# Megmagyarázatlan vagy refrakter krónikus köhögés felnőttekben

Irwin RS, Madison M.
Unexplained or refracter chronic cough in adults. Review article
*N Engl J Med* 2025; 392(12): 1203-1214. DOI: 10.1056/NEJMra2309906

A krónikus köhögés kezelését evidencián alapuló guideline-ok írják le[1]. Ebben a közleményben a szerzők a krónikus köhögésről általában, azon belül legnagyobb mértékben a köhögés túlérzékenységről („cough hypersensitivity", CH) írnak, melyre nagy figyelem irányul, és mellyel kapcsolatban az idegi jelátvitelt befolyásoló farmakológiai megoldásokra számos törekvés van. Az első számú és leginkább tanulmányozott szer a purinerg antagonista gefapixant. Azonban, mivel a gefapixant alig haladta meg a placebo hatását, az FDA nem fogadta be, így jelenleg a CH-val foglalkozó orvosok egyelőre gyógyszeres lehetőség nélkül maradtak. Éppen ezért hasznos lehet krónikus köhögés esetén, elsősorban az ismeretlen eredetű vagy refrakter kórformákban a definíció, a diagnosztikus eljárások és a terápiás lehetőségek részletes megbeszélése.

## KÓRTANI ÉS KLINIKAI HÁTTÉR

### Definíciók

Minden köhögés akutan kezdődik, a köhögés időtartama fontos tényező, mert utalhat a betegség eredetére. Az akut köhögés legfeljebb 3 hétig, a szubakut 3-8 héten át, a krónikus 8 hétnél hosszabb ideig is tarthat. A felső határt a posztinfekciós esetek (Mycoplasma, Chlamydia, vírusok) miatt választották, mert ezek nem tarthatnak 8 hétnél tovább. Felhívják a figyelmet arra, hogy a krónikusnak minősített esetek akár sürgősségi kórállapotok is lehetnek. Egy 2016-os ajánlás szerint a megmagyarázatlan és refrakter köhögések három csoportba sorolhatók[2]. Ha kizártuk a szóba jövő okokat, vagy a krónikus köhögés megmagyarázatlannak minősül; illetve ha tisztázódik a kórok, de nem szűnik a köhögés, akkor az állapot refrakter megjelölést kap. Amennyiben a vizsgálatok nem tisztázták az okot és kezelésre nem szűnik, akkor megmagyarázatlan refrakter az elnevezés.

### A köhögés hatásai

A megmagyarázatlan refrakter köhögés kórélettani hatásai fontosak. Egészségesekben erőltetett köhögés során a mellkasi nyomás akár 300 Hgmm-ig emelkedhet, a légáramlás sebessége meghaladhatja a 800 km/órát, ennek révén a túlzott hörgőváladék vagy idegen anyag eltávolításával a köhögésnek fontos szerepe van a szervezet védekező mechanizmusában. A betegek leggyakrabban a köhögés kellemetlen hatásai miatt fordulnak orvoshoz. Az Egyesült Királyságban elvégzett korábbi felmérés szerint a betegség a népesség 2,0–4,9%-ában fordul elő, a nő/férfi arány 57% vs. 43%. Egy felmérés szerint a krónikus köhögősök között a megmagyarázatlan refrakter köhögés 10,5%-ban fordult elő[3]. A női predominanciát két okkal magyarázzák: egyrészt a nők köhögési reflex szenzorja érzékenyebb inhalált kapszaicinra és citromsavra, másrészt a nőknek a krónikus köhögés több komplikációt okoz, többek között stressz vizelési inkontinenciát. Ezzel együtt a krónikus köhögés az életminőséget mindenképpen negatívan befolyásolja.

### A krónikus köhögés neuroanatómiája és fiziológiája

Az emberi köhögési reflexet a nervus vagus mediálja. A tüdőn kívül más viszcerális szerv felől és a trigeminus révén a nasalis régióból is érkezhet afferens köhögési inger. A vagális afferens ingerek többszörös és néha egymást átfedő membránreceptorok felől érkezhetnek szöveti károsodás, gyulladás vagy inhalált irritánsok hatására. A vagális afferensek, melyek a köhögést medi-

**1. táblázat:** A krónikus köhögés szokásos okozói és az eredményes terápia szempontjai

| |
|---|
| **Felső légúti köhögési szindróma (UACS) rhinosinusitis esetén**<br>– a rendellenesség köhögéssel és köpetürítéssel manifesztálódhat, ami összetéveszthető krónikus bronchitisszel<br>– a H1-antagonisták allergiás kóreredet hiányában nem hatékonyak, a szisztémás antikolinerg mellékhatások miatt az intranasalis ipratropium bromid adása mérlegelendő, jó eredménnyel járhat a NaCl-Na-bikarbonát öblögetés is<br>– az UACS lehet néma (a beteg nem érzékeli a hátsó garatfali váladékcsorgást és a gyakori torokköszörülést)<br>– az allergiás rhinitis egész évben fennállhat<br>– a sinusitis nem mindig nyilvánvaló klinikailag<br>– gondolni kell az aszpirin okozta rhinosinusitisre<br>– megfontolandó a felső légúti endoszkópia |
| **Asztma**<br>– az asztma egyetlen tünete lehet a köhögés (köhögés-variáns asztma), jelentkezhet köhögés-köpet szindrómaként is krónikus bronchitist imitálva<br>– az inhalációs kezelés köhögést provokálhat<br>– egy pozitív metakolin teszt önmagában nem igazolja az asztmát, szükség van az asztma kezelés hatásának bizonyítására |
| **Nem asztmás eosinophil bronchitis**<br>– korrekt tesztekre van szükség (FeNO, köpet eosinophilia), valamint a foglalkozási és a környezeti tényezők vizsgálatára |
| **GERD**<br>– jelentkezhet köhögés-köpet szindrómaként krónikus bronchitist imitálva<br>– manifesztálódhat csupán köhögéssel (GI tünetek nélkül), mint ún. csendes reflux betegség<br>– a sikeres terápia eredményének jelentkezése 3 hónap után, a köhögés megszűnése 6 hónap után várható<br>– a gyomorsav-ellenes kezelés önmagában valószínűleg nem elég a GERD okozta köhögés javulásához<br>– a köhögést a nem savas reflux is okozhatja<br>– nem diagnosztizálható csak a gége elváltozása alapján, mert maga a krónikus köhögés is képes ugyanazt az elváltozást létrehozni<br>– a GERD akkor is oka lehet a köhögésnek, amikor a terápia következtében megszűnik a szívtáji égő érzés és az egyéb GI tünet<br>– kísérőbetegségek, illetve azok kezelése ronthatják a GERD tüneteit<br>– érdemes az antireflux kezelés mellett a testsúlyt is csökkenteni, ezzel mérsékelni az intraabdominális nyomást és erősíteni az alsó oesophageális sphincter működését; az abdominális nyomást fokozó gyakorlatokat célszerű mellőzni; érdemes megfontolni a GI prokinetikus terápiát<br>– a köhögés maga is okozhat refluxot, egyéb okból fellépő krónikus köhögés esetén erre is figyelni kell |
| **ILD-k**<br>-az ILD gyakran nem egyedüli oka a köhögésnek, ILD-k mellett a krónikus köhögés egyéb okai 54%-ban fordulnak elő |
| **Az UACS, a GERD és az asztma (vagy a nem asztmatikus eosinophil bronchitis) hármasa**<br>– kettő vagy három együttes megléte is okozhatja a krónikus köhögést<br>– idővel mindhárom faktor intenzitása változhat, erősödhetnek a tünetek (pl. vírus infekció következtében)<br>– a három közül bármelyik lehet a krónikus köhögés oka, még látszólag egyértelmű oknak tekinthető betegség (pl. ILD vagy tüdőrák) esetében is |
| **Nem gyanított felső és alsó légúti betegségek**<br>Ha a köhögés továbbra is fennáll, bronchoszkópiát kell végezni, még akkor is, ha a mellkasröntgen és a CT-vizsgálatok normálisak; a transznazális útvonal lehetővé teszi mind a felső, mind az alsó légutak vizsgálatát. |

álják, a medulla oblongatában, a nucleus solitariusban, némelyek a paratrigeminális nucleusban végződnek.

## A krónikus köhögés fenotípusai felnőttekben

A legfontosabb diagnosztikus jellemző felnőttkori krónikus köhögés esetén a köhögés időtartama és a respiratorikus irritánsokra adott válasz. A köhögés jellege (pl. produktív, improduktív, ugató stb.), időpontja (pl. éjjel, étkezés közben, ébredéskor) vagy kísérő jelenségei (syncope, hányás, vérköpés) nem segítenek az ok felfedésében. A köhögés alvás alatti megszűnése sem segít az etiológia tisztázásában, mert pl. a GERD és a krónikus bronchitis szupprimálódik alvás közben. A köhögés megjelenése előtt fellépő torokkaparó érzés vagy viszketés, valamint a beszéd vagy éneklés provokatív hatása sem utalhatnak egyértelműen a CH-ra, mert a krónikus köhögés miatt károsodott gégeszalagok önmagukban is okai lehetnek az utóbbi jelenségnek. Világszerte az egyik leggyakoribb oka a krónikus köhögésnek a felső légúti szindróma, melybe a krónikus rhinosinusitis variációi, az asztma, a GERD, a nem asztmatikus eosinophil bronchitis és ezeknek a kombi-

nációi tartoznak. Kevésbé gyakori okok a broncholithiasis, a tracheobronchomalatia, a szívelégtelenség és a füllel kapcsolatos problémák.

## A DIAGNOSZTIKUS ÉS A TERÁPIÁS HIBÁK VALÓSZÍNŰ MAGYARÁZATAI

A terápia sikertelenségét okozhatja az elavult ajánlások alapján történő kezelés. A gefapixant eredménytelenségét az is okozhatta, hogy a megmagyarázatlan és a refrakter krónikus köhögés kritériumának nem megfelelő betegeket is bevontak a vizsgálatba. A kóreredet helytelen megállapítása is állhat a krónikus köhögés sikertelen kezelésének hátterében. A terápiás beavatkozás tervének nem megfelelő viselkedés („failure of interventional fidelity") is lehet oka a sikertelen kezelésnek. A terapeuta részéről ezt okozhatja az ajánlás félreértelmezése, a beteg nem megfelelő edukációja és a kevés gyakorlat. A beteg részéről a nem megfelelő viselkedést magyarázhatja a kezelés meg nem értése, az orvos által ajánlott eljárás elhanyagolása[3]. Ez leggyakrabban GERD esetén fordul elő. A korszerű ajánlás szerint a beteget célszerű 4-6 hetente kontrollálni[1].

### A köhögés neurológiai, pszichológiai és pszichiátriai okai

Felnőtteknél a Münchhausen-szindrómába tartozó jelenségként előfordulhat, hogy a beteg tetteti a krónikus köhögést. A Tourette-szindróma gyermekkorban kezdődik, motoros és hangképzési tic-et okozva visszatérhet felnőttkorban. A szomatikus köhögés szindróma (korábbi nevén pszichogén köhögés) ismert pszichiátriai betegség, ami sikeresen kezelhető pszichiátriai módszerekkel. Az orvosoknak azonban ajánlatos megfontoltnak lenni abban a tekintetben, hogy a krónikus köhögés mögött depresszió vagy szorongás is állhat, mivel számos okból fennálló krónikus köhögés másodlagosan pszichológiai problémákhoz vezethet. A köhögés alvás alatti megszűnése, vagy az ugató és a gágogó köhögés önmagukban nem elegendőek a szomatikus köhögés szindróma diagnosztizálásához.

### Neuropátiás rendellenességek, mint a valódi megmagyarázatlan vagy refrakter köhögés okai

A nervus vagus szerepe a reflexes köhögés kiváltásában jól ismert, és érthető, hogy miért tér vissza a köhögési reflex 6-12 hónap múlva a tüdőtranszplantáció során átvágott nervus vagus következtében, és miért szűnik meg a köhögés inoperábilis tüdőrák sebészi ellátása során a palliatív, ipszilaterális vagotomiát követően. Többen feltételezik, hogy az akut köhögésből krónikus köhögésbe átváltás mögött a vagus jelátvitel neuropátiás elváltozása állhat. Ezzel lenne magyarázható a CH, amikor minimális inger váltja ki a köhögést. Hogy hol van a bántalom, a nervus vagus melyik részén, esetleg nem az ideg perifériás szakaszán, azt nem tudjuk. MRI vizsgálatokkal arra a következtetésre jutottak, hogy CH esetén a neuropátiás károsodások nem a vagus szenzomotoros afferenseiben, hanem a középső agy területein lehetnek, melyek abnormálisan felerősítik azokat az enyhe jeleket, melyek az idegi őssejtek magjaiból származnak.

Fontos, hogy a CH esetében is törekedjünk az ok feltárására, mert például GERD-ben a legtöbb esetben alacsony a köhögési ingerküszöb. Célzott kezeléssel a krónikus köhögés befolyásolható, az életminőség javítható lehet. *Mai és mtsai.* megfigyelései szerint csak nagyon kis számban fordul elő valódi megmagyarázatlan vagy refrakter köhögés, amikor a háttérben kimutatható az oki tényező[4]. Ha mégis, annak a magyarázata az alapbetegség terápiájának az elégtelensége vagy a neuronális jelátvitel perzisztáló hiperszenzitivitása lehet.

## A JELENLEGI MENEDZSELÉS LÉPÉSEI ÉS A TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A menedzsment első lépése mindenképpen a krónikus köhögés lehetséges okainak tisztázása (1. táblázat). Különös figyelmet igényel a GERD és az intersticiális tüdőbetegségek (ILD) korrekt menedzsmentje. GERD-ben nem elégséges a savkorlátozó kezelés, diétás és életmódbeli javaslatok betartására, a viselkedés megváltoztatására is szükség van. Az intersticiális tüdőbetegségekben számos gyógyszeres lehetőség van a köhögés kedvező befolyásolására. Kontrollált klinikai vizsgálat szerint a thalidomid javíthatja az életminőséget és csökkentheti a köhögés súlyosságát idiopátiás pulmonális fibrózis (IPF) esetén. Klinikai vizsgálatban igazolódott, hogy nintedanibbal történt egy éves kezelés során mérséklődött a köhögés IPF-en kívüli egyéb ILD-ben[5]. Ebben a betegcsoportban egy 12 hetes vizsgálat szerint a pirfenidon is kedvezően befolyásolta a köhögést.

A következő lépés a beteg referálása egy interdiszciplináris köhögés klinika felé. A klinika megítéli az eddigi vizsgálatok eredményét. Amennyiben igazolódik a diagnózis és egy valódi refrakter vagy megmagyarázatlan krónikus köhögésről van szó, akkor a következő lépés egy korábbi randomizált, placebo kontrollált klinikai vizsgálatban már bizonyított terápiás lehetőség ajánlása.

**Multimodális beszédterápia**

Két randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban multimodális beszédterápiával, a betegek edukálásával, köhögés korlátozó technikákkal és légzőgyakorlatokkal együtt eredményesen befolyásolták a köhögéshez társuló tüneteket és javították az életminőséget.

[A referens megjegyzése: a PSALTI módszer laryngeális higiénét és hidrációt, köhögéskontrollt, tudatosságot a larynx sérülési viselkedéséről, légzőgyakorlatokat és pszichoedukációs konzultációt jelent[6].]

**Farmakológiai neuromoduláció**

Centrálisan ható neuromodulátorok (pl. amitriptilin, gabapeptin, morfin, baclophen, nalbuphine) önmagukban adva randomizált, kontrollált tanulmányokban eredményesnek bizonyultak. Hasonlóan pozitív eredményről számolt be egy randomizált, kontrollált vizsgálat, melyben a multimodális beszédterápiát kombinálták a neuromodulátor pregabalinnal. Gyógyszerek adása esetén figyelni kell a mellékhatásokra, mérlegelni kell az előnyt és a kockázatot. Például COPD-ben populáción alapuló kohorsz vizsgálatban a gabapentin és a pregabalin az akut exacerbáció arányát 38%-kal emelte[7]. Nagyon korlátozottak az ismeretek a superior laryngeális idegblokáddal kapcsolatban.

Ahogy korábban már szerepelt, a nem befolyásolható krónikus köhögést a szorongás és a depresszió komplikálhatja, melyek megfelelő ellátást igényelnek.

**Farmakológiai antagonisták**

A valóban megmagyarázatlan és refrakter krónikus köhögésben – a betegség hátterében álló CH-t alapul véve – nagy szükség lenne a vagus jelátvitelét befolyásoló, súlyos mellékhatásokkal nem járó, hatékony antagonista szerekre. Újabban ígéretesnek tűnnek a purinerg receptor antagonisták, különösen a gefaxipant. A szer jelentős ízérzés zavarral jár, és mivel csak marginális hatása volt a placebohoz képest, az FDA nem fogadta be[8]. Hasonló purinerg receptorra ható szerekkel folynak vizsgálatok, egyelőre ezek egyikét sem fogadta be az FDA.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus köhögés világszerte fontos klinikai kihívás. Szigorú kritériumok alapján vizsgálva, a megmagyarázatlan és a refrakter esetek aránya közel 10%. Ezek egy részében a jelenség mögött pszichológiai vagy pszichiátriai tényezők állnak, a többi esetben hiperszenzitív köhögésről lehet szó. A terápiás lehetőségek korlátozottak, beszédterápia, neuromodulátoros farmakoterápia vagy mindkettő, illetve a szorongás és a depresszió kezelése jönnek szóba. A jövőben várhatóan a purinerg antagonisták és az idegi jelátvitel perifériás vagy centrális gátlószerei válthatják be a hozzájuk fűzött reményeket. ■

## KIEMELT IRODALMI HIVATKOZÁSOK


1. Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 153: 196-209.
2. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 27-44.
3. French CT, Diekemper RL, Irwin RS, et al. 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* 2015; 148: 32-54.
4. Mai Y, Zhan C, Zhang S, et al. Arnold nerve reflex: vagal hypersensitivity in chronic cough with various causes. *Chest* 2020; 158: 264-71.
5. Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2024; 63: 2300752.
6. Ahmad SR, Iyer VN. The evolving clinical practice of chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2022; 97 (6): 1164-1175.
7. Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM, et al. Gabapentinoids and risk of severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2024; 177: 144-54.
8. Healio. FDA declines to approve gefapixant for chronic cough a second time. December 21, 2023 (https://www.healio.com/news/pulmonology/20231221/fda-declines-to-approve-gefapixant-for-chronic-cough-a-second-time)



Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék
Pécs