mindez korlátozza a pioglitazonnak a NASH terápiájában való alkalmazását.

#### *Farnesoid X-receptor (FXR-) agonista: obetiksav*

Az FXR intracelluláris epesavreceptor, az epesavszintézis negatív szabályozója. Aktiválása csökkenti a hepatikus glükoneogenezist,

és a lipogenezist és a steatosist. Az *obetiksav* szintetikus epesav-derivátum FXR-agonista, NASH-betegben hisztológiai javuláshoz és a fibrosis regressziójához vezetett. Mellékhatása a pruritus és a lipidprofil romlása volt.

#### *Lipidanyagcsere befolyásoló szerek*

A *statinok* mérsékelt dózisban biztonságosan adhatók májbetegségben is. Egy 1201 európai NASH-beteggel folytatott tanulmány szerint a statin mérsékelte a steatosist és a fibrosist. Kisebb prospektív vizsgálatban a 12 hónapos napi 10 mg *rosuvastatin* javította a NASH-t. Metaanalízis szerint a statin csökkentette a hepatocellularis carcinoma kockázatát.

A *sztearoil-KoA-deszaturáz* (SCD) enzim gátlása csökkenti a telítetlen zsírsav (például olajsav) szintézisét. Az *aramchol* SCD-1-inhibitor (kólsav-arachidonsav konjugátum) kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban csökkentette a máj zsírtartalmát.

#### *Inkretinalapú terápiák*

A *glükagonoszerű peptid (GLP-1)* stimulálja a pancreas-béta-sejteket, növeli az inzulin bioszintézisét, késlelteti a gyomorürülést, csökkenti az étvágyat, gátolja a glükagon felszabadulását az alfa-sejtekből, növeli az inzulinérzékenységet. A *GLP-1-receptor-agonista liraglutid* diabetesben elfogadott, de NASH-ban is igazolták kedvező hatását. – A *dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)* a GLP-1 hormont lebontó enzim. A DDP-4-gátló *sitagliptin* megnöveli a GLP-1 hatástartamát, hatékonysága nem bizonyított NAFLD-ben.

#### *Gyulladás, apoptózis, oxidatív stressz*

Az *E-vitamin*, mint antioxidáns, kedvező hatásának bizonyult placebóval szemben a PIVENS tanulmányban: mérsékelte a steatohepatist, de nem változott a fibrosis. Diabeteses betegekben (FLINT study) javította a hisztológiai képet. Mellékhatásként nagyobb dózisban hosszú távon az általános (all-cause) mortalitás, a haemorrhagiás stroke és a prosztatárak kockázatának a megnövekedése vetődött fel, de ez még nem egyértelműen bizonyított.

A *caspase-t* (és az *apoptózist*) gátló *emricasan* II-es fázis vizsgálata folyamatban van.

A *pentoxifillin* metilxantinszármazék, foszfodiészteráz- és tumornekrózis-faktor- $\alpha$ -gátló, antioxidáns hatású: egy évig napi 3  $\times$  400 mg dózisban adva csökkentette a NASH-aktivitást az esetek 38,5%-ában (vs. placebo 13,8%), a fibrosisgátlás (35% vs. 15%) azonban nem érte el a statisztikai szignifikanciát.

A *kemokineket gátló CCR2/CCR5* antagonisták *cenicriviroc* hatását NASH-betegekben jelenleg értékelik a CENTAUR nevű II-es fázis vizsgálatban.

A *bél baktériumflórájának megváltoztatása* Az endotoxaemia és a bakteriális transzlokáció csökkentése NASH-ban a gyulladást mérsékléséhez vezethet. Az ilyen céllal adott, *IgG-vel dúsított bovin colostrum (IMM-124)* javította az inzulinérzékenységet, a glykaemiás kontrollt és a lipidprofil. A *solithromycin* nevű makrolid antibiotikummal fázis II-es vizsgálat van folyamatban.

#### *Antifibroticus terápia*

A kollagéneképzésben szereplő *lizil-oxidáz-szerű-2* enzim elleni monoklonális antitesttel (*sintuzumab*) cirrhotikus és nem cirrhotikus NASH-betegekben több éven át folytatott multicentrikus vizsgálat negatív eredményt az idei EASL-kongresszuson ismertették (Ref.). A *galectin-3* a fibrogenézisben szerepet játszó protein, a *galectin-3* elleni antitesttel (GR-MD-02) NASH fibrosis/cirrhotisban fázis II-es vizsgálatok vannak folyamatban.

*Összefoglalva:* Az életmód-változtatással kombinált farmakoterápia, a kifejlesztés alatt álló új gyógyszerek a jövőben feltehetően előrelépést hoznak a NASH eddig még meg nem oldott kezelésében.

Pár Alajos dr.

## A megelőzés kérdései

**Dóziscsökkentés és a dózis-hatás összefüggés hiánya influenzavaccina alkalmazásával felnőtt és idősebb betegekben – randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat (Dose sparing and the lack of a dose-response relationship with an influenza vaccine in adult and elderly patients – a randomized, double-blind clinical trial)** Vajo Z, Balaton G, Vajo P, et al. (Dr. Zoltan Vajo, Semmelweis University, Department of Family Practice, Budapest, Magyarország; e-mail: zoltanvajo@gmail.com): *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83: 1912–1920.

Magyar szerzők tollából jelent meg Nagy-Britanniában egy, azóta már a magyar gyógyszerárakban is kapható, magyar gyártású oltóanyag részletes klinikai vizsgálatának ismertetése. A magyar oltóanyag-

kutatás *Takátsy Gyula* professzor által elkezdett hagyományait követve a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszékének munkatársai a hazai influenzaoltóanyag-kapacitás hatékonyabb felhasználása érdekében dóziskereső vizsgálatot végeztek. Ennek során felnőttek (18–60 éves), illetve időskorú (60 év feletti) személyekben tanulmányozták védőoltás után az influenza három leggyakoribb törzse elleni antitesttiter-változást, illetve az esetleges mellékhatások megjelenését az oltást követő egy hónap alatt. A szerzők saját korábbi tapasztalataikat is felhasználva (Vajó és mtsai, *Lancet* 2010; 375(9708): 49–55), összesen 256 beteg prospektív, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatát végezték el, négy különböző dózisu oltóanyaggal. A tanulmány során bebizonyosodott, hogy teljes, előlt vírus használatával, illetve alumínium-foszfat adjuváns hozzáadásával az influenza elleni vakcina az eddig használatnál kisebb vírusantigén-tartalom mellett is kellően hatékony, legalább ugyanolyan jó mellékhatásprofilal. A szerzők eredményei alapján elmondható, hogy az eddig megszokott és alkalmazott 15 µg vírushemagglutinin-tartalom helyett 6 µg vírushemagglutinin-tartalom mellett is megfelelő hatásosságú a hazai gyártású oltóanyag, és megfelel az európai EMEA és amerikai FDA szabályozásának. Ennek gazdasági és népegészségügyi jelentősége is van, mivel világszerte csaknem minden évben problémát jelent a megfelelő mennyiségű, influenza elleni oltóanyag előállítás, illetve annak költségei. A csökkentett, 6 µm vírushemagglutinin-tartalmú oltóanyagot azóta az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, valamint az Országos Közegészségügyi Intézet is megvizsgálta és engedélyezte, az a hazai forgalomban elérhető.

*Márkus Bernadett dr.*

## Tüdőgyógyászat

### A nyugalmi tüdődiffúzió befolyása a terhelési kapacitásra COPD-s betegeknel (Influence of resting lung diffusion on exercise capacity in patients with COPD)

Behnia M, Wheatley C, Avolio A, et al. (University of Central Florida School of Medicine and Division of Critical Care, Florida Hospital, Orlando, PO Box 953814, Lake Mary, FL 32795, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: doctorbehnia@gmail.com): *BMC Pulm Med.* 2017; 117: 1–9.

COPD-ben (krónikus obstruktív tüdőbetegség) a terheléskorlátozottság mechanizmusa komplex. A légzésmechanika változása az elsődleges, de számos tényező járul hozzá. Az alap-légzésfunkció lemeríti az obstrukció és a tüdő-hiperinfláció mértékét. Az egyszerűen kivitelezhető szén-monoxid-diffúziós kapacitás (DLCO) információt ad a gázcsere rendelkezésre álló légzési felszín nagyságáról, emphysemáról és prediktív a terhelhetőségre is. Meghatározásának több módszere létezik. A leggyakrabban az egy légvételes módszert használják, amikor a mérés légzésszünetben, meghatározott ideig történő légzésvisszatartás közben történik. Az intra-breath módszer szintén egyszerű, és mivel a betegnek nem kell légzésvisszatartást produkálnia, hanem folyamatosan lélegezhet, alkalmas terhelés közbeni mérésre. A residuális térfogatig terjedő kilégzéssel indul a manőver, amelyet mély belégzés, majd ismét a residuális térfogatig terjedő kilégzés követ. Emellett a módszer érzékenyebb a ventiláció- és perfúzióabnormalitásra. Jelen vizsgálat célja az volt, hogy a

nyugalmi mérése mennyiben függ össze a terhelhetőséggel.

E kérdést 37 betegen vizsgálták meg, akiknek átlagéletkora 66 év, átlag-testtömegindexe 30,4 kg/m<sup>2</sup>, átlagos dohányzási anamnézisének 35 csomagév. A GOLD súlyossági fokozat (1–4) átlaga 2,3. FEV<sub>1</sub>/FVC a kellérték 59%-a, a FEV<sub>1</sub> 56%, a forszírozott középkelégzési áramlás a kellérték 26%-a. Az egy légvételes diffúziós kapacitás 13,2 ml/min/Hgmm, 58%, a folyamatos légzéses 9,7 ml/min/Hgmm. Utóbbi és a pulmonalis vérátáramlás aránya 2,8.

Az átlagos csúcs-oxigénfogyasztás terheléskor 0,98 l/min, azaz 11,4 ml/kg/min, ami az életkornak és nemnek megfelelő kellérték 50%-a. A csúcshívfrekvencia 70%, a betegek elérték a respiratory exchange arányt, az 1,03-ot. Az inspiratorikus kapacitás a terhelés alatt csökkent, a nyugalmi légzési térfogat az inspiratorikus kapacitás 65%-a a terhelés alatt, az oxigén-pulzus-átlag 8 ml/ütésre nőtt, aztán a platót a csúcsterheléskor 9,1-nél érte el (azaz itt volt a szív verővolumenének csúcsa). A csúcs-percventiláció 73%-a a maximális akaratlagos ventilációnak.

Az összefüggéseket statisztikailag vizsgálva, a terhelhetőséggel (azaz a csúcs-oxigénfogyasztással) a legszorosabban a folyamatos légvételes diffúziós kapacitás/pulmonalis vérátáramlás arány, a folyamatos légvételes diffúziós kapacitás kellértékhez viszonyított százalékos aránya függött össze. Ezekon kívül szignifikáns volt a légzési térfogat/inspirációs kapacitás arány és a középkelégzési áramlás abszolút értéke is.

*Következtetés:* A nyugalmi légzési paraméterek közül a terhelhetőséget a folyamatos légvételes diffúziós kapacitás jobban előre jelzi, mint a klasszikus légzésfunkciós paraméterek.

*Nagy László Béla dr.*

Az Orvosi Hetilap egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.

Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948