

Metoda Lipnik Štangelj¹, Mihaela Zidarn²

Mukolitiki, ekspektoransi in antitusiki

Mucolytics, Expectorants and Antitussives

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kašelj, mukolitiki, ekspektoransi, antitusiki

Kašelj je pomemben bolezenski znak. Med vzroki kašlja so okužbe dihalnih poti, kronična obstruktivna pljučna bolezen, astma, pljučni rak, bronhiektazije in številne druge pljučne bolezni ter kajenje ali tujek v dihalnih poteh. Pogosti so tudi izvenpljučni vzroki, predvsem vračanje želodčne vsebine, postnazalno zatekanje pri rinitisu idr. Kašelj zdravimo tako, da zdravimo bolezen, ki ga povzroča. V redkih primerih je smiselno simptomatsko zdravljenje kašlja, npr. za olajšanje izkašljevanja se pri bolnikih s cistično fibrozo uporablja dornaza α . Zaradi kašlja, ki je posledica okužbe zgornjih dihal, se bolniki pogosto odločijo za samozdravljenje. Učinkovitost in varnost mnogih pripravkov, ki se uporabljajo v ta namen, ni bila potrjena z ustreznimi študijami, njihova uporaba pa je v določenih primerih lahko celo nevarna. V prispevku so predstavljeni mukolitiki in ekspektoransi, ki spreminjajo fizikalno-kemijske lastnosti sluzi in naj bi s tem olajšali izkašljevanje. Posebej so predstavljeni tudi antitusiki, ki zavirajo refleks kašlja. Uporabni so, kadar ne ugotovimo nobenega organskega vzroka za kašelj, ter za zaviiranje kašlja pri neozdravljivih boleznih v paliativne namene. Prikazani so mehanizmi delovanja, terapevtska uporabnost in nevarnosti uporabe zdravil ter opisani najpogosteje uporabljani predstavniki zdravil.

425

ABSTRACT

KEY WORDS: cough, mucolytics, expectorants, antitussives

Cough is an important disease symptom. Causes of cough are respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, lung cancer, bronchiectasie, and many other lung diseases, but also smoking, airway foreign body. Common extra pulmonary causes of cough are gastroesophageal reflux, rhinitis with postnasal drip, etc. Cough treatment should be always directed at the underlying cause of cough. In rare cases, it is reasonable to treat symptomatic cough, i.e. to facilitate expectoration in patients with cystic fibrosis using dornase α . Due to cough caused by upper respiratory tract infection, patients often opt for self-medication. The efficacy and safety of many products that are used for this purpose has not been confirmed by appropriate studies and their use may, in certain cases, even be dangerous. In the article, mucolytic agents and expectorants that alter physical and/or chemical properties of the mucus and facilitate coughing are described. In addition, antitussive drugs which inhibit a cough reflex are also presented. They are useful when organic cause of cough could not identified, and for treatment of cough in palliative purposes. Mechanisms of action and therapeutic usefulness of drugs are described, and the most commonly used drug representatives are outlined.

¹ Prof. dr. Metoda Lipnik - Štangelj, dr. med., mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; metoda.lipnik-stangelj@mf.uni-lj.si

² Asist. dr. Mihaela Zidarn, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

UVOD

Kašelj je fiziološki fenomen, ki se kaže kot nenaden, eksploziven izdih. Njegov namen je čiščenje dihalnih poti, saj se z njim izločijo tujki, ki so v dihala zašli z vdihom. Odstranijo se tudi odmrle celice in odvečna sluz, ki se lahko zaradi vnetja tvori v večjem obsegu. Kašelj lahko izzovemo hoteno, lahko pa nastane tudi refleksno (1, 2).

Poleg svoje fiziološke vloge je kašelj tudi pomemben bolezenski znak, ki ga pogosto zdravimo z zdravili. Po trajanju ga delimo na akutni in kronični kašelj. Med pogostimi vzroki kašlja so okužbe dihalnih poti, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), astma, pljučni rak, bronhiektazije in boleznj pljučnega intersticija. Pogosti so tudi izvenpljučni vzroki, predvsem vračanje želodčne vsebine ter postnazalno zatekanje pri rinitisu. Kronični kašelj lahko povzročijo tudi številne druge bolezni, kot npr. prirojene anomalije, cistična fibroza, primarna ciliarna diskinezija, Tourette-ov sindrom, sarkoidoza, srčno popuščanje idr. Kašelj ima lahko psihogeni izvor, lahko ga povzročimo z zdravili (npr. zaviralci angiotenzinske konvertaze) ali pa so vzrok kašlja aspiracija, polutanti v ozračju in kajenje (3–5). Pri majhnih otrocih je pogost vzrok kroničnega kašlja tujek v dihalnih poteh (6, 7).

Kašelj najpogosteje zdravimo tako, da zdravimo bolezen, ki ga povzroča. Kašelj po okužbi zgornjih dihal lahko traja 6–8 tednov. V primeru, da izrazito moti kakovost življenja in se epizode kašlja ponavljajo, je smiselno kratkotrajno simptomatsko zdravljenje z bronhodilatatorji. Če se epizode kašlja ponavljajo in ob tem dokažemo tudi bronhialno preodzivnost, uvedemo tudi zdravljenje z inhalacijskim steroidom v času prebolevanja okužbe dihal (3).

Z diagnostiko začnemo, kadar kašelj po okužbi traja več kot 6–8 tednov, če ob začetku kašlja niso bili prisotni simptomi in znaki okužbe dihal in kadar bolnik navaja še druge težave, zaradi katerih je potrebna nadaljnja diagnostika, kot so splošna prizadetost, hemoptiza ali sum na inhalacijo tujka (8). Primarna pljučna bolezen je veliko bolj pogosta pri bolnikih s produktivnim kašljem (9). Za začetek diagnostike se prej odločimo pri kadil-

cih, kjer je zgolj sprememba značilnosti kašlja lahko simptom pljučnega raka. Osnovna diagnostična metoda je rentgenska slika pljuč. Če so na rentgenski sliki pljuč prisotne spremembe, se na podlagi izvida ter anamneze in statusa odločimo o nadaljnji diagnostiki in zdravljenju. Pri normalni rentgenski sliki pljuč so najbolj pogosti vzroki kroničnega kašlja vračanje želodčne vsebine, rinitis s postnazalnim zatekanjem, astma in eozinofilni bronhitis. V nadaljnji diagnostiki uporabljamo predvsem usmerjeno anamnezo, preiskavo pljučne funkcije z metaholinskim testom, če je metaholinski test negativen, pa tudi preiskavo inducirane izmečka. Opravimo lahko kožne teste alergije.

V primeru pozitivnega metaholinskega testa začnemo z zdravljenjem astme. Pri najdobi eozinofilcev v izmečku potrdimo eozinofilni bronhitis, ki ga zdravimo z inhalacijskimi steroidi. Pri anamnezi rinitisa in/ali vidnih kliničnih znakov postnazalnega zatekanja zdravimo rinitis. Kadar bolniki navajajo zgago in vračanje želodčne vsebine, gre najverjetneje za gastroezofagealno reflukso bolezen (GERB), čeprav do 75 % bolnikov z GERB zgage ne občuti. Značilna je tudi anamneza občutka tujka v grlu ali žrelu, pogosto so vidni znaki draženja, npr. pordelo žrelo. Pri bolnikih z GERB se pogosto pojavlja kašelj med hranjenjem ali po obroku ter med govorjenjem (10). Pri kroničnem kašlju in sumu na GERB izvedemo diagnostično-terapevtski poskus zdravljenja GERB. Neredko je za umiritev kašlja potrebna popolna zavora izločanja želodčne kisline, kar lahko dosežemo s polnim odmerkom zaviralca protonske črpalke, ki mu dodamo še zaviralec histaminskih receptorjev H_2 v večernem odmerku (11). Pozitiven učinek imajo tudi prokinetiki. Zelo pomemben je ustrezen higiensko-dietni režim. Pri bolniku je lahko hkrati prisotnih tudi več vzrokov za kašelj.

Okužbe zgornjih dihal so zelo pogoste, praviloma jih spremlja kašelj, ki je moteč. Bolniki se pogosto odločajo za samozdravljenje ter za zdravljenje po nasvetu farmacevta v lekarni. Ta prispevek je namenjen pregledu zdravil, ki so na voljo v lekarnah, večinoma brez recepta in se pogosto uporabljajo za samozdravljenje kašlja.

ZDRAVILA, KI OLAJŠUJEJO IZKAŠLJEVANJE

Zdravila, ki olajšujejo izkašljevanje (mukolitiki in ekspektoransi), spremenijo fizikalno-kemijske lastnosti sluzi, s tem zmanjšajo njeno viskoznost in olajšajo muko-ciliarni prenos. Na fizikalno-kemijske lastnosti sluzi vpliva sestava glikoproteinov, ki jih delimo v tri skupine: fukomucine, ki so nevtralni, ter sialomucine in sulfomucine, ki so kisli. Sialomucini običajno predstavljajo večinski delež sluzi v dihalnih poteh. Pri kroničnem vnetju dihalnih poti se poveča delež fukomucinov in kasneje sulfomucinov, zato se viskoznost sluzi poveča. Zaradi povečane viskoznosti sluzi je oteženo čiščenje dihalnih poti in kašelj (6, 12, 13).

Za optimalen učinek mukolitikov in ekspektoransov je treba zagotoviti zadovoljiv vnos tekočine v organizem, kar pogosto že samo olajša izkašljevanje. Slab nadzor nad uporabo tovrstnih zdravil lahko povzroči hude zaplete in dihalno stisko pri majhnih otrocih. Težave lahko nastanejo tudi pri bolnikih, pri katerih povečana količina sluzi v dihalnih poteh moti pretok zraka (6, 7). Kljub temu da bi bil učinek zdravil za olajšanje izkašljevanja pri kroničnih pljučnih boleznih, pri katerih je poglaviti simptom kašelj z izmečkom (KOPB, bronhiektazije), zaželen, dosedanje klinične raziskave niso potrdile njihove učinkovitosti (14, 15).

Mukolitiki

Mukolitiki ali sekretolitiki delujejo na različne načine. Direktni mukolitiki cepijo vezi v molekulah in s tem zmanjšajo viskoznost sluzi. Takšni spojini sta N-acetilcistein in dornaza α . N-acetilcistein cepi disulfidne mostove v molekulah glikoproteinov, dornaza α pa razgrajuje DNA v gnojnih izločkih.

Viskoznost sluzi zmanjšujejo tudi mukoregulatorji, ki povečujejo količino sialomucinov in zmanjšujejo količino sulfomucinov ter s tem povečujejo delež seroznega izločka. Med mukoregulatorje spadata bromheksin in ambroksol. Obe učinkovini delujeta tudi kot mukokinetik ali sekretomotorik, ker spodbujata gibljivost bronhialnega migetalčnega epitelijskega ter s tem olajšata gibanje sluzi v dihalnih poteh. Ambroksol tudi spodbuja izgradnjo

in sproščanje surfaktanta iz pnevmocitov ter s tem zmanjša adhezijo sluzi in olajša njeno drsenje v dihalnih poteh (12, 13).

N-acetilcistein

N-acetilcistein je derivat aminokisljine cisteina. Cepi disulfidne mostove v glikoproteinih, zato mu pripisujejo mukolitični učinek. Deluje tudi kot antioksidant. N-acetilcistein se namreč v telesu deacetilira v cistein, ki se v celicah vgradi v glutation. Glutationski oksidacijsko-redukcijski sistem je pomemben obrambni mehanizem organizma pred radikali; glutation torej zmanjšuje oksidacijski stres. N-acetilcistein je donor sulfhidrilnih skupin, zato se uporablja tudi kot protistrup pri zastrupitvah s paracetamolom. Za zdravljenje zastrupitev se uporabljajo večji odmerki, kot za lajšanje kašlja, običajno parenteralno, saj je njeno biološka uporabnost pri peroralni uporabi razmeroma majhna (približno 4–10%).

N-acetilcistein se po peroralni uporabi hitro absorbira. Največja plazemska koncentracija je dosežena v 1–2 urah po zaužitju. V 50% se veže na plazemske beljakovine. V tkivih je acetilcistein prost ali vezan preko šibkih disulfidnih vezi na proteine. Del učinkovine se vgradi v peptidne verige, del pa dimerizira v N,N-diacetilcistein. Razpolovna doba acetilcisteina je približno 6 ur. 30% acetilcisteina se izloča z urinom, večinoma v obliki sulfata (12, 16).

Ker N-acetilcistein zelo slabo prodira v dihalne poti, je koristnost njegove uporabe pri zdravljenju kašlja vprašljiva. Nekatere študije so pri bolnikih s KOPB ugotovljale minimalno terapevtsko učinkovitost, ki pa ni bila potrjena v vseh študijah. Smernice za zdravljenje KOPB uporabe mukolitikov ne priporočajo (15).

Dornaza α

Dornaza α je rekombinantna humana deoksiribonukleaza I, z genskim inženiringom pridobljena oblika naravnega humanega encima, ki cepi zunajcelično DNA. Dornaza α redči gnojno sluz, ki nastaja zaradi kroničnih okužb dihalnih poti. Gnojni izločki vsebujejo visoke koncentracije zunajcelične DNA, gostega polianiona, ki se sprosti iz razpadlih levkocitov. Dornaza α razgrajuje DNA v izločku in

s tem v veliki meri zmanjša viskoznost sluzi bolnikov s cistično fibrozo. Vnašamo jo s pomočjo inhalacij. Razgrajuje se s proteazami, ki so prisotne v bioloških tekočinah (13, 16, 17). Učinkovitost je potrjena pri bolnikih s cistično fibrozo. Pri bolnikih z idiopatskimi bronhiektazijami učinkovitosti dornaze α niso potrdili; zdravilo je lahko celo potencialno nevarno (18–21).

Bromheksin

Bromheksin je sintetični derivat zeliščne učinkovine – vazicina. Deluje kot mukolitik in mukokinetik. Povečuje delež seroznega bronhialnega izločka in pospešuje prenos sluzi z aktiviranjem ciliarnega epitelijskega. Pri sočasnem dajanju bromheksina se povečajo koncentracije antibiotikov (amoksicilina, eritromicina, oksitetraciklina) v izmečku in v sluzi dihalnih poti.

Bromheksin se hitro in povsem absorbira iz prebavil. Biološka uporabnost je približno 25 %. Preko 90 % bromheksina v plazmi je vezanega na proteine. Presnovi se v različne hidroksilirane presnovke in v dibromantranilno kislino. Razpolovni čas bromheksina je zelo kratek; približno ena ura. Presnovki se izločajo preko ledvic, manj kot 1 % pa se izloči z urinom v nespremenjeni obliki (12, 16).

Ambroksol

Ambroksol spada v skupino substituiranih benzilaminov. Povečuje delež seroznega bronhialnega izločka, spodbuja gibljivost bronhialnega migetalnega epitelijskega ter s tem poveča transport sluzi. Ambroksol je močan zaviralec Na^+ kanalčkov. Spodbuja sintezo in sproščanje surfaktanta iz pnevmocitov, s tem zmanjša adhezijo sluzi in olajša njeno drsenje v dihalnih poteh. Ambroksol tudi zavira sproščanje histamina iz mastocitov ter sproščanje levkotrienov in citokinov iz levkocitov. Novejše študije so pokazale, da ambroksol deluje tudi kot antioksidant.

Po zaužitju se ambroksol skoraj v celoti absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 1–3 urah. Biološka uporabnost je večja kot 60 %. Ambroksol se v približno 80 % veže na beljakovine v plazmi. Prehaja skozi posteljico in ga je mogoče najti tudi v materinem mleku. Razpolovna doba ambroksola v plazmi je med 7 in 12 urami. Večina ambrok-

sola se izloči preko ledvic v obliki presnovkov, preostanek (manj kot 10 %) pa se izloči nespremenjenega (12, 16).

Ekspektoransi

Ekspektoransi povečujejo izločanje sluzi. Delimo jih v direktne in indirektno ekspektoranse (12).

Direktni ekspektoransi

Med direktne ekspektoranse spadajo nekatere soli kot npr. amonijev klorid in kalijev jodid. Po absorpciji v organizem se izločajo tudi preko žlez v dihalnih poteh. Zaradi izločanja soli se iz žlez izloči tudi več vode, kar zmanjša viskoznost sluzi. Iz uporabe so jih izrinile sodobnejše učinkovine (12).

Indirektni ekspektoransi

Med indirektno ekspektoranse spadajo številne droge, kot npr. koren ipekakuanje in nekatere saponinske droge. Povečujejo izločanje sluzi, in sicer indirektno, preko draženja senzoričnih receptorjev vagusnega živca v želodcu. Sprožijo parasimpatične reflekse, ki povzročijo izločanje manj viskozne sluzi iz žlez ter ojačajo kašelj (12).

Korenina ipekakuanje

Korenina ipekakuanje (lat. *Ipecacuanha radix*) vsebuje številne učinkovine, med njimi tudi alkaloidne emetin, kefelin in psihotrin, ki spadajo med derivate tetrahidroizokinolona. Poleg alkaloidov vsebuje tudi saponine. Ekspektorativno delovanje je posledica učinka saponinov in alkaloidov, predvsem emetina. Manjši odmerki povzročijo preko draženja senzoričnih receptorjev vagusnega živca močno izločanje iz žlez v prebavilih in tudi v dihalnih poteh. Zaradi močnejšega izločanja žlez v dihalnih poteh je sluz manj viskozna. Emetin lahko v večjih odmerkih sproži dolgotrajno slabost in bruhanje. Zaradi slabosti, ki lahko nastane tudi pri nizkih odmerkih, korenino ipekakuanje vse bolj nadomeščajo saponinske droge (12).

Saponinske droge (*Senegae radix*, *Saponariae radix*, *Quillaia cortex*, *Primulae radix*)

Saponinske droge delujejo podobno kot koren ipekakuanje. Dražijo želodčno sluznico in ref-

leksno povečujejo izločanje ter zmanjšujejo viskoznost sluzi v dihalnih poteh. Z draženjem v žrelu lahko saponini sprožijo tudi refleks kašlja. Saponinske droge niso primerne za bolnike z ulkusno boleznijo. V redkih primerih se kot neželen učinek lahko pojavijo gastrointestinalne motnje, pri prekomernih odmerkih pa slabost in driska (12).

ZDRAVILA, KI ZAVIRAJO KAŠELJ

Zdravila, ki zavirajo kašelj, imenujemo antitusiki. Antitusiki oslabijo čiščenje dihalnih poti, zato se uporabljajo le izjemoma v primeru suhega, dražečega, neproduktivnega kašlja. Tovrstna zdravila niso primerna za bolnike s produktivnim kašljem, ker otežijo izkašljevanje sluzi. Antitusiki lahko zavirajo kašelj periferno ali centralno (12).

Periferno delujoči zaviralci kašlja zmanjšujejo občutljivost perifernih senzoričnih receptorjev na draženje v žrelu in grlu. Uporabljajo se v obliki pršil ali inhalacij. Sem spadajo nekateri lokalni anestetiki, kot npr. benzokain. Centralno delujoči zaviralci delujejo neposredno, z zaviranjem centra za kašelj, ali posredno, z zaviranjem višjih možganskih centrov. Mehanizem nastanka kašlja v osrednjem živčnem sistemu je kompleksen. V regulaciji refleksa za kašelj so vključeni monoamini (noradrenalin, dopamin in serotonin), opioidni receptorji μ in κ , receptorji za N-metil-D-aspartat (NMDA), neopiodni σ -receptorji in glutaminergični nevroni (22–24).

Najpomembnejši iz skupine centralno delujočih antitusikov so opioidi. Vsi opioidi delujejo antitusično, ker zavirajo center za kašelj v osrednjem živčevju (12).

Kodein

Kodein je opioidni antitusik. Antitusično deluje tako, da zavira center za kašelj v podaljšani hrbtenjači. Je šibek agonist morfijskih receptorjev μ , z nekoliko manjšo afiniteto pa se veže tudi na morfijske receptorje κ in δ . Učinkovito zavira kašelj, hkrati pa povečuje viskoznost sluzi in zavira aktivnost ciliarnega epitelijskega, kar dodatno otežuje čiščenje dihalnih poti. Zaradi teh lastnosti je neprimeren za zdravljenje produktivnega kašlja, kjer se izkašlja veliko sluzi. Pri uporabi kodeina se

lahko pojavijo slabost, bruhanje, zaprtost, pri daljši uporabi pa nastopi odvisnost in toleranca. Zaradi zaviralnega učinka na osrednje živčevje opioidi povzročajo zaspanost. Njihova uporaba je nevarna, zato se uporabljajo le izjemoma (12, 16).

Kodein se iz prebavil dobro absorbira. Plazemska koncentracija kodeina je največja eno uro po zaužitju; tedaj je tudi antitusični učinek najizrazitejši. Antitusično deluje še več kot štiri ure po uporabi. Kodein se hitro porazdeli po tkivih in se koncentrira v ledvicah, pljučih, jetrih in vranici. Ker povzroča toleranco, je treba za doseg enakega učinka povečevati odmerke. Prehaja skozi posteljico in je prisoten v mleku doječih mater. Presnavlja se v jetrih, in sicer z O-demetilacijo, N-demetilacijo in delno s konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastanejo farmakološko učinkoviti presnovki. Izloča se večinoma z urinom, kot norkodein ali morfin, v prosti ali konjugirani obliki. Preostanek kodeina in njegovih presnovkov se izloči z blatom (12, 16).

Folkodin

Folkodin ali morfolinoetilmorfin je derivat morfina in pripada skupini antitusikov s centralnim delovanjem. Zavira center za kašelj v podaljšani hrbtenjači. Zaradi zaviralnega učinka na osrednje živčevje deluje tudi pomirjevalno in antikonvulzivno.

Folkodin se po zaužitju hitro absorbira. Maksimalna koncentracija v plazmi je dosežena po 1–1,5 ure. Presnavlja se s konjugacijo v jetrih. Glavna presnovka sta normorfin in norkodein, v manj kot 1 % pa tudi morfin. Učinek folkodina nastopi zelo hitro, uro po zaužitju, ter traja dlje kot pri kodeinu, saj je njegovo izločanje počasnejše (12, 16).

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan je metilirana D-izomera kodeinskega analoga levorfanola. Na center za kašelj deluje tako, da zvišuje prag vzdražnosti za dražljaje kašlja in s tem zavira kašelj. Deluje antagonistično na receptorjih NMDA. Poleg tega ima tudi močno afiniteto za neopiodne σ -receptorje. Je približno enako učinkovit antitusik kot kodein. Nima analgetičnega učinka. Čeprav obstaja zgolj majhna možnost za razvoj tolerance in odvisnosti, so tudi pri

dekstrometorfanu že opisali pojav odvisnosti in odtegnitveni sindrom (24–26).

Dekstrometorfan se po zaužitju hitro absorbira in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 2 urah. Delovati začne zelo hitro, že 15 do 30 minut po zaužitju, učinek pa traja od 3 do 6 ur. V jetrih oksidira z demetilacijo, ki ji sledi konjugacija. Glavni aktivni metabolit je dekstrorfan, poleg njega pa nastajata tudi (+)-3-metoksomorfinan in (+)-3-hidroksimorfinan. Metaboliti se izločajo večinoma skozi ledvice. Zanimljivo del dekstrometorfana se izloči nespremenjen (12, 16).

Butamiratihev citrat

Butamiratihev citrat je sintetični antitusik, ki deluje centralno. Kemično in po farmakoloških učinkih se razlikuje od opioidnih antitusikov in ne povzroča odvisnosti. Natančen mehanizem delovanja ni znan. Butamiratihev citrat preprečuje suh in dražeč kašelj, ima pa tudi nespecifične antiholinergične in bronhospazmolitične učinke, zato olajša dihanje.

Butamiratihev citrat se dobro in hitro absorbira iz prebavil in doseže najvišjo koncentra-

cijo v plazmi 30 do 60 minut po zaužitju. Presnavlja se hitro. V celoti hidrolizira do 2-fenilbutirične kisline in p-hidroksi-2-fenilbutirične kisline. Oba presnovka delujeta antitusično. Večina presnovkov se izloči preko ledvic, preostanek (manj kot 10%) pa z blatom in prek pljuč (12, 16).

ZAKLJUČEK

Kašelj je pogost bolezenski znak. Je koristen, saj omogoča čiščenje dihalnih poti. Praviloma ga zdravimo z zdravljenjem osnovne bolezni, ki je kašelj povzročila. Pri samozdravljenju kašlja ljudje pogosto uporabljajo mukolitike in ekspektoranse, ki so dostopni v prosti prodaji. V nekaterih državah so v prosti prodaji dostopni tudi antitusiki. Kljub njihovi dobro uveljavljeni in razširjeni uporabi je le-ta slabo utemeljena; rezultati o njihovi učinkovitosti so si namreč zaradi neustrezno načrtovanih raziskav pogosto nasprotujoči in odvisni od plačnika (14). Smiselnost njihove uporabe je zato v večini primerov vprašljiva, ne smemo pa spregledati tudi možnosti zapletov zaradi njihove uporabe.

LITERATURA

1. Bresjanac M. Kašelj in dispneja. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 81–4.
2. Benich JJ 3rd, Carek PJ. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician*. 2011; 84 (8): 887–92.
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med*. 2000; 343 (23): 1715–21.
4. Irwin RS, Madison JM. Symptom research on chronic cough: a historical perspective. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (9): 809–14.
5. Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43 (1): 1–13.
6. Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma*. 2004; 38 (4): 299–309.
7. Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough* [internet]. 2005 [citirano 2012 Apr 23]; 1: 7. Dosegljivo na: <http://www.coughjournal.com/content/1/1/7>
8. AH Morice, L McGarvey, I Pavord; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61 Suppl 1: i1–24.
9. Cerveri I, Accordini S, Corsico A, et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J*. 2003; 22 (3): 413–7.
10. Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med*. 2007; 101 (2): 345–8.
11. Xue S, Katz PO, Banerjee P, et al. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15 (9): 1351–6.
12. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 547–737.
13. Yuta A, Baraniuk JN. Therapeutic approaches to mucus hypersecretion. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005; 5 (3): 243–51.

14. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. 2012 Aug 15 [citirano 2012 Oct 14]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2012. 59K. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001831.pub4/full>
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD), ed. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung disease [internet]. 2011 [citirano 2012 Oct 14]. Dostopno na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
16. Baza podatkov o zdravilih [internet]. Maribor: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke [citirano 2012 Oct 14]. Dosegljivo na: <http://www.zdravila.net/>
17. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1994; 331 (10): 637–42.
18. O'Donnell AE, Baker AF, Illowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest.* 1998; 113 (5): 1329–34.
19. Morice AH; Committee members. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J.* 2004; 24 (3): 481–92.
20. Marguet C, Jouen Boedes F, Dean TP, et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159 (5): 1533–40.
21. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, et al. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005; 116 (4): 549–54.
22. Kamei J, Mori T, Igarashi H, et al. Serotonin release in nucleus of the solitary tract and its modulation by antitussive drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1992; 76 (3): 371–4.
23. Kamei J. Role of opioidergic and serotonergic mechanisms in cough and antitussives. *Pulm Pharmacol.* 1996; 9 (5,6): 349–56.
24. LePage KT, Ishmael JE, Low CM, et al. Differential binding properties of [3H]dextropran and [3H]MK-801 in heterologously expressed NMDA receptors. *Neuropharmacology.* 2005; 49 (1): 1–16.
25. Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict Biol.* 2005; 10 (4): 325–7.
26. Kamei H, Kameyama T, Nabeshima T. (+)-SKF-10,047 and dextromethorphan ameliorate conditioned fear stress via dopaminergic systems linked to phenytoin-regulated sigma 1 sites. *Eur J Pharmacol.* 1996; 8: 149–58.