

Kašalj: kratki pregled etiologije, dijagnostike i liječenja

Cough: A Short Review of Etiology, Diagnostics and Treatment

MILE BOGDAN

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Jordanovac 104

SAŽETAK Kašalj je jedan od najčešćih simptoma koji bolesnika dovode liječniku. To je važan fiziološki refleks kojim se dišni putovi održavaju prohodnima. Uzroci su mnogobrojni, a najčešće su to upale gornjih i donjih dišnih putova te tumori bronha. Preduvjet za pravilan pristup liječenju kašlja jesu temeljita anamneza, klinički pregled i sve potrebne dijagnostičke pretrage. Anamnestički podaci vrlo često otkrivaju etiologiju kašlja. Radiološke pretrage toraksa, testovi plućne funkcije i analiza iskašljaja pomažu u potvrđivanju uzroka kašlja. Na kraju u obzir dolazi bronhoskopija radi uvida u endobronhalnu patologiju i bolesti plućnog intersticija. Simptomatsko liječenje neproduktivnog kašlja antitusicima provodi se u slučajevima nepodnošljivih napadaja koji remete dnevne aktivnosti i san bolesnika. Kod produktivnog kašlja primjenjuju se mukolitici, koji smanjuju viskoznost iskašljaja i tako olakšavaju iskašljavanje. Kad je kašalj posljedica neke primarne bolesti, onda se njezinim liječenjem istodobno liječi i kašalj.

KLJUČNE RIJEČI: kašalj, etiologija, liječenje

SUMMARY Cough is one of the most common symptoms for visiting a doctor's office. It is an important physiological reflex which helps clear the airways. There are numerous causes for cough, but the most common ones are upper and lower respiratory tract infections and bronchial tumours. A precondition for a proper approach to treating cough includes a thorough medical history, physical examination and all the necessary diagnostic tests. Medical history very often reveals the etiology of cough. Radiology of the thorax, pulmonary function tests and sputum analysis help to confirm the cause of cough. Finally, bronchoscopy can be taken into consideration to provide an insight into endobronchial pathology and interstitial lung diseases. Symptomatic treatment of non-productive cough with antitussives is carried out in patients with unbearable attacks that interfere with their daily activities and sleep. In productive cough, mucolytics are administered to reduce the viscosity of sputum and ease expectoration. When cough is caused by a primary disease, it is treated by treating that disease.

KEY WORDS: cough, etiology, therapy

Uvod

Kašalj je zaštitni refleks koji se sastoji od tri faze: inspirija, forsiranog ekspirija protiv zatvorenoga glotisa i naglog i intenzivnog ekspirija nakon otvaranja glotisa. On je zaštitni mehanizam čišćenja traheobronhalnog stabla od sekreta, iritansa, infektivnih agensa ili stranog tijela. Kad je kašalj dugotrajan i intenzivan, najčešći je simptom zbog kojega bolesnici traže liječničku pomoć. Od mogućih uzroka kašlja najrašireniji je strah od karcinoma bronha. Refleks kašlja započinje voljno ili refleksno. Obrambeni refleksni luk kašlja sastoji se od aferentnog puta – receptori u inervacijskom području trigeminalnog, glosofaringealnog, gornjega laringealnog živca te vagusa, i eferentnog puta – povratni laringealni živac, frenični živac i motorički spinalni živci (1). Kašalj započinje dubokim udahom nakon kojeg slijedi zatvaranje glotisa, relaksacija dijafragme i kon-

trakcija mišića uz zatvoren glotis. Posljedica je pozitivan intratorakalni tlak koji uzrokuje sužavanje traheje. Jednom kad se glotis otvori stvori se razlika tlakova između dišnih putova i atmosfere, što dovodi do vrlo brzog protoka zraka kroz suženu traheju. Snaga koja pri tome nastaje dovoljna je za eliminaciju mukusa i stranih čestica.

Etiologija

Kašalj može započeti kao rezultat najrazličitijih okidača, i egzogenih (dim, prašina, strano tijelo) i endogenih (sekrecija iz gornjih dišnih putova, želučani sadržaj). Ovi okidači podražuju receptore iz gornjeg (farinks i larinks) ili donjega dišnog sustava do kojeg dolaze inhalacijom ili aspiracijom. Kad je okidač sekrecija u gornjem dišnom sustavu – postnazalni drip ili želučani sadržaj (gastroezofagealni refluks), kašalj često ostaje neprepoznat i postaje dugotrajan. Dugo-

trajna izloženost ovim okidačima može uzrokovati inflamaciju dišnog puta, koja može dodatno pogoršati kašalj i povećati osjetljivost za druge iritanse.

Kašalj se može pojaviti uz bilo koji poremećaj koji rezultira upalom, sužavanjem, infiltracijom ili kompresijom dišnog puta. Upala je najčešće rezultat infekcije, virusnog ili bakterijskog podrijetla. U virusnom bronhitisu upala dišnog puta u velikom broju slučajeva zaostaje dugo nakon rezolucije tipičnih akutnih simptoma te tako kašalj može trajati tjednima. Astma je čest uzrok kašlja, iako se kašalj rijetko javlja u astmi kao jedini simptom, već najčešće uz tipičnu dispneju i *wheezing* (piskanje koje nastaje zbog otežanog izdisanja; sipnja). Neoplazme koje infiltriraju stijenku dišnog puta mogući su uzrok kašlja. Infiltracija stijenke granulomima (sarkoidoza, tuberkuloza) također uzrokuje kašalj. Do kompresije dišnih putova mogu dovesti limfni čvorovi, medijastinalni tumori i aneurizma aorte. Bolesti plućnog parenhima koje uzrokuju kašalj čine bolesti plućnog intersticija, pneumonije i plućni apsces. Kašalj u kardijalnom popuštanju vjerojatno je posljedica intersticijskog i peribronhalnog edema. U 5 – 20% pacijenata koji rabe inhibitore angiotenzin konvertaze (ACE) kao nuspojava se javlja neproduktivni kašalj. Smatra se da je uzrok akumulacija bradikininina (normalno ga razgrađuje angiotenzin konvertaza), a koji stimulira aferentna C-vlakna u dišnim putovima. U skladu s navedenom kininskom hipotezom jest i činjenica da se kašalj ne javlja pri terapiji blokatorima angiotenzinskih receptora. Kašalj najčešće nastupa u prvom tjednu uzimanja ACE-inhibitora, no može se javiti i kao zakasnjela reakcija više od 6 mjeseci nakon početka terapije (2). Prema smjernicama *American College of Chest Physicians*, postoje tri vrste kašlja s obzirom na trajanje (3, 4). Akutni kašalj traje do 3 tjedna, subakutni od 3 do 8 tjedana i kronični više od 8 tjedana.

Akutni kašalj javlja se najčešće kod upala gornjega dišnog sustava, prehlada, sinuitisa, pertusisa, pneumonija te kardijalnog popuštanja. Kod srčanog popuštanja kašalj je praćen zaduhom, pojačava se pri naporu ili vodoravnom položaju tijela (ortopneja), a iskašljaj je pjenušav i vodenast.

Kronični kašalj kod pušača javlja se kao posljedica kronične opstruktivne plućne bolesti i bronhiektazija (karakteristični napadaji kašlja ujutro uz iskašljavanje gustog sekreta) te bronhalnog karcinoma (česta pojava krvi u iskašljaju). U nepušača, koji ne uzimaju ACE-inhibitore i imaju normalan rendgenski nalaz toraksa, najčešći uzroci kašlja jesu postnazalni drip, gastroezofagealni refluks i astma.

Komplikacije

Česte komplikacije su boli u prsištu i trbuhu, stresna inkontinencija urina i iscrpljenost. Katkad napadaji kašlja mogu izazvati sinkopu zbog znatnog porasta intratorakalnog tlaka,

smanjenoga venskog povrata krvi i smanjenja ejakcijske frakcije. Frakture rebara kao posljedica kašlja mogu se javiti kod zdravih pojedinaca, no moraju pobuditi sumnju na patološku frakturu kod multiplog mijeloma, osteoporoze ili osteolize.

Obrada

Detaljna anamneza vrlo često otkriva etiologiju kašlja, dok fizikalnim pregledom možemo razotkriti sistemski ili izvanplućni uzrok kašlja. Radiogram toraksa pomaže pri potvrđivanju uzroka kašlja. Testovi plućnih funkcija služe kako bi se utvrdile funkcionalne abnormalnosti koje prate određene poremećaje. Mikroskopski pregled sputuma, bojenje prema Gramu i acidorezistentno bojenje te kulture iskašljaja i citološki pregled donose vrijedne informacije (5). Specijalizirane pretrage poput bronhoskopije i HRCT-a (engl. *High Resolution Computed Tomography*) metode su izbora kod prikaza endobronhalne patologije i uzimanja uzoraka te pri postavljanju dijagnoze intersticijske bolesti pluća i bronhiektazija.

Liječenje

Liječenje ovisi o uzroku kašlja, a cilj je njegovo eliminiranje – cigaretni dim, ACE-inhibitori, postnazalni drip, gastroezofagealni refluks. Postnazalni drip može biti uzrokovan različitim entitetima, kao što su alergijski, nealergijski i vazomotorni rinitis, akutni nazofaringitis te sinuitis (6).

U bolesnika s kašljem zbog alergijskog rinitisa intranazalni glukokortikoidi općenito su učinkoviti u smanjenju kašlja unutar prvih nekoliko dana, a za postizanje maksimalnog učinka potrebna su do 2 tjedna. Ako pacijent reagira, terapija se nastavlja oko tri mjeseca (7). Dodatna terapija uključuje oralni antihistaminik prve generacije (npr. bromfeniramin, klorfeniramin, klemastin), kombinirani antihistaminik-dekongestiv (npr. bromfeniramin-pseudoefedrin) te antagonist leukotrijenskih receptora (montelukast). Antihistaminici prve generacije zbog jačeg se antikolinergičkog učinka preferiraju pred antihistaminicima druge generacije (cetirizin, loratadin), ali im je zbog sedativnog učinka upotreba ograničena (3, 7, 8). Sumnja na astmatski kašalj temelji se na prisutnosti reverzibilne opstrukcije protoka zraka ili pozitivnom testu na bronhalnu hiperosjetljivost (metakolinški ili histaminski test). Međutim, potvrda da je kašalj izazvan astmom zahtijeva povoljan odgovor na terapiju astme (9). Terapija za astmatski kašalj slijedi ista načela standardne terapije astme. To su redovita primjena inhalacijskih glukokortikoida i uporaba inhalacijskih bronhodilatatora (9). Antagonisti leukotrijenskih receptora također dovode do smanjenja kašlja u pacijenata s astmom (10). Ako nakon uvođenja terapije za astmu dođe do smirivanja kašlja, to je ujedno *ex iuvantibus* potvrda etiologije kašlja. Uobičajena terapija za neastmatski eozinofilni bronhitis jest inhalacija glukokortikoida.

Kašalj zbog gastroezofagealnog refluksa (GERB) uglavnom

odgovara na režim koji uključuje promjene načina života i smanjenje lučenja želučane kiseline lijekovima (11, 12 – 14). Promjene načina života uključuju: gubitak težine za pacijente koji su pretili, podizanje uzglavlja, prestanak pušenja, izbjegavanje određenih namirnica (npr. masne hrane, čokolade, alkohola), vrlo kiselih pića (npr. cola napitak, crno vino, sok od naranče), izbjegavanje obroka dva do tri sata prije spavanja. Od lijekova se najčešće rabe inhibitori protonske pumpe (IPP) u umjerenoj dozi (npr. omeprazol 40 mg jedanput na dan u jutarnjim satima). Dokazano je da je terapija s IPP učinkovitija od H₂-blokatora (15). Kašalj uzrokovan ACE-inhibitorima obično prestaje u roku od jednog do četiri tjedna nakon prestanka uzimanja lijeka, ali katkad može trajati do tri mjeseca. U slučaju potrebe blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, ACE-inhibitor se može zamijeniti blokatorom angiotenzinskih receptora, jer je incidencija kašlja uz njih podjednaka kao kod placeba (16).

Simptomatska i nespecifična terapija neproduktivnog kašlja

Simptomatska i nespecifična terapija neproduktivnog kašlja antitusicima primjenjuje se kad uzrok kašlja nije poznat ili ne postoji specifična terapija te u slučajevima kad kašalj nema svoju funkciju, a s druge strane uzrokuje znatnu nelagodnost (5). Smatra se da antitusici potiskuju kašalj putem djelovanja na centar za kašalj u mozgu. Obično se počinje s butamiratom ili dekstrometorfanom, zbog boljeg sigurnosnog profila. Ako nisu dovoljno učinkoviti, onda u obzir dolaze kodein ili morfij uz rizik izazivanja ovisnosti i drugih nuspojava opioida.

Dekstrometorfan je vjerojatno najčešće neopioidno sredstvo za kašalj. U jednom kliničkom ispitivanju bolesnika s kroničnim stabilnim kašljem kodein (20 mg) i dekstrometorfan (20 mg) pokazali su se jednako učinkovitim u smanjenju učestalosti kašlja (17).

Butamirat je neopioidni antitusik koji umiruje kašalj djelujući na centar za kašalj u središnjem živčanom sustavu. Osim što koči refleks kašlja, butamirat djeluje umjereno spazmolitički na mišiće bronha. Općenito se dobro podnosi te su nuspojave poput osipa, mučnine, proljeva ili vrtoglavice veoma rijetke. Nuspojave obično nestaju tijekom liječenja te je rijetko potrebno smanjiti dozu. Doze su od 4 mg tri puta na dan kod male djece do 24 mg tri puta na dan kod odraslih.

Kodein je tradicionalni opijat za kašalj iako su dokazi o njegovoj djelotvornosti za kronični kašalj ograničeni (17 – 22). U svojoj praksi prilikom propisivanja kodeina počinjemo s 30 mg svaka 4 do 6 sati, a prema potrebi doza se može povisiti do 60 mg. Potrebno je upozoriti pacijente o mogućim štetnim učincima, kao što su pospanost i zatvor.

Morfij i druga sredstva iz skupine fenantrenskih alkaloida

smanjuju dnevne napadaje otpornog kašlja (23). Kod pacijenta koji nisu odgovarali na dozu od 5 mg dva puta na dan doza se povisuje na 10 mg dva puta na dan. Bolesnike treba upozoriti na potencijalnu pospanost i zatvor.

Gabapentin je analog gama-aminomaslačne kiseline koji centralnim mehanizmom djelovanja inhibira otpuštanje neurotransmitera i na taj način smanjuje kroničnu neuropatsku bol. Stoga se pretpostavlja da i na smanjenje kroničnog kašlja djeluje centralnim mehanizmom. Liječenje gabapentinom treba započeti niskim dozama (300 mg jedanput na dan) s postupnim povišenjem do olakšanja simptoma, pojave nuspojava ovisnih o dozi ili doseganja maksimalne dnevne doze (600 mg tri puta na dan). Najčešće nuspojave terapije gabapentinom jesu: proljev, mučnina, emocionalna labilnost, pospanost, nistagmus, tremor, slabost i periferni edemi.

Liječenje kašlja inhalacijskim **glukokortikoidima** u odsutnosti astme dovelo je do proturječnih rezultata.

Ipratropium bromid u inhalacijama može ublažiti kašalj (23), a **lidokain** može biti koristan kod otpornoga kroničnog kašlja (3 – 5 mL 4%-tnog lidokaina dva do tri puta na dan) (24).

Simptomatska terapija produktivnog kašlja

Valja naglasiti da se produktivni kašalj ne suprimira, jer bi zadržavanje sekrecije u traheobronhalnom stablu ometalo distribuciju ventilacije, adekvatnu alveolarnu aeraciju i sposobnost pluća da se obrane od infekcije. U takvim se slučajevima primjenjuju mukolitici, odnosno ekspektoransi koji smanjuju viskoznost iskašljaja i tako olakšavaju iskašljavanje.

Ostale mjere liječenja zasnivaju se na liječenju infekta, primjeni bronhodilatatora kod reverzibilnih bronhoopstrukcija, inhalacijskih kortikosteroida kod eozinofilnog bronhitisa, fizioterapiji i ostalim metodama povećanja klirensa sekreta u pacijenata s bronhiektazijama te liječenju endobronhalnih tumora i intersticijskih bolesti pluća (33).

ZAKLJUČAK

Kašalj je vrlo važan obrambeni refleksni mehanizam, koji osigurava urednu prohodnost dišnih putova. S obzirom na to da su poznati mnogobrojni uzroci kašlja, potrebno ih je prepoznati na osnovi detaljne anamneze te potvrditi odgovarajućim dijagnostičkim pretragama. Potom treba eliminirati inkriminirane okidače te pravilno liječiti kašalj. Simptomatska terapija uključuje antitusike i mukolitike koji ublažavaju simptome i poboljšavaju kvalitetu života bolesnika te preveniraju komplikacije. Ako je kašalj posljedica primarne bolesti, onda se njezinim liječenjem rješava i problem kašlja.

LITERATURA

1. Widdicombe J. Cough. U: JF Murray, JA Nadel, ur. Textbook of Respiratory Medicine. 3. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2000, str. 553–66.
2. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117:234–42.
3. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC i sur. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S–23.
4. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR i sur. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481–92.
5. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715–21.
6. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:63S–71.
7. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715–21.
8. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR i sur. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:305–11.
9. Dicipinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:75S–9.
10. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:232–6.
11. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640–7.
12. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104:1511–7.
13. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679–84.
14. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:80S–94.
15. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF i sur. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383–91.
16. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:169S–73.
17. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11:92–100.
18. Yancy WS Jr, McCrory DC, Coeytaux RR i sur. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1827–38.
19. Aylward M, Maddock J, Davies DE, Protheroe DA, Leideman T. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984;65:283–91.
20. Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:831–5.
21. Woodcock A, McLeod RL, Sadeh J, Smith JA. The efficacy of a NOP1 agonist (SCH486757) in subacute cough. *Lung* 2010;188:S47–52.
22. Chung KF. Currently available cough suppressants for chronic cough. *Lung* 2008;186:S82–7.
23. Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. *Drugs* 1993;46:80–91.
24. Lim KG, Rank MA, Hahn PY i sur. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. *Chest* 2013;143:1060–5.
25. Charpin J, Weibel MA. Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirata citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration* 1990;57:275–9.
26. Supremin® - Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <http://www.almp.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Supremin-4-mg5-ml-oralna-otopina/7438/> Datum pristupa 30.12.2015.
27. Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ i sur. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7. doi: 10.1002/14651858.CD010337.pub2
28. Bisolex® - Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <http://www.almp.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bisolex-4-mg5-ml-sirup/8892/> Datum pristupa 30.12.2015.
29. Oda N, Tamai K, Suzuki Y, et al. Marked improvement in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with severe hypoxemia in a patient treated with ambroxol: a case report. *J Med Case Rep* 2015 ;9:100. doi: 10.1186/s13256-015-0588-6.
30. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1119–29. doi: 10.1517/17425255.4.8.1119.
31. Myllärniemi M, Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis - preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *Eur Clin Respir J* 2015;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.26385. eCollection 2015.
32. Houtmeyers EI, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999;14:452–67.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Mile Bogdan, dr. med.
 supspecijalist pulmolog
 Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
 KBC Zagreb
 10000 Zagreb, Jordanovac 104
 e-mail: mile.bogdan@zg.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. 9. 2015. / September 9, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

25. 9. 2015. / September 25, 2015

