

Co wiemy na temat leczenia kaszlu w opiece paliatywnej?

What do we know about treatment of cough in palliative care?

Streszczenie

Na kaszel cierpi 1/3 chorych na oddziałach paliatywnych. W przypadku chorych z nowotworem oskrzeli/płuc liczba ta wzrasta do 80%. Kaszel może być uciążliwy i przewlekły oraz może powodować centralną sensytyzację. Podstawą zwalczania kaszlu jest leczenie przyczynowe, ale jeżeli jest ono niemożliwe lub niepożądane, skuteczne jest leczenie objawowe. W tym zakresie rozróżnia się kaszel wrażliwy na kodeinę i kodeinooporny. W tym drugim przypadku prawdopodobnie doszło już do sensytyzacji centralnego układu nerwowego (CUN), dlatego w celu leczenia kaszlu kodeinoopornego stosuje się różne leki hamujące przewodnictwo nerwowe w mózgu. Należy do nich zaliczyć gabapentynę i pregabalinę, a także amitryptylinę, baklofen i — być może — paroksetynę.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 120–124

Słowa kluczowe: kaszel, odruch kaszlowy, centralna sensytyzacja, leki przeciwkaszlowe, kodeina, paroksetyna, gabapentyna

Abstract

Approximately 1/3 of the patients treated by Palliative Care suffer cough. In case of patients suffering of bronchial cancer this number increases to 80%. Cough may be nagging and when chronic may cause central sensitization. Most important in the treatment of cough is casual treatment and when this is impossible or undesirable the treatment may be symptom oriented. In the treatment cough can be divided in codeine sensitive and resistant one. In many cases, with advanced central sensitization cough may be codeine-resistant. In these cases physicians should prescribe drugs that inhibit neural propagation. To these drugs, effective in treatment of cough should be accounted: gabapentin, baclophen and probably paroxetine.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 120–124

Key words: cough, cough reflex, central sensitisation, antitussive drugs, codeine, paroxetin, gabapentin

Wstęp

Kaszel jest odruchem mającym na celu usunięcie ciała obcego lub irytującej chemicznie substancji (także czynniki zapalne) z drzewa oskrzelowego. Trudniej jednak przypisać taką funkcję kaszlowi spowodowanemu podrażnieniem błony opłucnowej. Właśnie te dwie struktury: drzewo oskrzelowe i błona opłucnowa są

zaopatrzone we włókna nerwowe odpowiedzialne za kaszel. Do włókien tych zalicza się włókna C zawierające na swych zakończeniach chemoreceptory, a także włókna A δ zawierające mechanoreceptory. Obydwa typy włókien wchodzi w skład nerwu błędnego.

Przedmiotem niniejszego artykułu jest głównie przewlekły, uciążliwy kaszel „suchy” i „mokry” nękający chorych na oddziałach paliatywnych.

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Zylicz
Palliativzentrum Hildegard, 4059 Basel, Szwajcaria
e-mail: ben.zylicz@pzh.ch



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3, 120–124
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Jakie mogą być przyczyny kaszlu?

Przyczyn kaszlu jest bardzo dużo i nie zawsze udaje się ustalić tę główną, bo u wielu chorych istotny jest wpływ wielu czynników na raz. Poza tym uporczywy, przewlekły kaszel powoduje uwrażliwienie centralnych ośrodków odpowiedzialnych za kaszel i wówczas impulsów, które mogą powodować kaszel, przybywa [1]. Dla przykładu: przewlekły suchy kaszel spowodowany refluksem żołądkowo-przełykowym może doprowadzić do tego, że kaszel wywoływany jest już przez mówienie, czy nawet myślenie o kaszlu.

Do trzech najważniejszych przyczyn kaszlu zalicza się refluks żołądkowo-przełykowy, astmę z eozynofilnym zapaleniem dróg oddechowych, a także zaciekanie wydzieliny z nosa [2]. Do tego należałoby dodać kilka typowych, ale rzadkich przyczyn kaszlu obecnych w ogólnej populacji chorych kaszlących na oddziałach paliatywnych, a mianowicie podrażnienie śluzówek dróg oddechowych oraz opłucnej obecnością guza nowotworowego i towarzyszące temu procesowi zapalenie.

Refluks żołądkowo-przełykowy to nie tylko zarzucanie treści kwaśnej. U wielu chorych kaszlących zarzucana treść ma pH 4–7 [3]. Całkowite zablokowanie wydzielania kwasu żołądkowego nie zapobiega kaszlowi. Co więcej, u wielu tych chorych nie występują typowe objawy refluksu kwaśnego (ból czy pieczenie w przełyku). W badaniach wykazano, że refluks nie polega (tylko) na zarzucaniu płynnej treści z żołądka, ale na powstawaniu oparów, które unoszą się przez przełyk do gardła [4]. Powodują one zmianę pH w wydychanym powietrzu. Dlatego w leczeniu kaszlu spowodowanego refluksem żołądkowo-przełykowym poza inhibitorami pompy protonowej należy uwzględnić czynniki nefarmakologiczne, takie jak zmianę diety, ułożenie w czasie snu, higienę życia codziennego, spożywanie alkoholu, zaparcia itp.

Trzecią ważną przyczyną przewlekłego kaszlu jest wydzielina z nosa (*post-nasal-drip*), która — szczególnie w nocy — jest zarzucana z nosa do gardła. Wydzielina ta może mieć przyczyny zapalne i alergiczne, dlatego rozpowszechnione jest leczenie tego rodzaju kaszlu lekami przeciwhistaminowymi. Ostatnio uważa się, że częstość występowania tej formy kaszlu została przeceniona [5].

Analizując przyczyny kaszlu u chorych na oddziałach paliatywnych, nie można zapomnieć o zakrzepicy żył głębokich i związanej z tym zatorowości płucnej, które mogą się objawiać silnym bólem przy oddychaniu, a także bolesnym kaszlem. To zjawisko, dobrze udokumentowane w materiale sekcyjnym, jest bardzo rzadko rozpoznawane przyżyciowo u chorych termi-

nalnie. Zatorowość płucna jest objawem najczęściej mylonym z zapaleniem płuc.

Kaszel z obfitą wydzieliną

Poza kaszlem „suchym” bardzo wielu chorych na oddziałach odkrtusza duże ilości plwociny. Są to chorzy głównie z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i/lub rakiem oskrzela, nałogowi palacze, ale także chorzy z zapaleniem oskrzeli o różnej etiologii.

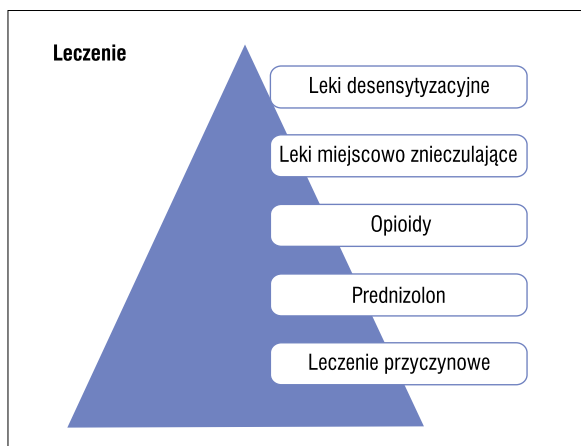
Jak często kaszel występuje na oddziałach paliatywnych?

Chorzy na oddziałach paliatywnych są narażeni na czynniki zarówno związane z chorobą nowotworową, jak i z wyniszczeniem i osłabieniem. Na przykład kaszel spowodowany wydzieliną w drogach oddechowych u chorych z wyniszczeniem nowotworowym może być odkrtuszany nieefektywnie, przez co obciążenie chorego kaszlem może znacznie wzrosnąć. Ogólnie przyjmuje się, że około 20–40% chorych na oddziałach paliatywnych cierpi z powodu kaszlu. Z kolei u chorych na raka oskrzela odsetek ten wzrasta do 80% [6].

Jak można postawić diagnozę?

W praktyce paliatywnej najważniejszy jest wywiad i badanie fizykalne. Już po dokonaniu tych dwóch czynności można dokonać zróżnicowania pomiędzy kaszlem produktywnym (najczęściej zapalenie oskrzeli) a kaszlem suchym, oskrzelowym i opłucnowym (tarcie opłucnej). W wywiadzie należy uwzględnić historię kaszlu, a także stosowanie leków, które mogą powodować kaszel lub tylko go nasilać. I tak, długotrwałe leczenie nadciśnienia tętniczego inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) może spowodować sensytyzację dla innych czynników rzadziej powodujących kaszel. Także, i to już specyficzne dla opieki paliatywnej, przejście z II stopnia drabiny analgetycznej, czyli z kodeiny na fentanyl, może spowodować wzmożenie kaszlu (patrz: Opioidy). Podobnie chorzy mogą zażywać leki, które są inhibitorami kaszlu, nawet o tym nie wiedząc (patrz: Leczenie centralnej sensytyzacji) i po zaprzestaniu ich przyjmowania mogą cierpieć z powodu niewyjaśnionego kaszlu.

W procesie diagnostycznym niezbędne jest korzystanie z badań obrazowych wykonanych w trakcie leczenia onkologicznego i dokumentacji wznowy nowotworu przed rozpoczęciem opieki paliatywnej. Wykonywanie kolejnej tomografii komputerowej czy nawet radiogramu klatki piersiowej najczęściej nie jest wskazane.



Rycina 1. Etapy leczenia kaszlu

Leczenie przyczynowe

Leczenie przyczynowe kaszlu to przede wszystkim leczenie onkologiczne, czyli — w zależności od wskazań — leczenie radioterapią lub brachyterapią w celu zmniejszenia efektu objętości guza. Przy leczeniu kaszlu w opiece paliatywnej należy pamiętać o tym, że sama terapia nie powinna powodować uciążliwych działań ubocznych. Czasami u chorych z rakiem oskrzela i intensywnie kaszlących wystarczy naświetlenie niewielką dawką, aby dolegliwości się zmniejszyły. W ogólnym planie leczenia należy uwzględnić przyczynowe leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego i wydzieliny z nosa. Do standardów postępowania należy zamiana inhibitorów ACE, które są częstą przyczyną suchego kaszlu, na inne leki przeciwnadciśnieniowe. W przypadku zapalenia oskrzeli/płuc można, i wielu przypadkach należy, włączyć antybiotyki (patrz: Leczenie kaszlu z odkrztuszaniem). W przypadku obkurczenia oskrzeli zawsze należy stosować środki rozkurczające.

Prednizolon

Brytyjskie Towarzystwo Pulmonologiczne doradza, by na tym etapie do leczenia dodać kortykosteroidy [7]. Najczęściej jest to prednizolon w dawce do 30 mg na dzień (jeżeli nie ma przeciwwskazań), ale mogą to być także kortykosteroidy wziewne. Niekiedy wskazane jest zastosowanie deksametazonu w dawce 8 mg dziennie w celu zmniejszenia zapalenia i obrzęku wokół guza. Trudno określić, jak skuteczne jest to leczenie, ponieważ nigdy nie przeprowadzono prób klinicznych w tym zakresie. Warto jednak, jeżeli leczenie jest nieskuteczne, przerwać je po kilku dniach, by uniknąć późnych działań ubocznych tych leków.

Opioidy

Opioidy wykazują właściwości przeciwkaszlowe, chociaż w swojej potencji bardzo różnią się od siebie. Tradycyjnym lekiem przeciwkaszlowym jest kodeina w dawce 10–20 mg kilka razy dziennie. Dane na temat jej skuteczności pochodzą głównie z prób wykonanych u chorych z POChP i nie zawsze można je przekładać na chorobę nowotworową. Poza tym efektywność kodeiny nie jest poparta rzetelnymi badaniami klinicznymi. W kilku badaniach wykazano natomiast, że kodeina nie jest bardziej skuteczna niż placebo [8, 9]. Inne opioidy, takie jak morfina [10] i metadon, mogą być stosowane jako alternatywa dla kodeiny. Zwykle mówi się, że dawki kodeiny potrzebne do leczenia kaszlu są stosunkowo niewielkie i w razie nieskuteczności ich zwiększanie nie ma sensu. W takiej sytuacji warto więc zamienić kodeinę na morfinę.

Niektóre opioidy w ogóle nie wykazują działania przeciwkaszlowego albo jest ono bardzo słabe. I tak, kaszel nie powinien być wskazaniem do stosowania oksykodonu — pochodnej kodeiny. Także petydyna, dziś już rzadko stosowana, nie ma działania przeciwkaszlowego. Podobnie fentanyl nie powinien być zalecany w przypadku kaszlu. Aż 8,3% chorych leczonych fentanylem w plastrach skarży się na... nasilenie kaszlu [11]. Wynika z tego kilka uwarunkowań klinicznych. W przypadku leczenia bólu i kaszlu lekiem z wyboru jest morfina. Przejście z kodeiny podawanej przeciwbólowo (II stopień drabiny analgetycznej WHO) na fentanyl (III stopień) może się czasem wiązać z trudnym do wyjaśnienia kaszlem. U chorego kaszlącego, leczonego skutecznie przeciwbólowo plastrami z fentanylem, zasadne jest włączenie małych dawek kodeiny lub morfiny.

Ciekawe jest, że receptory opioidowe w centralnym ośrodku kaszlowym odpowiedzialne za efekt przeciwkaszlowy nie są stereospecyficzne. Tak więc opioidy prawoskrętne (wszystkie opioidy występujące w przyrodzie są lewoskrętne i tylko takie działają przeciwbólowo), na przykład dekstrometorfan, mają działanie przeciwkaszlowe bez typowych działań ubocznych takich jak zaparcie. Podobnie jednak jak w przypadku kodeiny brak jest dobrych badań klinicznych, w których porównywano by lek z placebo.

Opioidy należy stosować ostrożnie u chorych z kaszlem produktywnym, tak aby nie spowodować retencji wydzieliny w drzewie oskrzelowym (patrz: Leczenie kaszlu z odkrztuszaniem płwociny).

Leki miejscowo znieczulające

Sensytyzacja zarówno w drzewie oskrzelowym, jak i w ośrodkach centralnych wyraża się proliferacją

kanałów sodowych, które mogą być celem leczenia farmakologicznego [12]. Najbardziej sprawdzoną metodą jest inhalacja lidokainy (10 mg lidokainy w 3 ml NaCl 0,9%) podawanej wziewnie 3 razy dziennie. Należy jednak pamiętać, by chory przez co najmniej godzinę po inhalacji nie przełykał, ponieważ istnieje wówczas niebezpieczeństwo udławienia się spowodowane znieczuleniem śluzówek jamy ustnej i gardła. Z tego też powodu leczenie to stosuje się rzadko.

Leczenie centralnej sensytyzacji

W zasadzie leczenie desensytyzacyjne można wdrożyć zaraz po stwierdzeniu, że kaszel jest oporny na kodeinę. Jest kilka leków, które hamują centralne przekąźnictwo i w ten sposób zatrzymują kaszel. U niektórych pacjentów taką terapię można w przyszłości przerwać bez ryzyka nawrotu kaszlu, ale leczenie desensytyzacyjne powinno trwać kilka miesięcy, do pół roku. Najważniejszym i najlepiej udokumentowanym lekiem w tej grupie jest gabapentyna, antagonistą kanałów wapniowych w CUN [13]. Dlatego leczenie na tym etapie powinno się zawsze zaczynać od tej substancji. Chociaż nic na ten temat nie wiadomo, pregabalina — z racji swojego podobieństwa do gabapentyny — może być tutaj używana zamiennie. Dawki gabapentyny potrzebne do uzyskania efektu terapeutycznego są podobne do dawek stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego: 300–600 mg 3 razy dziennie, chociaż mniejszych dawek dotychczas nie badano. Efekt obserwuje się już po kilku dniach.

Podobny do gabapentyny skutek wywołuje inny lek przeciwdrgawkowy — karbamazepina (200 mg 3 razy dziennie). Leczenie to opiera się na kilku doniesieniach, ale nie ma kontrolowanych badań klinicznych i w tej chwili jest odradzane, głównie z powodu działań ubocznych (paradoksalnie jest to też kaszel).

Interesujące jest działanie leku przeciwdepresyjnego amitryptyliny w dawce 10 mg na noc [14]. Dwudziestu ośmiu chorych zostało wyselekcjonowanych pod kątem powirusowej neuropatii nerwu błędnego. Działanie amitryptyliny porównano z kodeiną. W grupie leczonej amitryptyliną u niemal wszystkich chorych uzyskano kompletną remisję, podczas gdy u żadnego z chorych leczonych kodeiną taka remisja nie wystąpiła.

Podobne obserwacje, chociaż nieoparte badaniem klinicznym, zanotowano przy leczeniu kaszlu paroksetyną [15]. Podanie tabletki paroksetyny powodowało niemal natychmiastowe zatrzymanie kaszlu. Efekty te uzyskiwano, stosując 10 mg paroksetyny dziennie.

Ostatnim lekiem z tej grupy jest baklofen, który niestety w chwili obecnej jest dostępny na rynku tylko w postaci do podawania podoponowego.

Leczenie desensytyzacyjne opisanymi lekami zostało niedawno szczegółowo przestudiowane i potwierdzone przy użyciu surowych kryteriów [16].

Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu przewlekłego kaszlu nie należy zapominać o leczeniu niespecyficznym i nefarmakologicznym. Zmniejszenie poziomu lęku i stresu, jakie odczuwa chory, może w dużym stopniu zmniejszyć dolegliwości. Analogicznie: duże znaczenie w zwalczaniu kaszlu ma leczenie przeciwrefluksowe zastosowane wraz z innymi bardziej specyficznymi metodami terapii. Podobne korzyści może przynieść nauka mówienia i oddychania (konsultacja u logopedy). Zmiana diety (ilość tłuszczu w diecie jest wprost proporcjonalna do intensywności kaszlu) i obniżenie masy ciała, o ile jest to możliwe, są jednakowo skuteczne.

Leczenie kaszlu z odkrztuszaniem płwociny

Chorym produkującym duże ilości płwociny należy zapewnić jej swobodny odpływ. Po pierwsze, należy obserwować sposób, w jaki chory kaszle, ocenić „efektywność” kaszlu. Wielu chorych w stanach terminalnych nie jest już w stanie odkrztuszać. Ułożenie na boku i płasko na wznak nie wpływa korzystnie na efektywność odkrztuszania. Najlepsza dla chorego jest w tej sytuacji pozycja siedząca i opieranie się rękami na przykład o stół. Należy również zadbać o to, by płwocina była mniej gęsta. W tym celu stosuje się n-acetylocysteinę, zarówno doustnie, jak i w inhalacjach. Lek ten zmniejsza lepkość wydzieliny przez rozrywanie wiązań dwusiarczkowych w polipeptydach śluzu i tworzenie wiązań hydrofilowych, co powoduje zmniejszenie lepkości wydzieliny i jej upłynnienie. Usprawnia również czynność nabłonka oddechowego odpowiedzialnego za usuwanie nadmiaru wydzieliny w drogach oddechowych. Po podaniu miejscowym efekt pojawia się po 10 minutach. W przypadku n-acetylocysteinę problemem jest jednak to, że nawet tę „luźną” i mniej lepłą płwocinę trzeba odkrztusić. Jeżeli choremu brakuje techniki odkrztuszania albo energii, ta „luźna” płwocina spływa głębiej do mniejszych oskrzelików i tam powoduje zapalenie. Tak więc rozluźnianiu płwociny n-acetylocysteiną musi zawsze towarzyszyć pomoc fizjoterapeutyczna. Także mokry, produktywny kaszel może doprowadzić do centralnej sensytyzacji. Dlatego wielu chorych kaszle o wiele więcej niż powinni i efektywność odkastywania maleje. Kodeina i inne opioidy powodują zahamowanie odruchu odkastywania, dlatego należy je stosować bardzo

ostrożnie, aby nie zwiększyć zalegania płwociny. Ciekawym spostrzeżeniem jest, że paroksetyna u chorej z mieszaną formą kaszlu była w stanie zahamować element centralnej sensytyzacji, mimo że odkrztuszenie się nie zmieniło [15]. Być może dotyczy to także innych nieopiodowych leków przeciwkaszlowych zmniejszających centralną sensytyzację.

Istotny w leczeniu odkrztuszania dużych ilości płwociny jest stopień jej zakażenia (kolor, zapach, konsystencja). Stosowanie antybiotyków, także w stanach terminalnych, należy do dobrze zrozumianego leczenia paliatywnego. Z tego leczenia można się wycofać po rozpoczęciu okresu umierania i/lub w momencie, gdy chory przestaje przyjmować płyny i leki doustne. Przy nasilonych objawach w takiej sytuacji możliwe jest stosowanie leków antycholinergicznyc, czyli butylskopolaminy, najczęściej w zastrzykach podskórnych. Jeżeli takie leczenie jest skuteczne, można je prowadzić aż do końca życia chorego. Najczęściej kombinuje się je ze zwiększonymi dawkami morfiny i — w przypadku lęku — midazolamu.

Wnioski

Przewlekły kaszel może być spowodowany wieloma nakładającymi się na siebie czynnikami. Silny kaszel powoduje z czasem sensytyzację CUN. W takim przypadku usunięcie przyczyny nie gwarantuje zatrzymania kaszlu. Dokładny wywiad i badanie fizyczne pozwalają w większości przypadków ustalić przyczynę kaszlu. Etapy leczenia są różne. W leczeniu objawowym istotne jest stosowanie opioidów, w tym najczęściej kodeiny i morfiny. W części przypadków przewlekłego kaszlu występuje oporność na kodeinę. U tych chorych należy stosować leczenie desensytyzacyjne takimi lekami, jak gabapentyna, amitryptylina czy paroksetyna. Nigdy nie należy zapominać o leczeniu wspomagającym i niefarmakologicznym.

Piśmiennictwo

1. Chung K.F. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24: 267–271.
2. Morice A.H. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough* 2013; 9: 14.
3. Ours T.M., Kavuru M.S., Schilz R.J., Richter J.E. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3131–3138.
4. Torrego A., Cimbollek S., Hew M., Chung K.F. No effect of omeprazole on pH of exhaled breath condensate in cough associated with gastro-oesophageal reflux. *Cough* 2005; 1: 10.
5. O'Hara J., Jones N.S. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology* 2006; 44: 270–273.
6. Molassiotis A., Smith J.A., Bennett M.I. i wsp. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough. *Cough* 2010; 6: 9.
7. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline G. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 (supl. 1): i1–i24.
8. Smith J., Owen E., Earis J., Woodcock A. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 831–835.
9. Eccles R. Codeine, cough and upper respiratory infection. *Pulm. Pharmacol.* 1996; 9: 293–297.
10. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. i wsp. Opiate therapy in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 312–315.
11. <http://www.Medfacts.com/fentanyl/cough>.
12. Muroi Y., Udem B.J. Targeting voltage gated sodium channels NaV1.7, Na V1.8, and Na V1.9 for treatment of pathological cough. *Lung* 2014; 192: 15–20.
13. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1583–1589.
14. Jeyakumar A., Brickman T.M., Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006; 116: 2108–2112.
15. Zylicz Z., Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J. Pain. Symptom Manage.* 2004; 27: 180–184.
16. Cohen S.M., Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 148: 374–382.