

Ewa Jassem, Iwona Damps-Konstańska
Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Przewlekły kaszel — przyczyny, leczenie

Streszczenie

Przewlekły kaszel jest objawem często występującym w przebiegu zaawansowanych nowotworów. W przypadku wyczerpania możliwości leczenia przyczynowego przewlekłego kaszlu postępowaniem z wyboru jest podawanie opioidów. Ograniczenia związane z działaniami niepożądanymi opioidów oraz brakiem poprawy u około 1/3 chorych stwarzają konieczność poszukiwania nowych leków. Lepsze poznanie miejscowych mechanizmów kaszlu stwarza nadzieję na wprowadzenie nowych leków.

Słowa kluczowe: kaszel, zaawansowana choroba nowotworowa, odruch kaszlowy, opioidy

Wprowadzenie

Kaszel jest jednym z najbardziej dokuczliwych i jednocześnie najbardziej powszechnych objawów w przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego [1]. Spośród ogółu chorych na zaawansowane nowotwory 40% cierpi z powodu kaszlu, zaś w przypadku zaawansowanego raka płuca odsetek ten przekracza 80% [2].

U chorych na zaawansowane nowotwory kaszel może być także spowodowany dodatkowymi czynnikami, takimi jak współistniejące choroby lub następstwo leczenia przeciwnowotworowego.

Patofizjologia kaszlu

W ostatnich latach wiedza dotycząca mechanizmu kaszlu znacznie się poszerzyła, jakkolwiek podkreśla się, że większość danych pochodzi z badań doświadczalnych na modelach zwierzęcych [3].

Rezultaty niedawno opublikowanych badań wskazują, że kaszel może być wynikiem co najmniej dwóch

odruchów — „klasycznego”, opisywanego w podręcznikach odruchu kaszlowego (tab. 1) i odruchu pochodzącego z górnych dróg oddechowych, który autorzy określają jako odruch wydechowy (ER, *expiration reflex*) [4]. Fizjologiczną rolą odruchu kaszlowego jest usunięcie zanieczyszczeń z drzewa oskrzelowego, podczas gdy ER zapobiega dostawaniu się cząstek do dróg oddechowych. Zatem łuk odruchowy w obu przypadkach jest inny — dotyczy to zwłaszcza początkowej fazy, która w przypadku „klasycznego” odruchu zaczyna się od nabrania powietrza do dróg oddechowych, po którym następuje zamknięcie głośni, natomiast w przypadku ER — rozpoczyna się zamknięciem głośni, po którym następuje szybki wydech [4]. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że także regulacja ośrodkowa różni się w obu odruchach. Warto przy tym zaznaczyć, że kodeina hamuje odruch kaszlowy, podczas gdy z reguły nie wpływa na ER. Wydaje się, że oba odruchy jednocześnie mogą odpowiadać za występowanie kaszlu w niektórych klinicznych sytuacjach, na przykład w chorobie refluksowej kaszel może być wynikiem

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ewa Jassem
Klinika Alergologii, Katedra Pneumonologii i Alergologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel./faks: (058) 349 16 25
e-mail: ejassem@amg.gda.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 1, 1-5
Copyright © Via Medica, ISSN 1898-0678

odruchu kaszlowego na skutek drażnienia receptorów błony śluzowej przetyku i ER — na skutek drażnienia receptorów górnych dróg oddechowych przez zalegającą wydzielinę [4].

W ostatnich latach w drzewie oskrzelowym wykryto wiele receptorów dla neuroprzekazników, między innymi receptory opioidowe, kanabinoidowe, a także receptory wpływające na kanały jonowe, na przykład receptory waniloidowe (TRPV1 i TRPV4, *transient receptor potential vanilloid*) [5, 6]. Receptory waniloidowe reagują na wiele endogennych substancji, takich jak jony wodorowe, produkty lipoosygenazy lub tachykinina oraz na inne bodźce, między innymi — zmiany temperatury lub osmolarności. Aktywacja TRPV prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapniowych i pobudzenia neuronów [7]. Receptor TRPV1 wykazuje ekspresję na aferentnych zakończeniach neuronów bezmielinowych błony śluzowej oskrzeli. Pobudzenie tych włókien powoduje z jednej strony przekazanie bodźców do centralnych ośrodków, z drugiej zaś miejscowe uwolnienie tachykininy, która dodatkowo pobudza TRPV. Prowadzi to ostatecznie do neurogenego zapalenia, kaszlu i nadwrażliwości oskrzeli [8]. Ostatnio wykazano, że prozapalne chemokiny (prostaglandyna E, bradykinina) zwiększają wrażliwość TRPV na takie bodźce, jak zmiany temperatury stężenia jonów wodorowych lub stymulacja kapaicyną [9, 10].

W świetle wyników ostatnich badań wydaje się ponadto, że wyodrębnione za pomocą badań elektrofizjologicznych dwa rodzaje receptorów kaszlowych — szybko adaptujące (RAR, *rapidly adapting receptor*) i wolno adaptujące (SAR, *slowly adapting receptor*) — oraz bezmielinowe włókna C stanowią raczej element dróg „doprowadzających” w łuku odruchowym. Natomiast rzeczywistymi „receptorami” są ciała neuroepitelialne (NEB, *neuroepithelial bodies*) umiejscowione w błonie śluzowej oskrzeli, płucne komórki neuroendokrynne (PNEC, *pulmonary neuroendocrine cell*) i receptory związane z mięśniami gładkimi dróg oddechowych (SMAR, *smooth muscle-associated airway receptor*) [11]. Komórki typu PNEC są rozsiane w całym drzewie oskrzelowym pojedynczo lub zgrupowane w postaci ciałek neuroepitelialnych [12]. Komórki PNEC zawierają wiele amin i peptydów, takich jak serotonina, chromogranina, kalcytonina, peptyd zależny od genu kalcytoniny (*calcitonin-gene related peptide*), peptyd uwalniający gastrynę (*gastrin releasing peptide*) lub cholecystokina [13]. Podrażnienie tych zakończeń powoduje uwalnianie neuropeptydów i podtrzymywanie neurogenego zapalenia [14].

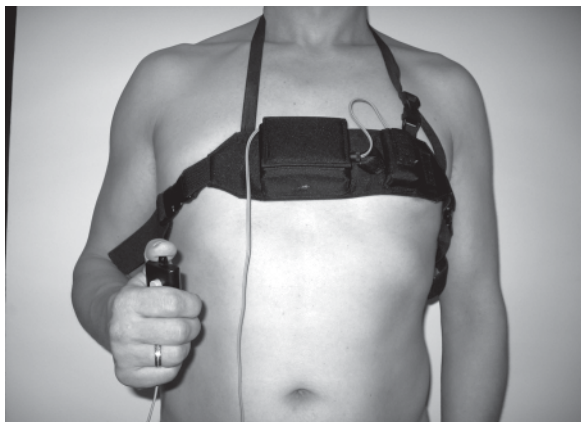
Metody oceny kaszlu

Ocenę nasilenia kaszlu u chorego przeprowadza się na podstawie: wywiadu, oceny dokonanej przez chorego, a także za pomocą skal: analogowej skali wizualnej (VAS, *visual analogue scale*), skali numerycznej (*subjective cough score*), skali opracowanej przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (*European Respiratory Society cough symptom score*) oraz kwestionariuszy dotyczących jakości życia (*cough related quality of life questionnaire*) [15]. Pomocne w ocenie nasilenia kaszlu są podane przez chorego odpowiedzi na pytania: czy kaszel przeszkadza w codziennej aktywności, jak często występuje, czy jest intensywny, jak sam chory ocenia jego nasilenie. Uzyskane w ten sposób informacje są istotne w ocenie leczenia poszczególnych pacjentów, nie można ich jednak wykorzystywać do porównania wyników leczenia uzyskanych u różnych chorych w badaniach klinicznych i naukowych. Zastosowanie odpowiednich skal i kwestionariuszy dotyczących kaszlu i jego wpływu na jakość życia umożliwia porównanie nasilenia kaszlu u poszczególnych chorych, a także ocenę zastosowanego leczenia. W ostatnich latach wprowadzono wiele metod oceny tego typu, różniących się jednak nieco pomiędzy sobą. Na przykład w skali ERS ocenia się zarówno kaszel dzienny, jak i nocny [16]. Skale numeryczne i analogowe, chociaż oparte na subiektywnej ocenie chorego, są proste i powtarzalne. Natomiast kwestionariusze jakości życia z reguły wymagają poświęcenia dłuższego czasu na ich wypełnienie, jednak zawarte w nich informacje pozwalają uzyskać pełniejszy obraz niekorzystnego wpływu kaszlu na społeczną, rodzinną i zawodową aktywność chorego.

W badaniach naukowych w celu oceny prognozy wrażliwości dla kaszlu lub oceny badanych leków przeciwkaszlowych w wybranych przypadkach przeprowadza się próby prowokacyjne z kapsaicyną lub kwasem cytrynowym [17, 18].

Obiektywna ocena nasilenia kaszlu i jego częstości w ciągu dnia i w czasie spoczynku nocnego jest możliwa za pomocą różnego rodzaju urządzeń rejestrujących dźwięki lub ruchy przepony. Początkowo do tego celu używano magnetofonu zainstalowanego w pomieszczeniu, w którym przebywał chory, rejestrując dźwięki w dowolnym czasie obserwacji [19, 20]. W wytycznych *American College of Chest Physicians (ACCP)* zaleca się obecnie stosowanie skomputeryzowanych urządzeń do pomiaru kaszlu [21].

W Polsce tego typu urządzenia nie były dotychczas dostępne. Ostatnio testuje się kaszlotr firmy MES. Urządzenie to jest czułym rejestratorem kaszlu umieszczonym w specjalnym pasie zapinanym na klatce piersiowej pacjenta (ryc. 1). Mikrofonowy czuj-



Rycina 1. Kaszłometr [22]

nik rejestratora umieszcza się w rzucie dolnej połowy mostka (średnio 30 cm od ust). Sygnały z czujnika są rejestrowane w module rejestratora na pamięciach *flash*, które umożliwiają zapis 24-godzinnych zmian w rzeczywistym czasie. Każde wystąpienie kaszlu jest zapisywane w rejestratorze, przy czym zapamiętywane są dokładny czas rozpoczęcia i moment zakończenia incydentu kaszlu oraz zmiana jego amplitudy. Po zakończonej rejestracji zapis odczytuje się z pamięci modułu rejestratora za pomocą komputera o specjalnym oprogramowaniu, umożliwiającym przedstawienie uzyskanych danych w postaci zapisu liczbowego lub graficznego (ryc. 2) [22].

Leczenie

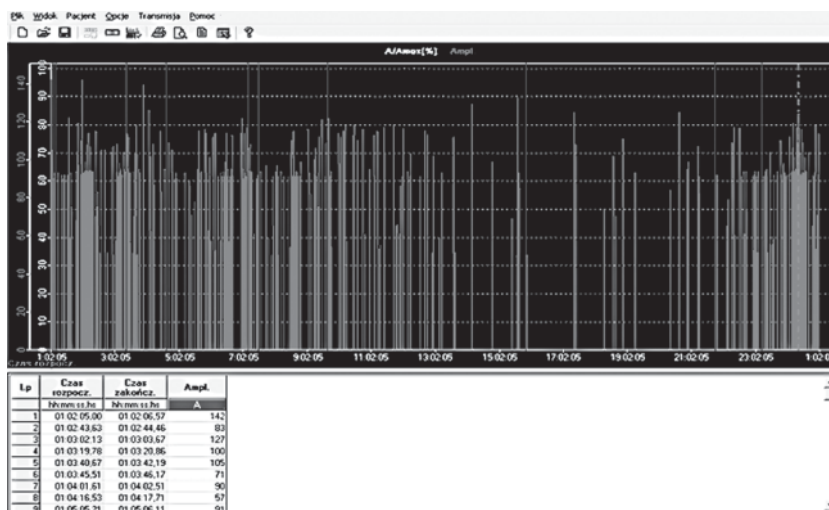
Leczeniem z wyboru przewlekłego kaszlu jest terapia przyczynowa. W przypadku chorych na zaawansowane nowotwory takie postępowanie nie zawsze

Tabela 1. Fazy odruchu kaszlowego

Głęboki wdech przy szeroko otwartej głośni (faza wdechowa)
Zamknięcie głośni połączone ze wzrostem ciśnienia wewnątrzplucznego (faza kompresji)
Na szczycie zwiększonego ciśnienia dochodzi do nagłego otwarcia głośni i uniesienia podniebienia miękkiego, pchnięcia przepony do wnętrza klatki piersiowej przez skurcz mięśni brzusznych i nagłego wzrostu ciśnienia w jamie brzusznej (faza wydechowa)
Zmniejszenie ciśnienia w klatce piersiowej na skutek rozluźnienia mięśni, przejściowe zmniejszenie napięcia oskrzeli (faza relaksacji)

jest możliwe. Należy jednak pamiętać, że przewlekły kaszel nierzadko powodują lub nasilają dodatkowe czynniki, takie jak uszkodzenie mięszu płucnego po chemo- lub radioterapii, zapalenia płuc, wysięk opłucnowy lub naciekanie limfatycznego zrębu płuc. Niektóre przyczyny kaszlu mogą nie być bezpośrednio związane z chorobą nowotworową, na przykład przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) [23], choroba refluksowa lub przyjmowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Amerykańskie wytyczne dotyczące przewlekłego kaszlu w chorobie nowotworowej zalecają wykorzystanie wszystkich możliwych metod leczenia przyczynowego. Należy także rozważyć możliwość objawowego leczenia chemicznego lub radioterapii, przy czym nie zaleca się leczenia wewnątrzoskrzelowego, jeśli kaszel jest jedynym wskazaniem [24]. U chorych, u których wykorzystano wszystkie możliwości lub których stan nie pozwala na zastosowanie wy-



Rycina 2. Dobowy zapis kaszłometru [22]

Tabela 2. Wybrane wyniki badań nad lekami przeciwkaszlowymi

Pozycja piśmiennictwa	Badanie kliniczne	Liczba chorych	Lek	Dawka dobową	Skuteczność	Uwagi
26	DBPC	27	Morfina SR	10 mg	40%	Zwiększenie dawki do 20 mg nie poprawiło znacząco wyników
27	II faza	25	Kodeina	10 mg	70%	
28	DBPC	20	Kromoglikan sodu	Inhalacje	100%	
29	III faza	140	Levodropizine Parakodin	75 mg 10 mg	67% 76%	Różnice nie były istotne
30	Badanie obserwacyjne	3	Benzonatat		Ustąpienie objawów u wszystkich	Chorzy, którzy nie zareagowali na leczenie opioidami

DBPC (*double blind placebo controlled*) — próba podwójnie ślepa, kontrolowana placebo

mienionych metod, leczeniem z wyboru są opioidy [24, 25], chociaż podejmuje się również próby stosowania innych leków przeciwkaszlowych (tab. 2). Wydaje się, że w niektórych przypadkach korzystne może być zastosowanie dwóch leków przeciwkaszlowych [26].

Ze względu na ograniczenia związane ze stosowaniem opioidów, takie jak skuteczność nieprzekraczająca 40% i dokuczliwe działania niepożądane, poszukuje się nowych leków przeciwkaszlowych. Należy przy tym podkreślić, że, w przeciwieństwie do chorób nowotworowych, w stabilnej przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc nie wykazano korzyści z podawania kodeiny [32]. Chorem na zaawansowaną postać POChP można natomiast w przypadku duszności podawać morfinę [33].

Odkrycia ostatnich lat wskazują na możliwość modulowania aktywności kanałów jonowych i wydzielania neuroprzekaźników w błonie śluzowej oskrzeli [34, 35]. Wydaje się ponadto, że nie do końca wykorzystana technika podawania leków do oskrzelowo, na przykład w postaci nebulizacji, znajduje szersze zastosowanie w przyszłości.

Piśmiennictwo

- Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Determinants of cough in young participants in European Community Health Survey. *ERJ* 2001; 18: 647–654.
- de Cos Escuín J.S., Sorribes L.M., Arca J.A. i wsp. Clinico-epidemiological multicenter study on lung cancer in Spain. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42: 446–452.
- Cough guidelines choked on evidence? *Lancet* 2006; 367: 276.
- Widdicombe J., Fontana G. What is in a name? *ERJ* 2006; 28: 10–15.
- Caterina M.J., Schumacher M.A., Toninanga M. i wsp. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816–821.
- Watanabe N., Horie S., Michael G.J. i wsp. Immunohistochemical localization of vanilloid receptor subtype (TRPV1) in the guinea pig respiratory system. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 187–197.
- Mitchell J.E., Campbell A.P., New N.E. i wsp. Expression and characterization of the intracellular vanilloid recep-

- tor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough. *Exp. Lung Res.* 2005; 31: 295–306.
- Groneberg D.A., Niimi A., Dinh i wsp. Increased expression of transient potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *AJRCCM* 2004; 170: 1276–1280.
- Geppetti P., Materazzi S., Nicoletti P. The transient receptor potential vanilloid 1: role in airway inflammation and disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 207–214.
- Zhang X., Huang J., McNaughton P.A. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J.* 2005; 24: 4211–4223.
- Brouns I., Pintelon I., De Proost I. i wsp. Neurochemical characterisation of sensory receptor in airway smooth muscle: comparison with neuroepithelial bodies. *Histochem. Cell. Biol.* 2006; 125: 351–367.
- Weichselbaum M., Sparrow M.P., Hamilton E.J. i wsp. A co focal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respir. Res.* 2005; 6: 115–118.
- Adriaensen D., Brouns I., Van Genechten J., Timmermans J.P. Functional morphology of pulmonary neuroepithelial bodies: extremely complex airway receptors. *Anat. Rec.* 2003; 270: 25–40.
- Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir. Physiol.* 2001; 125: 145–154.
- Chung K.F. Measurement and assessment of cough and of cough reflex. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 85, 226–230.
- Gulsvik A., Refvem O.K. A scoring system on respiratory symptoms. *ERJ* 1988; 1: 428–432.
- Doherty M.J., Mister R., Pearson M.G., Calverley P.M. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 643–649.
- Nieto L., de Diego A., Perpina M. i wsp. Cough reflex testing with inhaled capsaicin in the study of chronic cough. *Respir. Med.* 2003; 97: 393–400.
- Woolf C., Rosenberg A. The cough suppressant effect of heroin and codeine: a controlled clinical study. *Can. Med. Assoc. J.* 1962; 87: 810–814.
- Sevelius H., Colmore J.P. Objective assessment of anti-tussive agents in patients with chronic cough. *J. New Drugs* 1966; 6: 216–233.
- Irwin R.S. Assessing cough severity and efficacy of therapy in clinical research: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 232–237.
- Krajnik M., Damps-Konstanska I., Górska L. i wsp. Correlation between the objective cough evaluation by cough-analyser and subjective patients' assessment. *Adv. Paliat. Med.*, w druku.
- Siemińska A., Kubiak A., Bobowicz M. i wsp. Współwystępowanie raka płuca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pol. Med. Paliat.* 2006; 5: 54–58.

24. Kvale P.A. Chronic cough due to lung tumors. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest (Supl. 1)* 2006; 147S–153S.
25. Morice A.H. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe* 2006; 3: 165–174.
26. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. i wsp. Opiate therapy in chronic cough. *AJRCCM* 2007; 175: 312–315.
27. Homsy J., Alsh D., Nelson K.A. i wsp. A phase II study of hydrocodone for cough in advanced cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2002; 19: 49–56.
28. Moroni M., Porta C., Gualtieri G. i wsp. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br. J. Cancer* 1996; 74: 309–311.
29. Luporini C., Barni S., Marchi E. i wsp. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *ERJ* 1998; 12: 97–101.
30. Doona M. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer. *Palliat. Med.* 1998; 12: 55–58.
31. Aylward M., Maddock J., Davies D.E. i wsp. Dextrometorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effect. *ERJ* 1984; 65: 283–291.
32. Smith J., Owen E., Earis J, Woodcock A. Effect of codeine on objective measurement of cough In chronic obstructive pulmonary disease. *JACI* 2006; 117: 831–835.
33. www.goldcopd.org. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej onturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja 2006.
34. Diczpinigaitis P.V. Potential future therapies for management of cough. *Chest* 2006; 129: 248–286.
35. Boulet L.-P. Future directions in the clinical management of cough. *Chest* 2006; 129: 287–292.