

**Rafał Krenke<sup>1</sup>, Joanna Chorostowska-Wynimko<sup>2</sup>, Marta Dąbrowska<sup>1</sup>, Przemysław Bieńkowski<sup>3</sup>,  
Magdalena Arcimowicz<sup>4</sup>, Elżbieta M. Grabczak<sup>1</sup>, Agnieszka Mastalerz-Migas<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Otolaryngologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

# Postępowanie w kaszlu u osób dorosłych – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych

## Management of cough in adults – recommendations for family physicians

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

### Streszczenie

Kaszel jest jedną z najczęstszych dolegliwości, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza POZ. Najczęstszą przyczyną kaszlu ostrego są ostre zakażenia górnych dróg oddechowych, które zwykle wymagają jedynie leczenia objawowego. Przyczyną ostrego kaszlu mogą być także stany wymagające szybkiego i ukierunkowanego leczenia przyczynowego, takie jak zapalenie płuc, ciała obce w drogach oddechowych. Dlatego podstawowym zadaniem lekarza POZ jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, która u znacznej większości chorych sprowadza się do wykluczenia stanów wymagających szybkiego leczenia przyczynowego. U chorych z kaszlem przewlekłym znaczenie leczenia objawowego jest raczej ograniczone, a dominującą rolę odgrywa leczenie przyczynowe. Należy przy tym podkreślić, że kaszel przewlekły może być trudnym wyzwaniem diagnostycznym, dlatego że spektrum chorób będących przyczyną kaszlu jest szerokie, a poza tym nierzadkie jest współistnienie kilku schorzeń powodujących kaszel.

Leczenie przyczynowe kaszlu powinno być prowadzone konsekwentnie (w odpowiedniej dawce i odpowiednio długo) i w zależności od przyczyny uwzględniać nie tylko farmakoterapię, lecz także modyfikację stylu życia, fizjoterapię i terapię logopedyczną. Należy mieć świadomość, że skuteczność leczenia przewlekłego kaszlu jest ograniczona, co może wynikać m.in. z niemożności ustalenia rzeczywistej przyczyny kaszlu, współistnienia kilku przyczyn, nieadekwatnego leczenia czy też nadwrażliwości odruchu kaszlu.

### Słowa kluczowe

kaszel, dorośli, diagnostyka kaszlu, leczenie kaszlu

Kaszel jest jednym z najczęstszych objawów, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W zależności od czasu trwania i okoliczności objaw ten wymaga odpowiedniego postępowania diagnostycznego (kaszel przewlekły), a także terapeutycznego (leczenie przyczynowe i objawowe). Przedstawiony dokument jest próbą usystematyzowania podejścia do tego skomplikowanego zagadnienia w warunkach i w obrębie możliwości POZ.

### Definicja kaszlu

Kaszel jest fizjologicznym odruchem o charakterze obronnym, który służy oczyszczeniu dróg oddechowych z nadmiaru wydzieliny, pyłów, gazów i/lub ciał obcych. Istotą odruchu kaszlowego jest głęboki wdech, po którym następuje faza sprężania powietrza, a następnie gwałtowny wydech przy otwartej głośni.

Kaszel może mieć charakter świadomy lub odruchowy. Boddźcem do uruchomienia odruchu kaszlowego jest drażnienie zlokalizowanych w drogach oddechowych i płucach mechanoreceptorów (ciało obce, skurcz mięśni gładkich czy obrzęk śluzówki oskrzeli) lub chemoreceptorów (związki chemiczne, mediatory zapalne). Odruch kaszlu może być również generowany przez bodźce poza płucem, wzbudzone przez drażnienie przełyku, drażnienie ściany gardła lub przewodu słuchowego zewnętrznego (za pośrednictwem nerwu błędnego) [1].

### Podział i charakterystyka kaszlu

W praktyce klinicznej wykorzystywane są różne systemy klasyfikacji kaszlu. Najważniejsze znaczenie ma podział kaszlu na podstawie czasu jego trwania. Kryteria podziału kaszlu na ostry, podostry i przewlekły zamieszczono w tabeli 1. Waga przedstawionego podziału wynika z licznych obserwacji wskazujących, że względna częstość występowania różnych przyczyn kaszlu bardzo wyraźnie zależy od okresu jego trwania [2–4].

W zależności od wykrztuszania plwociny kaszel można podzielić na **produktywny i suchy**. W prze-

**Tabela 1.** Podział kaszlu w zależności od długości jego trwania

Typ kaszlu	Czas trwania
ostry	< 3 tygodni
podostry	3–8 tygodni
przewlekły	> 8 tygodni

szłości podejmowano próby przypisania kaszlu produktywnego i suchego poszczególnym jednostkom chorobowym, w praktyce okazało się jednak, że trafność takich powiązań jest dość ograniczona, a dana jednostka chorobowa może objawiać się kaszlem o różnym charakterze. Niemniej w diagnostyce różnicowej przyczyn kaszlu wykorzystuje się szereg cech, m.in. porę dnia lub nocy, w której pojawia się kaszel, okoliczności prowokujące kaszel oraz objawy współistniejące. Jak najpełniejsze scharakteryzowanie kaszlu ma duże znaczenie diagnostyczne, np. przewlekły, suchy kaszel pojawiający się w nocy może sugerować astmę, zwłaszcza jeśli towarzyszą mu inne objawy, np. świsty. Ostry kaszel, zmieniający swój charakter z suchego na kaszel z wykrztuszaniem (przy obecności innych objawów, np. gorączki, bólów głowy) jest typowy dla ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych (GDO).

#### Kaszel ostry

Przyczyny kaszlu ostrego [5]:

- częściej: zakażenie GDO (zwykle wirusowe), ostre zapalenie oskrzeli, alergia;
- rzadziej: zachłyśnięcie, zatorowość płucna, obrzęk płuc, zapalenie płuc, ciało obce w drogach oddechowych, drażniące pyły i gazy.

Dane z wywiadu i objawy, na które należy zwrócić uwagę u pacjenta z ostrym kaszlem:

- charakter, okoliczności pojawienia się i czas trwania kaszlu,
- rodzaj, charakter i objętość odkrztuszonej wydzieliny,
- gorączka, złe samopoczucie,
- problemy z oddychaniem (duszność, stridor),
- chrypka,
- wydzielina nosowa i jej charakter,
- dolegliwości bólowe (w obrębie klatki piersiowej, głowy, uszu, gardła, kończyn),
- palenie tytoniu,
- współistnienie przewlekłych chorób układu oddechowego, w tym alergii, astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i innych schorzeń,
- przyjmowane leki,
- ekspozycja na szkodliwe czynniki,
- choroby układu oddechowego w rodzinie.

#### Najczęstsze schorzenia przebiegające z kaszlem ostrym

Infekcje górnych dróg oddechowych

Zarówno u dzieci, jak i dorosłych najczęstszą przyczyną ostrego kaszlu są infekcje GDO (*upper respi-*

ratory tract infections – URTI). Przez infekcje GDO rozumiemy zapalenia ucha środkowego, nosa i zatok, gardła, krtani oraz tchawicy. Choroba jest wywołana głównie przez wirusy (80–90% przypadków), wśród których dominują: rinowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy grypy i paragrypy, wirus RS oraz enterowirusy. Ostre zakażenia bakteryjne górnych dróg oddechowych stanowią znikomy odsetek zakażeń pozaszpitalnych.

Pełnoobjawowe ostre infekcje GDO występują 2–5 razy w ciągu roku u osób dorosłych i 7–10 razy u dzieci. Większość z nich, zwłaszcza u pacjentów nieobciążonych współistnieniem innych chorób przewlekłych, ma przebieg łagodny i samoograniczający.

Do podstawowych objawów należą: wydzielina nosowa (o różnym charakterze – od wodnistej do gęstej, śluzowej), często z towarzyszącymi zaburzeniami drożności nosa, ból lub podrażnienie gardła, kichanie, chrypka, bóle głowy, uczucie ogólnego rozbicia, mogą występować podwyższona temperatura ciała czy miernie powiększone węzły chłonne szyi. **Kaszel towarzyszy infekcji GDO w 40–50% przypadków. Wyjątek stanowią zakażenia wirusami grypy i paragrypy, w których kaszel występuje u ponad 90% chorych.** Początkowo ma charakter suchy, nieproduktywny, a następnie ewoluuje, najczęściej w kierunku kaszlu wilgotnego, produktywnego. Kaszel związany z GDO trwa z reguły nie dłużej niż 2 tygodnie.

Rozpoznanie ustala się na podstawie zebranego wywiadu oraz badania przedmiotowego z uwzględnieniem oceny GDO. Nie są wymagane badania dodatkowe.

Większość infekcji GDO nie wymaga leczenia, ewentualnie stosuje się leczenie objawowe. U pacjentów z bardzo nasilonym, suchym kaszlem, zwłaszcza nocnym, można rozważyć zastosowanie leków przeciwkaszlowych: lewodropropizyny, dekstrometofanu, butamiratu, leków przeciwhistaminowych I generacji, ewentualnie z pseudoefedryną (zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi). Coraz rzadziej zaleca się kodeinę ze względu na jej liczne działania niepożądane (uzależnienie, hamowanie ośrodka oddechowego), a jej stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do dorosłych pacjentów. Pomimo braku ewidentnych dowodów, opartych na wysokiej jakości badaniach klinicznych, powszechnie stosuje się leki muko- i sekretolityczne (bromheksyna, ambroksol, acetylocysteina, karbocysteina, erdosteina, fitoterapeutyki, hipertoniczny roztwór NaCl w inhalacjach). Sięgając po te prepa-

raty, należy pamiętać o ich prawidłowym dawkowaniu, jak również o odpowiednim nawodnieniu pacjenta. Wiele kontrowersji budzi również łączenie muko- i sekretolityków z lekami przeciwkaszlowymi i nie jest ono zalecane.

Większość ostrych zakażeń GDO ma etiologię wirusową, dlatego zwykle nie ma wskazań do antybiotykoterapii. Leczenie antybiotykami powinno być ewentualnie brane pod uwagę u pacjentów z wyraźnymi przesłankami wskazującymi na możliwość infekcji bakteryjnej, z chorobami przewlekłymi, a także z zaburzeniami odporności. Nieuzasadnione zastosowanie antybiotyków w ostrych zakażeniach układu oddechowego znacząco przyczynia się do rozprzestrzeniania bakterii wielolekoopornych [3–5].

#### Ostre zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie oskrzeli (OZO) jest łagodnym i zwykle samoograniczającym się zakażeniem dolnych dróg oddechowych. Wykrycie czynnika etiologicznego OZO jest trudne, ale uważa się, że najczęstszą przyczyną tej choroby są zakażenia wirusowe (odpowiedzialne za ok. 90% wszystkich przypadków OZO). Pozostałe 10% przypadków ma etiologię bakteryjną, głównie *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* i *B. parapertussis*. Jest mało prawdopodobne, by u osób wcześniej zdrowych pierwotną przyczyną OZO były inne patogeny bakteryjne.

W populacji dorosłych najczęstszymi wirusami wykrywanymi w przebiegu OZO są ludzki syncytialny wirus oddechowy (*human respiratory syncytial virus* – HRSV), metapneumowirus, wirusy paragrypy 1, 3 i 4 oraz bokawirus typu 1. W sezonie epidemicznym znacząco zwiększa się liczba przypadków OZO powodowanego przez wirusy grypy A i B [6–8].

**Kaszel jest dominującym objawem ostrego zapalenia oskrzeli.** W zależności od przebiegu i fazy choroby może być suchy lub produktywny. Charakter wykrztuszonej wydzieliny bywa zróżnicowany – od śluzowego do ropnego. Wbrew powszechnemu pogładowi **ropny wygląd płwociny nie jest charakterystyczny dla zakażeń bakteryjnych, lecz jest spotykany również w zakażeniach wirusowych.** Rozróżnienie pomiędzy kaszlem wywołanym OZO a kaszlem w przebiegu innych ostrych zakażeń, np. zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, jest niełatwe. Typową cechą OZO jest dłuższy okres utrzymywania się kaszlu (1–3 tygodni).

Gorączka nie należy do typowego obrazu OZO, a jej obecność nakazuje różnicowanie z zapaleniem

płuc. Do innych chorób, które należy uwzględnić w różnicowaniu OZO, należą:

- przeziębienie,
- kaszel wywołany zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z wtórnym ściekaniem wydzieliny do dolnych dróg oddechowych,
- grypa,
- krztusiec,
- choroba refluksowa przełyku,
- astma,
- zaostrzenie POChP.

W praktyce różnicowanie pomiędzy dwiema najczęstszymi przyczynami kaszlu, tj. OZO i astmą, może być trudne. Dotyczy to w szczególności pacjentów, u których rozpoznanie astmy nie zostało wcześniej ustalone. Zdarza się, że dopiero po kilku, kilkunastu epizodach nawracającego kaszlu, duszności i świstów, które początkowo są traktowane jako epizody ostrego zapalenia oskrzeli, wysunięte zostaje podejrzenie astmy. Za tą ostatnią mogą przemawiać: atopia, dodatni wywiad rodzinny, objawy towarzyszące kaszlowi: świsty i duszność, zwłaszcza nocna, nawracanie epizodów kaszlu i świstów poza typowymi okresami zakażeń dróg oddechowych (np. w czasie lata), związek objawów z ekspozycją alergenową [9, 10]. Leczenie OZO jest przede wszystkim objawowe.

#### Zapalenie płuc

Zapalenie płuc (ZP) to ciężka postać zakażenia dolnych dróg oddechowych, u dorosłych zwykle o etiologii bakteryjnej. Najczęstszym patogenem wywołującym pozaszpitalne zapalenie płuc jest *Streptococcus pneumoniae* (13–31%), rzadziej inne bakterie: *Haemophilus influenzae* (3–7%), *Staphylococcus aureus* (1–4%) i *Moraxella catarrhalis* (1–2%). Istotną rolę odgrywają też drobnoustroje atypowe: *Mycoplasma pneumoniae* (7,2%), *Chlamydia pneumoniae* (4,3%) oraz *Legionella pneumophila* (2,8%). Do innych ważnych przyczyn należą wirusy oddechowe (4–16%), zwłaszcza HRSV i wirusy paragrypy, a w sezonie epidemicznym wirusy grypy. Etiologia mieszana jest u dorosłych znacznie rzadsza niż u dzieci (5%) [11, 12]. W różnych badaniach udział poszczególnych patogenów w etiologii wykazuje różnice [13].

Kaszel jest dominującym objawem klinicznym ZP, jednak podobnie jak w przebiegu OZO ma zróżnicowany i zmienny charakter w zależności od etiologii i okresu choroby. Może towarzyszyć mu gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej. Zapalenie płuc o etiologii atypowej często przebiega skąpoobja-

wowo, kaszel może być miernie nasilony, nieproduktywny. Rozpoznanie ZP można zwykle ustalić na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych, jednak w wątpliwych przypadkach ważną rolę odgrywają badania dodatkowe, przede wszystkim badanie RTG płuc, oznaczenie stężenia CRP (ocena ryzyka ciężkiego przebiegu) lub prokalcytoniny w surowicy (badanie niedostępne w POZ). Antybiotykoterapia pozaszpitalnych zapaleń płuc ma charakter empiryczny, a podstawą wyboru leku jest znajomość najczęstszych czynników etiologicznych [13].

#### Krztusiec

U osób dorosłych zakażenie *Bordetella pertussis* jest odpowiedzialne za ok. 3% przypadków przedłużającego się kaszlu. W przebiegu infekcji dochodzi do masywnego uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych. **Kliniczne kryteria rozpoznania choroby u dorosłych obejmują kaszel utrzymujący się przez ponad 2 tygodnie bez innej przyczyny, który spełnia co najmniej jeden z następujących warunków: ma napadowy charakter, prowadzi do wymiotów lub towarzyszy mu głośny świst wdechowy („pianie”)** [14].

W początkowym okresie zakażenia (faza nieżytowa, 1–2 tygodnie) kaszel ma charakter łagodny i towarzyszą mu niespecyficzne objawy grypopodobne. Nocne napady suchego kaszlu poprzedzają rozwój drugiego okresu zakażenia (faza napadowego kaszlu, trwająca 1–10 tygodni), kiedy dominuje kaszel spełniający kliniczne kryteria rozpoznania choroby. Ma on charakter napadowy, występuje przez całą dobę, bywa jednak bardziej nasilony w nocy. W tym okresie choroby ujawnia się silna nadreaktywność oskrzeli, dlatego napady kaszlu są prowokowane zwłaszcza przez wziewne czynniki drażniące, zmianę temperatury wdychanego powietrza czy wysiłek fizyczny. W okresie zdrowienia (2–3 tygodnie) objawy łagodnieją, wzrasta ryzyko innych zakażeń dróg oddechowych. U dorosłych napady kaszlu prowokowane przez wysiłek mogą utrzymywać się przez wiele tygodni. W populacji szczepionej objawy zakażenia pałeczką krztusca mogą mieć mniej typowy charakter [15].

Laboratoryjne potwierdzenie rozpoznania wymaga wykonania badań molekularnych (szybki test metodą PCR do 4 tygodni od wystąpienia objawów), posiewu (do 2 tygodni) lub badań serologicznych (2–12 tygodni). Wobec powszechności tych ostatnich należy pamiętać, że **wartość diagnostyczną ma obecność przeciwciał klasy IgA, wykaza-**

**nie serokonwersji w klasie IgG, ewentualnie IgM. Nie ma potrzeby laboratoryjnej weryfikacji rozpoznania u osoby z typowymi objawami, jeśli wiadomo, że miała ona kontakt z chorym, u którego potwierdzono zakażenie pałeczką krztuśca.**

Jeśli diagnozę postawiono do 2 tygodni od wystąpienia objawów, należy bezwzględnie rozpocząć leczenie przyczynowe antybiotykami makrolidowymi. Takie postępowanie pozwala skrócić i złagodzić przebieg choroby, w tym kaszlu. Jednak u dorosłych rzadko udaje się ustalić rozpoznanie w tym czasie. Rozpoznanie choroby pomiędzy 2. a 4. tygodniem stanowi względne wskazanie do antybiotykoterapii, ponieważ nie ma ona wpływu na nasilenie dolegliwości, ogranicza natomiast szerzenie zakażenia.

Główną metodą profilaktyki jest **szczepienie**. Nie zapewnia ono trwałej odporności, ale zmniejsza ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia i powikłań. Zaleca się szczepienia przypominające u dorosłych mających kontakt z noworodkami, niemowlętami i dziećmi (w tym u pracowników ochrony zdrowia), kobiet ciężarnych (optymalnie III trymestr, 27–34 Hbd) i pracowników domów opieki.

#### Kaszel podostry

Klasyfikacja kaszlu na ostry, podostry i przewlekły ma bardzo istotne znaczenie praktyczne, jednak należy mieć świadomość, że kryteria czasowe definiujące poszczególne postacie kaszlu zostały ustalone w sposób arbitralny. Przyjęte kryterium różnicujące kaszel ostry i podostry wynika z faktu, że najczęstszą przyczyną kaszlu ostrego są ostre zakażenia dróg oddechowych, a kaszel pojawiający się w przebiegu tych zakażeń ustępuje w ciągu 3 tygodni u ponad 80% chorych [16, 17].

Podostry kaszel poinfekcyjny dotyczy 11–25% osób, które przeżyły ostre zakażenie dróg oddechowych. W okresach epidemicznych zakażeń *M. pneumoniae* lub *B. pertussis* odsetek ten może być jeszcze wyższy i sięgać nawet 50%. W patogenezie kaszlu poinfekcyjnego odgrywają rolę różne

mechanizmy, jednak za najważniejszy uważa się uszkodzenie nabłonka i zapalenie dróg oddechowych, które mogą powodować przejściową nadreaktywność oskrzeli.

Najbardziej typowym przykładem pacjentów z przedłużającym się (podoстрыm) kaszlem, którego przyczyną jest przebyta ostra infekcja dróg oddechowych, są chorzy z tzw. **kaszlem poinfekcyjnym (poinfekcyjną nadreaktywnością oskrzeli)**. Rozpoznanie kaszlu poinfekcyjnego wymaga wykazania wyraźnego związku czasowego pomiędzy pojawieniem się kaszlu a infekcją dróg oddechowych oraz wykluczenia zapalenia płuc na podstawie badania RTG płuc. Ustąpienie kaszlu (zwykle samoistne) następuje w okresie do 8 tygodni [18].

Mniej liczną, ale wymagającą znacznie większej uwagi grupę chorych z podoстрыm kaszlem stanowią pacjenci z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, którzy zgłaszają się do lekarza w pierwszych tygodniach od pojawienia się dolegliwości. Rozpoznanie przewlekłych chorób układu oddechowego (np. gruźlicy płuc, POChP, astmy, raka płuc) na wczesnym etapie ich rozwoju ma pierwszorzędne znaczenie dla skuteczności leczenia.

**Dlatego też u wszystkich chorych z podoстрыm kaszlem, u których początkowy okres dolegliwości przebiegał bez innych objawów ostrego zakażenia dróg oddechowych, należy zachować szczególną czujność diagnostyczną.** Najczęstsze przyczyny podostrego kaszlu z uwzględnieniem przyczyn infekcyjnych i nieinfekcyjnych przedstawiono w tabeli 2.

#### Kaszel przewlekły

Przewlekły kaszel może mieć bardzo różnorodne przyczyny, także spoza układu oddechowego. Przedstawiono je w tabeli 3, uwzględniając częstość występowania.

#### Diagnostyka kaszlu przewlekłego

W pierwszej kolejności konieczne jest ustalenie, czy kaszel jest objawem izolowanym, czy też towarzyszą mu inne objawy, których współistnienie może

**Tabela 2.** Najczęstsze przyczyny kaszlu podostrego u dorosłych, wg [19]

Infekcyjne	Nieinfekcyjne	Pojawienie się nowej choroby lub infekcyjne zaostrzenie choroby istniejącej
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie oskrzeli</li> <li>• krztusiec</li> <li>• zapalenie płuc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jak w kaszlu przewlekłym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieżyt nosa i zatok</li> <li>• astma</li> <li>• refluks żołądkowo-przełykowy</li> <li>• zapalenie oskrzeli (nieastmatyczne eozynoflowe lub zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli)</li> </ul>



Tabela 3. Przyczyny kaszlu przewlekłego, wg [20]

Częste	Umiarkowanie częste	Rzadkie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• astma</li> <li>• przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP</li> <li>• refluks żołądkowo-przełykowy</li> <li>• choroby górnych dróg oddechowych</li> <li>• leki (zwłaszcza ACEI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozstrzenie oskrzeli</li> <li>• czynniki drażniące (dym tytoniowy, marihuana, czynniki zawodowe i środowiskowe)</li> <li>• rak płuca i inne choroby nowotworowe klatki piersiowej</li> <li>• nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli</li> <li>• kaszel poinfekcyjny</li> <li>• choroby układu krążenia (np. lewokomorowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• śródmiąższowe choroby płuc</li> <li>• sarkoidoza</li> <li>• gruźlica</li> <li>• zapalenia oskrzelików</li> <li>• zatorowość płucna</li> <li>• choroby zapalne naczyń</li> <li>• ciało obce</li> <li>• choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku, nawykowe aspiracje)</li> <li>• podrażnienie zewnętrznego przewodu słuchowego</li> <li>• dysfunkcja strun głosowych</li> <li>• kaszel psychogeny</li> <li>• kaszel idiopatyczny</li> </ul>

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny

wskazywać na konieczność diagnostyki różnicowej. Podejmując diagnostykę przyczyn przewlekłego kaszlu, należy w pierwszej kolejności rozważyć i wykluczyć:

- przewlekłe zapalenie oskrzeli związane z paleniem papierosów,
- narażenie zawodowe na substancje szkodliwe dla układu oddechowego,
- wpływ leków.

**Bardzo istotne jest zwrócenie uwagi, czy oprócz przewlekłego kaszlu nie występują tzw. objawy alarmowe, takie jak krwioplucie, duszność, ból w klatce piersiowej, stany podgorączkowe, utrata masy ciała, chrypka, dysfagia. Ich stwierdzenie wymaga pilnego podjęcia diagnostyki, często w warunkach szpitalnych.**

**Kluczową rolę w ustaleniu przyczyny przewlekłego kaszlu odgrywa ocena radiogramu klatki piersiowej.** Jeśli w RTG obecne są nieprawidłowości w obrębie układu oddechowego, to dalsza diagnostyka zależy od ich charakteru. Jeśli radiogram jest prawidłowy, to najczęściej przyczyną przewlekłego kaszlu jest jedna lub więcej z wymienionych poniżej chorób:

- astma (w tym wariant kaszlowy) lub nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (*non-asthmatic eosinophilic bronchitis* – NAEB),
- schorzenia górnych dróg oddechowych (*upper airway cough syndrome* – UACS), w tym przewlekły nieżyt nosa (alergiczny i niealergiczny), przewlekłe zapalenia zatok,
- refluks żołądkowo-przełykowy (*gastroesophageal reflux* – GER).

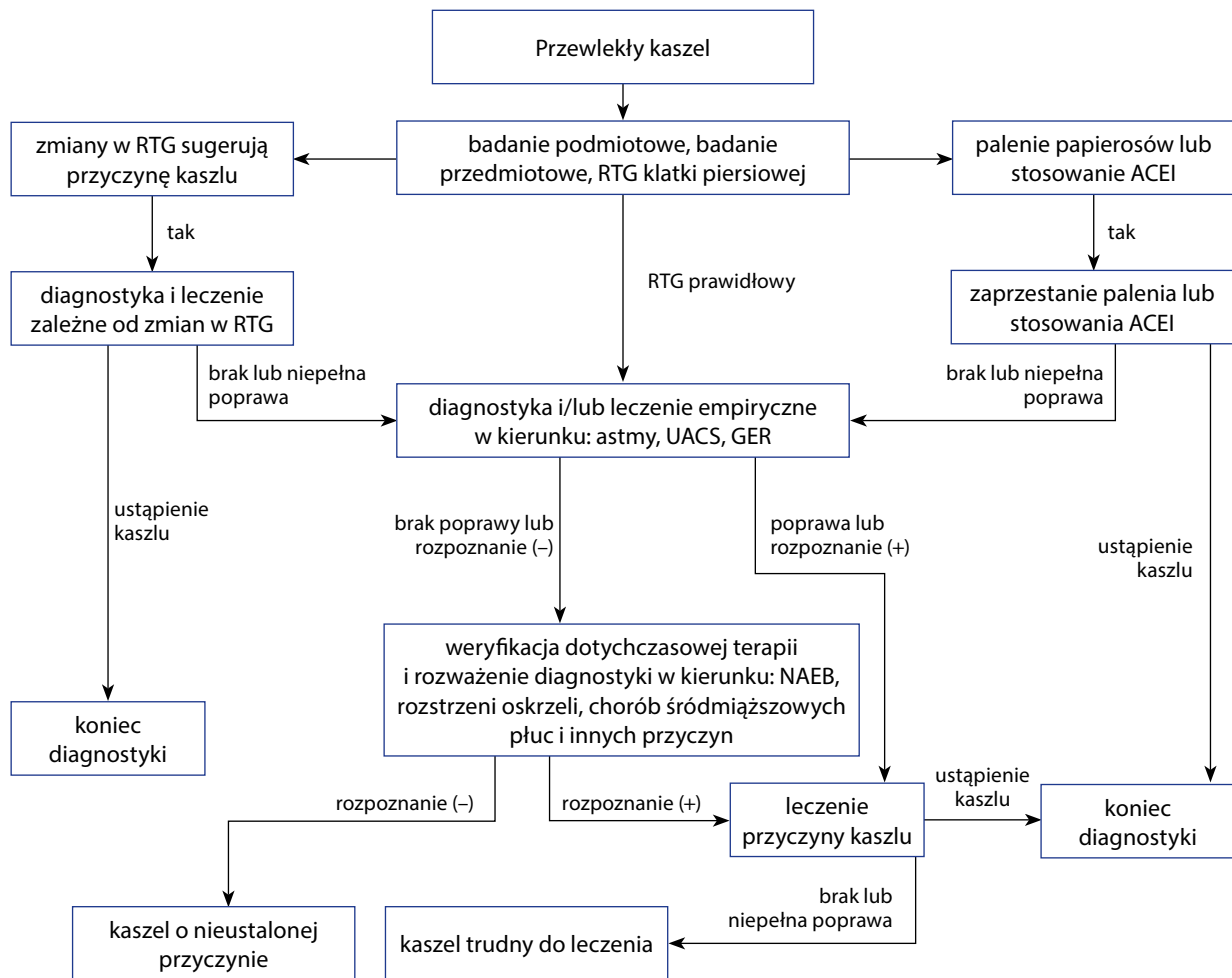
Utrzymywanie się kaszlu pomimo rozpoznania przyczyny i prób terapii może być spowodowane niewystarczająco intensywnym lub nieprawidłowym

leczeniem, współwystępowaniem kilku przyczyn kaszlu lub obecnością nierozpoznanych przyczyn kaszlu. Wśród innych przyczyn przewlekłego kaszlu należy koniecznie uwzględnić przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP, rozstrzenie oskrzeli, przedłużające się infekcje, nowotwory płuc, choroby śródmiąższowe płuc oraz choroby układu krążenia [2, 5, 22–25]. Algorytm postępowania diagnostycznego w przewlekłym kaszlu przedstawiono na rycinie 1. W przypadku wykluczenia wymienionych wyżej przyczyn rozpoznaje się kaszel o niejasnej przyczynie (*chronic idiopathic cough*). Jeśli natomiast przewlekły kaszel utrzymuje się pomimo prawidłowego leczenia rozpoznanej przyczyny, należy rozpoznać kaszel oporny na leczenie (*difficult-to-treat cough*). W obu przypadkach przyczyną utrzymywania się kaszlu może być nadwrażliwość odruchu kaszlu (*cough hypersensitivity syndrome*) [26, 27].

Podstawowe informacje o badaniach stosowanych w diagnostyce przewlekłego kaszlu

Postępowanie lekarskie w warunkach POZ powinno bezwzględnie obejmować zebranie wywiadu w celu wykluczenia odwracalnych przyczyn kaszlu (palenie tytoniu, ekspozycja zawodowa lub środowiskowa, leki), badanie przedmiotowe oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Spośród badań dostępnych w POZ należy wymienić **spirometrię**. Jest to badanie dość trudne, wymagające wysiłku i współpracy ze strony pacjenta. Tylko prawidłowo wykonana spirometria zapewnia diagnostyczną wiarygodność wyniku. Należy szczegółowo kontrolować szybkość, natężenie i czas trwania manewru wydechu, a także kształt krzywej przepływu powietrza i powtarzalność poszczególnych pomiarów. Podstawowe kryteria



ACEI – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, UACS – kaszel wywołany chorobami górnych dróg oddechowych, GER – refluks żołądkowo-przełykowy

Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w kaszlu przewlekłym

oceny poprawności badania to: szybkość początkowej fazy wydechu (BEV < 150 ml), czas do PEF (tPEF < 0,3 s), czas trwania wydechu (FET ≥ 6 s) oraz obecność *plateau* krzywej wydechowej. Uzyskane wyniki należy oceniać przede wszystkim względem odchylenia standardowego, a nie jako procent wartości należnej. Jest to istotne zwłaszcza przy ocenie typu stwierdzonych zaburzeń wentylacyjnych. Przyjęcie wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7 jako kryterium obturacji prowadzi do jej nadrozpoznowalności u osób starszych i niedostatecznej czułości badania u młodych. Zaleca się ocenę stosunku FEV<sub>1</sub>/FVC względem dolnej granicy normy (DGN). Uzyskanie wartości FEV<sub>1</sub>/FVC poniżej DGN uzasadnia rozpoznanie zaburzeń wentylacyjnych o typie obturacji.

**Próba rozkurczowa** (standardowo podaje się wziewnie salbutamol w dawce 400 µg) może być uznana za dodatnią, jeśli poprawa FEV<sub>1</sub> lub FVC jest większa niż 200 ml i przekracza 12% wartości należnej. Należy pamiętać o konieczności odnoszenia stopnia poprawy do należnej, a nie do wyjściowej wartości wskaźnika. Zmiana wskaźnika

FEV<sub>1</sub>/FVC nie ma znaczenia w interpretacji próby rozkurczowej.

W tabeli 4 zawarto najważniejsze badania diagnostyczne wymagane do potwierdzenia rozpoznania przyczyny kaszlu. Część wymienionych badań jest dostępna wyłącznie w ramach diagnostyki specjalistycznej, dlatego w niektórych sytuacjach klinicznych możliwe jest uprzednie podjęcie próby leczenia empirycznego, np. glikokortykosteroidami wziewnymi (wGKS) lub inhibitorami pompy protonowej (IPP). Szczegółowe wskazania do ich zastosowania opisano w tabeli 4.

#### Najczęstsze schorzenia przebiegające z kaszlem przewlekłym

Schorzenia górnych dróg oddechowych

Schorzenia GDO stanowią jedną z podstawowych przyczyn przewlekłego kaszlu. Obok astmy, NAEB i choroby refluksowej są najczęstszym czynnikiem etiologicznym tej patologii [31]. Dla kaszlu zależnego od chorób GDO zaproponowano w 2006 r. nazwę *upper airway cough syndrome* (UACS), która zastąpiła stosowane wcześniej określenie *post*

**Tabela 4.** Badania diagnostyczne, które należy wykonać w zależności od podejrzewanej przyczyny kaszlu, wg [13, 28–30], w modyfikacji własnej

Przyczyna kaszlu	Podstawowe badania diagnostyczne
astma	wywiad, spirometria z próbą rozkurczową, ocena zmienności dobowej PEF, próba leczenia empirycznego wGKS, diagnostyka alergii (surowicze IgE, testy skórne z alergenami wziewnymi), ewentualnie test nadreaktywności oskrzeli
reflaks żołądkowo-przełykowy	wywiad, próba leczenia IPP, w razie braku poprawy: pH-metria przełyku lub wielokanałowa impedancja przełyku, ewentualnie gastroscopia
kaszel związany z chorobami górnych dróg oddechowych	wywiad, próba leczenia empirycznego, diagnostyka obrazowa (TK zatok, ewentualnie rezonans magnetyczny), endoscopia górnych dróg oddechowych, ewentualnie diagnostyka alergii (surowicze IgE, testy skórne z alergenami wziewnymi) lub badanie bakteriologiczne wymazu
nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli	wywiad, próba leczenia empirycznego wGKS, badanie cytologiczne płwociny, ewentualnie pomiar stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym, diagnostyka alergii (swoiste IgE, testy skórne z alergenami wziewnymi)
kaszel polekowy (zwłaszcza po ACEI)	wywiad
przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP	wywiad, spirometria z próbą rozkurczową, ewentualnie badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK)
rozstrzenie oskrzeli	wywiad, badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK wysokiej rozdzielczości)
choroby układu krążenia	wywiad, EKG, RTG klatki piersiowej (TK przy podejrzeniu zatorowości płucnej), badanie echokardiograficzne, EKG metodą Holtera, próba wysiłkowa
kaszel poinfekcyjny	wywiad, RTG klatki piersiowej (przy podejrzeniu krztuśca: szybki test PCR, swoiste surowicze IgA, ewentualnie serokonwersja swoistych IgG)
śródmiąższowe choroby płuc	wywiad, badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK wysokiej rozdzielczości), spirometria, ewentualnie bodypletyzmoграфия, bronchoskopia
rak płuca i inne choroby nowotworowe klatki piersiowej	wywiad, badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK), bronchoskopia
gruźlica	wywiad, badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK), badanie mikrobiologiczne płwociny
ciało obce	wywiad, badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK), bronchoskopia

wGKS – glikokortykosteroidy podawane wziewnie, IPP – inhibitory pompy protonowej, TK – tomografia komputerowa, ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, RTG – badanie rentgenowskie, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy, PEF – szczytowy przepływ wydechowy

**nasal drip syndrome (PNDS) [32]. U niepalących i niestosujących ACEI pacjentów z przewlekłym kaszlem, u których nie stwierdza się nieprawidłowości w badaniu RTG klatki piersiowej, UACS jest odpowiedzialny aż za 40–50% wszystkich przypadków kaszlu.** Pod tym określeniem kryje się szereg schorzeń GDO, do których zalicza się [31–35]:

- przewlekłe nieżyty nosa – alergiczne i niealergiczne,
- przewlekłe zapalenia zatok przynosowych.

*Zapalenia błony śluzowej nosa (nieżyty nosa)*

**Alergiczny nieżyt nosa (ANN).** Według danych z badań epidemiologicznych ECAP, w Polsce na alergiczny nieżyt nosa cierpi prawie 9 mln osób. Najczęstszymi czynnikami wywołującymi chorobę są alergeny roztoczy kurzu domowego i pyłków traw [35]. Alergiczny nieżyt nosa to zapalenie błony śluzowej nosa zależne od przeciwciał klasy IgE, powstające w wyniku ekspozycji na uczulający

alergen. Klinicznie charakteryzuje się występowaniem przynajmniej jednego z następujących objawów:

- wydzielina nosowa,
- blokada (nieδροżność) nosa,
- kichanie,
- świąd nosa.

Objawy ANN utrzymują się przez minimum godzinę dziennie przez wiele dni w roku. Objawy towarzyszące to: zapalenie spojówek, świąd uszu, gardła, jamy ustnej, zaburzenia węchu, smaku, sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, kaszel, chrząkanie, chrapanie (bezdech), chrypa, uczucie podrażnienia, suchości gardła, zaburzenia snu, przewlekłe zmęczenie, senność, obniżona wydajność w pracy i nauce, pogorszenie jakości życia [22, 36].

Do podstawowych metod diagnostycznych w ANN należą [22, 35, 36]:

- wywiad (występowanie typowych dolegliwości, związek między objawami a ekspozycją na potencjalnie uczulające alergeny),



- badanie przedmiotowe (rynoskopia przednia), ewentualnie endoskopia,
- punktowe testy skórne (PTS) z alergenami wziewnymi (rzadziej pokarmowymi),
- oznaczanie swoistych IgE w surowicy (slgE),
- donosowe próby prowokacyjne z alergenami (DPPA).

**W przypadku przewlekłego ANN o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zaleca się dodatkowo przeprowadzenie diagnostyki w kierunku astmy, ponieważ ANN jest podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Wśród pacjentów z astmą 80% ma objawy nieżytu nosa [22].**

Alergiczny nieżyt nosa należy różnicować z [35]:

- infekcyjnym nieżytem nosa, a szczególnie infekcjami wirusowymi GDO,
- zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (*rhinosinusitis*), w tym z polipami nosa,
- niealergicznym nieżytem nosa (zróżnicowana grupa schorzeń o różnorodnej etiologii),
- niealergiczną rynopatią,
- płynotokiem nosowym,
- zaburzeniami strukturalnymi (skrzywiona przegroda nosa, przerost małżowin nosowych, odmienności anatomiczne bocznej ściany nosa, przerost tkanki chłonnej nosogardła),
- chorobami ogólnoustrojowymi (m.in. mukowiscydoza, dyskinezy rzęsek, układowe zapalenia naczyń, sarkoidoza).

**Przewlekłe niealergiczne nieinfekcyjne nieżyty nosa.** Niealergiczne schorzenia nosa stanowią zróżnicowaną grupę patologii, wymagającą dokładnej diagnostyki. Opiera się ona na szczegółowo zebrany wywiadzie i wykluczeniu innych chorób nosa i zatok przynosowych. W procesie diagnostyki różnicowej wykorzystywane są różne badania alergologiczne i rynologiczne [35].

Bardzo często dochodzi do rozwoju tzw. **niealergicznej rynopatii**, zwanej też naczynioruchowym bądź idiopatycznym nieżytem nosa, w której kaszel jest jednym z kluczowych objawów, obok niekontrolowanych objawów nosowych (wydzieliny i/lub blokady nosa) [31, 36]. Niealergiczne nieżyty nosa są typowe dla populacji dorosłych, najczęściej rozwijają się między 30. a 60. rokiem życia. Kiedy pacjent zaczyna chorować, należy się liczyć z tym, że objawy będą mu towarzyszyć do końca życia [35, 36]. Terapia jest często trudna i nie zawsze kończy się pełnym sukcesem, oznaczającym kontrolę choroby i ustępowanie dolegliwości. W każdym przypadku należy ją dobierać indywidualnie, a większość pacjentów powinna pozostawać pod opieką laryngologa.

#### *Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych*

Częstość występowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (*chronic rhinosinusitis* – CRS) w populacji europejskiej to średnio 10,9% (od 6,9% do 27,1%). Zgodnie z dokumentem EPOS 2012 zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych definiowane jest klinicznie jako schorzenie, w którym występują dwa lub więcej z poniższych objawów, przy czym konieczne jest stwierdzenie przynajmniej jednego z dwóch pierwszych objawów [23]:

- **blokada nosa** (upośledzenie drożności nosa) i/lub
- **wydzielina nosowa** (*anterior/posterior nasal drip*),
- ból twarzy, twarzoczaszki, rozpieranie,
- osłabienie lub utrata węchu (u dzieci: kaszel),
- w badaniu endoskopowym (które nie jest konieczne do rozpoznania w praktyce lekarza niebędącego otolaryngologiem):
  - » polipy i/lub
  - » śluzowo-ropna wydzielina – pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym,
  - » obrzęk śluzówki – pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym,
- i/lub zmiany w TK – zmiany śluzówkowe w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego (OMC) i/lub zatok.

W przewlekłym zapaleniu zatok objawy utrzymują się powyżej 12 tygodni i pomimo leczenia obserwujemy niecałkowite ich ustępowanie. Choroba może także przebiegać z kolejnymi zaostrzeniami. Kaszel jest jednym z częstych objawów CRS. Istnieje związek pomiędzy występowaniem CRS a [23, 37]:

- alergicznym nieżytem nosa, szczególnie przewlekłym, uporczywym,
- astmą,
- paleniem – aktualnym i w przeszłości [23].

Rozpoznanie CRS ustala się na podstawie [31, 32]:

- wywiadu,
- badania przedmiotowego, w tym badania endoskopowego.

U części pacjentów konieczne jest TK zatok. Badanie to wykonujemy, kiedy rozważamy leczenie chirurgiczne. Warunkiem kwalifikacji do leczenia chirurgicznego jest niepowodzenie leczenia zachowawczego, tj. trwającej co najmniej 4–6 tygodni próby leczenia farmakologicznego, lub podejrzenie powikłań czy schorzeń ogólnoustrojowych. Konsultacji specjalistycznej (często wielospecjalistycznej) wymagają pacjenci, u których CRS rozwija

się w przebiegu schorzeń lub reakcji ogólnoustrojowych, m.in.:

- nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- mukowiscydozy,
- pierwotnej dyskinezy rzęsek,
- układowych zapaleń naczyń,
- zespołów hipereozynofilowych.

#### Mechanizmy UACS

Uczucie sptywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (*post nasal drip* – PND) jest jednym z głównych objawów przewlekłych zapaleń zatok przynosowych i nieżytów nosa, ale **nie wszyscy pacjenci z PND mają przewlekły kaszel**. Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za pojawianie się kaszlu w przebiegu UACS wymienia się [33, 34, 38–40]:

- sptywanie wydzieliny, która podrażnia strukturę krtani i gardła, gdzie znajdują się liczne receptory kaszlu (*postnasal drip theory*),
- zapalenie dróg oddechowych – górnych i dolnych (*chronic airway inflammation theory*),
- nadreaktywność (uwrażliwienie, *extrathoracic airway hyperresponsiveness* – EAHR) dróg oddechowych, objawiającą się wzmożoną reakcją na bodźce w postaci odruchu kaszlowego (*sensory neural hypersensitivity theory*).

Wielu pacjentów z przewlekłym kaszlem wiąże bardzo wyraźnie początek objawów z ostrą infekcją

GDO. U przeważającej grupy chorych kaszel ustępuje samoistnie w ciągu kilku – kilkunastu dni, ale istnieje pewien odsetek chorych, u których objaw ten utrzymuje się istotnie dłużej, często nie reagując na stosowane leczenie.

Przebyta infekcja wirusowa jest jednym z elementów indukowania zjawiska: *urge-to-cough*, co można przetłumaczyć jako „nadmiernie wyrażona potrzeba kaszlu” [41]. Podobne zjawisko obserwuje się również u pacjentów z ANN, u których dochodzi do wzmożenia (*up-regulation*) odruchu kaszlowego, szczególnie w sezonie pylenia. Zgodnie z najnowszymi badaniami nerwy czuciowe błony śluzowej nosa są zaangażowane w uwrażliwienie i wzmocnienie kaszlu za pomocą mechanizmów zapalnych i aferentnej stymulacji nerwu błędnego [38, 42]. Dodatkowym elementem indukującym kaszel są [43]:

- mikroaspiracja treści żołądkowej zarzucanej do dróg oddechowych – krtani i gardła oraz tchawicy i oskrzeli,
- odruch przełykowo-tchawiczowo-oskrzelowy, poprzez nerw błędny, wynikający ze stymulacji kwaśną treścią żołądkową.

W związku z coraz lepszym poznaniem mechanizmów towarzyszących przewlekłemu kaszlowi zrodziła się koncepcja nadmiernej odpowiedzi odruchu kaszlowego, definiująca pacjentów z tzw. zespołem nadwrażliwości odruchu kaszlu (*cough hypersensitivity syndrome*) [38, 42, 44]. Mogłaby ona

Tabela 5. Leczenie zespołu kaszlu związanego z górnymi drogami oddechowymi (UACS)

Przyczyna		Leczenie – podstawowe zasady
przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa ( <i>rhinitis</i> )	alergiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• donosowe glikokortykosteroidy</li> <li>• azelastyna z propionianem flutikazonu</li> <li>• leki przeciwhistaminowe: doustne, donosowe</li> <li>• ewentualnie montelukast</li> </ul>
	niealergiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• donosowe glikokortykosteroidy</li> <li>• bromek ipratropium (nieдоступny w Polsce jako pojedynczy lek w postaci donosowej)</li> <li>• inne metody wspomagające</li> </ul>
rynopatie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• donosowe glikokortykosteroidy</li> <li>• bromek ipratropium</li> <li>• azelastyna z propionianem flutikazonu</li> </ul>
przewlekłe zapalenie zatok przynosowych ( <i>rhinosinusitis</i> )	z polipami	<ul style="list-style-type: none"> <li>• donosowe glikokortykosteroidy (ewentualnie krótko – doustne glikokortykosteroidy)</li> <li>• w uzasadnionych przypadkach kwalifikacja do operacji</li> </ul>
	bez polipów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• donosowe glikokortykosteroidy</li> <li>• w uzasadnionych przypadkach kwalifikacja do operacji</li> </ul>
	w zaostrzeniach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotykoterapia</li> </ul>
refluks żołądkowo-przełykowy		<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory pompy protonowej</li> <li>• modyfikacja stylu życia, dieta, redukcja masy ciała</li> </ul>
zespół nadwrażliwości kaszlowej ( <i>cough hypersensitivity syndrome</i> )		patrz: <i>Zespół nadwrażliwości odruchu kaszlu, kaszel idiopatyczny</i>

wyjaśniać etiologię kaszlu u pacjentów, u których wcześniej często diagnozowano kaszel idiopatyczny czy kaszel o nieznannej przyczynie (patrz: *Zespół nadwrażliwości kaszlowej, kaszel idiopatyczny*).

**Upper airway cough syndrome (UACS)** – zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi – **to nie tylko post nasal drip**, czyli ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła.

#### Leczenie UACS

W zależności od przyczyny pacjentom z przewlekłym kaszlem zaleca się postępowanie terapeutyczne przedstawione w tabeli 5 [5, 23, 33, 35, 38, 43, 45–47].

#### Astma

Szacuje się, że astma stanowi przyczynę ok. 24–29% przypadków kaszlu utrzymującego się dłużej niż 8 tygodni. Kaszel może być jednym z jej objawów (obok duszności, świstów lub uczucia zatkania w klatce piersiowej – klasyczna postać astmy), ale może być też jedynym objawem (kaszlowy wariant astmy). Kaszel związany z astmą jest najczęściej suchy lub przebiega ze skąpym wykrztuszaniem białą-żółtej płwociny, zwykle pojawia się przy zmianie temperatury lub wilgotności powietrza, ekspozycji na silne zapachy, narażeniu na dym oraz występuje w nocy. Rozpoznanie astmy jako przyczyny kaszlu wymaga udokumentowania w spirometrii odwracalnej obturacji oskrzeli podczas próby z lekiem rozszerzającym oskrzela, a jeśli spirometria jest prawidłowa, to wykazania zmienności przepływu w drogach oddechowych za pomocą porównania kolejnych spirometrii lub oceny zmienności dobowej szczytowego przepływu wydechowego lub wykazania nadreaktywności oskrzeli w teście prowokacji oskrzeli (np. z metacholiną) [10, 48]. Wyraźną wskazówką przemawiającą za rozpoznaniem astmy jako

przyczyny kaszlu jest także ustąpienie tego objawu po ustaleniu wstępnego klinicznego rozpoznania astmy i zastosowaniu wGKS.

Pomocnicze znaczenie w rozpoznaniu astmy jako przyczyny kaszlu może mieć stwierdzenie podwyższonego (> 3% komórek nienabłonkowych) odsetka eozynofiliów w płwocinie indukowanej lub podwyższonego (> 30–40 ppb) stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) (badania niedostępne w POZ) [49, 50].

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu kaszlu będącego objawem astmy są wGKS. Ich skuteczność jest wysoka, ale nie zawsze sięga 100%. U większości chorych wskazane jest zastosowanie połączenia  $\beta_2$ -mimetyków i wGKS (te ostatnie stosowane są w dawkach średnich, a w razie nieskuteczności – wysokich). Dostępne w Polsce wGKS wraz z dawkami podano w tabeli 6. W razie niepełnego ustąpienia kaszlu pomimo leczenia  $\beta_2$ -mimetykami i wGKS zaleca się dołączenie leków antyleukotrienowych (LTRA). Nieustąpienie kaszlu pomimo leczenia wGKS,  $\beta_2$ -mimetykami i LTRA jest wskazaniem do próbnego, krótkotrwałego leczenia GKS systemowymi (prednizon w dawce 30–40 mg przez 7–14 dni). Ustąpienie kaszlu po zastosowaniu GKS systemowych przemawia za rozpoznaniem astmy (lub NAEB) i jest wskazaniem do kontynuacji leczenia wGKS i  $\beta_2$ -mimetykami. Nieustąpienie kaszlu mimo próbnego leczenia GKS systemowymi wymaga poszukiwania innych przyczyn kaszlu niż astma lub NAEB [2, 5, 21, 44].

Nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli  
Nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli stanowi przyczynę przewlekłego kaszlu u kilkunastu procent chorych z tym objawem. Podobnie jak w astmie, kaszel w przebiegu NAEB może mieć napaadowy charakter i pojawiać się pod wpływem dymu,

**Tabela 6.** Nazwy międzynarodowe i dawki glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS) stosowanych u dorosłych

Nazwa międzynarodowa	Dawka dobową ( $\mu\text{g}$ )		
	niska	średnia	wysoka
dipropionian beklometazonu (HFA)	100–200	> 200–400	> 400
budesonid (HFA)	200–400	> 400–800	> 800
budesonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
cyklesonid (HFA)	80–160	> 160–320	> 320
furoinian flutikazonu (DPI)	100	–	200
propionian flutikazonu (HFA)	100–250	> 250–500	> 500
propionian flutikazonu (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
furoinian mometazonu (DPI)	110–220	> 220–440	> 440

zapachów, zimnego lub wilgotnego powietrza. Najczęściej jest objawem izolowanym lub towarzyszącym mu objawy z GDO. U części chorych przyczyną NAEB może być narażenie na czynniki szkodliwe lub alergeny obecne w środowisku pracy lub domu.

Do rozpoznania NAEB konieczne jest wykazanie aktywnego zapalenia eozynofilowego w drogach oddechowych, a jednocześnie wykluczenie obturacji i nadreaktywności oskrzeli (prawidłowy wynik spirometrii, ujemny wynik testu nadreaktywności oskrzeli i obecność > 3% eozynofiliów w plwocinie indukowanej) [21, 50].

Podobnie jak w astmie, w przypadku kaszlu będącego objawem NAEB podstawowymi lekami są wGKS. Większość chorych dobrze odpowiada na wysokie dawki wGKS, ale u części kaszel nie ustępuje mimo leczenia, zmuszając w wyjątkowych sytuacjach do włączenia GKS systemowych. Na podstawie długoletniej obserwacji stwierdzono, że u niektórych osób NAEB może prowadzić do rozwoju astmy lub POChP [51].

Przewlekłe zapalenie oskrzeli i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekłe zapalenie oskrzeli związane z paleniem papierosów jest najczęstszą przyczyną przewlekłego kaszlu, ale paradoksalnie ten objaw stosunkowo rzadko skłania chorych do szukania pomocy lekarskiej. U części chorych kaszel występuje codziennie, ale u niektórych może ustępować i nawracać. Zwykle towarzyszy mu odkrztuszanie, które często nasila się w godzinach porannych.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli można rozpoznać, jeśli pacjent kaszle i odkrztusza przez większość dni w tygodniu, przez co najmniej 3 miesiące w roku, w okresie 2 kolejnych lat. Część pacjentów to chorzy na POChP, u których kaszel jest jednym z trzech głównych objawów obok odkrztuszania i duszności wysiłkowej. Chociaż palenie tytoniu jest zdecydowanie najczęstszym czynnikiem wywołującym PZO lub POChP, to przyczyną choroby może być także narażenie na zanieczyszczenia powietrza lub szkodliwe czynniki obecne w domu lub w środowisku pracy.

**Rozpoznanie przewlekłego zapalenia oskrzeli opiera się na objawach klinicznych, podczas gdy do rozpoznania POChP konieczne jest wykonanie spirometrii z próbą rozkurczową i potwierdzenie utrzymywania się obturacji w spirometrii po leku rozszerzającym oskrzela (najczęściej salbutamol) [52].**

Podstawowym sposobem leczenia kaszlu związanego z PZO i POChP jest zaprzestanie palenia tytoniu

i unikanie narażenia na inne szkodliwe czynniki. Najlepszą interwencją lekarza jest porada i terapia antynikotynowa. Lekami z wyboru u chorych na POChP są leki rozszerzające oskrzela, które wpływają m.in. na zmniejszenie nasilenia kaszlu. W stabilnej postaci PZO i POChP nie zaleca się antybiotyków, natomiast korzystne może się okazać zastosowanie leków mukolitycznych [53, 54]. W zaostrzeniu PZO lub POChP uzasadnione może być zarówno włączenie antybiotyku, jak i krótkotrwałe zastosowanie GKS systemowych [52].

Rozstrzenie oskrzeli

Przewlekły kaszel z obfitym odkrztuszaniem może wskazywać na rozstrzenie oskrzeli. Potwierdzenie obecności rozstrzeni oskrzeli jest możliwe na podstawie TK płuc o wysokiej rozdzielczości. U części chorych rozstrzenie mogą być także widoczne w radiogramie klatki piersiowej. W każdym przypadku należy dążyć do ustalenia przyczyny, ponieważ leczenie przyczynowe może zapobiec dalszemu uszkodzeniu oskrzeli.

Leczenie kaszlu wynikającego z rozstrzeni oskrzeli polega na fizjoterapii mającej na celu ułatwienie odkrztuszenia wydzieliny oskrzelowej oraz stosowaniu leków mukolitycznych lub nebulizacji z fizjologicznych (0,9%) lub hipertonicznych roztworów soli fizjologicznej. U tych chorych z rozstrzeniami, u których obecna jest obturacja oskrzeli, zaleca się leki rozszerzające oskrzela. W zaostrzeniach zaleca się badanie mikrobiologiczne plwociny i antybiotykoterapię celowaną [55–57].

Choroby śródmiąższowe płuc

Kaszel jest częstym i wczesnym objawem różnych chorób śródmiąższowych płuc, najczęściej sarkoidozy, samoistnego włóknienia płuc (SWP) i alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP). Zwykle jest to kaszel suchy. Mimo że w tej grupie chorych kaszel może wynikać z procesu toczącego się w miąższu płuc, to jednak wskazana jest także diagnostyka innych częstych przyczyn kaszlu (chorób GDO czy GER) [58, 59].

Patomechanizm kaszlu w samoistnym włóknieniu płuc (SWP) jest złożony: przede wszystkim może on być wynikiem włóknienia i destrukcji miąższu płucnego, ale może też wynikać ze współistnienia GER, obturacyjnego bezdechu sennego czy zwiększonej wrażliwości odruchu kaszlu.

Leczenie kaszlu związanego z SWP stanowi trudne wyzwanie. Klasyczne leki przeciwkaszlowe są mało skuteczne, natomiast skuteczny w łagodzeniu kasz-

lu w SWP okazał się pirfenidon. Nasilenie kaszlu mogą zmniejszać GKS, ale ze względu na liczne działania niepożądane i niekorzystny wpływ na rokowanie chorych na SWP nie zaleca się obecnie ich długotrwałego stosowania. Morfina jest lekiem skutecznym w łagodzeniu kaszlu, ale może wpływać depresyjnie na ośrodek oddechowy i zwiększać ryzyko mikroaspiracji, dlatego musi być stosowana ostrożnie i tylko u chorych z zaawansowaną postacią włóknienia płuc. Leczenie kaszlu wynikającego z SWP powinno uwzględniać leczenie GER, choć skuteczność IPP w łagodzeniu kaszlu jest przedmiotem dyskusji [58–60].

W przypadku kaszlu związanego z AZPP leczenie polega na unikaniu czynnika sprawczego i ewentualnej steroidoterapii. Korzystny efekt łagodzenia kaszlu po GKS zarówno systemowych, jak i wziewnych obserwowano również w sarkoidozie, ale sam kaszel nie powinien stanowić przyczyny przewlekłego leczenia GKS systemowymi [58].

#### Gruźlica płuc

W krajach o wysokiej zapadalności na gruźlicę kaszel trwający powyżej 3 tygodni wymaga rozważenia jej rozpoznania. Polska należy do krajów o niskiej zapadalności (współczynnik w 2017 r. wyniósł 15,1/100 000 mieszkańców), ale w sytuacji zwiększonego ryzyka zakażenia konieczne jest uwzględnienie gruźlicy w diagnostyce różnicowej przyczyn kaszlu. Do takich sytuacji należą: kontakt z osobą chorującą na gruźlicę, przebywanie w środowiskach o zwiększonej zapadalności (więzienia, domy opieki), zaburzenia odporności, choroby nowotworowe, przewlekła choroba nerek, alkoholizm, wyniszczenie. Kaszel jest typowym objawem gruźlicy, ale rzadko występuje jako jedyny objaw. Najczęściej towarzyszą mu m.in. krwiotłucie, duszność, osłabienie, stany podgorączkowe, utrata apetytu i masy ciała oraz poty nocne. Początkowo kaszel może być suchy, ale potem zwykle towarzyszy mu odkrztuszanie śluzowej lub ropnej plwociny. Podejrzenie gruźlicy wymaga wykonania niezwłocznie radiogramu kłaki piersiowej oraz badania plwociny w kierunku obecności prątków kwasoodpornych. W przypadku kaszlu w przebiegu gruźlicy konieczne jest zastosowanie skutecznego leczenia przeciwprątkowego, zgodnie z zaleceniami [61, 62].

#### Zespół nadwrażliwości odruchu kaszlu, kaszel idiopatyczny

W 2014 r. grupa ekspertów ERS zdefiniowała pojęcie zespołu nadwrażliwości odruchu kaszlu (co-

*ugh hypersensitivity syndrome*), którym określa się występowanie uporczywego, męczącego kaszlu pod wpływem niewielkich bodźców. Jest on wyrazem dysfunkcji neurogennej receptorów i nerwów czuciowych oraz ośrodków kaszlu w ośrodkowym układzie nerwowym [26].

Bodźcem do kaszlu mogą być zmiana temperatury lub wilgotności powietrza, osmolarności lub pH wydzieliny dróg oddechowych, czynniki drażniące bądź uszkodzające nabłonek dróg oddechowych. Dodatkowo wielu chorych z zespołem nadwrażliwości odruchu kaszlu odczuwa nadmiernie różne bodźce, np. drapanie lub zaleganie wydzieliny w gardle, chrypkę, a potrzeba kasłania pojawia się przy dłuższym mówieniu, rozmowie przez telefon czy śmiechu. Typowym objawem tego zespołu jest nadmierna, nieprawidłowa wrażliwość na bodźce chemiczne i mechaniczne prowokujące kaszel oraz wzmożone odczuwanie potrzeby kaszlu odzwierciedlające zaburzenia funkcji gałęzi czuciowych nerwu błędnego. Wzmożone odczuwanie potrzeby kaszlu może prowokować i utrzymywać nawyk kaszlu.

Często u chorych z zespołem nadwrażliwości odruchu kaszlu współwystępują objawy zaburzeń czucia w GDO lub nietypowe objawy refluksu [63–66].

Nadwrażliwość odruchu kaszlu dotyczy nie tylko osób z przewlekłym kaszlem, lecz także z różnymi chorobami układu oddechowego, których objawem może być kaszel. Różna wrażliwość odruchu kaszlu może tłumaczyć, dlaczego niektórzy chorzy na astmę, POChP czy choroby śródmiąższowe płuc kaszlą częściej niż pozostali. Wśród pacjentów z przewlekłym kaszlem podejrzenie zespołu nadwrażliwości odruchu kaszlu najczęściej dotyczy chorych, u których kaszel nie ustępuje mimo leczenia lub u których wykluczono najczęstsze przyczyny kaszlu.

**Rozpoznanie zespołu nadwrażliwości odruchu kaszlu jest rozpoznaniem klinicznym opartym na występowaniu typowych objawów oraz niepowodzeniu wcześniejszej terapii kaszlu pomimo prawidłowej diagnostyki i leczenia.**

Reaktywność na bodźce może być sprawdzona w teście prowokacji kaszlu z takimi substancjami, jak kapsaicyna, kwas cytrynowy, ATP. Badanie to polega na powtarzanej inhalacji substancji prowokującej kaszel podawanej wziewnie w niskich, ale zwiększających się stężeniach do czasu, aż wywołane zostaną 2 kaszlnięcia lub 5 kaszlnięć. Niestety w Polsce badanie to jest dostępne tylko w pojedynczych ośrodkach [67, 68].



**Tabela 7.** Możliwości leczenia zespołu nadwrażliwości odruchu kaszlu

Leczenie farmakologiczne	Leczenie nefarmakologiczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuromodulatory:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– gabapentyna</li> <li>– amitryptylina</li> <li>– pregabalina</li> </ul> </li> <li>• terapia przyszłości – antagoniści TRP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rehabilitacja foniatryczna (<i>speech therapy</i>)</li> <li>• wsparcie psychologiczne</li> <li>• metody wspomagające</li> </ul>

Warto podkreślić podobieństwo patomechanizmu pomiędzy dysfunkcją układu nerwowego w zespole nadwrażliwości odruchu kaszlu a neuropatią, w przebiegu której pacjenci w nieprawidłowy sposób odczuwają bodźce bólowe. Okazało się, że niektóre leki neuromodulujące stosowane w różnych neuropatiach, takie jak gabapentyna, pregabalina lub amitryptylina, są skuteczne w zmniejszeniu nasilenia kaszlu [69–71]. Również metody nefarmakologiczne, takie jak edukacja, terapia logopedyczna i ćwiczenia oddechowe, okazały się skuteczne w zmniejszeniu nasilenia kaszlu i poprawie jakości życia chorych (tab. 7) [72, 73]. Metody te omówiono szerzej w rozdziale poświęconym terapii nefarmakologicznej.

#### Rak płuca

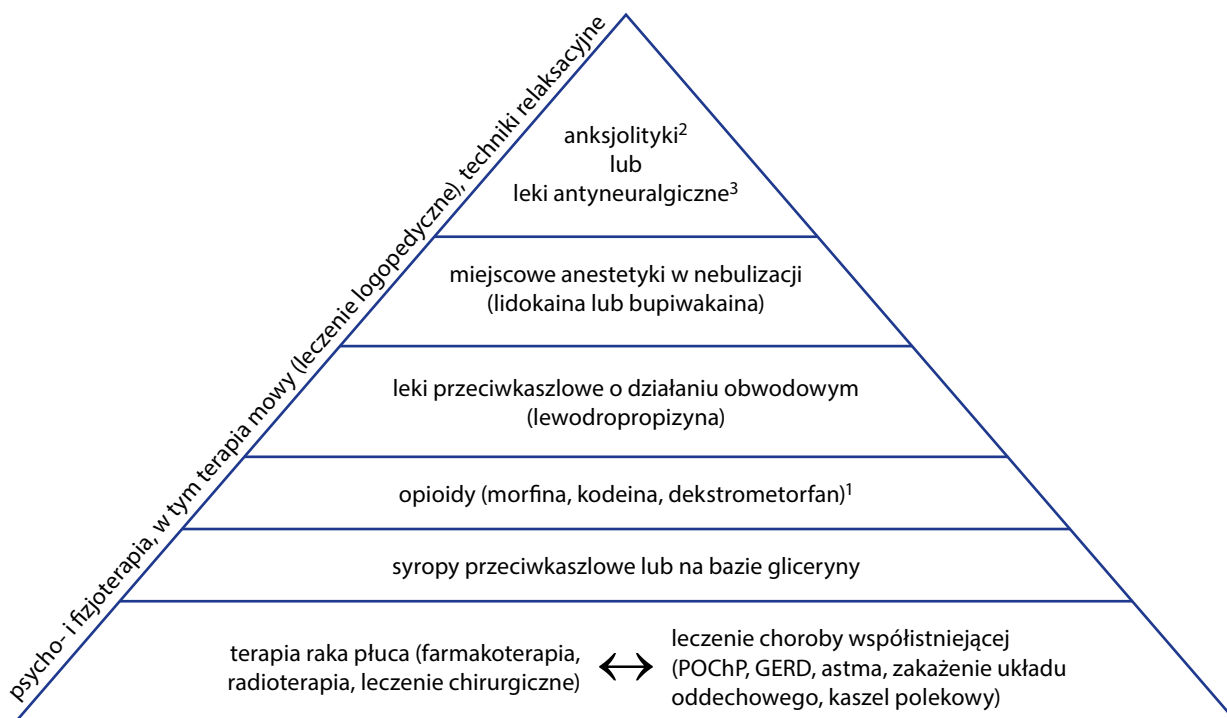
Kaszle jest częstym (ponad 50% pacjentów) i relatywnie wcześnie występującym, choć nieswoistym objawem raka płuca. Może być bezpośrednim następstwem rozwijającej się choroby, zwłaszcza jeśli guz jest zlokalizowany centralnie lub śródoskrzelowo, a także zajęcia opłucnej, naciekania śródmiąższu płuca, rozsiewu drogą naczyń chłonnych (*lymphangitis carcinomatosa*), niedodmy – zwłaszcza z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, zatorowości i mikrozatorowości płucnej, porażenia fałdów głosowych, wysięku do worka osierdziowego czy przetoki tchawiczo-przełykowej. Zarówno nasilenie, jak i charakter kaszlu (suchy lub produktywny) bywają różne. Należy pamiętać, że bezpośrednim objawem raka płuca może być również zmiana charakteru kaszlu występującego w przebiegu przewlekłej choroby układu oddechowego, a zwłaszcza krwioplucie.

Kaszle bywa następstwem prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego (radioterapii, farmakoterapii, w tym inhibitorami kinaz), a także objawem choroby współistniejącej lub jej zaostrzenia (np. POChP, rozstrzenie oskrzeli, GER). Kaszle znacząco pogarsza jakość życia chorych na raka płuca. Może towarzyszyć mu ból w klatce piersiowej i nudności, dlatego skuteczne leczenie kaszlu przyczynia się również do uśmierzenia tych dolegliwości. Efektyw-

na terapia choroby nowotworowej pozwala uzyskać zmniejszenie jego nasilenia, zwykle jednak korzyści są krótkotrwałe. Ponieważ brakuje dostatecznie silnych dowodów z badań klinicznych oceniających efektywność leczenia objawowego, w praktyce zaleca się podejście pragmatyczne, polegające na ocenie wszystkich potencjalnych czynników etiologicznych kaszlu u chorego na raka płuca i adekwatnym postępowaniu terapeutycznym, które powinno obejmować ewentualne leczenie przyczynowe i/lub objawowe: poprawiające produktywność kaszlu lub przeciwkaszlowe [74]. Należy podkreślić, że zaprzestanie palenia może u części chorych znacząco złagodzić nasilenie kaszlu.

U chorych z kaszlem produktywnym należy rozważyć stosowanie leków mukoaktywnych (erdosteina, acetylocysteina, karbocysteina), również w nebulizacji (acetylocysteina, mesna). Istotne znaczenie ma stan ogólny chorego, zwłaszcza jego zdolność do efektywnego wykrztuszania wydzieliny. Leki wykrztuśne stosowane są rzadziej ze względu na potencjalne działania uboczne i małą skuteczność. U chorych z kaszlem suchym należy dążyć do ograniczenia odruchu kaszlowego, zgodnie z algorytmem przedstawionym na rycinie 2. Długość terapii zależy od uzyskanych efektów. Podejmowane próby leczenia powinny być krótkotrwałe, w razie braku oczekiwanej skuteczności zaleca się eskalację postępowania. Przykładowe dawkowanie leków przedstawiono w tabeli 8.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od postępowania nefarmakologicznego, w tym psychoterapii oraz fizykoterapii, ze szczególnym uwzględnieniem edukacji w zakresie technik relaksacyjnych (świadomego hamowania kaszlu), ćwiczeń oddechowych (oddychanie przeponowe) oraz logopedycznych [75]. W razie potrzeby należy uzupełnić je farmakoterapią, zaczynając od syropów na bazie glicerolu, a następnie zawierających składniki mukoaktywne lub o działaniu przeciwkaszlowym. Nie ma danych potwierdzających większą skuteczność któregośkolwiek z aktywnych leków przeciwkaszlowych [76]. Jedynie butamirat został oceniony w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie



<sup>1</sup>konieczna optymalizacja dawki w kontekście działań niepożądanych, <sup>2</sup>diazepam, karbamazepina, amitryptylina (brak badań klinicznych jednoznacznie potwierdzających skuteczność tych leków w terapii przewlekłego kaszlu w przebiegu raka płuca), <sup>3</sup>gabapentyna (brak badań klinicznych jednoznacznie potwierdzających skuteczność w terapii przewlekłego kaszlu w przebiegu raka płuca)

**Rycina 2.** Postępowanie terapeutyczne w przewlekłym kaszlu u chorych na raka płuca, wg [75], zmodyfikowane

ślepej próby, ale w bardzo małej grupie 14 chorych na raka płuca [77].

Alternatywą jest zastosowanie opioidów, zwłaszcza preparatów zawierających hydrokodon, dihydrokodeinę lub ewentualnie morfinę. Użyteczność najszerzej dostępnej kodeiny jest ograniczona ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa i relatywnie najwyższe w grupie opioidów ryzyko działań niepożądanych. U chorych już otrzymujących opioidy zwiększenie dawki o 20% zwykle pozwala uzyskać korzystny efekt przeciwkaszlowy.

Lewodropropizyna charakteryzuje się skutecznością porównywalną z opioidami, prawdopodobnie

pozwała też uzyskać szybszą redukcję kaszlu niż dextrometorfan [78].

U chorych z uporczywym kaszlem niereagującym na leczenie można zastosować nebulizację z miejscowych anestetyków, zwłaszcza lidokainy. Należy bezwzględnie przestrzegać zakazu jedzenia i picia przez 60 minut po podaniu leku z powodu zniesienia odruchu gardłowego. Powinno się też ocenić ryzyko zakrzuszenia, zwłaszcza u chorych wyniszczonych [79]. W ostateczności należy rozważyć podjęcie leczenia anksjolitykami (diazepam, karbamazepina, amitryptylina) lub lekami stosowanymi w terapii neuralgii obwodowej (gabapentyna), nie

**Tabela 8.** Leczenie przewlekłego kaszlu w przebiegu raka płuca – przykładowe dawkowanie, wg [75], zmodyfikowane

Lek	Dawkowanie
dextrometorfan	10–15 mg 3 lub 4 × dziennie (wg niektórych autorów 10–30 mg, maksymalna dawka dobową 120 mg)
kodeina	30–60 mg 4 × dziennie
dihydrokodeina	10 mg 3 × dziennie
lewodropropizyna	75 mg 3 × dziennie
lidokaina (nebulizacja) <sup>1</sup>	5 ml 2-procentowego roztworu (100 mg) 3 × dziennie
bupiwakaina (nebulizacja) <sup>1</sup>	5 ml 25-procentowego roztworu (12,5 mg) 3 × dziennie
prednizolon	30 mg dziennie przez 2 tygodnie

<sup>1</sup>unikaj jedzenia i picia przez 60 min z powodu zniesienia odruchu gardłowego, pierwsza dawka powinna być podawana w warunkach zapewniających odpowiednią opiekę ze względu na ryzyko bronchospazmu

ma jednak jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność takiego postępowania [75].

#### Refluks żołądkowo-przełykowy

Przewlekły kaszel w ok. 40% przypadków może być wywołany przez GER. Zagadnienie to wciąż budzi wiele wątpliwości, które dotyczą zarówno patomechanizmów powstawania tego objawu, jak i diagnostyki oraz leczenia. Za najważniejsze przyczyny kaszlu w przebiegu GER uważa się trzy mechanizmy [80]:

- **podrażnienie przez treść żołądkową zakończeń nerwu błędnego znajdujących się w błonie śluzowej przełyku** wywołuje odruch przełykowo-oskrzelowy (wspólne unerwienie przełyku i dróg oddechowych przez nerw błędny), co może objawiać się kaszlem;
- **podrażnienie receptorów w okolicy krtani** przez GER sięgający krtani i gardła, tzw. refluks krtaniowo-gardłowy (*laryngopharyngeal reflux* – LPR) – błona śluzowa krtani nie ma właściwych zabezpieczeń chroniących przed kontaktem z pepsyną i niskim pH, dlatego szybko dochodzi do miejscowego zapalenia, kaszlu oraz odczuwania innych objawów, takich jak chrypa, uczucie przeszkody w gardle czy częste pochrząkiwanie;
- w przypadku występowania LPR może także dochodzić do **aspiracji treści żołądkowej do dróg oddechowych**, gdzie bezpośrednio pobudza ona receptory w tchawicy i głównych oskrzelach, powodując kaszel [81].

Główną rolę w rozwoju kaszlu u osób z GER przypisuje się działaniu kwaśnej treści żołądkowej (uszkodzające działanie niskiego pH i pepsyny), chociaż udowodniono, że refluks niekwaśny (tj. refluks słabo kwaśny, gdy pH wynosi 4–7, i rzadziej alkaliczny – pH > 7) ma również znaczenie w powstawaniu kaszlu. Refluks niekwaśny częściej ma charakter gazowy,

występuje w trakcie terapii IPP i rzadziej towarzyszą mu typowe przełykowe objawy refluksu.

O tym, że przyczyną kaszlu może być GER, należy pomyśleć przede wszystkim wtedy, gdy występują typowe przełykowe objawy refluksu (zgaga, kwaśne odbijanie). Dotyczy to jednak tylko ok. 25% pacjentów z przewlekłym kaszlem związanym z GER. Jeśli nie stwierdza się typowych objawów GER, wskazówką diagnostyczną może być występowanie kaszlu w sytuacjach sprzyjających relaksacji dolnego zwieracza przełyku, np. u osób otyłych, w czasie posiłku lub po nim, w czasie zmiany pozycji ciała, pochylania się, długiej rozmowy, śpiewu lub śmiechu. Kaszel związany z GER rzadko występuje w nocy, co wynika m.in. z fizjologicznego zwiększenia napięcia dolnego zwieracza przełyku w godzinach nocnych.

**Przed rozpoczęciem diagnostyki w kierunku GER należy wykluczyć inne przyczyny przewlekłego kaszlu, takie jak astma, nieżyt nosa i zatok oraz inne choroby omówione powyżej.**

Nie ma ogólnie dostępnego badania, które mogłoby być traktowane jako złoty standard w diagnostyce kaszlu związanego z refluksiem. Z tego powodu częstym elementem postępowania diagnostycznego jest empiryczne włączenie terapii lekami z grupy IPP i zalecenie modyfikacji stylu życia mającej na celu zmniejszenie częstości relaksacji dolnego zwieracza przełyku (tab. 9). Jeśli kaszel zmniejszy się lub ustąpi w czasie terapii, należy wnioskować, że związany był z GER.

Wśród badań mających znaczenie w diagnostyce kaszlu związanego z GER należy wymienić:

- pH-metrię przełyku, która pozwala określić czas ekspozycji przełyku na kwaśny refluks. Ograniczeniami badania są brak parametru, który pozwalałby przewidzieć odpowiedź na leczenie i brak możliwości oceny refluksu niekwaśnego. Mimo to jest to badanie powszechnie wymie-

**Tabela 9.** Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia i diety u pacjentów z podejrzeniem kaszlu związanego z refluksiem żołądkowo-przełykowym (GER)

Zmiana stylu życia	Dieta i leki
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola masy ciała (zmniejszenie nadwagi lub otyłości)</li> <li>• liczniejsze, mniej obfite posiłki</li> <li>• ostatni posiłek minimum 3 godziny przed położeniem się do łóżka</li> <li>• uniesienie wezgłowia łóżka w czasie snu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• produkty, których należy unikać: nikotyna, alkohol, mocna herbata, kawa, czekolada, mięta, owoce i napoje cytrusowe, napoje gazowane, ostre przyprawy, pomidory, pokarmy typu <i>fast food</i>, czosnek, tłuste potrawy</li> <li>• produkty pomocne w zwalczaniu objawów GER: natka pietruszki, fasola, owsianka, imbir, koper, seler, zucie gumy po posiłkach, aloes</li> <li>• leki mogące nasilać GER: bisfosfoniany, nitraty, β-blokery, teofilina, progesteron</li> </ul>

niane w wytycznych diagnostyki kaszlu związanego z GER [82];

- wielokanałową impedancję przełyku z pomiarem pH (*combined multichannel intraluminal impedance and pH* – MII-pH), która pozwala zarejestrować refluks kwaśny i niekwaśny, płynny i gazowy. Ma szczególne znaczenie w trakcie terapii IPP, gdyż częstość refluksu niekwaśnego jest wówczas wyższa, co jest dodatkowym dowodem na to, że IPP nie leczą samego GER, ale jedynie zmieniają pH refluksu.

Pomimo możliwości diagnostycznych pH-metrii i MII-pH należy mieć świadomość ich ograniczeń. Podkreśla się także fakt, że częste występowanie w populacji zarówno GER, jak i kaszlu, może powodować ich przypadkowy związek czasowy, bez zależności przyczynowo-skutkowej. Obserwowano również, że sam kaszel może powodować wystąpienie refluksu, rozpoczynając błędne koło: kaszel → refluks → kaszel.

Badania **kontrowersyjne** w diagnostyce kaszlu związanego z GER:

- kwestionariusze oceniające objawy mogące mieć związek z refluksem;
- badanie endoskopowe – jego znaczenie w diagnostyce kaszlu związanego z GER jest bardzo ograniczone, gdyż w większości przypadków przewlekłego kaszlu związanego z GER (nawet ze współwystępującymi typowymi objawami GER) obraz ezofagogastroskopowy jest prawidłowy. Wydaje się więc, że decyzja o wykonaniu gastroskopii powinna być dobrze rozważona, a wynik interpretowany z dużą ostrożnością;
- badanie pepsyny w plwocinie – wykazuje dużą czułość i swoistość w rozpoznaniu refluksu proksymalnego, jednak nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem pepsyny a występowaniem kaszlu związanego z GER. Jej podwyższone stężenie stwierdzano też u zdrowych osób bez kaszlu;
- manometria przełyku.

Terapia kaszlu związanego z refluksem obejmuje modyfikację stylu życia, farmakoterapię (w pierwszej kolejności IPP, mniej jednoznaczna jest rola H<sub>2</sub>-blokerów, leków prokinetycznych czy baklofenu) i leczenie operacyjne.

Według wytycznych *American College of Chest Physician* (ACCP) sama terapia IPP nie jest wystarczającą interwencją u chorych z kaszlem w przebiegu GER. Dlatego zaleca się **unikanie sytuacji i czynników, które mogłyby nasilać relaksację zwieracza dolnego przełyku**, a przez to powodować lub na-

siłać GER. Podstawowe zalecenia dotyczące takiego leczenia przedstawiono w Tabeli 9.

**Terapia IPP** wymaga stosowania leku w dużej dawce (najczęściej 2 razy na dobę, przez minimum 2–3 miesiące, chociaż pojawiają się opinie eksperckie, że leczenie takie powinno trwać nawet dłużej). Aktualne wytyczne ACCP nie zawierają propozycji dawek IPP, jakie powinny być zastosowane [82]. Według wytycznych BTS z 2006 r. [83] zalecane jest stosowanie np. omeprazolu w dawce 20–40 mg 2 razy dziennie (lub innego IPP w odpowiedniej dawce), przyjmowanego odpowiednio wcześniej przed posiłkami. W przypadku objawów laryngologicznych i podejrzenia ich związku z LPR zaleca się wyraźnie dłuższy okres terapii IPP (nawet do 6 miesięcy). Po uzyskaniu poprawy dawkę należy stopniowo zmniejszać aż do uzyskania najmniejszej, która kontroluje występowanie kaszlu. Uważa się, że nie ma podstaw do długoterminowego stosowania IPP w dużych dawkach, a także do kontynuowania leczenia u pacjentów niewykazujących poprawy w trakcie terapii (prawdopodobna inna przyczyna kaszlu niż refluks kwaśny).

Terapia empiryczna IPP jest ok. 5-krotnie tańsza niż diagnostyka GER. Wciąż jednak istnieje wiele wątpliwości co do jej skuteczności. Badania obserwacyjne wykazują skuteczność terapii IPP na poziomie 47–90%. Takiej skuteczności nie udaje się jednak potwierdzić w badaniach z randomizacją i zastosowaniem placebo (poprawa 50% po IPP vs 41% po placebo) [84].

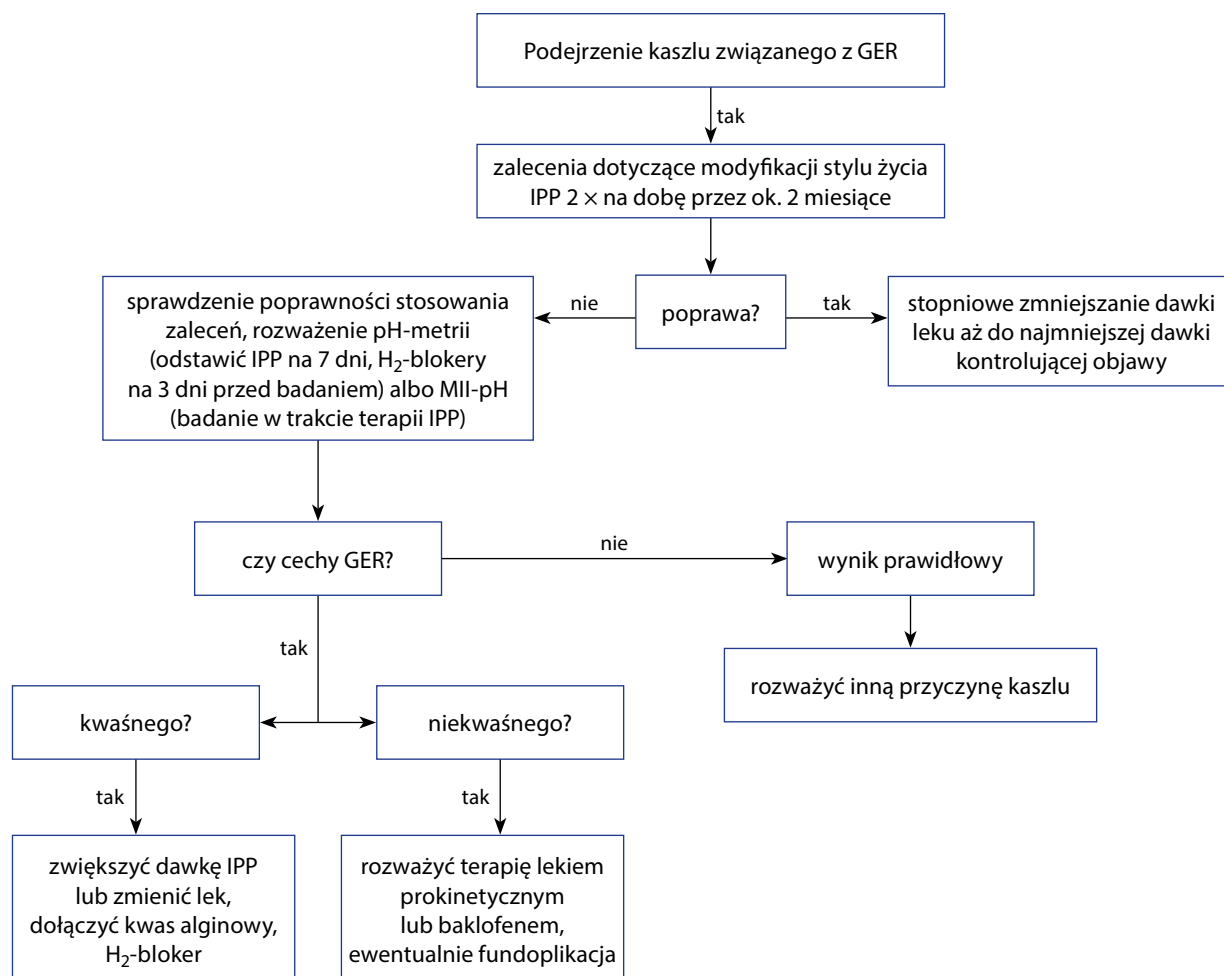
Zalecenia gastroenterologiczne wskazują na zasadność stosowania IPP u pacjentów z objawami pozaprzętkowymi, którzy zgłaszają także typowe objawy GER lub u których stwierdzono cechy GER w badaniu endoskopowym lub monitorowaniu pH przełyku. Osoby, które odniosły korzyść ze stosowania IPP, to pacjenci z nasilonym refluksem przed włączeniem IPP, u których stwierdzono przepuklinę rozworu przełykowego przepony (> 4 cm), chorzy zgłaszający zgaę i cofanie się pokarmu [85, 86].

U chorych, u których objawy refluksu utrzymują się pomimo zastosowanej terapii IPP, można rozważyć dołączenie **H<sub>2</sub>-bloker** na noc (u ok. 73% pacjentów może dochodzić do nocnego spadku pH w żołądku mimo przyjmowania IPP 2 razy dziennie) [87]. W porównaniu z IPP H<sub>2</sub>-bloker wykazują mniejszą skuteczność w zmniejszaniu nasilenia kaszlu.

W przypadku braku poprawy po zastosowanym leczeniu należy w pierwszej kolejności wykluczyć potencjalne błędy w terapii, a następnie zobjekty-

wizować skuteczność terapii przeciwrefluksowej, np. poprzez wykonanie badania impedancji przełyku. Należy pamiętać, że leki zobojętniające treść żołądkową wpływają jedynie na wartość pH refluku, ale nie na częstość występowania epizodów refluku. Ponadto stwierdzenie refluku niekwaśnego może wymagać podjęcia innych kroków terapeutycznych, np. włączenia leków prokinetycznych lub zwiększających napięcie dolnego zwieracza przełyku (np. baklofen), a także rozważenia fundoplikacji. Doświadczenia ze stosowaniem **leków prokinetycznych i zwiększających napięcie dolnego zwieracza przełyku** w terapii kaszlu związanego z GER są ograniczone. Mechanizm działania tych leków polega na przyspieszeniu oczyszczania przełyku z zalegającej treści żołądkowej (leki prokinetyczne) lub zwiększeniu napięcia dolnego zwieracza przełyku i zmniejszeniu liczby epizodów refluku (baklofen). Baklofen wykazuje także ośrodkowe działanie przeciwkaszlowe. Efektu terapeutycznego można oczekiwać w grupie osób z przewlekłym kaszlem spowodowanym refluksem pierwotnie

niekwaśnym lub refluksem, który pod wpływem leczenia IPP zmienił swój charakter na niekwaśny. Z leków prokinetycznych wytyczne BTS proponują metoklopramid (3 razy 10 mg). Wydaje się jednak, że ze względu na działania niepożądane nie powinno się zalecać metoklopramidu ani cisaprydu, lepszym wyborem może być itopryd. Nie wykazuje on działania ośrodkowego ani niekorzystnego wpływu na odcinek QT, nie jest również metabolizowany przez cytochrom P450. Dołączenie do leczenia IPP itoprydu w dawce 3 razy 50 mg doustnie zwiększało efektywność terapii i skracało jej czas u pacjentów z objawami laryngologicznymi refluku, w tym m.in. z kaszlem. Brakuje jednak opublikowanych badań (poza doniesieniem zjazdowym), które oceniałyby skuteczność takiej terapii bezpośrednio u pacjentów z podejrzeniem przewlekłego kaszlu związanego z GER [88, 89]. Leczenie baklofenem należy rozpoczynać od najmniejszej dawki, tj. 5 mg na dobę i stopniowo ją zwiększać do 3 razy 5 mg w ciągu 3 dni, a następnie 3 razy 10 mg przez kolejne 3 dni. Po tygodniu te-



**Rycina 3.** Proponowany algorytm postępowania w przypadku podejrzenia kaszlu związanego z refluksem żołądkowo-przełykowym (GER)



rapii należy ocenić jej skuteczność. Konieczne jest zwrócenie uwagi na możliwe działania niepożądane, ponieważ stosowanie leków prokinetycznych i zwiększających napięcie dolnego zwieracza przełyku w terapii przewlekłego kaszlu wykracza poza ich wskazania rejestracyjne.

Uważa się, że **środki zobojętniające kwas solny i chroniące błonę śluzową przełyku (np. preparaty kwasu alginowego)** mogą zmniejszać objawy, szczególnie LPR, brakuje jednak przekonujących dowodów, że nie jest to efekt placebo.

Na rycinie 3 przedstawiono propozycję leczenia farmakologicznego chorych z przewlekłym kaszlem i podejrzeniem GER. Ze względu na szerokie zastosowanie IPP należy koniecznie zwrócić uwagę na możliwe działania niepożądane tych leków. Należą do nich: zwiększone ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc (zmniejszenie pH treści żołądka wpływa na zmianę mikroflory) [90], zwiększone ryzyko zakażeń *C. difficile* (nawet bez antybiotykoterapii), groźna hipomagnezemia wynikająca z zaburzonego wchłaniania magnezu, zaburzenia wchłaniania wapnia i zwiększone ryzyko złamań, zaburzenia wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> i żelaza. Opisywano również przypadki nasilonego kaszlu po włączeniu omeprazolu [91].

Należy pamiętać, że IPP są metabolizowane przez cytochrom P450 w wątrobie, więc istnieje możliwość ich interakcji z innymi lekami, np. warfaryną, kłopidogrelem, metotreksatem, diazepamem, fenytolą.

**Wśród chirurgicznych metod leczenia kaszlu związanego z GER najczęściej wymieniany jest zabieg fundoplikacji.** Ma on na celu zmniejszenie liczby epizodów refluksu poprzez poprawę funkcji dolnego zwieracza przełyku. Skuteczność leczenia operacyjnego w terapii kaszlu jest mniejsza niż w leczeniu typowych przełykowych objawów GER. Nie ma jednak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących efekt fundoplikacji i leczenia farmakologicznego u chorych z przewlekłym kaszlem wywołanym przez GER.

#### Kaszel polekowy

Diagnostyka przewlekłego kaszlu powinna obejmować wykluczenie potencjalnych przyczyn jatrogennych, zwłaszcza etiologii polekowej. Szczegółowej analizy wymaga leczenie farmakologiczne chorób współistniejących. Konieczna jest modyfikacja terapii i odstawienie leków o działaniu prokaszlowym bezpośrednim (ACEI,  $\beta$ -blokery, statyny) bądź pośrednim poprzez relaksację zwieracza przełyku

(blokery kanału wapniowego, teofilina) czy poprzez zapalenie błony śluzowej żołądka (niesteroidowe leki przeciwzapalne, bisfosfoniany).

Kaszel może występować nawet u 15% pacjentów leczonych ACEI, częściej u kobiet. Nierzadko towarzyszy mu łaskotanie, drapanie, swędzenie w gardle. Współistnienie astmy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kaszlu u chorego leczonego ACEI.

Kaszel ustępuje najczęściej w okresie 1–4 tygodni po odstawieniu ACEI, najpóźniej po 3 miesiącach. Metodą leczenia jest zmiana ACEI na lek z innej grupy (np. sartan). Należy podkreślić, że zamiana jednego leku z grupy ACEI na inny nie znajduje uzasadnienia, ponieważ kaszel jest wspólnym objawem niepożądanym dla całej tej grupy.

Kaszel może wystąpić jako działanie niepożądane farmakoterapii w dowolnym czasie po jej włączeniu i ustąpić nawet po kilku lub kilkunastu tygodniach po modyfikacji leczenia.

## Leczenie kaszlu

Leczenie kaszlu jest zagadnieniem złożonym i może mieć wymiar objawowy (np. leczenie kaszlu w przebiegu infekcji GDO, stosowanie leków przeciwkaszlowych w kaszlu przewlekłym) lub przyczynowy (usunięcie przyczyny w kaszlu przewlekłym).

Ważnym elementem w ocenie skuteczności leczenia przewlekłego kaszlu jest próba obiektywizacji efektów. W tym celu można oceniać nasilenie kaszlu za pomocą skali wizualnej (*visual analogue scale* – VAS), wpływ kaszlu na jakość życia pacjenta za pomocą odpowiednich kwestionariuszy lub liczbę epizodów kaszlu w określonym czasie za pomocą monitorów kaszlu. Najprostszą z tych metod, możliwą do wykorzystania przez każdego lekarza, jest ocena ciężkości kaszlu za pomocą prostej, 10-centymetrowej skali VAS [92, 93].

### Niefarmakologiczne metody leczenia kaszlu

#### Zaprzestanie palenia tytoniu (czynnego i biernego)

Palenie tytoniu, marihuany, a także papierosów elektronicznych może być bezpośrednią przyczyną przewlekłego kaszlu. Udowodnione działanie prowokujące kaszel przewlekły ma również palenie bierne, w tym wdychanie aerozolu z e-papierosów, zwłaszcza w pomieszczeniach zamkniętych [94]. Jedyną skuteczną metodą leczenia jest zaprzestanie palenia i/lub ekspozycji na czynniki drażniące. Jeśli palenie jest jedynym czynnikiem etiologicznym, kaszel słabnie lub ustępuje u 94–100% palaczy, w tym u 50% już w ciągu 4 tygodni [95].

### Eliminacja czynników zawodowych i środowiskowych

U osób dorosłych z przewlekłym kaszlem konieczna jest identyfikacja lub wykluczenie potencjalnych zawodowych i/lub środowiskowych czynników sprawczych (zanieczyszczenie powietrza, spalanie biomasy, w tym piece domowe, środki chemiczne, metale, aerozole biologiczne, np. zarodniki grzybów). Powyższą analizę należy przeprowadzić niezależnie od innych potencjalnych przyczyn kaszlu. Istotnym elementem postępowania lekarskiego jest określenie związku między czasem trwania i natężeniem ekspozycji a wystąpieniem i/lub nasileniem objawów kaszlu.

Związek przyczynowy, zwłaszcza wynikający z narażenia zawodowego, powinien być potwierdzony za pomocą specjalistycznych badań diagnostycznych. Niezależnie od istnienia ewentualnych innych, trwałych następstw zdrowotnych ekspozycji na czynniki zawodowe i środowiskowe, konieczne jest jej możliwie najszybsze ograniczenie lub wykluczenie [96].

### Modyfikacja stylu życia

Modyfikacja stylu życia jest ważnym i niedocenianym elementem kompleksowego leczenia przewlekłego kaszlu. Analiza i ewentualna zmiana nawyków żywieniowych, normalizacja masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej powinny stanowić składowe oceny stanu pacjenta i stały element porady medycznej. W piśmiennictwie podkreśla się korzystne działanie diety bogatej w błonnik, zwłaszcza u osób z nadwagą, otyłością, cukrzycą, przewlekłymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i nadciśnieniem tętniczym [97].

### Fizjoterapia

Szeroko rozumiana fizjoterapia jest ważnym i skutecznym narzędziem nefarmakologicznego leczenia kaszlu, niezależnie od jego charakteru.

#### Fizjoterapia w kaszlu produktywnym

Celem stosowanych technik jest poprawa skuteczności kaszlu. Takie postępowanie jest pomocne zwłaszcza u osób, które z różnych powodów nie są zdolne wygenerować adekwatnego ciśnienia w drogach oddechowych, a w konsekwencji efektywnie ich oczyszczają. Należą do nich: oklepywanie, sprężynowanie lub wibracja klatki piersiowej, drenaż ułożeniowy statyczny lub dynamiczny, a także nauka technik efektywnego kaszlu (podwójne odkaslnięcie, kaszel kontrolowany, kaszel wzmacniany, intensywny wdech, odkaslnięcie połączone

z intensywnym wdechem). Należy pamiętać, że dobór rodzaju zabiegów i częstotści ich powtarzania należy do specjalisty fizjoterapii, podobnie jak nauka technik efektywnego kaszlu. Ważne są również ewentualne przeciwwskazania lub ograniczenia, takie jak osteoporoza czy przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe.

Skuteczność odruchu kaszlowego w dużym stopniu zależy od sprawności mięśni szkieletowych, w tym mięśni klatki piersiowej, dlatego ćwiczenia fizyczne zwiększające ich siłę stanowią ważny element terapii. Należą do nich oddychanie z oporowanym oddechem oraz oddychanie przeponowe. Ważna jest również dbałość o ogólną sprawność fizyczną chorego, w stopniu dostosowanym do jego stanu ogólnego. Skuteczność zabiegów fizjoterapeutycznych powinna być wzmacniana przez odpowiednie nawodnienie i ewentualnie farmakoterapię.

#### Fizjoterapia w kaszlu suchym

Zasadniczym elementem postępowania fizjoterapeutycznego jest **terapia logopedyczna**, nazywana również rehabilitacją foniatryczną (*speech therapy*). Jest ona ważną metodą leczenia kaszlu przewlekłego, zwłaszcza związanego ze zwiększoną reaktywnością odruchu kaszlu. Nawet u 40% osób z przewlekłym kaszlem występują problemy z fonacją, a u ok. 56% stwierdza się paradoksalne ruchy fałdów głosowych [98].

Skuteczna terapia logopedyczna powinna mieć charakter kompleksowy i obejmować:

- edukację pacjenta (wyjaśnienie charakteru dolegliwości, poznanie struktur anatomicznych zaangażowanych czynnie i biernie w oddychanie, w tym oddechowej i fonacyjnej funkcji krtani, nauka rozpoznawania objawów zwiększonego napięcia grup mięśniowych zaangażowanych w mechanizmy oddychania i kaszlu, w tym szyi i obręczy barkowej),
- ćwiczenia oddechowe (w tym oddychanie przeponowe, relaksacja mięśni krtani, szyi i obręczy barkowej),
- naukę prawidłowej emisji głosu.

U części pacjentów warto skorzystać z psychoterapii. Duże znaczenie ma również dbałość o odpowiednie nawilżenie i temperaturę wdychanego powietrza, zwłaszcza unikanie pomieszczeń klimatyzowanych oraz ekspozycji na zanieczyszczenia czy wziewne substancje drażniące (pyły, dym, środki chemiczne). Należy pamiętać o odpowiednim nawodnieniu chorego (unikanie wysuszenia śluzówek) i diecie.

Uzupełnienie przyczynowego leczenia kaszlu przewlekłego o kompleksową terapię logopedyczną pozwala uzyskać istotne ograniczenie objawów, zwłaszcza nadmiernej niespecyficznego reaktywności kaszlowej i napadów kaszlu.

### Farmakoterapia kaszlu

Farmakologiczne leczenie kaszlu zależy przede wszystkim od jego charakteru (kaszel suchy lub produktywny), a także pośrednio od przyczyny. Poniżej opisano leki, które najczęściej znajdują zastosowanie w terapii kaszlu.

#### Leki przeciwkaszlowe

Leki o działaniu ośrodkowym – nieopiodowe

**Butamirat** oprócz działania ośrodkowego wykazuje słabe działanie rozkurczające oskrzela. Objawy niepożądane występują rzadko (0,5–1%) i obejmują senność, nudności, wymioty, biegunki i wysypki skórne. Lek jest zarejestrowany u pacjentów od 2. miesiąca życia.

**Dekstrometorfan** – jego mechanizm działania polega na hamowaniu receptorów dla N-metylo-D-asparagianu aktywujących kanały wapniowe. Siła działania przeciwkaszlowego jest nieco większa od kodeiny, jest też lepiej tolerowany przez pacjentów. W dawkach zalecanych nie hamuje ośrodka oddechowego. W przypadku przedawkowania uwydatnia się depresyjne działanie leku na układ nerwowy. Wchodzi w interakcje z opioidami, alkoholem i innymi lekami pogarszającymi procesy poznawcze i napęd oddechowy oraz wykazuje potencjał uzależniający. W Polsce jest zarejestrowany od 6. roku życia.

Leki o działaniu ośrodkowym – opioidowe

**Kodeina** jest prolekiem aktywowanym przez znajdujący się w wątrobie układ enzymatyczny CYP2D6 do morfiny. Działa na receptory opioidowe w ośrodku kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Podobnie jak morfina, podczas dłuższego stosowania może powodować uporczywe zaparcia i uzależnienie. Przy przedawkowaniu może także wywoływać depresję ośrodka oddechowego, zwłaszcza u małych dzieci i u osób w podeszłym wieku. Podobnie jak dekstrometorfan jest używana jako substancja odurzająca. Została zarejestrowana do stosowania powyżej 12. roku życia, ale wg Europejskiej Agencji Leków (*European Medicine Agency* – EMEA) nie powinna być stosowana poniżej 18. roku życia.

Ośrodkowo działające leki przeciwkaszlowe obciążone są większym ryzykiem działań niepożądanych

ze strony układu nerwowego niż leki działające obwodowo. Szczególną uwagę należy zwrócić na upośledzenie funkcji psychomotorycznych, w tym zmniejszoną zdolność kierowania pojazdami oraz zwiększone ryzyko upadków, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Należy też uwzględnić ryzyko interakcji na poziomie ośrodkowego układu nerwowego między wymienionymi w tym podrozdziale lekami przeciwkaszlowymi a alkoholem i innymi substancjami psychotropowymi (np. lekami przeciwhistaminowymi starszej generacji) [99–103].

Leki o działaniu obwodowym

Do leków o działaniu obwodowym należą lewodropropizyna, estry kwasu butyloaminobenzoowego i pochodne oksadiazolu (np. oksolamina). W praktyce klinicznej stosowana jest lewodropropizyna.

**Lewodropropizyna** hamuje aktywność łuku odruchowego kaszlu poprzez blokowanie wydzielania neuropeptydów z zakończeń włókien C oraz skurczu oskrzeli wywołanego histaminą, serotoniną i bradykininą [104–106]. Kontrolowane badania kliniczne potwierdziły, że lewodropropizyna jest skutecznym lekiem przeciwkaszlowym, który pozwala uzyskać istotnie lepsze efekty w porównaniu z placebo [107] i lekami o działaniu ośrodkowym [108, 109]. Badania te wykazały, że lewodropropizyna istotnie zmniejsza intensywność i częstotliwość kaszlu oraz nocnych przebudzeń w porównaniu z kodeiną, koperastyną i dekstrometorfanem. Metaanaliza z 2015 r. obejmująca 1178 dorosłych i dzieci potwierdziła, że dla szacowanych wskaźników skuteczności lewodropropizyna była lepsza lub porównywalna z kontrolą (kodeina, dekstrometorfan) we wszystkich 7 analizowanych kontrolowanych badaniach, osiągając istotną statystycznie różnicę ( $p < 0,05$ ) w 4 z tych badań [110]. Bezpieczeństwo obwodowo działającej lewodropropizyny, jej dobrą tolerancję oraz brak wpływu na patofizjologię oddychania potwierdzono w badaniach klinicznych [111–113].

Wytyczne ACCP z 2006 r. zalecają stosowanie lewodropropizyny u dorosłych pacjentów z kaszlem z powodu ostrego lub przewlekłego zapalenia oskrzeli w celu krótkotrwałego złagodzenia objawów. W wytycznych tych stwierdzono, że lewodropropizyna ma najwyższą skuteczność w łagodzeniu suchego kaszlu towarzyszącego zakażeniom dolnych dróg oddechowych w porównaniu z lekami o działaniu ośrodkowym, takimi jak kodeina lub dekstrometorfan [2].

Również polskie „Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego” z 2016 r. potwierdzają, że w łagodzeniu kaszlu w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dzieci i dorosłych lekiem o udokumentowanej skuteczności przeciwkaszlowej i bezpieczeństwie jest obwodowo działająca lewodropropizyna (poziom zaleceń A1) [13].

#### Sekretolityki, mukolityki, mukokinezyki –

##### leki mukoaktywne

W warunkach prawidłowych niewielka ilość śluzu wydzielana do światła dróg oddechowych jest w sposób nieświadomiony transportowana przez nabłonek urzęsiony w kierunku krtani, a następnie połykana. Zarówno ostre, jak i przewlekłe choroby układu oddechowego mogą powodować hipersekrekcję śluzu i zmianę jego właściwości. Gdy ilość i właściwości śluzu uniemożliwiają jego skuteczny transport i usuwanie na drodze fizjologicznej, pojawia się kaszel, który ma wspomóc transport śluzu z dolnych do górnych dróg oddechowych, w tym gardła i jamy ustnej. Leki mukoaktywne stanowią dużą i zróżnicowaną grupę środków farmakologicznych, które mają wspólną cechę: zdolność wywoływania zmian w składzie i właściwościach (lepkość, sprężystość) śluzu wewnątrzoskrzelowego. Korzystne zmiany we właściwościach śluzu pozwalają na jego efektywniejsze usuwanie z dróg oddechowych.

Wcześniejsze próby klasyfikowania leków mukoaktywnych napotykały na poważne trudności z powodu nakładających się, a w niektórych przypadkach nie do końca poznanych mechanizmów działania. Obecnie w grupie mukokinezyków wyróżnia się leki [113–115]:

- wykrztuśne,
- mukolityczne,
- mukokinezyczne,
- mukoregulujące.

Przypisanie poszczególnych leków do jednej z powyższych grup jest w znacznym stopniu umowne i zwykle zależy od dominującego mechanizmu działania. Wiele leków mukoaktywnych wykazuje działanie wielokierunkowe, co powoduje, że mogłyby być także klasyfikowane inaczej, niż to przedstawiono poniżej.

##### Leki wykrztuśne

Leki te indukują kaszel i zwiększają efektywność wykrztuszania wydzieliny z dróg oddechowych. Kaszel jest więc nieodłącznym czynnikiem warun-

kującym skuteczność tej grupy leków. Przyjmując za podstawę podziału dominujący mechanizm działania, można podzielić leki wykrztuśne na trzy grupy [113–115]:

- leki wykrztuśne o działaniu odruchowym – działają drażniąco na receptory przywspółczulne znajdujące się w ścianie żołądka i na drodze odruchowej powodują wzrost wydzielania śluzu oraz zmianę jego charakterystyki na bardziej wodnistą. Do tej grupy należą m.in. korzeń wymiotnicy, saponiny występujące w wielu lekach roślinnych (np. zawierających korzeń senegi, lukrecji, pierwiosnka, żywokostu), benzoesan sodowy, jodek potasu;
- leki wykrztuśne działające bezpośrednio na gruczoły oskrzelowe i uwodnienie wydzieliny – mogą być stosowane drogą wziewną lub podawane doustnie. Bezpośrednie działanie na komórki gruczołowe w drogach oddechowych wykazują m.in. hipertoniczne roztwory NaCl, olejki eteryczne, mannitol, jodek potasowy, związki kreozotu (np. sulfogwajakol, gwajafenezyna);
- leki wykrztuśne zwiększające pH wydzieliny gruczołów oskrzelowych – wodorowęglan sodowy, chlorek amonowy. Ta grupa leków ma minimalne znaczenie praktyczne.

Leki wykrztuśne stosowane są głównie pomocniczo w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Niektóre z nich, np. hipertoniczne roztwory soli, są także wykorzystywane w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego, m.in. mukowiscydozy czy rozstrzeni oskrzeli niezwiązanych z mukowiscydozą. Do najważniejszych działań niepożądanych leków wykrztuśnych należą: odruchowy skurcz oskrzeli (po lekach stosowanych wziewnie, np. hipertonicznych roztworach soli), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. po jodku potasu, lekach zawierających związki kreozotu), reakcje alergiczne oraz inne objawy, które mogą wystąpić w następstwie stosowania jodku potasu (gorączka, bolesny obrzęk ślinianek, wodnisty wyciek z nosa).

##### Leki mukolityczne

Nazwa leki mukolityczne sugeruje, że powodują one „lizę” składników śluzu wydzielanego do dróg oddechowych. Tak jest w rzeczywistości, jednak pełna definicja jest szersza. Do leków mukolitycznych zaliczane są bowiem wszystkie środki, które zmieniając właściwości fizykochemiczne śluzu poprzez degradację zawartych w nim polimerów mucyn, DNA, fibryny oraz F-aktyny, powodują zmniejszenie

lepkości wydzieliny w drogach oddechowych [113]. W obrębie tej grupy można wyróżnić [110]:

- klasyczne mukolityki działające na glikoproteiny (mucyny) śluzu: N-acetylocysteina i erdo-steina,
- mukolityki peptydowe degradujące polimerowe sieci DNA i F-aktyny (dornaza alfa, która znajduje zastosowanie przede wszystkim w przewlekłym leczeniu mukowiscydozy) [113].

**N-acetylocysteina** (NAC) zawiera w cząsteczce jedną wolną grupę tiolową (SH), która reagując z mostkami siarczkowymi w polimerach glikoprotein śluzu, degraduje trójwymiarową strukturę glikoprotein śluzu [114]. Takie działanie obserwuje się przy wziewnym stosowaniu leku. Istnieją poważne wątpliwości, czy ten mechanizm jest tak samo istotny przy stosowaniu doustnym lub dożylnym. Poza tym NAC wykazuje silne działanie przeciwoksydacyjne i przeciwzapalne (m.in. dzięki efektowi przeciwoksydacyjnemu, hamowaniu chemotaksji neutrofilów i makrofagów oraz zmniejszeniu adhezji komórek bakteryjnych do nabłonka) [109, 110, 114]. N-acetylocysteina jest powszechnie stosowana jako leczenie wspomagające w ostrych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych przebiegających z kaszlem. Dane dotyczące skuteczności przewlekłego leczenia u chorych na POChP nie są jednoznaczne. Część badań wskazuje na korzystne efekty stosowania NAC, podczas gdy inne ich nie potwierdzają. Metaanaliza 34 badań dotyczących skuteczności leków mukolitycznych w POChP (spośród których 19 dotyczyło NAC) wykazała, że ryzyko zaostrzeń w grupie stosującej placebo było 1,75-krotnie wyższe niż u chorych leczonych lekami mukolitycznymi [53].

Ograniczeniem przewlekłego stosowania NAC jest ryzyko działań niepożądanych, z których najważniejsze są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Mogą objawiać się zgagą, dyspepsją, biegunką, nudnościami, wymiotami. Do innych możliwych działań niepożądanych NAC należą wodnisty wyciek z nosa, szum w uszach, zapalenie jamy ustnej, skórne reakcje alergiczne.

**Erdosteina** jest najnowszym dopuszczonym do obrotu lekiem mukolitycznym. Ma kilka szczególnych cech, które mogą być istotne dla skuteczności oraz bezpieczeństwa jej działania. Zawiera w cząsteczce dwa atomy siarki, które są jednak związane w pierścieniu tiolaktonowym i mostku siarczkowym. Erdosteina jest więc prolekiem, którego aktywny metabolit (N-tiodiglikolilohomocysteina) zawierający wolną grupę tiolową powstaje

dopiero po jej wchłonięciu z przewodu pokarmowego i enzymatycznej degradacji pierścienia tiolaktonowego w wątrobie [115]. Podawana doustnie erdo-steina nie powoduje degradacji mukoprotein śluzu żołądkowego i cechuje się dobrą tolerancją. Co ważne, nie jest przeciwwskazana u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Erdosteina wykazuje silne działanie antyoksydacyjne. Badania *in vitro* wykazały, że przewyższa pod tym względem inne leki mukolityczne [116]. Podobnie jak NAC, erdo-steina ogranicza adhezję patogenów bakteryjnych do komórek nabłonkowych. Wykazuje także synergistyczne działanie z licznymi antybiotykami, zwiększając ich penetrację do wydzieliny dróg oddechowych [117, 118]. Wyniki opublikowanego ostatnio dużego, wieloośrodkowego badania wskazują, że u chorych na POChP przewlekłe leczenie erdo-steiną ogranicza ryzyko zaostrzeń (o prawie 20%), skraca czas ich trwania i zmniejsza zużycie doraźnie stosowanych leków bronchodylatacyjnych [54]. Co ważne, odsetek działań niepożądanych w grupie 215 chorych stosujących przez 12 miesięcy erdo-steinę był niski (tylko 3 przypadki, które były związane ze stosowaniem leku) i nie różnił się od stwierdzonego w grupie stosującej placebo.

Ze względu na nieco odmienny mechanizm działania karbocysteina została omówiona w grupie leków mukoregulujących.

#### Leki mukokinetyczne

Leki z tej grupy określane są także jako poprawiające transport śluzowo-rzęskowy. Do leków mukokinetycznych należą:

- leki rozszerzające oskrzela (głównie  $\beta_2$ -mimetyki),
- trójcykliczne nukleotydy,
- ambroksol.

Większość z nich wywiera wpływ na aparat rzęskowy komórek nabłonka dróg oddechowych. Chociaż działanie przyspieszające ruch rzęsek wykazuje wiele leków, to ich skuteczność w leczeniu kaszlu związanego z chorobami dróg oddechowych jest bardzo ograniczona. Większą rolę może odgrywać zwiększenie przepływu wydechowego (po lekach rozszerzających oskrzela) i zmniejszenie przylegania śluzu do powierzchni dróg oddechowych (surfaktant i leki stymulujące wytwarzanie surfaktantu, np. ambroksol).

Spośród mukokinetyków największe znaczenie praktyczne ma **ambroksol**. Lek ten jest od wielu lat stosowany w Europie. Uważa się, że podstawowy



mechanizm działania ambroksolu obejmuje stymulację wydzielania surfaktantu i wodnistej śluzu. W ten sposób przyczynia się on do zmniejszenia lepkości zagęszczonej i kleistej wydzieliny w drogach oddechowych. Wykazuje również działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Chociaż zdania co do skuteczności ambroksolu są podzielone, to jednak wyniki metaanalizy wskazują na korzystne efekty jego stosowania [119].

Ambroksol jest czynnym metabolitem innego powszechnie stosowanego leku mukokinetycznego – **bromheksyny**. Badania dowodzą, że bromheksyna może wywierać wielokierunkowe działanie i z tego powodu bywa klasyfikowana także jako lek mukoregulujący, wykrztuśny lub mukolityczny [120].

Wykazuje zdolność zwiększania ilości i wpływania na fizykochemiczne właściwości śluzu (zmniejszenie lepkości na skutek zmniejszenia zawartości mukopolisacharydów i albumin oraz zwiększenia ilości surfaktantu).

#### Leki mukoregulujące

Leki mukoregulujące nie wywierają bezpośrednio działania na śluz wewnątrzoskrzelowy, jednak działając na drodze pośredniej, zmniejszają proces przewlekłej hipersekrecji. Wśród mechanizmów działania tych leków należy wymienić działanie przeciwzapalne (glikokortykosteroidy, antybiotyki makrolidowe) i wpływ na inne zjawiska odgrywające rolę w patofizjologii wydzielania śluzu (np. zahamowanie cholinergicznego stymulacji wydzielania śluzu przez leki antycholinergiczne).

Według większości autorów do leków mukoregulujących należy zaliczyć także **karbocysteinę** [110, 111]. Lek ten zmniejsza lepkość śluzu wewnątrzoskrzelowego poprzez regulacyjny wpływ na wydzielanie sialomucyn i fukomucyn (zwiększa syntezę sialomucyn wiążących wodę i zmniejsza ilość fukozy), wykazuje także właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne [110, 121]. W badaniach *in vitro* wykazano, że lek może zmniejszać adhezję patogenów bakteryjnych (*M. catharrhalis* i *S. pneumoniae*) do komórek nabłonka dróg oddechowych [121].

#### Glikokortykosteroidy wziewne

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) to podstawowe leki stosowane w leczeniu astmy, w tym kaszlowego wariantu astmy oraz NAEB. Należy jednak podkreślić, że w odróżnieniu od GKS systemowych, jedynie część dawki wGKS dociera do oskrzeli i może tam wywierać efekt przeciwza-

palny. Dlatego skuteczność wGKS, podobnie jak innych leków wziewnych, zależy nie tylko od siły działania leku, lecz także od zastosowanego inhalatora oraz umiejętności wykonania poprawnej inhalacji. Dodatkowo warto zaznaczyć, że u części pacjentów wGKS mogą paradoksalnie nasilać kaszel ze względu na drażniące działanie aerozolu lub proszku (nośnika leku). W takiej sytuacji wskazana jest początkowo zmiana typu inhalatora lub stosowanie GKS w inhalatorach ciśnieniowych (pMDI) przez komorę inhalacyjną (spejser), a dopiero w kolejnych etapach intensyfikacja leczenia. W tabeli 6 podano nazwy międzynarodowe i dawki wGKS dostępnych w Polsce.

Skuteczność wGKS w leczeniu klasycznej postaci astmy i jej wariantu kaszlowego nie budzi wątpliwości [2, 5, 21, 48]. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od średnich dawek wGKS, a w przypadku nieskuteczności – ich zwiększenie. Większość ekspertów uważa, że w leczeniu kaszlu związanego z astmą powinno się stosować wGKS w połączeniu z lekami rozszerzającymi oskrzela (najlepiej w jednym inhalatorze). Jedynie w rekomendacjach Brytyjskiego Towarzystwa Oddechowego zaleca się stosowanie samych wGKS [5].

Stosowanie wGKS jest również metodą z wyboru w leczeniu kaszlu związanego z NAEB. W sytuacji gdy badanie indukcji płwociny jest niedostępne (lub nie uda się uzyskać diagnostycznego materiału w czasie indukcji), można włączyć leczenie wGKS empirycznie.

**Nie powinno się rutynowo stosować wGKS w kaszlu podoстрыm** (zwłaszcza poinfekcyjnym), ponieważ nie ma wystarczających przesłanek potwierdzających ich skuteczność [122]. **Również w kaszlu idiopatycznym lub opornym na leczenie nie ma wskazań do stosowania wGKS** [27].

## Podsumowanie

Kaszle jest jedną z najczęstszych dolegliwości, z jakimi pacjenci zgłaszają się do lekarza POZ. Najczęstszą **przyczyną kaszlu ostrego** są ostre zakażenia górnych dróg oddechowych, które zwykle wymagają jedynie leczenia objawowego. Jednakże przyczyną ostrego kaszlu mogą być także stany wymagające szybkiego i ukierunkowanego leczenia przyczynowego, takie jak zapalenie płuc, ciało obce w drogach oddechowych. Dlatego podstawowym zadaniem lekarza POZ jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, która u znacznej większości chorych sprowadza się do wykluczenia stanów wymagających szybkiego leczenia przyczynowego.

W przypadku **kaszlu podostrego** należy w pierwszej kolejności rozważyć etiologię poinfekcyjną. Jeśli początek dolegliwości nie był związany z objawami infekcyjnymi, niezbędna jest szczególna czujność diagnostyczna wynikająca z faktu, że kaszel podostry może być wczesnym objawem wielu poważnych chorób o przewlekłym przebiegu.

U chorych z **kaszlem przewlekłym** znaczenie leczenia objawowego jest raczej ograniczone, a dominującą rolę odgrywa leczenie przyczynowe. Kaszel przewlekły może być trudnym wyzwaniem diagnostycznym, ponieważ spektrum chorób będących przyczyną kaszlu jest szerokie oraz częste jest współistnienie kilku schorzeń powodujących kaszel.

Diagnostując przyczyny przewlekłego kaszlu u osób dorosłych, należy pamiętać, że:

- największe znaczenie ma wykluczenie wpływu palenia, leków i występowania objawów alarmowych,
- podstawowym badaniem dodatkowym jest radiogram klatki piersiowej,
- rozpoznanie astmy jako przyczyny kaszlu wymaga udokumentowania zmiennej w czasie obturacji w spirometrii lub PEF lub wykazania nadreaktywności oskrzeli,
- kaszel związany z astmą i NAEB zazwyczaj dobrze poddaje się leczeniu wGKS lub LTRA,
- przed rozpoczęciem diagnostyki w kierunku GER należy wykluczyć inne przyczyny przewlekłego kaszlu, takie jak astma, nieżyt nosa i zatok itp.,
- typowe objawy GER występują tylko u ok. 25% pacjentów, u których kaszel jest związany z refluksiem.

**Leczenie przyczynowe** powinno być prowadzone konsekwentnie (w odpowiedniej dawce i odpowiednio długo) i w zależności od przyczyny, uwzględniać nie tylko farmakoterapię, lecz także modyfikację stylu życia, fizjoterapię i terapię logopedyczną. Należy mieć przy tym świadomość, że skuteczność leczenia przewlekłego kaszlu jest ograniczona, co może wynikać m.in. z niemożności ustalenia rzeczywistej przyczyny kaszlu, współistnienia kilku przyczyn kaszlu, nieadekwatnego leczenia czy też nadwrażliwości odruchu kaszlu.

#### Piśmiennictwo

1. Mazzone S. An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough* 2005; 1: 2.
2. Irwin RS, Baumann MH, Boulet LP i wsp. Diagnosis and management of cough executive summary ACCP Evi-

- dence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): 1S-23S.
3. Shields MD, Bush A, Everard ML i wsp. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 Suppl 3: iii1-iii15.
4. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms. *Chest* 2018; 153: 196-209.
5. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *BTS Guidelines. Thorax* 2006; 61 (Suppl. I): i1-i24.
6. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M i wsp. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-3247.
7. Holzinger F, Beck S, Dini L i wsp. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 356-363.
8. Przybylski M, Krenke R. Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. W: *Wirusologia kliniczna*. Wróblewska M, Dzieciatkowski T (red.). PZWL, Warszawa 2017.
9. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1345-1350.
10. Dicipingitis PV. Chronic cough due to asthma. *ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2006; 129: 75S-79S.
11. Postma DF, van Werkhoven CH, Huijts SM i wsp. New trends in the prevention and management of community-acquired pneumonia. *Neth J Med* 2012; 70: 337-348.
12. Marchello C, Dale AP, Thai TN i wsp. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2016; 14: 552-566.
13. <http://www.antybiotyki.edu.pl>
14. <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/disease-specific.html>
15. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of Bordetella Pertussis infection: a systematic review. *J Am Board Fam Med* 2017; 30: 308-319.
16. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003; 20: 696-705.
17. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 8-11.
18. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl): 138S-146S.
19. Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP, Irwin RS. An empiric integrative approach to the management of cough ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 222S-231S.
20. Irwin RS, French CT, Lewis SZ i wsp.; CHEST Expert Cough Panel. Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2014; 146: 885-889.
21. Morice AH, Fontana GA, Sovijari AR i wsp. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-492.
22. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A i wsp. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
23. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J i wsp. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2012; suppl 23.

24. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl): 80S-94S.
25. Tutuian R. Reflux monitoring: current status. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 263-270.
26. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG i wsp. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014; 44: 1132-1148.
27. Gibson P, Wang G, McGarvey L i wsp. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 27-44.
28. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 153: 196-209.
29. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB i wsp.; CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 150: 1341-1360.
30. Boros P, Franczuk M, Wesołowski S. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2006; 74, supl 1.
31. Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M i wsp. Causes of chronic cough in non-smoking patients. *Adv Exp Med Biol* 2015; 873: 25-33.
32. 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-71S.
33. Watelet JB, Van Zele T, Brusselle G. Chronic cough in upper airway diseases. *Respir Med* 2010; 104: 652-657.
34. Yu L, Xu X, LvH, Qiu Z. Advances in upper airway cough syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 5: 223-228.
35. Samoliński B, Arcimowicz M (red.). Polskie standardy leczenia nieżyłtów nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. *Alergologia Polska* 2013; S1: 1-167.
36. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (1 Suppl): S1-43.
37. Lange B, Holst R, Thilising T i wsp. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol* 2013; 38: 474-480.
38. Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases – analysis of mechanism and clinical applications. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 127-135.
39. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M i wsp. Mechanism of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 121-126.
40. Iyer VN, Lim KG. Chronic cough: an update. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1115-1126.
41. Davenport PW. Urge-to-cough: what can it teach us about cough? *Lung* 2008; 186 (Suppl 1): S107-S111.
42. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014; 6 (Suppl. 7): S699-S707.
43. Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013; 9: 12.
44. Morice AH, McGarvey LP, Dicpinigaitis PV. Cough hypersensitivity syndrome is an important clinical concept: a Pro/Con debate. *Lung* 2012; 190: 3-9.
45. Macedo P, Saleh H, Torrego A i wsp. Postnasal drip and chronic cough: an open interventional study. *Respir Med* 2009; 103: 1700-1705.
46. Ryan NM. A review on the efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 135-145.
47. Gibson PG, Vertigan AE. Gabapentin in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 145-148.
48. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
49. Song WJ, Kim HJ, Shim JS. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 701-709.
50. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2010; 188 (Suppl 1): S13-S17.
51. Berry MA, Hargadon B, McKenna S i wsp. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 598-601.
52. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
53. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
54. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M i wsp. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50: pii: 1700711.
55. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: i1e15.
56. Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectases. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 122S-131S.
57. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ i wsp. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
58. Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl): 180S-185S.
59. Birring SS, Kavanagh JE, Irwin RS i wsp.; Collaborators. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 154: 904-917.
60. van Manen MJ, Birring SS, Vancheri C i wsp. Treatment of cough in IPF. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 278-286.
61. Rosen MJ. Chronic cough due to tuberculosis and other infections. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 197S-201S.
62. Augustynowicz-Kopeć E, Demkow U, Grzelewska-Rzymowska I i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci. *Pneum i Alerg Pol* 2013; 81: 323-379.
63. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S i wsp. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014; 44: 1149-1155.
64. Morice AH, Faruqi S, Wright CE i wsp. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung* 2011; 189: 73-79.
65. Birring SS. Searching for the hypersensitivity in chronic cough. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700082.
66. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J Voice* 2011; 25: 596-601.

67. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG i wsp. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007; 29: 1256-1276.
68. Boulet LP, Coeytaux RR, McCrory DC i wsp. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough. *Chest guidelines and experts panel report*. *Chest* 2015; 147: 804-814.
69. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM i wsp. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest* 2016; 149: 639-648.
70. Dicipinigaitis PV, Dobkin JB. Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996-999.
71. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1583-1589.
72. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomized placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006; 61: 1065-1069.
73. Chamberlain Michel SA, Garrod R, Clark L i wsp. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017; 72: 129-136.
74. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P i wsp.; CHEST Expert Cough Panel. Symptomatic Treatment of Cough Among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151: 861-874.
75. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Tan JY. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD007881.
76. Schildmann EK, Rémi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25: 209-218.
77. Charpin J, Weibel MA. Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration* 1990; 57: 275-279.
78. Molassiotis A, Bryan G, Caress A i wsp. Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: a systematic review of the literature. *Respir Med* 2010; 104: 934-944.
79. Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 247-256.
80. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA i wsp. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest* 2012; 142: 958-964.
81. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J i wsp. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19: CD004823.
82. Leelakusolvong S, Vilaichone R, Varocha Mahachai V. Extra-esophageal GERD: Myth or reality? W: *The Rise of Acid Reflux in Asia*. Springer, New Delhi 2018; 139-156.
83. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 318.
84. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA i wsp. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 763-767.
85. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ i wsp. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-1960.
86. Howaizi M, Delafosse C. Omeprazole-induced intractable cough. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1607-1609.
87. Soule EK, Maloney SF, Spindle TR i wsp. Electronic cigarette use and indoor air quality in a natural setting. *Tobacco Control* 2017; 26: 109-112.
88. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1385-1390.
89. Ezzat WF, Fawaz SA, Fathey H, El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 350-356.
90. Wynder EL, Kaufman PL, Lesser RL. A short-term follow-up study on ex-cigarette smokers. With special emphasis on persistent cough and weight gain. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 645-655.
91. Tarlo S, Adams M, Todd M i wsp. Occupational and Environmental Contributions to Chronic Cough in Adults. CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2016; 150: 894-907.
92. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 1970-1980.
93. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. *Lung* 2014; 192: 75-85.
94. Carbonaro TM, Johnson MW, Hurwitz E, Griffiths RR. Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: similarities and differences in subjective experiences. *Psychopharmacology (Berl)* 2017; 235: 521-534.
95. Hoffmann VL, Vermeyen KM, Adriaensen HF, Meert TF. Effects of NMDA receptor antagonists on opioid-induced respiratory depression and acute antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 933-941.
96. Jamison SC, Vasudeva S. A 60-year-old woman with agitation and psychosis following ingestion of dextromethorphan and opioid analgesics. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 989-991.
97. Logan BK. Combined dextromethorphan and chlorpheniramine intoxication in impaired drivers. *J Forensic Sci* 2009; 54: 1176-1180.
98. Strassels SA. Cognitive effects of opioids. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 32-36.
99. Shams H, Daffonchio L, Scheild P. Effects of levodropropizine on vagal afferent C-fibers in the cat. *Br J Pharm* 1996; 117: 853-858.
100. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Periipheral site of action of levo-dropropizine in experimental-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol* 1992; 5: 143-147.
101. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G i wsp. General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1998; 38: 1144-1150.
102. Allegra L, Bossi R. Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 1163-1166.
103. Catena E, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997; 10: 89-96.



104. Luporini G, Barni S, Marchi E, Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on non-productive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Res J* 1998; 12: 97-101.
105. Zanasi A, Lanata L, Fontana G i wsp. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Med* 2015; 10: 19.
106. Cogo R, Tamburrano D, Romandini S, Rugarli PL. Multicentric study on efficacy and tolerability of levodropropizine: a new antitussive drug. *Farmacj* 1989; 3: 8-13.
107. Mannini C, Lavorini F, Zanasi A i wsp. A Randomized Clinical Trial Comparing the Effects of Antitussive Agents on Respiratory Center Output in Patients With Chronic Cough. *Chest* 2017; 151: 1288-1294.
108. Bruschi C, Crotti P, Dacosto E i wsp. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 231-236.
109. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-1197.
110. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 116, 127-133.
111. Bye PT, Lau EM, Elkins MR. Pharmacological airway clearance strategies in bronchiectasis. W: *Bronchiectasis*. Floto RA, Haworth CS (red.). European Respiratory Monograph 2011.
112. Rubinsztajn R. Inne leki w chorobach układu oddechowego (antyhistaminowe, antyleukotrienowe, wykrztuśne, mukolityczne i przeciwkaszlowe). W: *Pneumonologia – badania diagnostyczne i leczenie*. Tom II. Chazan R (red.). Dział Redakcji i Wydawnictw Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa 2017.
113. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care* 2007; 52: 859-865.
114. Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 425-434.
115. Korzeniewska-Rybicka I. Leki mukoaktywne – przeszłość i terażniejszość. *Alergoprofil* 2010; 6: 2-6.
116. Miyake K, Kaise T, Hosoe H i wsp. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res* 1999; 48: 205-209.
117. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2007; 1: 307-316.
118. Balli F, Bergamini B, Calistru P i wsp. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 16-22.
119. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119-1129.
120. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 7.
121. Hooper C, Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 659-669.
122. Kate J, Johnstone KJ, Anne B i wsp. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD009305.

**Adres do korespondencji:**

dr hab. Agnieszka Mastalerz-Migas  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
e-mail: agnieszka.migas@gmail.com