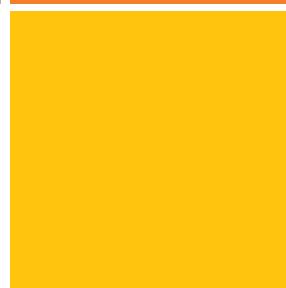
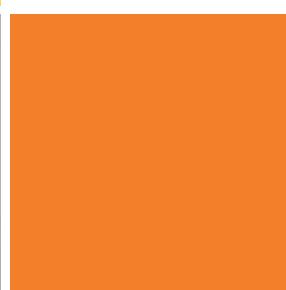
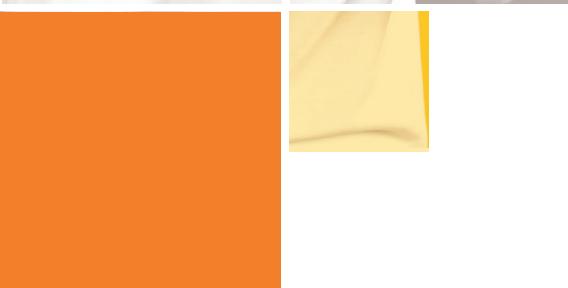
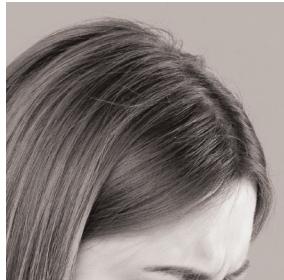


# KAŠALJ

DIJAGNOSTIČKO  
- TERAPIJSKE PROCEDURE



**IZBACITE  
SEKRET,  
DIŠITE  
SLOBODNO!**

**PropoMucil®**



## RECENZIJA KLINIČKOG VODIČA

„Kašalj – dijagnostičko-terapijske procedure“ predstavlja veoma koristan vodič, sa jasnim smernicama koje su potrebne za kliničku praksu kako lekarima opšte prakse, tako i pulmolozima, ali i pedijatrima, i otorinolaringologozima.

Vodič veoma jasno i koncizno razrađuje kliničke manifestacije, uzroke, socioepidemiološke i ekološke faktore koji mogu biti uzrok kašlja. Sa posebnom pažnjom analizira druga, vanplućna oboljenja i primenu lekova, koji takođe mogu prouzrokovati kašalj. Takođe, ovaj vodič precizno upućuje na neophodne dijagnostičke procedure shodno vrsti kašlja i pretpostavljenom uzroku. Terapija kašlja je precizno određena shodno fenotipu kašlja.

Vodič daje detaljna objašnjenja za akutni i hronični kašalj (shodno fenotipu), obuhvatajući kompletну dijagnostiku: klinički pregled, radiološka obrada bolesnika (rentgen pluća i kompjuterizovana tomografija), funkcionalna dijagnostika (spirometrija, bronhodilatacijski test, test difuzije za CO itd.), kompletan krvna slika sa eozinofilijom.

U pogledu terapije vodič „Kašalj – dijagnostičko-terapijske procedure“ precizno navodi terapiju (shodno fenotipu kašlja) i daje algoritam za praćenje terapijskog odgovora.

Ovaj vodič ističe značaj samolečenja u cilju ublažavanja simptoma, kada pacijent može preporučeno da započne lečenje sledećim preparatima: med i proizvodi na bazi meda (propolis bogat polifenolima i N-acetilcistein), proizvodi koji sadrže gvaifenezin, antitusici koji ne sadrže kofein za lečenje neproduktivnog kašlja. Posebno se u Vodiču detaljno objašnjava uloga propolisa i N-acetilcisteina u plućnim bolestima.

Ovaj vodič sagledava problem kašlja kroz multidisciplinarni pristup. Samim tim je ovaj vodič od velikog praktičnog značaja. Sa velikim zadovoljstvom vodič „Kašalj – dijagnostičko-terapijske procedure“ preporučujemo kako lekarima opšte medicine, tako i specijalistima drugih grana medicine.

# „KAŠALJ – DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKE PROCEDURE“

Kašalj je zaštitni refleks kojim se pročišćavaju disajni putevi i sprečava aspiracija. Kašalj se može javiti u grkljanu, dušniku ili dušnicama. Čini ga kombinacija dva refleksa: refleksa kašlja (RK) i refleksa izdaha (RI), oba provočirana nadražajem mukoze disajnih puteva, ali sa različitim funkcijama, senzornim putevima i putevima u centralnom nervnom sistemu.

**U refleksu kašlja** razlikujemo:

- **inspiratornu fazu** koju karakteriše inspiratorni napor,
- potom **kompresivnu fazu** koja podrazumeva forsirani ekspiratorni napor naspram zatvorenog glotisa
- i **fazu ekspulzije** koja podrazumeva otvaranje glotisa i brz, snažan ekspiratorni protok (1).

Dakle, refleksom kašlja uvlačimo vazduh u pluća kako bi povećali snagu sile u fazi ekspulzije kojom podstičemo čišćenje mukusa i materijala iz traheobronhijalnog stabla i pluća. Refleks izdaha čini snažan izdah, kako bi se prevenirala aspiracija stranog materijala u pluća.

Kašalj može **po svom trajanju** biti:

- **akutni** koji je najčešće posledica prehlade i traje do tri nedelje,
- **subakutni** (održava nakon infekcije 3 do 8 nedelja) i
- **hronični kašalj** (traje duže od 8 nedelja). Definicije hroničnog kašlja po pravilu sadrže vremenske odrednice, te umesto ranijih tri meseca, nove smernice podrazumevaju da hronični kašalj traje 8 nedelja kod odraslih (2) i 4 nedelje kod dece (3). Patološki, učestao i dugotrajni kašalj pogađa oko 5-10% odrasle populacije. Globalna prevalencija hroničnog kašlja u opštoj odrasloj populaciji je procenjena na ~10% (4). Hronični kašalj može imati značajan ometajući efekat i na obolelog i na okruženje. Najčešće se pacijent sa hroničnim kašljem javlja lekaru zbog socijalnih implikacija, nelagodnosti u društvu, uznevimiravanje porodice i neposrednog okruženja, brige o potencijalno ozbilnjom oboljenju u osnovi, poremećaja sna, iscrpljenosti, povraćanja, urinarne inkontinencije.

Kašalj shodno količini mukusa i ekspektoraciji može biti **produktivan i neproduktivan**, a shodno dnevnom ritmu **jutarnji, dnevni, noćni**. Razlikujemo nekoliko fenotipova hroničnog kašlja koji su prikazani u Figuri 1.

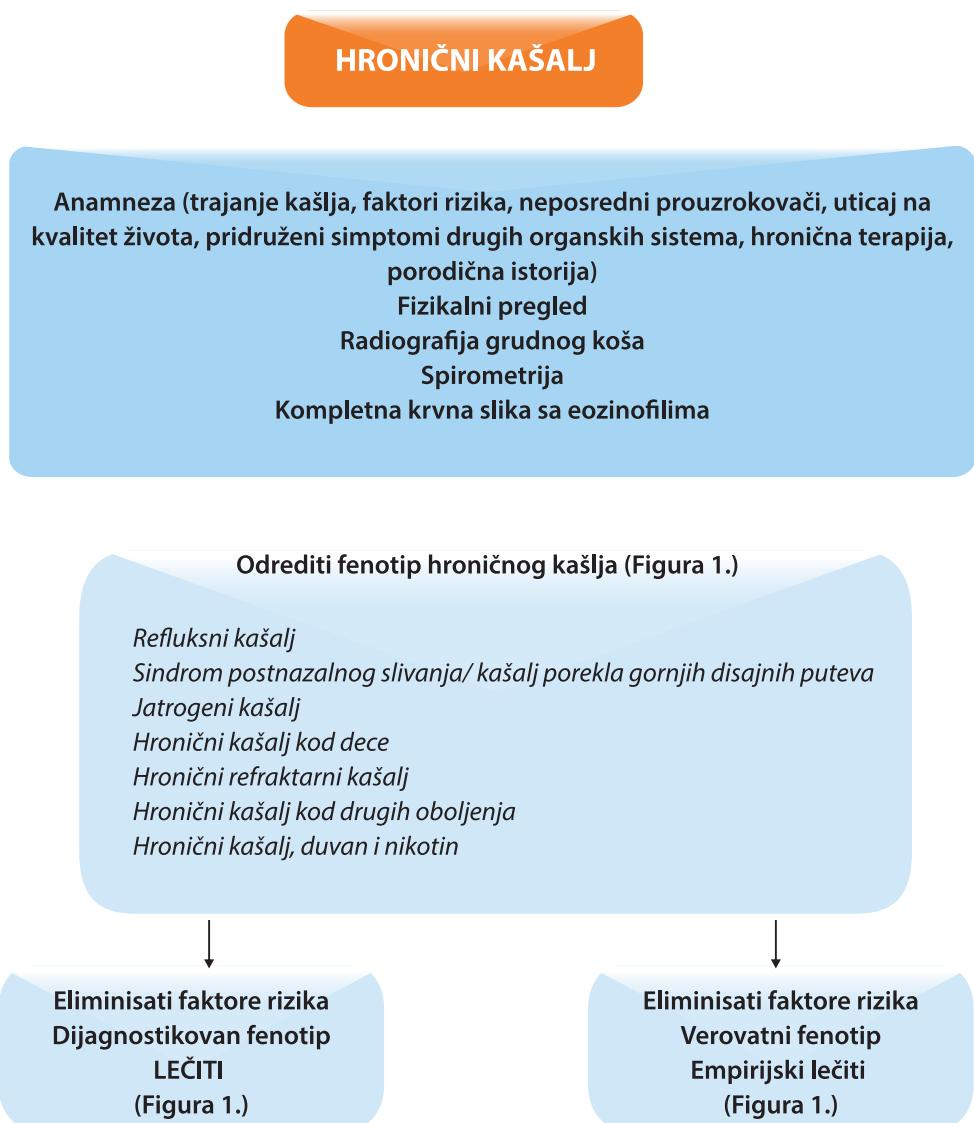
Figura 1. Fenotipovi hroničnog kašlja (5)

Fenotipovi hroničnog kašlja	Oblici fenotipa i najčešći uzroci	Dijagnostičke procedure	Terapija
Astmatski kašalj/ eozinofilni bronhitis	-Klasična astma -Varijanta astme sa kašljem (cough variant asthma-CVA) -Eozinofilni bronhitis (Non-asthmatic eosinophilic bronchitis -NAEB)	Plućna funkcija (spirometrija, bronho-dilataциони test, bronho-provokacioni test); Eozinofili u sputumu i serumu; Frakcionirani izdahnuti azotni oksid (FeNO)	Inhalacioni kortikosteroidi-ICS Antagonisti Leukotrijena-LTI Bronchodilatatori i kombinacije ICS/LABA
Refluksni kašalj	Gastro-ezofagealni refluks, ezofago-faringealni refluks	Visoko rezolucionna ezofagealna manometrija	Inhibitori protonskе pumpe PPI H2 antagonisti
Sindrom postnazalnog slivanja/ Kašalj usled sindroma gornjih disajnih puteva	Postanazalno slivanje, rinitis, rinosinuzitis	Rinoskopija, laringoskopija, imaging metode samo ako postoji veza između gornjih disajnih puteva i kašlja (kašalj ne mora uvek biti prisutan)	Antihistaminici prve generacije Dekongestanti Mukolitik (propolis i NAC)
Jatrogeni kašalj	-ACE inhibitori, - bisfosfonati i antagonisti kalcijumskih kanala (efekat na GERB) - kapi za oči sa prostanoidima - nadražaj suznog kanala i žrela	Ispitati hroničnu terapiju kao potencijalni uzrok	Druge terapijske opcije
Hronični kašalj kod dece	Pratiti pedijatrijski protokol za lečenje kašla u skladu sa etiološkim agensom		Mukolitik (propolis i NAC)
Hronični refraktarni kašalj	Neurofiziološke aberacije Refraktaran na sve prethodne terapijske opcije	Različitim dijagnostičkim procedurama isključiti sve prethodno pomenute uzroke hroničnog kašlja	Opijati, gabapentin, P2X3 antagonisti
Hronični kašalj kod drugih oboljenja	HOBP, IPF, karcinom pluća, bronhiekstazije, cistična fibroza	Dijagnostičke procedure shodno osnovnom oboljenju	Dodatane terapijske opcije (mukolitik)
Hronični kašalj, duvan i nikotin	Supresija senzitivnosti refleksa kašla		Prestanak pušenja Dodatane terapijske opcije: mukolitik (propolis i NAC)

HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća;

IPF - idiopatska plućna fibroza

Figura 2. Algoritam za dijagnostiku i lečenje pacijenata sa hroničnim kašljem (5)



## PRAĆENJE TERAPIJSKOG ODGOVORA



**HRCT**  
kompjuterizovana tomografija  
sa visokom rezolucijom

## Važni podsetnici

- Uvek prvo potražite moguće znake upozorenja
- Optimizujte lečenje prema postavljenoj dijagnozi
- Proveravajte komplijansu pacijenta tokom zakazanih kontrola
- Uvek postoji mogućnost višestrukih uzročnika
- Rutinski proveravati moguće faktore radne ili životne sredine
- Rutinski procenjivati težinu kašla i njegov efekat na kvalitet života validiranim upitnicima
- Rutinski zakazivati kontrole na 4-6 nedelja
- Razmotriti upućivanje pulmologu na hospitalni nastavak lečenja kod pacijenata sa refraktornim kašljom



## AKUTNI KAŠALJ

### PROCENA OPŠTEG STANJA

Osobe sa teškim opštim stanjem (Pneumonija, teško pogoršanje HOBP astme, plućna tromboembolija, srčano popuštanje).

Nije životno ugrožavajuće stanje

OSOBE SA VISOKIM RIZIKOM OD KOMPLIKACIJA  
Stariji od 65 godina sa dva ili od 80 godina sa jednim komorbiditetom (srčana insuficijencija, DM, upotreba OKS ili imunosupresija, hospitalizacija u protekloj godini).

### Pogoršanje osnovne bolesti

Astma

HOBP

Bronhiekstazije

Drugo

PNDS

Gornji disajni putevi

Donji disajni putevi



AKUTNI  
KAŠALJ

PRIMENITI ANTIBIOTIK

NE PRIMENJIVATI RUTINSKI ANTIBIOTIK

DM - diabetes mellitus;  
OKS - oralni kortikosteroidi

### **Principi samolečenja:**

U cilju ublažavanja simptoma, pacijent može samostalno da započne lečenje sledećim preparatima:

- **Med i proizvodi na bazi meda (propolis) i N-acetilcistein**
- **Proizvodi koji sadrže gvaifenezin**
- **Kod neproduktivnog kašla antitusici koji ne sadrže kodein**

Do sada dostupni podaci ne opravdavaju upotrebu antihistaminika, dekongestiva i preparata koji sadrže kodein.

### **Pacijenti sa visokim rizikom od komplikacija:**

Osobe starije od 65 godina sa 2 ili više navedena stanja, ili starije od 80 godina sa bar jednim navedenim:

- hospitalizacija prethodne godine
- dijabetes tip I ili II
- kongestivna srčana insuficijencija
- aktuelna upotreba sistemskih kortikosteroida

## **IZBOR ANTIBIOTIKA**

**Ne davati rutinski antibiotike kod osoba sa akutnim kašljom ukoliko nisu lošeg opšteg stanja ili sa rizikom od komplikacija**

Objasniti pacijentu očekivano trajanje simptoma od 3-4 nedelje  
i mogućnosti samolečenja

Kod osoba sa akutnim kašljom u sklopu akutnog bronhitisa i sa vrednostima  
 $CRP \leq 20$  ne uključivati antibiotike

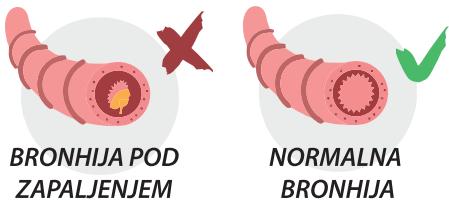
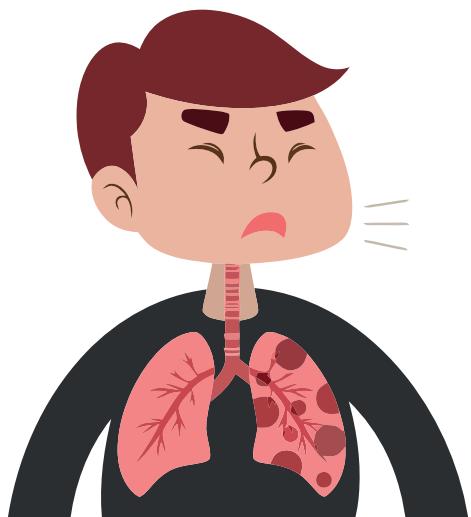


# Uloga propolisa i N- acetilcisteina u plućnim bolestima

N-acetilcistein (NAC) poseduje antioksidativna, antiinflamatorna i mukolitička svojstva i u širokoj je upotrebi u respiratornoj medicini. Oralno NAC se propisuje u mnogim zemljama i njegova efikasnost je procenjivana u brojnim placebo kontrolisanim, randomizovanim kliničkim ispitivanjima. Najčešće upotrebljavana je i registrovana doza za hroničnu upotrebu od 600 mg/dan, ali su novije studije pokazale efikasnost primene NAC u višim dozama u različitim plućnim bolestima. NAC ima indikaciju za primenu u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP), hroničnom bronhitisu, idiopatskoj plućnoj fibrozi (IPF), bronhiekstazijama, cističnoj fibrozi i virusnim oboljenjima kao što su influenza i COVID-19.

**Hronični bronhitis** se definiše kao hronični kašalj i iskašljavanje najmanje 3 meseca godišnje tokom najmanje dve uzastopne godine, čest je fenotip **pacijenata sa HOBP**, posebno **aktivnih pušača**. Oralni NAC, koji se daje u dozama od 300 mg do 1200 mg dnevno, ima dokazani efekat u prevenciji pogoršanja HOBP i poboljšava simptome kašla i sputuma. U meta analizi Grandjean et al. dokazano je da je produžena primena oralnog NAC-a sprečila akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa. Neželjeni efekti su obično bili blagi, bez značajnih razlika između aktivno lečene grupe i placebo grupe, uglavnom gastrointestinalni i nisu zahtevali prekid lečenja (6).

**Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)** se karakteriše ograničenjem protoka vazduha koje nije potpuno reverzibilno. Ograničenje protoka vazduha je obično progresivno i udruženo sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove (7). U studiji BRONCHUS randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji u 50 centara, učestvovalo je 523 pacijenta sa HOBP, kojima je nasumično dodeljivano 600 mg N-acetilcisteina dnevno ili placebo.



BRONHIJA POD ZAPALJENJEM

NORMALNA BRONHIJA

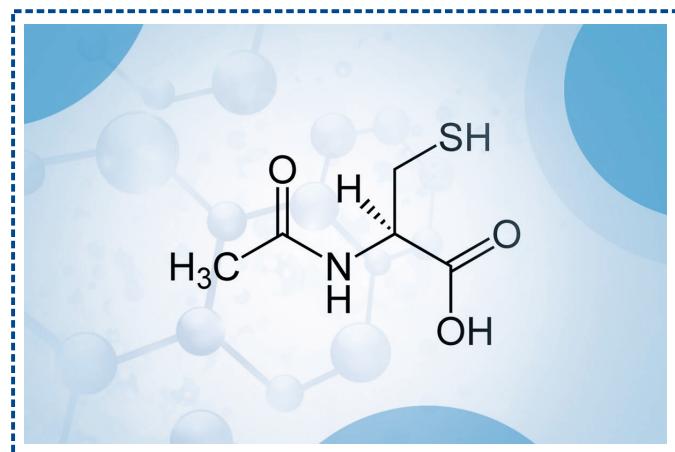
Rezultati su ukazali da je HOBP stopa pogoršanja smanjena upotrebom NAC kod pacijenata koji nisu lečeni inhalacionim kortikosteroidima, a sekundarna analiza je sugerisala potencijalni efekat na hiperinflaciju (8).

Prospektivna, randomizovana, dvostruko slepa, placeboom kontrolisana studija (PANTHEON) sa paralelnim grupama u kineskoj populaciji sa umerenom do teškom HOBP, je ukazala da dugotrajna upotreba N-acetilcisteina 600 mg dva puta dnevno može spričiti egzacerbacije, posebno kod umereno teške HOBP (9).

Poređenje podataka o neželjenim događajima u studijama BRONCUS (koja se bavila belom populacijom) i PANTHEON (kineska populacija) pokazala je da se NAC podjednako dobro toleriše u obe populacije. Meta-analiza Cazzola et al. je pokazala da ako pacijent koji boluje od hroničnog bronhitisa uz dokumentovanu opstrukciju disajnih puteva, NAC treba davati u dozi od  $\geq 1200$  mg dnevno u cilju prevencije egzacerbacije, dok ukoliko pacijent boluje od hroničnog bronhitisa, ali bez opstrukcije disajnih puteva, čini se da je dovoljan redovan terapijski pristup od 600 mg dnevno (10).

Kada se radi o bezbednosti većih doza NAC u studiji Johnson et al. (11), pacijenti sa HOBP su primali oralni NAC (NAC 900 mg dva puta dnevno) ili placebo, uz njihovu uobičajenu terapiju, tokom 8 nedelja. NAC se dobro podnosio i većina neželjenih događaja nije bila povezana sa ispitivanim lekom. Blagi gastrointestinalni simptomi prijavljeni su u NAC grupi nešto češće nego u placebo grupi (11).

Studije visokih doza NAC-a (do 3000 mg/dan) kod respiratornih oboljenja su pokazale da je NAC bezbedan i da se dobro toleriše. Generalno, bezbednosni profil je sličan i kod visokih i kod standardnih doza, a kada je primenjivan oralno NAC je dovodio do pojave neželjenih gastrointestinalih simptoma, koji u većini studija nisu bili češći nego u placebo grupi (12).



Studije su pokazale da se NAC sam ili u kombinovanoj terapiji dobro toleriše kod hroničnog bronhitisa, HOBP i cistične fibroze. Takođe, NAC koji se primenjuje intravezno, oralno ili inhalaciono može potisnuti replikaciju SARS-CoV-2 i može poboljšati rezultate ako se koristi pravovremeno. Primena NAC-a u kombinaciji sa drugim antivirusnim agensima može dramatično smanjiti stopu hospitalizacija, mehaničku ventilaciju i mortalitet usled COVID 19 (13,14).

# PropoMucil®

*Propolis bogat polifenolima  
i NAC – zajedno još efikasnije  
kod respiratornih infekcija!*



# PROPOLIS

**Propolis** je treća najvažnija komponenta pčelinjih proizvoda i značajan antimikrobnii pčelinji proizvod. Antibakterijsku aktivnost propolisa treba posmatrati na dva nivoa:

- prvi, direktnim delovanjem na mikroorganizam (gram-pozitivne i gram-negativne, kao i u aerobne i anaerobne bakterije) (15),
- drugi sa stimulacijom imunog sistema, što rezultira aktiviranjem prirodnih odbrambenih snaga organizma. Propolis je u stanju da umanji proliferaciju ćelija karcinoma (16).

**Propolis**



U studiji Buha et al. pokazano je značajno smanjenje stope egzacerbacija HOBP kod pacijenata lečenih oralnom kombinacijom prirodnog propolisa i NAC (PropoMucil® 600 mg ili 1200 mg dnevno uz korišćenje 6 meseci), uz potvrdu efikasnost formulacije i povoljnog sigurnosnog profila (17).

U studiji Kolarov et al. oralna primena proizvoda koji se sastoji od N-acetilcisteina i propolisa sa visokim procentom polifenola (600mg+80mg dva puta dnevno, primena 6 meseci) u visokim dozama je bezbedna, značajno poboljšava kvalitet života i smanjuje težinu simptoma kao što su kašalj i iskašljavanje kod HOBP pacijenata.

Zbog svog mukolitičkog, antiinflamatornog i antioksidativnog dejstva, N-acetilcistein i prečišćeni propolis, u kombinaciji sa standardnom inhalacionom terapijom, su pokazali efekat na smanjenje učestalosti akutnih egzacerbacija kod pacijenata koji boluju od umerene do teške HOBP (18).



## LITERATURA:

1. Widdicombe J, Fontana G. Cough: what's in a name? *European Respiratory Journal*. 2006 Jul 1;28(1):10–5.
2. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Journal*. 2007 Jun 1;29(6):1256–76.
3. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):260S-283S.
4. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2015 May 1;45(5):1479–81.
5. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Ribas CD, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Apr 17];55(1). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/1/1901136>
6. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000 Feb;22(2):209–21.
7. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 May 28];53(5). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/5/1900164>
8. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 May 30;365(9470):1552–60.
9. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Mar;2(3):187–94.
10. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015 Sep;24(137):451–61.

11. Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S, Wendt C, Reilkoff RA, Kunisaki KM, et al. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Apr;21:799–807.
12. Calverley P, Rogliani P, Papi A. Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. *Drug Saf.* 2021 Mar;144(3):273–90.
13. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Nov;216:1047–55.
14. Gayniddinova V, Avdeev S, Merzhoeva Z, Nuralieva G. N-acetylcysteine (NAC) in the complex treatment of COVID-associated pneumonia. *European Respiratory Journal [Internet].* 2021 Sep 5 [cited 2022 Apr 30];58(suppl 65). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl\\_65/PA3669](https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/PA3669)
15. Przybyłek I, Karpiński TM. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules.* 2019 May 29;24(11):2047.
16. Demir S, Aliyazicioglu Y, Turan I, Misir S, Mentese A, Yaman SO, et al. Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutr Cancer.* 2016;68(1):165–72.
17. Buha I, Mirić M, Agić A, Simić M, Stjepanović M, Milenković B, Nagorni-Obradović Lj, Škodrić-Tričunović V, Ilić B, Popević S, Dimić S, Ilić A. A randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of propolis and N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of propolis and N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* jun 2022.
18. Kolarov V, Zvezdin B, Kotur Stevuljević J, Ilić M, Tot Vereš K, Bogdan M, Tušek B, Dugajlić M. Factorial analysis of N-acetylcysteine and propolis treatment effects on symptoms, life quality and exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022; 26 (9): 3192-3199.

**Kašalj**  
**Dijagnostičko - terapijske procedure**

**Izdavač**  
Abela Pharm, Beograd

**Autori**  
Sanja Dimić Janjić  
Mihailo Stjepanović  
Spasoje Popević

**Recenzent**  
Vesna Škodrić Trifunović

**Dizajn**  
Nenad Šerić

**Štampa:** Orologio, Beograd

Tiraž: 10000  
Godina izdanja: 2022

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616.231-008.41(036)  
616.24-008.4(036)

**ДИМИЋ-ЈАЊИЋ, Сања, 1977-**

Kašalj : dijagnostičko-terapijske procedure / [Sanja Dimić-Janjić, Mihailo Stjepanović, Spasoje Popević]. - Beograd : Abela Pharm, 2022 (Beograd : Orologio). - [16] str. : ilustr. ; 22 cm

Kor. nasl. - Podaci o autorima preuzeti iz kolofona. - Tiraž 10.000. - Bibliografija:  
str. [14-15].

ISBN 978-86-900030-7-5

1. Стјепановић, Михаило, 1980- [автор] 2. Попевић, Спасоје, 1973- [автор]

a) Кашаль -- Водичи

COBISS.SR-ID 68769545



**ORGANSKI  
MED**

# PropoMucil®

- *Doprinosi smanjenju rizika od infekcije pluća*
- *Dokazana antioksidativna zaštita, potencijalno i kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom*



