

ASPEKT KLINICZNY PRZEWLEKŁEGO KASZLU W LARYNGOLOGII

dr med. Dorota Rojek¹, dr hab. med. Marta Dąbrowska²,
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski¹

CLINICAL ASPECT OF CHRONIC COUGH IN ENT

Cough is the most common symptom of many diseases of the upper respiratory tract and can be a bothersome ailment, significantly worsening the patient's quality of life, especially when it is chronic (i.e. lasts for more than 8 weeks).

The diagnosis and treatment of chronic cough is a difficult challenge due to the wide range of diseases that may cause it, the frequent coexistence of several diseases causing cough and the hypersensitivity of the cough reflex.

The aim of the paper is to draw attention to the important aspect of ENT consultations in chronic cough – diagnostics and treatment, which may be the domain of an ENT specialist and phoniatriest, in particular non-pharmacological treatment of chronic cough resistant to pharmacological treatment.

(Mag. ORL, 2022, 81, XXI, 5–16)

Key words:

chronic cough, rhinitis, ENT treatment of cough, non-pharmacological therapy

Kaszel jest odruchem fizjologicznym układu oddechowego służącym do ochrony i oczyszczenia dróg oddechowych przez usuwanie z nich wydzieliny, czynników drażniących i ciał obcych. Ze względu na czas trwania u osób dorosłych wyróżnia się:

- ostry kaszel, trwający krócej niż 3 tygodnie, najczęściej będący objawem ostrej infekcji górnych dróg oddechowych;
- podostry kaszel, trwający od 3 do 8 tygodni, będący najczęściej kaszlem poinfekcyjnym;
- przewlekły kaszel (PK), trwający ponad 8 tygodni, u którego podłoża może leżeć wiele różnych przyczyn, omówionych w dalszej części artykułu.

Ze względu na odkrztuszanie wydzieliny wyróżniamy kaszel mokry, inaczej produktywny, oraz kaszel suchy, nieproduktywny. Przewlekły kaszel (PK) jest uciążliwą dolegliwością, znacznie pogarszającą jakość życia (Voll-Aanerud i in. 2010).

PRZYCZYNY KASZLU

Kaszel należy do najczęstszych objawów chorób górnych i dolnych dróg oddechowych o charakterze zapalnym, śródmiąższowym lub obturacyjnym, może być też pierwszym objawem nowotworu płuca czy oznaką chorób niezwiązanych z układem oddechowym. Lista przyczyn kaszlu jest bardzo długa i nie da się do końca wyczerpać tego tematu. W tabeli I podsumowano przyczyny kaszlu w zależności od częstości ich występowania (Irwin i in. 2014, Krenke i in. 2018). Przewlekły kaszel może być trudnym wyzwaniem diagnostycznym ze względu na szerokie spektrum chorób mogących być jego przyczyną, częste współistnienie kilku schorzeń powodujących kaszel oraz występowanie nadwrażliwości odruchu kaszlu.

DIAGNOSTYKA KASZLU

Na podstawie analizy dostępnych badań klinicznych spełniających kryteria medycyny opartej na dowodach (ang. *evidence based medicine*, EBM) wiele międzynarodowych i krajowych towa-

1 Klinika Otolaryngologii
Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego WUM
Szpital Czerniakowski
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

2 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Pneumonologii i Alergologii WUM
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Rafał Krenke
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tabela I. Przyczyny przewlekłego kaszlu u osób dorosłych

Najczęstsze	Częste/umiarkowanie częste	Rzadkie
<ul style="list-style-type: none"> – astma – przewlekłe zapalenie oskrzeli i przewlekła obturacyjna choroba płuc – zespół przewlekłego kaszlu związanego z górnymi drogami oddechowymi – refluks żołądkowo-przełykowy 	<ul style="list-style-type: none"> – leki (szczególnie inhibitory ACE) – nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli – rak płuca rozstrzenie – rozstrzenie oskrzeli – czynniki środowiskowe, w tym zawodowe – obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) – choroby kardiologiczne (np. niewydolność serca, wady zastawki mitralnej, zaburzenia rytmu serca) 	<ul style="list-style-type: none"> – sarkoidoza – śródmiąższowe choroby płuc – gruźlica – mykobakteriozy inne niż gruźlica – dysfunkcja strun głosowych – kaszel psychogeny

ACE – enzym konwertujący angiotensynę

rzystw pulmonologicznych opracowuje szczegółowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych cierpiących z powodu przewlekłego kaszlu. Rekomendacje te w związku z nowymi danymi klinicznymi były i są co kilka lat uaktualniane.

Wśród najważniejszych dokumentów międzynarodowych należy wymienić wytyczne stowarzyszeń: ERS z 2004 r. (Morice i in. 2006), BTS z 2006 r. (Morice, McGarvey, Pavord 2006), ACCP z 2006 r. (Irwin i in. 2006) (należące do najszerzych opracowań), ERS z 2007 r. odnoszące się do metod mierzenia kaszlu, ACCP z 2016 r. (Irwin i in. 2018) (omawiające postępowanie w kaszlu trudnym do leczenia), ACCP z 2018 r. stanowiące uaktualnienie wytycznych z 2006 r., wreszcie najnowsze wytyczne ERS z 2020 r. (Morice i in. 2020) podkreślające znaczenie nadwrażliwości odruchu kaszlowego.

Autorzy wszystkich wymienionych opracowań są zgodni, że kaszel przewlekły należy definiować jako objaw trwający ponad 8 tygodni, który może być wywoływany przez wiele różnych przyczyn.

Diagnostyka kaszlu jest skomplikowana i w większości pozostaje w gestii internistów/pulmonologów, a przykładowy schemat diagnostyki wg wytycznych ACCP (2018) przedstawiono na **rycynie 1** (Irwin i in. 2018).

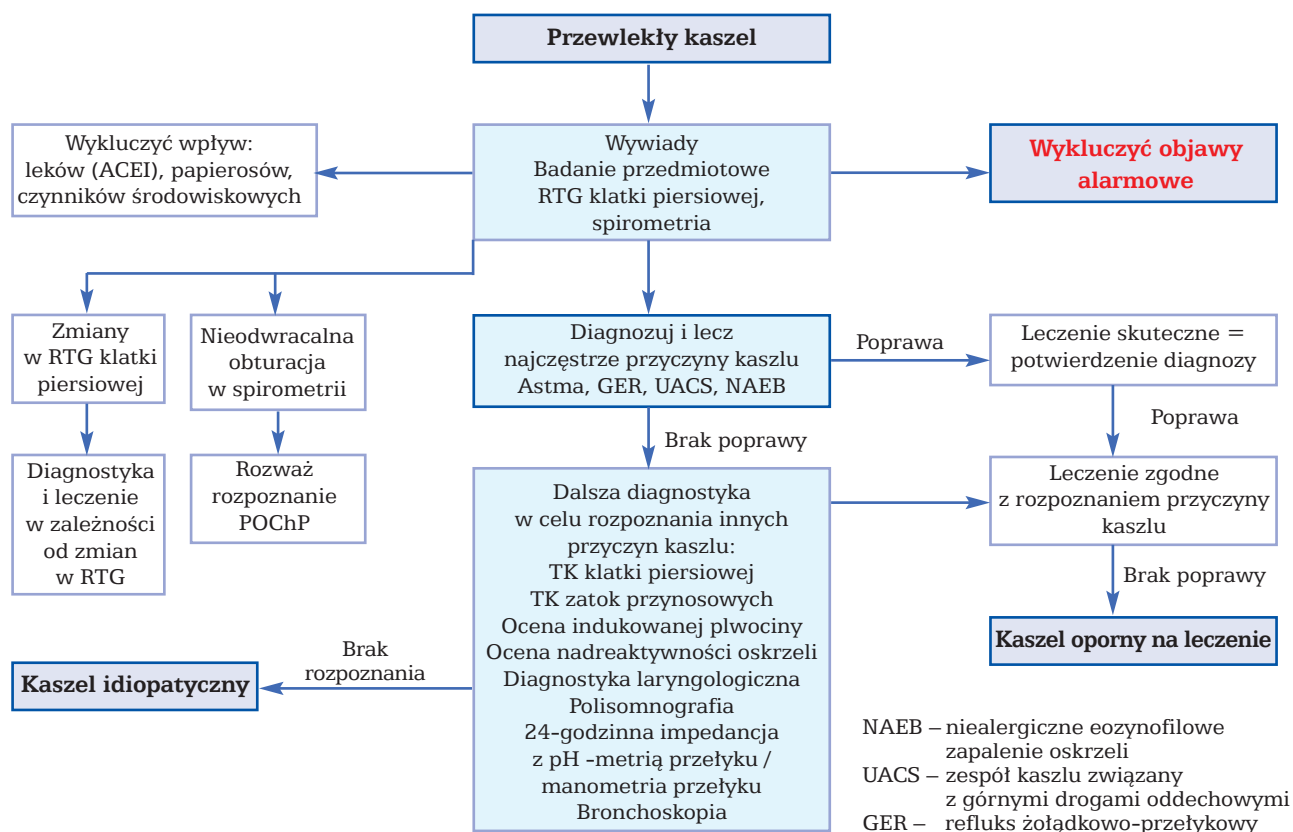
W literaturze pojawiły się różne określenia dotyczące PK, który nie ustępuje mimo leczenia: PK oporny na leczenie (ang. *refractory chronic cough*, RCC), kaszel przewlekły trudny do leczenia (ang. *difficult-to-treat chronic cough*) lub kaszel o nieznannej etiologii (ang. *unexplained chronic cough*, UCC), czy inaczej określane jako kaszel idiopatyczny (ang. *idiopathic chronic cough*, ICC).

KONSULTACJE LARYNGOLOGICZNE w PK

1. Kaszel związany z chorobami górnych dróg oddechowych

Wśród najczęstszych przyczyn przewlekłego kaszlu u osób, które nie palą papierosów, wymienia się zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi (ang. *upper airway cough syndrome*, UACS), który w zależności od źródeł dotyczy około 20–67% chorych na PK (Perotin i in. 2018, Pratter, 2006), co powoduje, że lekarz laryngolog często jest pierwszym specjalistą biorącym udział w diagnostyce tej grupy chorych.

Wcześniejsza, nieużywana obecnie nazwa opisanego stanu chorobowego to zespół spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (ang. *postnasal drip syndrome*, PNDS), gdyż najczęstszym objawem w tej grupie chorych jest spływanie wydzieliny po tylnej ścianie jest objawem najczęściej zgłaszanym przez chorych. Pacjenci cierpiący na UACS/ PNDS zgłaszają uczucie pełności w tylnej części jamy nosa, często nasilone rano po przebudzeniu, kaszel, chrząkanie, konieczność odkrztuszenia wydzieliny. Pomimo że UACS jest obok astmy i refluksu krtańowo-gardłowego jedną z najczęstszych przyczyn kaszlu, wciąż nie wiadomo dokładnie, jaki jest mechanizm jego powstawania, a obecnie rozpoznanie UACS nie ogranicza się tylko do jednego objawu, należy go rozumieć jako przewlekły kaszel współwystępujący z innymi anomaliami górnych dróg oddechowych, takimi jak niedrożność nosa, bóle twarzy, zaburzenia węchu czy nieżyty nosa (Irwin i in. 2006). Istnieje kilka teorii opisujących mechanizm wywoływania kaszlu w przebiegu chorób górnych dróg oddechowych z objawem spływania wy-



Ryc. 1. Schemat diagnostyki kaszlu opracowany na podstawie zaleceń ACCP 2018 i Polskich Wytycznych dla lekarzy rodzinnych (Krenke i in. 2018)

dzieliny po tylnej ścianie gardła, z których najważniejsze mówią, że:

- wydzielina spływająca z jamy nosa drażni w wyniku mechanicznego i chemicznego pobudzenia aferentne zakończenia n. błędnego w gardle, krtani i dolnych drogach oddechowych (ang. *postnasal drip theory*) (Iwata i in. 2015, Pratter, 2006);
- nadwrażliwość receptorów w jamie nosa może skutkować uwrażliwieniem włókien nerwowych przekazujących impulsy z dolnych dróg oddechowych (ang. *extra thoracic airways hyperresponsiveness theory*) (Kanda i in. 2019);
- nadwrażliwość czuciowa gardła i krtani prowokuje do odruchu kaszlu na skutek takich bodźców, jak zmiana temperatury powietrza, mówienie, połykanie (ang. *sensory neural hypersensitivity theory*) (Yu i in. 2015);
- przyczyną jest zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych (ang. *chronic airways inflammation theory*) (Watelet, Van Zele, Brusselle 2010).

Fakt, że u pacjentów zgłaszających spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła kaszel nie

występuje często i nie stanowi głównego objawu, świadczy o tym, że samo mechaniczne drażnienie przez spływającą wydzielinę nie jest podstawowym czynnikiem mogącym wywoływać kaszel (Tatar i in. 2009). Sprawę komplikuje fakt, że istnieje kilka schorzeń górnych dróg oddechowych, które mogą wchodzić w skład zespołu UACS lub niezależnie są uznane za czynniki mogące wywoływać kaszel (Dabrowska i in. 2020, Giavina-Bianchi i in. 2016).

Badania pokazują, że zmniejszenie objawów UACS powoduje zmniejszenie nasilenia kaszlu, dlatego pierwszym krokiem jest leczenie współistniejących chorób górnych dróg oddechowych (Macedo i in. 2009, Irwin i in. 2006). Do schorzeń górnych dróg oddechowych, które najczęściej powodują UACS, należą nieżyty nosa i zmiany zapalne w zatokach.

A. Nieżyty nosa

Nieżyt nosa (*rhinitis*) jest stanem zapalnym błony śluzowej nosa objawiającym się jednym lub kilkoma z następujących objawów: upośledzenie drożności nosa, katar, świąd oraz kichanie. Istotą tej choroby jest zapalenie błony śluzowej nosa wywołane przez różnorodne czynniki: alergiczne, in-

fekcyjne, hormonalne, farmakologiczne, drażniące i zawodowe, a także inne, występujące w przebiegu chorób układowych (Bousquet i in. 2020).

Istnieje kilka zbliżonych do siebie klasyfikacji nieżytów nosa, zaproponowanych na potrzeby kliniczne w Europejskich Wytycznych nt. Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*, EPOS) (Fokkens, 2020), w dokumencie „Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę” (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*, ARIA) (Bousquet i in. 2020). W ostatnich latach na świecie obserwuje się istotne zwiększenie zapadalności na nieżyt nosa (o blisko 30%), a dotyczy to zwłaszcza alergicznego nieżytu nosa (Bousquet i in. 2012, Platts-Mills, 2015).

W diagnostyce klinicznej ważne jest ustalenie przyczyny schorzenia i próba jego leczenia na podstawie etiologii:

- nieżytów nosa: alergicznych lub niealergicznych, infekcyjnych (wirusowych lub bakteryjnych), wywołanych przez leki (szczególnie kwas acetylosalicylowy i NLPZ), zawodowych;
- niealergicznego nieżytu nosa z eozynofilią (NARES);
- nieżytów nosa wynikających z zaburzeń hormonalnych, emocjonalnych;
- zanikowego czy wreszcie idiopatycznego nieżytu nosa.

● **Alergiczny nieżyt nosa (ANN; *allergic rhinitis*, AR)**

ANN jest najczęściej spotykanym nieżytem na świecie (Bousquet i in. 2019). Istotą tego schorzenia jest reakcja nadwrażliwości typu I, zależna od przeciwciał IgE, prowadząca do eozynofilowego ANN, który może występować okresowo lub przewlekłe (przez cały rok).

Zarówno ujemne testy skórne z alergenem, jak i małe stężenie swoistych przeciwciał IgE w surowicy nie wykluczają jednoznacznie ANN, gdyż u około 10% chorych zwiększone stężenie swoistych przeciwciał IgE występuje jedynie w obrębie błony śluzowej nosa. Z tego powodu najważniejszy w diagnostyce jest wywiad dotyczący korelacji objawów klinicznych z ekspozycją na dany alergen oraz dodatni wynik donosowej próby prowokacyjnej (Pratter, 2006). ANN wywołany jest głównie przez alergeny wziewne, zdecydowanie rzadziej przez alergeny pokarmowe.

Przewlekły ANN ma wyraźny związek z astmą. Aż u 70% chorych na astmę rozpoznaje się ANN, a u 30% pacjentów z ANN występuje astma, co zdaje się potwierdzać koncepcję wspólnych dróg oddechowych, czyli współwystępowania za-

palenia zatok, nieżyty nosa i astmy (Bousquet i in. 2020). Zaobserwowano, że leczenie nieżyty nosa poprawia skuteczność leczenia astmy, zmniejsza częstość jej zaostrzeń i ciężkość przebiegu, tym samym ma wpływ na kaszel, dlatego w przypadku zapalenia alergicznego metoda z wyboru jest stosowanie GKS do nosa i dooskrzelowo (Klimek i in. 2019). Kanda i współpracownicy (2019) podkreślają, że obok zapalenia eozynofilowego w ANN ważną rolę odgrywa zapalenie neurogenne, wyzwalane przez liczne komórki zapalne, czym można tłumaczyć nie w pełni zadowalające efekty leczenia za pomocą GSK.

● **Przewlekły niealergiczny nieżyt nosa (NNN, *non-allergic rhinitis*, NAR)**

W przewlekłym niealergicznym nieżycie nosa wyróżnia się nieżyt naczynioruchowy oraz niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią. Zapalenie, będące istotą nieżyty nosa, jest czynnikiem usposabiającym do utrzymywania się nieprawidłowej reakcji kaszlu na poziomie obwodowym i ośrodkowym (Diver, Russell, Brightling 2019).

W nieżycie naczynioruchowym (ang. *vasomotor rhinitis*, VR) obserwuje się obfitą wydzielinę śluzową, której nadprodukcja wynika z nadmiernej reakcji na różne nieswoiste bodźce fizyczne, takie jak zmiana temperatury czy wilgotności otoczenia lub bodźce chemiczne, np. jedzenie czy alkohol (Pratter, 2006). Drażnienie błony śluzowej jamy nosa może wywołać odruchy obronne ze strony dolnego odcinka dróg oddechowych, m.in. kaszel. Nie ma jednego specyficznego czynnika wyzwalającego zapalenie niealergiczne, jest to kilka mediatorów zapalnych, stąd leczenie często jest nie w pełni zadowalające i wymaga przewlekłego stosowania miejscowych leków przeciwzapalnych (Kanda i in. 2019).

Niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (ang. *nonallergic rhinitis with eosinophilia*, NARES) charakteryzuje się występowaniem eozynofilii w błonie śluzowej nosa przy braku potwierdzonych dowodów na zapalenie alergiczne (ujemne testy skórne). Rozpoznanie zwykle stawia się po wykluczeniu innych przyczyn zapalenia, gdyż objawy kliniczne NARES są identyczne z objawami każdego innego nieżyty nosa (Pratter, 2006). Istotną jest w tej odpowiedzi rola układu parasympatycznego – układu autonomicznego, który reguluje czynność naczynioruchową i wydzielniczą w jamach nosa. W literaturze przedmiotu pojawiły się badania sugerujące duży wpływ autonomicznego układu nerwowego i rolę histaminy modulującej odpowiedź poprzez receptor H3 odpowiedzialny za bóle twarzy, głowy i uczucie rozpierania (Yao, Wilson, Ball 2018).

B. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest heterogenną grupą chorób błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, których istotą jest zapalenie. W wyniku procesu zapalnego dochodzi do dysfunkcji i przebudowy błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. W 2005 roku zespół ekspertów składający się z otorynolaryngologów, chirurgów głowy i szyi, alergologów oraz lekarzy pierwszego kontaktu podjął próbę usystematyzowania i ujednoczenia wiedzy z zakresu zapalenia zatok przynosowych. Wyniki ich pracy zostały opublikowane i są znane jako konsensus EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) – Europejskie Wytyczne nt. Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa. Dokument ten był aktualizowany i publikowany jako EPOS 2007 i EPOS 2012 – ostaną wersją EPOS 2020.

W nowej, zaktualizowanej wersji EPOS z 2020 roku klasyfikację PZZP oparto na pojęciach fenotypu i endotypu, wyróżniając zapalenie pierwotne i wtórne, a każde z nich dodatkowo podzielono na ograniczone (ang. *localized*) i uogólnione (ang. *diffuse*), zgodnie z odpowiadającymi im anatomicznymi lokalizacjami zmian zapalnych. Ze względu na dominujący endotyp zapalenia pierwotne zostały podzielone na te, w których dominuje typ 2 zapalenia i te, w których nie ma wykładników zapalenia typu 2 (typ nie-2), co ma też swoje wykładniki w klinicznych objawach choroby (Fokkens, 2020).

Nie ma pewnych danych na temat znaczenia swoistych cząsteczek, które mogłyby odgrywać kluczową rolę w patofizjologii kaszlu związanego z PZZP. Z danych z literatury wynika, że istnieje bezsprzeczna korelacja między przewlekłym kaszlem i astmą a stopniem nasilenia zapalenia zatok (French i in. 2015, Iyer, Lim 2013) oraz że stopień zmian zapalnych w zatokach przynosowych koreluje z ciężkością astmy (Rosati, Peters 2016, Brussino, Solidoro, Rolla 2017, Sahay i in. 2016).

W zmienionej zapalnie błonie śluzowej dróg oddechowych na różnych poziomach następuje nieprawidłowa aktywacja mechanizmów odruchowych (Plevkova, Song 2013), dochodzi do otwarcia kanałów jonowych z grupy m.in. TRPV1, pełniących ważną funkcję w wywoływaniu odruchów obronnych dróg oddechowych, odpowiedzialnych za kichanie i kaszel (Eisenhut, Wallace 2011). Tworzenie strategii służących transformacji systemu opieki zdrowotnej na rzecz opieki zintegrowanej jest podstawą do stworzenia zasad zintegrowanej, systema-

tycznej opieki nad pacjentami, u których jednocześnie występuje nieżyt nosa i astma (Bousquet i in. 2020).

2. Kaszel związany z refluksem żołądkowo-przełykowym i refluksem krtaniowo-gardłowym

A. Refluks żołądkowo-przełykowy

Współwystępowanie refluksu żołądkowo-przełykowego i kaszlu, określane jako zespół refluksowo-kaszlowy (ang. *reflux cough syndrome*), jest szeroko opisywane w literaturze, w większości uważane obok kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych (ang. *upper airway cough syndrome*, UACS) i astmy za jedną z częstszych przyczyn odpowiedzialnych za występowanie PK (Kahrilas i in. 2016, Chang i in. 2011).

Refluks żołądkowo-przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux*, GER) polega na nadmiernym cofaniu się treści żołądkowej do przełyku, gardła i krtani, co wywołuje dolegliwości i zmiany strukturalne w błonie śluzowej przełyku, czyli chorobę refluksową przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD). Warunkiem powstania refluksu jest przede wszystkim zmniejszenie napięcia dolnego zwieracza przełyku. Typowymi objawami refluksu są: uczucie zgagi, pieczenie za mostkiem i odbijanie, za atypowe zaś objawy uznaje się ból za mostkiem i refluksowe zespoły: kaszlowy, krtaniowy, astmatyczny oraz zespół nadżerek zębowych. Sugeruje się, że GER może mieć też związek z zapaleniem gardła, zapaleniem zatok przynosowych, włóknieniem płuc i nawracającym zapaleniem ucha środkowego (Trojanowska, Bieńkiewicz, Kowalski 2015).

Refluks żołądkowo-przełykowy wywołuje kaszel u 30–48% osób cierpiących z powodu przewlekłego kaszlu, ale dokładna patofizjologia kaszlu w tej jednostce chorobowej nie jest do końca poznana (Houghton, Smith 2017, Gibson i in. 2016, Palombini i in. 1999, French 1998).

Istnieją różne hipotezy wywoływania kaszlu przez GER. Pierwsza z nich zakłada, że cofająca się treść żołądkowa drażni zakończenia n. błędnego w błonie śluzowej przełyku, co wywołuje odruch kaszlowy. W badaniach przeprowadzonych w grupie 7 pacjentów z astmą kwaśną treść wywoływała podrażnienie dolnego odcinka przełyku, a w następstwie kaszel, co może być argumentem na rzecz pierwszej hipotezy (Wu i in. 2002). Według innej teorii u części chorych skutkiem refluksu może być mikroaspiracja treści żo-

łądkowej do krtani i dolnych dróg oddechowych, co bezpośrednio prowadzi do podrażnienia receptorów kaszlowych błony śluzowej drzewa oskrzelowego (Kahrilas i in. 2016).

Uważa się, że GER może nie tylko wywoływać kaszel, ale również uwrażliwiać włókna nerwowe odpowiedzialne za wywoływanie kaszlu na poziomie OUN (Houghton, Smith 2017, Grabowski i in. 2011, Smith i in. 2010).

Zbieżność aferentnej drogi unerwienia z oskrzeli i przełyku sugeruje występowanie i modulację odruchu przełykowo-oskrzelowego, co wykazali w swojej pracy Smith i współpracownicy (2010), udowadniając związek refluksu z kaszlem aż u 70% badanych, niezależnie od jego rodzaju (kwaśny/niekwaśny).

Grabowski i współpracownicy (2011) podkreślają, że wzajemna zależność refluksu i kaszlu ma charakter błędnego koła – refluks wpływa na receptory kaszlowe, powodując kaszel, który z kolei, wtórnie, może wyzwać refluks, co może też tłumaczyć, dlaczego leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP) nie doprowadza u większości chorych do redukcji kaszlu. Brak odpowiedzi na terapię IPP wynika z faktu, że leki zubożniają treść żołądkową, ale nie znoszą refluksu, a wiadomo, że refluks niekwaśny też może wywoływać kaszel.

W rozpoznawaniu kaszlu związanego z GER za najbardziej czułą metodę diagnostyczną uważano do niedawna 24-godzinny wielokanałowy impedancję przełyku połączoną z pH-metrią (ang. *pH-multichannel intraluminal impedance*, pH-MII). Pozwala ona na rozpoznanie refluksu kwaśnego i niekwaśnego, zarówno płynnego, jak i gazowego, oraz na ustalenie, czy napady kaszlu mają czasowy związek z refluksem (Iyer, Lim 2013). Obecnie nie zaleca się wykonywania samej pH-metrii przełyku.

Obecnie jako najbardziej czułą metodę diagnostyczną zaleca się manometrię przełykową wysokiej rozdzielczości, którą proponuje się w przypadku niepowodzenia leczenia empirycznego jako badanie pozwalające ocenić ruchomość przełyku i zaburzenia jego perystaltyki, najczęściej przed planowanym leczeniem operacyjnym refluksu (Morice i in. 2019).

Terapia kaszlu związanego z refluksem obejmuje **modyfikację stylu życia**, farmakoterapię (w pierwszej kolejności IPP, mniej znamienna jest rola H2-blokerów, leków prokinetycznych czy baklofenu) i leczenie operacyjne. Zalecenia co do leczenia kaszlu związanego z refluksem nie są jednak jednoznaczne. Początkowo stosowano terapię inhibitorami pompy protonowej (IPP) w dużej dawce, nawet do 8 tygodni.

Według wytycznych American College of Chest Physician (ACCP) sama terapia IPP nie jest wystarczająca w łagodzeniu kaszlu w przebiegu GER. Podkreśla się konieczność unikania sytuacji i czynników, które mogłyby nasilać relaksację zwieracza dolnego przełyku.

W leczeniu kaszlu związanego z GER rekomenduje się terapię łączącą dietę przeciwreflukсовą oraz zmianę stylu żywienia nastawioną na redukcję masy ciała z terapią empiryczną IPP przez 4–6 tygodni (Irwin i in. 2018).

Podobne rekomendacje przedstawili Kahrilas i współpracownicy (2016) z wyraźnym naciskiem na zmianę stylu życia i leczenie farmakologiczne tylko w przypadkach typowych objawów klinicznych, jak zgaga i pieczenie za mostkiem.

Zalecenia ERS dotyczące kaszlu z 2020 roku potwierdzają zasadność stosowania IPP tylko u tych chorych z przewlekłym kaszlem, u których występują typowe kliniczne objawy refluksu, takie jak zgaga, odbijanie, cofanie się pokarmu. Nie rekomenduje się podawania IPP, jeśli u chorego nie stwierdza się refluksu kwaśnego (Gibson i in. 2016). Ponieważ refluks kwaśny wtórnie może doprowadzić do paroksyzmu przełyku i zaburzeń jego motoryki, lekami z wyboru mogą się okazać prokinetyki, a IPP nie będą skuteczne.

Leczenie kaszlu związanego z GER może niekiedy wymagać polipragmazji. Należy wtedy mieć na uwadze możliwe działania niepożądane leków, a także pamiętać o licznych interakcjach w przypadku leków metabolizowanych przez cytochrom P450. Niestety, wciąż brakuje wiarygodnych badań, które potwierdzałyby skuteczność terapii u pacjentów z podejrzeniem PK związanego z GER. W sytuacjach nasilonego refluksu do rozważenia pozostaje leczenie chirurgiczne z wykonaniem fundoplikacji (Richter i in. 2018).

B. Refluks krtaniowo-gardłowy

Refluks krtaniowo-gardłowy (ang. *laryngopharyngeal reflux*, LPR) jest klinicznym wariantem refluksu żołądkowo-przełykowego. Schorzenie to jest rozpoznawane, kiedy treść żołądka cofa się do wysokości krtani i gardła, powodując zmiany zapalne i uszkodzenia w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych. Sprzyjają temu warunki anatomiczne sąsiedztwa przełyku i krtaniowej części gardła.

Wśród epizodów, podobnie jak w GER, także wyróżniamy refluks kwaśny ($\text{pH} \leq 4$), słabo kwaśny ($\text{pH} 4\text{--}7$) oraz niekwaśny ($\text{pH} > 7$). W przypadku refluksu niekwaśnego zapalenie mogą podtrzymywać kwasy żółciowe (Campagnolo i in. 2014). Aktywność proteolityczna pepsyny wraz z bakteriami i kwasami żółciowymi powo-

duje uszkodzenie i zmiany zapalne błony śluzowej przez uwalnianie do krwiobiegu nieswoistych mediatorów stanu zapalnego (Salihefendic, Zildzic, Cabric 2017, Weitzendorfer i in. 2017). Pepsyna może być przez dłuższy czas obecna w gardle w postaci nieaktywnej i przy sprzyjających warunkach dietetycznych i zmianach pH może się aktywować, powodując zapalenie błony śluzowej krtani i oskrzeli, a następnie wywoływać kaszel. Samo wykrycie pepsyny w błonie śluzowej/ślinie nie stanowi o rozpoznaniu LPR, gdyż może ona tam występować również fizjologicznie. Dopiero wykazanie pepsyny w ślinie w połączeniu z objawami klinicznymi, takimi jak kaszel i charakterystyczne zmiany w krtani, może przemawiać za jego rozpoznaniem. Do tej pory nie ustalono, jakie stężenie pepsyny jest istotne przy rozpoznawaniu choroby (Klimara i in. 2020).

Trwają poszukiwania innych swoistych biomarkerów służących rozpoznaniu LPR, wśród których wymienia się anhydrazę węglanową, kaderynę i mucynę (Campagnolo i in. 2014). Ważnym, ale jeszcze nie do końca zbadanym ogniwem w patofizjologii LPR jest dysfunkcja autonomicznej części n. błędnego skorelowana ze stresem. Z tego powodu w rekomendacjach dotyczących leczenia LPR, podobnie jak w przypadku GER, znalazły się wytyczne odnoszące się do zmiany stylu życia, przede wszystkim redukcji stresu, obok modyfikacji diety i terapii farmakologicznej (Lechien, Nandhan Sampath Kumar, Chiesa-Estomba 2020).

Refluks krtaniowo-gardłowy jest jednostką chorobową o bogatej symptomatologii. Oprócz kaszlu u chorych występują inne objawy kliniczne ze strony krtani, głównie dysfonia i chryпка. Obserwuje się również wzmożoną odpowiedź ruchową krtani na bodźce nieswoiste, objawiającą się nadreaktywnością krtani, uczuciem przeszkody w gardle, szyi, uczuciem zalegania ciała obcego, drapaniem, swędzeniem w okolicy gardła, chrypką, zanikami głosu, po objawy ucisku w gardle oraz duszności, pieczenia i palenia (Campagnolo i in. 2014). Częstymi objawami są też: chrząkanie i sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła. Allotussia (wyzwalanie kaszlu przez bodźce nieswoiste) jest charakterystyczna dla chorych na LPR z towarzyszącym przewlekłym kaszlem (Vertigan i in. 2018). Pojawiają się głosy, że rozpoznanie LPR jest zbyt łatwo stawiane, podczas gdy powinno być diagnozą z wykluczenia (Carroll 2019).

U chorych na LPR w badaniu krtani obserwuje się cechy hiperfunkcji, nadmierne napięcie fałdów głosowych (ang. *muscle tension dysfo-*

nia, MTD), odruch zamykania szpary głośni, zaburzenia ruchomości fałdów głosowych oraz paradoksalne ruchy fałdów głosowych (ang. *paradoxical vocal fold movement*, PVFM) (Salihefendic, Zildzic, Cabric 2017, Carroll 2019, Spyridoulas i in. 2015). Zaburzenia funkcji krtani coraz częściej rozpoznaje się jako składowy element zespołu przewlekłego kaszlu związanego z LPR (Gibson i in. 2014, Vertigan i in. 2017).

Belafsky, Postma i Koufman (2001a, 2001b) oraz Belafsky i współpracownicy (2008) wprowadzili do oceny LPR dwie użyteczne ankiety. Są to:

- skala oceniająca nasilenie objawów refluksu (ang. *reflux symptom index*, RSI), czyli wypełniana przez pacjenta ankieta pozwalająca na wstępne rozpoznanie LPR, gdy suma uzyskanych przez niego punktów wynosi ≥ 12 (**tab. II**). Każdy z 9 objawów oceniany jest w skali od 0 (brak objawu) do 5 (silne dolegliwości). Przy silnych dolegliwościach można uzyskać maksymalnie 45 punktów;
- skala oceny morfologii zmian zapalnych wtórnych do LPR (ang. *reflux finding score*, RFS) w badaniu fiberoskopowym krtani.

Stwierdzone objawy można ocenić na maksymalnie 26 punktów, a rozpoznanie LPR stawia się w przypadku uzyskania co najmniej 13 punktów (**tab. III**). Im wyższa liczba punktów, tym wyższy stopień zaawansowania zmian.

3. Kaszel a zespół obturacyjnych bezdechów podczas snu

Zespół obturacyjnych bezdechów podczas snu (OBPS; *obstructive sleep apnea*, OSA) to choroba spowodowana powtarzającymi się w czasie snu epizodami zatrzymania oddychania (bezdechów) lub jego sptyczenia (hipowentylacji) wynikającymi z zapadania się tanek miękkich gardła i języka. Ocena stopnia ciężkości tego schorzenia polega na określeniu liczby bezdechów i epizodów hipowentylacji na godzinę snu, czyli indeksu AHI (ang. *apnoea-hypopnea index*) w badaniu polisomnograficznym, które jest uważane za „złoty standard” w diagnostyce OBPS (Rundo, Downey 2019). Ze względów praktycznych w ocenie prawdopodobieństwa występowania zespołu bezdechów podczas snu mogą być użyteczne ankiety, takie jak: skala senności Epworth, kwestionariusz berliński czy kwestionariusz STOP-Bang.

W literaturze podkreśla się związek przewlekłego kaszlu z OBPS (Sundar, Daly 2014, Chan, Ing, Birring 2015, Mosley i in. 2016). Sundar i Daly rozpoznali OBPS u 44% chorych cierpiących na przewlekły kaszel, natomiast w gru-

Tabela II. Skala oceny nasilenia objawów refluksu (RSI)

Które z objawów wystąpiły u Pani/Pana w ciągu ostatniego miesiąca? Zaznacz po prawej stronie tabeli odpowiednią kratkę, aby określić, w jakim nasileniu występowały te objawy.	0 – brak objawu 5 – silne dolegliwości					
	0	1	2	3	4	5
1 Chrypka lub inne problemy z głosem	0	1	2	3	4	5
2 Chrząkanie	0	1	2	3	4	5
3 Uczucie nadmiaru śluzu lub spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła	0	1	2	3	4	5
4 Trudności z połykaniem pokarmów, płynów lub tabletek	0	1	2	3	4	5
5 Kaszel po jedzeniu lub po położeniu się	0	1	2	3	4	5
6 Problemy z oddychaniem lub duszność	0	1	2	3	4	5
7 Kaszel (dokuczliwy, irytujący)	0	1	2	3	4	5
8 Uczucie przeszkody w gardle, czucie „ściśniętego gardła”	0	1	2	3	4	5
9 Zgaga, ból w klatce piersiowej, niestrawność, uczucie kwasu w gardle	0	1	2	3	4	5

pie pacjentów z rozpoznaniem OBPS kaszel zgłaszało 33–39% chorych (Chan, Ing, Birring 2015). Kaszel u pacjentów z OBPS charakteryzuje się napadami nocnymi, często z zaburzeniami rytmu serca i uczuciem pieczenia za mostkiem (Perotin i in. 2018), dlatego triada objawów: suchy, przewlekły kaszel, chrapanie i objawy refluksu, może wskazywać na zależność kaszlu od OBPS (Chan, Ing, Birring 2015, Sundar i in. 2010).

Podczas chrapania dochodzi do wibracji wiotkich tkanek gardła środkowego (w tym głównie języczka i okolic łuków podniebiennych), co powoduje mechaniczny uraz komórek nabłonka, stan zapalny i obrzęk tych struktur. Obrzęk tkanek i zapadanie się języka w czasie snu powoduje zwężenie dróg oddechowych (w obrębie gardła) i wytworzenie podciśnienia podczas próby nabrania powietrza. Sytuacja ta sprzyja zmniejszeniu napięcia zwieracza górnego przełyku, usposabiając wtórnie do LPR, który może nasilać miejscowe zapalenie w tkankach gardła i krtani. Uważa się, że kaszel związany z OBPS może wynikać ze zmian zapalnych w gardle i współistnienia refluksu krtaniowo-gardłowego. Zwiększona wrażliwość odruchu kaszlowego u tych pacjentów może również wynikać z zapalenia w drogach oddechowych związanego z otyłością.

Można powiedzieć, że OBPS powoduje kaszel, gdyż często współistnieje ze schorzeniami górnych dróg oddechowych, w tym z zapaleniem gardła, natomiast zmiany patofizjologiczne napięcia zwieraczy prowadzą do refluksu, zwłaszcza krtaniowo-gardłowego. Ponadto bezdech obserwujemy podczas snu skutkują zaburzeniami wymiany gazowej w płucach. Istnieje hipoteza, według której hipoksemia podtrzymuje zapalenie w dolnych drogach oddechowych na poziomie gardła

Tabela III. Skala oceny morfologii zmian zapalnych (RFS)

Zmiany stwierdzone w krtani	Stopień zaawansowania zmian
Obrzęk podgłośniaowy	0 – brak 2 – występuje
Spłycenie przedsionka krtani	0 – brak 2 – częściowe 4 – całkowite
Rumień/przekrwienie	0 – brak 2 – fałdy nalewkowo-nagłośniaowe 4 – rozlany
Obrzęk fałdów głosowych	0 – brak 1 – łagodny 2 – umiarkowany 3 – ciężki 4 – zmiany polipowate
Rozlany obrzęk krtani	0 – brak 1 – łagodny 2 – umiarkowany 3 – ciężki 4 – zwężający
Przerost spoidła tylnego	0 – brak 1 – łagodny 2 – umiarkowany 3 – ciężki 4 – zwężający
Ziarninowanie w krtani	0 – brak 2 – występuje
Pogrubienie błony śluzowej krtani	0 – brak 2 – występuje
Suma punktów:	-- / 26

środkowego, języczka i okolicy nagłośniowej. Zwiększenie wrażliwości odruchu kaszlowego stwierdza się zwłaszcza u kobiet, w stosunku 2/3 w odniesieniu do mężczyzn, głównie otyłych i z OBPS (Guglielminotti i in. 2007, Chan, Ing, Birring 2015).

OBPS przyczynia się do utrzymywania się kaszlu ze względu na wspomniane już współwystępowanie schorzeń górnych dróg oddechowych, np. zapalenie gardła i GER, zwłaszcza LPR, kaszel zaś u pacjentów z OBPS rozwija się jako jedna z dolegliwości towarzyszących temu schorzeniu. Jest on oporny na leczenie i zwykle ma cięższy przebieg niż w przypadku innych chorób współwystępujących z przewlekłym kaszlem (Gouveia i in. 2019).

Obserwowano istotne zmniejszenie subiektywnych dolegliwości kaszlowych po leczeniu stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP), co jest kolejnym argumentem za związkiem kaszlu z OBPS.

Terapia CPAP tworzy pewnego rodzaju rusztowanie dla górnych dróg oddechowych, zapobiega zapadaniu się tkanek miękkich gardła oraz powstawaniu LPR, zmniejsza zapalenie, redukuje stres wynikający z hipoksemii i wydaje się obiecującą metodą terapeutyczną, wymaga jednak dalszych badań w związku z leczeniem PK (Sundar, Daly 2014, Good i in. 2018).

LECZENIE PK

1. Leczenie farmakologiczne

Pomimo nieustających prób opracowania skutecznych metod leczenia przewlekłego kaszlu oczekiwania pacjentów i lekarzy wciąż pozostają niezaspokojone, a proponowane terapie farmakologiczne mają swoje ograniczenia z powodu niewystarczającej skuteczności stosowanych leków i ich niepożądanych działań.

Rynek medyczny proponuje szeroką gamę leków OTC (ang. *over the counter*) „na kaszel”. Są one przeznaczone głównie dla osób cierpiących na infekcje górnych dróg oddechowych, którym często przejściowo (przez 2–3 tygodnie) towarzyszy dokuczliwy kaszel, wymagający leczenia objawowego. Nie wszystkie leki OTC mają dobrze udokumentowaną skuteczność w łagodzeniu kaszlu i nie wszystkie z nich są bezpieczne, dlatego nie powinno się ich używać często.

Leczenie kaszlu przewlekłego u dorosłych z powinno się opierać na leczeniu przyczynowym, o ile przyczynę udaje się ustalić, a nie objawowym. Prawdziwym wyzwaniem terapeutycznym pozostaje wciąż leczenie PK o nieustalanej przyczynie lub kaszlu opornego na leczenie.

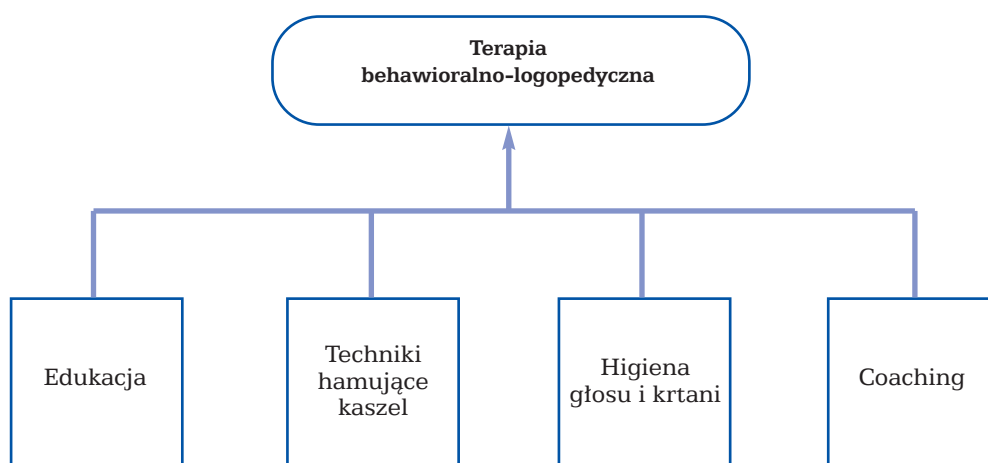
W ciągu ostatnich 20 lat przeprowadzono i opublikowano wyniki wielu randomizowanych badań dotyczących nowych farmakologicznych i nefarmakologicznych sposobów leczenia chorych z przewlekłym kaszlem, niepoddającym się leczeniu (Ryan, Vertigan, Birring 2018, Grabczak i in. 2020). Prowadzi się też badania nad nowymi lekami ukierunkowanymi na wybrane kanały jonowe, biorące udział w aktywacji neuronów i powstawaniu kaszlu. Należy jednak podkreślić, że jak dotychczas wszystkie mają ograniczoną skuteczność.

Wynika to z bardzo złożonych i różnorodnych mechanizmów, które wywołują aktywację włókien nerwowych i kaszel, tworzących różne fenotypy lub endotypy kaszlu (Belvisi i in. 2016, Song, Chung 2020).

Obecnie w leczeniu kaszlu opornego na leczenie wykorzystuje się zarówno leczenie nefarmakologiczne, jak i różne leki działające na układ nerwowy ośrodkowo i obwodowo. W leczeniu ukierunkowanym na receptory w OUN wyróżnia się opiaty, leki nieopiodowe i neuromodulatory; aktualne wytyczne do terapii kaszlu niepoddającego się leczeniu wskazują na opiaty, gabapentynę i pregabalinę (Morice i in. 2020). Podejmowane są też próby leczenia ukierunkowanego na wybrane receptory obwodowe (kanały jonowe), biorące udział w wywoływaniu kaszlu. Największą korzyścią takiego leczenia może być brak niepożądanych objawów ze strony OUN, przede wszystkim senności i ogólnego rozbicia, a możliwość podania leków bezpośrednio do dróg oddechowych prawdopodobnie pozwoliłaby na ograniczanie innych niepożądanych objawów ogólnych. Obecnie kilka grup leków działających na różne kanały jonowe w zakończeniach nerwowych dróg oddechowych jest w trakcie badań klinicznych. Najbardziej zaawansowane w ocenie (badania III fazy) są antagoniści receptora P2X3.

2. Leczenie nefarmakologiczne

Oprócz badań nad nowymi terapiami farmakologicznymi pojawiły się dane na temat wykorzystania nefarmakologicznych metod postępowania w przewlekłym kaszlu. Za leczenie nefarmakologiczne uważa się postępowanie, którego celem jest redukcja objawów choroby bez stosowania preparatów farmakologicznych. Do metod takich należy informowanie pacjenta o konieczności ograniczenia czynników drażniących, zwłaszcza papierosów, w tym aerozolowych form e-papierosów, oraz unikanie czynników środowiskowych i zawodowych, jeśli wiadomo, że wywołują lub nasilają kaszel. Praktykuje się



Ryc. 2. Elementy terapii niefarmakologicznej

w coraz szerszym zakresie różne formy terapii niefarmakologicznych, wykorzystując sposoby nie tylko skupiające się na edukacji pacjenta, lecz także na zabiegach manualnych i ćwiczeniach mięśni krtani i gardła.

Nowe kierunki terapii stały się ważnym elementem postępowania leczniczego, które włącza się do protokołu leczenia, zwłaszcza jeśli inne strategie okazały się nieskuteczne. Dodatkowo ich wartość zwiększa fakt, iż nie wykazują działań niepożądanych, występujących niekiedy podczas leczenia farmakologicznego (Gibson, 2019, Gibson, Vertigan 2015). Pierwsze dane dotyczące wykorzystania „naturalnych sposobów” w leczeniu kaszlu pojawiły się już w latach 80. XX wieku. W dostępnej literaturze spotkać można różne angielskojęzyczne nazwy dla niefarmakologicznych sposobów leczenia kaszlu, np. *speech pathology management lub cough suppression therapy, non-pharmacological interventions for cough, speech and language therapy for management of chronic cough*. W polskiej literaturze funkcjonuje określenie „terapia mowy” (Krakowiak i in. 2017, Dabrowska i in. 2018, Krenke i in. 2018), co może być mylącą nazwą.

Pomimo różnic w nazewnictwie poszczególnych technik założenia metod niefarmakologicznych terapii przewlekłego kaszlu są ze sobą spójne i wypływają z tych samych przesłanek, bazujących na fizjologii organizmu. Elementami wykorzystywanymi w leczeniu są: edukacja doty-

cząca patomechanizmu i konsekwencji kaszlu, nauka technik hamowania kaszlu, nauka prawidłowego używania głosu, nawyków dotyczących zdrowego stylu życia, w tym właściwego nawadniania organizmu, oraz coaching, czyli pomoc w realizacji ustalonego celu i motywowanie chorego (ryc. 2) (Song, Chung 2020).

PODSUMOWANIE

Problem leczenia PK jest interdyscyplinarnym zagadnieniem klinicznym. Warto stworzyć zintegrowaną platformę wymiany wiedzy o PK w ośrodkach zajmujących się przewlekłym kaszlem, aby wspólnie opracowywać cele, badać i wprowadzać do powszechnej praktyki klinicznej sprawdzone metody leczenia.

Procedurę terapii niefarmakologicznej po jej uzgodnieniu można opracować w formie filmu szkoleniowego, co byłoby wartością dodaną w dobie pandemii COVID 2019 jako odpowiedź na nowe potrzeby e-learningowych konsultacji i terapii.

Po rozważeniu różnych aspektów diagnostyki i terapii pacjentów cierpiących na przewlekły kaszel proponuje się wprowadzenie określenia dla niefarmakologicznego leczenia przewlekłego kaszlu: terapia behawioralno-logopedyczna, które nie tylko pozostaje w prostej opozycji do określenia: terapia farmakologiczna, lecz także doprecyzowuje merytoryczną zawartość tego sposobu postępowania terapeutycznego. ●

- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. (2001a) Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 111, 979-981.
- Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. (2001b). The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 111, 1313-1317.
- Belafsky P.C., Rees C.J., Rodriguez K., Pryor J.S., Katz P.O. (2008) Esophagopharyngeal reflux. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138, 57-61.
- Belvisi M.G., Birrell M.A., Khalid S., Wortley M.A., Dockry R., Coote J., Holt K., Dubuis E., Kelsall A., Maher S.A., Bonvini S., Woodcock A., Smith J.A. (2016) Neurophenotypes in Airway Diseases. Insights from Translational Cough Studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193, 1364-1372.
- Bousquet J. i in. (2012) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 1049-1062.
- Bousquet J. i in. (2020) Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 145, 70-80 e3.
- Bousquet J. i in. (2019) Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: A model for multimorbid chronic diseases. *Clin. Transl. Allergy* 9, 44.
- Brussino L., Solidoro P., Rolla G. (2017) Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities? *J. Asthma Allergy* 10, 303-305.
- Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assuncao A.R. (2014) Laryngopharyngeal reflux: Diagnosis, treatment, and latest research. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 18, 184-191.
- Carroll T.L. (2019) Reflux and the Voice: Getting Smarter About Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 52, 723-733.
- Chan K., Ing A., Birring S.S. (2015) Cough in obstructive sleep apnoea. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 35, 129-131.
- Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J., Connor F.L., Garske L.A. (2011) Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004823.
- Chen M., Hou C., Chen T., Lin Z., Wang X., Zeng Y. (2018) Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers. *Acta Otolaryngol.* 138, 659-663.
- Dąbrowska M., Arcimowicz M., Grabczak E.M., Truba O., Rybka A., Bialek-Gosk K., Klimowicz K., Jamroz B., Niemczyk K., Krenke R. (2020) Chronic cough related to the upper airway cough syndrome: one entity but not always the same. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 277, 2753-2759.
- Dąbrowska M., Grabczak E.M., Rojek D., Lobacz A., Klimowicz K., Truba O., Rybka A., Krzeski A., Krenke R. (2018) Speech therapy in the management of difficult-to-treat chronic cough – preliminary results. *Adv. Respir. Med.* 86(6), 268-274.
- Diver S., Russell R.J., Brightling C.E. (2019) Cough and eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 1740-1747.
- Eisenhut M., Wallace H. (2011) Ion channels in inflammation. *Pflugers Arch.* 461, 401-421.
- Fokkens W.J. (2020) EPOS2020: a major step forward. *Rhinology* 58, 1.
- French C.L.I. (1998) Impact of cronic cough on quality of life. *Intern. Med.* 158, 1657-1661.
- French C.T. i in. (2015) Assessment of Intervention Fidelity and Recommendations for Researchers Conducting Studies on the Diagnosis and Treatment of Chronic Cough in the Adult: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 148, 32-54.
- Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P., Kalil J., Agondi R.C. (2016) United airway disease: Current perspectives. *J. Asthma Allergy* 9, 93-100.
- Gibson P., Wang G., Mcgarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S., Panel C.E.C. (2016) Treatment of Unexplained Chronic Cough: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 149, 27-44.
- Gibson P.G. (2019) Management of cough. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 1724-1729.
- Gibson P.G., Simpson J.L., Ryan N.M., Vertigan A.E. (2014) Mechanisms of cough. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14, 55-61.
- Gibson P.G., Vertigan A.E. (2015) Management of chronic refractory cough. *BMJ* 351, h5590.
- Good J.T., JR., Rollins D.R., Kolakowski C.A., Stevens A.D., Denson J.L., Martin R.J. (2018) New insights in the diagnosis of chronic refractory cough. *Respir. Med.* 141, 103-110.
- Gouvei C.J., Yalamanchili A., Ghadersohi S., Price C.P.E., Bove M., Attarian H.P., Tan B.K. (2019) Are chronic cough and laryngopharyngeal reflux more common in obstructive sleep apnea patients? *Laryngoscope* 129, 1244-1249.
- Grabczak E.M., Dąbrowska M., Birring S.S., Krenke R. (2020) Looking ahead to novel therapies for chronic cough. Part 1 – peripheral sensory nerve targeted treatments. *Expert Rev. Respir. Med.* 14, 1217-1233.
- Grabowski M., Kasran A., Seys S., Pauwels A., Medrala W., Dupont L., Panaszek B., Bullens D. (2011) Pepsin and bile acids in induced sputum of chronic cough patients. *Respir. Med.* 105, 1257-1261.
- Guglielminotti J., Tesniere A., Rackelboom T., Mantz J., Vecchierini M.F., Bonay M., Marmuse J.P., Montravers P., Desmots J.M. (2007) Cough reflex sensitivity is decreased in female obese patients with obstructive sleep apnea. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 158, 83-87.
- Houghton L.A., Smith J.A. (2017) Gastro-oesophageal reflux events: just another trigger in chronic cough? *Gut* 66, 2047-2048.
- Irwin R.S. i in. (2006) Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129, 1S-23S.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W., Panel C.E.C. (2018) Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 153, 196-209.
- Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M., Panel C.E.C. (2014) Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 146, 885-889.
- Iwata T., Ito I., Niimi A., Ikegami K., Marumo S., Tanabe N., Nakaji H., Kanemitsu Y., Matsumoto H., Kamei J., Setou M., Mishima M. (2015) Mechanical Stimulation by Postnasal Drip Evokes Cough. *PLOS One*, 10, e0141823.
- Iyer V.N., Lim K.G. (2013) Chronic cough: An update. *Mayo Clin. Proc.* 88, 1115-1126.
- Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B., Field S.K., Harding S.M., Lane A.P., Lim K., Mcgarvey L., Smith J., Irwin R.S., Panel C.E.C. (2016) Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 150, 1341-1360.
- Kanda A., Kobayashi Y., Asako M., Tomoda K., Kawachi H., Iwai H. (2019) Regulation of Interaction between the Upper and Lower Airways in United Airway Disease. *Med. Sci. (Basel)* 7(2), 27.
- Klimara M.J., Johnston N., Samuels T.L., Visotcky A.M., Poetker salivary and nasal lavage pepsin with MII-pH testing. *Laryngoscope* 130, 961-966.
- Klimek L. i in. (2019) ARIA guideline 2019: Treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol. Select.* 3, 22-50.
- Krakowiak K., Dąbrowska M., Bula F., Lobacz A., Rojek D., Grabczak E.M., Krzeski A., Krenke R. (2017) Speech therapy – a non-pharmacological method to manage difficult-to-treat chronic cough. *Adv. Respir. Med.* 85, 116-120.

- Krenke R., Chorostowska-Wynimko J., Dąbrowska M., Bieńkowski P., Arcimowicz M., Grabczak E.M., Mastalerz-Migas A. (2018) Postępowanie w kaszlu u osób dorosłych – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 4, 425-452.
- Lechien J.R., Nandhan Sampath Kumar R., Chiesa-Estomba C.M. (2020) Laryngopharyngeal reflux and autonomic nerve dysfunction: What about stress? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 277, 2937-2938.
- Macedo P., Saleh H., Torrego A., Arbery J., Mackay I., Durham S.R., Chung K.F. (2009) Postnasal drip and chronic cough: An open interventional study. *Respir. Med.* 103, 1700-1705.
- Morice A.H., Mcgarvey L., Pavord I., British Thoracic Society Cough Guideline Group (2006) Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 61(Suppl. 1), i1-24.
- Morice A.H. i in. (2020) ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 55(1), 1901136.
- Morice A.H. i in. (2019) ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 55(1), 1901136.
- Mosley J.D. i in. (2016) A genome-wide association study identifies variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacogenomics J.* 16(3), 231-237.
- Palombini B.C., Villanova C.A., Araujo E., Gastal O.L., Alt D.C., Stolz D.P., Palombini C.O. (1999) A pathogenic triad in chronic cough: Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 116, 279-284.
- Perotin J.M., Launois C., Dewolf M., Dumazet A., Dury S., Lebarry F., Dormoy V., Deslee G. (2018) Managing patients with chronic cough: Challenges and solutions. *Ther. Clin. Risk Manag.* 14, 1041-1051.
- Platts-Mills T.A. (2015) The allergy epidemics: 1870-2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 3-13.
- Plevkova J., Song W.J. (2013) Chronic cough in subjects with upper airway diseases - analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac. Allergy* 3, 127-135.
- Pratter M.R. (2006) Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129, 63S-71S.
- Richter J.E., Kumar A., Lipka S., Miladinovic B., Velanovich V. (2018) Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 154, 1298-1308 e7.
- Rosati M.G., Peters A.T. (2016) Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 30, 44-47.
- Rundo J.V., Downey R., 3rd (2019) Polysomnography. *Handb. Clin. Neurol.* 160, 381-392.
- Ryan N.M., Vertigan A.E., Birring S.S. (2018) An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough. *Expert Opin. Pharmacother.* 19, 687-711.
- Sahay S., Gera K., Bhargava S.K., Shah A. (2016) Occurrence and impact of sinusitis in patients with asthma and/or allergic rhinitis. *J. Asthma* 53, 635-643.
- Salihefendic N., Zildzic M., Cabric E. (2017) Laryngopharyngeal Reflux Disease - LPRD. *Med. Arch.* 71, 215-218.
- Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R., British Thoracic Society Cough Guideline Group (2008) BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 63(Suppl. 3), iii1-iii15.
- Smith J.A., Decalmer S., Kelsall A., McGuinness K., Jones H., Galloway S., Woodcock A., Houghton L.A. (2010) Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: Potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 139, 754-762.
- Song W.J., An J., Mcgarvey L. (2020) Recent progress in the management of chronic cough. *Korean J. Intern. Med.* 35, 811-822.
- Song W.J., Chun K.F. (2020) Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. *Expert Rev. Respir. Med.* 14, 275-284.
- Spyridoulas A., Lillie S., Vyas A., Fowler S.J. (2015) Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir. Med.* 109, 963-969.
- Sundar K.M., Daly S.E. (2014) Chronic cough and OSA: An underappreciated relationship. *Lung* 192, 21-25.
- Sundar K.M., Daly S.E., Pearce M.J., Alward W.T. (2010) Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough* 6, 2.
- Tatar M., Plevkova J., Brozmanova M., Pecova R., Kollarik M. (2009) Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 22, 121-126.
- Trojanowska E., Bieńkiewicz B., Kowalski M.L. (2015) Choroba refluksowa przełyku a choroby układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia* 20, 40-45.
- Vertigan A.E., Kapela S.M., Franke I., Gibson P.G. (2017) The Effect of a Vocal Loading Test on Cough and Phonation in Patients With Chronic Cough. *J. Voice* 31, 763-772.
- Vertigan A.E., Kapela S.M., Kearney E.K., Gibson P.G. (2018) Laryngeal Dysfunction in Cough Hypersensitivity Syndrome: A Cross-Sectional Observational Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6, 2087-2095.
- Voll-Aanerud M., Eagan T.M., Plana E., Omenaas E.R., Bakke P.S., Svanes C., Siroux V., Pin I., Anto J.M., Leynaert B. (2010) Respiratory symptoms in adults are related to impaired quality of life, regardless of asthma and COPD: Results from the European community respiratory health survey. *Health Qual. Life Outcomes* 8, 107.
- Watelet J.B., Van Zele T., Brusselle G. (2010) Chronic cough in upper airway diseases. *Respir. Med.* 104, 652-657.
- Weitzendorfer M., Pfandner R., Antoniou S.A., Langsteger W., Witzel K., Emmanuel K., Koch O.O. (2017) Role of Pepsin and Oropharyngeal pH-Monitoring to Assess the Postoperative Outcome of Patients with Laryngopharyngeal Reflux: Results of a Pilot Trial. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 27, 937-943.
- Wu D.N., Yamauchi K., Kobayashi H., Tanifuji Y., Kato C., Suzuki K., Inoue H. (2002) Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 122, 505-509.
- Yao A., Wilson J.A., Ball S.L. (2018) Autonomic nervous system dysfunction and sinonasal symptoms. *Allergy Rhinol. (Providence)*, 9, 2152656718764233.
- Yu L., Xu X., Lv H., Qiu Z. (2015) Advances in upper airway cough syndrome. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 31, 223-228.