

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo, Niš<sup>1</sup>  
 Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd<sup>2</sup>

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.248:615.35

DOI: 10.2298/MPNS1004170S

## UTICAJ INHALACIONIH KORTIKOSTEROIDA NA KAŠALJ I BRONHIJALNU HIPERREAKTIVNOST KOD KAŠALJ VARIJANTE ASTME

*THE IMPACT OF INHALED CORTICOSTEROIDS ON COUGH AND BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN COUGH VARIANT ASTHMA*

Ivana STANKOVIĆ<sup>1</sup>, Tatjana PEJČIĆ<sup>1</sup>, Milan RANČIĆ<sup>1</sup> i Branislava MILENKOVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – Kašalj varijanta astma forma je bronhijalne astme koja se karakteriše kašljem kao jedinim simptomom, uz očuvanu ventilaciju pluća, negativan bronhodilatatorni test i pozitivan nespecifični bronhoprovokacioni test histaminom ili metaholinom. Definitivna dijagnoza postavlja se retrogradno, kada se nakon medikacije za astmu kašalj smiri. Cilj rada je bio da se analizira uticaj inhalacionih kortikopreparata na kašalj i bronhijalnu hiperreaktivnost. Ispitivanje je obuhvatilo 55 pacijenata sa kašljem kao jedinim simptomom, od kojih je njih 40 (grupa A) tretirano 8 nedelja inhalacionim kortikopreparatom i beta 2 agonistom, dok ih je 15 (grupa B) tretirano samo oralnim beta 2 agonistom. Na kraju ispitivanja, u grupi A je nađeno statistički značajno smanjenje PD<sub>20</sub> ( $0,98 \pm 0,86$  :  $1,58 \pm 1,06$ ) ( $p < 0,005$ ), dok u grupi B nije bilo značajnih promena ovog parametra. Kašalj je potpuno smiren kod 90% pacijenata tretiranih inhalacionim kortikopreparatima, dok je kod 80% pacijenata lečenih samo beta 2 agonistom kašalj ostao nepromenjen. Inhalacioni kortikosteroidi su lekovi izbora za lečenje kašalj varijante astme jer smiruju kašalj i znatno smanjuju bronhijalne hiperreaktivnosti, čime smanjuju rizik za nastanak klasične astme.

**Cljučne reči:** Kortikosteroidi; Inhalatorna administracija; Astma; Kašalj; Bronhijalna hiperreaktivnost

### Uvod

Klasičnu bronhijalnu astmu karakteriše trijas simptoma: kašalj, dispneja i vizing. Međutim, hronični kašalj koji traje najmanje tri nedelje može biti jedini simptom astme koju nazivamo kašalj varijanta astme (KVA) [1]. Termin KVA prvi put uvodi Glauser 1972. Ovaj oblik astme podjednako se sreće kod dece i odraslih. Simptomi najčešće počinju nakon infekcije gornjih disajnih puteva. Kašalj se javlja i danju i noću, izraženije tokom noći. Vizing i dispneja su odsutni. KVA se često ne prepoznata, što vodi neadekvatnom lečenju bolesti. Blizu 30% pacijenata sa KVA sa vremenom razvije klasičnu astmu pa se KVA može smatrati prekursorom tipične astme [2].

Najčešći uzrok kasnog postavljanja dijagnoze jeste nedostatak vizinga, koji je oduvek smatran sine qua nom za astmu, i odsustvo varijabilne opstrukcije disajnih puteva [3]. Patofiziološke karakteristike KVA slične su karakteristikama tipične astme i obuhvataju laku BHR, eozinofilnu inflamaciju centralnih i perifernih disajnih puteva i dobar odgovor kašlja na bronhodilatatornu terapiju [4, 5] Saznanje da bronhodilatatori imaju efekat antitusika jedino kod KVA nameće i jedno od mogućih objašnjenja patogenetskih mehanizama KVA, to jest da su receptori za kašalj stimulirani lokalnom bronhokonstrikcijom [4, 6].

Pacijenti sa KVA, imaju očuvanu ventilaciju, negativan bronhodilatatorni test i diurnalnu varijabilu PEF u granicama normalnih vrednosti. Na dijagnozu ovog oblika astme kod pacijenata sa hroničnim kašljem ukazuje postojanje bronhijalne hiperreaktivnosti (BHR), koja se dokazuje pozitivnim nespecifičnim

bronhoprovokacionim testom histaminom ili metaholinom. Negativan bronhoprovokacioni test isključuje dijagnozu KVA [7]. Definitivna dijagnoza KVA postavlja se retrogradno, kada se nakon medikacije za astmu kašalj smiri. Lekovi izbora za lečenje ovog oblika astme jesu inhalacioni kortikosteroidi (ređe je potrebna primena sistemskih) i kratkododelujući  $\beta$ -2 agonisti. Trajanje terapije mora biti 6–8 nedelja [2].

### Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 55 pacijenata koji su se javili zbog kašlja kao jedinog simptoma koji je trajao najmanje 8 nedelja. Svi ispitanici imali su normalnu grafiju pluća i paranazalnih šupljina, očuvanu ventilaciju pluća i negativan bronhodilatatorni test. Nijedan pacijent nije imao pozitivnu anamnezu u smislu postojanja vizinga i/ili dispneje. Fizikalni nalaz pluća bio je uredan. Na taj način isključeni su drugi mogući uzročnici hroničnog kašlja i primenjena je naredna dijagnostička procedura po algoritmu za dijagnozu hroničnog kašlja, to jest nespecifični bronhoprovokacioni test rastućim dozama histamina. Kod svih pacijenata test je bio pozitivan, što je ukazivalo na verovatnu dijagnozu KVA. Od 55 pacijenata kod 40 njih (grupa A) uključena je inhalaciona terapija beta 2 agonistima (Spray Ventolin 100  $\mu$ g; prve nedelje redovno 3 x 2 udaha) i inhalacioni kortikosteroid (IKS) beclomethason dipropionat (Spray Becloforte 250  $\mu$ g; 2 x 1 udah dnevno, redovno narednih 8 nedelja). Petnaest pacijenata nije prihvatilo primenu inhalacione terapije i oni su činili kontrolnu grupu (grupa B), koja je bila na tretmanu oralnim bronhodilatatorom (tab. Sal-

**Skraćenice**

KVA	– kašalj varijanta astme
BHR	– bronhijalna hiperreaktivnost
PEF	– vršni ekspirijumski protok
IHK	– inhalacioni kortikosteroid
FEV1	– forsirani ekspiracijumski volumen u prvoj sekundi
FVC	– forsirani ventilacioni kapacitet
PD <sub>20</sub>	– provokaciona doza histamina koja dovodi do smanjenja FEV1 za 20%

butamol 2 mg) po potrebi kod izraženih simptoma. U uvodnom periodu, koji je trajao 10 dana, pre uvođenja terapije i poslednjih 10 dana tokom ispitivanja, svi pacijenti su svakodnevno u jutarnjim i večernjim satima merili PEF i uredno beležili dobijene vrednosti iz kojih je kasnije izračunavana dnevna varijabla PEF. Nakon 8 nedelja tretmana, kod svih pacijenata je ponovljen bronhoprovokacioni test i izračunati su parametri bronhijalne hiperreaktivnosti. Radi procene efikasnosti terapije, na kraju ispitivanja pacijenti iz obe grupe popunili su upitnik u vezi sa svojim tegobama.

**Spirometrija**

Parametri plućne funkcije: forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>), forsirani vitalni kapacitet (FVC) i njihov odnos FEV<sub>1</sub>/FVC x 100 ispitivani su spirometrom firme *Jaeger*. Prema preporukama Evropskog udruženja pulmologa, kao normalne vrednosti uzimane su predviđene vrednosti FEV<sub>1</sub> i FVC ≥80% i FEV<sub>1</sub>/FVC >70% [8].

**Vršni ekspirijumski protok (PEF)**

Meren je dva puta dnevno pomoću Mini Wright pik flou metra, a njegova diurnalna varijabla izračunavana je po formuli: večernji–jutarnji PEF/srednja vrednost večernjeg i jutarnjeg PEF x 100.

**Bronhodilatatorni test**

Nakon urađene spirometrije, pacijenti su inhalirani β-2 agonistom (Ventolin 300 μg) i nakon 20 minuta ponovo je urađena spirometrija. Ukoliko su vrednosti FEV<sub>1</sub> popravljene za ≥12% od inicijalnih vrednosti, test je smatran pozitivnim [8].

**Bronhoprovokacioni test**

U cilju dokazivanja bronhijalne hiperreaktivnosti, nespecifičan bronhoprovokacioni test histaminom rađen je metodom inhalacione primene aerosola pomoću dozimetra. Ispitivanje je započeto dozom histamina od 15 μg, koja je potom povećavana sa merenjem FEV<sub>1</sub> 160 sekundi nakon svake naredne aplikovane doze do dobijanja FEV<sub>1</sub> za 20% ili više nižeg od inicijalnog. Doza histamina koja je dovela do smanjenja FEV<sub>1</sub> za 20% (PD<sub>20</sub>) izračunavana je pomoću interpolacije krive doza–odgovor [9].

**Alergo-test (prick test)**

Kožni test najčešćim inhalacionim alergenima rađen je u cilju procene atopijskog statusa.

**Procena efikasnosti terapije**

Za procenu efikasnosti terapije na kraju ispitivanja korišćen je sledeći upitnik:

- 1) Odličan – odsustvo kašlja u potpunosti;
- 2) Dobar – tokom noći i dana kvalitet života je znatno popravljen;

3) Prilično dobar – težina i učestalost kašlja su malo smanjene;

4) Loš – nepromenjen kašalj.

**Statistička obrada**

Za analizu razlika srednjih vrednosti ispitivanih parametara korišćen je Studentov t-test zavisnih uzoraka.

**Rezultati**

Demografske karakteristike pacijenata prikazane su Tabeli 1. Pacijenti iz grupe A (24 žene i 16 muškaraca) tretirani su 8 nedelja inhalacionim kortikosteroidom (Sprey Becloforte) 250 μg 2 x 1 dnevno i tokom prve nedelje bronhodilatatorom (Sprey Ventolin) 100 μg 3 x 2 udaha. Pacijenti iz grupe B (9 žena i 6 muškaraca) uzimali su samo kod izraženijih tegoba bronhodilatator per os (tab. Salbutamol) 1 do 3 puta dnevno, bez primene IKS.

**Tabela 1.** Demografske karakteristike pacijenata  
**Table 1.** Demographic characteristics of the patients

	Grupa A/Group A	Grupa B/Group B
N	40	15
Starost/Age	35,04±8,24	34,15±7,23
Žene/Muškarci Female/Male	24/16	9/6
Atopičari/Atopic	29 (72,5%)	10 (66,6%)
Pušači/Smokers	4 (7,5%)	2 (13,3%)
Nepušači/Non-smokers	24 (60%)	8 (53,3%)
Bivši pušači Former smokers	12 (32,5%)	5 (33,3%)

Parametri plućne funkcije na početku i na kraju ispitivanja u obe grupe nisu se statistički značajno promenili (tabele 2 i 3).

**Tabela 2.** Analiza parametara plućne funkcije grupe A pre i nakon terapije  
**Table 2.** Lung function initial and at the end of study in Group A

Parametar Parameter	Pre terapije Initial	Nakon terapije After therapy
FEV <sub>1</sub> (L)	3,62 ± 0,83	3,69 ± 0,75
FVC (L)	4,12 ± 1,01	4,19 ± 0,98
FEV <sub>1</sub> /FVC%	88,4 ± 5,92	88,7 ± 5,75

**Tabela 3.** Analiza parametara plućne funkcije grupe B pre i nakon terapije  
**Table 3.** Lung function initial and at the end of study in Group B

Parametar Parameter	Pre terapije Initial	Nakon terapije After therapy
FEV <sub>1</sub> (L)	3,80 ± 0,86	3,76 ± 0,84
FVC (L)	4,23 ± 0,96	4,20 ± 0,89
FEV <sub>1</sub> /FVC%	88,9 ± 4,79	88,7 ± 5,25

Ispitivanje BHR pokazalo je da u grupi A, nakon tretmana IKS, dolazi do statistički značajnog smanjenja bronhijalne preosetljivosti (PD<sub>20</sub> 0,98±0,86 :

1,58 ± 1,06) ( $p < 0,005$ ), dok u grupi B nema značajnih promena ( $PD_{20}$  1,04 ± 0,49 : 0,99 ± 0,31) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Analiza parametara bronhijalne hiperreaktivnosti  
*Table 4.  $PD_{20}$  initial and at the end of the study*

$PD_{20}$	Grupa A <i>Group A</i>	Grupa B <i>Group B</i>
Inicijalno <i>Initial</i>	0,98 ± 0,86	1,04 ± 0,49
Nakon terapije <i>After therapy</i>	1,58 ± 1,06*	0,99 ± 0,31

\*  $p < 0,005$

Diurnalna varijabila PEF znatno se smanjuje u grupi A (16,90 ± 0,92 : 14,81 ± 1,25) ( $p < 0,05$ ), a grupu B na kraju ispitivanja karakteriše znatno nepromenjena varijabila PEF (16,32 ± 0,74 : 16,84 ± 0,52) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Analiza dnevne varijabile PEF  
*Table 5. Analysis of diurnal PEF variability*

PEF varijabila <i>PEF variability</i>	Grup A <i>Group A</i>	Grupa B <i>Group B</i>
Inicijalno <i>Initial</i>	16,90 ± 0,92	16,32 ± 0,74
Nakon terapije <i>End of study</i>	14,81 ± 1,25*	16,84 ± 0,52

\*  $p < 0,05$

Analizom procene efikasnosti terapije pacijenti grupe A odgovorili su na sledeći način: 36 (90%) sa odličan, 2 (10%) sa dobar i 2 (10%) sa prilično dobar. Od 15 pacijenata iz grupe B, 12 njih (80%) je odgovorilo sa loše i 3 (20%) sa prilično dobar.

## Diskusija

Kašalj varijantu astme prvi put je opisano Glauser. Karakteriše je postojanje kašlja kao jedinog simptoma bolesti [1].

Blagovremeno prepoznavanje KVA od velikog je kliničkog značaja jer oko 30% pacijenata sa KVA sa vremenom razvije klasičnu astmu. Netretirana KVA može rezultirati ne samo lošom kontrolom simptoma već i ireverzibilnim patološkim promenama disajnih puteva zbog perzistentne inflamacije [6].

Ispitivanjem je obuhvaćeno 55 pacijenata sa kašljem kao jedinim simptomom bolesti koji traje najmanje 8 nedelja. Nakon sprovedenih dijagnostičkih procedura i isključivanja ostalih mogućih uzročnika kašlja, svim pacijentima je urađen nespecifičan bronhoprovokacioni test histaminom, čime je potvrđena pretpostavka da kod ovih bolesnika postoji bronhijalna hiperreaktivnost, što sugeriše dijagnozu KVA i nameće potrebu za primenom IKS. Pacijenti koji su odbili terapiju IKS činili su kontrolnu grupu. Grupe su na početku istraživanja bile slične prema brojnim parametrima, a razlikovale su se samo prema načinu sprovedenog lečenja, pa se razlike nastale

tokom ispitivanja mogu objasniti efektima različitih terapijskih pristupa.

Analizom parametara plućne funkcije inicijalno imamo očuvanu ventilaciju u obe grupe. Na kraju ispitivanja nema značajnih promena parametara plućne funkcije u obe grupe u odnosu na inicijalne vrednosti. Dobijeni rezultati su i očekivani, s obzirom na to da su svi ispitanici na početku imali visokonormalne parametre plućne funkcije i negativan bronhodilatatorni test, čime se isključuje mogućnost postojanja latentne opstrukcije disajnih puteva [8].

Diurnalna varijabila PEF > 20% karakteristika je klasične astme i ukazuje na postojanje varijabilne opstrukcije disajnih puteva, dok kod KVA nema varijabilne opstrukcije. Na početku ispitivanja, obe grupe su imale dnevnu varijabilu PEF u granicama normalnih vrednosti. Nakon osam nedelja, u grupi tretiranoj IKP nalazimo malo ali statistički značajno smanjenje ove varijabile, dok u kontrolnoj grupi nema značajnih promena. Tokuyama u svojoj studiji nalazi znatno veću varijabilu PEF kod KVA nego kod zdravih osoba [10, 11]. Nekoliko studija pokazalo je da postoji direktna korelacija bronhijalne hiperreaktivnosti na histamin ili metaholin sa varijabilom PEF kod klasičnih astmatičara [12]. Međutim, Kang i saradnici u svojoj studiji ne nalaze značajnu vezu varijabile PEF i  $PD_{20}$ , što sugeriše da PEF nije dobar marker za procenu stepen BHR kod KVA [13].

Kod pacijenata obeju grupa na početku ispitivanja nalazimo pozitivan bronhoprovokacioni test, to jest bronhijalnu hiperreaktivnost veću nego kod zdravih osoba, čime diferencijalno dijagnostički isključujemo atopijski kašalj kao mogući uzročnik kašlja s obzirom na to da 39 od 55 ispitivanih pacijenata pripada atopičarima. Osnovna razlika između atopijskog kašlja i KVA upravo je u odsustvu BHR kod atopijskog kašlja [14]. Ponovljeni bronhoprovokacioni test pokazuje znatno smanjenje BHR u grupi tretiranoj IKS, mada ovi pacijenti i dalje ostaju u domenu pojačane BHR. Brojne dugogodišnje studije pokazuju da se BHR i pored terapije retko vraća u opseg normalne reaktivnosti. Povoljan efekat IKS na smirivanje kašlja objašnjava se time što i kod pacijenta sa KVA postoji povećan broj eozinofila u indukovanom sputumu, odnosno ukazuje se na postojanje eozinofilne inflamacije i njihovu ulogu u patogenezi KVA [4]. Kako je eozinofil kortikosenzitivna ćelija, IKS suprimiraju njihovu aktivaciju. Međutim, na koji način inflamacija koreliše sa kašljem kod KVA, još uvek nije jasno [15]. O'Konnel pretpostavlja da pacijenti sa KVA mogu imati inflamaciju jedino u velikim disajnim putevima, gde postoji velik broj receptora za kašalj [12]. Woolcock takođe smatra da su receptori za kašalj stimulirani inflamatornim procesom u centralnim disajnim putevima [6]. Selroos u svojoj studiji pokazuje da se ranim uvođenjem IKS kod KVA smanjuje BHR i mogućnost nastanka klasične astme [16].

Grupa netretirana IKS na kraju ispitivanja ima lako ali statistički neznačajno povećanje BHR. Lapis i sa-

radnici su tri godine prospektivno pratili pacijente sa asimptomatskom BHR i dokazali njeno znatno pogoršanje tokom vremena [17]. Iako je kašalj nepromenjen, nepovećanje bronhijalne reaktivnosti u našem ispitivanju može se objasniti kratkim periodom između dva bronhoprovokaciona testa. Fujimura u svom radu takođe pokazuje da kod pacijenata tretiranih samo bronhodilatatorima nema popravljana BHR, već da se može očekivati njeno dalje pogoršanje nakon dužeg perioda, što je prekursor nastanka klasične astme [7]. Niimi i saradnici ukazuju na značaj remodelovanja disajnih puteva kod pacijenata sa KVA, ali u manjoj meri no kod klasične astme [4].

Nakon 8 nedelja tretmana IKS, 36 (90%) pacijenata iz grupe A ocenilo je svoje stanje nakon terapije kao odlično, to jest došlo je do potpunog smirivanja kašlja, 2 (10%) pacijenta su odgovorila da je dobro, odnosno kvalitet njihovog života tokom dana i noći znatno je poprvljen i kod 2 (10%) pacijenta su težina i učestalost kašlja malo smanjeni. Smirivanje kašlja kod najvećeg broja ispitanika tretiranih inhalacionim kortikopreparatima u skladu je sa brojnim studijama

koje ukazuju na značaj njihove primene i dozvoljava nam da retrogradno postavimo dijagnozu KVA i potvrdimo postavljenu radnu dijagnozu [15, 16].

U grupi B, 12 (80%) pacijenata je definisalo svoje stanje kao loše, odnosno kašalj je ostao nepromenjen, a kod 3 (20%) pacijenta, težina i učestalost kašlja su malo smanjeni. Dobijeni rezultati slični su podacima iz literature koji pokazuju da bronhodilatatori primenjeni izolovano kratkotrajno smiruju kašalj, ali da se bez primene inhalacionih kortikosteroida kašalj ne smiruje potpuno jer bronhodilatatori ne utiču na smanjenje BHR [7, 16].

### Zaključak

Inhalacioni kortikosteroidi lekovi su izbora za lečenje kašalj varijante astme jer smiruju kašalj i znatno smanjuju bronhijalne hiperreaktivnosti, čime smanjuju rizik za nastanak klasične astme.

### Literatura

- Okada C, Horiba M, Matsumoto H, Torigoe R, Mizuuchi H, Muraio M, et al. A study of clinical features of cough variant asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125(Suppl I):51-4.
- Morice AH. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
- Dispinigaitis PV. Chronic cough due to asthma. ACCP: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:75-9.
- Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064-9.
- Lee SY, Cho JY, Shim JJ, Kim HK, Kang KH, In KH. Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001;120:1114-20.
- Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:21-2.
- Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids. *Cough* 2005; 1:1-10.
- Miller MR, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: cross-sectional study. *Cough* 2009;5:3.
- Tokuyama K, Shigeta M, Maeda S, Takei K, Hoshino M, Morikawa A. Diurnal variation of peak expiratory flow in children with cough variant asthma. *J Asthma* 1998;35:225-9.
- Stonotović D, Bokan-Erdeljan N, Gajić M, Vujinović-Živković Z. Značaj nelinearnosti Rajtove skale za procenu težine astme kod dece. *Med Pregl* 2008;61(7-8):354-8.
- O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-85.
- Kang H, Koh YK, Yoo Y, Yu J, Kim DK, Kim CK. Maximal airway response to methacholine in cough variant asthma. Comparison with classic asthma and its relationship to peak expiratory flow variability. *Chest* 2005;128:3881-7.
- Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with coughvariant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58:14-8.
- 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.
- Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
- Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three year follow up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.

### Summary

#### Introduction

Classic asthma is characterized by cough, wheezing and dyspnea. Cough, however, may be the sole presenting symptom of asthma and this type of asthma is known as cough-variant asthma. The therapeutic approach to cough variant asthma is similar to that of the typical form of asthma. A diagnosis of cough-variant asthma is made when a chronic cough is associated with airway hyperresponsiveness and a favorable response to asthma therapy in the absence of other discernible cause. The aims of

this study were to analyse the influence of inhaled corticosteroids on cough and bronchial hyperresponsiveness.

#### Material and methods

The study included 55 patients with cough as the sole presenting symptom. 40 patients (Group A) were treated with inhaled corticosteroids and beta2 agonists for eight weeks while 15 patients (Group B) were treated only with oral beta2 agonists. The non-specific bronchoprovocative test with histamine was performed on all the patients before the treatment and after the examina-

tion and there was established the provocative dose of histamine causing the 20% fall in FEV1 (PD20).

**Results**

At the end of the study in Group A we found a statistically significant decrease of PD20  $0.98 \pm 0.86$  vs  $1.58 \pm 1.06$  ( $p < 0.005$ ), while in Group B there were no significant changes. In 90% of the patients treated with inhaled corticosteroids the cough was

completely relieved while in 80% of the patients treated with only beta2 agonists the cough has remained unchanged.

**Conclusion**

Inhaled corticosteroids are choice drugs for the treatment of cough-variant asthma because they relieve cough and decrease bronchial hyperresponsiveness, thus ultimately reducing the risk of classic asthma.

**Key words:** Adrenal Cortex Hormones; Administration, Inhalation; Asthma; Cough; Bronchial Hyperreactivity

Rad je primljen 2. III 2007.

Prihvaćen za štampu 28. III 2007.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:170-174.