

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/275945822>

A leukotriénreceptor-antagonisták (LTRA) szerepe a dohányosok asztmájának kezelésében

ARTICLE · JANUARY 2013

READS

31

1 AUTHOR:



[Paula Herke](#)

Ambulance of Lung Diseases, Szigetszentmiklós, Hung...

36 PUBLICATIONS 2 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



A KÖZLEMÉNYBŐL MEGTUDHATJA, HOGY...



MILYEN ÚJ SZEMPONTOKAT ÉRDEMES FIGYELEMBE VENNIE AKTÍV VAGY PASSZÍV DOHÁNYZÁSBAN ÉRINTETT ASZTMÁS BETEGEK KEZELÉSE SORÁN



A CIGARETTAFÜST MILYEN HATÁST GYAKOROL AZ ASZTMÁS LÉGÚTI GYULLADÁSRA, A BETEGSÉG LEFOLYÁSÁRA



MIKÉNT JÁRUL HOZZÁ A DOHÁNYZÁS A SZTEROIDINSZENZITIVITÁS KIALAKULÁSÁHOZ, ÉS HOGYAN MÓDOSÍTTJA TÖBB MÁS ASZTMAGYÓGYSZER HATÁSÁT IS



MILYEN MÓDON BEFOLYÁSOLJA A MONTELUKASZT A DOHÁNYOS ASZTMÁSOK LÉGÚTI GYULLADÁSÁT





ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ AKADÉMIA

TUDOMÁNNYAL AZ ÉLETÉRT

Felelős szerkesztő: dr. Szalai István

Olvasószerkesztő: M. Környei Éva

Tördelés: Verzál Stúdió Bt.

Kiadja: Orvostovábbképző Akadémia

Tudományos Egyesület

2092 Budakeszi, Pf. 3

Tel.: +36-30-517-7513

Hirdetésfelvétel: titkar@otka.eu

A jelen kiadványban megjelentetett összes információ – eltérő megjelölés hiányában – kizárólag a szerző(k) saját véleményét tükrözi, mely nem képezi sem a kiadó, sem a szerkesztőbizottság, sem a szponzor hivatalos álláspontját.

Bármely, a közleményben szereplő termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Minden jog fenntartva. A közlemény egészének vagy részleteinek bármely módon való sokszorosítása, terjesztése a kiadó írásos beleegyezése nélkül szigorúan tilos.

A kiadványban megjelent hirdetések tartalmáért teljes egészében a hirdető tartozik felelősséggel.





A LEUKOTRIÉNRECEPTOR- ANTAGONISTÁK (LTRA) SZEREPE A DOHÁNYOSOK ASZTMÁJÁNAK KEZELÉSÉBEN

Dr. Herke Paula
Szigetszentmiklósi SZRI tüdőgondozója
2012. november 25.
Levélcím: herkepaula@gmail.com

Túl azon, hogy „az általában kordában nem tartható” betegség a jövőre nézve is súlyosabb lefolyást prognosztizál, nagyobb finanszírozási terhet is jelent és jósol mind az egészségügy, mind a beteg számára. Magyarországon közel 270 ezer asthma bronchiale miatt gondozott beteget tart nyilván a tüdőgyógyász-hálózat (1). Közel 30%-uk dohányzik (2). A dohányzás pedig több ponton is rontja az alkalmazott inhalációs terápia hatásfokát.

Ha a „kézenfekvő” nikotinmentesség nem valósul meg, összességében súlyosabb lefolyással, gyakoribb fellángolással, rosszabb életminőséggel kell számolnunk. Ennek okait és az asztmakontroll (= a betegség tüneteinek uralása) javításának lehetőségeit próbálja a cikk áttekinteni.

A **dohánylevél** élvezeti cikként való felhasználásának alapvetően két módja van: étetéssel: a képződött füst belégzésével járó felhasználás, illetve füstmentesen: a hatóanyag nyálkahártyán át való felszívódásakor. A dohánylevelek étetésekor a növény biokémiailag aktív összetevői: nikotin, TSNA (=dohányhoz kötött nitrózamin), kátrány, számos gyulladáskeltő vegyület, valamint a ^{210}Po felszabadulnak, és a füsttel a tüdőbe jutnak. Itt részben kiülepednek, majd egy részük felszívódik. Jelenleg a cigarettázás a dohány fogyasztásának leggyakoribb módja. A füst részecske-átmérője 0,1–1 μm közötti, tehát a légutak teljes felületét képes elérni, és ott a daganatkeltő effektusa mellett krónikus, elsősorban neutrofil granulocytákkal jellemezhető gyulladást hoz létre.

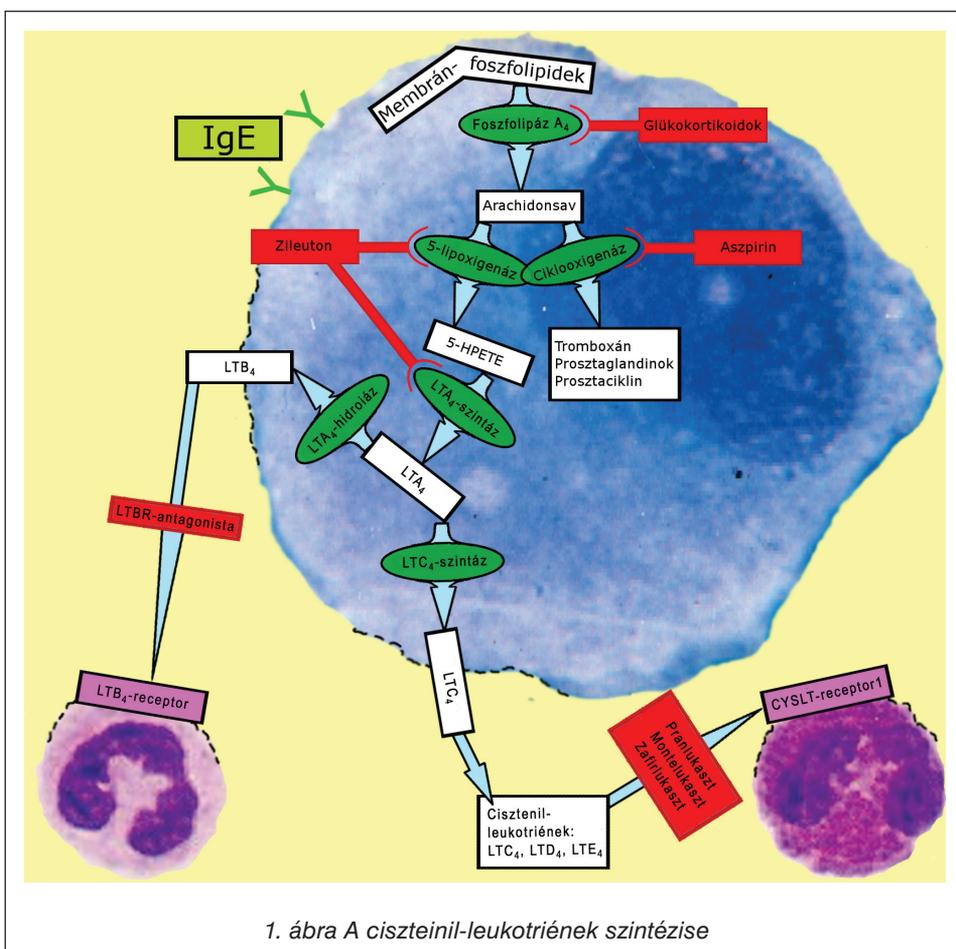
Az **asthma bronchiale** a hörgőrendszer krónikus – alapvetően eozinofil sejtes – gyulladása, amely miatt

bronchialis hiperreaktivitás alakul ki. Alapesetben egy reverzibilis, obstruktív ventilációs zavar jön létre, melynek elemei a bronchospasmus, nyálkahártya-ödéma és a megváltozott mucusermelés.

Klinikailag: visszatérő rohamokban jelentkező nehézlégzés, köhögés, mellkasi nyomás/feszülés érzés a jellemző. A tüdők felett obstrukcióban sípolás, bűgás hallható. (Kivéve, ha már – igen rossz prognosztikai jelként – néma.) A krónikus asztmások egy részében a tüdőben szubepithelialis kollagén rakodik le, ami a bazálmembrán megvastagodását eredményezi. Ezt a kötőszövetes átépülést remodellingnek nevezzük. Ilyenkor már több-kevesebb légúti áramlási korlátozottság folyamatosan fennáll. Az asztmás dohányosoknál a szteroidokra reagáló eozinofil gyulladás mellett a füst okozta bronchitis is kialakul(hat).

Az asztma kezelésének célja mind a nappali, mind az éjszakai tünetek uralása, az életkorra jellemző normál napi aktivitás biztosítása, a légzésfunkció lehetőség szerinti normalizálása, a fellángolások megelőzése, és a kezelés mellékhatásainak elkerülése. A terápia alappillérei: a betegoktatás, a kiváltó tényezők kiküszöbölése (DOHÁNYZÁS ELHAGYÁSA, az allergének, foglalkozási ártalom és szmog kerülése, rohamot provokáló gyógyszerek ismerete, védőoltások), sürgősségi gyógyszerekkel való ellátás, valamint a tartós gyulladáscsökkentő kezelés. Ez utóbbi – lényegében tüneti – terápia egyik célja az arachidonsav-kaszád egyes lépcsőinek blokkolása: ezzel a biológiailag aktív mediátorok felszabadulásának és a gyulladást sejtjelek migrációjának gátlása.

A **nemzetközi irányelv** (GINA) szerint a tartós gyulladáscsökkentő kezelésben az **inhalációs kortikoszteroid** (ICS) bizonyult a leghatékonyabbnak. Így ez az elsőnek választandó szer. Ezt több lépcsőben, a betegség kontrolláltsági szintjétől függően rövid és/vagy hosszú hatású **bétamimetikumokkal** vagy **leukotrién-antagonistákkal kombinálhatjuk**, de súlyos asztmában **kiegészülhet anti-IgE, teofillin és szisztémás**



szteroid adásával. Ha ICS valamilyen okból nem adható, önmagában is alternatíva lehet a (ciszteinil)-leukotrién-receptor-blokkoló.

A leukotriének számos gyulladásos megbetegedés mediátorai. A leukocyták citoplazmájában, a membránfoszfolipidekből keletkeznek az ismert arachidonsav-kaszád során (1. ábra). Az instabil LTA₄ két irányban is átalakulhat. A keletkezett termékek kijutnak az extracelluláris térbe, megcélozva egy másik szerkezeti (epithelialis, endothelialis, simaizom) vagy gyulladásos sejt külső plazmamembránján lévő receptort. Az LTB₄-nek elsősorban a neutrofil granulocyták toborzásában, a ciszteinil-leukotriéneknek (LTC₄, LTD₄, LTE₄) az eozinofil gyulladásban, a későbbiekben pedig az asztmás remodellingben van szerepük. A ciszteinil-leukotriének (Cys-LT) is több receptorhoz csatlakozhatnak, így a CysLTR1 az elhúzódó hörgőgörcsöt és a légutak ödémáját közvetíti, a CysLTR2 a vascularis permeabilitást és a fibrosist mediálja. A CysLTR1 expressziója asztma esetén fokozódik, főleg az aspirin-túlérzékeny formákban és chr. rhinosinusitisben (3). Antagonistáinak adását hasznosnak találták a β₂-adrenoceptor-agonistákra való válasz-készség fokozásához (4).

Nyilván a legegyszerűbb az lenne, ha kortikoszteroidot adva és így a foszfolipáz A₂-t blokkolva a kaszkádot már a kezdetekben feltartóztatnánk. Sajnos a tapasztalat szerint a leukotriének által mediált folyamatokra nincs az inhalatív kortikoszteroidoknak

ANTILEUKOTRIÉNEK: valamennyi per os adható

LEUKOTRIÉNRECEPTOR-ANTAGONISTÁK (LTRA):
Az FDA a B terhességi kategóriába sorolta ezeket a gyógyszereket.
Májkárosodás esetén az adagokat módosítani kell.
Anyatejbe kiválasztódhatnak!

MONTELUKASZT
2 ÉVES KORTÓL
Adagolás: naponta 1x.
Táplálkozás nem befolyásolja a biohasznosulást.
Gyógyszerkölcsonhatás lehetséges: fenobarbitál, fenitoin, rifampicin.

ZAFIRLUKASZT
12 ÉVES KORTÓL
Adagolás: naponta 2x.
Egyidejű táplálkozás csökkenti a biohasznosulást.
Gátolja a warfarin metabolizmusát, így növeli a protrombinidót.
Plazmaszintjét az egyidejű erythromycin-, teofillin- és terfenadinkezelés csökkenti, az acetilszalicilsav növeli.
Májenzimek ellenőrzése 2-3 havonta szükséges.

Gátolják a citokinek (IL-4, IL-5, GM-CSF) termelődését
– az eozinofilszámot a köpetben és a perifériás vérben,
– a monocyta/makrofág beáramlást,
– az LTD₄ okozta bronchoconstrictiót,
– a hisztaminnal szemben fennálló bronchialis hiperreaktivitást, és kedvező hatásuk van a hideg levegővel végzett provokációra.

Leukotriénszintézist gátló gyógyszerek:
Az FDA a C terhességi kategóriába sorolta ezeket a gyógyszereket.
Számos gyógyszer lebomlását befolyásolják, rendszeres májenzimkontrollt igényelnek.

ZILEUTON
Az 5-lipoxygenáz gátlásával fejt ki hatását.
Magyarországon nincs forgalomban.

2. ábra Az antileukotrién gyógyszerek összehasonlítása



olyan mértékű hatásuk, mint a hisztamin kiváltotta, szteroidra szenzitív irányra (3). A LEUKOTRIÉNSZINTÉZIS GÁTLÓ ZILEUTON Magyarországon nincs forgalomban, mellékhatásprofilja kedvezőtlen. Hatásosságban nem múlja felül a ma már elterjedt, kevés mellékhatást mutató LEUKOTRIÉNRECEPTOR-ANTAGONISTÁKAT (LTRA). A MONTELUKASZT, ZAFÍRLUKASZT és PRANLUKASZT a CysLTR1 SZELEKTÍV ANTAGONISTÁI, nem hatnak a prosztaglandin-, thromboxan-, kolinerg- (acetilkolin) és hisztaminreceptorokon, és nem hatnak a többi LTR-ra, így a LTRB₄-re sem, bár ennek is szerepe lehet a súlyos asztma kialakulásában. Az LTB₄-receptor blokkolására kísérleti fázisban lévő készítmények már vannak. Az „antileukotriének” tulajdonságait a 2. ábrán hasonlítottuk össze.

Evidenciaként fogadják el, hogy az ICS+LTRA vagy az ICS+LABA+LTRA kombináció a beteg számára előnyös, különösen krónikus rhinosinuszitisszel társult és terhelés indukálta asztmában. Bizonyítható, bár vannak ellentmondó adatok is, ha a beteg korábbi inhalációs kortikoszteroid terápiáját montelukasztal egészítjük ki, tovább csökken a vér és az indukált köpet eozinofilszáma (5). Ennek oka részben a szisztémás kezelésben rejlik: hozzáfér az inhalációs terápia számára már elérhetetlen perifériás légutakhoz, ezért csökken például a légcsapdaképződés is (6). Nem kerül interakcióba a belégzett cigarettafüsttel, eljut a felső légutakba (az itt zajló gyulladás önmagában asztmatrigger), és valószínűleg a csontvelőben is gátolja az eozinofil őssejtek érését (7–9).

A dohányfüst komplex: függőséget okozó nikotin, tumor- és gyulladáskeltő anyagok keveréke, mely aktív transzportorként a környezeti szennyező anyagokat is magával sodorja a tüdőbe. A dohányzás egyre fiatalabb életkorban kezdődik. A tüdőgondozókban első ellátásra jelentkező (18 éves) asztmások között egyre gyakrabban találkozunk már napi 1 dobozt szívó fiatalokkal – sajnos leszokási szándék nélkül.

Nemegyszer szülői mintát követnek, és már korán passzívan is elszenvedték a füstexpozíciót.

Nemzetközi adatok alapján az asztma bronchiale-ban szenvedők 25-30%-a aktív dohányos (10). Ezzel egybecsengnek saját adataink is. 2010-ben rendelésünkön egymás után megjelenő 205, asztmával gondozott betegünk kontrolláltságát mértük fel és vettük össze dohányzási szokásaikkal (11). A betegek 27%-a aktív dohányos volt, nemre való tekintet nélkül, a férfiaknál erősebb leszokási tendenciával (1. táblázat).

1. táblázat *Asthma bronchiale* miatt gondozott 205 betegünk dohányzási szokás szerinti megoszlása

	NŐK	FÉRFIAK
AKTÍV DOHÁNYOS	38/139 = 27%	18/66 = 27%
LESZOKOTT	6/139 = 4,2%	7/66 = 10%
SOHA NEM DOHÁNYZOTT	95/139 = 68,8%	41/66 = 63%

Dohányos és nem dohányzó betegeink asztmája számos okból (például terápiás adherencia) lehet nehezen kezelhető, tünetileg „nem kontrollált”. Azonban adatainkból egyértelműen kimutatható, hogy a dohányosok – és ezen belül a nők – között nagyobb arányban vannak a súlyosabb esetek (2. táblázat).

Ismert, hogy a cigarettafüst hatására a légutakban lévő gyulladásos sejtek aránya megváltozik: emelkedik a neutrofil leukocyták száma az eozinofilhez képest. Eltolódik a glükokortikoid α - és β -receptorok aránya az utóbbi javára, fokozódik a proinflammatorikus transzkripció faktorok átírása, és csökkenhet a hiszton-deacetyláz aktivitás. Gátlódik a cAMP képződése. Ennek következtében a dohányzás szteroidrezisztenciát, talán pontosabban: inszenzitivitást okoz a betegek 5–10%-a esetében (12). (Hasonlóképp kevésbé hatnak a bétamimetikumok: a receptorsűrűség csökken. Gyorsabban lebomlik a teofillin is.)

2. táblázat 205 asztmás betegünk kontrolláltsági megoszlása, dohányzási szokásaik függvényében

	AKTÍV DOHÁNYOS NŐK	NEM DOHÁNYZÓ ÉS EXDOHÁNYOS NŐK	AKTÍV DOHÁNYOS FÉRFIAK	NEM DOHÁNYZÓ ÉS EXDOHÁNYOS FÉRFIAK
KONTROLLÁLT	1/39 = 3%	16/100 = 16%	2/18 = 11%	9/48 = 18%
RÉSZLEGESEN KONTROLLÁLT	8/39 = 20%	39/100 = 39%	6/18 = 33%	19/48 = 40%
NEM KONTROLLÁLT	30/39 = 77%	45/100 = 45%	10/18 = 56%	20/48 = 42%





A molekuláris szinten zajló változások mellett a fokozott nyákképződés és nyákdugók miatt a sejtfelszíni receptorok elérhetősége csökken. A légzés típusának, sebességének változása miatt a belégtett gyógyszer tüdőbeli eloszlása, kiülepedése és így hasznosulása is módosul. Ráadásul a cigaretta elszívása után a dohányfüst 1 μm -nél kisebb átmérőjű részecskéi még percekig a tüdőben maradnak. A rövid idővel utána alkalmazott inhalációs gyógyszer a füst részecskékhöz kötődik, így részben inaktíválódik (13). Az inhalált gyógyszerek interakcióba lépnek a környezeti (ETS) dohányfüsttel is. Tehát a passzív dohányosok esetében hasonló hatáscsökkenéssel számolhatunk. Mindehhez *in vitro* bizonyíték van arra, hogy az asztmás légutakban a cigarettafüst okozta kötőszövetes átépülés kockázata nagyobb (14).

VAN-E ALTERNATÍVA? NYERHET-E A DOHÁNYOS ASZTMÁS A SZINTÉN GYULLADÁSCSÖKKENTŐ, DE SZISZTÉMÁSAN ALKALMAZOTT ADDITÍV MONTELUKASZTKEZELÉSSSEL?

Fauler és Frolich már 1997-ben bizonyította, hogy a cigarettafüst dóziszfüggő módon megemeli a leukotriénszintézist (15). Számos tanulmány bizonyítja, hogy a cigarettafüst megemeli a tüdőben a mastocytaszámot. A passzívan elszennvedett, környezeti dohányfüst is bronchoconstrictiót okozhat. Ugyanakkor passzív dohányossá tett patkányokon végzett hisztológiai tanulmányokban a montelukaszt jelentősen csökkentette a füst hatására kialakuló szöveti károsodást és a $\text{TNF}\alpha$ -szintet, és nem szignifikáns mértékben a mastocytaszámot is (16-17). A $\text{TNF}\alpha$ (tumornekrózis-faktor) mediálja az IL-8 expresszióját, ami többszörös áttételen át hiszton-deacetiláz aktivitás csökkenéséhez vezet. Ez az aktivitáscsökkenés – amint láttuk – a szteroidinszenzitivitás egyik oka (18). A montelukaszt az embereknél is csökkenti a $\text{TNF}\alpha$ -szintet. Így, elméleti megfontolások alapján – direkt mérési módszer ugyanis nincs – javít(hat)ja a szteroidra adott válaszkészséget. Mérsékli a SO_2 hatására fizikai terheléskor bekövetkező eozinofil gyulladást és bronchoconstrictiót is (19).

A passzív dohányzás hatása

Embernél már a magzati korban elszennvedett passzív dohányzás is gyengíti az inhalált budesonid ha-

tását (20). Rabinovitch és mtsai. 2008-ban 27 olyan iskolás gyermek sürgősségi gyógyszerhasználatát követették, akiknek a vizeletében a vizsgálat elején emelkedett volt a LTE_4 -szint. A lányoknál és a passzív dohányos gyermekeknél (vizeletetkotinint mértek!) a bevezetett montelukasztkezelés hatására szignifikánsan csökkent a salbutamolhasználat (21). 2010-ben már az LTE_4/FENO hányadost javasolták az anti-leukotriénekre jól reagáló asztmás fenotípus kiválasztására (22).

A randomizált, asztmával kapcsolatos tanulmányokból gyakran kizárják a **dohányosokat**, ezért kevés adatunk van. Általánosságban elmondható (23–25), és saját tapasztalat is alátámasztja, hogy az erős dohányos asztmások gyakrabban exacerbálnak, alacsonyabb kontrolláltsági szintet érnek el, rosszabb az életminőségük, és nagyobb dózisú ICS-re szorulnak. Az első randomizált, kettős-vak, keresztetett tanulmány a dohányos asztmások gyulladáscsökkentő kezelésre (szteroid és LTRA) mutatott terápiás válaszkészségéről 2007-ben jelent meg (26). A szerzők 8 hétig követték a napi $2 \times 160 \mu\text{g}$ HFA-beklozetazont vagy 10 mg montelukasztot kapó betegeket. Hasonló demográfiai adatok mellett két csoportot – egy dohányos (min. 7 csomagév) és egy nem dohányzó – képeztek. A kiindulási FEV_1 78–80% között volt, de a dohányosoknál szignifikánsan alacsonyabb volt a reggeli csúcsáramlás, a délutáni tüneti pontszám és az életminőség. Számos szempontot vizsgáltak: légzésfunkciós vizsgálattal a PREBRONCHODILATATOR FEV_1 -VÁLTOZÁSát dohányzóknál a NEM DOHÁNYZÓKHOZ KÉPEST, a csúcsáramlást, a PC_{20} -metakolint, a tüneteket, az életminőséget és a légúti gyulladással kapcsolatos markerek módosulását. **A BDP szignifikánsan csökkentette mind a dohányosok, mind a nem dohányzók esetében a köpet eozinofilszámát és az eozinofil kationos proteint (ECP). De a FEV_1 -t csak a nem dohányzóknál javította. A montelukaszt szignifikánsan javította a reggeli csúcsáramlást a dohányosoknál, de nem tette a nem dohányzó csoportban.** Az eredményeiket nemcsak a dohányzás okozta szteroidinszenzitivitás újabb bizonyítékainak tartják, hanem az eddig ismert mechanizmusok mellett felvetik a ciszteinil-leukotriének további szerepét is. Ennek megerősítésére nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek.

Kérdésünkre a válasz tehát nem egyszerű. *In vitro* és *in vivo* adatok alapján a dohányzó asztmás betegek sokat nyerhetnek az additív montelukasztkezeléssel. Mivel a mindennapi gyakorlat számára sem a különböző biomarkerek, sem a kislégúti áramlás mérése nem hozzáférhető, viszont az LTRA hatása a tünetek-





re gyorsan kialakul, az általánosan ajánlott 1-2 hónapos kezeléssel próbálkozhatunk. Ha a beteg abba a fenotípusba tartozik, amelynél az antileukotrién-kezelés egyértelműen hat, ennyi idő alatt kiderül. Ekkor célszerű folytatni a terápiát, kihasználva, hogy egyes betegek adherenciája a tablettás kezeléshez jobb, mint a belégzőkhöz. Mennyiben befolyásolja a (remélt) leszokási procedúra a kezelést? Mivel irodalmi adatokat nem találtam, személyes meggyőződésemet mondhatom: Közvetlenül az aktív leszokási fázisban nem állítanék be montelukasztterápiát, mivel eldönthetetlen lenne, hogy a nikotinelvonás, a leszokást segítő vareniklin vagy az LTRA mellékhatásait észleljük a betegen, akár összeadódva is. Természetesen a leszokás után a korábbi tapasztalatok és az asztma aktuális kontrolláltságától függően a kezelés elkezdésének vagy folytatásának nem látom akadályát.

Összefoglalás

A gyulladáshoz vezető folyamatok mediátorai bonyolult kölcsönhatásban állnak. A gyógyszeres intervenció jó részt kísérleti stádiumban van. Az asthma bronchiale és rhinitis allergicában már sikeres Cys-LTR₁A egyéb indikációs területeit is kutatják; így alkalmazását cisztás fibrosisban, a vese és agy oxidatív károsodásában.

A dohányfüst okozta szteroidinszenzitivitás az asthma bronchiale jelenlegi és jövőbeli kockázatát egyaránt emeli, a beteg életminőségét rontja. A dohányos-asztmás populáció bizonyos fenotípusában a célzott montelukasztkezelés a rendelkezésekre álló adatok alapján ilyen esetben is javítja a légúti gyulladás biomarkereit és tüneteit.

RÖVIDÍTÉSEK

Cys-LT = cysteinil-leukotriene
Cys-LTR cysteinil-leukotriene-receptor
BDP = Beclometasone-DiPropionat (Magyarországon ma már csak kombinációban kapható inhalációs kortikoszteroid)
ETS = Enviromental Tobacco Smoke (környezeti dohányfüst)
FDA = Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet)
GINA = Global Initiative for Asthma (az asthma bronchiale kezelésének évente megújított nemzetközi irányelve)
GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HFA = Hydro-Fluoro-Alkane (az új adagolás inhalációs aeroszolok hajtógáza, ezzel váltották le az ózonréteget károsító CFC-gázokat)
ICS = Inhaled CorticoSteroid (az inhalációs kortikoszteroidok általánosan elfogadott jelzése)
IL = InterLeukin
LABA = Long Acting Beta Agonist (hosszú hatású béta₂-receptor agonista)
LTRA = LeukoTriene Receptor Antagonist
OKTPI = Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet
²¹⁰Po = a polónium egyik izotópjá, α -sugárzó
SO₂ = kén-dioxid
TNF α = tumornekrózis-faktor
TSNA = Tobacco-Specific NitrosAmine (dohányhoz kötött nitrozamin)

IRODALOMJEGYZÉK:

1. OKTPI-évkönyv, 2011.
2. Orosz M., Tamási L., Gálffy G. A dohányzás és asztma-kontroll vizsgálata hazai betegeken. Medicina Thoracalis. 2012.
3. Böszörményi Nagy Gy. A leukotriének szerepe az asztmás légúti gyulladás kialakulásában és fenntartásában. Medicina Thoracalis. 2008. december, 321–327.
4. Rovati E., et al. Cysteinil-leucotrienes in the regulation of β_2 -adrenoceptor function: an in vitro model of asthma. Respiratory Research. 2006,7:103.
5. Drazen J. M., Israel E., O'Byrne P. M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriens pathway. N Engl J Med. 1999:197–206.
6. Zeidler M. R., et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. Eur Respir J. 2006;27:307–315.
7. Laviotte M., Malstrom K., Lu S. et al: Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1862–1868.
8. Vaquerizo M. J., Casan P., Castillo J. et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax. 2003;58:204–210.
9. Price D. B., Hernandez E., Magyar P. et al. Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax. 2003;58:211–216.



10. Thomson N. C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24:822–833.
11. Herke P. Van-e szerepe a metodikának az Asztma Kontroll Teszt (ACT) értékelésében? MTT Allergológiai és Légzéspatológiai Szekciójának Tudományos Ülése és a Fiatal Pulmonológusok Kazuisztikai Fóruma, 2011. március 24–26., Eger, előadás, absztrakt.
12. Komlósi Zs. I., Losonczy Gy. Glukokortikoid-rezisztencia asztmában. *Medicina Thoracalis.* 2009. LXII.2. 112–119.
13. Giovanni Invernizzi et al. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance. *Respiratory Research.* 2009;10:48doi:10.1186/1465-9921-10-48
14. Watson A., Benton A., Rose M., Freishtat R. J. Cigarette smoke alters TIMP-1 and MMP-9 levels in the basolateral secretions of human asthmatic bronchial epithelium in vitro. *J Investig Med.* 2010;58(5):725–729.
15. Fauler J., Frolich J. C. Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:43–47.
16. Yüksel H., Ozbilgin K., Coskun S., Tuglu I. Protective effect of leukotriene receptor antagonist montelukast on smoking-induced lung injury in Wistar rats. *Acta Med Okayama.* 2003;57:13–19.
17. Basyigit I., Sahin M. et al. Anti-inflammatory effects of montelukast on smoke-induced lung injury in rats. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2010;5(2):92–98.
18. Tahan F., Jazrawi E. et al. Montelukast inhibits tumor necrosis factor- α -mediated interleukin-8 expression through inhibition of nuclear factor- κ B p65-associated histone acetyltransferase activity, *Clin and Exper Allergy.* 2008;38:805–811.
19. Gong H., Linn W. S., et al. Anti-inflammatory and lung function effects of montelukast in asthmatic volunteers exposed to sulfur dioxide. *Chest.* 2001;119:402–408.
20. Cohen, R. T. , Raby, B. A., Van Steen, K., Fuhlbrigge, A. L, Celedón, J. C., Rosner, B. A., Strunk, R. C., Zeiger, R. S., Weiss, S. T. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010;126(3):491–497.
21. Rabinovitch N., Strand M., Stuhlman K., Gelfand E. W. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1365–71. Epub 2008 Apr 25.
22. Rabinovitch N., Graber N., et al. Urinary Leukotriene E4/ Exhaled Nitric Oxide Ratio and montelukast response in childhood asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):545–551.
23. Chalmerd G. W., Macleod K. J., Little S. A., Thomson L. J. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57: 226–230.
24. Chaudhuri R., Livingstone E., McMahon A. D. et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1308–1311.
25. Tomlin J. E. M., McMahon A. D., Chaudhuri R. et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax.* 2005;60:282–287.
26. Lazarus S. C., Chinchilli V. M., Rollings N. J. et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):783–790.

RGD:76981/HU





ELLENŐRZŐ KÉRDÉSEK

1. Milyen gyakori az aktív dohányzás az asztmás betegek között?

- a) nem jellemző
- b) 10%
- c) 30%
- d) 50%

2. A dohányfüst mely asztmagyógyszerek hatását befolyásolja, és hogyan?

- a) hozzájárul a szteroidinszenzitívitas kialakulásához
- b) csökkenti a béta-mimetikumok hatását a receptorsűrűség csökkentése révén
- c) fokozza a béta-mimetikumok hatását a receptorsűrűség növelése folytán
- d) a teofillin gyorsabban lebomlik

3. Milyen hatást fejt ki a montelukaszt a dohányosok esetében?

- a) csökkenti a füst hatására kialakuló szöveti károsodást
- b) növeli a TNF-alfa-szintet
- c) csökkenti a TNF alfa-szintet
- d) mérsékli a fizikai terhelésre bekövetkező eozinofil gyulladást

4. Melyek a ciszteinil-leukotriének?

- a) LTR A
- b) LTR B4
- c) LTR C4
- d) LTR D4
- e) LTR E4

Helyes válaszok: 1c; 2a, b, d; 3a, c, d; 4c, d, e



JEGYZET





JEGYZET





JEGYZET

