

Kaszel – diagnostyka i terapia u chorych objętych opieką paliatywną

Cough – the diagnosis and treatment in palliative care patients

Anna Zasowska-Nowak, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Częstość występowania kaszlu przewlekłego u osób objętych opieką paliatywną wynosi 10–70% wśród chorych na nowotwory oraz 60–95% wśród chorych na zaawansowane choroby układu oddechowego i układu krążenia. U chorych na nowotwory kaszel może być objawem choroby podstawowej, powikłaniem stosowanego leczenia lub objawem schorzeń współistniejących. Długotrwały, uciążliwy kaszel jest objawem wpływającym negatywnie na jakość życia pacjentów, stanowiącym dodatkowy czynnik potęgujący zmęczenie towarzyszące chorobie nowotworowej, prowadzącym do stanu wyczerpania fizycznego, zaburzeń snu, złej kontroli innych objawów (m.in. bólu i duszności) oraz pogorszenia relacji towarzyskich. Określenie przyczyn kaszlu pozwala na wdrożenie odpowiedniego postępowania, w którym istotne znaczenie ma leczenie przyczynowe (o ile jest możliwe), odstawienie leków nasilających odruch kaszlowy, optymalizacja leczenia chorób współistniejących oraz włączenie postępowania nefarmakologicznego. Zastosowanie leków przeciwkaszlowych o potwierdzonej skuteczności (lewodropropizyna, butamirat, morfina, kodeina, dihydrokodeina, dekstrometorfan, kromoglikan sodowy) należy rozważyć w przypadku braku skuteczności powyższego postępowania.

Słowa kluczowe: kaszel, medycyna paliatywna, leczenie przeciwkaszlowe, nowotwór.

Abstract

Prevalence of chronic cough in palliative care patients is estimated at about 10-70% among cancer patients and 60-95% among patients with pulmonary and cardiovascular end-stage diseases. In cancer patients cough can be a symptom of an underlying main pathology, concomitant disorders or side effects of treatment. Sustained, burdensome cough has a negative impact on quality of life, escalating fatigue and signs of general distress, leading to sleep disorders, poor control of symptoms (pain, breathlessness) and worsening of social relations. Identification of the underlying cause facilitates making a decision regarding proper therapy: causative treatment (when appropriate), withdrawal of drugs that potentiate the cough reflex, optimization of concomitant disorders' treatment or application of non-pharmacological procedures. In the case of ineffectiveness of mentioned measures, administration of drugs of proven efficacy against cough (levodropropizine, butamirate, morphine, codeine, dihydrocodeine, dextromethorphan, sodium cromoglycate) is necessary.

Key words: cough, palliative medicine, antitussive therapy, cancer.

Adres do korespondencji

dr n. med. Anna Zasowska-Nowak, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź,
e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl

DEFINICJA KASZLU

Kaszel jest fizjologicznym mechanizmem obronnym mającym na celu oczyszczenie krtani, tchawicy oraz dużych oskrzeli z nadmiaru wydzieliny, substancji drażniących, ciał obcych oraz mikroorganizmów [1]. Kaszel może być również objawem choroby, a dla chorego sygnałem ostrzegawczym, zmuszającym do poszukiwania pomocy lekarskiej,

ustalenia przyczyny oraz włączenia odpowiedniego leczenia. U chorych objętych opieką paliatywną uporczywy kaszel będący objawem choroby nowotworowej lub innej zaawansowanej choroby nie pełni funkcji obronnej, jest jedynie uporczywym objawem pogarszającym jakość życia.

W zależności od czasu trwania wyróżnia się kaszel ostry oraz przewlekły.

Kaszel ostry definiowany jest jako kaszel trwający nie dłużej niż 3 tygodnie. Najczęściej jest objawem infekcji dróg oddechowych o etiologii wirusowej, zazwyczaj ustępującym samoistnie lub po zastosowaniu leków dostępnych bez recepty [2]. Szczegółowego i szybkiego postępowania diagnostycznego wymaga natomiast każdy przypadek kaszlu ostrego związanego z podejrzeniem obecności ciała obcego w drogach oddechowych oraz kaszel, któremu towarzyszy krwioplucie.

Kaszel przewlekły definiowany jest jako trwający dłużej niż 8 tygodni. Badania populacyjne wskazują, że jest on objawem obserwowanym nawet u 10–33% populacji ogólnej [1], w przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego lub choroby refluksowej przełyku, a także jako objaw niepożądanego związanego ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny lub paleniem wyrobów tytoniowych.

W zależności od charakteru wyróżnia się kaszel suchy oraz kaszel produktywny, związany ze zwiększoną produkcją wydzieliny w drogach oddechowych.

EPIDEMIOLOGIA

Wśród chorych objętych opieką paliatywną kaszel jest obserwowany u 10–70% chorych na nowotwory, 60–95% chorych na choroby nienowotworowe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, oraz niemal 100% chorych na stwardnienie zanikowe boczne [2]. Częstość występowania kaszlu u osób z rakiem płuca wynosi około 65% w chwili rozpoznania, wzrastając wraz ze stopniem zaawansowania choroby do 84% [3, 4]. Około 22% chorych na nowotwory oraz 26% chorych na inne przewlekłe choroby układu oddechowego ocenia kaszel jako objaw „bardzo uciążliwy” [5].

Tabela 1. Receptory kaszlu i bodźce wywołujące odruch kaszlowy (na podstawie [1])

Receptor kaszlu	Czynnik aktywujący odruch kaszlowy
receptory szybko adaptujące się (RARs)	dym tytoniowy roztwory kwaśne i alkaliczne hipo- i hipertoniczny roztwór soli bodźce mechaniczne zastój w krążeniu płucnym niedodma obturacyja oskrzeli
receptory wolno adaptujące się (SARs)	brak danych
wolne zakończenia włókien C	bodźce chemiczne bradykinina kapsaicyna jony wodorowe

Długotrwały, męczący kaszel wpływa negatywnie na jakość życia [6] i stanowi dodatkowy czynnik potęgujący zmęczenie towarzyszące chorobie nowotworowej oraz prowadzący do stanu wyczerpania fizycznego. Jest również objawem skutkującym pogorszeniem kontroli innych objawów (m.in. bólu, duszności), będącym przyczyną zaburzeń snu oraz wysiłkowego nietrzymania moczu. Nie bez znaczenia jest też niekorzystny wpływ kaszlu na relacje towarzyskie chorego, między innymi poprzez trudności w prowadzeniu rozmowy, brak akceptacji hałaśliwego objawu przez osoby odwiedzające, a dla chorego poprzez świadomość wywołanego przez siebie wrażenia. Silny kaszel w skrajnych przypadkach, zwłaszcza u chorych ze zmianami o charakterze przerzutowym w kośćcu, może prowadzić do złamania żeber [2, 7].

PRZYCZYNY KASZLU

Odruch kaszlowy wyzwalany jest przez aktywację receptorów zlokalizowanych w drogach oddechowych, głównie w okolicy krtani, ostrogi tchawicy oraz miejsc rozgałęzienia dróg oddechowych, przez bodźce chemiczne (np. mediatory zapalenia obecne w wydzielinie dróg oddechowych, substancje wydzielane przez guz), mechaniczne (np. nadmierna produkcja wydzieliny w drogach oddechowych) oraz termiczne. Receptory zaangażowane w odruch kaszlowy oraz czynniki aktywujące odruch kaszlu przedstawiono w tabeli 1.

Bodźce odbierane przez receptory kaszlu na poziomie dróg oddechowych przewodzone są drogą nerwów błędnych (włókna C i A δ) do jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym, związanego z centralnym ośrodkiem kaszlu koordynującym odpowiedź eferentną. Odruch kaszlowy może być kontrolowany przez wyższe ośrodki korowe, co pozwala na jego hamowanie lub wyzwalanie zależne od woli. Efektorami odruchu kaszlowego są rdzeniowe nerwy ruchowe, nerwy przeponowe oraz nerwy krtaniowe wsteczne unerwiające mięśnie oddechowe – przeponę, mięśnie międzyżebrowe, mięśnie krtani oraz brzucha [1, 6].

Akt kaszlu, składający się z trzech faz, rozpoczyna się nasilonym wdechem (faza wdechowa), po którym następuje nasilony wydech przy zamkniętej głośni (faza sprężania), a po jej otwarciu – szybki wpływ powietrza z dróg oddechowych (faza wypierania). Aktowi kaszlu towarzyszy charakterystyczny odgłos, będący wynikiem gwałtownych zmian przepływu powietrza wywołanych skurczem mięśni klatki piersiowej, brzucha, przepony i krtani [8].

Badania nad patomechanizmem kaszlu wykazały, że przyczyną nawet 94% przypadków przewlekłego kaszlu o nieustalonej etiologii może być zespół nad-

wrażliwości kaszlowej (*cough hypersensitivity syndrome* – CHS). Termin ten został zaproponowany przez European Respiratory Society i jest definiowany jako zespół kliniczny charakteryzujący się męczącym kaszlem, wywoływanym przez działanie bodźców termicznych, mechanicznych lub chemicznych o niskim natężeniu [9]. U osób z CHS uciążliwe napady kaszlu wywoływane są nie tylko przez powszechnie znane czynniki, np. dym tytoniowy (*hipertussia*), ale również przez bodźce, które w warunkach fizjologicznych nie pobudzają receptorów kaszlu, takie jak mowa czy śmiech (*allotussia*) [10]. Nadmierna odpowiedź kaszlowa może być zarówno wynikiem zwiększonej wrażliwości receptorów kaszlu (sensytyzacja obwodowa), jak i zaburzeniem procesu przewodzenia bodźców – na poziomie uwalniania neurotransmiterów lub neuromodulatorów (np. substancja P), zwiększoną pobudliwością neuronów należących do dróg aferentnych lub ich zmianami strukturalnymi (sensytyzacja ośrodkowa) [1]. Istotne znaczenie w patomechanizmie CHS może mieć przewlekły stan zapalny, jednak pełne wyjaśnienie powyższego zjawiska pozostaje nadal w sferze hipotez.

U chorych objętych opieką paliatywną kaszel może być objawem choroby podstawowej, powikłaniem stosowanego leczenia przeciwnowotworowego lub objawem schorzeń współistniejących. Kaszel u pacjentów z rakiem płuca może wynikać z obturacji oskrzela przez tkanki nowotworowe, ucisku wywieranego na drogi oddechowe przez powiększone węzły chłonne śródpiersia, produkcję nadmiernej ilości wydzieliny lub podrażnienie opłucnej w wyniku gromadzenia się płynu w jamach opłucnowych. Najczęstszymi przyczynami przewlekłego kaszlu w populacji ogólnej jest choroba refluksowa przełyku, astma oskrzelowa (wariant kaszlowy) oraz przewlekłe zapalenie zatok. Przyczyny kaszlu niejednokrotnie nakładają się na siebie, co utrudnia postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Potencjalne przyczyny kaszlu u chorych na nowotwory objętych opieką paliatywną przedstawiono w tabeli 2.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Diagnostyka pacjenta zgłaszającego kaszel ma na celu identyfikację jego przyczyn w celu wdrożenia właściwego leczenia.

Wywiad powinien obejmować pytania dotyczące charakteru kaszlu, czasu trwania i okoliczności jego pojawienia się, częstości i dobowej zmienności występowania napadów kaszlu, czynników wywołujących, nasilających oraz łagodzących kaszel. Istotne są również pytania o palenie tytoniu, a także współwystępowanie chorób przewlekłych oraz objawów towarzyszących, w tym stresu emocjonal-

nego. W przypadku produktywnego kaszlu należy zapytać chorego o charakter i zabarwienie płwociny oraz jej ilość.

Badanie przedmiotowe powinno uwzględnić nie tylko osłuchiwanie i opukiwanie płuc oraz badanie drżenia głosowego, lecz także szczegółową ocenę układu krążenia oraz badanie laryngologiczne, w celu poszukiwania pozapłucnych przyczyn kaszlu.

Wybór badań dodatkowych jest zależny od obrazu klinicznego: RTG klatki piersiowej, USG jam opłucnowych, tomografia komputerowa, pomiar wysycenia krwi tętniczej tlenem (SaO₂).

Regularna ocena natężenia oraz charakteru kaszlu jest ważnym elementem monitorowania efektów stosowanego leczenia. Z uwagi na brak powszechnie używanych narzędzi, które w obiektywny sposób oceniałyby nasilenie i charakter kaszlu, rozpoznanie objawu oraz jego monitorowanie opiera się głównie na subiektywnej ocenie chorego. Do oceny ciężkości kaszlu najczęściej wykorzystuje się skalę numeryczną (*numerical rating scale* – NRS), wzrokowo-analogową (*visual analogue scale* – VAS) lub słowną (*verbal rating scale* – VRS).

Tabela 2. Przyczyny przewlekłego kaszlu u chorych na nowotwory objętych opieką paliatywną

Przyczyny przewlekłego kaszlu u chorych na nowotwory

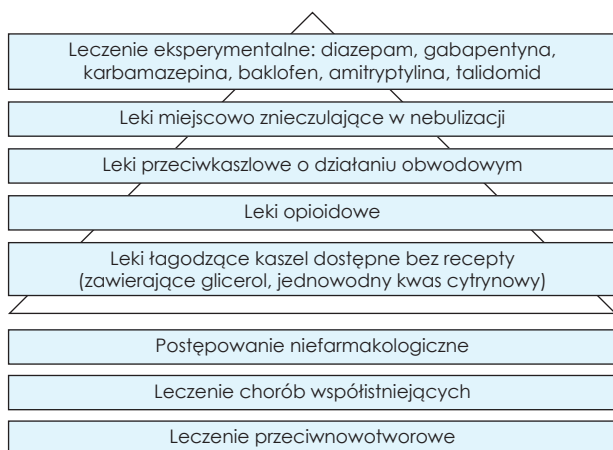
- Przyczyny bezpośrednio związane z chorobą nowotworową:
 - naciekanie tkanki płucnej (pierwotne, wtórne)
 - obecność guza w oskrzelach
 - naciekanie opłucnej
 - płyn w jamach opłucnowych
 - płyn w worku osierdziowym
 - zespół żyły głównej górnej
 - lymphangitis carcinomatosa*
 - przetoka przełykowo-tchawicza
- Przyczyny pośrednio związane z chorobą nowotworową:
 - zatorowość płucna
 - zespół paraneoplastyczny
 - aspiracja ciała obcego
 - immunosupresja
 - zapalenie płuc
 - zespół anoreksja–kacheksja–astenia
- Działania niepożądane wynikające ze stosowanego leczenia:
 - chemioterapia (bleomycyna, gefitinib, trastuzumab, busulfan, metotreksat, cyklofosamid)
 - kardiomiopatia (adriamycyna)
 - zapalenie płuc po radio- lub chemioterapii
 - zwłóknienie płuc po radioterapii
 - inhibitory konwertazy angiotensyny
- Choroby współistniejące z chorobą nowotworową:
 - kaszel poinfekcyjny
 - choroba refluksowa przełyku
 - astma oskrzelowa
 - wariant kaszlowy astmy
 - eozynoflowe zapalenie oskrzeli
 - przewlekłe zapalenie zatok
 - przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - zastoinowa niewydolność serca
 - choroby nerwowo-mięśniowe

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

W przypadku gdy kaszel jest objawem choroby nowotworowej, kluczowe jest zastosowanie (o ile to możliwe) właściwego leczenia przyczynowego. Sposób postępowania powinien być rozważony indywidualnie u każdego chorego w zależności od obrazu klinicznego, stanu ogólnego oraz rokowania (paliatywna chemioterapia, radioterapia na obszar węzłów chłonnych śródpiersia, brachyterapia, umieszczenie stentu w drogach oddechowych, ewakuacja płynu z jam opłucnowych) [11].

W każdym przypadku należy rozważyć optymalizację leczenia chorób współistniejących mogących być przyczyną kaszlu (np. włączenie wziewnych glikokortykosteroidów w eozynofilowym zapaleniu oskrzeli, inhibitorów pompy protonowej w refluksowym zapaleniu przełyku, donosowych glikokortykosteroidów w przewlekłym zapaleniu zatok, antybiotyków w zapaleniu płuc) lub odstawienie leków wywołujących kaszel (np. inhibitorów konwertazy angiotensyny) [11].

Niefarmakologiczne postępowanie objawowe u chorego z przewlekłym kaszlem obejmuje przede wszystkim działania profilaktyczne poprzez identyfikację i unikanie czynników wyzwalających kaszel (np. ograniczenie spożywania alkoholu i kofeiny) oraz przestrzeganie zasad higieny głosu (np. wystrzeganie się oddychania przez usta, dbanie o odpowiednie nawodnienie, niepalenie tytoniu). W pojedynczych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność stosowania technik hamujących kaszel, takich jak oddychanie przez zaciśnięte usta, przełykanie czy popijanie wody małymi łyżkami podczas napadu kaszlu. Skuteczne może się okazać stosowanie ćwiczeń oddechowych (np. oddychanie przeponowe) lub terapia zaburzeń głosu. Chorzy z tracheostomią powinni zostać zaopatrzeni w wymienniki ciepła i wilgoci [6].



Ryc. 1. Postępowanie terapeutyczne w przypadku przewlekłego kaszlu u chorych na raka płuca – zalecenia American College of Chest Physicians (CHEST), 2017 r. [11]

Zasady postępowania w przypadku kaszlu przewlekłego u chorych na raka płuca zalecane przez American College of Chest Physicians (CHEST) z 2017 r. przedstawiono na rycinie 1. Powyższe zalecenia zostały sformułowane głównie na podstawie wyników badań obserwacyjnych oraz konsensusu ekspertów [11].

Rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku kaszlu przewlekłego u chorych objętych opieką paliatywną opracowane przez Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland [5] zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* (EBM) oparto na skąpych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych (spośród badań włączonych do oceny jedynie trzy były przeprowadzone u chorych objętych opieką paliatywną, z zastosowaniem zasad randomizacji oraz podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo [12–14]). Zgodnie z powyższymi zaleceniami w celu objawowego leczenia kaszlu należy rozważyć włączenie:

- leków łagodzących kaszel dostępnych bez recepty (brak danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących skuteczności takiego postępowania) – postępowanie zalecane w pierwszej kolejności jako proste i bezpieczne w stosowaniu;
- kromoglikanu sodu drogą wziewną (postępowanie o skuteczności potwierdzonej w jednym badaniu klinicznym z udziałem 20 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca) [12];

Tabela 3. Dawkowanie leków przeciwkaszlowych na podstawie danych z piśmiennictwa

Leki przeciwkaszlowe
1. Nieopiodowe leki przeciwkaszlowe działające obwodowo: <ul style="list-style-type: none"> • lewodropropizyna (syrop 6 mg/ml: 10 ml 3 razy dziennie doustnie)
2. Nieopiodowe leki przeciwkaszlowe działające ośrodkowo: <ul style="list-style-type: none"> • butamiraf (syrop 1,5 mg/ml: 15 ml 3 razy dziennie doustnie)
3. Leki opioidowe i ich pochodne: <ul style="list-style-type: none"> • dekstrometorfan (20 mg 4 razy dziennie) • kodeina (7,5–60 mg co 6 godzin doustnie) • dihydrokodeina (10 mg co 6–8 godzin doustnie) • morfina (5 mg co 12 godzin w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u chorych nieotrzymujących dotychczas leków opioidowych; u chorych leczonych uprzednio opioidami morfina w zwiększonej dawce dobowej o 20%)
4. Leki antyhistaminowe: <ul style="list-style-type: none"> • kromoglikan sodowy (10 mg 4 razy dziennie w nebulizacji)
5. Glikokortykosteroidy: <ul style="list-style-type: none"> • prednizon (30 mg raz dziennie doustnie) • deksametazon (8 mg raz dziennie doustnie)
6. Leki miejscowo znieczulające w nebulizacji: <ul style="list-style-type: none"> • lignokaina (0,2% roztwór 5 ml 2 razy dziennie) • bupiwakaina (0,25% roztwór 5 ml 2 razy dziennie)

c) leków opioidowych lub ich pochodnych, takich jak:

- dekstrometorfan (skuteczność postępowania istotnie wyższa w porównaniu z placebo stwierdzona w grupie 16 chorych z kaszlem w przebiegu przewlekłych zaawansowanych chorób układu oddechowego, takich jak gruźlica płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz rak płuca) [13];
- kodeina (skuteczność postępowania wyższa w porównaniu z placebo stwierdzona w grupie 12 chorych z kaszlem w przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego i krążenia; efekt kliniczny jest uzależniony od wielkości dawki) [14];
- morfina (skuteczność postępowania potwierdzona w badaniu z randomizacją, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, u chorych z idiopatycznym kaszlem, bez chorób układu oddechowego) [15].

Wyniki przeglądu systematycznego *Cochrane Database* z 2015 r., w którym oceniano skuteczność leków przeciwkaszlowych u chorych na nowotwory, potwierdziły zasadność stosowania, obok leków opioidowych i ich pochodnych, nieopiodowych leków przeciwkaszlowych działających obwodowo (lewodropropizyna) lub ośrodkowo (butamirat) [6]. W niektórych sytuacjach korzystne wydaje się włączenie leków stosowanych na podstawie doświadczeń klinicznych, których skuteczności nie potwierdzono w badaniach klinicznych z randomizacją. Są to:

a) glikokortykosteroidy stosowane drogą wziewną lub doustną w przypadku:

- zmian nowotworowych naciekających drogi oddechowe,
- zapalenia płuc będącego powikłaniem chemio- lub radioterapii;

b) leki antyhistaminowe I generacji:

- u chorych z kaszlem nasilającym się w nocy;

c) leki miejscowo znieczulające w nebulizacji (leczenie stosowane rzadko, z uwagi na ryzyko zachłyśnięcia w ciągu około 1 godziny po nebulizacji nie należy spożywać pokarmów ani napojów) – do rozważenia w przypadku uciążliwego kaszlu nie reagującego na leki opioidowe.

Przykładowe dawkowanie leków przeciwkaszlowych na podstawie danych z piśmiennictwa przedstawiono w tabeli 3.

American College of Chest Physicians zaleca wykonanie bronchoskopii terapeutycznej z chirurgicznym usunięciem tkanek guza, ablacją laserową lub implantacją stentu albo brachyterapię u chorych z nieoperacyjnym rakiem płuca i objawowym naciekaniem dróg oddechowych [3]. W przypadku brachyterapii zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki [6]. Skuteczność terapii fotodynamicznej pozytywnie oceniono dotychczas w jednym badaniu klinicznym [6].

PIŚMIENNICTWO

1. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-1374.
2. Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 563-572.
3. Simoff MJ, Lally B, Slade MG i wsp. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e455S-e497S.
4. Molassiotis A, Zheng Y, Denton-Cardew L i wsp. Symptoms experienced by cancer patients during the first year from diagnosis: patient and informal caregiver ratings and agreement. *Palliat Support Care* 2010; 8: 313-324.
5. Wee B, Browning J, Adams A i wsp. Management of chronic cough in patients receiving palliative care: review of evidence and recommendations by a task group of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Palliat Med* 2012; 26: 780-787.
6. Molassiotis A, Bailey C, Caress A i wsp. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD007881.
7. Bonneau A. Cough in the palliative care setting. *Can Am Physician* 2009; 55: 600-602.
8. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG i wsp. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007; 29: 1256-1276.
9. Belvisi MG, Smith JA. ATP and cough reflex hypersensitivity: a confusion of goals? *Eur Respir J* 2017; 50: pii: 700579.
10. Birring SS. The search for the hypersensitivity in chronic cough. *Eur Respir J* 2017; 49: pii: 1700082.
11. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P i wsp. Symptomatic treatment of cough among adult patients with lung cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151: 861-874.
12. 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.
13. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Intern Med Res* 1993; 11: 92-100.
14. Sevelius H, McCoy JE, Colmore JP. Dose response to codeine in patients with chronic cough. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 449-455.
15. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA i wsp. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 312-315.

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.