

ZÁRÓJELENTÉS

Kutatás címe: A légúti pH szerepe az asztma gyógyszeres terápiájában

Azonosító: OTKA/NKFI K-83499

Vezető kutató: dr. habil. Horváth Gábor, Ph.D.
egyetemi docens

Kutatóintézet: Pulmonológiai Klinika, Semmelweis Egyetem
1125 Budapest, Diós árok 1/C.

A. ÖSSZEFOGLALÓ

Napjainkra az asztma gyógyszeres terápiájában elsődlegessé vált a gyógyszerek inhalációs formában történő alkalmazása. Az inhalációs β_2 -adrenerg agonista bronchodilatátorok fő támadáspontja a bronchiális simaizomzat. A légúti simaizomzatot relaxáló (hörgőtágító) hatásuknak köszönhetően mind rohamoldó, mind fenntartó szerként kiemelkedő jelentőséggel bírnak az asztma terápiájában. Az általánosan alkalmazott inhalációs gyógyszeres terápia ellenére kevés információval rendelkezünk az inhalált szerek légúti szöveti farmakokinetikájáról, illetve annak celluláris és szöveti szintű mechanizmusairól. Szintén nem tisztázott a krónikus légúti gyulladás és a krónikusan alkalmazott gyulladáscsökkentő terápia hatása az inhalációs formában alkalmazott szerek felszívódására, szöveti eloszlására és eliminációjára. **Kutatásom fő célkitűzése** az inhalációs gyógyszerek légúti felszívódását/hatásait kedvezően befolyásoló faktorok vizsgálata. Az elmúlt évek felismerése, hogy asztmában és krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) a légutak pH értéke csökken. Légúti hámsejt kultúrákon végzett előzetes *in vitro* méréseink arra utaltak, hogy a légúti "savass stressz" - sok egyéb káros hatása mellett - csökkenheti az inhalációs gyógyszerek felszívódását és így azok hatásait. **Hipotézisem szerint** a kórosan alacsony légúti pH normalizálása (alkalizálás, azaz a légúti „savass stressz” megszüntetése) javíthatja a gyógyszerfelszívódást, és ezáltal forradalmasíthatja az asztma és egyéb légúti betegségek gyógyszeres terápiáját. A légúti gyógyszerfelszívódás mérésében egy Magyarországon új technikát, a hörgőnyálkahártya véráramlásának mérését alkalmaztuk. A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika újonnan létrehozott laborjában, egy a légúti gázabszorpció tömegspektrométeres meghatározásán alapuló, európai viszonylatban is egyedülálló technikával kerültek elvégzésre. Vizsgálataink elvégzése során sikeresen megvalósítottuk kutatási projektünk fő célkitűzését és kidolgoztuk a légutak alkalinizálásának egy hatékony, egyszerű, olcsó és biztonságos módszerét. További vizsgálataink jó alapot jelenthetnek arra, hogy az alkalinizálás tényleges gyakorlati hasznát megismerhessük, az inhalált gyógyszerek felszívódásának és hatásának feltételezett fokozását egyértelműen bizonyíthassuk, és az eljárást a tüdőgyógyászati klinikai gyakorlatba bevezethessük. A kutatást akadályozó váratlan nehézségek - a kutatás fő eszközét jelentő, nagy értékű tömegspektrométer gázanalizátort meghibásodása - és az előzetesen vártaktól eltérő eredmények ellenére alternatív módot találtuk hipotézisünk vizsgálatára. Mindezek mellett sor került számos, a kutatási tervhez szorosan kapcsolódó egyéb vizsgálat elvégzésére és a felismerések publikálására. Összegezve, vizsgálati eredményeim hozzájárulhatnak olyan hatékony, új orvosi beavatkozások kifejlesztéséhez, amelyek az inhalációs hörgőtágítók hatékonyságának fokozásán keresztül javíthatják mind az asztma, mind más gyulladásos légúti betegségek gyógyszeres terápiáját.

B. EREDMÉNYEK

1./ A kutatás racionalitását megerősítő további alapvizsgálatok - a savass stressz kedvezőtlen hatásai a légutakban

A inhalációs hörgőtágítók légúti felszívódásában szerepet játszó - és az *in vivo* vizsgálatok hipotézisével teljes összhangban lévő - pH-függő abszorptív, sejtszintű mechanizmusok azonosítása és jellemzése három közleménnyel zárult. Elsőszerzős közleményem igazolta, hogy a hörgőtágítók transzportja a légúti hám és a bronchiális simaizomzatban eltérő módon zajlik, amely felismerésnek a gyakorlati jelentőségét a két mechanizmus eltérő pH és kortikoszteroid érzékenysége adja (1). Megosztott elsőszerzős közleményemben a légúti hám és a hörgőtágító felszívódás során lejátszódó válaszokat, valamint annak pH függőséget vizsgáltuk (2). A légúti hám *in vitro*

modelljén végzett vizsgálatokban rámutattunk a hörgőtágító szalbutamol felszívódásának pH függésére. A közlemények a szakterület vezető lapjaiban jelentek meg. Harmadik, az inhalációs hörgőtágítók légúti felszívódásában szerepet játszó további pH-függő sejtszintű mechanizmusokról készült elsőszerzős kéziratom bírálat alatt áll (3). Utóbbi vizsgálatokban a hörgőtágító tiotropium légúti eliminációjának pH érzékenységét, illetve az ahhoz kapcsolódó transzport apparátust igazoltuk.

2./ A kutatási infrastruktúra beüzemelése

A pályázati források rendelkezésre állásával létrehozásra került a humán légúti véráramlás nem invazív módon történő mérésére alkalmas, európai szinten egyedülálló (a világon mindösszesen három hasonló képességű) laboratórium beüzemelésére (1. ábra). A metodika teljes kiépítése, alkalmazása, valamint egyes részeredmények publikálása a szakterület vezető laboratóriumának, a University of Miami, Division of Pulmonary & Critical Care Medicine (Miami, USA) munkatársaival történő szoros tudományos együttműködésben zajlott. Az OTKA/NKFI támogatással kialakított laboratórium biztosította új tüdőgyógyászati kutatási lehetőségek bemutatására számos hazai (4-7) és nemzetközi rendezvényen (8), tudományos (9-11) és ismeretterjesztő publikációban került sor (12).



1. ábra: A légúti véráramlás nem invazív mérésére alkalmas készülék (A) és vizsgálat kivitelezése (B) a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika kutatólaboratóriumában.

3./ Személyi változások - a kutatócsoport bővítése

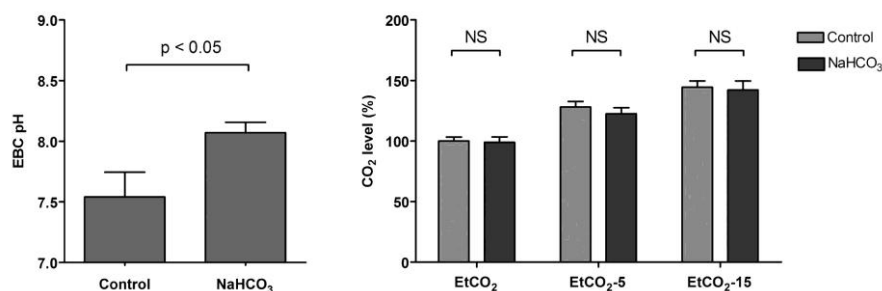
A változatlanul közreműködő senior kutatók mellett fiatal kutatók is lehetőséget kaptak a vizsgálatokba történő bekapcsolódásra. Ennek során két PhD jelölt, fiatal tüdőgyógyász rezidens (Kis A. és Tóth L.A.), valamint - diákkörös munka keretében - négy orvostanhallgató (Tóth L.A., Filip D., Goldstein H. és Amitai D.) is aktívan csatlakozott a kutatócsoporthoz. Az eredményes munkának köszönhetően a fiatal közreműködők lehetőséget kaptak a tudományos eredmények bemutatására tudományos diákköri (TDK) konferenciákon (13-16), hazai (5, 17-19) és nemzetközi szakmai rendezvényeken (20-22), valamint az eddigiekben elkészült hazai publikációkban (9, 11). A kutatási eredményekhez kapcsolódóan - témavezetésem mellett - négy orvostanhallgatói szakdolgozat és két rektori pályamunka készült a Semmelweis Egyetemen.

4./ A légúti pH *in vivo* vizsgálata

Kutatási hipotézisünk korrekt vizsgálatának alapfeltétele a légúti pH nem invazív mérése. Vizsgálatainkhoz a nemzetközi szakirodalomban széles körben ismert R-Tube (Respiratory Research, Austin, USA) nem invazív, a vizsgált személy által kilélegzett levegőt kondenzáló eszközt alkalmaztuk, amely eljárással kapcsolatban Intézetünk a korábbiakban kedvező tapasztalatokat szerzett. Megerősítő vizsgálataink során egészséges alanyoknál a nyugalmi légúti pH meghatározás az irodalmi adatoknak teljes mértékben megfelelő $7,54 \pm 0,2$ ($n=14$) eredményt adott, így nem volt okunk kétségbe vonni mérési eszközeink korrektségét és eredményeink hitelességét.

5./ A légúti pH befolyásolása

Légúti gyulladásos betegségek során a légutak pH viszonyai savassá válhatnak, mely megfigyelés miatt erőfeszítéseink elsődlegesen a légutak alkalizálására alkalmas módszerek kidolgozására irányultak. Szisztémás acidózis esetében az orvoslásban erre a nátrium bikarbonát (NaHCO_3) infúziós oldata használatos, de ismert az NaHCO_3 inhalációs alkalmazása is savak inhalációját követően (antidótum). Vizsgálatainkban egészséges alanyoknál az NaHCO_3 fűtött inhalátorból 15 percig történő alkalmazása a légúti pH-t jelentős mértékben $8,07 \pm 0,09$ szintre ($p < 0,05$) emelte (2. ábra). Az inhalált oldat jól tolerálhatónak bizonyult, minimális köhögési ingeren túl egyéb panaszt nem okozott. Tömegspektrométeres mérések alapján az inhalált NaHCO_3 lebomlása nem idézett elő kimutatható mértékű CO_2 -termelődést, mely egyébként kedvezőtlen lenne légúti betegek esetében.



2. ábra: Az inhalált NaHCO₃ hatása a kilélegzett levegő kondenzátum által mért légúti pH-ra (A) és a kilélegzett levegő CO₂ koncentrációjára (EtCO₂) nyugalmi légzést, 5 és 15 s légzés-visszatartást követően (B) (23).

Eredményeink arra utalnak, hogy a légúti alkalizálás lehetséges enyhén lúgos oldat inhalációjával, amely javíthatja a gyulladásos légúti betegségek inhalációs terápiája során alkalmazott készítmények felszívódását és farmakológiai hatásait. Eredményeinkről hazai (24) és nemzetközi tudományos absztraktok kerültek publikálásra (23, 25), közlemény elkészítése folyamatban van. Kutatási eredmények elismeréseként prezentációnk a Semmelweis Egyetem TDK Konferenciáján 1. díjban részesült, míg a vizsgálatok elméleti háttérét és az eredményeinket részletes összefoglaló angol nyelvű kézirat Rektori Pályamunkaként 1. díjat nyert el.

6./ A légutak véráramlásának nem invazív vizsgálata

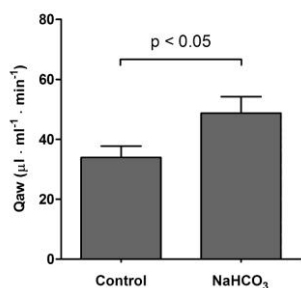
A légúti véráramlás vizsgálata kritikus jelentőséggel bírt kutatási tervem megvalósításában, hiszen ez a módszer lehetővé teszi az inhalációs hörgőtágítók hatásainak mérését (vazodilatáció) akár egészséges személyeknél is. Így indirekt módon - a véráramra gyakorolt hatás mérésével - tájékozódhatunk a légúti gyógyszerfelszívódásról. A légúti véráramlás *in vivo* mérésére alkalmas készülék 1995-ös kifejlesztése A. Wanner (University of Miami, USA) professzor nevéhez fűződik. Az inert, szolubilis, vízdékony dimetil-éter (DME) gáz légúti abszorpciójának mérésén alapuló nem invazív módszer validált, tüdőgyógyászati betegeknek 1998-tól széleskörűen használt. A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán saját vizsgálatainkban a légúti véráramlást reprodukálható módon, az irodalmi adatoknak megfelelően mértük. Egészséges személyeknél a nyugalmi légúti véráramlás meghatározása az irodalmi adatoknak teljes mértékben megfelelő 33,9±3,8 µl/ml/min (n=14) átlagos értéket mutatott (9, 23), amely alapján nincs okunk kétségbe vonni mérési eszközünk korrektségét és eredményeink helyességét.

7./ A légutak véráramlása asztmában

Az elmúlt évek vizsgálataira utalnak, hogy asztmában - feltehetőleg a légúti gyulladás következtében - a légúti véráramlás emelkedik, amelynek tényét a bronchoszkópos vizsgálat során vizuálisan gyakorta észlelhető hiperémia is alátámasztja. Saját funkcionális vizsgálatainkban asztmás és egészséges személyek légúti véráramlását mértük a DME légúti abszorpciójának meghatározásán alapuló, nem invazív módszerrel. Az irodalmi adatokat megerősítve megállapítottuk, hogy a légúti véráramlás szignifikánsan magasabb asztmásokban mint egészséges kontrollokban (32,5 ± 0,7 vs 43,1 ± 1 µl/ml/min; p<0,05; n=10 mindkét csoportban). Külföldi partnercentrum vizsgálataiba társkutatóként bekapcsolódva ezen túl megállapítottuk, hogy asztmásokban szalbutamol inhalációja nem hozza létre az egészséges kontrollokban megfigyelhető légúti véráramnövekedést (26). A két csoport között a rövid fizikai terhelés követően kimutatható légúti hiperémiás válaszban is érdemi eltérés mutatkozott, mivel a terhelés indukálta válasz szignifikánsan nagyobb, de időtartama rövidebbnek bizonyult asztmásokban (26). Utóbbi jelenségek mechanizmusa és orvosi jelentősége jelenleg nem tisztázott.

8./ A légúti pH hatása a légúti véráramlására

Kutatásom elsődleges célkitűzését, a légúti gyógyszerfelszívódás pH függőségének meghatározását indirekt módon, az inhalált gyógyszer légúti érrendszeri hatásai intenzitásának pH-függőségén keresztül terveztem megvalósítani (mivel a lokális légúti gyógyszerfelszívódás *in vivo* direkt módon nem mérhető). Hipotézisem szerint az emelkedő pH jobb felszívódást, intenzívebb hatást, míg a csökkenő pH alacsonyabb szintű felszívódást, gyengébb érrendszeri hatást vált ki. Vizsgálatainkban a terápiás szempontból feltehetőleg előnyös légúti alkalizálás hatását vizsgáltuk a légúti véráramra. Egészséges személyeknél az inhalált NaHCO₃ oldat (pH=8,4) fűtött inhalátorból történő alkalmazása a légúti véráramot szignifikáns mértékben 48,7±5,5 szintre (n=10; p<0,05) emelte (3. ábra).



3. ábra: Az inhalált NaHCO₃ (légúti alkalizálás) hatása a légúti véráramlásra (Qaw) egészséges személyeknél (n=10).

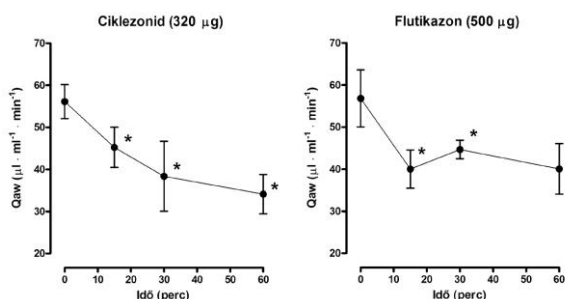
A légúti pH érrendszeri szabályozó funkciója és a megnövekedett véráram élettani jelentősége jelenleg még nem ismert, ezek tisztázása további vizsgálatokat tesz szükségessé. A légúti pH emelése során bekövetkező érrendszeri változások kutatásaim szempontjából azonban kedvezőtlen fejleménynek bizonyultak, mivel gátolták az inhalációs gyógyszerek érrendszeri hatásai pH függésének meghatározását (a pH változás már önmagában is légúti érrendszeri változások előidézője). A légúti pH, a NaHCO₃ inhaláció és a légúti véráramlással kapcsolatos eredményeink az eddigiekben hazai és nemzetközi konferenciákon (13, 14, 17, 20) és absztraktokban kerültek bemutatásra (23-25).

9./ A légúti pH viszonyok és az inhalációs gyógyszerek hatékonyságának összefüggései - alternatív megközelítés

Eredményeink alapján azonosítottuk a légúti alkalizálás egy hatékony és egyszerű módszerét (NaHCO₃ inhaláció). A beavatkozás valódi orvosi jelentőségének - az inhalált gyógyszerek felszívódásának és ezáltal hatásaikat fokozó effektusának - az előzetes tervekben meghatározott vizsgálati módját két nehézség akadályozta: 1) a kutatási program fő műszerének tartós meghibásodása és javításának elhúzódása, és 2) a NaHCO₃ inhalációval történő alkalizálás általunk kimutatott direkt légúti érrendszeri hatása (ld. 7. fejezet). Tekintettel a műszaki okok miatt elszenvedett súlyos idővesztésre és az eredeti vizsgálati tervvel kapcsolatos nehézségekre, szükségessé vált az amerikai kutatási partnerintézet folyamatban lévő vizsgálataiba történő bekapcsolódás. Társkutató szerepkörben végzett vizsgálatainkban igazoltuk, hogy alacsony koncentrációja CO₂ gáz adagolásával érdemi csökkenés érhető el a légúti pH értékében (acidózis), valamint, hogy az inhalált szalbutamol légúti érrendszeri hatása (vazodilatáció) csökken mind acidotikus, mind alkalotikus légúti pH viszonyok esetén (27).

10./ A légúti véráramlási viszonyok és az inhalációs gyógyszeres terápia egyéb összefüggései

Az inhaláció hörgőtágítók pH-függő hatásai és a légúti vérkeringés összefüggéseinek vizsgálata mellett további értékes adatokat szereztünk az inhalációs gyógyszerek másik fontos csoportja, a kortikoszteroid gyulladáscsökkentők légúti vaszkuláris hatásaival kapcsolatosan. Vizsgálataink igazolták, hogy az inhalációs kortikoszteroidok csökkentik a légúti véráramlást, mely hatás már akután, 30-60 percen belül kimutatható (4. ábra) (11). A egészségesekben is kimutatható jelenség arra utal, hogy az független a kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatásától. Mindezek mellett a „prodrug” (az inhaláció során még csekély aktivitással rendelkező, a légutakban aktiválódó kortikoszteroid) ciklezonid akut hatékonysága igazolta, hogy az érhatás mechanizmusa független a szteroidok klasszikus, transzkripció hatásmechanizmusától is (9, 21).

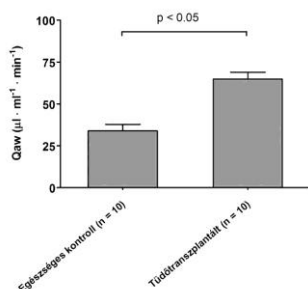


4. ábra: Az inhalációs kortikoszteroid ciklezonid és flutikazon akut légúti érrendszeri hatása (vazokonstriktio) egészséges személyeknél (n=10). p<0,05 vs 0' (9, 21)

Eredményeink hazai és nemzetközi kongresszusokon bemutatásra (19, 21, 28), valamint absztraktokban (29, 30) és hazai közleményekben is összefoglalásra kerültek (9, 11). Az inhalációs kortikoszteroidok akut légúti hatásai pontos mechanizmusának tisztázása további vizsgálatokat tesz szükségessé.

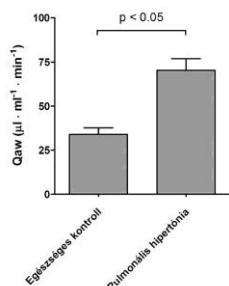
11./ A légúti véráramlási viszonyok és a tüdőbetegségek egyéb összefüggései

A kutatási terv megvalósítása, a légúti vérkeringés változásaival kapcsolatos vizsgálataink során fontos felismeréseket tettünk az asztma és COPD mellett más tüdőgyógyászati betegségek esetében is. A Magyarországon 2015-ben bevezetésre került tüdőtranszplantáció tekintetében részletes eredményekkel szolgáltunk a transzplantáción átesett betegek légutainak vérellátásával, valamint az abban bekövetkező abnormalitások jelentőségével kapcsolatban (5. ábra). A kutatási eredmények elismeréseként prezentációnk a Semmelweis Egyetem TDK Konferenciáján 2. díjban részesült (15, 16), hazai (18) és nemzetközi konferencián bemutatásra került (22), valamint absztraktok formájában publikáltuk (31, 32).



5. ábra: A légúti vérkeringés (Qaw) változása tüdőtranszplantáción átesett betegeknél. $p < 0,05$ vs kontroll (31, 32)

A ritka, de az érintett betegek esetében súlyos következményekkel járó pulmonalis artériás hipertóniával (PAH) kapcsolatban is jelentős felismeréseket tettünk. PAH-ban a pulmonális artériás rendszerben végbemenő érfal remodelling a vaszkuláris rezisztencia és az artériás középnyomás emelkedéséhez vezet, amely a két keringési rendszer kapcsolódása révén bronchiális véráramlás emelkedését eredményezheti. Feltehetően ezen mechanizmus felelős a fokozott légúti vérzékenység, a spontán vagy minimális légúti hatások (pl. köhögés, enyhe gyulladás) következtében megjelenő haemoptoe kialakulásáért, valamint az eszközös mintavételi eljárások esetén (pl. traszbronchiális biopszia) a fokozott vérzékenyséért. Hazai (33) és nemzetközi konferenciákon bemutatott (34), hazai publikálás előtt álló (35) vizsgálataink igazolták a légúti véráram PAH-ban bekövetkező emelkedését, mely távlatilag mind diagnosztikus, mind terápiás jelentőséggel bírhat a PAH ellátásában (6. ábra).



6. ábra: A légúti vérkeringés (Qaw) pulmonalis artériás hipertóniában (n=11) és egészséges kontrolloknál (n=10). $p < 0,05$ vs kontroll (35)

C. A KUTATÁS SORÁN FELMERÜLŐ PROBLÉMÁK

A kutatás harmadik évében váratlan nehézségek akadályozták a tervezett programot. A Semmelweis Egyetem Pulmonológia Klinika (Szt. János Kórház területén) elavult elektromos infrastruktúrája miatti áramingadozás tönkretette a kutatás fő eszközét jelentő, nagy értékű tömegspektrométer gázanalizátort. A készülék bonyolult javítása, többszöri hazai sikertelen próbálkozások, több mint egy év (!) után a német gyártónál megtörtént, valamint a további műszaki problémák megelőzése érdekében nagy teljesítményű szünetmentes áramforrás is beszerzésre került. Ezen okokból a kutatás megvalósítása jelentős késlekedést szenvedett és nem teljesen ideális feltételek között volt végezhető. A vezető kutató ezért kérvényezte a kutatási program egy évvel történő meghosszabbítását, amelyre 2016. január 31-ig engedélyt kapott (EIK-7461/2014.12.23.).

D. JELENTŐSÉG

Korábbi *in vitro* vizsgálataink alapján felmerült, hogy a légúti gyulladásos betegségekre (pl. asztma és COPD) és különösen azok exacerbációjára jellemző légúti acidózis rontja az inhalációs készítmények felszívódását és ezáltal azok terápiás hatását. Vizsgálataink távlati célja a légúti acidózis megszüntetésének, az alkalizálásnak feltételezett

előnyének igazolása, amely így a gyógyszerfelszívódás serkentésén keresztül a bázikus kémiai jellegű hörgőtágítók légúti hatásait fokozhatja. Vizsgálataink hozzájárulhatnak olyan hatékony beavatkozások (potenciálisan akár új gyógyszeripari termék) kifejlesztéséhez, amelyek az inhalációs hörgőtágítók hatékonyságának fokozásán keresztül javítják mind az asztma, mind más gyulladásos légúti betegségek gyógyszeres terápiáját. A légúti betegségek terápiájának javulásától a betegek halálozásának, kórházi kezelésének, a betegállomány időtartamának, a gyógyszerhasználat mértékének, illetve összességében az egészségügyi költségek mértékének csökkentése remélhető. A témával kapcsolatos eddigi új eredményeket hazai és nemzetközi tudományos rendezvényeken is bemutattuk, valamint mind magyar, mind nemzetközi tudógyógyászati szaklapokban, valamint általános ismeretterjesztő lapokban publikáltuk, illetve publikációjuk folyamatban van. Az elvégzett vizsgálatokba bekapcsolódó hallgatók TDK előadások, rektori pályamunkák, szakdolgozatok és közlemények elkészítésében hasznosították a közösen megszerzett eredményeket.

E. PUBLIKÁCIÓK

1. Horvath G, Mendes ES, Schmid N, Schmid A, Conner GE, Fregien NL, et al. Rapid nongenomic actions of inhaled corticosteroids on long-acting beta(2)-agonist transport in the airway. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(6):654-9.
2. Unwalla HJ, Horvath G, Roth FD, Conner GE, Salathe M. Albuterol modulates its own transepithelial flux via changes in paracellular permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(4):551-8.
3. Horvath G, Kis A, Mendes ES, Schmid N, Schmid A, Conner GE, et al. Carrier-mediated transport of tiotropium in bronchial smooth muscle cells: the role of pH-dependent organic cation transporters. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;(submitted).
4. Horváth G. Humán légúti véráramlás laboratórium bemutatása. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 57. Nagygyűlése. Budapest, 2012. június 13-16.
5. Kis A, Tóth LA, Kunos L, Losonczy G, Vasas S, Wanner A, Horváth G. A légutak véráramlásának nem invazív vizsgálata. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 57. Nagygyűlése. Budapest, 2012. június 13-16.
6. Horváth G. A bronchiális keringés szerepe és vizsgálata tüdő- és szívbetegségekben. Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kardiopulmonális Szekciójának Konferenciája. Visegrád, 2012. október 5-6.
7. Horváth G. A bronchiális keringés szerepe légúti betegségekben. "Vaszkuláris és diffúz parenchymás tüdőbetegségek" c. OFTEX kötelezően választható tüdőgyógyász továbbképzési tanfolyam. Budapest, 2013. szeptember 20.
8. Horvath G. Inhaled bronchodilators: mechanisms of drugs absorption in the airway. Semmelweis Symposium – Trends in Pulmonology. Budapest, Hungary, Nov 6-8, 2014.
9. Kis A, Toth LA, Marton D, Filip D, Amitai D, Goldstein H, et al. Inhalációs gyógyszerek hatásai a légúti érrendszerre. *Med Thorac.* 2014;67(4):281-6.
10. Horvath G. Inhalációs gyógyszeres terápia és az allergiás légúti gyulladás újabb összefüggései asztmában. Semmelweis Egyetem, Habilitációs téziszfüzet 2014.
11. Toth LA, Kis A, Vasas S, Losonczy G, Horvath G. Corticosteroidok akut légúti hatásai: újabb eredmények a laboratóriumi vizsgálatoktól a klinikai tapasztalatokig. *Med Thorac.* 2012;65(2):75-84.
12. Horvath G. A légúti pH jelentősége az asztma gyógyszeres terápiájában című kutatói munkáról. Nemzeti Kiválóság Hírlevél. 2014;1(5).
13. Tóth LA, Kis A, Goldstein H, Kunos L, Varga J, Losonczy G, Horváth G. Légúti alkalinizálás nátrium-bikarbonát inhalációs alkalmazásával. Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia. Budapest, 2013. február 13-15.
14. Tóth LA, Kis A, Goldstein H, Kunos L, Varga J, Losonczy G, Horváth G. Légúti alkalinizálás nátrium-bikarbonát inhalációs alkalmazásával. XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia Orvos- és Egészségtudományi Szekció. Szeged, 2013. április 2-5.
15. Filip D, Tóth LA, Kis A, Müller V, Bohács A, Kovács Z, Horváth G. A légúti vérkeringési viszonyok változása és jelentősége tüdőtranszplantáción átesett betegeknél. Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Konferencia. Budapest, 2015. február 11-13.

16. Filip D, Tóth LA, Kis A, Müller V, Bohács A, Kováts Z, Horváth G. A légúti vérkeringési viszonyok változása és jelentősége tüdőtranszplantáción átesett betegeknél. XXXII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia Orvos- és Egészségtudományi Szekció. Budapest, 2015. március 31 - április 3.
17. Tóth LA, Kis A, Kunos L, Vasas S, Losonczy G, Horváth G. Légúti alkalizálás nátrium-bikarbonát inhalációs alkalmazásával. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 57. Nagygyűlése. Budapest, 2012. június 13-16.
18. Filip D, Tóth LA, Daphna A, Bohács A, Süttő Z, Losonczy G, Müller V, Horváth G. A légutak vérkeringésének változása tüdőtranszplantációt követően. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspatológiai Szekció Tudományos Ülése. Hajdúszoboszló, 2015. április 16-18.
19. Tóth LA, Goldstein H, Kis A, Kunos L, Varga J, Losonczy G, Vasas S, Mendes ES, Wanner A, Horváth G. A „prodrug” kortikoszteroid ciklezonid akut hatása a légúti véráramlásra. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspatológiai Szekció Tudományos Ülése. Debrecen, 2013. április 18-20.
20. Kis A, Toth LA, Kunos L, Vasas S, Losonczy G, Mendes ES, Wanner A, Horvath G. The effect of airway alkalization by nebulized sodium bicarbonate on airway blood flow. European Respiratory Society Annual Congress. Vienna, Austria, Sept 1-5, 2012.
21. Toth LA, Goldstein H, Kis A, Kunos L, Varga J, Losonczy G, Vasas S, Mendes ES, Wanner A, Horvath G. The effect of inhaled ciclesonide on airway blood flow. European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, Spain, Sept 7-11, 2013.
22. Toth LA, Filip D, Amitai D, Bohacs A, Sutto Z, Muller V, Mendes ES, Wanner A, Horvath G. Airway blood flow changes after lung transplantation. European Respiratory Society Annual Congress. Amsterdam, Netherlands, Sept 26-30, 2015.
23. Kis A, Toth LA, Kunos L, Vasas S, Losonczy G, Mendes E, et al. The effect of airway alkalization by nebulized sodium bicarbonate on airway blood flow. Eur Respir J. 2012;38(Suppl. 55):P2143.
24. Toth LA, Kis A, Kunos L, Vasas S, Losonczy G, Horvath G. Légúti alkalizálás nátrium-bikarbonát inhalációs alkalmazásával. Med Thorac. 2012;65(3):A55.
25. Toth LA, Kis A, Goldstein H, Kunos L, Varga J, Losonczy G, et al. Légúti alkalizálás nátrium-bikarbonát inhalációs alkalmazásával. Orvoseképzés 2013;88(1):160.
26. Mendes E, Lit L, Horvath G, Rebollo P, Wanner A. Effect of brief exercise on airway blood flow in subjects with and without asthma. Journal of Exercise Physiology Online. 2012;15(5):10-7.
27. Cancado JE, Mendes ES, Arana J, Horvath G, Monzon ME, Salathe M, et al. Effect of airway acidosis and alkalosis on airway vascular smooth muscle responsiveness to albuterol. BMC Pharmacol Toxicol. 2015;16:9.
28. Horváth G. A ciklezonid szteroid receptor független kedvező légúti hatásai. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspatológiai Szekció Tudományos Ülése. Takeda Tudományos Szimpózium. Debrecen, 2013. április 18-20.
29. Toth LA, Goldstein H, Kis A, Kunos L, Varga J, Losonczy G, et al. The effect of inhaled ciclesonide on airway blood flow. Eur Respir J. 2013;42(Suppl.):697s.
30. Toth LA, Kis A, Filip D, Goldstein H, Márton D, Kunos L, et al. Inhalációs gyógyszerek légúti vascularis hatásai. Med Thorac. 2014;67(3):201.
31. Filip D, Horvath G. A légúti vérkeringési viszonyok változása és jelentősége tüdőtranszplantáción átesett betegeknél. Orvoseképzés. 2015;90(1):174.
32. Toth LA, Filip D, Amitai D, Bohacs A, Sutto Z, Muller V, et al. Airway blood flow changes after lung transplantation. Eur Respir J. 2015;46(Suppl. 59):PA1798.
33. Csosza G, Karlócai K, Tóth LA, Losonczy G, Wanner A, Horváth G. A bronchialis keringés változása pulmonalis artériás hypertóniában. Magyar Kardiológusok Társasága 2015. évi Tudományos Kongresszusa. Balatonfüred, 2015. május 6-9.
34. Karlocai K, Csosza G, Kis A, Toth LA, Losonczy G, Mendes ES, Wanner A, Horvath G. Airway mucosal blood flow in pulmonary arterial hypertension. 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice, France, Febr 27-28, 2013.
35. Csosza G, Karlocai K, Filip D, Toth LA, Horvath G. A bronchiális keringés pulmonális artériás hipertóniában. Cardiologia Hungarica. 2016;(submitted).