

Chẩn đoán và điều trị ho mạn tính

Ths.Bs Phạm Hoàng Thiên
Group "Cập nhật Kiến thức Y khoa"

Sang Heon Cho
Woo-Jung Song
Editors

Chẩn đoán và điều trị ho mạn tính

Sang Heon Cho • Woo-Jung Song
Editors

Chẩn đoán và điều trị ho mạn tính

 Springer

Editors

Sang Heon Cho
Department of Internal Medicine
Seoul National University College
of Medicine
Seoul
Korea (Republic of)

Woo-Jung Song
Department of Allergy and Clinical
Immunology
Asan Medical Center, University
of Ulsan College of Medicine
Seoul
Korea (Republic of)

ISBN 978-981-33-4028-2 ISBN 978-981-33-4029-9 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-981-33-4029-9>

© Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2021

This work is subject to copyright. All rights are reserved by the Publisher, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilms or in any other physical way, and transmission or information storage and retrieval, electronic adaptation, computer software, or by similar or dissimilar methodology now known or hereafter developed.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, service marks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

The publisher, the authors, and the editors are safe to assume that the advice and information in this book are believed to be true and accurate at the date of publication. Neither the publisher nor the authors or the editors give a warranty, expressed or implied, with respect to the material contained herein or for any errors or omissions that may have been made. The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

This Springer imprint is published by the registered company Springer Nature Singapore Pte Ltd. The registered company address is: 152 Beach Road, #21-01/04 Gateway East, Singapore 189721, Singapore

Lời nói đầu

Ho là một trong những triệu chứng thường xuyên nhất mà bệnh nhân phải đi khám. Ho mạn tính, thường được xác định bằng thời gian ho (≥ 8 tuần ở người lớn và ≥ 4 tuần ở trẻ em), là một thách thức lâm sàng lớn đối với cả bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng. Bệnh nhân bị ho mạn tính gặp phải nhiều vấn đề trong cuộc sống, bao gồm lo lắng về sức khỏe, mệt mỏi, trầm cảm, tiểu không tự chủ, và thậm chí bị cô lập với xã hội. Do đại dịch COVID-19 gần đây, ho mạn tính được nhận thức là có vấn đề hơn, gây ra cảm giác lo lắng và cô lập ở bệnh nhân.

Bước đột phá đầu tiên trong quản lý lâm sàng đối với ho là sự phát triển của một quy trình chẩn đoán theo giải phẫu dựa trên sự giải phẫu thần kinh của các con đường thần kinh phế vị điều hòa phản xạ ho. Cách tiếp cận này đã dẫn đến sự cải thiện ở nhiều bệnh nhân bị ho mạn tính trong vài thập kỷ qua. Tuy nhiên, nó cũng trở nên rõ ràng rằng cách tiếp cận có hệ thống không phải lúc nào cũng thành công. Trong một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân đến khám tại các phòng khám ho, ho vẫn không giải thích được hoặc kháng trị với các nỗ lực chẩn đoán và điều trị. Trong khi đó, ho thường tự thuyên giảm, cũng có thể giảm dần, gây khó khăn cho việc phân biệt các đáp ứng lâm sàng thực sự với thuyên giảm tự phát, hoặc để xác định căn nguyên. Ngoài ra, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy tác dụng của giả dược có thể là đáng kể ngay cả trong trường hợp ho mạn tính kháng trị. Cùng với nhau, những yếu tố này góp phần vào sự phức tạp của ho mạn tính trong thực hành lâm sàng và đôi khi dẫn đến việc sử dụng quá mức các xét nghiệm chẩn đoán và thuốc điều trị khác nhau. Tình trạng này, cùng với những tiến bộ gần đây trong sinh lý bệnh ho, đã thúc đẩy sự thay đổi quan điểm về sinh lý bệnh của ho mạn tính, mà hiện nay được gọi là hội chứng quá mẫn ho (CHS: cough hypersensitivity syndrome).

Nghiên cứu về ho mạn tính đang phát triển nhanh chóng, và khái niệm CHS ngày càng được đưa vào thực hành lâm sàng. Các thử nghiệm lâm sàng gần đây sử dụng chất đối kháng thụ thể P2X3 đã xác nhận rằng sinh lý thần kinh khác thường là một yếu tố sinh lý bệnh chính trong ho kháng trị mạn tính và ho không giải thích được, và nhiều loại thuốc mới hơn dự kiến sẽ ra mắt trong vài năm tới. Với việc đưa ra khái niệm về các đặc điểm có thể điều trị được, Lực lượng đặc nhiệm của Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (European Respiratory Society Taskforce) đã đề xuất một phương pháp tiếp cận lâm sàng được sửa đổi cho ho mạn tính, bằng cách xem nó như một thực thể lâm sàng riêng biệt được đặc trưng bởi quá mẫn cảm phế vị, thay vì là hậu quả của các bệnh khác; mục đích là xác định các đặc điểm có thể điều trị được trong ho mạn tính. Tuy nhiên, cũng có nhiều quan điểm khác nhau và cuộc

thảo luận đang diễn ra về cách tiếp cận bệnh nhân tốt nhất, hoặc thậm chí cách định nghĩa ho mạn tính. Cuốn sách này thừa nhận những khác biệt như vậy trong quan điểm và cái nhìn riêng của tác giả được trình bày trong mỗi chương.

Cuốn sách này giới thiệu những quan điểm gần đây về các chủ đề lâm sàng khác nhau liên quan đến ho mạn tính và cung cấp hướng dẫn thực hành cho các bác sĩ lâm sàng. Do tính chất phức tạp của ho mạn tính, lý tưởng nhất là hướng dẫn lâm sàng dựa trên bằng chứng khoa học mạnh mẽ như các thử nghiệm nghiêm ngặt có đối chứng với giả dược. Tuy nhiên, vẫn không có nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trong ho mạn tính, điều mà chúng tôi cho rằng một phần liên quan đến quan điểm thông thường rằng ho là hậu quả của các bệnh mạn tính khác. Về vấn đề này, chúng tôi đã cố gắng kết hợp bằng chứng khoa học với kinh nghiệm lâm sàng trong mỗi chương.

Cuối cùng, chúng tôi tự hào rằng tất cả các chương đều được viết bởi các chuyên gia hàng đầu trong nghiên cứu và thực hành về ho và biết ơn họ đã chia sẻ kinh nghiệm lâm sàng và kiến thức khoa học của họ. Cuốn sách này sẽ không thể thực hiện được nếu không có sự tham gia của họ.

Woo-Jung Song
Sang Heon Cho

Mục lục

1	Ho mạn tính	1
	Sang Heon Cho and Kyung-Min Ahn	
2	Cách Đánh giá Ho tại Phòng khám	9
	Peter S. P. Cho, Surinder S. Birring, and Richard D. Turner	
3	Các thử nghiệm chẩn đoán và điều trị cho ho mạn tính	
	Ho ở người lớn: Tổng quan	21
	Eva Millqvist	
4	Đường thở trên: Đánh giá và Điều trị Ho	29
	Woo-Jung Song, James H. Hull, and Kian Fan Chung	
5	Đường thở dưới: Đánh giá và Điều trị Ho	37
	Kefang Lai, Wenzhi Zhan, and Chen Zhan	
6	Đường tiêu hóa: Đánh giá và Điều trị Ho	47
	Qiang Chen and Zhongmin Qiu	
7	Điều trị dược lý của ho	55
	Kayleigh Brindle and Alyn Morice	
8	Kiểm soát ho không dùng thuốc	65
	Anne Vertigan	
9	Ho mạn tính ở trẻ em	71
	Daejin Song	
10	Ho mạn tính ở người lớn	83
	Sung-Yoon Kang, Woo-Jung Song, Yoon-Seok Chang, and Sang Heon Cho	

Giới thiệu

Ho là một phản xạ bảo vệ tự nhiên, là một cơ chế phòng thủ nội tại để bảo vệ đường hô hấp dưới khỏi hít sặc, nhiễm trùng và kích ứng. Tuy nhiên, nó có thể trở thành vấn đề khi cơ chế bảo vệ này không giữ được chức năng vốn có của nó ở trạng thái cân bằng, và cả tình trạng giảm nhạy cảm hay quá mẫn đều có thể ngăn cản một người có phản ứng thích hợp với các chất kích thích (Hình 1.1) [1]. Khi ho trở nên dai dẳng và nặng, nó trở thành phiền phức và có thể ảnh hưởng xấu đến cuộc sống hàng ngày, và phản xạ này có thể trở thành bệnh lý khi bị rối loạn điều hòa [2]. Bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi ho mạn tính thường phàn nàn về những cơn ho không mong muốn sau khi tiếp xúc với các kích thích ngẫu nhiên, chẳng hạn như nước hoa, hoặc khi nói chuyện.

Việc khai thác bệnh sử cẩn thận với các câu hỏi chi tiết về đặc điểm của ho là rất quan trọng để chẩn đoán chính xác và phương pháp tiếp cận lâm sàng đối với ho ở người lớn bắt đầu với phân loại dựa trên thời gian: cấp tính (<3 tuần), bán cấp (3–8 tuần) hoặc mạn tính (> 8 tuần) [4]. Ở trẻ em và thanh thiếu niên, ho được phân loại là cấp tính (<4 tuần) hoặc mạn tính. Cách phân loại ho này lần đầu tiên được giới thiệu trong

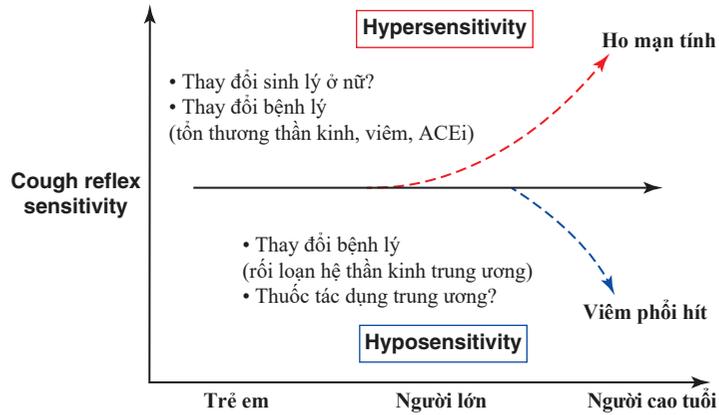
guidelines về ho của ACCP (American College of Chest Physicians) CHEST Expert Cough Panel xuất bản năm 1998 [5, 6]. Ban hội thẩm đề nghị rằng ho nên được phân biệt theo thời gian của nó để giúp thu hẹp danh sách các chẩn đoán có thể là nguyên nhân [7].

Ho mạn tính có tỷ lệ mắc khoảng 10–12% trong dân số chung trên toàn thế giới [8]. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc bệnh tuyệt đối trong một dân số địa phương có thể khác nhau tùy thuộc vào môi trường khu vực và các yếu tố di truyền, nhưng rõ ràng ho là một tình trạng phổ biến trong cộng đồng. So với các nước phát triển, các nước đang phát triển có xu hướng có tỷ lệ ho mạn tính cao hơn. Sự khác biệt về khu vực này có thể là do sự khác biệt về các bệnh đồng mắc vốn có, chẳng hạn như bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) và hen, cũng như các tác nhân kích phát từ môi trường.

Ở trẻ em, tỷ lệ ho mạn tính khoảng 5–15% [9]. Có tương đối ít nghiên cứu tiến cứu ở trẻ em so với người lớn, và những nghiên cứu này bao gồm ho không đặc hiệu cũng như các bệnh đồng mắc và môi trường y tế không đồng nhất, gây khó khăn cho việc xác định các yếu tố gây bệnh. Tuy nhiên, rõ ràng là các nguyên nhân phổ biến gây ho mạn tính ở trẻ em rất khác so với các nguyên nhân gây ho mạn tính ở người lớn. Trong hai nghiên cứu về ho mạn tính ở trẻ em có độ tuổi trung bình là 9,2 và 8,4 tuổi, các bệnh như hội chứng ho đường thở trên (UACS: upper

S. H. Cho (✉) · K.-M.Ahn
Division of Allergy & Clinical Immunology,
Department of Internal Medicine, Seoul National
University College of Medicine, Seoul, Korea
e-mail: shcho@snu.ac.kr

Fig. 1.1 Dual nature of cough problems in the elderly. Reused with permission from [3]



airway cough syndrome), hen và GERD lần lượt chiếm 83% và 69% trường hợp. Tuy nhiên, ở trẻ nhỏ có độ tuổi trung bình là 2,6 tuổi, chỉ có 9% trường hợp ho là do những nguyên nhân này, thay vào đó, viêm phế quản do vi khuẩn kéo dài, ho hậu nhiễm trùng và giãn phế quản chiếm 68% các trường hợp. GERD không còn được cho là nguyên nhân chính gây ho mạn tính đơn độc [10].

Tác động của ho mạn tính

Ho mạn tính là một trong những vấn đề lâm sàng phổ biến nhất mà bệnh nhân tìm cách điều trị, và nó gây ra gánh nặng đáng kể lên chất lượng cuộc sống (QoL) của những bệnh nhân bị ảnh hưởng. Bệnh nhân thường bị trầm cảm, rối loạn giấc ngủ và mất năng suất làm việc, cũng như bị cô lập với xã hội [11, 12]. Có một số nghiên cứu liên quan đến các biến chứng về thể chất và tâm lý xã hội ở bệnh nhân ho mạn tính. Năm 2008, Morice và cộng sự đã nhấn mạnh tầm quan trọng xã hội và gánh nặng tài chính của bệnh ho mạn tính [13]. Một số bệnh nhân có thể bị “ho ngất” (cough syncope), trong đó họ có xu hướng lên các cơn ho sau đó là ngất [14], có thể gây tử vong khi xảy ra trong lúc bệnh nhân tham gia vào các hoạt động ẩn chứa nguy hiểm, chẳng hạn như lái phương tiện giao thông công cộng hoặc lái máy bay. Bệnh nhân cũng có thể bị cô lập với xã hội vì những kích thích nhỏ

trong cuộc sống hàng ngày có thể ngăn họ tham gia vào các hoạt động thường ngày [8]. Ví dụ, ăn hoặc nói chuyện là yếu tố kích phát thông thường của ho, sẽ có thể dẫn đến sự cô lập bệnh nhân khỏi các cuộc tụ họp xã hội. Điều này có thể là một trở ngại đáng kể cho đời sống xã hội, và một cuộc khảo sát trên bệnh nhân ho mạn tính ở New York cho thấy khoảng 50% bệnh nhân bị trầm cảm do thiếu tương tác xã hội [15]. Ngoài ra, ho mạn tính có thể liên quan đến gánh nặng tài chính. Một số người bị ho mạn tính nghỉ hưu sớm [16], đặc biệt là những người làm công việc đòi hỏi phải nói chuyện. French và cộng sự đã cố gắng đo lường tác động của ho mạn tính đối với QoL bằng cách sử dụng các yếu tố khác nhau, chẳng hạn như nhân khẩu học, điểm ACOS (Adverse Cough Outcome Survey) và điểm SIP (Sickness Impact Profile), chúng có thể đại diện cho ảnh hưởng của ho mạn tính đối với bệnh nhân bị ảnh hưởng [17]. Trong nghiên cứu này, có mối tương quan đáng kể giữa ACOS và điểm psychosocial SIP ở nhóm bệnh nhân, cho thấy ho mạn tính có liên quan đến sự suy giảm QoL của bệnh nhân. Họ cũng phát hiện ra rằng các rối loạn chức năng liên quan đến sức khỏe do ho mạn tính thực sự có liên quan chặt chẽ đến các khía cạnh tâm lý xã hội hơn là các khía cạnh thể chất. Nghiên cứu này cho thấy tầm quan trọng của ho mạn tính và những tác động có hại của nó đối với QoL của bệnh nhân cũng như tải trọng thể chất [18].

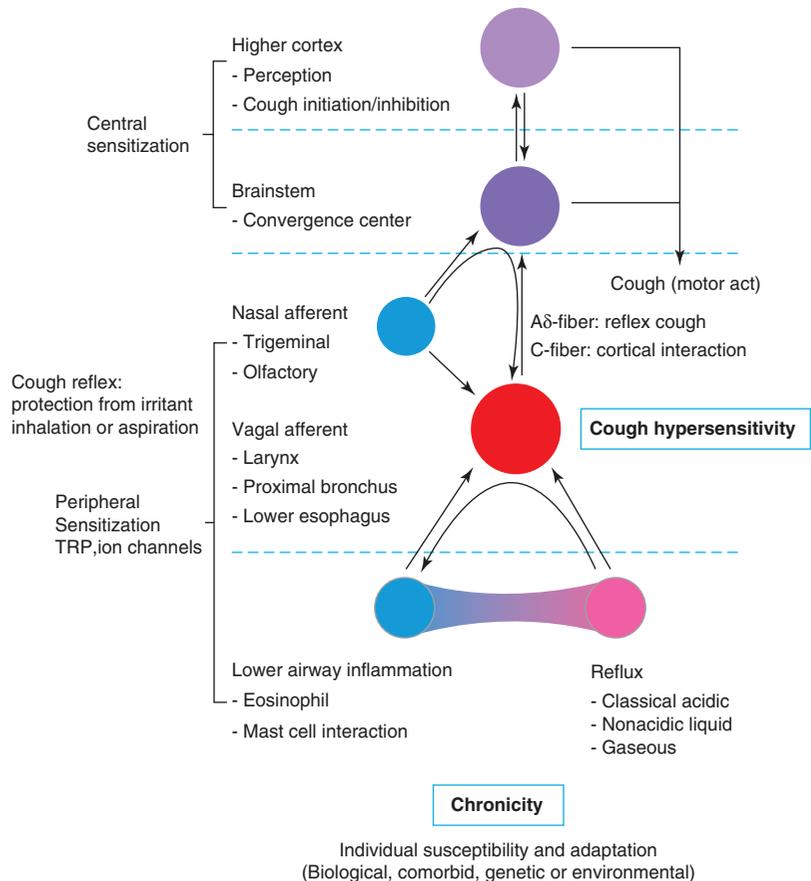
Phương pháp tiếp cận lâm sàng dựa trên giải phẫu thần kinh của các con đường phản xạ ho

Một thuật toán dựa trên sự phân bố giải phẫu của mạch phản xạ ho thần kinh phế vị để đánh giá ho mạn tính, protocol chẩn đoán giải phẫu, được mô tả lần đầu tiên vào năm 1977 [6]. Mặc dù vẫn còn tranh cãi về các đường dẫn truyền thần kinh của ho, nhưng ngày nay người ta thường chấp nhận rằng các sợi hướng tâm của dây thần kinh phế vị đóng vai trò là yếu tố trung gian chính của ho phản xạ. Các thụ thể ho khác nhau bao gồm các sợi C (C-fibers), các thụ thể thích ứng chậm (SARs: slowly adapting receptors), các thụ thể thích ứng nhanh (RARs: rapidly adapting receptors), và các sợi có myelin tận cùng ở niêm mạc thanh quản, khí quản và phế quản [19].

Fig. 1.2 Sơ đồ đại diện cho sự phát triển của quá mẫn cảm với ho. Sự kiện chính có thể là sự phát triển của quá mẫn cảm thần kinh phế vị trong đường thở. Các bệnh liên quan thường gặp, chẳng hạn như viêm mũi, viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan, hoặc trào ngược axit cổ điển, có thể là nguyên nhân làm giảm ngưỡng kích hoạt phản xạ ho ngoại vi. Kích thích hướng tâm ở mũi có thể không trực tiếp bắt đầu phản xạ ho, nhưng điều chỉnh phản xạ ho tùy thuộc vào loại kích thích mũi. Reprinted with permission from [22]

Các sợi phế vị hướng tâm có thể bị kích phát bởi một số kích thích, chẳng hạn như capsaicin, bradykinin, axit, bụi mịn PM, prostaglandin E2 và nicotin. Sự kích thích của các sợi C hoặc các thụ thể ho nhạy cảm về mặt cơ học sẽ bắt đầu phản xạ ho, gửi tín hiệu đến nhân bó đơn độc (tractus solitarius) của hành tủy, bó sợi đặc (compact fiber bundle), chúng kéo dài theo chiều dọc qua phần sau bên của hành tủy [20]. Đường đơn độc này, được bao quanh bởi nhân bó đơn độc, bao gồm các sợi cảm giác sơ cấp và các sợi đi xuống của thần kinh phế vị, thần kinh thiết-hầu và thần kinh mặt, chúng đóng vai trò là nhân của trung tâm điều hòa ho kinh điển (Fig. 1.2) [21].

Chẩn đoán và điều trị có hệ thống các bệnh nguyên gây ho, đặc biệt là bệnh hen,



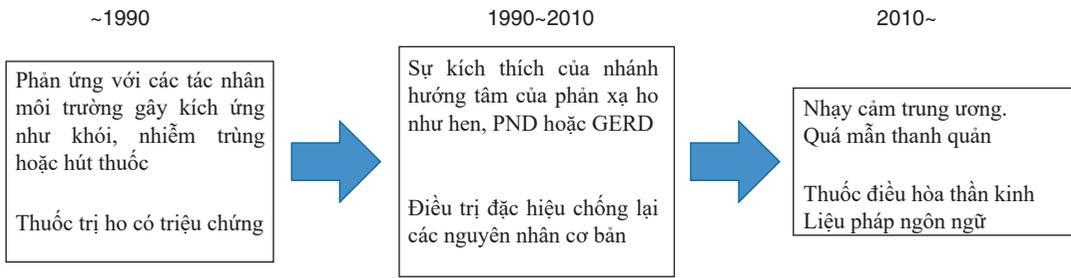


Fig. 1.3 Thay đổi khái niệm sinh lý bệnh và điều trị trong ho mạn tính [26]

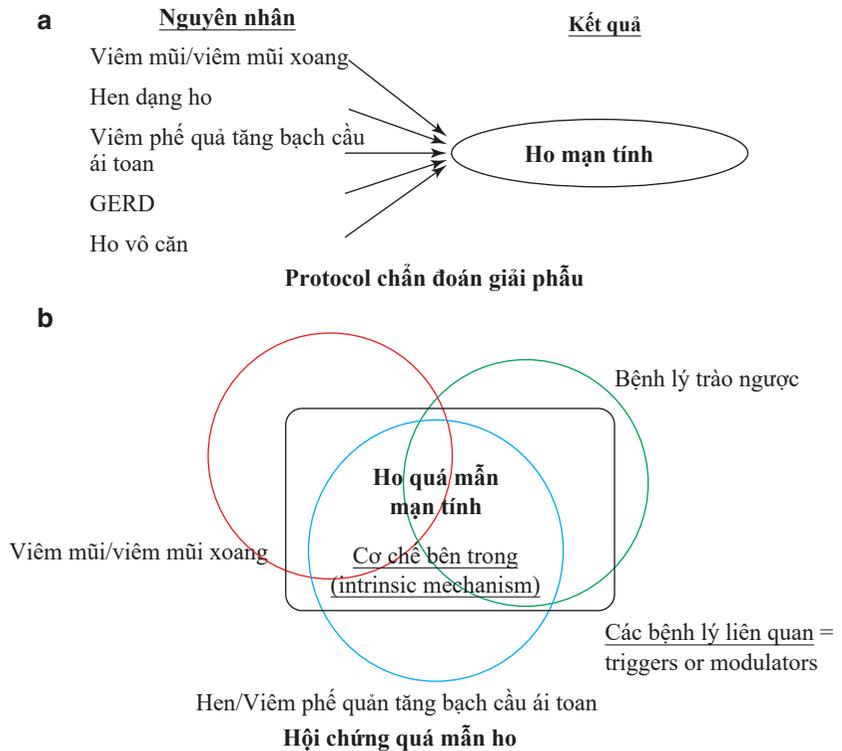
viêm đường thở trên và dưới, và GERD, đã được nhấn mạnh [23]. Phác đồ chẩn đoán theo giải phẫu đã được xác nhận trong nhiều nghiên cứu và đã được kiểm tra trong một số thử nghiệm lâm sàng, đã chứng minh hiệu quả của nó trong chẩn đoán nguyên nhân gây ho mạn tính ở 54–100% trường hợp [19]. Hơn nữa, phác đồ này đã được chứng minh là hữu ích trong việc chẩn đoán có hệ thống dẫn đến giải quyết cơn ho ở hơn 90% bệnh nhân [24].

Tuy nhiên, các nghiên cứu sau đó phát hiện ra rằng khoảng 10–40% bệnh nhân đến khám tại các phòng khám chuyên khoa vì ho mạn tính không khỏi hoàn toàn mặc dù đã có những nỗ lực chẩn đoán và điều trị tốt nhất [25]. Phác đồ chẩn đoán giải phẫu không thể khắc phục tất cả các trường hợp ho mạn tính và nó được gọi bằng nhiều tên khác nhau, bao gồm ho mạn tính vô căn, không rõ nguyên nhân hoặc kháng trị. Trên thực tế, hầu hết bệnh nhân bị ho mạn tính đều phàn nàn rằng triệu chứng của họ bị kích phát bởi những kích thích không đáng kể, chẳng hạn như không khí lạnh hoặc khô, bụi, căng thẳng cảm xúc, nói chuyện hoặc ăn uống. Điều này cho thấy đặc điểm sinh lý bệnh chính của ho mạn tính không kiểm soát được là sự quá mẫn cảm của phản xạ ho. Sự quá mẫn cảm này kích thích ho mạn tính trái ngược với chức năng bảo vệ vốn có của nó. Hầu hết bệnh nhân bị ho mạn tính đều phàn nàn về các kích thích bất thường khác nhau ở cổ họng trước khi cơn ho bắt đầu, chẳng hạn như cảm giác nhột, ngứa và căng (tightness) trước và sau khi ho, cũng cho thấy sự quá mẫn cảm của dây thần kinh nhận cảm thanh quản. Những bệnh nhân này thường cảm thấy thất vọng hoặc bất lực với các vấn đề xã hội và tâm thần khác nhau. Do đó, một sự thay đổi mô hình mới để giải thích sinh lý bệnh và cách tiếp cận lâm sàng đối với bệnh ho mạn tính đã được bắt đầu vào những năm 2010 (Fig 1.3).

Vào năm 2014, Nhóm chuyên gia Châu Âu đã đề xuất một cách giải thích mới về ho mạn tính, là một hội chứng lâm sàng riêng biệt được đặc trưng bởi “quá mẫn cảm với phản xạ ho”, chứ không phải là một triệu chứng của các bệnh tiềm ẩn khác. Sự hiểu biết này về “ho mạn tính do quá mẫn cảm” được đặt tên là “hội chứng ho do quá mẫn cảm” (cough hypersensitivity syndrome) và sự thay đổi mô hình này đã được chứng thực thêm bằng nhiều thử nghiệm lâm sàng với các công cụ đo ho khác nhau. Thông qua khái niệm này, mối liên quan lâm sàng của các bệnh thần kinh đã được nhấn mạnh, và một phương pháp tiếp cận lâm sàng đã được đề xuất trong Guidelines ERS vào năm 2019 [27]. Quá trình viêm tác động lên các đầu tận thần kinh, làm tăng độ nhạy cảm của ho, dẫn đến nhạy cảm ngoại vi. TNF- α pretreatment đã được chứng minh là gây hoạt hóa hướng tâm của sợi C phế quản phổi trong phản ứng với sự kích thích của capsaicin, một chất hoạt hóa TRPV1 [28]. Sử dụng fMRI, Mazzone và cộng sự cho thấy hoạt động tăng cường của các vùng não mã hóa cảm giác cũng như các phản ứng bất thường trong các mạch não (brain circuits) mà các mạch này thường có khả năng kiểm soát giảm dần quá trình xử lý hướng tâm chính [20].

Mặc dù cách tiếp cận mới chia sẻ các nguyên tắc cơ bản của các phác đồ chẩn đoán giải phẫu, các hướng dẫn thực hành gần đây nhằm xác định “các tình trạng kích phát ho” hoặc “các đặc điểm có thể điều trị được” trong ho mạn tính. Hầu hết các yếu tố được cho là gây ho mạn tính — hen, viêm mũi, viêm xoang, GERD và thuốc ức chế men chuyển (ACEi) — hiện nay được cho là những tình trạng gây ra ho mạn tính bằng cách kích thích phản xạ ho [29]. Ngoài ra, cách đặt tên chẩn đoán truyền thống cho các nguyên nhân nền, chẳng hạn như hen, viêm mũi và GERD, không phải lúc nào cũng giải thích được

Fig. 1.4 Hội chứng quá mẫn ho. Hen, viêm mũi, viêm xoang, GERD và ACEi là những tác nhân kích phát ho (a), chúng tăng cường độ nhạy của phản xạ ho. (b). Reprinted with permission from [20]



cơ chế của ho, và việc xác định "các đặc điểm có thể điều trị được" là chìa khóa để cho thuốc chính xác (Fig. 1.4).

Chẩn đoán ho mạn tính bắt đầu bằng việc xác định các manh mối có thể điều trị được trong ho mạn tính. Việc khai thác tiền sử toàn diện nên tập trung vào tình trạng hút thuốc, các triệu chứng liên quan và việc sử dụng các thuốc hiện tại có thể gây ho như ACEi [30]. Nếu bệnh nhân là người hút thuốc lá lâu năm, viêm phế quản mạn hoặc bụi kích thích (irritant dust) là những nguyên nhân chính dẫn đến ho mạn tính [31]. Sau khi loại trừ các bệnh thực thể và thuốc gây ho, nên tiến hành kiểm tra thêm. Chụp X-quang ngực được khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân. Chụp hình ảnh ngực bổ sung như CT, đo phế dung kế có hoặc không có thuốc giãn phế quản, test thử thách phế quản methacholine, chụp thực quản barium, theo dõi pH thực quản 24 giờ và xét nghiệm đờm có thể hữu ích để đánh giá các nguyên nhân có thể gây ho mạn tính, tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân [32, 33]. Ngoài ra, đo độ mẫn cảm của ho với axit citric hoặc capsaicin có thể hữu ích để xác định đặc điểm của bệnh nhân mặc dù sự liên quan về mặt

lâm sàng vẫn chưa được xác nhận. [34].

Điều quan trọng là phải thực hiện kiểm tra chẩn đoán thích hợp để bác sĩ có thể tiếp tục điều trị bệnh hoặc đặc điểm cụ thể cho ho mạn tính. Đối với UACS, điều trị viêm mũi dị ứng, tránh dị nguyên, dùng kháng histamine thế hệ tiếp theo với corticosteroid đường mũi, chất đối kháng thụ thể leukotriene, rửa xoang bằng saline và giải mẫn cảm bằng liệu pháp miễn dịch có thể hữu ích [35]. Mặt khác, cùng với việc tránh các chất kích ứng từ môi trường, việc dùng thuốc kháng histamine với ipratropium bromide hoặc corticosteroid đường mũi được ưu tiên ở những bệnh nhân bị viêm mũi không dị ứng hoặc viêm mũi hậu nhiễm trùng. Ho mạn tính liên quan đến hen được điều trị bằng cách sử dụng corticosteroid dạng hít và thuốc giãn phế quản dạng hít, trái lại bệnh nhân ho mạn tính liên quan đến bệnh viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan không do hen (NAEB: nonasthmatic eosinophilic bronchitis) bắt đầu đáp ứng với corticosteroid dạng hít trong vòng 4 tuần trong hầu hết các trường hợp. GERD thường được điều trị bằng thuốc và thay đổi lối sống.

Điều trị chống trào ngược tích cực, chẳng hạn như sử dụng thuốc ức chế bơm proton để ngăn chặn axit trong dạ dày, thường đi kèm với các prokinetic, chẳng hạn như metoclopramide [36]. Điều trị này có thể có tác dụng hiệp đồng khi kết hợp với việc điều chỉnh lối sống hàng ngày, chẳng hạn như áp dụng một chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt, không ăn trước khi ngủ hay ăn vô độ. Nếu chế độ ăn kiêng và liệu pháp được lý tối đa không thành công, cần xem xét đánh giá khả năng can thiệp phẫu thuật chống trào ngược [37]. Trong trường hợp ho mạn tính kháng trị, các thuốc điều hòa thần kinh như gabapentin, pregabalin và amitriptylin có thể được xem xét [38]. Liệu pháp opiat đã được chứng minh là có hiệu quả trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Thuốc tê cục bộ khí dung cũng có thể được xem xét [39]. Thụ thể P2X3 ATP (adenosine triphosphate-gated P2X3), một chất điều biến chính của sự hoạt hóa các tế bào thần kinh cảm giác trung tâm phản xạ ho, gần đây đã được công nhận là một liệu pháp điều trị đích tiềm năng trong điều trị ho mạn tính. Gefapixant, một chất đối kháng chọn lọc, không gây nghiện của thụ thể P2X3, gần đây đã được chứng minh là có hiệu quả và thường được dung nạp tốt trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ho mạn tính kháng trị [40]. Mỗi phương thức điều trị sẽ được thảo luận chi tiết trong các chương tiếp theo.

Tóm tắt

Tóm lại, ho mạn tính là một tình trạng lâm sàng thường gặp và phiền toái, gây ảnh hưởng không nhỏ đến cuộc sống. Trước đây, ý nghĩa lâm sàng của ho mạn tính đã bị đánh giá thấp do thiếu hiểu biết về căn nguyên, cơ chế, tác động kinh tế xã hội và các lựa chọn chẩn đoán/điều trị. Bằng cách đánh giá kỹ lưỡng với các phác đồ chẩn đoán đã được xác nhận, bác sĩ có thể hướng dẫn bệnh nhân điều trị thích hợp cũng như chẩn đoán chính xác. Ngoài ra, việc mở rộng hiểu biết của chúng ta về ho mạn tính do quá mẫn sẽ cung cấp các mục tiêu mới để kiểm soát ho mạn tính không đặc hiệu không rõ nguyên nhân vốn kháng trị với các phương pháp điều trị thông thường. Sự hiểu biết nhiều hơn về cơ chế viêm thần kinh trong hệ thần

kinh ngoại vi và trung ương ở bệnh ho mạn tính quá mẫn sẽ gợi ý các mục tiêu hiệu quả hơn và góp phần phát triển các loại thuốc mới. Cuốn sách này sẽ bao gồm các cập nhật về tất cả các khía cạnh của ho mạn tính, bao gồm cả chẩn đoán và điều trị.

References

1. Song W-J, Chang Y-S, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1479–81.
2. Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43(1):15–25.
3. Won H-K, Yoon S-J, Song W-J. The double-sidedness of cough in the elderly. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;257:65–9.
4. 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(1):196–209.
5. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1S–23S.
6. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 1977;137(9):1186–91.
7. Galant S. Chronic cough—the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Pediatrics*. 1991;87(6):1008–9.
8. Song W-J, Kim S-H. New approach to chronic cough: an introductory guide based on recent clinical practice guidelines. *Kor J Med*. 2019;94(6):471–84.
9. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149(11):1030–7.
10. Wong LC, Rathkopf MM. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Pediatrics*. 2017;140(Supplement 3):S212–S213.
11. Hulme K, Dogan S, Parker SM, Deary V. 'Chronic cough, cause unknown': a qualitative study of patient perspectives of chronic refractory cough. *Journal of Health Psychology*. 2019;24(6):707–16.
12. Won H-K, Lee J-H, An J, et al. Impact of Chronic Cough on Health-Related Quality of Life in the Korean Adult General Population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2016. *Allergy, asthma & immunology research*. 2020;12(6):964.
13. Morice A. Review series: chronic cough: epidemiology. *Chronic Respir Dis*. 2008;5(1):43–7.

14. Irwin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(11):1469–74.
15. Steger MF, Kashdan TB. Depression and everyday social activity, belonging, and well-being. *J Couns Psychol.* 2009;56(2):289.
16. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest.* 2006;130(1):4S–12S.
17. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1657–61.
18. Song W-J, Wong GW. Changing trends and challenges in the management of asthma in Asia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1272–4.
19. Irwin RS. Unexplained cough in the adult. *Otolaryngol Clin N Am.* 2010;43(1):167–80.
20. Driessen AK, McGovern AE, Narula M, et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:9–15.
21. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016;71(4):323–9.
22. Song W-J, Chang Y-S, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does ‘cough hypersensitivity’ aid our understanding? *Asia Pacific Allergy.* 2014;4(1):3–13.
23. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, et al. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2014;146(4):885–9.
24. Lawler WR. An office approach to the diagnosis of chronic cough. *Am Fam Physician.* 1998;58(9):2015.
25. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest.* 2014;146(6):1633–48.
26. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016;149(3):639–48.
27. Song W-J, Chang Y-S, Faruqi S, et al. Defining chronic cough: a systematic review of the epidemiological literature. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):146–55.
28. Chung KF. Advances in mechanisms and management of chronic cough: the Ninth London International Cough Symposium 2016. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:2–8.
29. Ostroff C, Lee CE, McMeekin J. Unapproved prescription cough, cold, and allergy drug products: recent US Food and Drug Administration regulatory action on unapproved cough, cold, and allergy medications. *Chest.* 2011;140(2):295–300.
30. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):169S–73S.
31. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):95S–103S.
32. Iyer VN, Lim KG. Chronic cough: an update. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1115–26.
33. Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, Morice AH. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough.* 2007;3(1):5.
34. Morice AH, Kastelik JA, Thompson R. Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(4):365.
35. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):63S–71S.
36. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest.* 1993;104(5):1511–7.
37. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;150(6):1341–60.
38. Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(3):374–82.
39. Eschenbacher W, Boushey H, Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(2):211–5.
40. Muccino D, Green S. Update on the clinical development of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:75–8.

Cách đánh giá ho tại phòng khám

2

Peter S. P. Cho, Surinder S. Biring,
and Richard D. Turner

Giới thiệu

Chương này sẽ đề cập đến những bệnh nhân có biểu hiện ho mạn tính là triệu chứng duy nhất hoặc chủ yếu. Nội dung được trình bày ở đây nhằm mục đích có thể áp dụng cho một loạt các cơ sở lâm sàng. Đây là một thách thức vì loại bệnh nhân đến phòng khám sẽ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, bao gồm tỷ lệ mắc bệnh tại địa phương, tổ chức và tiếp cận dịch vụ y tế địa phương, niềm tin sức khỏe và hành vi. Ví dụ, bệnh lao vẫn là nguyên nhân phổ biến nhất gây ho mạn tính ở nhiều nơi trên thế giới [1], dịch tễ học hút thuốc lá tại địa phương sẽ xác định phần lớn tỷ lệ mắc COPD và ung thư phổi, và tại thời điểm viết bài, nhiều nơi trên thế giới gần đây đã bị ảnh hưởng bởi đại dịch COVID-19, một căn bệnh hiện chưa rõ tác động đến sức khỏe phổi về lâu dài, bao gồm cả ho mạn tính [2].

Chương này sẽ chỉ thảo luận ngắn gọn về nguyên nhân gây ho mạn tính và các nghiên cứu

liên quan; phần lớn được thảo luận chi tiết hơn ở những nơi khác trong cuốn sách này.

Theo tiêu chuẩn tối thiểu, đánh giá thường quy ban đầu về ho mạn tính phải bao gồm bệnh sử lâm sàng, đánh giá mức độ nghiêm trọng và tác động chủ quan của ho, khám thực thể, chụp X quang phổi và đo phế dung kế [3-7]. Đánh giá cơ bản ban đầu này là chìa khóa để hướng dẫn điều tra và quản lý thêm [4, 7]. Xác suất của bệnh lý phổi giới hạn sự sống (life-limiting) sau khi khám lâm sàng và X quang phổi bình thường trong ho mạn tính đơn thuần không có đờm là thấp [5, 8], đặc biệt ở những người chưa bao giờ hoặc hiếm khi hút thuốc. [5].

Bệnh sử

Mục đích chính của bệnh sử lâm sàng là giúp xác định nguyên nhân tiềm ẩn, đặc điểm có thể điều trị được hoặc yếu tố làm trầm trọng thêm ho và xác định các lựa chọn điều trị chưa được thử [3, 4, 9] (Bảng 2.1). Cần nhớ rằng ho mạn tính trong nhiều trường hợp có thể do đa yếu tố; do đó, bác sĩ lâm sàng không nên hài lòng ngay lập tức khi chỉ xác định một tình trạng có thể liên quan, đặc biệt nếu ho vẫn tiếp tục sau khi điều trị. Các đặc điểm gợi ý bệnh lý nguyên phát nghiêm trọng tiềm ẩn hoặc đáng lo ngại bao gồm ho ra máu, khó thở, rối loạn giọng nói, tiền sử hút thuốc, nhiễm trùng đường hô hấp tái diễn và các triệu

P. S. P. Cho · S. S. Biring
Centre for Human and Applied Physiological
Sciences, King's College London, London, UK

Department of Respiratory Medicine, King's College
London, London, UK
e-mail: p.cho@nhs.net; surinder.biring@nhs.net

R. D. Turner (✉)
Department of Respiratory Medicine, Charing Cross
Hospital, London, UK
e-mail: richard.turner17@nhs.net

Table 2.1 Các đặc điểm lâm sàng gợi ý các tình trạng thường gặp cụ thể liên quan đến ho mạn tính và X quang phổi bình thường

Chẩn đoán	Các đặc điểm lâm sàng	Các dấu hiệu xét nghiệm
Hen		
Hen cô điển	Ho với sự thay đổi theo nhịp ngày đêm; tối tệ hơn vào ban đêm / sáng sớm Có liên quan đến khô khè và khó thở Các triệu chứng có thể bị kích phát bởi tập thể dục. Ran ngáy thì thở ra.	Sự tắc nghẽn luồng khí thay đổi Đáp ứng với thuốc giãn phế quản Có thể tăng FeNO, tăng bạch cầu ái toan trong huyết thanh và đường thở
Hen dạng ho	Ho là đặc điểm duy nhất	Sự tắc nghẽn luồng khí thay đổi Đáp ứng với thuốc giãn phế quản Có thể tăng FeNO, tăng bạch cầu ái toan trong huyết thanh và đường thở
Viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan		Không có thắt phế quản hoặc tăng phản ứng phế quản Tăng bạch cầu ái toan đường thở (>3%)
GERD	Ho sau bữa ăn Khó tiêu / ợ nóng Thay đổi giọng nói Rối loạn vị giác	Rối loạn vận động thực quản
Hội chứng chảy dịch mũi sau / hội chứng ho đường thở trên	Viêm mũi / viêm mũi xoang Tắc nghẽn mũi Đau/ ãp ãp vùng mặt Đau đầu Giảm/mất khứu giác	Thanh quản bị viêm Polyp mũi
Do điều trị	Kê đơn các loại thuốc sau: - Ức chế men chuyển - Chẹn kênh canxi - Bisphosphonat	
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Khó thở khi gắng sức Các triệu chứng tiến triển từ từ với sự thay đổi nhỏ trong ngày Tiền sử hút thuốc (> 10 gói.năm) Căng phồng phổi (hyperinflation)	Phép đo hô hấp ký tắc nghẽn mà không có khả năng phục hồi đáng kể
Giãn phế quản	Sản xuất đờm Nhiễm trùng đường hô hấp tái diễn Tiếng lép bép mịn ở thì hít vào (thay đổi khi ho)	Các dấu hiệu CT ngực đặc trưng bao gồm giãn đường thở và nút nhầy (mucus impaction)
Bệnh phổi kẽ	Khó thở khi gắng sức Ngón tay dùi trống Các đặc điểm của bệnh hệ thống liên quan (ví dụ như bệnh mô liên kết, bệnh sarcoidosis) Tiếng lép bép mịn thì hít vào (không bị thay đổi do ho)	Hô hấp ký hạn chế Các dấu hiệu CT ngực đặc trưng bao gồm các thay đổi dạng tổ ong và kính mờ
Bệnh phổi ác tính	Ho ra máu Khó thở Đau ngực Sụt cân Các yếu tố nguy cơ (tiền sử hút thuốc và tiền sử nghề nghiệp) Ngón tay dùi trống	Tồn thương khối u khu trú Hạch bạch huyết lớn

Table 2.1 (tiếp theo)

Chẩn đoán	Đặc điểm lâm sàng	Các dấu hiệu xét nghiệm
Lao phổi	Đờm Ho ra máu Khó thở Giảm cân Đỏ mắt hôi đêm Nổi hạch	Thâm nhiễm và / hoặc tạo khoang trên hình ảnh ngực <i>Mycobacterium tuberculosis</i> được xác định trong đờm hoặc các mẫu lâm sàng khác
Hội chứng quá mẫn ho	Hypertussia ^a Allotussia ^b	XQ ngực bình thường Hô hấp ký bình thường

Note relevant conditions may coexist; this is particularly the case for cough hypersensitivity syndrome alongside other aggravating conditions

ACE angiotensin-converting enzyme, FeNO fractional exhaled nitric oxide, CXR chest radiograph, CT computed tomography

^aHo quá mức thứ phát sau một kích thích gây ho thông thường

^bHo thứ phát sau một kích thích không gây ho

chúng thể tạng (đặc biệt là sụt cân và sốt) [3, 9].

Các đặc điểm gợi ý các tình trạng thường liên quan đến ho mạn tính được tóm tắt trong Bảng 2.1.

Các đặc điểm lâm sàng của các tình trạng đường thở trên và dưới và bệnh đường tiêu hóa được thảo luận chi tiết trong các chương riêng biệt của cuốn sách này. Hen có lẽ là bệnh lý cơ bản thường bị bỏ qua và có thể điều trị được gây ho ở các nước có thu nhập cao hơn [10, 11]. Nó được gợi ý bởi tình trạng thở khò khè và khó thở từng đợt, các triệu chứng về đêm, ho nặng hơn khi tập thể dục, tuổi khởi phát trẻ hơn và cùng tồn tại với các bệnh dị ứng khác (ví dụ như bệnh chàm và viêm mũi dị ứng), mặc dù sự vắng mặt của các đặc điểm này chắc chắn không loại trừ bệnh hen hoặc các bệnh lý đường thở tăng bạch cầu ái toan khác [6, 11, 12].

Ợ chua và khó tiêu cũng tồn tại có lẽ là những đặc điểm hữu ích nhất để chẩn đoán ho liên quan đến trào ngược dạ dày-thực quản [5]. UACS có lẽ hiếm khi là nguyên nhân gây ho mạn tính khi không có các triệu chứng điển hình về mũi hoặc xoang [13].

Sử dụng ức chế men chuyển (ACEi) là nguyên nhân quan trọng hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng ho mạn tính và thường bị bỏ qua [4, 9, 11,

14]. Có một số lý do để tiếp tục sử dụng loại thuốc này ở bất kỳ bệnh nhân nào bị ho dai dẳng, ngay cả sau nhiều năm không có biến cố gì [5, 14, 15]. Điều quan trọng là phải khuyên bệnh nhân rằng bất kỳ tác dụng nào của việc ngừng thuốc ức chế men chuyển có thể bị trì hoãn đến 3 tháng hoặc lâu hơn [4, 15]. Việc sử dụng các loại thuốc khác cũng có thể có liên quan; đặc biệt là bisphosphonates và thuốc chẹn kênh canxi có thể làm trầm trọng thêm tình trạng ho do trào ngược [4].

Tiền sử nghề nghiệp hoặc môi trường tiếp xúc với amiăng, silica, bụi than, các hợp chất khoáng khác hoặc bụi hữu cơ có thể gợi ý bệnh phổi kẽ, cũng như các triệu chứng đặc hiệu cùng tồn tại liên quan đến các hệ thống giải phẫu khác (ví dụ đau khớp, phát ban, các vấn đề về mắt) [16]. Mối liên hệ về thời gian của các triệu chứng với nơi làm việc có thể gợi ý bệnh hen nghề nghiệp hoặc viêm phổi quá mẫn [17]. Các câu hỏi quan trọng được đề xuất để đưa vào bệnh sử cơ bản được hiển thị trong Bảng 2.2.

Các nguyên nhân hiếm hơn gây ho mạn tính nên được xem xét trong bệnh sử nếu không có chẩn đoán liên quan nào khác rõ ràng. Chúng bao gồm chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA) liên quan đến ngáy [18, 19] và chứng nhuyễn khí phế quản (liên quan đến âm thanh ho "honking" đặc trưng) [20], được đánh giá ở những nơi khác [20].

Table 2.2 Khai thác bệnh sử trong ho mạn tính

Các câu hỏi gợi ý trong bệnh sử của ho mạn tính
Tuổi
Tiền sử hút thuốc
Tiền sử dùng thuốc
Các thuốc (kê đơn và không kê đơn, hiện tại và trong vòng 6 tháng qua)
Nghề nghiệp; liên quan của sự có mặt ở nơi làm việc với triệu chứng
Tính kịch liệt của khởi phát cơn ho
Nhiễm trùng hô hấp trước đó
Đàm
Các yếu tố kích phát ho
Tập thể dục
Không khí lạnh
Aerosols
Tư thế
Ăn
Nói / cười
Cảm giác bất thường liên quan đến ho — nhột, kích thích, ngứa, globus
Thời gian ho
Dẫn đến các triệu chứng thực thể do ho
Không tự chủ
Ngạt
Đau ngực
Mệt mỏi
Các triệu chứng liên quan ^a
Các thử nghiệm điều trị trước đây, bao gồm liều lượng, thời gian và kết quả

^aRefer to Table 2.1

Ở nhiều bệnh nhân ho mạn tính, không có các bệnh lý rõ ràng kèm theo. Hội chứng ho do quá mẫn (CHS) được phát triển như một khái niệm để mô tả chứng ho mạn tính không rõ nguyên nhân. Có đến 2/3 số bệnh nhân CHS là nữ, với tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở độ tuổi 50 và 60 [4]. CHS có liên quan đến sự nhạy cảm với phản xạ ho tăng cao (CRS: cough reflex sensitivity) [21–23]. Sự hiện diện của các yếu tố kích phát ho điển hình như mùi hương nồng và lời nói và các cảm giác bất thường ở thanh quản trước khi ho (cảm giác nhột nhột ở cổ họng, kích ứng, ngứa; dị cảm thanh quản) có thể là những đặc điểm lâm sàng duy nhất của CHS. Bảng câu hỏi về chứng quá mẫn cảm (CHQ) là một công cụ đơn giản và có hệ thống có thể được sử dụng để đánh giá các tác nhân kích phát ho [24, 25]. Ngoài CRS tăng cao, có bằng chứng

mới nổi cho thấy rằng các con đường ức chế ho trung ương bị suy giảm có thể đóng một vai trò trong sinh lý bệnh của ho mạn tính [26, 27].

Các ảnh hưởng chủ quan của ho

Ho mạn tính có liên quan đến tàn tật đáng kể về thể chất và tâm lý [28–30]. Điều này, cũng như mối lo ngại về khả năng mắc bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng, có thể là lý do chính để tìm kiếm sự chăm sóc y tế. Do đó, một yếu tố quan trọng của đánh giá lâm sàng bao gồm đánh giá mức độ nghiêm trọng và tác động chủ quan của ho mạn tính đối với bệnh nhân.

Cách tiếp cận lý tưởng để đo lường các tác động chủ quan của ho nên có thể lặp lại được, không phụ thuộc vào bác sĩ và đáp ứng với sự cải thiện lâm sàng có ý nghĩa. Các công cụ cụ thể để tạo điều kiện cho việc đánh giá như vậy tồn tại. Chúng tạo điều kiện giao tiếp với bệnh nhân và giữa các bác sĩ lâm sàng và cho phép theo dõi tình trạng ho theo thời gian, đặc biệt là đáp ứng với điều trị [4, 6].

Mức độ nặng

Mức độ nghiêm trọng của ho có thể được đánh giá theo nhiều cách. Xếp hạng đơn giản bằng lời nói trong 10 mức sẽ là đơn giản nhất, nhưng hiệu lực của cách tiếp cận này không rõ ràng. Các công cụ cụ thể như thang điểm VAS (visual analogue scale) hoặc CSD (Cough Severity Diary) được ủng hộ rộng rãi hơn [4, 31]. Mức độ nghiêm trọng của ho theo VAS được chuẩn hóa rất đơn giản để thực hiện, bao gồm một thang đo tuyến tính từ 0 đến 100 mm được bệnh nhân đánh dấu để cho điểm phản ánh mức độ nghiêm trọng của ho [31–33]. Thang đánh giá bằng số (0–10) là một lựa chọn thay thế có đánh số và mô tả về mức độ nghiêm trọng để đầy mạnh tính nhất quán trong phản ứng của bệnh nhân theo chiều dọc [4]. Điểm số VAS về ho là một thước đo đáp ứng ở bệnh nhân ho mạn tính [34–39], và được sử dụng rộng rãi trong cả thực hành lâm sàng tiêu chuẩn và thử nghiệm lâm sàng [31, 32]. Mặc dù vậy, VAS chỉ

được đánh giá một cách hạn chế và hiện sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng (MCID) chưa được xác lập trong ho mạn tính [32]. Do đó, các xu hướng trong từng bệnh nhân có thể hữu ích là độ lớn tuyệt đối của sự thay đổi. Các nghiên cứu về tính lặp lại của VAS cho thấy sự thay đổi 18 mm (95% limit of agreement) có thể là có ý nghĩa, nhưng mức độ liên quan về lâm sàng của nó chưa được nghiên cứu [35].

CSD là thước đo kết quả gồm 7 mục với thang điểm Likert 11 điểm cho mỗi mục và có tính nhất quán nội bộ (internal consistency) cao được báo cáo trong ho bán cấp và mạn tính [40, 41]. Nguyen và cộng sự báo cáo rằng CSD đáp ứng trong ho mạn tính, và mức giảm $\geq 1,3$ được coi là cải thiện có ý nghĩa lâm sàng [41]. CSD có nhiều dữ liệu xác thực hơn, nhưng so sánh với VAS chưa được công bố. Do tính đáp ứng (responsiveness) và tính đơn giản của nó, VAS là công cụ thường được ưa thích để đánh giá mức độ nghiêm trọng lâm sàng tại phòng khám. [4, 36–39, 42–44].

Tác động

Bản thân việc tập trung vào mức độ nghiêm trọng của ho thì đơn giản, nhưng chỉ nắm được một phần sự hoành hành (morbidity) của ho mạn tính. Tình trạng sức khỏe nói chung có thể bị ảnh hưởng đáng kể khi ho mạn tính, không chỉ do cảm giác trực tiếp của cơn ho mà còn dẫn đến những ảnh hưởng thứ phát về thể chất, tâm lý và xã hội. Các triệu chứng phụ bao gồm đau ngực, tiêu không tự chủ, ngất, rối loạn giấc ngủ và mệt mỏi, trong khi các tác động tâm lý và xã hội bao gồm lo lắng, khí sắc trầm và nhận thức về bản thân quá mức trong các tình huống công cộng [28, 30]. Đánh giá những tác động này của ho mạn tính sẽ hữu ích trong việc giải quyết và theo dõi các tác động chủ quan của tình trạng này đầy đủ hơn [45].

Các công cụ đo lường tình trạng sức khỏe chung thiếu tính đặc hiệu và thường kém đáp ứng với các phương pháp điều trị hơn các công cụ dành riêng cho ho [33, 46, 47]. Bảng câu hỏi LCQ (Leicester Cough Questionnaire) và CQLQ

(Cough Quality of Life Questionnaire) là hai thước đo tình trạng sức khỏe đặc hiệu cho ho thường được sử dụng, đã được xác nhận và tự quản lý [35, 48].

LCQ bao gồm 19 mục với thang điểm Likert 7 điểm cho mỗi mục. Tổng điểm tóm tắt có thể có trong khoảng từ 3 đến 21, trong đó điểm cao hơn cho thấy tình trạng sức khỏe tốt hơn [35]. Ban đầu nó đã được xác nhận tốt về tính nhất quán nội bộ, độ lặp lại trong 2 tuần và mối tương quan với các biện pháp đánh giá thích hợp khác [35]. LCQ đáp ứng với liệu pháp điều trị trong bệnh ho mạn tính và có MCID trung bình (SD) (1,3 (3,2) điểm) trong ho mạn tính [35, 49, 50]. Nó đã được sử dụng rất rộng rãi cả trên lâm sàng và trong các nghiên cứu, bằng cả tiếng Anh và một số ngôn ngữ khác [32, 51–53]. CQLQ bao gồm 28 mục với thang điểm Likert 4 điểm cho mỗi mục (điểm thấp hơn cho thấy tình trạng sức khỏe tốt hơn). Đối với ho mạn tính, nó tương tự có tính nhất quán nội bộ, khả năng lặp lại trong 2 tuần, khả năng đáp ứng cao [39, 48, 54] và MCID được thiết lập (trung bình (SD) 21,89 (15,4) trong tổng số điểm có thể là 112) [55, 56]. CQLQ có lẽ ít được sử dụng rộng rãi hơn LCQ, nhưng, tương tự như LCQ, đã hữu ích trong các nghiên cứu lâm sàng nổi bật về ho mạn tính, bao gồm trong nghiên cứu phase 2 của chất ức chế P2X3 gefapixant (trước đây là AF219 / MK-7264) [39, 48, 54].

So sánh toàn diện hơn về LCQ và CQLQ nằm ngoài phạm vi của chương này và có sẵn ở những nơi khác [32].

Thăm khám lâm sàng

Khám lâm sàng có thể phát hiện các dấu hiệu gợi ý nguyên nhân tiềm ẩn hoặc liên quan (Bảng 2.1). Ví dụ, khô khè thì thở ra và giai đoạn thở ra kéo dài sẽ hướng đến bệnh tắc nghẽn đường thở, trong khi tiếng ran giống như Velcro thì thở vào lại gợi ý bệnh phổi kẽ. Bắt buộc phải tìm bất kỳ dấu hiệu nào có thể cho thấy bệnh ác tính, cụ thể là ngón tay dùi trống, suy mòn, nổi hạch và dấu hiệu xẹp thùy hoặc tràn dịch màng phổi. Các dấu hiệu lâm sàng ngoài phổi cũng có thể gợi ý các

chẩn đoán khác, chẳng hạn như tăng chỉ số khối cơ thể và tăng chu vi cổ trong OSA, hồng ban nút trong bệnh sarcoidosis, và các thay đổi da và khớp khác trong bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh mô liên kết.

Tuy nhiên, khám lâm sàng thường không thấy dấu hiệu đặc hiệu trong ho mạn tính không rõ nguyên nhân [8].

Kiểm tra

Những xét nghiệm thường quy

X quang phổi và hô hấp ký nên là một phần thường quy trong đánh giá ho và có thể giúp hướng dẫn các kiểm tra và xử trí sâu hơn [4, 7].

XQ ngực

Chụp X quang phổi được nhất trí là một xét nghiệm tiêu chuẩn cho tất cả bệnh nhân ho mạn tính [3–5]. Nó có thể xác định căn nguyên cơ bản của ho mạn tính trong 30% trường hợp [57]. Ngược lại, tần suất bệnh lý phổi nghiêm trọng liên quan đến ho mạn tính không có đờm sau khi khám lâm sàng và chụp X quang phổi bình thường là thấp. [6].

Hô hấp ký

Guidelines cũng nêu rõ rằng hô hấp ký nên được thực hiện như một phần của đánh giá ban đầu thường quy [3–5]. Hen được đặc trưng bởi tắc nghẽn dòng khí có thể thay đổi, có thể được phát hiện thông qua tắc nghẽn dòng khí có thể hồi phục đối với chất chủ vận beta dạng hít. Tuy nhiên, đáp ứng với thuốc giãn phế quản có giá trị dự đoán âm tính thấp đối với chẩn đoán khi hô hấp ký cơ bản bình thường [58].

Ở những bệnh nhân nghi ngờ hen và hô hấp ký bình thường không thuận nghịch, thử thách hít với methacholine hoặc histamine có thể được sử dụng để đánh giá tình trạng tăng đáp ứng của phế quản [4, 5, 11]. Tuy nhiên, vẫn chưa có sự nhất trí về vai trò của test thách thức phế quản để kiểm tra hen trong ho mạn tính [4, 5, 11]. Điều này là do sự hiện diện của tăng đáp ứng phế quản không dự đoán được của phản ứng chống ho. Theo dõi lưu lượng đỉnh trong ho mạn

tính đơn độc không có vai trò do giá trị dự đoán âm kém [58]. Trong khi đó, tắc nghẽn đường thở cố định là chẩn đoán của COPD [59].

Xét nghiệm bổ sung

Việc sử dụng các xét nghiệm trong phần sau đây nên được hướng dẫn bởi các đặc điểm lâm sàng, bệnh đồng mắc, đánh giá trước đó và các thử nghiệm điều trị ho cho đến nay.

CT ngực

Có một số tranh cãi về việc sử dụng thường quy chụp cắt lớp vi tính lồng ngực (CT) trong đánh giá ho mạn tính. Hướng dẫn gần đây của Hiệp hội Hô hấp Châu Âu cho rằng chụp CT không được chỉ định thường quy trong trường hợp không có các đặc điểm đáng báo động từ đánh giá ban đầu (tức là chụp X quang ngực bình thường và không có gì cho thấy ung thư hoặc bệnh phổi quan trọng khác từ tiền sử và thăm khám, đặc biệt trong trường hợp không có tiền sử hút thuốc đáng kể hay tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư mạnh) [4]. Trong khi đó, một số tác giả khuyến nghị chụp CT ở bệnh nhân ho mạn tính kháng trị với điều trị thử [7]. CT ngực có thể xác định các bất thường nhu mô phổi không thể nhìn thấy trên phim chụp X quang phổi [7], nhưng sự liên quan của những thay đổi tương đối khó thấy như vậy với ho dai dẳng là không rõ ràng. Các bất thường cấu trúc phổi được phát hiện ngẫu nhiên là phổ biến; phần lớn không có hậu quả lâm sàng [60] và có thể dẫn đến lo lắng không cần thiết và cần phải theo dõi thêm hình ảnh [61]. Chụp CT cũng có liên quan đến việc phơi nhiễm bức xạ đáng kể [4, 62–64]. Do đó, việc chụp CT thường quy ở những bệnh nhân bị ho không rõ nguyên nhân nên được tiến hành một cách thận trọng.

Nội soi phế quản

Hiệu quả chẩn đoán của nội soi phế quản trong trường hợp ho mạn tính không được chọn lọc là thấp [65, 66]. Nội soi phế quản có thể hữu ích nếu có tình trạng ho ra máu ngay cả khi chụp CT bình thường [4] và nghi ngờ hít phải dị vật trong bệnh sử [8]. Hiếm khi, rửa phế quản phế

nang có thể được sử dụng thay thế cho đờm để đánh giá tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân nghi ngờ viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan. [4, 11].

Hình ảnh xoang và nội soi đường thở trên

Soi thanh quản có thể được sử dụng để khảo sát những bệnh nhân có các triệu chứng đường hô hấp trên, nhưng có độ nhạy và độ đặc hiệu kém trong việc xác định chảy dịch mũi sau (postnasal drip) là nguyên nhân cơ bản gây ho mạn tính ở những bệnh nhân không được chọn lọc [67, 68]. Một dấu hiệu phổ biến là ban đỏ và sưng thanh quản, thường được cho là thứ phát sau trào ngược thanh quản. Hình ảnh cắt ngang của xoang và nội soi mũi có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có các triệu chứng xoang tái phát [4, 5]. Tuy nhiên, trong trường hợp không có các triệu chứng như vậy, chụp hình ảnh khó có thể chắc chắn do tỷ lệ phổ biến cao của các bất thường về xoang trong dân số nói chung [4, 69]. Điều này sẽ được thảo luận thêm trong Chương 4.

Các marker của viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan

Tăng bạch cầu ái toan trong đường thở (> 3%) trong trường hợp không tăng phản ứng phế quản sẽ gợi ý viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan (EB) [4]. Bệnh nhân bị viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan và ho mạn tính có thể được hưởng lợi từ liệu pháp chống viêm tăng cường hơn [4, 11].

FeNO (Fractional exhaled nitric oxide) là không xâm lấn và có thể được sử dụng để xác định viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan có thể gây ho mạn tính [4]. Sadeghi và cộng sự đã chứng minh rằng FeNO có liên quan đến số lượng bạch cầu ái toan trong huyết thanh và đờm ở bệnh nhân ho mạn tính [70]. Tuy nhiên, một tổng quan gần đây báo cáo rằng đo FeNO có độ nhạy và độ đặc hiệu dao động đáng kể trong việc dự đoán khả năng đáp ứng với corticosteroid dạng hít trong ho mạn tính (tương ứng là 53–90% và 63–97%) [71]. Ngoài ra, hiện vẫn chưa có sự thống nhất về điểm cắt (cut-off) để xác định những bệnh nhân bị viêm đường thở [4]. Do

đó, có dữ liệu hạn chế để hỗ trợ việc sử dụng đo FeNO trong đánh giá bệnh nhân ho mạn tính không được chọn lọc và đây là quan điểm của Guidelines ERS 2019 [4, 71].

Đờm có thể được dùng để làm mẫu đánh giá trực tiếp tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan [4, 11]. Đánh giá như vậy là không xâm lấn và chính xác, nhưng không có sẵn ở hầu hết các trung tâm, và do đó chủ yếu là một công cụ nghiên cứu [4].

Số lượng bạch cầu ái toan trong huyết thanh có thể được đánh giá dễ dàng hơn nhiều, mặc dù có sự thay đổi đáng kể theo nhịp ngày đêm và theo mùa [9, 72], nghĩa là cần phải đánh giá nhiều lần. ERS đã đề xuất điểm cắt bạch cầu ái toan đáng kể là $\geq 0,3$ tế bào/ μL [4, 73]. Tuy nhiên, cũng như với FeNO, có rất ít bằng chứng hỗ trợ giá trị tiên đoán của số lượng bạch cầu ái toan trong huyết thanh trong việc hướng dẫn liệu pháp steroid cho ho mạn tính [4]. Theo quan điểm của các tác giả, sự hiện diện của bạch cầu ái toan trong máu tăng cao cần được theo dõi bằng việc xem xét lại việc tuân thủ điều trị hen của bệnh nhân, xem xét kỹ thuật hít và dùng thuốc chống viêm đường thở tăng cường. Điều này sẽ được thảo luận thêm trong Chương 5.

Kiểm tra đường tiêu hóa

Hiện chưa có xét nghiệm xác định nào để chẩn đoán trào ngược hoặc rối loạn chức năng thực quản trong ho mạn tính [4]. Đánh giá lâm sàng có thể được bổ sung bằng Bảng câu hỏi HARQ (Hull Airway Reflux Questionnaire) hoặc RSI (Reflux Symptom Index) [74, 75]. Hướng dẫn gần đây của Châu Âu gợi ý rằng các xét nghiệm thường quy và điều trị thuốc ức chế bơm proton không được chỉ định trong trường hợp không có các đặc điểm lâm sàng liên quan (triệu chứng ợ nóng liên quan đến axit) gợi ý bệnh đường tiêu hóa trên [4]. Đo áp lực thực quản 24 giờ độ phân giải cao là xét nghiệm nhạy và đặc hiệu nhất [4, 5]. Tuy nhiên, mức độ bất thường được phát hiện không liên quan đến mức độ nặng của ho [5]. Nuốt barium và nội soi dạ dày có độ nhạy tương đối thấp đối với bệnh trào ngược so với đo áp lực [4, 5]. Điều này sẽ được thảo luận thêm trong Chương 6.

Tần suất ho

Hiện không có thiết bị theo dõi tần số ho tự động nào được bán trên thị trường trong môi trường lâm sàng để phân tích ho theo thời gian thực và không cần kỹ thuật viên nhập liệu [32]. Điều này đã hạn chế phần lớn vai trò của đánh giá tần số ho khách quan đối với nghiên cứu lâm sàng, nơi mà hiện nay nó là tiêu chí lựa chọn lâm sàng trong các thử nghiệm thuốc chống ho [39, 76]. Với các công nghệ mới nổi trong nhận dạng giọng nói, tính năng theo dõi ho lưu động (ambulatory cough monitoring) có thể trở nên sẵn sàng hơn, có thể bao gồm việc kết hợp các thuật toán nhận diện ho vào các ứng dụng điện thoại thông minh [32, 77].

Theo dõi tần số ho có thể cung cấp một thước đo khách quan về mức độ nghiêm trọng của ho mạn tính và được sử dụng để đánh giá đáp ứng với các thử nghiệm điều trị. Tuy nhiên, trước khi công nghệ như vậy sẵn có hơn, rõ ràng là hiện tại không có khuyến cáo nào cho việc sử dụng nó thường quy trên lâm sàng.

Các xét nghiệm khác

Test lấy da (skin prick test) được phổ biến rộng rãi và tương đối không có tác dụng phụ [78]. Test RAST (Radioallergosorbent tests) là một phương pháp thay thế và đo nồng độ của immunoglobulin E đặc hiệu với dị nguyên, với ưu điểm là không bị ảnh hưởng bởi bất kỳ chất kháng histamine hoặc steroid toàn thân nào [78, 79]. Cả hai đều có thể được sử dụng để chẩn đoán dị ứng trong hỗ trợ chẩn đoán hen và có thể xác định một dị nguyên cụ thể dẫn đến ho trong bối cảnh này.

Nghi ngờ OSA nên được kiểm tra với đo oxy về đêm hoặc một nghiên cứu chính thức về giấc ngủ hô hấp tùy theo trang thiết bị sẵn có [80].

Theo dõi

Các đánh giá theo dõi về ho, sau một khoảng thời gian có thể đã bao gồm thử nghiệm điều trị, nên bao gồm đánh giá lại mức độ nghiêm trọng và tác động của ho. Mức độ kiểm tra sâu hơn về ho mạn tính sẽ là một quá trình lặp đi lặp lại và sẽ bị ảnh hưởng bởi bản chất của các đặc điểm

lâm sàng hiện tại, kết quả của các lần kiểm tra trước đó, kết quả của bất kỳ thử nghiệm điều trị nào (Chương 3), và tác động của bất kỳ ho nào còn sót lại trên bệnh nhân. Mong muốn của bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng để loại trừ bệnh lý càng nhiều càng tốt là điều quan trọng, nhưng nên chống lại được sự cám dỗ về việc kiểm tra quá mức đối với các bằng chứng hoặc hướng dẫn đã được công bố (ví dụ tránh kiểm tra bệnh lý đường thở trên hoặc bệnh dạ dày thực quản trong trường hợp hoàn toàn không có liên quan các triệu chứng khu trú cụ thể) [4]. Trong nhiều trường hợp, có thể không có chỉ định để theo dõi, đặc biệt khi các triệu chứng nhẹ, và cả hai đều hài lòng rằng bệnh quan trọng đã được loại trừ một cách chắc chắn.

Nguyên nhân cuối cùng của ho mạn tính ở bất kỳ bệnh nhân nào thường có thể khó xác định, ngay cả sau khi đã kiểm tra tích cực hoặc thử nghiệm điều trị theo hướng dẫn. Ho mạn tính là phổ biến, cũng như nhiều bệnh liên quan đến nó, bao gồm hen, trào ngược dạ dày và viêm xoang mạn tính; cũng có thể những bệnh lý này là ngẫu nhiên và không liên quan trực tiếp đến ho. Vấn đề phức tạp hơn nữa là thực tế là ho mạn tính có thể tự khỏi mà không cần điều trị, hoặc tái phát định kỳ và thường đáp ứng tốt với giả dược, như trong nhóm đối chứng của các thử nghiệm chống ho [10, 36, 76, 81, 82]. Ho mạn tính cũng thường là đa yếu tố; Ví dụ, quá mẫn cảm với ho có thể trở nên trầm trọng hơn khi kết hợp trào ngược dạ dày thực quản và hen.

Tóm tắt

Việc đánh giá ho mạn tính bao gồm tiền sử cơ bản nhưng có trọng tâm, khám lâm sàng và đánh giá mức độ cũng như tác động của ho. Đo hô hấp ký và X quang phổi đều được khuyến nghị trong tất cả bệnh nhân, nhưng các xét nghiệm sâu hơn sẽ phụ thuộc phần lớn vào các đặc điểm hiện tại, sự hiện diện của các bệnh lý đi kèm, các kiểm tra và thử nghiệm điều trị trước đó. Bảng 2.3 cung cấp tóm tắt đánh giá ho mạn tính trên lâm sàng.

Table 2.3 Đánh giá ho mạn tính

	Các đánh giá
Đánh giá ban đầu về tất cả	<p><i>Đánh giá lâm sàng</i> Bệnh sử lâm sàng Thăm khám lâm sàng <i>Mức độ nặng</i> Đánh giá thang 10, visual analogue scale (VAS) hay Cough Severity Diary (CSD) <i>Tác động</i> Leicester Cough Questionnaire (LCQ) hoặc Cough Quality of Life Questionnaire (CQLQ) <i>Xét nghiệm cơ bản</i> XQ ngực Đo hô hấp ký</p>
Đánh giá có trọng điểm cụ thể được hướng dẫn bởi đánh giá ban đầu	
Hen/viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan	<p>Đo hô hấp ký và test phục hồi phế quản Tăng phản ứng phế quản (inhalation challenge) Số lượng bạch cầu ái toan trong đờm/dịch rửa phế quản-phế nang FeNO</p>
Trào ngược/rối loạn vận động thực quản	Đo áp lực và trở kháng thực quản 24 giờ độ phân giải cao
Hội chứng chảy dịch mũi sau	<p>Nội soi thanh quản Nội soi mũi CT xoang</p>
Ung thư phổi, bệnh phổi kẽ, giãn phế quản	CT ngực

References

1. Turner RD. Cough in pulmonary tuberculosis: existing knowledge and general insights. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;55:89–94.
2. British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020.
3. Gibson PG, Chang AB, Kemp AS. CICADA: Cough in children and adults: diagnosis and assessment. *Australian Cough Guidelines summary statement.* *Med J Aust.* 2010;192:265–71.
4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Biring SS, Dicipinigitis P, Ribas CD, Boon MH, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song

W-J, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2019;55:1901136.

5. Irwin R, Baumann M, Boulet L-P, Braman SS, Brown KK, Chang AB, Eccles R, Graham LM, Kvale PA, McCool FD, Prakash UB, Rosen MJ, Schulamn E, Shannon JJ, Smith Hammond C. Diagnosis and management of Cough Executive Summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:1S–23S.
6. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet.* 2008;371:1375–84.
7. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med.* 2016;375:1544–51.
8. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax.* 2006;61:i1–i24.
9. Gibson PG. Management of cough. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1724–9.
10. Turner RD, Bothamley GH. Chronic cough and a normal chest X-ray—a simple systematic approach to exclude common causes before referral to secondary care: a retrospective cohort study. *npj Prim Care Respir Med.* 2016;26:1–7.
11. Dicipinigitis PV. Chronic cough due to asthma. *Chest.* 2006;129:75S–9S.
12. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:406–10.
13. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:63S–71S.
14. Morice AH, Lowry R, Brown MJ, Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet.* 1987;2:1116–8.
15. Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:169S–73S.
16. Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:180S–5S.
17. Cullinan P, Muñoz X, Suojalehto H, Agius R, Jindal S, Sigsgaard T, Blomberg A, Charpin D, Annesi-Maesano I, Gulati M, Kim Y, Frank AL, Akgün M, Fishwick D, de la Hoz RE, Moitra S. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med.* 2017;5:445–55.
18. Sundar KM, Willis AM, Smith S, Hu N, Kitt JP, Biring SS. A randomized, controlled, pilot study of CPAP for patients with chronic cough and obstructive sleep apnea. *Lung.* 2020;198:449–57.

19. Birring SS, Ing AJ, Chan K, Cossa G, Matos S, Morgan MDL, Pavord ID. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough*. 2007;3:1–5.
20. Prakash UB. Uncommon causes of cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:206S–19S.
21. Chung KF. Chronic “cough hypersensitivity syndrome”: a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:267–71.
22. Vertigan AE, Kapela SM, Kearney EK, Gibson PG. Laryngeal dysfunction in cough hypersensitivity syndrome: a cross-sectional observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:2087–95.
23. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, Kim BK, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Park HW, Kim SS, Chang YS, Morice AH, Lee BJ, Cho SH. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:701–9.
24. La-Crette J, Chung K, Hull J, Saito J, Chamberlain S, Birring S, Lee K, Chamberlain S, Saito J, Hull J, Chung K, Birring S. P150 the development of a Cough Hypersensitivity Questionnaire (CHQ). *Thorax*. 2012;67:A127.1.
25. Won HK, Kang SY, Kang Y, An J, Lee JH, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Kim SH, Chang YS, Kim SH, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Cough-related laryngeal sensations and triggers in adults with chronic cough: symptom profile and impact. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2019;11:622–31.
26. Cho PSP, Fletcher HV, Turner RD, Jolley CJJ, Birring SS. Impaired cough suppression in chronic refractory cough. *Eur Respir J*. 2019;53:1802203.
27. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax*. 2016;71:1–7.
28. McGarvey LPA, Carton C, Gamble LA, Heaney LG, Shepherd R, Ennis M, MacMahon J. Prevalence of psychomorbidity among patients with chronic cough. *Cough*. 2006;2:4.
29. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*. 1998;158:1657–61.
30. Dicipinigaitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest*. 2006;130:1839–43.
31. Boulet LP, Coeytaux RR, McCrory DC, French CT, Chang AB, Birring SS, Smith J, Diekemper RL, Rubin B, Irwin RS. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: CHEST Guideline Expert Panel report. *Chest*. 2015;147:804–14.
32. Cho PSP, Birring SS, Fletcher HV, Turner RD. Methods of cough assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1715–23.
33. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicipinigaitis PV, Kastelik JA, McGarvey LP, Smith JA, Tatar M, Widdicombe J. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J*. 2007;29:1256–76.
34. Birring SS, Passant C, Patel RB, Prudon B, Murty GE, Pavord ID. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;23:199–201.
35. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MDL, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58:339–43.
36. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149:639–48.
37. Chamberlain Mitchell SAF, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, Fowler SJ, Ludlow S, Hull JH, Chung KF, Lee KK, Bellas H, Pandyan A, Birring SS. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax*. 2017;72:129–36.
38. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583–9.
39. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015;385:1198–205.
40. Vernon M, Kline Leidy N, Nacson A, Nelsen L. Measuring cough severity: development and pilot testing of a new seven-item cough severity patient-reported outcome measure. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:199–208.
41. Martin Nguyen A, Bacci E, Dicipinigaitis PV, Vernon M. Quantitative measurement properties and score interpretation of the Cough Severity Diary in patients with chronic cough. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1–15.
42. Sinha A, Lee KK, Rafferty GF, Yousaf N, Pavord ID, Galloway J, Birring SS. Predictors of objective cough frequency in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47:1461–71.
43. Lee KK, Matos S, Ward K, Rafferty GF, Moxham J, Evans DH, Birring SS. Sound: a non-invasive measure of cough intensity. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4:1–9.
44. Lee KK, Matos S, Evans DH, White P, Pavord ID, Birring SS. A longitudinal assessment of acute cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:991–7.
45. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest*. 2005;127:1991–8.
46. Irwin RS, French CT, Fletcher KE. Quality of life in coughers. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15:283–6.

47. Kalpaklioglu AF, Kara T, Kurtipek E, Kocyigit P, Ekici A, Ekici M. Evaluation and impact of chronic cough: comparison of specific vs generic quality-of-life. *Am Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:581–5.
48. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest.* 2002;121:1123–31.
49. Raj AA, Pavord DI, Biring SS. Clinical cough IV: what is the minimal important difference for the Leicester Cough Questionnaire? *Handb Exp Pharmacol.* 2009;187:311–20.
50. Faruqi S, Thompson R, Wright C, Sheedy W, Morice AH. Quantifying chronic cough: objective versus subjective measurements. *Respirology.* 2011;16:314–20.
51. Muñoz G, Buxó M, De Gracia J, Oliveira C, Martinez-Garcia MA, Giron R, Polverino E, Alvarez A, Biring SS, Vendrell M. Validation of a Spanish version of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2016;13:128–36.
52. Pornsuriyasak P, Kawamatawong T, Rattanasiri S, Tantrakul V, Pongmesa T, Biring SS, Thakkestian A. Validity and reliability of the Thai version of the Leicester cough questionnaire in chronic cough. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2016;34:212–6.
53. Reychler G, Schinckus M, Fremault A, Liistro G, Pieters T. Validation of the French version of the Leicester Cough Questionnaire in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2015;12:313–9.
54. Field SK, Conley DP, Thawer AM, Leigh R, Cowie RL. Effect of the management of patients with chronic cough by pulmonologists and certified respiratory educators on quality of life: a randomized trial. *Chest.* 2009;136:1021–8.
55. Fletcher KE, French CT, Irwin RS, Corapi KM, Norman GR. A prospective global measure, the Punum Ladder, provides more valid assessments of quality of life than a retrospective transition measure. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1123–31.
56. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. *Chest.* 2004;125:482–8.
57. McGarvey LP, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract.* 1998;52:158–61.
58. McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, Shepherd DRT, MacMahon J. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax.* 1998;53:738–43.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019.
60. Rubin GD. Lung nodule and cancer detection in CT screening. *J Thorac Imaging.* 2015;30:130–8.
61. Wiener RS, Gould MK, Woloshin S, Schwartz LM, Clark JA. “The thing is not knowing”: patients’ perspectives on surveillance of an indeterminate pulmonary nodule. *Heal Expect.* 2015;18:355–65.
62. Frush DP, Applegate K. Computed tomography and radiation: understanding the issues. *J Am Coll Radiol.* 2004;1:113–9.
63. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J.* 2005;25:235–43.
64. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277–84.
65. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:640–7.
66. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ. Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:160–2.
67. O’Hara J, Jones NS. “Post-nasal drip syndrome”: most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology.* 2006;44:270–3.
68. Pratter MR, Bartter T, Lotano R. The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest.* 1999;116:1287–91.
69. Hansen AG, Helvik AS, Nordgård S, Bugten V, Stovner LJ, Håberg AK, Gårseth M, Eggesbø HB. Incidental findings in MRI of the paranasal sinuses in adults: a population-based study (HUNT MRI). *BMC Ear, Nose Throat Disord.* 2014;14:1–7.
70. Sadeghi MH, Wright CE, Hart S, Crooks M, Morice AH. Does FeNO predict clinical characteristics in chronic cough? *Lung.* 2018;196:59–64.
71. Song WJ, Won HK, Moon SD, Chung SJ, Kang SY, Sohn KH, Kim JY, Kim BK, Lim KH, Kim MY, Yang MS, Park HW, Chang YS, Lee BJ, Morice AH, Cho SH. Could fractional exhaled nitric oxide test be useful in predicting inhaled corticosteroid responsiveness in chronic cough? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:135–143.e1.
72. Mathur SK, Fichtinger PS, Evans MD, Schwantes EA, Jarjour NN. Variability of blood eosinophil count as an asthma biomarker. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:551–3.
73. Hamad GA, Cheung W, Crooks MG, Morice AH. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur Respir J.* 2018.
74. Morice AH, Faruqi S, Wright CE, Thompson R, Bland JM. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung.* 2011;189:73–9.
75. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16:274–7.
76. Smith JA, Kitt MM, Morice AH, Biring SS, McGarvey LP, Sher MR, Li Y-P, Wu W-C, Xu ZJ, Muccino DR, Ford AP, Smith JA, McGarvey LP, Biring SS, Hull J, Carr WW, Goldsobel AB, Gross GN, Holcomb JR, Hussain I, Sher MR, Spangenthal S, Storms W, Morice AH, Elkayam D, Steven GC, Krainson J, Fakhri FA, Matz J, Brooks GD, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a

- randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2020;25:1–11.
77. Windmon A, Minakshi M, Bharti P, Chellappan S, Johansson M, Jenkins BA, Athilingam PR. TussisWatch: a smartphone system to identify cough episodes as early symptoms of chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure. *IEEE J Biomed Heal Informatics.* 2019;23:1566–73.
78. Rusznak C, Davies RJ. ABC of allergies: diagnosing allergy. *Br Med J.* 1998;316:686–9.
79. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radio-allergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy.* 2005;3:1–7.
80. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2017;1313:479–504.
81. Birring SS. Pulmonary pharmacology and therapeutics developing antitussives: the ideal clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:155–8.
82. Yousaf N, Montinero W, Birring SS, Pavord ID. The long term outcome of patients with unexplained chronic cough. *Respir Med.* 2013;107:408–12.

Các thử nghiệm chẩn đoán và điều trị trong ho mạn tính ở người lớn: tổng quan

3

Eva Millqvist

Giới thiệu

Việc chẩn đoán và điều trị ho mạn tính thường là một thách thức và kéo theo đó là sự không chắc chắn về cách điều trị. Tuy nhiên, có một số bước đơn giản luôn cần được lưu ý. Trong hướng dẫn về ho của Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS) được xuất bản gần đây, cả chẩn đoán và lựa chọn liệu pháp có thể được thảo luận chi tiết để có thêm thông tin và kiến thức sâu sắc hơn [1]. Bệnh cảnh lâm sàng thường phức tạp, do đó điều quan trọng là phải xem xét các tình trạng khác có thể ảnh hưởng như thế nào và cũng gây ra ho mạn tính. Hình 3.1 cung cấp một hình ảnh sơ đồ về cách các yếu tố khác nhau có thể ảnh hưởng lẫn nhau, cũng như các bệnh liên quan đến lối sống và sử dụng thuốc. Khai thác bệnh sử, khám lâm sàng và một số xét nghiệm thường quy có thể giúp xác định các đặc điểm lâm sàng liên quan đến ho mạn tính. Mục đích của chương sách này là cung cấp một cái nhìn tổng quan về các thử nghiệm chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân người lớn bị ho mạn tính. Các test chẩn đoán và điều trị cũng được thảo luận chi tiết trong các chương riêng biệt của cuốn sách này.

E. Millqvist (✉)
Department of Internal Medicine/Respiratory
Medicine and Allergology, University of Gothenburg,
Sahlgrenska University Hospital,
Gothenburg, Sweden
e-mail: eva.millqvist@medfak.gu.se

Khai thác bệnh sử

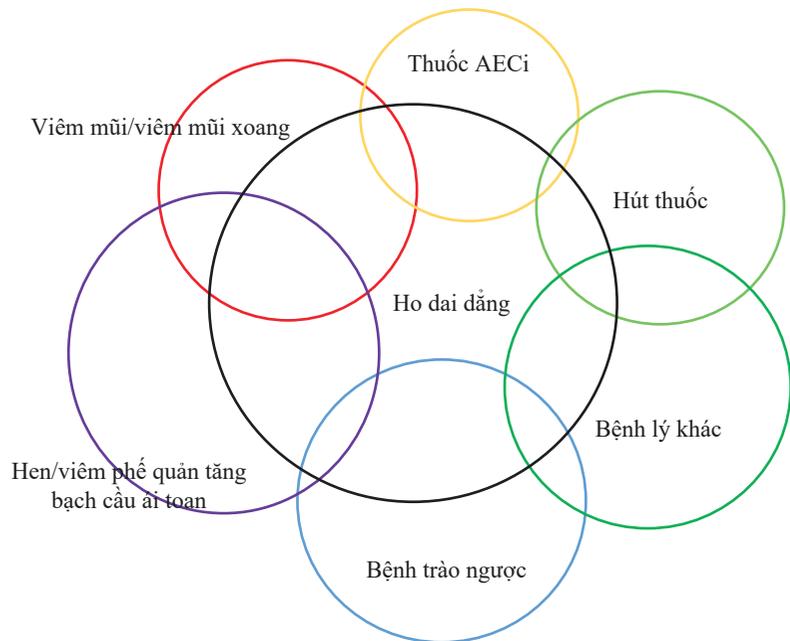
Thời gian ho và mô tả về cơn ho

Điều quan trọng là phải hỏi thời gian ho vì nó rất hữu ích để dự đoán khả năng tự thuyên giảm (hoặc kéo dài) của ho. Ho hàng ngày trong hơn 8 tuần được coi là một tình trạng mạn tính, mặc dù có một số khác biệt trong định nghĩa này [3]. Ho kéo dài dưới 8 tuần có thể tự khỏi, trong khi ho kéo dài hơn 1 năm có nhiều khả năng kéo dài. Một số câu hỏi có thể là thực hành hữu ích để bắt đầu lấy bệnh sử, bao gồm mô tả cơn ho và thời gian của nó, và phân biệt các tình trạng nguy hiểm như bệnh ác tính, nhiễm trùng hoặc hít phải dị vật: Ho bắt đầu khi nào và trong những trường hợp nào? Ho khan, có đờm hay ho ra máu không? Có tiền sử hít phải dị vật không?

Các yếu tố kích phát ho

Ho mạn tính thường có đặc điểm là quá mẫn cảm với các yếu tố môi trường, thường được coi là không độc (non-toxic). Khái niệm hội chứng ho quá mẫn (CHS) được thành lập gần đây là một “cái ô” (umbrella) cho chứng ho mạn tính với quá mẫn cảm phế vị và có thể do nhiều nguyên nhân [4-7]. Các bệnh nhân thường cho biết các hóa chất, nước hoa hoặc khói thuốc lá là

Fig. 3.1 Các yếu tố quan trọng trong việc đánh giá ho mạn tính [2]



tác nhân kích phát. Ngoài ra, không khí lạnh và tập thể dục cũng là những yếu tố kích phát phổ biến, có thể dẫn đến chẩn đoán hen không chính xác. Ho mạn tính thường trở nên tồi tệ hơn khi bị cảm lạnh thông thường. Tuy nhiên, không có bằng chứng về việc một dạng tác nhân gây ho nhất định có thể giúp chẩn đoán phân biệt với ho mạn tính hay không. Thông tin này có thể giúp giáo dục bệnh nhân nhận biết và tránh các tác nhân kích phát, điều này có thể giúp ngăn ngừa vòng luẩn quẩn của cơn ho.

Tiền sử gia đình

Không có gì lạ khi các bệnh nhân cho biết họ hàng gần của họ có cùng vấn đề, mặc dù cho đến nay không có yếu tố di truyền được xác định thường liên quan đến ho mạn tính.

Đánh giá ho

Một cách dễ dàng để hiểu tác động của ho đối với bệnh nhân là sử dụng thang điểm VAS hoặc hệ thống tính điểm đơn giản 0–10. Hệ thống

chấm điểm đơn giản yêu cầu bệnh nhân chấm điểm cơn ho từ 0 đến 10. 0 là không ho và 10 là ho nặng nhất có thể nghĩ được. Hệ thống tính điểm này rất hữu ích để theo dõi các đáp ứng lâm sàng ở mỗi bệnh nhân. Đánh giá ho được thảo luận chi tiết trong Chương 2.

Bộ câu hỏi ho

Các bộ câu hỏi về ho đã được kiểm chứng có thể hữu ích để đánh giá ho chính xác hơn, đặc biệt là liên quan đến một số khía cạnh của ho mạn tính. Bộ câu hỏi HARQ (Hull Airway Questionnaire) là một cách đơn giản khác để ước tính các vấn đề do ho mạn tính gây ra [8]. Bộ câu hỏi bao gồm 14 mục bao gồm cả trào ngược. Tổng của tất cả 14 mục tạo nên tổng điểm HARQ của đối tượng, nằm trong khoảng từ 1 đến 70. Giá trị điểm cắt 13 được coi là giá trị bình thường. Bộ câu hỏi LCQ (Leicester cough questionnaire) là một thước đo chất lượng cuộc sống 19 mục có thể lặp lại của chứng ho mạn tính, đáp ứng với sự thay đổi [9]. Sự khác biệt tối thiểu quan trọng trong điểm LCQ là 1,3 ở bệnh nhân ho mạn tính.

Các triệu chứng liên quan đến ho

Hỏi các triệu chứng từ họng và ngực cũng như các triệu chứng trào ngược và axit dạ dày. Giá trị dự đoán của các triệu chứng này để xác định các đặc điểm có thể điều trị được trong ho mạn tính không được xác nhận nhưng có thể hữu ích tại phòng khám.

Các tình trạng khác cần xem xét

Bệnh nhân có bất kỳ tình trạng bệnh lý nào khác như suy tim không? Và trong trường hợp đó, có thuốc nào đang sử dụng không? Các thuốc ức chế men chuyển từ lâu đã được biết đến là gây ho hàng ngày ở một nhóm nhỏ các cá nhân và luôn phải được loại trừ là nguyên nhân gây ra các triệu chứng. Có một số lựa chọn thay thế cho thuốc ức chế men chuyển.

Các yếu tố nguy cơ

Hút thuốc, hiện tại và trước đó, nên được liên kết với các dấu hiệu của chứng ngưng thở khi ngủ. Số gói thuốc.năm được tính bằng cách nhân số gói thuốc hút mỗi ngày với số năm người đó đã hút. Ngoài ra, thừa cân cũng là một yếu tố nguy cơ gây ra trào ngược.

Thăm khám lâm sàng và các test chẩn đoán trong đánh giá ho mạn tính

Thăm khám lâm sàng

Điều này bao gồm nghe tim phổi; đo huyết áp; tình trạng tai mũi họng; và sờ bụng và các hạch bạch huyết. Khám tai có thể giúp phát hiện phản xạ ho Arnold, đây là dấu hiệu của quá mẫn cảm phế vị.

Xét nghiệm máu

Xét nghiệm máu thường quy sẽ chỉ ra các bệnh nghiêm trọng khác. Số lượng bạch cầu ái toan tăng lên trong máu ngoại vi có thể cho thấy một đặc điểm có thể điều trị được (ho do tăng bạch cầu ái toan như hen hoặc viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan) và do đó là một dấu hiệu có giá trị về mặt lâm sàng. Mức tăng bạch cầu ái toan trung bình là trong khoảng $1,5-5 \times 10^9 / L$ máu và tăng cao là $> 5 \times 10^9 / L$. Khi tăng cao hoặc nằm ở giới hạn cao, đây có thể là dấu hiệu để xem xét cụ thể hơn cho một tình trạng như hen hoặc viêm phế quản bạch cầu ái toan, xét nghiệm sâu hơn gồm đàm và FeNO (fractional exhaled nitric oxide), hoặc điều trị thử với corticosteroid.

XQ ngực

X-quang phổi nên được chụp ở tất cả các bệnh nhân ho mạn tính. Điều này có thể loại trừ hầu hết các bệnh phổi nghiêm trọng sau đó là ho mạn tính.

Đo hô hấp ký với test phục hồi

Đo hô hấp ký là một phương pháp đơn giản để đánh giá chức năng phổi nên được thực hiện thường quy, mặc dù ở các giá trị bình thường, co thắt phế quản có thể xảy ra và có thể phát hiện ra khi làm test phục hồi bằng thuốc giãn phế quản.

Test kích thích Methacholine và Mannitol

Khi có nghi ngờ có bệnh hen tiềm ẩn, test kích thích methacholine hoặc mannitol dương tính có thể cho thấy sự hiện diện của một đặc điểm có thể điều trị được mặc dù không có xét nghiệm nào là điều kiện tiên quyết cho hen. Test

mannitol có thể đặc biệt có giá trị khi bệnh nhân phản nản về cơn ho do gắng sức và không khí lạnh [10], ít nhất là để loại trừ chẩn đoán hen.

Nhạy cảm ho với capsaicin

CHS có đặc điểm là nhạy cảm với các kích thích kích ứng nhưng cũng tăng nhạy cảm ho với capsaicin dạng hít [5, 11]. Ở một số phòng khám, nhạy cảm ho với capsaicin được đánh giá trong chẩn đoán [12] nhưng thường không được khuyến cáo sử dụng cho mục đích khác ngoài các nghiên cứu khoa học.

FeNO

FeNO là một phương pháp không xâm lấn, an toàn và đơn giản để định lượng tình trạng viêm đường thở và liên quan đến bệnh hen dị ứng và viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan [13]. Tuy nhiên, FeNO không dùng để chẩn đoán hen, cũng như đo FeNO bình thường không loại trừ chẩn đoán hen. FeNO tăng có thể là dấu hiệu của hen dạng ho ở bệnh nhân ho mạn tính và là dấu hiệu cho thấy điều trị bằng corticosteroid có thể có giá trị [14]. Ngày nay, FeNO chủ yếu được đo tại các phòng khám phổi và dị ứng chứ không phải ở phòng khám bác sĩ gia đình. Thiết bị đo FeNO vẫn còn khá đắt tiền.

Đờm

Nồng độ cao của bạch cầu ái toan trong đờm là một dấu hiệu khác của bệnh tăng bạch cầu ái toan nhưng không cần thiết phải thực hiện thường quy. Đây là một thách thức về mặt kỹ thuật và đòi hỏi nhân viên có kinh nghiệm và dụng cụ để phân tích mẫu.

CT ngực

Khi X-quang phổi bình thường và khám lâm sàng cũng như tình trạng thể chất và các test chẩn đoán ở trên bình thường, xác suất giúp chẩn đoán từ CT là thấp. Cuối cùng, chụp CT là quyết định của cá nhân bác sĩ. Chỉ các nghiên

cứu quan sát (chủ yếu là hồi cứu) đã báo cáo lợi ích và các phát hiện cụ thể về mối quan hệ nhân quả với ho không được mô tả hoặc không có khả năng giải thích ho [15, 16]. Ngoài ra còn có một mối lo ngại về nguy cơ ung thư tiềm ẩn khi phơi nhiễm với bức xạ CT. Tóm lại, các guidelines ERS về ho đề nghị bác sĩ lâm sàng không thực hiện CT thường quy ở những bệnh nhân ho mạn tính có X-quang phổi và khám lâm sàng bình thường [1].

Nội soi dạ dày và đo pH thực quản 24 giờ

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng khi bệnh nhân bị ho mạn tính không có triệu chứng trào ngược hoặc axit dạ dày, thì giá trị của việc điều trị kháng axit là thấp [17, 18]. Theo những phát hiện này, nội soi dạ dày và đo pH thực quản 24 giờ dường như không cần thiết trong hầu hết các trường hợp ho mà không có triệu chứng axit dạ dày.

Ghi lại chuyển động thực quản

Ở những bệnh nhân ho mạn tính, rối loạn vận động thực quản là phổ biến [19] và có thể được xác định bằng phương pháp đo áp lực mặc dù việc sử dụng những dấu hiệu như vậy là không chắc chắn do thiếu bằng chứng về lợi ích điều trị.

Nội soi thanh quản

Bệnh nhân ho có triệu chứng đường thở trên thường có thanh quản bị viêm và đỏ, và nội soi thanh quản [20] có thể hữu ích để xác định do tắc nghẽn thanh quản gây ra (hoặc quá mẫn thanh quản) nhưng không cần thiết phải thực hiện thường quy.

Nội soi mũi

Để loại trừ polyp mũi và tắc nghẽn mũi, nội soi mũi có thể hữu ích ở những bệnh nhân có các triệu chứng đường thở trên nổi trội nhưng không cần thiết phải thực hiện thường quy.

Các phát hiện bệnh lý trong những bước đầu tiên này, cho thấy bệnh khác hoặc bất kỳ bệnh nghiêm trọng nào, cần được chuyển đến chuyên gia kiểm tra sâu hơn và điều trị theo hướng dẫn của quốc gia hoặc địa phương.

Điều trị thử

Khi các đặc điểm có thể điều trị được không được tìm thấy và các yếu tố nguy cơ đã được loại trừ

Trong một số trường hợp, bác sĩ không tìm thấy đặc điểm nào có thể điều trị được của ho mạn tính, điều này có thể gây khó chịu và bực bội. Tuy nhiên, trong những trường hợp như vậy, bác sĩ có thể giải thích rõ ràng cho bệnh nhân biết nguyên nhân gây ho; nó là một chứng quá mẫn cảm của dây thần kinh nhận cảm phế vị, mặc dù không phải lúc nào cũng dễ điều trị. Điều đáng mừng là không có bệnh nghiêm trọng nào được tìm thấy. Nhiều bệnh nhân lo sợ bị ung thư phổi hoặc các bệnh nặng khác gây ra ho, tất nhiên phải loại trừ các bệnh này. Việc thiếu xét nghiệm đáng tin cậy để hướng dẫn điều trị chắc chắn sẽ được theo sau bởi một kiểu điều trị “thử và sai” (trial and error).

Mặc dù chỉ là những phát hiện bình thường, vẫn có một số lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm được đánh giá. *Điều quan trọng là phải nhớ đánh giá một loại thuốc đã cho sau khoảng 1 tháng để đánh giá xem liệu có nên tiếp tục điều trị hay không.*

Corticosteroid và kháng-leukotrienes

Còn thiếu bằng chứng về lợi ích của corticosteroid và kháng leukotrienes trong điều trị ho mạn tính không có đặc điểm điều trị được. Trong y văn, có sự không đồng nhất về hiệu quả của ICS ở bệnh nhân người lớn bị ho mạn tính, có thể tùy thuộc vào các kiểu hình khác nhau của ho [21]. Để đánh giá tính hữu ích của chúng, cần có các nghiên cứu có đối chứng với giả dược và đánh giá tốt hơn của các test chẩn đoán. Một thời gian thử nghiệm ngắn với steroid đường uống hoặc một tháng với ICS liều cao hoặc thuốc chống leukotrienes được chỉ định, nhưng kết quả phải được đánh giá nhanh chóng

đặc biệt là trong những trường hợp không có bất kỳ dấu hiệu nào của bệnh hen và/hoặc tăng bạch cầu ái toan. Có nguy cơ điều trị kéo dài bằng thuốc chống viêm mà không có tác dụng, và với một mức chi phí nhất định, điều này có thể gây ra vấn đề vì ho mạn tính giảm dần và do đó đáp ứng điều trị thường khó phân biệt với cải thiện tự phát. Mặc dù được coi là an toàn và ít tác dụng phụ, điều trị với ICS trong nhiều thập kỷ không thể được coi là hoàn toàn vô hại.

Các thuốc điều hòa thần kinh

1. Opioids

- **Morphine:** Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên duy nhất dùng morphin liều thấp (5–10 mg x 2 lần / ngày) ở người lớn bị ho mạn tính kháng trị cho thấy lợi ích đáng kể so với giả dược trong việc cải thiện ho mạn tính [22]. Với liều lượng thấp, morphin có thể được thử trong trường hợp ho mạn tính kháng trị, nhưng phải xem xét nguy cơ tác dụng phụ. Tác dụng của morphin nên được đánh giá sau 1 hoặc 2 tuần vì kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nếu cơn ho không cải thiện, thì tỷ lệ thành công là thấp.
- **Codeine:** Ngược lại, mặc dù được sử dụng phổ biến, codeine không thích hợp do tính biến thiên của gen giữa các cá thể trong chuyển hóa thuốc và chỉ có thể được khuyến cáo khi không có các opioid khác và đặc biệt nhận thức được các tác dụng phụ. Các cá nhân có kiểu hình gen CYP2D6 chuyển hóa codeine theo những cách khác nhau, cả chậm và cực nhanh, điều này có thể dẫn đến phản ứng bất lợi với codeine tùy thuộc vào chức năng CYP2D6 bị thay đổi [23].

2. Gabapentin và Pregabalin

Trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, gabapentin và pregabalin cho thấy tác dụng tích cực đối với ho mạn tính mặc dù các tác dụng ngoại ý cũng thường xuyên được báo cáo [24, 25]. Đối với gabapentin, liều tối đa có thể dung nạp hàng ngày là 1800 mg và liều dùng cho pregabalin là 300 mg/ngày.

Các thuốc có điều hòa nhu động ruột

Trong ho mạn tính, rối loạn chức năng thực quản là phổ biến, và có thể thử dùng thuốc điều hòa nhu động ruột (pro-motility) trong thời gian ngắn (và đánh giá tác dụng) mặc dù thiếu các thử nghiệm có đối chứng.

1. Macrolides

Azithromycin hoặc erythromycin có thể có tác dụng đối với một nhóm nhỏ bệnh nhân bị ho mạn tính và có thể được thử trong thời gian ngắn hơn mặc dù thiếu bằng chứng khoa học và cũng có mối lo ngại về khả năng kháng macrolide.

2. Các thuốc điều hòa nhu động ruột khác
Baclofen, metoclopramide hoặc domperidone cải thiện nhu động thực quản và có thể được xem xét mặc dù thiếu bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng.

Các thuốc kháng acid

- Các thuốc ức chế bơm proton (PPIs)
Tóm lại, việc sử dụng các thuốc kháng axit như PPI trong ho mạn tính chỉ được khuyến cáo khi có các triệu chứng dạ dày hoặc bằng chứng của trào ngược axit. Một số nghiên cứu báo cáo lợi ích của PPI trong ho mạn tính chỉ có khi các triệu chứng axit cũng hiện diện [26]. Mặc dù được coi là gần như được dung nạp tốt và không có tác dụng phụ nghiêm trọng, vẫn có mối lo ngại về việc tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ như viêm phổi, thiếu sắt, thiếu vitamin B2, phát triển quá mức vi khuẩn ruột non, tiêu chảy do Clostridium difficile hoặc gãy xương [27]. Có một mối lo ngại về việc lạm dụng PPI.

Kháng histamin H1

Mặc dù một số hy vọng về việc sử dụng thuốc kháng histamine H1 trong bệnh ho mạn tính, không có bằng chứng đủ để khuyến cáo dùng thuốc này trong điều trị ho do thiếu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đầy đủ. Thế hệ đầu tiên của thuốc kháng histamine H1 (thường có tác

dụng an thần) được cho là có tác dụng chống ho tùy thuộc vào tác động của chúng như là thuốc kháng cholinergic thâm nhập trung ương [28]; tuy nhiên, có những nguy cơ tiềm ẩn về các tác dụng phụ trung ương do thuốc kháng histamine H1 thế hệ đầu tiên gây ra, chẳng hạn như mất chú ý, thay đổi ý thức hoặc té ngã, đây có thể là mối quan tâm đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi. Không có bằng chứng chắc chắn về lợi ích của thuốc kháng histamine H1 thế hệ thứ hai trong bệnh ho mạn tính.

Liệu pháp không dùng thuốc (Liệu pháp Kiểm soát Ho)

Cải thiện ho mạn tính từ liệu pháp của một nhà vật lý trị liệu được đào tạo hoặc nhà trị liệu ngôn ngữ (speech therapist) đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu và có thể được khuyến cáo khi có chuyên môn như vậy [29].

Tóm tắt

Thông điệp chính của chương sách này là tìm kiếm những đặc điểm có thể điều trị được ở bệnh nhân ho mạn tính và sau đó chọn cách đi xa hơn. Khi “thiết lập cơ bản” (basic setup) không có các đặc điểm có thể điều trị được hoặc các dấu hiệu đáng lo ngại, có một số loại thuốc để test, nhưng bác sĩ phải luôn nhớ theo dõi và đánh giá điều trị. Ngày nay, có quá nhiều bệnh nhân sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau trong nhiều năm, dựa trên những dấu hiệu âm tính và ít hoặc không cải thiện các triệu chứng ho. Tuy nhiên, điều quan trọng cần nhớ là phải thông báo cho bệnh nhân bị ho kháng trị rằng mặc dù hiện nay không có phương pháp điều trị hiệu quả nào, nhưng nguyên nhân của họ đã được hiểu rõ và các loại thuốc trong tương lai đang được phát triển.

References

1. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J. 2020;55

2. Song WJ, Millqvist E, Morice AH. New ERS cough guidelines: a clinical framework for refining the patient management strategy. *Asia Pac Allergy*. 2019;9:e36.
3. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kang MK, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Lee SE, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. Defining chronic cough: a systematic review of the epidemiological literature. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:146–55.
4. Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*. 2009;188:87–90.
5. Chung KF. Chronic ‘cough hypersensitivity syndrome’: a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:267–71.
6. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, Dal Negro RW, Diczpinigaitis P, Kantar A, McGarvey LP, Pacheco A, Sakalauskas R, Smith JA. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014;44:1132–48.
7. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:275–84.
8. Faruqi S, Brook H, Hunter V, Morice A. Reproducibility and sensitivity of the Hull reflux cough questionnaire (HRCQ). *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A5756.
9. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58:339–43.
10. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B, Aridol Study G. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res*. 2005;6:144.
11. Morice AH, Faruqi S, Wright CE, Thompson R, Bland JM. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity. *Lung*. 2011;189:73–9.
12. Pullerits T, Ternesten-Hasseus E, Johansson EL, Millqvist E. Capsaicin cough threshold test in diagnostics. *Respir Med*. 2014;108:1371–6.
13. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, Kim BK, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Park HW, Kim SS, Chang YS, Morice AH, Lee BJ, Cho SH. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:701–9.
14. Song WJ, Won HK, Moon SD, Chung SJ, Kang SY, Sohn KH, Kim JY, Kim BK, Lim KH, Kim MY, Yang MS, Park HW, Chang YS, Lee BJ, Morice AH, Cho SH. Could fractional exhaled nitric oxide test be useful in predicting inhaled corticosteroid responsiveness in chronic cough? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:135–143e131.
15. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J*. 2005;25:235–43.
16. French CT, Diekemper RL, Irwin RS, Panel CEC. 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.
17. Duricek M, Nosakova L, Zatkan T, Pecova R, Hyrdel R, Banovcin P Jr. Cough reflex sensitivity does not correlate with the esophageal sensitivity to acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;257:25–9.
18. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 2013;143:605–12.
19. Burke JM, Jackson W, Morice AH. The role of high resolution oesophageal manometry in occult respiratory symptoms. *Respir Med*. 2018;138:47–9.
20. Ryan NM, Gibson PG. Characterization of laryngeal dysfunction in chronic persistent cough. *Laryngoscope*. 2009;119:640–5.
21. Lee SE, Lee JH, Kim HJ, Lee BJ, Cho SH, Price D, Morice AH, Song WJ. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:856–70.
22. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:312–5.
23. Radford H, Simpson KH, Rogerson S, Johnson MI. A single site population study to investigate CYP2D6 phenotype of patients with persistent non-malignant pain. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55
24. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149:639–48.
25. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583–9.
26. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, Lim K, McGarvey L, Smith J, Irwin RS, Panel* CEC. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016.
27. Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:132–9.
28. Diczpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, Page CP. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66:468–512.
29. Ryan NM, Vertigan AE, Gibson PG. Chronic cough and laryngeal dysfunction improve with specific treatment of cough and paradoxical vocal fold movement. *Cough*. 2009;5:4.

Đường thở trên: đánh giá và điều trị ho

Woo-Jung Song, James H. Hull,
and Kian Fan Chung

Giới thiệu

Ho mạn tính là một hội chứng lâm sàng đa yếu tố thường biểu hiện như ho quá mức ở người lớn [1]. Về mặt sinh lý, ho là một phản xạ bảo vệ do sự kích thích của các đầu tận của dây thần kinh hướng tâm nhận cảm trong đường thở. Sự khởi đầu của phản xạ ho ở người được xem là chỉ do dây thần kinh phế vị trong đường thở, nhưng nó cũng có thể bị ảnh hưởng bởi các đầu vào hướng tâm nhận cảm khác bao gồm mũi (như dây thần kinh sinh ba) [2, 3]. Khi có các tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến các đầu tận thần kinh nhận cảm của đường thở, các đường phản xạ ho có thể bị rối loạn điều hòa và ho có thể kéo dài nhiều tháng hoặc nhiều năm. Do đó, việc chẩn đoán và điều trị các tình trạng bệnh lý như vậy sẽ giúp bình thường hóa phản xạ ho ở bệnh nhân ho mạn tính.

Các triệu chứng đường hô hấp trên hoặc các bệnh liên quan đến vùng mũi hoặc họng thường được tìm thấy ở những bệnh nhân bị ho mạn tính, mặc dù tỷ lệ hiện mắc có thể thay

đổi rất nhiều theo vùng hoặc bối cảnh lâm sàng [4–6]. Về mặt cơ học, mối quan hệ nhân quả giữa các bệnh đường thở trên và ho ở bệnh nhân ho mạn tính đã được nghi ngờ từ lâu nhưng vẫn còn tranh cãi, vì niêm mạc mũi chủ yếu được bao bọc bởi dây thần kinh sinh ba chứ không phải dây thần kinh phế vị [3]. Kích thích niêm mạc mũi bằng cách sử dụng chất kích ứng hoặc chất gây ho gây hắt hơi chứ không gây ho [3]. Tuy nhiên, trong bối cảnh lâm sàng, sự chông chéo thường xuyên của chúng thường khiến các bác sĩ xác định sự hiện diện góp phần từ mũi hoặc thanh quản, thường được gọi là hội chứng chảy dịch mũi sau hoặc hội chứng ho đường thở trên [7]. Vẫn có sự khác biệt đáng kể trong cách tiếp cận giữa các guidelines gần đây liên quan đến các bệnh đường hô hấp trên và ho mạn tính [8–10]. Sự thiếu đồng thuận quốc tế có thể là do thiếu bằng chứng chất lượng và cũng có thể do sự khác biệt giữa các khu vực về dịch tễ học ho và kinh nghiệm của bác sĩ lâm sàng. Điều này còn phức tạp hơn vì ho có xu hướng tự thuyên giảm hoặc do tác dụng giả dược; thường khó phân biệt chúng với các đáp ứng điều trị thực sự [11, 12]. Chương này giới thiệu các bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của việc đánh giá và điều trị các tình trạng đường thở trên ở bệnh nhân ho mạn tính, tập trung vào mũi và thanh quản, đồng thời cũng giới thiệu một phương pháp tiếp cận lâm sàng thực dụng (Hình 4.1), dựa trên các bằng chứng và kinh nghiệm lâm sàng của các tác giả.

W.-J. Song (✉)
Department of Allergy and Clinical Immunology,
University of Ulsan College of Medicine, Asan
Medical Center, Seoul, Korea
e-mail: swj0126@amc.seoul.kr

J. H. Hull · K. F. Chung
The National Heart & Lung Institute, Imperial
College London, London, UK
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation
Trust, London, UK
e-mail: j.hull@rbht.nhs.uk; f.chung@imperial.ac.uk

Nếu có các triệu chứng dị ứng ở mũi

- Thử nghiệm HIRA (ưu tiên thuốc không an thần)
- Thử nghiệm corticosteroid xịt mũi
- Test lấy da hoặc xét nghiệm IgE đặc hiệu để thảo luận nên tránh dị nguyên hay dùng liệu pháp miễn dịch

Nếu nghi ngờ có polyp mũi trong bệnh sử lâm sàng

- Nội soi mũi để xác định polyp mũi
- Kiểm tra thêm về viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan hoặc hen khởi phát muộn

Nếu nghi ngờ rối loạn chức năng thanh quản trong bệnh sử lâm sàng

- Test thách thức nội soi thanh quản (Challenge laryngoscopy) để xác nhận rối loạn chức năng thanh quản
- Đánh giá các tình trạng bệnh đồng mắc có khả năng làm trầm trọng thêm rối loạn chức năng thanh quản
- Liệu pháp ngôn ngữ và lời nói
- Thử nghiệm gabapentin, pregabalin hoặc amitriptyline

Fig. 4.1 Phương pháp tiếp cận lâm sàng thực dụng cho bệnh nhân ho mạn tính và các triệu chứng đường thở trên

Bệnh mũi xoang và ho mạn tính

Trước đây người ta cho rằng ở nhiều bệnh nhân, ho xảy ra trực tiếp do sự kích thích các đầu tận thần kinh nhận cảm ở niêm mạc mũi hoặc họng. Tuy nhiên, kích thích trực tiếp niêm mạc mũi bằng capsaicin hoặc histamine sẽ gây phản xạ hắt hơi nhưng không ho [3]. Hơn nữa, trong một nghiên cứu quan sát tại một phòng khám khoa mũi, chỉ có khoảng 10% bệnh nhân chảy mủ mũi sau có biểu hiện ho mà không có nguyên nhân khác nghi ngờ gây ho [13]. Ngoài ra, độ nhạy cảm của mũi họng đối với nhỏ giọt khí phun (air puff instillation) ở bệnh nhân chảy mủ mũi sau mạn tính thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh [14]. Những phát hiện này cho thấy rằng tình trạng viêm mũi hoặc kích thích trực tiếp niêm mạc mũi họng do chất tiết mũi sau có thể không phải là yếu tố quyết định chính trong việc thúc đẩy ho.

Tuy nhiên, có một số bằng chứng cho thấy viêm mũi có thể điều chỉnh phản xạ ho, mặc dù tác động có thể là gián tiếp [3]. Ví dụ, ở những bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng phấn hoa, ho trở nên nhạy cảm hơn đáng kể trong mùa phấn

hoa [15]. Tương tác “mũi-ho” (nose-cough) có thể xảy ra này cho thấy mũi có thể đóng một “vai trò gác cổng” trong việc bảo vệ vật chủ đối với đường hô hấp dưới, có thể mồi (priming) cho vật chủ để phản ứng nhanh hơn với các yếu tố kích phát từ môi trường, và cũng ngụ ý rằng có thể có lợi ích từ việc điều trị viêm mũi để cải thiện tình trạng ho.

Các công cụ chẩn đoán

Có rất ít nghiên cứu đánh giá lợi ích của các xét nghiệm chẩn đoán bệnh mũi trong bối cảnh ho mạn tính, điều này thật đáng ngạc nhiên vì chúng thường chông lóp và có tính hàn lâm đáng chú ý [6, 7, 10]. Trong một nghiên cứu trên 43 bệnh nhân bị ho mạn tính, sử dụng phác đồ chẩn đoán toàn diện, giá trị tiên đoán dương của CT xoang có thể so sánh với việc thăm khám tai mũi họng cẩn thận trong việc xác định hội chứng chảy mũi sau là nguyên nhân gây ho mạn tính (67% so với 63%) [16]. Trong một nghiên cứu tiền cứu khác trên 36 bệnh nhân ho mạn tính đã được chụp xoang, mười bệnh nhân (28%) được phát hiện có bất thường về xoang (bầy dày niêm mạc và ba

mức dịch khí hoặc đục xoang); tuy nhiên, độ đặc hiệu của hình ảnh xoang để dự đoán nguyên nhân gây ho là dưới 50% [17]. Những điều này phù hợp với kinh nghiệm lâm sàng của chúng tôi, trong đó dày niêm mạc hoặc đục xoang hàm trên là một phát hiện thường xuyên ngay cả ở những đối tượng không bị ho mạn tính hoặc thậm chí có các triệu chứng về mũi, đặc biệt là ở người lớn, và những phát hiện như vậy về sự thay đổi xoang trên các xét nghiệm hình ảnh không nên kết luận quan hệ nhân quả.

Theo hiểu biết của chúng tôi, không có bằng chứng về lợi ích của nội soi mũi ở những bệnh nhân bị ho mạn tính. Theo quan điểm riêng của chúng tôi, sự hiện diện của dịch mũi có mủ hoặc chảy dịch mũi sau là thường xuyên ở những bệnh nhân không ho và do đó ít có giá trị trong việc đánh giá ho mạn tính. Trong bối cảnh nghiên cứu, người ta đã báo cáo rằng nồng độ neuropeptide trong dịch mũi, chẳng hạn như calcitonin generelated peptide hay chất P, tăng đáng kể ở những bệnh nhân chảy mũi sau có ho mạn tính so với những người không bị ho mạn tính [18]. Các phát hiện này cho thấy bản chất của dịch tiết mũi sau hoặc viêm mũi có thể quan trọng hơn sự hiện diện của nó; tuy nhiên, chúng rất khó đo lường trong các cơ sở lâm sàng thông thường. Trong khi đó, polyp mũi thường liên quan hơn ở nam giới lớn tuổi và có liên quan tích cực với tắc nghẽn mũi và mất khứu giác (hoặc giảm khứu giác) [19]. Cần lưu ý, sự hiện diện của polyp mũi có thể chỉ ra tình trạng viêm bạch cầu ái toan ở đường hô hấp dưới, ngay cả khi không có dị ứng [20, 21]. Do đó, chỉ định kiểm tra thêm cho hen khởi phát muộn hoặc viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân ho có polyp mũi.

Trong khi đó, các test về độ nhạy với dị ứng, chẳng hạn như test lấy da với dị nguyên hoặc đo IgE đặc hiệu với dị nguyên trong huyết thanh, có thể hữu ích ở những bệnh nhân ho có tiền sử dị ứng, chẳng hạn như viêm kết mạc, viêm mũi hoặc hen dị ứng. Thông tin này có thể giúp thảo luận về các biện pháp phòng ngừa như tránh chất gây dị ứng hoặc khả năng giải miễn cảm (liệu pháp miễn dịch). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không có tiền sử lâm sàng phù hợp, xét nghiệm IgE đặc hiệu với dị nguyên thường quy không hữu ích vì nhạy cảm IgE không triệu chứng là phổ biến cả trong trường hợp không có lâm sàng thích hợp [22]. Tóm lại, chúng tôi đề nghị rằng

các xét nghiệm chẩn đoán thông thường cho các bệnh lý ở mũi, bao gồm chụp xoang, nội soi mũi hoặc xét nghiệm chất gây dị ứng, không có khả năng hữu ích ở những bệnh nhân bị ho mạn tính và bất kỳ quyết định lâm sàng nào để lựa chọn xét nghiệm phải dựa trên sự cẩn thận khám sức khỏe và khám sức khỏe.

Điều trị

Một số thử nghiệm lâm sàng ban đầu ở người lớn bị ho mạn tính đã báo cáo lợi ích của thuốc đối kháng thụ thể H1-histamine thế hệ thứ nhất (H1RA) [10]. Tuy nhiên, tác dụng của H1RA đối với ho có thể là do tác dụng trung ương của chúng, hơn là do chẹn ngoại vi các con đường H1-histamine. Do đó, đáp ứng lâm sàng với H1RA thế hệ thứ nhất không nên được sử dụng để cường ép nguyên nhân gây ho là mũi xoang hay dị ứng đường hô hấp trên. Ngoài ra, cần lưu ý rằng bệnh nhân bị ho mạn tính thường là phụ nữ trung niên trở lên [23], và cần nhắc lại rằng H1RA thế hệ đầu tiên có thể liên quan đến nguy cơ tiềm ẩn các tác dụng phụ như buồn ngủ và các vấn đề thần kinh thúc đẩy nguy cơ té ngã[24].

Có một số thử nghiệm lâm sàng báo cáo hiệu quả của H1RA thế hệ hai hay H1RA không an thần đối với ho, mặc dù ho không được mô tả chi tiết. Ở những bệnh nhân bị viêm mũi và hen dị ứng theo mùa, hai thử nghiệm sử dụng desloratadine 5 mg/ngày đã báo cáo những cải thiện đáng kể về điểm số ho so với điều trị bằng giả dược [25, 26]. Trong một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân bị ho và viêm mũi-kết mạc (rhinoconjunctivitis) dị ứng, điều trị bằng loratadine 10 mg/ngày có hiệu quả hơn đáng kể so với giả dược trong việc giảm điểm ho trong mùa phấn hoa [27]. Tuy nhiên, các thử nghiệm khác với loratadine hoặc azelastine không tìm thấy lợi ích tương tự về kết quả ho, khi so sánh với giả dược [28, 29]. Điều quan trọng là, tất cả các thử nghiệm này không được thiết kế để kiểm tra ho, mà còn có một hạn chế là nó đánh giá ho bằng cách sử dụng một thang điểm đơn giản chưa được kiểm chứng (chẳng hạn như hệ thống cho điểm 0–3). Sự khác biệt như vậy về thang điểm chưa được kiểm chứng rất khó giải thích nếu những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, về tổng thể, người ta kết luận rằng chưa có bằng chứng thuyết phục nào ủng hộ việc điều trị

HIRA không gây ngủ thể thứ hai để giảm ho ở bệnh nhân ho mạn tính và có các triệu chứng mũi. Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo được đảm bảo bằng cách sử dụng các công cụ đánh giá đã được xác thực trong các khía cạnh chính của ho, chẳng hạn như tần suất ho hoặc chất lượng cuộc sống cụ thể của ho (QoL).

Rõ ràng là các HIRA không gây ngủ có thể hữu ích để giảm các triệu chứng ở mũi hoặc mắt ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng hoặc viêm kết mạc, bất kể ho [30]. Do đó, hiện tại, bệnh sử lâm sàng gợi ý bệnh dị ứng đồng mắc hoạt động (như ngứa mũi và hắt hơi) nên thúc đẩy sự lựa chọn HIRA không an thần ở bệnh nhân ho mạn tính. Lợi ích lâm sàng của các HIRA này chưa được biết rõ ở những bệnh nhân ho không có các triệu chứng dị ứng ở mũi. Trong khi đó, bệnh nhân bị ho mạn tính thường ở độ tuổi trung niên trở lên và những người trong độ tuổi này có thể thường xuyên bị viêm mũi vận mạch (không qua trung gian histamine) [31], và theo kinh nghiệm lâm sàng của chúng tôi, HIRA không an thần không phải là một điều trị đặc biệt hữu ích để giảm ho trong những trường hợp này. Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo được chứng thực để xác nhận hiệu quả ở những bệnh nhân này.

Có rất ít bằng chứng về phương pháp điều trị tại chỗ ở bệnh nhân ho mạn tính. Trong một nghiên cứu thí điểm mở trên 21 bệnh nhân có triệu chứng ho mạn tính và chảy mũi sau, điểm số triệu chứng ho và mũi được cải thiện đáng kể sau 4 tuần điều trị bằng thuốc xịt mũi fluticasone, ipratropium bromide và azelastine [32]. Trong một thử nghiệm trên 36 bệnh nhân có các triệu chứng mũi hoạt động và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ổn định, thuốc xịt mũi fluticasone furoate đường như cho thấy một số lợi ích về điểm số ho sau 6 tuần, nhưng không nhất quán trong suốt thời gian thử nghiệm 12 tuần. Trong khi đó, trong một thử nghiệm trên những bệnh nhân bị ho mạn tính và viêm mũi dị ứng, điều trị bằng thuốc xịt mũi fluticasone propionate đã cải thiện đáng kể điểm VAS, nhưng không phải là QoL đặc hiệu cho ho, điểm triệu chứng ho, hoặc độ nhạy với capsaicin [33]. Tuy nhiên, thử nghiệm này [33] sử dụng phương pháp rửa mũi họng bằng nước muối thông thường, nhưng không sử dụng giả dược để so sánh; do đó những phát hiện này không thể đưa ra bất kỳ kết luận chắc chắn nào về lợi ích lâm sàng của liệu pháp steroid qua đường mũi. Một

phát hiện thú vị từ nghiên cứu [33] là việc rửa mũi họng bằng nước muối sinh lý có hiệu quả hơn so với xịt mũi bằng steroid ở một số kết cục (endpoints) của ho, chẳng hạn như điểm số triệu chứng ho, QoL đặc hiệu với ho, và độ nhạy ho với capsaicin, và cải thiện kết quả ho có liên quan đáng kể đến việc giảm nồng độ histamine hoặc leukotriene C4 trong dịch rửa mũi [33]. Rõ ràng rằng một thử nghiệm có đối chứng với giả dược được đảm bảo để xác định hiệu quả của steroid hoặc rửa nước muối trong mũi trong bệnh ho mạn tính.

Rối loạn chức năng thanh quản và ho mạn tính

Thanh quản là cơ quan chính để bảo vệ đường thở dưới và được chi phối bởi dây thần kinh phế vị [34]. Vì vậy, không có gì ngạc nhiên khi quá mẫn thanh quản hoặc rối loạn chức năng vận động của nó thường liên quan đến ho. Hầu hết bệnh nhân bị ho mạn tính khu trú cơn ho hoặc cảm giác muốn ho đến vùng họng hoặc cổ và có một số cảm giác bất thường ở họng, chẳng hạn như nghẹt, ngứa hoặc kích ứng [35–38]. Những triệu chứng này thường là đặc điểm kiểu “cảm giác” của quá mẫn thanh quản nhưng trong một số trường hợp có thể liên quan đến các dạng rối loạn chức năng vận động. Rối loạn chức năng thanh quản này đã được mô tả bằng nhiều tên khác nhau trong y văn, chẳng hạn như rối loạn chức năng dây thanh âm, co thắt thanh quản, cử động nếp gấp thanh quản nghịch lý, hoặc tắc nghẽn thanh quản có thể kích phát được. Nó được xác định bằng cách nhìn trực tiếp các chuyển động bị thay đổi (maladaptive hoặc rối loạn chức năng) của thanh quản, bao gồm cả việc đóng thanh quản không thích hợp [34]. Trong các nghiên cứu gần đây, sử dụng nội soi nhìn các chuyển động của thanh quản, cho thấy rối loạn chức năng thanh quản thường gặp ở 50–70% bệnh nhân bị ho mạn tính [39, 40]. Một thách thức lớn là quy trình chẩn đoán rối loạn chức năng thanh quản đòi hỏi kỹ thuật cao để được sử dụng trên các cơ sở lâm sàng thông thường [41].

Các công cụ chẩn đoán

Trong những trường hợp điển hình, bệnh sử lâm sàng nên dùng để chỉ ra sự hiện diện của rối loạn chức năng thanh quản [34]. Các triệu chứng điển hình bao gồm tiếng rít thanh quản, ho, thay đổi giọng nói và căng tức họng hoặc ngứa,

chúng rất thay đổi, khởi phát nhanh chóng và bị kích phát lặp lại bởi một số tác nhân môi trường nhất định [42]. Tuy nhiên, nó cũng có thể biểu hiện như khó thở và khô khè, giống hen. Sự phức tạp này có thể làm chậm chẩn đoán rối loạn chức năng thanh quản, đôi khi dẫn đến việc điều trị bằng corticosteroid không cần thiết. Điều đáng chú ý là rối loạn chức năng thanh quản không loại trừ hen mà có thể là bệnh đồng mắc ở bệnh nhân hen (khoảng 25%) [43].

Xét nghiệm tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán rối loạn chức năng thanh quản là nội soi thanh quản ống mềm kèm bôi một chất kích phát bên ngoài hoặc kích động (provocation) (challenge laryngoscopy) [34, 42]. Test khiêu khích có thể sử dụng tác nhân khiêu khích được chọn, dựa trên bệnh sử lâm sàng của từng bệnh nhân. Không nên soi thanh quản khi nghỉ (không có yếu tố kích thích), vì chuyển động của thanh quản có thể hoàn toàn bình thường khi không có yếu tố kích phát. Một protocol CT thanh quản chuyên biệt cũng được sử dụng để xác định sự đóng bất thường hoặc quá mức của thanh quản ở một số trung tâm nghiên cứu [44]. Có các công cụ bảng câu hỏi hỗ trợ chẩn đoán rối loạn chức năng thanh quản, bao gồm Bảng câu hỏi NLHQ (Newcastle Laryngeal Hypersensitivity Questionnaire) và gần đây là thang điểm throat VAS [45, 46].

Điều trị

Điều trị tối ưu cho rối loạn chức năng thanh quản trong ho mạn tính vẫn còn được xác định. Điều quan trọng là xác định các bệnh đồng mắc có thể làm trầm trọng thêm rối loạn chức năng thanh quản, chẳng hạn như hen hoặc GERD. Tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả với các bệnh đồng mắc có thể khó xác định.

Liệu pháp ngôn ngữ được cho là lựa chọn chính cho những bệnh nhân ho có rối loạn chức năng thanh quản (xem chi tiết ở Chương 8 trong cuốn sách này). Đây là một can thiệp đa chiều, phức tạp được thực hiện bởi các chuyên gia có kinh nghiệm, bao gồm giáo dục bệnh nhân, tập thể dục ức chế ho, chiến lược vệ sinh dây thanh để giảm kích ứng thanh quản và tư vấn giáo dục tâm lý. Dựa trên hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng [47, 48], hiện nay nó được khuyến cáo để điều trị bệnh nhân người lớn bị ho mạn tính kháng trị hoặc không rõ nguyên nhân. [8, 49].

Thuốc có tác dụng điều hòa thần kinh ho cũng có thể có một số tác dụng hữu ích trong việc cải thiện rối loạn chức năng thanh quản, ho hoặc cả hai. Trong nghiên cứu của Vertigan và cộng sự, liệu pháp ngôn ngữ kèm pregabalin có hiệu quả hơn đáng kể trong việc cải thiện QoL của họ và điểm số của bộ câu hỏi triệu chứng thanh quản ở bệnh nhân ho mạn tính không rõ nguyên nhân, so với liệu pháp ngôn ngữ kèm giả dược [50]. Trong hai nghiên cứu thuần tập hồi cứu về bệnh nhân ho mạn tính được dùng gabapentin, sự hiện diện của cử động gấp thanh quản không đối xứng hoặc bệnh lý thần kinh vận động thanh quản có liên quan đáng kể với đáp ứng điều trị bằng gabapentin tốt hơn [51, 52]. Một loạt trường hợp mô tả rằng amitriptyline liều thấp có hiệu quả ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng dây thanh âm [53]. Do đó, đây có thể là những lựa chọn điều trị cho bệnh nhân ho có rối loạn chức năng thanh quản, mặc dù cần thêm các thử nghiệm có đối chứng với giả dược để xác nhận lợi ích của thuốc điều hòa thần kinh ho đối với rối loạn chức năng thanh quản. PPI thường được cân nhắc cho trào ngược họng thanh quản, nhưng không được khuyến cáo như một phương pháp điều trị ho mạn tính trừ khi có bằng chứng rõ ràng về trào ngược axit [8, 54].

Kết luận

Các bệnh đường thở trên hoặc các triệu chứng liên quan đến mũi hoặc thanh quản thường gặp ở những bệnh nhân bị ho mạn tính. Các bệnh về mũi họng có thể không phải là nguyên nhân trực tiếp gây ra ho. Tuy nhiên, viêm mũi dị ứng có thể gây nhạy cảm với phản xạ ho, và điều trị chống dị ứng có thể được chỉ định ở những bệnh nhân bị ho và viêm mũi dị ứng. Sự hiện diện của polyp mũi có thể chỉ ra tình trạng viêm nhiễm bạch cầu ái toan đi kèm ở đường hô hấp dưới, thường khởi phát ở người lớn và cần được điều trị kháng viêm. Tuy nhiên, còn thiếu bằng chứng hỗ trợ cho việc kiểm tra mũi thường quy ở bệnh nhân ho mạn tính, và quyết định lâm sàng có nên thực hiện xét nghiệm hay không phải dựa trên bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận. Các phương pháp điều trị bằng thuốc nhắm vào các bệnh về mũi họng không được chỉ định thường quy ở những bệnh nhân ho không có triệu chứng ở mũi, vì không có bằng

chứng chất lượng để hỗ trợ việc sử dụng. HIRA thể hệ thứ nhất có thể có hiệu quả trong việc giảm ho, nhưng đáp ứng này không chứng minh được mối quan hệ nhân quả giữa dị ứng mũi và ho vì các vị trí tác động có thể bao gồm hệ thần kinh trung ương. Cần các thử nghiệm đối chứng giả dược tiếp theo để xác nhận xem HIRA thể hệ thứ hai/không an thần hay thuốc bôi tại chỗ có hiệu quả ở những bệnh nhân ho kèm các triệu chứng mũi hay không.

Quá mẫn và rối loạn chức năng thanh quản có lẽ là bệnh đồng mắc phổ biến ở những bệnh nhân ho mạn tính. Soi thanh quản ống mềm kèm bôi chất kích ứng để xác định chẩn đoán; tuy nhiên, nó là một thách thức về mặt kỹ thuật trong hầu hết các cơ sở lâm sàng thông thường. Bệnh sử lâm sàng hoặc các công cụ bộ câu hỏi có thể hữu ích để phát hiện bệnh lý thanh quản. Liệu pháp ngôn ngữ có hiệu quả ở những bệnh nhân bị ho mạn tính và rối loạn chức năng thanh quản, nhưng đây là một can thiệp phức tạp và cần được thực hiện bởi các chuyên gia có kinh nghiệm. Một số loại thuốc có tác dụng điều hòa thần kinh, chẳng hạn như pregabalin, gabapentin, hoặc amitriptyline, có thể được thử nghiệm ở những bệnh nhân này; tuy nhiên, cần có thêm bằng chứng để xác nhận tính hiệu quả, an toàn và cơ chế hoạt động của chúng.

References

- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2014;44:1132–48.
- Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2014;146:1633–48.
- Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases – analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:127–35.
- Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24:481–92.
- Morice AH. Post-nasal drip syndrome—a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17:343–5.
- Sanu A, Eccles R. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology*. 2008;46:86.
- Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:63S–71S.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55
- Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, Huang K, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough—Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*. 2018;10:6314–51.
- Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, et al. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10:591–613.
- Eccles R. The powerful placebo effect in cough: relevance to treatment and clinical trials. *Lung*. 2020;198:13–21.
- Lee SE, Lee JH, Kim HJ, Lee BJ, Cho SH, Price D, et al. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:856–70.
- O’Hara J, Jones N. “Post-nasal drip syndrome”: most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*. 2006;44:270–3.
- Bucher S, Schmid-Grendelmeier P, Soyka MB. Altered viscosity of nasal secretions in postnasal drip. *Chest*. 2019;156:659–66.
- Pecova R, Zucha J, Pec M, Neuschlova M, Hanzel P, Tatar M. Cough reflex sensitivity testing in in seasonal allergic rhinitis patients and healthy volunteers. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(Suppl 6):557–64.
- McGarvey L, Heaney L, Lawson J, Johnston B, Scally C, Ennis M, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax*. 1998;53:738–43.
- Pratter MR, Bartter T, Lotano R. The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest*. 1999;116:1287–91.
- Lim K, Rank M, Kita H, Patel A, Moore E. Neuropeptide levels in nasal secretions from patients with and without chronic cough. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:360.
- Song WJ, Lee JH, Won HK, Bachert C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in older adults: clinical presentation, pathophysiology, and comorbidity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:46.
- Tomassen P, Vandepas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1449–56e4.
- Song WJ, Sintobin I, Sohn KH, Kang MG, Park HK, Jo EJ, et al. Staphylococcal enterotoxin IgE sensitization in late-onset severe eosinophilic asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:411–21.

22. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American college of allergy, asthma and immunology/American academy of allergy, asthma and immunology specific IgE test task force. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:580–92.
23. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somato-sensory response. *Eur Respir J.* 2014;44:1149–55.
24. Church M, Maurer M, Simons F, Bindslev-Jensen C, Van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy.* 2010;65:459–66.
25. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:485–91.
26. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurné SE, Stryszak P, Lorber R, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of β_2 -agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130:307–13.
27. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Marchesi E, Bianchi B, Canonica GW. Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75:115–20.
28. Weiler JM, Donnelly A, Campbell BH, Connell JT, Diamond L, Hamilton LH, et al. Multicenter, double-blind, multiple-dose, parallel-groups efficacy and safety trial of azelastine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:801–11.
29. Dirksen A, Engel T, Frolund L, Heinig JH, Svendsen UG, Weeke B. Effect of a non-sedative antihistaminic (loratadine) in moderate asthma. A double-blind controlled clinical crossover-trial. *Allergy.* 1989;44:566–71.
30. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:950–8.
31. Garay R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy.* 2004;59:4–10.
32. Macedo P, Saleh H, Torrego A, Arbery J, MacKay I, Durham SR, et al. Postnasal drip and chronic cough: an open interventional study. *Respir Med.* 2009;103:1700–5.
33. Lin L, Chen Z, Cao Y, Sun G. Normal saline solution nasal-pharyngeal irrigation improves chronic cough associated with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31:96–104.
34. Hull JH, Backer V, Gibson PG, Fowler SJ. Laryngeal dysfunction: assessment and management for the clinician. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1062–72.
35. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J Voice.* 2011;25:596–601.
36. Hilton E, Marsden P, Thurston A, Kennedy S, Decalmer S, Smith JA. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respir Med.* 2015;109:701–7.
37. Won HK, Kang SY, Kang Y, An J, Lee JH, Lee SM, et al. Cough-related laryngeal sensations and triggers in adults with chronic cough: symptom profile and impact. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:622–31.
38. Hull JH, Menon A. Laryngeal hypersensitivity in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35:111–6.
39. Vertigan AE, Kapela SM, Kearney EK, Gibson PG. Laryngeal dysfunction in cough hypersensitivity syndrome: a cross-sectional observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:2087–95.
40. Vertigan AE, Kapela SL, Gibson PG. Chronic cough in Vocal Cord Dysfunction: description of a clinical entity. *Respir Med.* 2020;168:105990.
41. Famokunwa B, Walsted ES, Hull JH. Assessing laryngeal function and hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:108–15.
42. Hull JH, Walsted ES, Feary J, Cullinan P, Scadding G, Bailey E, et al. Continuous laryngoscopy during provocation in the assessment of inducible laryngeal obstruction. *Laryngoscope.* 2019;129:1863–6.
43. Lee JH, An J, Won HK, Kang Y, Kwon HS, Kim TB, et al. Prevalence and impact of comorbid laryngeal dysfunction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1165–73.
44. Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, Vallance N, Phyland D, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:50–6.
45. Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Development and validation of the Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire. *Cough.* 2014;10(1)
46. Hull JH, Walsted ES, Pavitt MJ, Tidmarsh B, Selby J. An evaluation of a throat discomfort visual analogue scale in chronic cough. *Eur Respir J.* 2020;55
47. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax.* 2006;61:1065–9.
48. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax.* 2017;72:129–36.
49. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:27–44.
50. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Pregabalin GPG. Speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016;149:639–48.
51. Lee B, Woo P. Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:253–7.

52. Giliberto JP, Dibildox D, Merati A. Unilateral laryngoscopic findings associated with response to gabapentin in patients with chronic cough. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143:1081–5.
53. Varney V, Parnell H, Evans J, Cooke N, Lloyd J, Bolton J. The successful treatment of vocal cord dysfunction with low-dose amitriptyline – including literature review. *J Asthma Allergy.* 2009;2:105–10.
54. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;150:1341–60.

Đường thở dưới: đánh giá và điều trị ho

5

Kefang Lai, Wenzhi Zhan, and Chen Zhan

Giới thiệu

Phản xạ ho được bắt đầu bởi sự kích thích nhánh hướng tâm của dây thần kinh phế vị và các nhánh của nó, được phân bố rộng rãi ở đường thở trên, đường thở dưới, dạ dày thực quản, tim và các hệ thống khác [1]. Ho mạn tính có liên quan đến nhiều bệnh lý, bao gồm cả bệnh phổi và ngoài phổi. Nguyên nhân phổ biến của ho mạn tính ở đường hô hấp dưới bao gồm hen dạng ho (CVA: cough variant asthma), viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan không do hen (NAEB: nonasthmatic eosinophilic bronchitis), ho dị ứng, viêm phế quản mạn tính, giãn phế quản và ung thư phế quản trung tâm. Mặc dù các nguyên nhân không phổ biến hoặc hiếm gặp chiếm tỷ lệ rất thấp của ho mạn tính, nhưng một loạt các bệnh lý có liên quan, bao gồm dị vật phế quản, viêm đa sụn tái diễn, nhuyễn khí phế quản, lao phế quản, vôi hóa phế quản, phình khí phế quản, hẹp khí quản, hamartoma nội phế quản, túi thừa khí quản, amyloidosis khí phế quản, giãn phế quản, vv. Chẩn đoán căn nguyên là chìa khóa để điều trị thành công ho mạn tính. Chương này nhằm mục đích mô tả phương pháp chẩn đoán và điều trị hiện tại ở người lớn bị ho mạn tính liên quan đến đường thở dưới.

K. Lai (✉) · W. Zhan · C. Zhan
State Key Laboratory of Respiratory Disease,
National Clinical Research Center of Respiratory
Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health,
The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical
University, Guangzhou, China

Đánh giá tình trạng ho mạn tính liên quan đến bệnh đường thở dưới

Phương pháp chẩn đoán ho mạn tính dựa trên đánh giá có hệ thống đã được sử dụng hơn 40 năm, được mô tả lần đầu tiên bởi Richard S. Irwin [2] và được sửa đổi trong nhiều nghiên cứu hay guidelines, chủ yếu bao gồm bệnh sử, thăm khám, xét nghiệm và điều trị cụ thể hướng vào các nguyên nhân tiềm ẩn. Đánh giá lâm sàng bao gồm đánh giá mức độ nghiêm trọng của cơn ho liên quan đến tần suất, cường độ và tác động đến chất lượng cuộc sống. Theo dõi tần suất ho khách quan ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, nó vẫn còn xa so với thực hành lâm sàng thường quy. Điểm VAS là một phương pháp đơn giản để đánh giá mức độ nghiêm trọng của ho, nhưng có thể có tính chủ quan. Một số bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống cụ thể trong ho, chẳng hạn như LCQ và CSQoL (Cough-Specific Quality of Life Questionnaire), cung cấp một công cụ hữu ích trong nghiên cứu lâm sàng, nhưng có thể tốn nhiều thời gian trong việc đánh giá lâm sàng thông thường. CET (Cough Evaluation Test) là một công cụ đơn giản để đánh giá tác động của ho về các khía cạnh thể chất, xã hội và tâm lý trong thực hành lâm sàng [3]. Koo và cộng sự đã phát triển một bài test đánh giá ho đơn giản khác tập trung vào tần suất ho, hạn chế hoạt động hàng ngày, rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi và quá mẫn cảm với chất kích ứng [4]. Phản thảo luận đầy đủ về đánh giá ho nằm ngoài phạm vi của chương

này và việc đánh giá mức độ nghiêm trọng của ho và các kiểm tra liên quan đến UACS và GERC (ho liên quan đến GERD) sẽ được đề cập chi tiết trong chương khác của cuốn sách này.

Trong chương này, chúng tôi tập trung vào các xét nghiệm lâm sàng về ho mạn tính liên quan đến bệnh đường thở dưới, bao gồm đo hô hấp ký, test thử thách phế quản, xét nghiệm đờm, FeNO, CT ngực và nội soi phế quản. Trình tự được chỉ định và mức độ tiến hành xét nghiệm phụ thuộc vào một số yếu tố, chẳng hạn như các đặc điểm lâm sàng, tính khả dụng và khả năng tiếp cận của xét nghiệm, sở thích hoặc khả năng tài chính của bệnh nhân. Vì CVA và NAEB là nguyên nhân phổ biến nhất của ho mạn tính ở đường thở dưới, xét nghiệm đờm để tìm phần trăm số tế bào, FeNO, đo hô hấp ký và test thử thách phế quản thường được coi là xét nghiệm đầu tay để xác định các đặc điểm có thể điều trị được [5]. Chụp CT ngực và nội soi phế quản được khuyến cáo nên tiến hành khi loại trừ các nguyên nhân thông thường hoặc điều trị theo kinh nghiệm không thành công.

Test chức năng hô hấp

Test chức năng hô hấp bao gồm đo hô hấp ký, test phục hồi phế quản, đo khả năng khuếch tán khí (diffusing capacity) và thể tích phổi, là những xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán và đánh giá các bệnh lý đường hô hấp. Bệnh nhân ho mạn tính thường có hô hấp ký, khả năng khuếch tán và thể tích phổi bình thường. Do đó, việc xác định bất kỳ bất thường nào trong các thông số này ở thời điểm ban đầu có thể giúp bác sĩ chẩn đoán phân biệt ở giai đoạn sớm để kiểm tra bệnh ho mạn tính. Ví dụ, bệnh nhân COPD có FEV1/FVC <0,7 sau dùng giãn phế quản. Khả năng khuếch tán giảm có thể chỉ ra khả năng mắc bệnh phổi kẽ, tổn thương phế nang, v.v. Nền tảng đặc trưng thay đổi phase thở vào trong FV curve và FEF50%/FIF50% > 1 hỗ trợ tắc nghẽn đường thở trên, cho thấy nguyên nhân có thể của u khí quản hoặc lao phế quản [6, 7].

Các test bổ sung có thể được xem xét để đánh giá khả năng hồi phục hay tăng đáp ứng của phế quản, bao gồm test thử thách phế quản, test giãn phế quản và test lưu lượng đỉnh thở ra (PEF). Thử thách phế quản là lựa chọn đầu tiên cho những bệnh nhân ho mạn tính vì phần lớn trong số họ có hô hấp ký bình thường. Methacholine và histamine là những chất kích ứng phế quản phổ biến. Tập thể dục và mannitol dạng hít cũng có thể được sử dụng [8]. Kết quả test thử thách phế quản dương tính đề cập đến sự giảm FEV1 so với ban đầu là $\geq 20\%$ với liều chuẩn methacholine hay histamine hoặc $\geq 15\%$ với thử thách tăng thông khí tiêu chuẩn, nước muối ưu trương hoặc mannitol. Sự hiện diện của tăng đáp ứng phế quản thường chỉ ra CVA. Cần lưu ý rằng bệnh nhân bị ho hậu nhiễm virus cũng có thể bị khó thở và khò khè và kết quả test thử thách phế quản dương tính do tăng phản ứng phế quản thoáng qua do nhiễm virus đường hô hấp trên [9]. Với khả năng dự đoán âm tính cao hơn, test thử thách phế quản hữu ích hơn để loại trừ CVA khỏi chẩn đoán phân biệt trong ho mạn tính. NAEB chia sẻ các đặc điểm viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan tương tự với CVA; tuy nhiên, nếu bệnh nhân ho mạn tính có các đặc điểm như đo hô hấp ký bình thường, tăng bạch cầu ái toan trong đường thở và không có tăng phản ứng đường thở, thì chẩn đoán NAEB nên được ưu tiên xem xét [5].

Test hồi phục phế quản dương tính đề cập đến sự gia tăng FEV1 12% và 200 mL so với ban đầu, 10–15 phút sau 200–400 mcg albuterol hoặc tương đương. Vì hô hấp ký của CVA nói chung là bình thường, nên công dụng của test hồi phục phế quản trong chẩn đoán CVA còn hạn chế. Theo dõi sự biến thiên PEF trung bình theo thời gian được khuyến cáo khi không có test kích ứng (provocation test). Sự thay đổi quá mức trong PEF hai lần mỗi ngày trong 2 tuần đề cập đến sự biến thiên PEF trung bình theo nhịp ngày đêm mỗi ngày > 10% đối với người lớn và > 13% đối với trẻ em. Tuy nhiên, do độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, theo dõi PEF không được đề xuất như một phương pháp chẩn đoán thường quy cho CVA [7].

Xét nghiệm đờm

Xét nghiệm đờm để tìm phần trăm số tế bào là một phương pháp không xâm lấn và được dung nạp tốt để xác định căn nguyên và các kiểu viêm đường thở của ho mạn tính [5]. Tạo đờm bằng cách sử dụng khí dung nước muối ưu trương. Nên sử dụng nồng độ duy nhất (nước muối ưu trương 3% hoặc 4,5%) hoặc tăng dần nồng độ (nước muối ưu trương 3%, 4% và 5%); tuy nhiên, nên tránh xét nghiệm đờm lặp lại trong vòng 48 giờ [5]. Tăng bạch cầu ái toan trong đờm là một đặc điểm chính có thể điều trị được trong ho mạn tính hoặc là một đặc điểm xác định của NAEB, nhưng cũng phổ biến ở bệnh nhân CVA hoặc các bệnh tăng bạch cầu ái toan khác như hội chứng tăng bạch cầu ái toan hoặc u hạt tăng bạch cầu ái toan có viêm đa mạch. Phần trăm số tế bào trong đờm có thể được dùng để theo dõi đáp ứng với corticosteroid, giúp kiểm soát ho và dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân ho mạn tính. Bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan trong đờm có nhiều khả năng đáp ứng với corticosteroid. CVA có số lượng bạch cầu ái toan trong đờm cao có nhiều khả năng phát triển hen điển hình [10, 11]. Ngoài ra, tăng bạch cầu ái toan trong đờm dai dẳng sau khi điều trị là một yếu tố nguy cơ tái phát của NAEB [12, 13]. Đánh giá theo dõi số lượng bạch cầu ái toan trong đờm sau khi bắt đầu điều trị bằng corticosteroid có thể giúp định hướng thời gian điều trị. Bệnh nhân hen có thể được hưởng lợi từ việc cá thể hóa điều trị hen dựa trên bạch cầu ái toan trong đờm nhằm giảm tần suất các cơn hen kịch phát. [14].

Đo FeNO

Đo FeNO là một phương pháp nhanh chóng, dễ dàng và không xâm lấn để đánh giá tình trạng viêm đường thở. Giá trị FeNO phần lớn được xác định bởi sự bộc lộ iNOS biểu mô đường thở với sự đóng góp nhỏ của các isoform khác bao gồm NOS thần kinh (NOS1) và NOS nội mô (NOS3) [15]. Đáp ứng viêm tế bào T helper 2 (Th2) có thể tăng điều chỉnh sự bộc lộ iNOS

biểu mô đường thở thông qua con đường STAT6 [16]. Giá trị FeNO liên quan vừa phải với tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan. Một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức FeNO bao gồm tuổi, giới tính, chiều cao, hút thuốc, thực phẩm nitrat, tiếp xúc với môi trường, v.v. [17–20]. Các nghiên cứu trước đây cho thấy mức FeNO ở bệnh nhân CVA hoặc NAEB cao hơn các nguyên nhân gây ho mạn tính khác. FeNO ở mức cao ($> 31,5$ ppb) cho thấy nhiều khả năng ho đáp ứng với corticosteroid (bao gồm CVA, NAEB và ho dị ứng), với độ nhạy trung bình là 54,0% và độ đặc hiệu là 91,4%. Nhưng độ nhạy không đủ để loại trừ chẩn đoán ho đáp ứng với corticosteroid nếu bệnh nhân ho mạn tính có FeNO $< 31,5$ ppb [21]. Trong một phân tích tổng hợp của 15 nghiên cứu gồm 2187 người lớn bị ho mạn tính [22], đo FeNO cho thấy độ chính xác chẩn đoán trung bình trong việc dự đoán CVA ở bệnh nhân ho mạn tính, trong khi có thể không hữu ích để dự đoán NAEB ở bệnh nhân ho mạn tính không bị hen [23]. Ngoài ra, việc sử dụng FeNO như một đại diện duy nhất để dự đoán tăng bạch cầu ái toan đường thở mà đờm thường được sử dụng làm tiêu chuẩn tham chiếu có thể dẫn đến một số lượng dương tính giả hoặc âm tính giả đáng kể [24, 25]. Tuy nhiên, FeNO có thể được sử dụng như một xét nghiệm bổ sung quan trọng cho xét nghiệm đờm trong chẩn đoán nguyên nhân gây ho mạn tính, đánh giá tình trạng viêm đường thở và hướng dẫn sử dụng corticosteroid, đặc biệt trong các cơ sở lâm sàng thông thường không có phương tiện chuyên biệt để xét nghiệm đờm. Giá trị dự đoán của nó đối với tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan và đáp ứng điều trị trong ho mạn tính vẫn cần được nghiên cứu thêm [26].

CT ngực

Chụp CT ngực có thể được sử dụng cho những bệnh nhân bị ho dai dẳng do các nguyên nhân không phổ biến mà các xét nghiệm thường quy khác bao gồm cả chụp X-quang ngực là bình thường [27]. Tồn thương trước và sau trung thất,

dày và vôi hóa khí quản, hạch trung thất lớn, và các bất thường nhẹ khác của lồng ngực có thể được phát hiện qua CT ngực. CT ngực hữu ích cho việc chẩn đoán sớm các bệnh phổi kẽ, ung thư phổi, giãn phế quản không điển hình và các tình trạng hiếm gặp khác như sỏi phế quản, viêm toàn bộ tiểu phế quản lan tỏa và viêm đa sụn tái diễn.

Nội soi phế quản

Nội soi phế quản là một phương pháp xâm lấn để đánh giá tình trạng đường thở. Tuy nhiên, nó không được khuyến cáo thường quy cho ho mạn tính ngoại trừ căn nguyên không xác định được bởi các xét nghiệm có chủ đích khác hoặc những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị với các nguyên nhân phổ biến của ho [27]. Nội soi phế quản là một công cụ quan trọng để chẩn đoán hoặc loại trừ bệnh đường thở không phổ biến liên quan đến ho, bao gồm ung thư biểu mô phế quản phổi, lao, hẹp khí quản, dị vật và amyloidosis khí phế quản.

Điều trị ho mạn tính liên quan đến các bệnh lý đường thở dưới

Corticosteroid là thuốc điều trị đầu tay cho ho liên quan đến viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan bao gồm CVA và NAEB. Corticosteroid và thuốc kháng histamine là những lựa chọn điều trị cho ho dị ứng. Thuốc kháng sinh được khuyến cáo để điều trị đợt cấp của viêm phế quản mạn tính và giãn phế quản. Thuốc chống ho có thể được kê đơn khi ho khan nặng hoặc thường xuyên ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày. Thuốc tiêu nhầy có thể được sử dụng cho những bệnh nhân bị ho có đờm. Quan trọng hơn, điều trị thành công ho mạn tính phụ thuộc vào chẩn đoán căn nguyên. Do giới hạn về không gian, chúng tôi sẽ chủ yếu mô tả các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và điều trị trong CVA, NAEB và ho dị ứng vì ba bệnh lý này chiếm khoảng một nửa số bệnh nhân bị ho mạn tính.

Hen dạng ho (CVA)

CVA chỉ biểu hiện duy nhất là ho mà không có tức ngực, khò khè hoặc khó thở rõ ràng. Hen có ho ưu thế biểu hiện với ho là triệu chứng chủ yếu, đồng thời kèm theo thở khò khè và/hoặc khó thở. Nó được đặc trưng như tăng bạch cầu ái toan đường thở và tăng phản ứng đường thở. CVA là một dạng hen không điển hình cũng như là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của ho mạn tính [28]. Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ CVA dao động từ 10 đến 40% ở bệnh nhân người lớn bị ho mạn tính [29–33].

Căn nguyên của CVA là do sự kết hợp của các tương tác giữa gen và môi trường giống như bệnh hen cổ điển. Tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng là yếu tố dễ mắc CVA. Dị nguyên, bụi và khói thuốc lá là những tiếp xúc phổ biến dễ gây ho. Tương tự như hen cổ điển, tăng phản ứng phế quản và viêm đường thở góp phần vào cơ chế bệnh sinh của CVA. CVA có thể so với tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan (ví dụ, thâm nhiễm bạch cầu ái toan, FeNO, IgE, Th2 cytokines) và tái cấu trúc đường thở (ví dụ, dày dưới biểu mô, tăng sản tế bào goblet và tăng sinh mạch máu) với bệnh hen cổ điển [34–38]. Mặt khác, CVA cho thấy nhạy cảm ho cao hơn và tăng phản ứng đường thở nhẹ hơn so với hen cổ điển, có thể là cơ chế của những bệnh nhân CVA chỉ ho mà không có thở khò khè rõ ràng. [39–41].

CVA được đặc trưng bởi các đợt ho khan do kích ứng tái diễn, đặc biệt vào ban đêm và sáng sớm. Con ho thường trở nên tồi tệ hơn khi tiếp xúc với dị nguyên và các kích thích khác (ví dụ: không khí lạnh, bụi, khói thuốc lá, nước hoa). Một số bệnh nhân bị ho nặng còn có biểu hiện tức ngực, thở khò khè, khó thở. Tiền sử ho tái diễn trong thời thơ ấu, mắc bệnh dị ứng đi kèm (ví dụ, viêm mũi dị ứng, chàm) và tiền sử gia đình mắc bệnh dị ứng là những yếu tố dễ mắc CVA.

Chẩn đoán dựa trên bệnh sử, khám lâm sàng, test thử thách phế quản và đáp ứng với điều trị chống hen. Tăng bạch cầu ái toan trong đờm và nồng độ FeNO tăng cao gợi ý chẩn đoán CVA. Các tiêu chuẩn chẩn đoán CVA sau đây được

khuyến nghị: (1) ho mạn tính là triệu chứng duy nhất, thường kèm theo ho khan do kích ứng, đặc biệt vào ban đêm và sáng sớm; (2) tăng phản ứng phế quản; (3) X quang phổi bình thường; và (4) đáp ứng với điều trị chống hen.

Các chiến lược điều trị cho CVA tương tự như hen cổ điển. Cần lưu ý rằng chẩn đoán xác định CVA chỉ có thể được khẳng định sau khi điều trị chống hen. Guidelines ACCP về ho khuyến cáo sử dụng corticosteroid dạng hít (ICS), chất đối kháng thụ thể leukotriene (LTRA), và/hoặc chủ vận beta-2 trong điều trị CVA. ICS được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay [42]. Mặc dù vẫn chưa rõ liệu trình điều trị tối ưu, nhưng thông thường khuyến cáo rằng liệu trình điều trị nên kéo dài hơn 8 tuần, và đối với một số bệnh nhân, có thể phải điều trị lâu dài [5]. Chiến lược điều trị nên tuân theo nguyên tắc từng bước. Hầu hết bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị, trong khi những bệnh nhân có các triệu chứng tái phát cần điều trị duy trì lâu dài. Nếu đáp ứng không hoàn toàn với điều trị ICS, bệnh nhân nên được đánh giá lại. Kỹ thuật hít kém, tuân thủ thuốc và tiếp xúc với môi trường lâu dài có thể ảnh hưởng đến hiệu quả. Cần xem xét nhiều nguyên nhân gây ho mạn tính (ví dụ: UACS, GERC). Trong khi đó, chẩn đoán không chính xác bao gồm test thử thách phế quản dương tính giả hoặc sự tồn tại của các bệnh đồng mắc, chẳng hạn như u hạt tăng bạch cầu ái toan có viêm đa mạch giai đoạn sớm và tăng huyết áp, cần được quan tâm [5]. Sau khi xem xét lại các nguyên nhân thay thế gây ho, nên tăng liều ICS và / hoặc xem xét thử nghiệm điều trị LTRA. Thuốc chủ vận beta-2 cũng có thể được xem xét kết hợp với ICS [42]. Một corticosteroid đường uống ngắn hạn (10–20 mg / ngày, 3-5 ngày) cũng được khuyến cáo nếu bệnh nhân kháng trị với ICS [5].

Khoảng 30–40% bệnh nhân CVA sẽ phát triển bệnh hen cổ điển. Thời gian ho kéo dài hơn, tăng phản ứng đường thở nghiêm trọng, tăng bạch cầu ái toan trong đờm dai dẳng và dị ứng là các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh hen cổ điển [10, 11]. Sử dụng ICS sớm và lâu dài là

hữu ích để ngăn ngừa CVA phát triển thành hen cổ điển [1, 43].

Viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan không do hen

NAEB, đặc trưng bởi ho khan kích ứng, tăng bạch cầu ái toan trong đờm, đáp ứng tốt với corticosteroid, và không có tắc nghẽn đường thở và tăng đáp ứng đường thở, được mô tả ban đầu bởi Gibson và cộng sự [44]. NAEB đã được báo cáo là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của ho mạn tính, chiếm khoảng 7–33% các trường hợp [30, 45–47]. Ngoài ra, NAEB cũng là một nguyên nhân quan trọng gây ra ho bán cấp. [48].

Căn nguyên của NAEB có thể liên quan đến dị ứng và ô nhiễm không khí. Khoảng 30–40% bệnh nhân NAEB có kèm theo dị ứng, bao gồm mạt bụi, phấn hoa và bào tử nấm [49]. Một số báo cáo trường hợp cho thấy việc tiếp xúc nghề nghiệp với một số chất nhạy cảm (ví dụ, bucellamine, găng tay cao su, acrylate và styrene) có thể gây ra NAEB [50–53]. Nghiên cứu trước đây của chúng tôi cho thấy ô nhiễm không khí liên quan đến giao thông có thể gây ra viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan không do dị ứng ở lợn guinea, cho thấy ho mạn tính liên quan đến tăng bạch cầu ái toan có thể liên quan đến ô nhiễm không khí [54].

NAEB chia sẻ tương tự tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan với hen. Mức độ tương tự của bạch cầu ái toan, tế bào lympho T và tế bào mast trong lòng đường thở và mức độ dày tương tự của màng đáy trong các mẫu sinh thiết phế quản đã được trình bày trong cả hai bệnh. NAEB cũng cho thấy sự gia tăng các chất trung gian gây viêm đường thở, các cytokine như IL-5, histamine, cysteinyl-leukotrienes, và eosinophilic cationic protein như bệnh hen. Tuy nhiên, không có tắc nghẽn dòng khí có thể thay đổi và tăng đáp ứng đường thở trong NAEB; cơ chế chưa được hiểu đầy đủ. Sự khác biệt của vị trí tế bào viêm và chất trung gian gây viêm có thể dẫn đến

kiểu hình lâm sàng khác nhau của NAEB với hen. Người ta thấy rằng số lượng tế bào mast trên cơ trơn đường thở ở bệnh nhân hen cao hơn có ý nghĩa so với ở bệnh nhân NAEB [55]. Nồng độ prostaglandin E2 cao hơn ở bệnh nhân NAEB [56], nó có thể gây ho, làm giãn cơ trơn đường thở và giảm sự tăng sinh của tế bào cơ trơn. Ngoài ra, sự gia tăng bộc lộ IL-13, một cytokine quan trọng liên quan đến tăng phản ứng phế quản, được cho thấy trong bệnh hen so với NAEB [57, 58].

NAEB có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng phổ biến hơn ở người trung niên. Người bệnh thường có biểu hiện ho khan kích ứng như một triệu chứng duy nhất hoặc kèm theo một ít đờm nhầy trắng. Con ho của họ có thể kéo dài vài tháng, thậm chí hàng năm. Một nửa trong số họ có biểu hiện ho do quá mẫn, dễ bị kích phát bởi khói thuốc lá, khói dầu ăn, bụi, mùi hương, không khí lạnh, v.v. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa có đặc điểm lâm sàng đáng tin cậy để phân biệt giữa NAEB và các nguyên nhân gây ho mạn tính khác. . Khám lâm sàng thường không có dấu hiệu gì đáng chú ý.

Dựa trên guideline về Ho của Trung Quốc (2018) và hướng dẫn thực hành lâm sàng dựa trên bằng chứng ACCP (2020), các tiêu chuẩn chẩn đoán sau đây được khuyến nghị: (1) ho mạn tính, đặc trưng bởi ho khan kích ứng hoặc có một ít đờm dính; (2) X quang phổi bình thường; (3) test chức năng phổi bình thường, không có tăng phản ứng đường thở và PEF trung bình hàng tuần bình thường; (4) số lượng bạch cầu ái toan $\geq 3\%$ trong đờm ($\geq 2,5\%$ ở Trung Quốc); và (5) đáp ứng với corticosteroid.

Bệnh nhân NAEB thường đáp ứng tốt với corticosteroid. Ho thuyên giảm nhanh chóng khi điều trị bằng corticosteroid. Điều trị ban đầu có thể được tiến hành với một đợt uống prednisone ngắn (10–20 mg / ngày trong 3-5 ngày) sau đó là hơn 8 tuần điều trị bằng ICS [5]. Thời gian điều trị dài hơn (> 8 tuần) sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ tái phát [13]. Nếu đáp ứng không hoàn toàn với ICS, khuyến cáo tăng liều corticosteroid dạng hít hoặc thử nghiệm điều trị thuốc ức chế leukotriene [42].

Cần nhắc tăng bạch cầu ái toan trong đờm dai dẳng là một yếu tố nguy cơ tái phát sau điều trị [13], các can thiệp điều chỉnh dựa trên bạch cầu ái toan trong đờm có thể có lợi ở bệnh nhân NAEB. Các bệnh khác liên quan đến tăng bạch cầu ái toan trong đờm, chẳng hạn như hội chứng tăng bạch cầu ái toan và u hạt tăng bạch cầu ái toan có viêm đa mạch, đặc biệt khi bệnh nhân có kèm theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu cao và không đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid liều thấp.

Mặc dù M.A. Berry và cộng sự nhận thấy rằng kết cục phổ biến nhất ở 32 bệnh nhân NAEB với dữ liệu dọc trên 1 năm là bệnh vẫn tiếp diễn, nhưng việc giải quyết hoàn toàn là rất hiếm [59]. Park và cộng sự thấy rằng 3 trong số 24 bệnh nhân có biểu hiện suy giảm dần chức năng phổi (FEV1) trong thời gian theo dõi 6–48 tháng, và nhiều nghiên cứu hơn cho thấy tiên lượng chung của NAEB nói chung là khá tốt [12, 60, 61]. Chúng tôi thu nhận 143 bệnh nhân NAEB và theo dõi trong 10 năm [12]. Mặc dù thực tế là 59,6% bệnh nhân bị tái phát sau khi điều trị, chỉ có 8 bệnh nhân (5,7%) phát triển bệnh hen nhẹ. FEV1, FVC và FEV1/FVC của bệnh nhân ổn định trong thời gian theo dõi dài hạn, mặc dù tỷ lệ rối loạn chức năng đường thở nhỏ tăng lên.

Ho dị ứng (Atopic Cough)

Ho dị ứng là một trong những nguyên nhân phổ biến của ho mạn tính trong các nghiên cứu của Trung Quốc và Nhật Bản [29, 30, 62]. Cần lưu ý rằng khái niệm “ho dị ứng” trong Hiệp hội Hô hấp Nhật Bản thể hiện tình trạng tăng bạch cầu ái toan trong đờm có nghĩa là ho dị ứng được báo cáo ở Nhật Bản chồng lấp với NAEB [63]. Tuy nhiên, trong guidelines của Hội Lồng ngực Trung Quốc, ho dị ứng là một thực thể được đặc trưng bởi ho mạn tính, dị ứng và đáp ứng tốt với corticosteroid hoặc thuốc kháng histamine, nhưng không tăng bạch cầu ái toan trong đờm và đáp ứng đường thở [5]. ICS nên được kê đơn kéo dài hơn 4 tuần, và ban đầu có thể sử dụng corticosteroid đường uống trong thời gian ngắn (3-5 ngày) để điều trị.

Tóm tắt

Ho mạn tính liên quan đến nhiều bệnh đường thở dưới và chẩn đoán nguyên nhân là chìa khóa để điều trị thành công ho mạn tính. Xét nghiệm đờm, đo FeNO, đo hô hấp ký và test thử thách phế quản là những phép đo đầu tiên để đánh giá ho mạn tính. So sánh đặc điểm ho, các test chẩn đoán và các lựa chọn điều trị giữa CVA, NAEB và AC được tóm tắt trong Bảng 5.1.

Table 5.1 So sánh các đặc điểm lâm sàng, viêm, sinh lý bệnh và các lựa chọn điều trị giữa CVA, NAEB và AC

	CVA	NAEB	AC
Thời điểm ho	Về đêm và sáng sớm	Ban ngày	Ban ngày
Đặc điểm ho	Ho khan	Ho khan	Ho khan
Dị ứng	-- ++	- ~ ++	+ ~ ++
FeNO	-- +++	- ~ ++	-- +
Eosinophil			
Đàm	-- +++	+ ~ +++	-
Niêm mạc phế quản	++	+	-- +
BALF	++	+	-
Máu	- ~ ++	- ~ ++	- ~ ++
Chức năng hô hấp			
FVC	Normal	Normal	Normal
FEV ₁	Normal/↓	Normal	Normal
FEV ₁ /FVC	Normal/↓	Normal	Normal
PEF	Normal/↑	Normal	Normal
BHR	+	-	-
Ho nhạy cảm với capsaicin	- ~ +	- ~ +	- ~ +
Lựa chọn điều trị	ICS, ICS+LABA, LTRA	ICS, LTRA	ICS, Anti-histamine

Notes: AC atopic cough, NAEB nonasthmatic eosinophilic bronchitis, CVA cough variant asthma, FeNO fractional exhaled nitric oxide, BALF bronchoalveolar lavage fluid, FVC forced vital capacity, FEV₁ forced expiratory volume in 1 second, PEF peak expiratory flow, BHR bronchial hyperresponsiveness, ICS inhaled corticosteroid, LABA long-acting beta-agonists, LTRA leukotriene receptor antagonist

References

- Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. CHEST. 2014;146(6):1633–48.
- Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis. 1981;123(4 Pt 1):413–7.
- Zhan W, Zhang L, Jiang M, Chen M, Yuan X, et al. A new simple score of chronic cough: cough evaluation test. BMC Pulm Med. 2020;20(1).
- Koo HK, Jeong I, Kim JH, Kim SK, Shin JW et al. Development and validation of the COugh Assessment Test (COAT). Respirology. 2019;24(6):551–7.
- Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. J Thorac Dis. 2018;10(11):6314–51.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319–38.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2019 Update). Available from: www.ginasthma.com.
- Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. Am J Resp Crit Care. 2013;187(9):1016–27.
- Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. CHEST. 2006;129:75S–9S.
- Kim CK, Kim JT, Kang H, Yoo Y, Koh YY. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. Clin Exp Allergy. 2003;33(10):1409–14.
- Fujimura M, Nishizawa Y, Nishitsuji M, Nomura S, Abo M, et al. Predictors for typical asthma onset from cough variant asthma. J Asthma. 2005;42(2):107–11.
- Lai K, Liu B, Xu D, Han L, Lin L, et al. Will nonasthmatic eosinophilic bronchitis develop into chronic airway obstruction? A prospective, observational study. CHEST. 2015;148(4):887–94.
- Zhan W, Tang J, Chen X, Yi F, Han L, et al. Duration of treatment with inhaled corticosteroids in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: a randomized open label trial. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:327162656.
- Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:D5603.
- Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is

- the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax*. 2004;59(9):757–60.
16. Xu W, Ghosh S, Comhair SA, Asosingh K, Jancocha AJ, et al. Increased mitochondrial arginine metabolism supports bioenergetics in asthma. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2465–81.
 17. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *CHEST*. 2006;130(5):1319–25.
 18. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Resp Crit Care*. 2000;161:1237–40.
 19. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Resp Crit Care*. 2005;171(8):912–930.
 20. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Resp Crit Care*. 2011;184(5):602–15.
 21. Yi F, Chen R, Luo W, Xu D, Han L, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough. *CHEST*. 2016;149(4):1042–51.
 22. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):701–9.
 23. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *CHEST*. 2008;134(5):990–5.
 24. Schleich FN, Seidel L, Sele J, Manise M, Quaedvlieg V, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*. 2010;65(12):1039–44.
 25. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Sijker R, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;3(4):290–300.
 26. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Biring SS, Dicipinigatis P, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1)
 27. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl 1):i1.
 28. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1979;300(12):633–7.
 29. Lai K, Pan J, Chen R, Liu B, Luo W, et al. Epidemiology of cough in relation to China. 2013;9(1):18.
 30. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *CHEST*. 2013;143(3):613–20.
 31. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008;371(9621):1364–74.
 32. Shirahata K, Fujimoto K, Arioka H, Shouda R, Kudo K, et al. Prevalence and clinical features of cough variant asthma in a general internal medicine outpatient clinic in Japan. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2005;10(3):354–8.
 33. McGarvey LG, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax*. 1998;53(9):738–43.
 34. Yoo Y, Koh YY, Kang H, Yu J, Nah KM, et al. Sputum eosinophil counts and eosinophil cationic protein levels in cough-variant asthma and in classic asthma, and their relationships to airway hypersensitivity or maximal airway response to methacholine. *Allergy*. 2004;59(10):1055–62.
 35. Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, Cosio BG, Oates TB, et al. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):565–70.
 36. Chao C, Li W, Hua W, Yan F, Zhang H, et al. Proteomic analysis of sputum reveals novel biomarkers for various presentations of asthma. *J Transl Med*. 2017;15(1):171.
 37. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1064–9.
 38. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitani R. Airway remodelling in cough-variant asthma. *Lancet (London)*. 2000;356(9229):564–5.
 39. Kang H, Koh YY, Yoo Y, Yu J, Kim DK, et al. Maximal airway response to methacholine in cough-variant asthma: comparison with classic asthma and its relationship to peak expiratory flow variability. *CHEST*. 2005;128(6):3881–7.
 40. Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma. *CHEST*. 2005;128(4):2427–34.
 41. Dicipinigatis PV, Dobkin JB. Effect of zafirlukast on cough reflex sensitivity in asthmatics. *J Asthma*. 1999;36(3):265–70.
 42. Côté A, Russell RJ, Boulet L, Gibson PG, Lai K, et al. Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2020.
 43. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax*. 2003;58(1):14–8.
 44. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989;1(8651):1346–8.

45. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):406–10.
46. Birring SS, Parker D, Brightling CE, Bradding P, Wardlaw AJ, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):15–9.
47. Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, Bor S, Veral A, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med*. 2003;97(6):695–701.
48. Lai K, Lin L, Liu B, Chen R, Tang Y, et al. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection. *Respirology*. 2016;21(4):683–8.
49. Lai K, Chen R, Peng W, Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:66–71.
50. Ogawa H, Fujimura M, Heki U, Kitagawa M, Matsuda T. Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough due to buccillamine. *Respir Med*. 1995;89(3):219–21.
51. Quirce S, Fernández-Nieto M, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):143–4.
52. Lemiere C, Efthimiadis A, Hargreave F. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6):852–3.
53. Arochena L, Fernandez-Nieto M, Aguado E, Garcia DPM, Sastre J. Eosinophilic bronchitis caused by styrene. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):68–9.
54. Fang Z, Huang C, Zhang JJ, Xie J, Dai S, et al. Traffic-related air pollution induces non-allergic eosinophilic airway inflammation and cough hypersensitivity in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(3):366–77.
55. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1699–705.
56. Sastre B, Fernandez-Nieto M, Lopez E, Gamez C, Aguado E, et al. PGE(2) decreases muscle cell proliferation in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011;95(1-4):11–8.
57. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity*. 2019;50(4):975–91.
58. Berry MA, Parker D, Neale N, Woodman L, Morgan A, et al. Sputum and bronchial submucosal IL-13 expression in asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1106–9.
59. Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shaw D, Green RH, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):598–601.
60. Robert J Hancox RL, Kelly MM. Eosinophilic bronchitis. *Lancet*. 2001.
61. Park SW, Lee YM, Jang AS, Lee JH, Hwangbo Y, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *CHEST*. 2004;125(6):1998–2004.
62. Fujimura M, Abo M, Ogawa H, Nishi K, Kibe Y, et al. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan. *Respirology*. 2005;10(2):201–7.
63. Kohno S, Ishida T, Uchida Y, Kishimoto H, Sasaki H, Shioya T, Tokuyama K, Niimi A, Nishi K, Fujimura M, et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology*. 2006;11(Suppl 4):S135–86.

Đường tiêu hóa: đánh giá và điều trị ho

6

Qiang Chen and Zhongmin Qiu

Giới thiệu

Đường tiêu hóa có liên quan chặt chẽ với các bệnh đường hô hấp vì nó tiếp giáp về mặt giải phẫu với các cấu trúc hô hấp và có chung đường dẫn lưu với đường hô hấp. Trào ngược dạ dày thực quản được định nghĩa là sự chảy ngược của axit dạ dày và các thành phần không phải axit khác trong dạ dày vào thực quản hoặc các vị trí cao hơn lên đến hoặc ra ngoài thanh quản. Chất lỏng trào ngược có thể làm tổn thương các mô mà nó chảy qua, dẫn đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản với các triệu chứng bao gồm trào ngược, ợ chua và đau ngực. Ho mạn tính là một triệu chứng ngoài thực quản phổ biến xảy ra ở 33–43% bệnh nhân bị trào ngược dạ dày thực quản [1, 2], trong khi ho mạn tính do trào ngược dạ dày thực quản (GERC) có thể bị gây ra bởi cả trào ngược axit và không axit, là một type riêng biệt của bệnh trào ngược dạ dày-thực quản với biểu hiện chủ yếu là ho, và còn được gọi là hội chứng ho do trào ngược [3]. GERC ngày càng được công nhận và cách điều trị nó đã được thảo luận trong các hướng dẫn quốc tế về chẩn đoán và điều trị ho [4–6].

Q. Chen · Z. Qiu (✉)
Department of Pulmonary and Critical Care
Medicine, Tongji Hospital, Tongji University School
of Medicine, Shanghai, China
e-mail: qiuzhongmin@tongji.edu.cn

Mức độ phổ biến của GERC

Ở những bệnh nhân bị ho mạn tính kéo dài hơn 8 tuần mà không có phát hiện bất thường trên chụp X quang phổi, các nguyên nhân phổ biến bao gồm hen dạng ho, hội chứng ho đường thở trên (UACS), viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan và GERC. Ở các nước phương Tây, GERC là nguyên nhân phổ biến thứ ba gây ho mạn tính, sau UACS và hen, chiếm 10–40% các trường hợp ho mạn tính [7]. GERC là một nguyên nhân ít phổ biến hơn gây ho mạn tính ở các nước Đông Á. Ở Trung Quốc, GERC chiếm 5–20% các trường hợp ho mạn tính và đứng thứ tư hoặc thứ năm trong số các nguyên nhân gây ho mạn tính [8, 9]. Tuy nhiên, các chẩn đoán về GERC ngày càng gia tăng ở các khu vực, khi nhận thức gia tăng, phong cách sống và thói quen ăn uống thay đổi do sự phát triển kinh tế và xã hội, kèm theo sự gia tăng của bệnh béo phì. [9].

Cơ chế của GERC

Các cơ chế cơ bản của GERC vẫn chưa rõ ràng. Hai thuyết đã được đưa ra để giải thích cơ chế bệnh sinh của nó: thuyết trào ngược và thuyết phản xạ (Hình 6.1) [7]. Thuyết trào ngược đề xuất rằng chất trào ngược đi lên thanh quản và sau đó bị vi hít sặc (microaspirated) vào đường thở dưới, gây ho bởi việc kích thích các thụ thể phân bố bên trong hạ hầu và đường thở dưới.

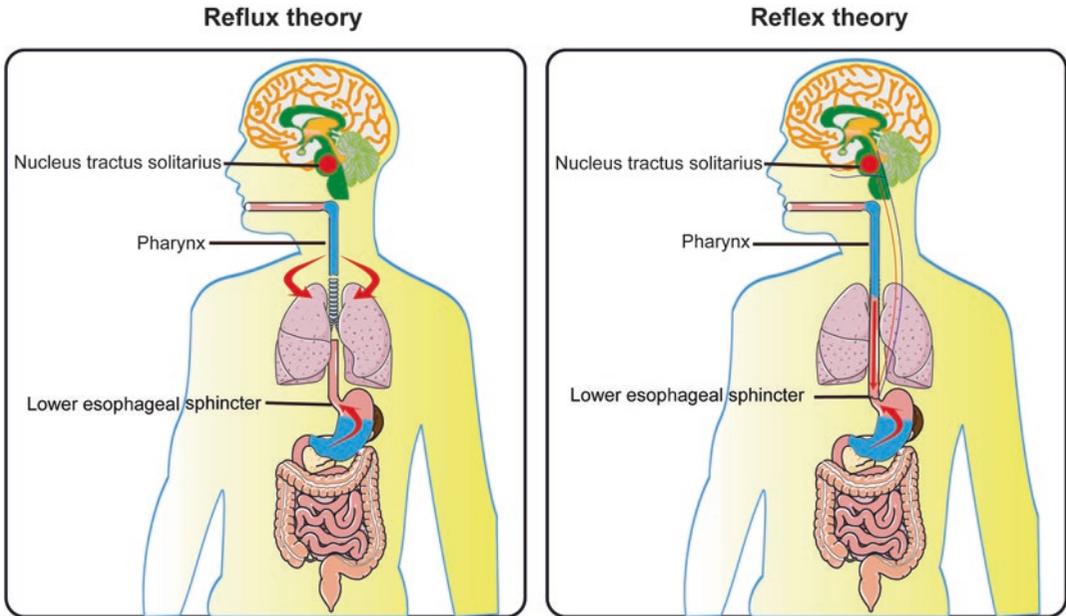


Fig. 6.1 Mechanisms underlying cough due to reflux

Thuật ngữ được sử dụng để mô tả loại trào ngược thực quản đoạn gần này bao gồm trào ngược thanh quản, trên thực quản và ngoài thực quản, Morice và cộng sự gọi là trào ngược đường thở [10]. Tuy nhiên, trào ngược đến thực quản đoạn gần chỉ có ở 32–37% bệnh nhân và không thể giải thích được phần lớn các trường hợp GERC [2, 11]. Thuyết phân xạ cho rằng trào ngược thực quản đoạn xa gây ho thông qua phân xạ thực quản-phế quản qua trung gian phế vị để kích thích trung tâm ho hoặc làm tăng sự nhạy cảm của phân xạ ho. Do sự phổ biến của trào ngược đến thực quản đoạn xa, thuyết phân xạ quan trọng hơn nhiều so với thuyết trào ngược trong bệnh sinh của GERC.

Tại sao ho mạn tính chỉ ảnh hưởng đến một số bệnh nhân bị trào ngược dạ dày? Nó có thể liên quan đến ho hoặc quá mẫn thực quản. Trong trường hợp sau thì trào ngược dạ dày thực quản như một tác nhân kích thích ho dưới ngưỡng hoặc không thích hợp, có thể gây ra phản ứng ho quá mức hoặc dữ dội và dẫn đến GERC [12]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng chỉ những bệnh nhân GERC mới có biểu hiện viêm dây thần kinh đường thở và quá mẫn cảm với ho, điều này không được quan sát thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân

mắc bệnh trào ngược dạ dày thực quản không ho, mặc dù trào ngược dạ dày được phát hiện ở tất cả các đối tượng [13]. Do đó, GERC có thể do nhiều yếu tố.

Ho và trào ngược dạ dày thực quản có thể có mối quan hệ nguyên nhân - kết quả hai chiều. Sự gia tăng áp lực trong ổ bụng do ho có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng trào ngược, điều này làm trầm trọng thêm tình trạng ho hoặc ho quá mẫn, tạo ra một vòng trào ngược - ho luân quần, tự kéo dài. [7].

Đánh giá GERC

Khi bệnh nhân bị ho mạn tính kèm theo các triệu chứng điển hình liên quan đến trào ngược như nôn trớ, ợ nóng, khàn giọng và khó nuốt hoặc khi các nguyên nhân phổ biến khác được loại trừ sau khi xét nghiệm kiểm tra tuân tự theo các phác đồ chẩn đoán hiện có hoặc khi điều trị đặc hiệu cho các nguyên nhân phổ biến khác của ho mạn tính mà không giải quyết được ho, thì khả năng ho do trào ngược cần được xem xét. Cũng vì 40–75% bệnh nhân ho do trào ngược không kèm theo trào ngược và ợ nóng, nên việc không có các triệu chứng điển hình liên quan đến trào

Table 6.1 Các xét nghiệm liên quan đến trào ngược và tính hữu ích của chúng đối với GERC

Xét nghiệm	Chỉ định	Đánh giá
Chụp Barium	Không được khuyến cáo để chẩn đoán GERC trừ khi đánh giá chứng khó nuốt	Độ nhạy cực thấp và độ đặc hiệu cao
Nội soi trên	Không được khuyến cáo để chẩn đoán GERC; hữu ích để phát hiện bệnh viêm thực quản ăn mòn nhưng không phải bệnh trào ngược không ăn mòn	Độ nhạy thấp và độ đặc hiệu cao
Phát hiện LLAM (lipid-laden alveolar macrophages)	Biomarker gián tiếp của vi hít sặc (microaspiration)	Độ nhạy và độ đặc hiệu thấp
Phát hiện pepsin trong đờm và nước bọt	Biomarker gián tiếp của vi hít sặc và trào ngược thanh quản-họng	Độ nhạy cao và độ đặc hiệu thấp
Bảng câu hỏi về GERD	Có thể đo tần suất và cường độ của các triệu chứng điển hình liên quan đến trào ngược	Độ nhạy thấp và độ đặc hiệu cao
Theo dõi pH thực quản lưu động trong 24 giờ	Có thể phát hiện trào ngược axit nhưng không phải trào ngược không axit (axit yếu và kiềm)	Độ nhạy tương đối cao và độ đặc hiệu vừa phải
Multichannel intraluminal impedance–pH monitoring	Có thể phát hiện cả trào ngược axit và không axit	Độ nhạy cao và độ đặc hiệu vừa phải
Đo áp lực thực quản độ phân giải cao	Không được khuyến cáo để chẩn đoán GERC; có thể đánh giá hình thái và chức năng của chỗ nối thực quản và nhu động thực quản	Độ nhạy thấp và độ đặc hiệu tương đối cao

GERC gastroesophageal reflux-induced chronic cough

ngược không thể loại trừ GERC. [7, 14].

Trên cơ sở phân tích toàn diện các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh nhân, điều quan trọng là phải thu được bằng chứng khách quan về trào ngược bất thường và thiết lập mối quan hệ thời gian giữa trào ngược và ho trước khi chẩn đoán GERC. Các xét nghiệm liên quan đến trào ngược được liệt kê trong Bảng 6.1.

1. Theo dõi trào ngược lưu động

Các đánh giá đầu tiên được khuyến cáo là theo dõi pH thực quản lưu động 24 giờ và theo dõi trở kháng-pH thực quản. Cái trước có thể phát hiện trào ngược axit bất thường và cung cấp thông tin về mối liên quan trào ngược - ho, trong khi loại sau có thể xác định trào ngược khí, dịch hoặc hỗn hợp và phân biệt trào ngược là axit hay không axit. Độ chính xác chẩn đoán có thể được cải thiện hơn nữa với tính năng ghi âm tiếng ho đồng thời. Theo dõi trở kháng-pH thực quản vượt trội hơn so với theo dõi pH thực quản lưu động 24 giờ ở chỗ nó có thể phát hiện cả trào ngược không axit và axit, vì vậy nó được coi là tiêu chuẩn vàng để phát hiện và xác định đặc điểm của đợt trào ngược, cũng như là công cụ chẩn đoán có độ nhạy

và độ đặc hiệu cao nhất cho GERC [15, 16]. Các hướng dẫn về ho của Hiệp hội Lồng ngực Trung Quốc khuyến cáo trào ngược axit bất thường (được biểu thị bằng điểm DeMeester dương tính) hoặc mối liên hệ theo thời gian giữa ho và trào ngược được phát hiện (biểu thị bằng xác suất liên quan đến triệu chứng dương tính) là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán của GERC [4]. Điều đáng ngạc nhiên là không có hướng dẫn quốc tế nào khác về ho đã cố gắng thiết lập một tiêu chuẩn chẩn đoán GERC liên quan đến theo dõi trào ngược lưu động. Có thể là do không có sự thống nhất về cách giải thích tốt nhất kết quả theo dõi pH thực quản lưu động 24 giờ và theo dõi trở kháng-pH thực quản. Trong Đồng thuận Lyon, các tiêu chí được đề xuất cho trào ngược bất thường được phát hiện bằng theo dõi trở kháng-pH thực quản bao gồm thời gian tiếp xúc với axit thực quản > 6%, xác suất liên quan đến triệu chứng > 95% và các đợt trào ngược > 80 mỗi 24 giờ [16]. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ cách các tham số này được liên kết với GERC.

2. Đo áp lực thực quản độ phân giải cao

Chỉ định chính của đo áp lực thực quản độ phân

giải cao là xác định vị trí cơ thắt thực quản dưới và đặt chính xác các catheter điện cực pH – trở kháng trong quá trình theo dõi trở kháng – pH thực quản. Bên cạnh việc xác định áp lực, chiều dài, độ giãn và nhu động của cơ thắt thực quản dưới, đo áp lực thực quản độ phân giải cao có thể đánh giá hình thái và chức năng của chỗ nối thực quản, cũng như chức năng nhu động của cơ thực quản góp phần gây ra trào ngược. Những bất thường này có nhiều khả năng gây ho và ít phản ứng mạnh mẽ với việc xử trí trào ngược vì gánh nặng (burden) trào ngược thực quản cao và sự thanh thải không hoàn toàn của các chất trào ngược xác định GERC [16]. Để phản ánh hiệu biết mới về rối loạn chức năng thực quản liên quan đến GERC, đo áp lực thực quản độ phân giải cao lần đầu tiên được đưa vào biểu đồ đánh giá tình trạng ho mạn tính theo hướng dẫn về ho của Hiệp hội Hô hấp Châu Âu [6].

3. Theo dõi trào ngược thanh quản-họng

Theo dõi trào ngược thanh quản, chẳng hạn như với hệ thống phát hiện Dx-pH có thể phát hiện chất lỏng hoặc hơi của axit trào ngược lên trên cơ thắt thực quản trên và rất hữu ích để xác định viêm thanh quản do trào ngược. Vì nó không thể xác định trào ngược đến thực quản đoạn xa, nên ứng dụng của nó bị hạn chế [17].

4. Nội soi trên

Nội soi trên đã được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng vì nó có thể đánh giá các tổn thương trên niêm mạc thực quản dưới tầm nhìn trực tiếp. Nếu có viêm thực quản mức độ cao (LA độ C hoặc D), đó là bằng chứng chắc chắn cho chẩn đoán GERC [18]. Mặc dù có độ đặc hiệu cao nhưng nội soi trên chỉ cho thấy kết quả khả quan ở <50% bệnh nhân [3]. Bệnh nhân bị ho liên quan đến bệnh trào ngược không ăn mòn (nonerosive) có thể là chẩn đoán dưới mức (underdiagnosed) do bề ngoài của niêm mạc thực quản bình thường. Do đó, nội soi trên không phải là xét nghiệm chẩn đoán tiêu chuẩn cho GERC; đúng hơn, nó là một giải pháp thay thế khi không có theo dõi trào ngược thực quản lưu động. Kết quả nội soi trên âm tính không loại trừ GERC.

5. Chụp barium thực quản

Chụp thực quản bằng bari là một đánh giá bằng X quang của trào ngược dạ dày thực quản. Nó có thể chứng minh sự trào ngược thông qua quan sát huỳnh quang hoặc ghi lại bari đi vào thực quản từ dạ dày, và nó có hiệu quả hơn khi kết hợp với các nghiệm pháp kích thích, đặc biệt là test water-siphon. Trào ngược bari và viêm thực quản trào ngược trong chụp thực quản bari là những chỉ điểm quan trọng để chẩn đoán GERC. Tuy nhiên, chụp thực quản bari không nhạy để đánh giá trào ngược và chỉ có thể xác định một số ít bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản có triệu chứng. Độ nhạy và độ đặc hiệu để xác định GERC của chụp thực quản bằng bari lần lượt là 37,0% và 82,4% [19]. Do đó, chụp thực quản bằng bari có giá trị chẩn đoán hạn chế và không được sử dụng phổ biến để đánh giá GERC.

6. Biomarker detection

Ở điều kiện bình thường, pepsin không có trong nước bọt, đờm và dịch rửa phế quản phế nang. Sự xuất hiện của pepsin trong các mẫu này có thể được sử dụng như một biomarker của vi hít sặc (microaspiration) và phản ánh trào ngược thanh quản [20]. Tương tự, sự hiện diện của đại thực bào phế nang chứa nhiều lipid trong đờm hoặc dịch rửa phế quản phế nang cũng gián tiếp cho thấy có trào ngược trên thực quản và thanh quản [21]. Mặc dù phương pháp đo biomarker đơn giản, nhanh chóng và chi phí thấp, nó vẫn ít được sử dụng trong thực hành lâm sàng vì độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.

7. Bộ câu hỏi

Ngoài ho, các triệu chứng liên quan đến trào ngược điển hình như nôn trớ và ợ nóng có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân GERC. Phân tích định lượng tần suất và cường độ của các triệu chứng này bằng bảng câu hỏi có thể hữu ích cho việc chẩn đoán và đánh giá GERC. Bảng câu hỏi về bệnh trào ngược dạ dày thực quản là một công cụ chẩn đoán đơn giản, lấy bệnh nhân làm trung tâm, tự báo cáo đã được xác nhận cho bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Nó bao gồm

sáu mục liên quan đến triệu chứng mà bệnh nhân trả lời bằng cách sử dụng thang điểm 4 từ 0 đến 3 cho dự đoán dương tính và từ 3 đến 0 cho dự đoán âm tính. Tổng điểm nằm trong khoảng từ 0 đến 18. Bảng câu hỏi về bệnh trào ngược dạ dày thực quản có độ nhạy vừa phải và độ đặc hiệu cao hơn trong việc xác định khả năng GERC khi điểm cắt được đặt ở 8,0, với điểm cao hơn cho thấy khả năng mắc GERC nhiều hơn [22]. Tuy nhiên, nó không hữu ích nếu bệnh nhân bị GERC không có biểu hiện nôn trớ hoặc ợ nóng rõ ràng.

Điều trị GERC

Nguyên tắc điều trị là giảm thời gian và tần suất của các đợt trào ngược, loại bỏ các yếu tố kích thích trào ngược, giảm ho và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đáp ứng thuận lợi với liệu pháp cũng là một bước quan trọng để xác nhận mối quan hệ nguyên nhân - kết quả giữa trào ngược và ho.

1. Điều chỉnh lối sống

Các can thiệp về lối sống là một phần của liệu pháp GERC [23] và rất quan trọng trong quản lý lâu dài [24]. Giảm cân được khuyến khích cho những bệnh nhân thừa cân hoặc tăng cân gần đây. Cai thuốc lá và rượu là bắt buộc. Bệnh nhân được khuyên tránh ăn khuya và ngừng tiêu thụ các loại thực phẩm có khả năng làm trầm trọng thêm các triệu chứng trào ngược bao gồm thức ăn và đồ uống có tính axit, cay và béo như cà phê, trà mạnh hoặc đồ uống có tính axit. Nên tránh dùng các loại thuốc có thể kích phát trào ngược như thuốc chẹn canxi, theophylline và progesterone trong quá trình điều trị GERC. Nâng cao đầu khi ngủ cũng có thể giúp giảm trào ngược [25].

2. Điều trị chống trào ngược bằng thuốc

Các loại thuốc chính bao gồm thuốc kháng acid và prokinetics trong hơn 3 tháng [6]. Liệu pháp ức chế axit rõ ràng có thể làm giảm nồng độ axit trào ngược và hoạt tính của pepsin; nó

cũng làm giảm tổn thương niêm mạc và kích ứng ở thực quản, thanh quản và đường thở dưới, giúp giảm ho [26]. Thuốc PPI được ưa chuộng hơn vì giảm triệu chứng nhanh hơn và tỷ lệ tái phát thấp hơn [26]. Các loại thuốc thường được sử dụng bao gồm omeprazole, lansoprazole, rabeprazole và esomeprazole. Ngoại trừ esomeprazole có tác dụng ức chế axit mạnh hơn và tác dụng kéo dài hơn, chúng không có sự khác biệt lớn về hiệu quả [23]. Khuyến cáo dùng liều PPI tương đối cao để điều trị GERC (ví dụ: omeprazole 20–40 mg hoặc các PPI khác liều tương đương), và chúng nên được dùng 30–60 phút trước bữa ăn, uống hai lần một ngày.

PPI có thể làm giảm nồng độ axit và thể tích của dịch trào ngược nhưng không làm giảm tần suất hoặc thời gian của các đợt trào ngược, và chúng không có tác dụng điều trị đối với trào ngược có tính kiềm yếu ở những bệnh nhân trào ngược không axit. Hiệu quả của PPI trên GERC trong các quan sát lâm sàng [7, 26] không được chứng thực trong hai thử nghiệm lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên [27, 28]. Hơn nữa, một phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng hiệu quả điều trị chống ho của PPI cao hơn ở những bệnh nhân có tiếp xúc với axit thực quản bệnh lý [29]. Do đó, lợi ích tổng thể của PPI đối với GERC còn đang tranh cãi và cần được đánh giá thêm. Các hướng dẫn gần đây về quản lý ho chống lại việc sử dụng phổ biến PPI và ủng hộ việc lựa chọn bệnh nhân nghiêm ngặt [5, 6]. Vì ho là một trong những triệu chứng ngoài thực quản của bệnh GERD, nên không dễ xác định mối liên hệ giữa nguyên nhân-hậu quả với trào ngược như trào ngược và ợ nóng vì trào ngược có thể liên quan hoặc không liên quan đến ho mạn tính. Tuy nhiên, PPI vẫn là lựa chọn đầu tiên để điều trị GERC có các triệu chứng trào ngược điển hình đồng thời hoặc trào ngược axit quá mức được xác nhận bằng theo dõi pH thực quản lưu động 24 giờ hoặc theo dõi trở kháng-pH thực quản [5, 6, 29]. Ngay cả đối với GERC gây ra bởi trào ngược axit yếu mà không có liệu pháp kháng axit trước đó, việc thử nghiệm liệu pháp PPI có thể có lợi vì sự gia tăng nhỏ độ pH của chất trào ngược có thể làm giảm sự dẫn truyền tín hiệu axit trong thực quản quá nhạy cảm, dẫn đến giảm ho [13].

Prokinetics có thể làm tăng áp lực của cơ thắt thực quản dưới, thúc đẩy nhu động thực quản và tăng khả năng làm rỗng dạ dày, làm cho nó trở thành một lựa chọn thích hợp cho điều trị chống trào ngược. Thuốc đối kháng thụ thể dopamine metoclopramide và domperidone thường được dùng 10 mg, uống ba lần/ngày trước bữa ăn 30 phút. Mosapride là một prokinetic khác giúp tăng cường giải phóng acetylcholine tại điểm tiếp hợp thần kinh cơ đường tiêu hóa bằng cách thúc đẩy hoạt động của thụ thể serotonin (5-HT4) và được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Liều thông thường cho người lớn là 5 mg, uống ba lần/ngày. Hiện tại, hiệu quả của prokinetic đối với GERC vẫn còn được giả định, nhưng có rất ít hoặc không có sẵn dữ liệu để xác minh lợi ích lâm sàng. Prokinetics không được khuyến khích sử dụng một mình; chúng thường được kết hợp với thuốc kháng axit để điều trị những bệnh nhân bị rối loạn vận động thực quản và rối loạn làm rỗng dạ dày hoặc những bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp ức chế axit [23, 26].

Nếu bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp chống trào ngược thường quy kéo dài 8 tuần, thì khả năng bị GERC kháng trị nên được xem xét. Sau khi đánh giá thêm và xác nhận mối liên quan giữa ho - trào ngược có thể xảy ra, liệu pháp chống trào ngược tăng cường có thể được thử, bao gồm tối ưu hóa PPI và các liệu pháp bổ sung như thuốc đối kháng thụ thể histamine H2 và thuốc điều hòa thần kinh [30].

Khi sự ức chế axit trầm trọng hơn, bằng cách tăng gấp đôi liều thuốc ức chế bơm proton hoặc kết hợp với chất đối kháng thụ thể histamine H2, không mang lại hiệu quả điều trị ở những bệnh nhân nghi ngờ GERC kháng trị, thuốc điều hòa thần kinh có thể được cân nhắc như một liệu pháp bổ sung. Các thuốc điều hòa thần kinh thường được sử dụng là baclofen và gabapentin. Có một số bằng chứng hạn chế để hỗ trợ ứng dụng của chúng vì cả hai loại thuốc đều cải thiện được chứng ho do trào ngược mạn tính kháng trị [31, 32]. Ngoài tác dụng chống ho không đặc hiệu, baclofen có thể ức chế sự giãn cơ thắt thực quản dưới thoáng qua và làm giảm cả trào ngược axit và không axit. Ngược lại, gabapentin chủ yếu phát huy tác dụng điều trị thông qua việc ức chế trung tâm ho quá mức. Liều thông

thường là 10–20 mg ba lần/ngày với baclofen và 200–300 mg ba lần/ngày với gabapentin. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng baclofen và gabapentin đạt được thành công điều trị tương tự đối với GERC kháng trị ở 53–58% [33–35]. Tuy nhiên, việc sử dụng chúng có thể bị hạn chế bởi các tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương bao gồm buồn ngủ, chóng mặt và mệt mỏi, và gabapentin có thể được ưa chuộng hơn vì nó được dung nạp tốt hơn [35]. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, các tác dụng phụ liên quan đến thuốc thường giảm trong vòng 3 tuần ở hầu hết các bệnh nhân. Chỉ một số ít phải ngừng baclofen và gabapentin do chóng mặt và buồn ngủ nghiêm trọng. Tăng dần liều baclofen và gabapentin trong 1–2 tuần có thể giúp giảm tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ [30, 33–35]. Tuy nhiên, hiệu quả của thuốc điều hòa thần kinh là không tối ưu, và một lượng đáng kể bệnh nhân GERC kháng trị không đáp ứng với baclofen hoặc gabapentin. Xác định cách sàng lọc bệnh nhân bị GERC kháng trị để xác định sự phù hợp với gabapentin hay baclofen có thể cải thiện sự thành công của điều trị.

3. *Phẫu thuật điều trị chống trào ngược*

Phẫu thuật chống trào ngược là một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn cho GERC kháng trị và khó chữa, tái tạo nhân tạo hàng rào cơ học giữa thực quản và dạ dày để chặn trào ngược dạ dày thực quản [23, 36]. Các lựa chọn phẫu thuật được sử dụng phổ biến nhất cho GERC là LF (laparoscopic fundoplication), có tỷ lệ thành công được báo cáo là 85% [37]. Tuy nhiên, đáp ứng với LF giảm dần theo thời gian; duy trì khả năng giải quyết ho giảm xuống 71% trong vòng 5 năm sau phẫu thuật [38]. Do tính xâm lấn và hiệu quả không chắc chắn trong những trường hợp không có mối liên quan rõ ràng giữa trào ngược - ho, chỉ định phẫu thuật chống trào ngược nên được giới hạn nghiêm ngặt cho những bệnh nhân được lựa chọn cẩn thận. RFA (Radiofrequency augmentation) cơ thắt thực quản dưới, tiêm silicone vào cơ thắt thực quản dưới và TIFR (transoral incisionless fundoplication radiofrequency) đã báo cáo những ưu điểm của hiệu quả ngắn hạn cao, kỹ thuật đơn giản, xâm

lần tối thiểu, an toàn cao và ít biến chứng [39]. Tuy nhiên, hiệu quả lâu dài của chúng vẫn còn phải được xác minh và cần có thêm bằng chứng lâm sàng trước khi chúng trở thành các phương pháp điều trị được chấp nhận rộng rãi [23].

Kết luận

GERC có thể được tạo ra bởi cả trào ngược axit và không axit và là căn nguyên ngày càng được công nhận của ho mạn tính. Sự tương tác giữa trào ngược và ho có thể dẫn đến một vòng luẩn quẩn tự kéo dài. Hiện tại, theo dõi trở kháng-pH thực quản là tiêu chuẩn vàng để phát hiện trào ngược bất thường và là công cụ chẩn đoán đặc hiệu và nhạy nhất cho GERC. Đáp ứng thuận lợi với điều trị chống trào ngược là điều cần thiết để khẳng định chắc chắn GERC. Điều chỉnh lối sống là quan trọng để quản lý lâu dài GERC, liệu pháp chống trào ngược bằng thuốc là lựa chọn hàng đầu và phẫu thuật chống trào ngược có thể là một lựa chọn đầy hứa hẹn để chữa bệnh trong tương lai.

References

- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515–20.
- Lee JH, Park SY, Cho SB, et al. Reflux episode reaching the proximal esophagus are associated with chronic cough. *Gut Liver.* 2012;6:197–202.
- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–20.
- Lai K, Shen H, Zhou X, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough – Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis.* 2018;10:6314–51.
- Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;150:1341–60.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136.
- Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:80S–94S.
- Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest.* 2013;143:613–20.
- Ding H, Xu X, Wen S, et al. Changing etiological frequency of chronic cough in a tertiary hospital in Shanghai, China. *J Thorac Dis.* 2019;11:3482–9.
- Molyneux ID, Morice AH. Airway reflux, cough and respiratory disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2:237–48.
- Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:414–9.
- Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does ‘cough hypersensitivity’ aid our understanding? *Asia Pac Allergy.* 2014;4:3–13.
- Qiu Z, Yu L, Xu S, et al. Cough reflex sensitivity and airway inflammation in patients with chronic cough due to non-acid gastro-esophageal reflux. *Respirology.* 2011;16:645–52.
- Xu X, Yang Z, Chen Q, et al. Comparison of clinical characteristics of chronic cough due to non-acid and acid gastroesophageal reflux. *Clin Respir J.* 2015;9:196–202.
- Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, et al. Ambulatory pH-impedance-pressure monitoring as a diagnostic tool for the reflux–cough syndrome. *Dis Esophagus.* 2018;31:1–7.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351–62.
- Ummarino D, Vandermeulen L, Roosens B, et al. Gastroesophageal reflux evaluation in patients affected by chronic cough: restech versus multichannel intraluminal impedance/pH metry. *Laryngoscope.* 2013;123:980–4.
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of oesophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* 1996;111:85–92.
- Kopeo S, Ma J, Ferrucci J. The sensitivity and specificity of barium swallow in diagnosing gastroesophageal reflux in patients with chronic cough. *Chest.* 2013;144(4_MeetingAbstracts):525A.
- Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, et al. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest.* 2012;142:958–64.
- Kitz R, Boehles HJ, Rosewich M, et al. Lipid-laden alveolar macrophages and pH monitoring in gastroesophageal reflux-related respiratory symptoms. *Pulm Med.* 2012;673637:2012.
- Xu X, Chen Q, Liang S, et al. Comparison of gastroesophageal reflux disease questionnaire and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in identifying patients with chronic cough responsive to antireflux therapy. *Chest.* 2014;145:1264–70.

23. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–28.
24. Smith JE, Morjaria JB, Morice AH. Dietary intervention in the treatment of patients with cough and symptoms suggestive of airways reflux as determined by Hull airways Reflux Questionnaire. *Cough*. 2013;9:27.
25. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1078–82.
26. Chandra KM, Harding SM. Therapy insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:604–13.
27. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:225–34.
28. Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, Wright C, Thompson R, Morice AH. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology*. 2011;16:1150–6.
29. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, et al. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 2013;143:605–12.
30. Lv HJ, Qiu ZM. Refractory chronic cough due to gastroesophageal reflux: definition, mechanism and management. *World J Methodol*. 2015;5:149–56.
31. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastroesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:243–51.
32. Madanick RD. Management of GERD-related chronic cough. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013;9:311–3.
33. Xu XH, Yang ZM, Chen Q, et al. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4386–92.
34. Xu X, Lv H, Yu L, et al. A stepwise protocol for the treatment of refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *J Thorac Dis*. 2016;8:178–85.
35. Dong R, Xu X, Yu L, et al. Randomised clinical trial: gabapentin vs baclofen in the treatment of suspected refractory gastro-oesophageal reflux-induced chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:714–22.
36. Gawron AJ, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Chronic cough: a gastroenterology perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21:523–9.
37. Lugaesi M, Aramini B, Daddi N, et al. Effectiveness of antireflux surgery for the cure of chronic cough associated with gastroesophageal reflux disease. *World J Surg*. 2015;39:208–15.
38. Allen CJ, Anvari M. Does laparoscopic fundoplication provide long-term control of gastroesophageal reflux related cough? *Surg Endosc*. 2004;18:633–7.
39. Liang WT, Wu JM, Wang F, et al. Stretta radiofrequency for gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms: a prospective 5-year study. *Minerva Chir*. 2014;69:293–9.

Giới thiệu

Thuốc điều trị ho mạn tính (ho kéo dài > 8 tuần) vẫn là một thách thức đối với nhiều chuyên gia y tế. Điều này bắt chập những tiến bộ vượt bậc trong thập kỷ qua trong sự hiểu biết của chúng ta về sinh lý bệnh của quá mẫn cảm ho và căn nguyên của nó. Điều này một phần là do nhận thức gần đây rằng ho mạn tính là một thực thể lâm sàng rõ ràng, tách biệt [1, 2]. Sự hiểu biết kém trong lịch sử về các cơ chế bệnh lý tiềm ẩn của ho mạn tính đã dẫn đến các quyết định điều trị kém, dựa trên liệu pháp điều trị các bệnh khác như hen, dẫn đến gánh nặng chăm sóc sức khỏe đáng kể [3].

Việc xuất bản gần đây của các hướng dẫn quốc tế về chẩn đoán và điều trị ho mạn tính cung cấp cho các chuyên gia y tế hướng dẫn dựa trên bằng chứng về các phương pháp điều trị dược lý hiện hành [4]. Những tiến bộ đáng kể đang trong quá trình thực hiện với một số liệu pháp mới, hiệu quả và mới lạ trong thử nghiệm lâm sàng pha 2 và 3, sẽ chứng kiến những loại thuốc hiệu quả đầu tiên để điều trị nhóm bệnh nhân này trong hơn 40 năm.

Trong lịch sử, nghiên cứu về dược lý điều trị ho mạn tính đã tạo ra rất ít phương pháp điều trị

hiệu quả [5]. Điều này mặc dù có tín hiệu rõ ràng về nhu cầu, trong đó các thuốc OTC là một ngành công nghiệp trị giá hàng tỷ bảng Anh [6]. Những liệu pháp này, chẳng hạn như codeine, dextromethorphan và diphenhydramine, có thể mang lại một số lợi ích trong ho cấp tính [7] nhưng có rất ít hoặc không có bằng chứng lâm sàng trong ho mạn tính. Việc thiếu bằng chứng chắc chắn này cùng với các tác dụng phụ nổi bật như an thần và nguy cơ nghiện đã dẫn đến việc liệu pháp này không còn được khuyến khích sử dụng lâu dài trong bệnh ho (Footitt & Johnson, 2009). Ở một mức độ lớn hơn, điều này có thể được áp dụng cho codeine - vẫn là một trong những thuốc trị ho được sử dụng rộng rãi nhất mặc dù nhiều nghiên cứu có đối chứng tốt cho thấy nó không có hiệu quả trong việc giảm ho ở đàn ông. [8].

Thách thức đầu tiên mà các chuyên gia chăm sóc sức khỏe phải đối mặt khi quyết định các liệu pháp dược lý phù hợp cho bệnh ho mạn tính nằm ở việc chẩn đoán chính xác bất kỳ nguyên nhân cơ bản nào. Trước đây, mô hình của ba nguyên nhân gây ho — cái gọi là bộ ba ho bao gồm hen, GERD/GORD và chảy dịch mũi sau — được coi là nguyên nhân cơ bản [9]. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân bị hen cổ điển không có ho nổi trội và những bệnh nhân có kiểu hình hen, ví dụ những người bị viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan, không đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị hen thông thường. Tương tự GERD, khi được chẩn đoán là trào ngược axit, không đáp ứng về mặt ho với ức chế axit liều cao [10]. Cuối cùng,

K. Brindle · A. Morice (✉)
Respiratory Medicine, Hull York Medical School,
University of Hull, Castle Hill Hospital,
Cottingham, UK
e-mail: kayleigh.brindle@hey.nhs.uk;
A.H.Morice@hull.ac.uk

chảy dịch mũi sau là một cảm giác hơn là một bệnh [11] và được coi là nguyên nhân gây ho vì bệnh nhân đôi khi đáp ứng với thuốc kháng histamine thế hệ thứ nhất. Do đó, mỗi box chẩn đoán đều không phản ánh toàn bộ dân số đến khám tại các phòng khám chuyên khoa về ho.

Các nghiên cứu quan sát đã chỉ ra rằng có một kiểu hình duy nhất của những bệnh nhân bị ho mạn tính - họ chủ yếu là phụ nữ trung niên [1, 2]. Than phiền chính của họ là quá mẫn cảm với các kích thích bên ngoài như thay đổi nhiệt độ, mùi mạnh, chất tẩy trắng và nước hoa. Do đó, nảy sinh khái niệm rằng bệnh nhân có một bất thường thần kinh nào đó được đặc trưng bởi quá mẫn cảm với các dây thần kinh phế vị hướng tâm [12]. Điều này dẫn đến một chẩn đoán thống nhất về hội chứng ho quá mẫn. Được định nghĩa là “một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi cơn ho khó chịu thường bị kích phát bởi mức độ tiếp xúc thấp với nhiệt, cơ học hoặc hóa chất” [1, 2].

Tuy nhiên, bắt buộc phải phân biệt giữa những người có biểu hiện viêm tăng bạch cầu ái toan hay bạch cầu trung tính bằng cách trước tiên xem xét các biomarker bạch cầu ái toan của bệnh nhân, ví dụ: bạch cầu ái toan trong máu, FeNO hoặc tăng bạch cầu ái toan trong đờm. Điều này là để chỉ định phương pháp điều trị chính xác nhằm vào bệnh lý cụ thể của đặc điểm có thể điều trị được này [13].

Điều trị dược lý

Nhắm mục tiêu Viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan

Bệnh nhân có bằng chứng về viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan, có nhiều biểu hiện khác nhau như hen khởi phát muộn, hen dạng ho hoặc viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan, cần được điều trị bằng một con đường kháng viêm đặc hiệu. Mặc dù nhóm bệnh nhân này (có lẽ 20%) có biểu hiện ho mạn tính lần đầu tiên được ghi nhận bởi Gibson và cộng sự vào năm 1989, nó thường bị bỏ qua hoặc chẩn đoán nhầm là hen cổ điển mặc dù không có tắc nghẽn đường thở hay tăng phản ứng. [14].

Sự hiện diện của viêm bạch cầu ái toan phải được nhận biết trước khi bắt đầu các phương pháp điều trị khác vì đây không chỉ là nguyên nhân có thể điều trị được của ho mạn tính, mà phương pháp điều trị nó khác đáng kể so với phương pháp điều trị trong hen cổ điển. Vì có rất ít hoặc không có sự co thắt phế quản nên liệu pháp giãn phế quản không hiệu quả. Đây là nhóm bệnh nhân đáp ứng với corticosteroid dạng hít (ICS) [15]. Một thử nghiệm ICS ngắn trong 2-4 tuần được khuyến nghị, sau đó, nếu không thấy lợi ích lâm sàng, nên ngừng điều trị [16]. Bằng chứng về hiệu quả của corticosteroid dạng hít trong nhóm bệnh nhân này rất đa dạng; Chadhuri và cộng sự [17] báo cáo mức độ ho giảm đáng kể so với giả dược khi bệnh nhân được kê đơn ICS liều cao trong 2 tuần, trong khi Boulet et al. [18] và Pizzchini et al. [19] thấy thiếu ý nghĩa lâm sàng trong việc cải thiện kết quả ho so với giả dược khi sử dụng ICS. Như mong đợi, các tác dụng phụ (AE) được báo cáo trong cả ba thử nghiệm đều thấp. Do lợi ích lâm sàng có thể có và nguy cơ tác dụng ngoại ý thấp, khuyến cáo kê đơn ICS liều cao được ủng hộ như một thử nghiệm điều trị trong guidelines ERS gần đây [4]. Có khả năng là do sự phân bố khác nhau của tình trạng viêm bạch cầu ái toan giữa hen cổ điển và viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan liên quan đến ho mà liệu pháp tại chỗ như ICS có thể kém hiệu quả hơn [15]. Một số người ủng hộ một đợt điều trị ngắn hạn prednisolone đường uống như một thử nghiệm điều trị để xác định chẩn đoán. Thậm chí sau đó một số bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp toàn thân bằng corticosteroid.

Ở những bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan, có thể khuyến nghị dùng thuốc đối kháng leukotriene đường uống như montelukast. Một thử nghiệm điều trị kéo dài 2-4 tuần dựa trên kết quả từ RCT đối chứng với giả dược về việc sử dụng zafirlukast đối kháng thụ thể leukotriene [20] và hiệu quả của montelukast [21].

Các thuốc điều hòa thần kinh ho

Hiện tại, có rất ít lựa chọn điều trị nhắm vào chính chứng ho quá mẫn. Giả thuyết cho rằng tính kích thích tăng của các tế bào thần kinh

nhận cảm hướng tâm đóng một vai trò trong căn nguyên của bệnh ho mạn tính, được hỗ trợ bởi bằng chứng về sự gia tăng nhạy cảm với các tác nhân gây kích thích như capsaicin và axit citric [22]. Có một sự chông chéo lớn về tính nhạy cảm trong quần thể bình thường với một số cá thể hoàn toàn không ho, ngay cả khi ở nồng độ cao. Do đó, không thể có một “giới hạn bình thường” nào giống nhau ở các bệnh nhân ho là nhạy cảm quá mức. Vị trí của quá mẫn này phụ thuộc vào từng bệnh nhân. Rõ ràng có một yếu tố chính của quá mẫn thần kinh ngoại vi vì thử thách hít với các chất chuyển hóa nhanh như ATP và nước cất đã cho thấy là giảm do chẹn các thụ thể P2X3 [16]. Điều thú vị là capsaicin và axit citric không bị suy giảm bằng cách chẹn con đường này, suy ra rằng có nhiều sự đa dạng và dư thừa (redundancy) trong các con đường thần kinh hướng tâm.

Trong khi phong tỏa tế bào thần kinh ngoại vi cho thấy làm giảm quá mẫn với ho có ý nghĩa lâm sàng, hoạt tính trung ương cũng rất quan trọng. Các nghiên cứu gần đây sử dụng fMRI đã chứng minh các đường dẫn từ vỏ não đi xuống giúp ức chế sự nhạy cảm của ho và khi vắng mặt, vì bất kỳ lý do gì, sẽ dẫn đến ho quá mức [23]. Việc thay thế các con đường ức chế này bằng các thuốc như opiat và kháng histamine thể hệ thứ nhất cho phép điều trị cho những bệnh nhân ho quá mẫn cảm đã giảm sự ức chế phản xạ ho của vỏ não.

Opiat từ lâu đã được ủng hộ như một loại thuốc chống ho với việc sử dụng chúng lần đầu tiên được thảo luận trong tài liệu bởi Mudge vào năm 1778 [24]. Tuy nhiên, dữ liệu được kiểm soát ngẫu nhiên chỉ được cung cấp gần đây hơn. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng về lợi ích đáng kể của morphin giải phóng chậm (MST) so với giả dược trong việc giảm ho (40%) và cải thiện chất lượng cuộc sống cụ thể do ho [25]. Trong thực hành lâm sàng, có vẻ như lợi ích này bị hạn chế đối với một số bệnh nhân chứ không phải những bệnh nhân khác. Bệnh nhân có đáp ứng với opiat hoặc không. Một thử nghiệm ngắn hạn của liệu pháp kéo dài 1 tuần sẽ đủ để xác định xem bệnh nhân có phải là người đáp ứng hay không. Không có ích gì khi tăng liều nếu bệnh nhân không đáp ứng, bởi vì không giống như giảm đau, liều cao hơn dường như không tăng hiệu quả. Mọi quan tâm đã được nêu ra liên quan

đến các tác dụng phụ của MST bao gồm táo bón và buồn ngủ, nhưng trong nghiên cứu đó, nó được phát hiện là được dung nạp tốt [25]. Hiệu quả của MST gần đây đã được hỗ trợ bởi một nghiên cứu của Al-Sheklly et al. [26]. RCT mù đôi của MST liều thấp này được thực hiện ở những bệnh nhân được biết là đáp ứng với opiat. Nó cho thấy rằng MST cung cấp mức giảm đáng kể về mặt lâm sàng đối với ho và chất lượng cuộc sống cụ thể do ho so với giả dược. Morphine tiếp tục là thuốc điều hòa thần kinh được lựa chọn trong điều trị ho mạn tính, và việc sử dụng nó được khuyến cáo trong guidelines ERS [4]. Việc sử dụng có thể bị hạn chế bởi sự lo lắng của những bệnh nhân sẵn sàng dùng thuốc và các chuyên gia y tế sẵn sàng kê đơn thuốc. Ở một số quốc gia, điều này đã dẫn đến việc hạn chế sử dụng bên ngoài các phòng khám chuyên khoa vì tình trạng của nó là một loại thuốc được kiểm soát [8].

Các thuốc điều hòa thần kinh khác được sử dụng trong lộ trình điều trị ho bao gồm gabapentin và pregabalin. Sự tương đồng giữa các cơ chế được đề xuất của đau mạn tính và ho mạn tính đã dẫn đến việc nghiên cứu các thuốc này cho chỉ định này [8]. Tuy nhiên, cần phải thận trọng khi sử dụng gabapentin hoặc pregabalin do các nghiên cứu RCT rất ít khi sử dụng các thuốc này. Một RCT duy nhất so sánh 1800 mg gabapentin với giả dược đã nêu bật những cải thiện nhỏ nhưng có ý nghĩa thống kê về kết quả chất lượng cuộc sống, tần suất ho và thang điểm VAS [27]. Một nghiên cứu sâu hơn từ cùng một nhóm dùng pregabalin (liều tối đa 300 mg mỗi ngày) kết hợp với liệu pháp ngôn ngữ cho thấy cải thiện đáng kể kết quả chất lượng cuộc sống; tuy nhiên, thử nghiệm này có những hạn chế lớn do số lượng đối tượng thấp và thực tế là nhóm chứng cũng được điều trị bằng liệu pháp ngôn ngữ kèm pregabalin không có tác dụng có ý nghĩa thống kê trong việc giảm tần suất ho so với chỉ dùng liệu pháp ngôn ngữ [28]. Có một tỷ lệ cao các tác dụng phụ được tìm thấy trong cả hai nghiên cứu này bao gồm thay đổi nhận thức, buồn ngủ và mờ mắt [27]. Điều này đặt ra câu hỏi về việc các thuốc này được dung nạp tốt như thế nào trong thời gian dài.

Các thuốc điều hòa nhu động

Bệnh nhân bị ho mãn tính có thể có tăng các marker của viêm bạch cầu trung tính kể cả trong đờm. Do đó, việc sử dụng liệu pháp macrolide như azithromycin được ủng hộ dựa trên những lợi ích được thấy trong một số bệnh đường thở như COPD [29], hen [30], xơ nang [31] và giãn phế quản [32]. Có ý kiến cho rằng hoạt tính phổ rộng này là do các đặc tính được giả định như một chất chống viêm và chống bạch cầu trung tính cùng với hoạt tính kháng khuẩn phổ rộng của nó [33]. Tuy nhiên, azithromycin là một chất chủ vận mạnh của hormone motilin [34] và đã được chứng minh là cải thiện nhu động của thực quản [35], và chúng tôi tin rằng điều này làm cơ sở cho tác dụng điều trị của nó trong nhiều dạng bệnh đường thở này. Giảm các biến cố kích phát là kết quả chính trong các nghiên cứu, và điều này cho thấy rằng trào ngược và hít sặc là những yếu tố chính dẫn đến sự xấu đi trong những bệnh này.

Chúng tôi đã chỉ ra rằng những bệnh nhân bị ho mãn tính có tỷ lệ rối loạn vận động thực quản cao hơn 80% [36]. Tuy nhiên, việc sử dụng azithromycin vẫn chưa được chứng minh là có lợi ở những bệnh nhân này. Bằng chứng tốt nhất là từ các nghiên cứu về ho mãn tính trong COPD với azithromycin dẫn đến giảm đáng kể về mặt lâm sàng chất lượng cuộc sống liên quan đến ho so với giả dược trong RCT có đối chứng [37]. Trong một nghiên cứu kéo dài 8 tuần sử dụng azithromycin liều thấp ba lần một tuần ở những bệnh nhân bị ho mãn tính đơn độc, RCT có đối chứng với giả dược cho thấy chất lượng cuộc sống cải thiện tốt về mặt lâm sàng nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,12$) [33]. Sự thiếu ý nghĩa trong nghiên cứu này có thể được giải thích là do thiếu sức mạnh (chỉ có 22 bệnh nhân trong nhánh azithromycin) và việc sử dụng liều thấp, tức là azithromycin 250 mg ba lần một tuần. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nhiều bệnh nhân báo cáo cải thiện ho mãn tính với azithromycin 250 mg mỗi ngày. Do đó, có một khu vực rõ ràng cần được điều tra thêm. Tuy nhiên, hiện tại, ERS Task Force chỉ khuyến nghị sử dụng thường quy liệu pháp macrolide trong trường hợp ho mãn tính ở bệnh nhân ho có đờm, kháng trị với các phương pháp điều trị khác. [4].

Những điều trị mới

ATP Story

Phát hiện tình cờ rằng chất ức chế P2X3 làm giảm số lần ho ở bệnh nhân ho mạn tính nặng có thể là bước đột phá lớn nhất trong điều trị được lý của tình trạng này. ATP được giải phóng để đáp ứng với tổn thương mô và tác động lên các dây thần kinh nhận cảm hướng tâm dẫn đến tình trạng ho quá mẫn. [38].

Vai trò của ATP trong ho mạn tính hiện đã được khám phá trong nhiều nghiên cứu lâm sàng. Vai trò trực tiếp của ATP trong bệnh ho mạn tính được hỗ trợ bởi nghiên cứu [39], người đã chứng minh rằng việc hít phải ATP không đồng nhất gây ra ho ở cả người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân ho mạn tính. Những phát hiện này ủng hộ giả thuyết rằng khả năng hưng phấn của dây thần kinh nhận cảm trong ho mạn tính là do sự tăng giải phóng ATP vào khoang ngoại bào trong quá trình viêm đường thở.

Các thử nghiệm lâm sàng ban đầu trong việc sử dụng chất đối kháng P2X3 gốc, gefapixant, cho thấy giảm ho tới 75% so với giả dược ở bệnh nhân ho mạn tính [40] và là nền tảng cho khái niệm ATP là chất trung gian chính gây quá mẫn ở ho mạn tính. Sự thành công của gefapixant kể từ đó đã được củng cố bởi các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 (Hình 7.1). Một nghiên cứu đối chứng với giả dược xem xét tình trạng ho do ATP gây ra đã chứng minh rằng một

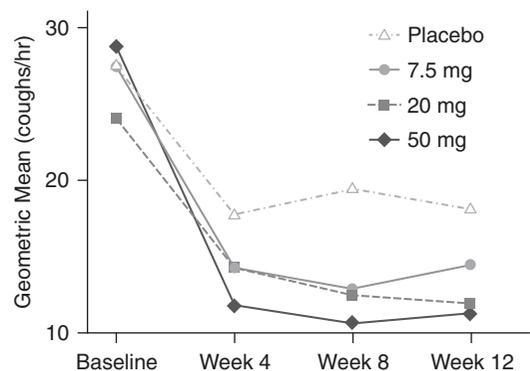


Fig. 7.1 The P2X3 antagonist gefapixant. Effect on awake cough frequency (primary endpoint) in phase 2b study

liều đơn gefapixant 100 mg ức chế ho do ATP, dẫn đến giảm có ý nghĩa thống kê về độ nhạy cảm với thử thách ho ở cả người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân ho mạn tính khi so sánh với giả dược [16]. Điều thú vị là nghiên cứu này không tìm thấy ảnh hưởng của gefapixant đối với test thách thức axit citric và capsaicin, suy ra rằng có ít nhất hai con đường khác nhau ở người. Một là con đường kích thích nhạy cảm với axit và kích thích TRPV 1 bởi capsaicin và một con đường khác chịu trách nhiệm về sinh lý bệnh của quá mẫn ho. Phát hiện này cho thấy chất đối kháng P2X3 có thể an toàn hơn thuốc trị ho thông thường vì chúng chỉ nhắm mục tiêu vào con đường sinh lý bệnh và bảo vệ con đường kích thích quan trọng bảo, điều này bảo vệ đường thở khỏi hít sặc. Trong nghiên cứu này, có đến 75% tình nguyện viên khỏe mạnh và 67% bệnh nhân ho mạn tính báo cáo chứng rối loạn vị giác [16].

Các nghiên cứu sâu hơn đã được thực hiện để khám phá tính hiệu quả và khả năng dung nạp của các liều lượng megapixel khác nhau trong thời gian dài hơn. Smith và cộng sự. [41, 42] báo cáo việc sử dụng gefapixant trong hai nghiên cứu mù đôi đối chứng với giả dược, hai giai đoạn chéo (period crossover), lên thang với liều lượng từ 7,5 mg đến 200 mg trong 16 ngày ở cả hai nhóm. Ý nghĩa lâm sàng được thấy ở cả hai nghiên cứu trong việc giảm ho khi tỉnh cũng như ho trong 24 giờ nhưng chỉ với liều từ 30 mg trở lên. Một cải thiện có ý nghĩa thống kê cũng được thấy trong chất lượng cuộc sống liên quan đến ho và kết quả được bệnh nhân báo cáo.

Một thử nghiệm mù đôi giai đoạn 2b, nhóm song song, có đối chứng với giả dược khám phá khả năng dung nạp và hiệu quả của gefapixant trong 12 tuần ủng hộ việc sử dụng gef megapixel như một loại thuốc chống ho với những cải thiện đáng kể về tần suất ho và kết quả được bệnh nhân báo cáo ở liều 50 mg so với giả dược. Nó cũng được chứng minh là an toàn tích cực mặc dù một lần nữa, liều này cho thấy 48% bệnh nhân báo cáo rối loạn vị giác dẫn đến một số bệnh nhân phải ngừng thuốc [41, 42]. Kết quả của hai nghiên cứu pha 3 về hợp chất này gần đây đã được công bố dưới dạng tóm tắt và xác nhận hiệu quả của gefapixant ở mức 45 mg. Đây là những nghiên cứu về ho mạn tính quy mô lớn đầu tiên có kết quả khả quan.

Mặc dù gef megapixel dường như đi đầu trong các phương pháp điều trị ho mạn tính, nhưng một số nghi ngờ có thể được đặt ra đối với khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với rối loạn vị giác trong thời gian dài. Kết quả của các nghiên cứu tiếp theo điều tra khả năng dung nạp của gefapixant trong các thử nghiệm pha 3 này đang được chờ đợi. Rối loạn vị giác có thể được giải thích thông qua ATP đóng vai trò là chất dẫn truyền thần kinh quan trọng cho hệ thống vị giác ngoại vi, đòi hỏi heterotrimer của thụ thể P2X2 / 3 để dẫn truyền cảm giác trong hệ thống này [43]. Vì lý do này, một số tác nhân mới, được coi là chọn lọc hơn đối với homotrimer P2X3 hơn là thụ thể P2X2 / 3, hiện đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2.

Bayer: Hợp chất hiện đang được nghiên cứu ở giai đoạn 2 là BAY1817080. Kết quả từ một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược, đã hoàn thành gần đây so sánh BAY1817080 ở liều 10 mg, 50 mg, 200 mg và 750 mg BD so với giả dược cho thấy sự ức chế ho liên quan đến liều lượng (Hình 7.2). Là một chất đối kháng mạnh với thụ thể P2X3, hợp chất này đã được dung nạp tốt với số bệnh nhân rối loạn vị giác thấp trong khi giảm số lượng ho trong 24 giờ so với giả dược và giảm đáng kể mức độ ho do bệnh nhân báo cáo với liều từ 50 mg trở lên [4]. Hợp chất này hiện đang được nghiên cứu ở giai đoạn 2b RCTs để kiểm tra hiệu quả của nó trong một quần thể lớn hơn trong một thời gian dài hơn.

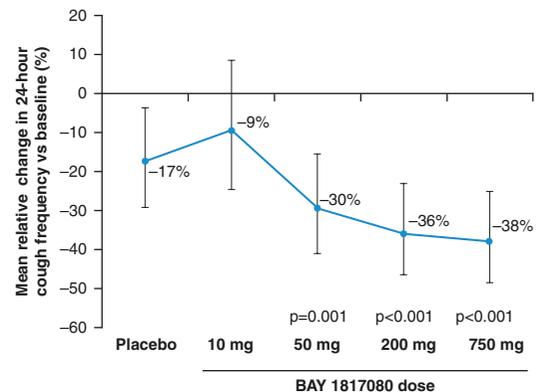


Fig. 7.2 The effect of 1817080 on cough frequency in a phase 2 study. Mean relative change in 24-h cough frequency vs baseline. Duration of treatment was 1 week with each dose of BAY 1817080

Bellus: BLU-5937 là một chất đối kháng P2X3 có chọn lọc gần đây đã hoàn thành nghiên cứu giai đoạn 2 ban đầu. Phân tử nhỏ này đã được chứng minh là một chất đối kháng thụ thể P2X3 homotrimeric mạnh, có chọn lọc và không cạnh tranh, trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và trên động vật đã cho thấy tỷ lệ rối loạn vị giác thấp do tính chọn lọc cao hơn [44]. Mặc dù nghiên cứu giai đoạn 2 không đạt được mức giảm có ý nghĩa thống kê về kết cục chính của số lần ho khi tỉnh, nhưng điều này chủ yếu là do nghiên cứu kết thúc sớm vì sự khởi phát của COVID-19. Khi nghiên cứu kết thúc, một số bệnh nhân chỉ hoàn thành một nhánh duy nhất của nghiên cứu chéo này. Nếu nhóm đối tượng theo quy trình được xem xét, thì kết quả về số lần ho và các thông số khác là có ý nghĩa. Chỉ là nhóm đối tượng có ý định điều trị trong đó các số liệu này không đạt được mức ý nghĩa.

Shionogi: Việc tuyển mộ vào RCT giai đoạn 2 lớn của S-600918 hiện đang được tiến hành. Kết quả từ một thử nghiệm giai đoạn 2 nhỏ trên 33 bệnh nhân Nhật Bản cho thấy hứa hẹn của S-600918 - một chất đối kháng thụ thể P2X3 đường uống như một chất chống ho hiệu quả. Một lần nữa, do tính chọn lọc cao đối với homotrimer P2X3, các chỉ định ban đầu cho thấy tỷ lệ rối loạn vị giác thấp với hợp chất này ở mức 150 mg mặc dù nghiên cứu đang diễn ra đang khám phá hiệu quả của 50 mg, 150 mg và 300 mg mỗi ngày so với giả dược

NeurokininStory

Người ta lần đầu tiên đề xuất vào năm 1987 rằng chất P có thể có vai trò trong CRS (cough reflex sensitivity) vì nó bị phân hủy bởi men chuyển angiotensin và sự tích tụ có thể xảy ra khi dùng ức chế men chuyển [46]. Chất P hoạt động trên thụ thể NK-1, và overpitant, một chất đối kháng NK-1, đã được phát triển như một

chất có thể chống ho. Nó đã được đánh giá trong cả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 và giai đoạn 2. Kết quả từ một nghiên cứu thử nghiệm nhân mở sử dụng 30 mg mỗi ngày trong 4 tuần cho thấy thuốc không chỉ an toàn và được dung nạp tốt trong nhóm bệnh nhân nhỏ này, mà còn cải thiện đáng kể về tần suất ho cũng như kết quả được bệnh nhân báo cáo [41]. Khám phá thêm về hợp chất này trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược giai đoạn 2b sử dụng các liều 10 mg, 20 mg và 30 mg cho thấy kết quả có ý nghĩa thống kê về kết quả được bệnh nhân báo cáo, nhưng đáng tiếc là không thấy ý nghĩa trong việc giảm ho khi tỉnh do đáp ứng với giả dược cao [41, 42]. Trong một phân tích nhóm nhỏ, lợi ích đáng kể đã được thấy ở những bệnh nhân có số lần ho ban đầu lớn hơn mức trung bình. Bởi vì nó có một phương thức hoạt động khác nhau, có lẽ là trung ương, nên một đáp ứng ho khác có thể sẽ được thấy với thuốc đối kháng NK-1. Theo nhiều cách, nó tương tự như đáp ứng của opiat trong đó kết quả được bệnh nhân báo cáo chiếm ưu thế trong tác dụng có lợi. Không có tác dụng đối với thử thách ho ở một trong hai nghiên cứu đối với morphin.

Thuốc ức chế men chuyển

Trong khi trọng tâm dường như là thêm thuốc để điều trị ho mạn tính, thì việc xem xét lại các điều trị hiện có nên là hướng xử trí đầu tiên. Kinh nghiệm làm việc tại một phòng khám chuyên khoa về ho cho thấy khoảng 10% bệnh nhân có tiền sử ho mạn tính kéo dài có liên quan đến việc bắt đầu sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Đã hơn 35 năm kể từ khi cơn ho do thuốc ức chế men chuyển được mô tả lần đầu tiên bởi Sesoko và Keneko vào năm 1985. Việc ngừng điều trị sẽ dẫn đến chấm dứt cơn ho dai dẳng trong ít nhất vài ngày vì thuốc ức chế men chuyển gây ho bằng cách thiết lập lại độ nhạy của phản xạ ho (Hình 7.3), có thể mất nhiều tháng để tình trạng quá mẫn cảm này trở lại bình thường [47].

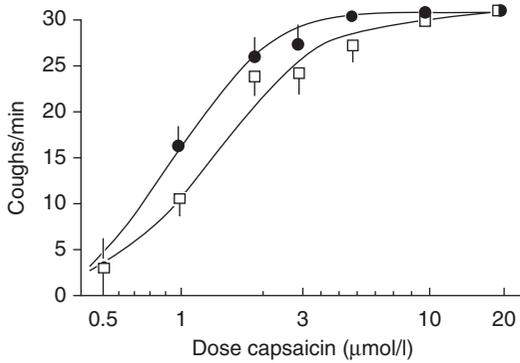


Fig. 7.3 The effect of the ACE inhibitor captopril on cough reflex sensitivity as demonstrated by inhalational challenge with capsaicin. Open squares placebo, closed circles captopril

Kết luận

Tương lai của điều trị dược lý đối với ho mạn tính là một lĩnh vực có rất nhiều hứa hẹn với các hợp chất như chất chủ vận M8 và thuốc chẹn kênh natri đang được khám phá về các đặc tính chống ho của chúng. Với các liệu pháp mới được mô tả trong chương này, hiện đang được lập trình để hoàn thành nghiên cứu giai đoạn 3 trong những năm tới, lĩnh vực y học non trẻ này sẽ có các liệu pháp cụ thể được cấp phép để điều trị một nhóm bệnh nhân bị lãng quên. Các sự hợp tác như NEUROCOUGH [5] cũng sẽ thúc đẩy hợp tác đa quốc gia và đa ngành trong tương lai để đảm bảo rằng các nghiên cứu sâu hơn nhằm cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân ho mạn tính với mục đích chung là giải quyết các nhu cầu hiện chưa được đáp ứng của họ.

References

1. Morice A, Jakes A, Faruqi S, Birring S, McGarvey L, Canning B, Smith J, Parker S, Chung K, Lai K, Pavord I, van den Berg J, Song W, Millqvist E, Farrell M, Mazzone S, Diczpinigaitis P. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J.* 2014a;44(5): 1149–55.

2. Morice A, Millqvist E, Belvisi M, Bieksiene K, Birring S, Chung K, Dal Negro R, Diczpinigaitis P, Kantar A, McGarvey L, Pacheco A, Sakalauskas R, Smith J. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J.* 2014b;44(5):1132–48.
3. Morice A, Bush A. *Cough.* London: Current Medical Literature; 2003.
4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Diczpinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136.
5. McGarvey L, Dupont L, Birring S, Boyd J, Chung K, Dabrowska M, Domingo C, Fontana G, Guillemainault L, Kardos P, Millqvist E, Morice A, Smith J, van den Berg J, Van de Kerkhove C. New understanding in the treatment of cough (NEUROCOUGH) ERS Clinical Research Collaboration: improving care and treatment for patients with cough. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1900787.
6. Footitt J, Johnston SL. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(2):108–13.
7. Birring S, Brew J, Kilbourn A, Edwards V, Wilson R, Morice A. Rococo study: a real-world evaluation of an over-the-counter medicine in acute cough (a multicentre, randomised, controlled study). *BMJ Open.* 2017;7(1):e014112.
8. Diczpinigaitis P, Morice A, Birring S, McGarvey L, Smith J, Canning B, Page C. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev.* 2014;66(2):468–512.
9. Palombini B, Villanova C, Araújo E, Gastal O, Alt D, Stolz D, Palombini C. A pathogenic triad in chronic cough. *Chest.* 1999;116(2):279–84.
10. Faruqi S, Molyneux I, Faith H, Wright C, Thompson R, Morice A. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind placebo-controlled parallel study. *Respirology.* 2011;16(7):1150–6.
11. Morice A. Post-nasal drip syndrome—a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17(6): 343–5.
12. Mazzone S, Chung K, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):636–46.
13. Sadeghi M, Wright C, Hart S, Crooks M, Morice A. Does FeNO predict clinical characteristics in chronic cough? *Lung.* 2017;196(1):59–64.
14. Gibson P, Denburg J, Dolovich J, Ramsdale E, Hargreave F. Chronic cough: Eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet.* 1989;333(8651):1346–8.

15. Brightling C, Ward R, Goh K, Wardlaw A, Pavord I. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):406–10.
16. Morice A, Kitt M, Ford A, Tershakovec A, Wu W, Brindle K, Thompson R, Thackray-Nocera S, Wright C. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900439.
17. Chaudhuri R, McMahon A, Thomson L, MacLeod K, McSharry C, Livingston E, McKay A, Thomson N. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1063–70.
18. Boulet L, Milot J, Boutet M, St Georges F, Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):482–9.
19. Pizzichini M, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave F. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J*. 1999;6(4):323–30.
20. Dicipinigitis P, Dobkin J, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma*. *J Asthma*. 2002;39(4):291–7.
21. Spector S, Tan R. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(3):232–6.
22. Rai Z, Fowles H, Wright C, Howard J, Morice A. The effect of pH on citric acid cough challenge: a randomised control trial in chronic cough and healthy volunteers. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;257:51–4.
23. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone S, Farrell M. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax*. 2016;71(4):323–9.
24. Mudge J. A radical and expeditious cure for a recent catarrhus cough. London: E. Allen; 1778.
25. Morice A, Menon M, Mulrennan S, Everett C, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):312–5.
26. Al-Sheklly B, Mitchell J, Issa B, Collier T, Sen S, Webber-Ford J, Corfield D, Smith J. S35 Randomised control trial quantifying the efficacy of low dose morphine in a responder group of patients with refractory chronic cough. *Thorax*. 2017;72:A24–5.
27. Ryan N, Birring S, Gibson P. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583–9.
28. Vertigan A, Kapela S, Ryan N, Birring S, McElduff P, Gibson P. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough. *Chest*. 2016;149(3):639–48.
29. Albert R, Connett J, Bailey W, Casaburi R, Cooper J, Criner G, Curtis J, Dransfield M, Han M, Lazarus S, Make B, Marchetti N, Martinez F, Madinger N, McEvoy C, Niewoehner D, Porsasz J, Price C, Reilly J, Scanlon P, Sciruba F, Scharf S, Washko G, Woodruff P, Anthonisen N. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–98.
30. Gibson P, Yang I, Upham J, Reynolds P, Hodge S, James A, Jenkins C, Peters M, Marks G, Baraket M, Powell H, Taylor S, Leong L, Rogers G, Simpson J. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659–68.
31. Kabra S, Pawaiya R, Lodha R, Kapil A, Kabra M, Vani A, Agarwal G, Shastri S. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):17–23.
32. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):660–7.
33. Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, Osborne J, Meakin G, Bailey H, Shaw D, Mortimer K, Harrison T. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough. *Chest*. 2016;149(4):1052–60.
34. Broad J, Sanger G. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Br J Pharmacol*. 2013;168(8):1859–67.
35. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, Farre R, Vanaudenaerde B, Vos R, Verleden G, Van Raemdonck D, Dupont L, Sifrim D. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2009;54(5):972–9.
36. Burke J, Jackson W, Morice A. The role of high resolution oesophageal manometry in occult respiratory symptoms. *Respir Med*. 2018;138:47–9.
37. Berkhof F, Hertog N, Uil S, Kerstjens H, van den Berg J. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2013;14(1):125.
38. Bonvini S, Binrell M, Grace M, Maher S, Adcock J, Wortley M, Dubuis E, Ching Y, Ford A, Shala F, Miralpeix M, Tarrason G, Smith J, Belvisi M. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: role of adenosine triphosphate. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):249–261.e12.
39. Fowles H, Rowland T, Wright C, Morice A. Tussive challenge with ATP and AMP: does it reveal cough hypersensitivity? *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601452.
40. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy B, Ford A, Smith J. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015;385(9974):1198–205.

41. Smith J, Allman D, Badri H, Miller R, Morris J, Satia I, Wood A, Trower K. The neurokinin-1 receptor antagonist orvepitant is a novel antitussive therapy for chronic refractory cough. *Chest*. 2020a;157(1):111–8.
42. Smith J, Kitt M, Butera P, Smith S, Li Y, Xu Z, Holt K, Sen S, Sher M, Ford A. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough. *Eur Respir J*. 2020b;55(3):1901615.
43. Finger T, Danilova V, Barrows J, Bartel D, Vigers A, Stone L, Hellekant G, Kinnamon S. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science*. 2005;310(5753):1495–9.
44. Garceau D, Chauret N. BLU-5937: a selective P2X3 antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;56:56–62.
45. Niimi A, Ishihara H, Hida H, Miyazaki S. Late breaking abstract- Phase 2a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study of novel P2X3 receptor antagonist S-600918 in patients with refractory cough. *Eur Respir J*. 2019;54
46. Morice A, Brown M, Lowry R, Higenbottam T. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet*. 1987;330(8568):1116–8.
47. Robinson T, Celermajer D, Bye P. How to stop ACE-inhibitor-induced cough. *Lancet*. 1997;350(9070):3–4.

Phương pháp kiểm soát ho không dùng thuốc

8

Anne Vertigan

Tiếp cận ho không dùng thuốc được phân loại rộng rãi thành hai nhóm - nhóm cần tăng ho ở những bệnh nhân không ho hoặc ho không hiệu quả và nhóm cần kiểm soát ho ở những bệnh nhân ho quá mức [1]. Chương này sẽ chủ yếu tập trung vào quản lý ho quá mức bằng các kỹ thuật hành vi (behavioural techniques).

Các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc được mô tả bằng nhiều tên khác nhau như điều trị liệu pháp ngôn ngữ cho ho mạn tính, liệu pháp ho hành vi, liệu pháp kiểm soát ho, liệu pháp PSALTI (physiotherapy and speech and language therapy intervention) và liệu pháp ức chế ho hành vi [2]. Các thuật ngữ này cố gắng mô tả các mục tiêu điều trị như kìm nén ho, nghề cung cấp điều trị, ví dụ, bệnh lý lời nói (speech pathology), và để phân biệt với điều trị bằng dược lý [3].

Có nhiều điểm tương đồng giữa các cách tiếp cận này. Ví dụ, cả liệu pháp lời nói và PSALTI đều chứa các thành phần tương tự. Tuy nhiên, trong khi cấu trúc vĩ mô của các liệu pháp là tương tự, có thể liệu pháp lời nói tập trung nhiều hơn vào chức năng thanh quản, trong khi vật lý trị liệu tập trung nhiều hơn vào rối loạn kiểu thở. Can thiệp liệu pháp lời nói cho ho mạn tính ban đầu được phát triển từ các phương pháp tiếp cận được sử dụng để điều trị các rối loạn chức năng giọng nói, chẳng hạn như chứng khó phát âm do căng cơ. Phương pháp điều trị này dạy cho bệnh nhân phát triển khả năng kiểm soát có chủ ý đối với việc họ muốn ho, đồng thời làm giảm các kích thích và các hành vi thanh quản do phonotrauma (lạm dụng thanh âm) gây ra ho.

Các thành phần của Phương pháp Tiếp cận Điều trị Không dùng Thuốc

Tiếp cận điều trị không dùng thuốc trong ho mạn tính

Các phương pháp trị ho không dùng thuốc đã được mô tả trong các tài liệu y tế, liệu pháp lời nói, tâm lý học và vật lý trị liệu.

Liệu pháp lời nói cho ho mạn tính là đa chiều và nhằm vào bốn lĩnh vực: (1) giáo dục, (2) ức chế ho, (3) sự kích thích thanh quản và (4) tư vấn tâm lý (Bảng 8.1) [4]. Các thành phần kích thích thanh quản và ức chế ho nhằm mục đích cải thiện khả năng kiểm soát có chủ ý của bệnh nhân đối với cơn ho của họ, trong khi tư vấn giáo dục và tâm lý nhằm cải thiện sự hiểu biết và tuân thủ liệu pháp hành vi của bệnh nhân.

A. Vertigan (✉)
John Hunter Hospital, Hunter Region Mail Centre,
NSW, Australia
e-mail: anne.vertigan@health.nsw.gov.au

Table 8.1 Điều trị không dùng thuốc trong ho

Các thành phần của điều trị	Các ví dụ
Giáo dục	Không phải lúc nào cũng cần thiết Ho có thể được kiểm soát có ý thức Nguyên nhân của ho có thể không được tìm thấy ở tất cả mọi người
Kích ứng thanh quản	Cải thiện sự hydrat hóa Giảm tiếp xúc với các chất khử nước (dehydrating) Giải nhay cảm Giảm các hành vi lạm dụng thanh âm (phonotraumatic)
Ức chế ho	Xác định sự thúc đẩy ho và thay thế bằng phản ứng cạnh tranh (competing response) Giảm co thắt thanh quản Thúc đẩy sự dạng nếp gấp thanh quản trong quá trình hô hấp Dự đoán và ức chế các đợt rối loạn chức năng dây thanh tồn tại đồng thời (nếu có)
Tư vấn tâm lý giáo dục	Thừa nhận những mối lo ngại Hỗ trợ tuân thủ điều trị Kiểm soát nội tại (internalise control) đối với hành vi ho

1. *Giáo dục.* Bệnh nhân cần có cơ sở để hiểu được mục tiêu của các phương pháp tiếp cận trị liệu không dùng thuốc. Thành phần giáo dục trong chương trình điều trị liên quan đến việc giải thích cơ chế ho, vận động bất thường của thanh quản và quá mẫn thanh quản. Điều quan trọng là bệnh nhân phải hiểu rằng ho đã trở nên nhạy cảm khi bị kích phát bởi các kích thích không gây ho hoặc mức độ gây ho thấp trong trường hợp không có nhu cầu sinh lý để ho. Sự khác biệt giữa sự thúc đẩy gây ho và nhu cầu sinh lý cần phải ho có thể khó hiểu đối với bệnh nhân ngay cả khi họ tiếp tục cố gắng ho để khạc đờm. Một số bệnh nhân muốn xác định chắc chắn nguyên nhân gây ho của họ; tuy nhiên, nguyên nhân gây ho có thể không được xác định ở nhiều bệnh nhân mặc dù đã được kiểm tra y tế rộng rãi [5, 6]. Giáo dục cũng đề cập đến vai trò của kiểm soát có chủ ý đối với các cơn ho để bệnh nhân hiểu rằng có thể kiểm soát ho về mặt sinh lý học.
2. *Ức chế ho* Mục đích của các bài tập ức chế ho là để xác định cảm giác thúc đẩy việc ho và thay thế bằng một hành vi khác và ít lạm dụng thanh âm hơn. Những chiến lược này có thể ngăn ngừa hoặc làm gián đoạn cơn ho. Các chiến lược ức chế cơn ho có thể bao gồm từ các bài tập đánh lạc hướng hoặc nuốt đơn giản đến các kỹ thuật thở và kỹ thuật LR (laryngeal reposturing) phức tạp hơn. Các kỹ thuật này thúc đẩy luồng không khí hiệu quả và phối hợp trong quá trình phát âm và thở, đồng thời giải phóng sự co thắt thanh quản trên thanh môn mà đó có thể là dấu hiệu báo trước hoặc là kết quả của ho. Các bài tập được giảng dạy theo thứ bậc bắt đầu với bối cảnh lâm sàng, đến giai đoạn không có triệu chứng bên ngoài bối cảnh lâm sàng, sau đó sử dụng các kỹ thuật trong giai đoạn có triệu chứng và cuối cùng là khi cố ý tiếp xúc với các tác nhân kích phát. Điều quan trọng là phải sử dụng đúng kỹ thuật khi thực hiện các bài tập và do đó cần phải có sự giám sát liên tục của bác sĩ chuyên khoa trị liệu ngôn ngữ. Ho mạn tính thường tồn tại cùng với các rối loạn thanh quản khác, cụ thể là chứng khó phát âm do căng cơ và tắc nghẽn thanh quản có thể bị kích phát (ILO: inducible laryngeal obstruction). Các kỹ thuật LR như LD (laryngeal deconstriction) hoặc PVFM release breathing được sử dụng trong điều trị các tình trạng này có thể cần thiết ở một số bệnh nhân.
3. *Kích thích thanh quản.* Các chiến lược vệ sinh thanh âm (vocal hygiene) được sử dụng nhằm giảm kích ứng thanh quản. Những chiến lược này liên quan đến việc tăng cường hydrat hóa bề mặt và toàn thân đồng thời giảm tiếp xúc với các chất kích thích thanh quản như rượu, trào ngược và thở bằng miệng. Hành vi lạm dụng thanh âm cũng có thể làm trầm trọng thêm kích ứng thanh quản và kích phát ho và có thể cần được giải quyết như một phần của liệu pháp lời nói. Giải nhay cảm, bao gồm việc cố ý tiếp xúc với các huấn luyện thông qua các chiến lược ức chế ho, cũng có thể hữu ích cho một số bệnh nhân bị ho do các chất kích thích cụ thể gây ra.
4. *Psychoeducational counselling.* Tư vấn tâm lý-giáo dục được thực hiện để cải thiện động

lực và sự tuân thủ trị liệu. Nó khuyến khích bệnh nhân tự kiểm soát hành vi ho của họ để họ là điều họ làm để phản ứng với sự kích thích chứ không phải là điều gì đó đang xảy ra với họ. Các phương pháp điều trị không dùng thuốc đòi hỏi sự cam kết của bệnh nhân trong khoảng thời gian vài tuần hoặc vài tháng, và bệnh nhân có thể cần được hỗ trợ để phát triển các mục tiêu thực tế cho liệu pháp. Một số bệnh nhân cần được hỗ trợ để nhận ra các vấn đề cảm xúc là nguyên nhân kích phát ho.

Liệu pháp gợi ý (Suggestion therapy) đã được mô tả là một phương pháp điều trị độc lập đối với chứng ho do thói quen có thể được thực hiện trong một buổi duy nhất [7]. Liệu pháp gợi ý được mô tả là một phương pháp điều trị cho ho chức năng do thói quen ở trẻ em và thanh thiếu niên và bao gồm việc tập trung vào việc kìm hãm sự thúc đẩy cơn ho. Có loạt trường hợp báo cáo kết quả thành công; tuy nhiên vẫn cần nghiên cứu thêm bao gồm các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên của liệu pháp sử dụng các thước đo kết quả được chuẩn hóa [8].

Có những báo cáo mới nổi về việc huấn luyện lại sức cơ thở ra trong ho mạn tính. Trong một loạt trường hợp gồm 19 bệnh nhân bị ho mạn tính, điểm CSI (Cough Severity Index) được cải thiện ở 17 bệnh nhân và áp lực thở ra tối đa được cải thiện ở 18 [9]. Phương pháp điều trị này được cho là làm giảm sức cản của đường thở thanh môn và giảm độ cao thở ngực và vị trí thanh quản cao trong ho mạn tính [9]. Sự cải thiện có thể liên quan đến việc thở được cân bằng lại. Cần có thêm bằng chứng liên quan đến các thử nghiệm điều trị ngẫu nhiên để xác nhận hiệu quả của việc rèn luyện sức cơ thở ra trong ho mạn tính cũng như mức độ cần kết hợp của nó với các thành phần khác của liệu pháp lời nói.

Bằng chứng của các phương pháp điều trị không dùng thuốc

Hiệu quả của liệu pháp lời nói đối với ho mạn tính đã được xác nhận trong hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên mù đơn [10, 11]. 87 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên đầu tiên bị ho mạn tính kháng trị với thuốc, được nhận 4 buổi liệu pháp lời nói để trị ho như đã mô tả ở trên hoặc 4 buổi giáo dục lối sống lành mạnh [10]. Điều trị cho cả

hai nhóm được tiến hành bởi một chuyên gia liệu pháp lời nói. Nghiên cứu này cho thấy sự cải thiện nhiều hơn về các triệu chứng ho, thở, giọng nói và đường thở trên ở nhóm điều trị so với nhóm chứng. Nghiên cứu này được lặp lại bởi một nhóm nghiên cứu khác khoảng một thập kỷ sau đó và sử dụng một thiết kế nghiên cứu tương tự [11]. Nghiên cứu này, cũng có sự tham gia của các nhà vật lý trị liệu trong việc điều trị, cho thấy chất lượng cuộc sống được cải thiện và giảm tần suất ho kéo dài đến 3 tháng. Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy rằng can thiệp hành vi đối với chứng ho mạn tính có thể có hiệu quả.

Cơ chế của các phương pháp điều trị không dùng thuốc

Các cơ chế cải thiện cơ bản sau cách tiếp cận không dùng thuốc đối với ho vẫn chưa được hiểu đầy đủ [1]. Liệu pháp lời nói là đa phương thức [12] và nhắm vào cả kích ứng thanh quản và kiểm soát có chủ ý các triệu chứng ho. Quá trình điều trị đã được tiêu chuẩn hóa để có thể nhân rộng giữa các nhà trị liệu [10, 11]. Mặc dù vậy, vẫn chưa biết yếu tố nào là hiệu quả nhất, liệu chúng có thể có hiệu quả riêng biệt hay không hay liệu các thành phần cụ thể có cần được nhấn mạnh đối với một số cá nhân nhất định hay không.

Sự hiểu biết của chúng tôi về sinh lý học của ho làm sáng tỏ một số cơ chế để điều trị ho thành công. Bệnh nhân bị ho mạn tính tăng nhạy cảm với các kích thích mức độ thấp cũng như nhạy cảm với các tác nhân không gây ho như nói chuyện hoặc không khí lạnh. Ho mạn tính có liên quan đến sự bất thường của các đường dẫn truyền thần kinh [13, 14] với sự tăng nhạy cảm ở ngoại vi và trung ương [15-18]. Quá mẫn ngoại vi (dây thần kinh cảm giác ho) và trung ương (thân não và các trung tâm cao hơn) [14]. Tăng quá mẫn khiến các kích thích vô hại hoạt hóa đường hướng tâm của phản xạ ho. Con đường hướng tâm đi vào hai nhân hành tủy, nhân của đường đơn độc (solitary tract) và nhân paratrigeminal, và được coi là một sự thúc đẩy cơn ho thông qua vỏ não.

Ho có thể là phản xạ hoặc dưới sự kiểm soát theo ý muốn, cái sau phụ thuộc vào nhận thức về sự thúc đẩy cơn ho, điều này cho phép bắt đầu hoặc ức chế ho một cách có chủ ý. Sự ức chế trung ương của ho bị suy giảm trong ho mạn tính. Do đó, ho thường xuyên sẽ làm trầm trọng thêm sự quá mẫn của thanh quản đến mức quá trình này trở nên lặp đi lặp lại. Ngoài quá mẫn thanh quản, nhạy cảm với phản xạ ho và tăng cường sự thúc đẩy cơn ho [19], đáp ứng vận động của thanh quản được tăng cường bằng chứng là tăng tần số ho và tăng co thắt thanh quản trong quá trình hô hấp và phát âm dẫn đến khó thở và khó phát âm [19]. Tăng đáp ứng vận động của thanh quản cũng có thể là kết quả của việc giảm sự hoạt hóa của mạng lưới não ức chế ho [15].

Có ba cơ chế hoạt động có thể có đối với các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc: giảm quá mẫn, cải thiện khả năng kiểm soát vận động thanh quản và tăng cường sự hoạt hóa của mạng lưới ức chế ho trung ương. Ho do quá mẫn đã được chứng minh là giảm sau khi điều trị bằng liệu pháp lời nói [20]. Ngược lại, các nghiên cứu khác về điều trị bằng chất điều hòa thần kinh không cho thấy sự thay đổi đáng kể trong ho do quá mẫn so với giả dược, điều này cho thấy rằng các phương pháp điều trị này có các mục tiêu cơ chế khác nhau. Liệu pháp lời nói cũng liên quan đến những thay đổi ở bệnh nhân bị quá mẫn thanh quản [21], mặc dù mối quan hệ giữa quá mẫn thanh quản và ho do quá mẫn cần được thăm dò thêm.

Liệu pháp lời nói cũng nhằm mục tiêu kiểm soát sự căng cơ và vận động của thanh quản, và việc sờ nắn cơ thanh quản trong quá trình đánh giá giọng nói thường được thực hiện. Nhiều kỹ thuật trị liệu lời nói nhằm mục đích giảm căng cơ thanh quản bên trong và bên ngoài, có thể xuất hiện khi nghỉ ngơi hoặc trong khi phát âm. Trị liệu cũng nhằm mục đích tăng cường khả năng kiểm soát có chủ ý đối với ho và đáp ứng với sự thúc đẩy cơn ho bằng cách thay thế hành vi ho thành một phản ứng cạnh tranh và giảm tiếp xúc với các kích thích gây khó chịu. Một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng có tới 69% bệnh nhân bị ho mạn tính có cử động gấp thanh quản nghịch lý trên nội soi thanh quản điển hình của ILO [22], và co thắt thanh quản có thể là dấu hiệu báo trước của các đợt ho. Liệu pháp

thúc đẩy sự kiểm soát có chủ ý của việc dạng nếp gấp thanh quản nhiều hơn bằng cách nhắm vào ILO cùng tồn tại.

Liệu pháp lời nói có thể tăng cường sự hoạt hóa của mạng lưới ức chế ho trung ương bằng cách thay đổi khả năng kiểm soát của vỏ não đối với ho. Ho do phản xạ thúc đẩy không chỉ là phản ứng phản xạ qua trung gian thần kinh đối với sự kích thích của đường thở, mà còn đòi hỏi sự hỗ trợ tích cực của các vùng vỏ não, và được điều hòa thêm bởi các quá trình ức chế bậc cao riêng biệt [23]. Hoạt động của mạng lưới não ức chế ho bị suy giảm trong ho mạn tính đã được chứng minh bằng fMRI, và giảm hoạt hóa của mạng lưới ức chế ho tương quan với giảm khả năng ức chế ho [15, 24]. Các nghiên cứu fMRI đã chỉ ra rằng việc hít phải capsaicin gây ra cảm giác muốn ho, do đó đòi hỏi phải tăng cường ức chế hành vi ho khi cường độ kích thích tăng lên. Sự thôi thúc ho này có liên quan đến sự hoạt hóa ở nhiều vùng não khác nhau bao gồm vỏ não thùy đảo, vỏ não đai trước-giữa, vỏ não cảm giác sơ cấp, vỏ não trán ổ mắt, vùng vận động bổ sung và tiểu não [25]. Sự thúc đẩy cơn ho có thể được đáp ứng lại bằng cách tránh hoặc kiểm chế cơn ho [1], thực hiện một chiến lược để giảm cảm giác muốn ho hoặc tạo ra cơn ho. Có thể những quá trình tương tự này tham gia vào quá trình ức chế ho có chủ ý sau khi can thiệp không dùng thuốc.

Khi nào nên sử dụng các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc cho ho mạn tính?

Các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc đối với ho mạn tính thường được sử dụng khi ho kháng trị với thuốc, tức là ho vẫn kéo dài mặc dù điều trị theo hướng dẫn. Bằng chứng duy nhất cho việc điều trị không dùng thuốc là ở những bệnh nhân bị ho kháng trị hơn là ở quần thể ho mạn tính rộng hơn. Cách làm này có phù hợp không?

Các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc không nên được coi là phương pháp điều trị đầu tiên cho chứng ho do các bệnh nội khoa nghiêm trọng như ung thư phổi, bệnh tim, hít phải dị vật hoặc hen không kiểm soát được. Những người thực hành các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc có thể khác nhau về kiến thức của họ về

các quá trình bệnh này và thường không đủ trình độ thích hợp để chẩn đoán hoặc điều trị. Bắt tay vào các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc mà không xem xét các bệnh lý nghiêm trọng có thể làm trì hoãn việc chẩn đoán và điều trị thích hợp các tình trạng bệnh lý tiềm ẩn.

Trong khi điều trị thuốc là cần thiết trước các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc, mức độ điều trị thuốc cần được xem xét. Một số tình trạng bệnh lý liên quan đến ho, chẳng hạn như viêm mũi xoang hoặc GERD không nguy hiểm đến tính mạng. Những tình trạng này cần được kiểm tra và điều trị ở mức độ nào trước khi xem xét các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc? Bệnh nhân bị ho mạn tính có thể bị trì hoãn tiếp cận điều trị với nhiều xét nghiệm và sự hội chẩn dẫn đến sự thất vọng của bệnh nhân. Một nghiên cứu báo cáo thời gian ho trung bình lên đến 37 tháng trước khi liệu pháp lời nói được thực hiện, và ngay khi bắt đầu, nó đã thành công ở 87% bệnh nhân [2]. Thời gian ho và các tác dụng phụ tiêu cực liên quan có thể đã giảm đáng kể ở những bệnh nhân này nếu được chuyển sang liệu pháp lời nói sớm hơn.

Phương pháp tiếp cận không dùng thuốc có ưu điểm là tương đối ít tác dụng phụ và tương đối có hiệu quả-chi phí. Việc đào tạo đã được tiêu chuẩn hóa và nhiều bác sĩ chuyên về liệu pháp lời nói trên khắp thế giới có thể thực hiện phương pháp điều trị. Mặc dù vậy, các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc đã không được đưa vào các guidelines về ho một cách phổ biến.

Các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc đối với ho thứ phát do bệnh đường thở dưới chưa được nghiên cứu chính thức. Ho có thể là thứ phát của các bệnh đường thở dưới như ung thư phổi, xơ nang, xơ phổi vô căn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Hơn nữa, ho rất quan trọng để làm thông đường thở trong các bệnh như giãn phế quản và xơ nang. Tuy nhiên, có thể ho có thể trở nên tăng chức năng hoặc quá mẫn cảm trong các bệnh đường hô hấp dưới này, đặc biệt là đối với thành phần bị kích thích khô của ho. Điều trị có thể khuyến khích ho để làm long đờm nhưng áp dụng các chiến lược ức chế ho đối với ho khan do khó chịu. Mặc dù cách tiếp cận này nghe

có vẻ hợp lý, nhưng dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả còn hạn chế. Hơn nữa, cần nhấn mạnh rằng phương pháp tiếp cận không dùng thuốc là phương pháp điều trị triệu chứng và điều trị bổ sung bệnh lý nền của đường thở dưới là rất quan trọng.

Sự kết hợp của các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc

Các phương pháp tiếp cận không dùng thuốc có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị khác. Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh sự kết hợp của liệu pháp lời nói và 300 mg pregabalin với sự kết hợp của liệu pháp lời nói và giả dược [26]. Kết quả cho thấy sự cải thiện tần suất ho, chất lượng cuộc sống của ho, mức độ ho và độ nhạy phản xạ ho ở cả hai nhóm; tuy nhiên, chất lượng cuộc sống và mức độ ho được cải thiện nhiều hơn ở nhóm kết hợp liệu pháp lời nói và pregabalin [26]. Liệu pháp lời nói cho ho có thể được coi là một phương pháp hỗ trợ trong các nghiên cứu về phương pháp điều trị được lý tưởng.

Slovarp cũng đã nghiên cứu giải mẫn cảm bằng cách sử dụng capsaicin trong năm đối chứng khỏe mạnh trong năm đến sáu lần điều trị. Những người tham gia được tiếp xúc với liều lượng tăng dần của capsaicin dạng khí dung trong khi thực hiện đồng thời các chiến lược ức chế hành vi ho. Nghiên cứu này cho thấy sự cải thiện ở C2 và C5 trong quá trình điều trị [27]. Những kết quả này cho thấy một vai trò tiềm năng để kết hợp giải mẫn cảm với các can thiệp không dùng thuốc; tuy nhiên vẫn cần nghiên cứu thêm để xác nhận lợi ích của liệu pháp.

Kết luận

Các phương pháp điều trị ho mạn tính không dùng thuốc rất hữu ích cho những bệnh nhân bị ho kéo dài mặc dù đã được điều trị thuốc. Các phương pháp điều trị này là một biện pháp hỗ trợ chứ không phải thay thế cho điều trị thuốc mặc dù mức độ điều trị thuốc cần được cân nhắc

thêm trước khi xem xét liệu pháp lời nói. Các cơ chế cải thiện cơ bản vẫn chưa được hiểu đầy đủ nhưng có khả năng liên quan đến việc giảm quá mẫn thanh quản, cải thiện khả năng kiểm soát ho của vỏ não và cải thiện khả năng kiểm soát vận động của thanh quản.

References

- Spinou A. Non-pharmacological techniques for the extremes of the cough spectrum. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;257:5–11.
- Slovarp L, Loomis BK, Glaspey A. Assessing referral and practice patterns of patients with chronic cough referred for behavioral cough suppression therapy. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):296–305.
- Vertigan AE, Haines J, Slovarp L. An update on speech pathology management of chronic refractory cough. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1756–61.
- Vertigan A, Gibson P, Theodoros D, Winkworth A, Borgas T, Reid C. Involuntary glottal closure during inspiration in muscle tension dysphonia. *Laryngoscope.* 2006;116(4):643–9.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(1):27–44.
- Haque R, Usmani O, Barnes P. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest.* 2005;127(5):1710–3.
- Weinberger M, Lockshin B. When is cough functional, and how should it be treated? *Breathe.* 2017;13(1):22–30.
- Weinberger M. Unexpected and unintended cure of habit cough by proxy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):515–6. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.011>. Epub 2019 Aug 22
- Murry T. Expiratory muscle strength training as treatment for chronic cough. In: Dicipinigitais P, editor. 6th American Cough Conference; 01 February 2020. Virginia; 2019. p. 35–41.
- Vertigan A, Theodoros D, Gibson PG, Winkworth A. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax.* 2006;61(12):1065–9.
- Chamberlain SAF, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax.* 2016;72(2):129–36.
- Slinger C, Mehdi SB, Milan SJ, Dodd S, Matthews J, Vyas A, et al. Speech and language therapy for management of chronic cough. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;23(7)
- Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1544–51.
- Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *The Lancet Respir Med.* 2016;4(12):934–5.
- Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax.* 2016;
- Mazzone SB, Udem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. *Physiol Rev.* 2016;96(3):975–1024.
- McGovern AE, Ajayi IE, Farrell MJ, Mazzone SB. A neuroanatomical framework for the central modulation of respiratory sensory processing and cough by the periaqueductal grey. *J Thorac Dis.* 2017;9(10):4098–107.
- Chamberlain Mitchell SAF, Ellis J, Ludlow S, Pandyan A, Birring SS. Non-pharmacological interventions for chronic cough: the past, present and future. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:29–38.
- Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome. *Respirology.* 2013;18(6):948–56.
- Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. *Cough.* 2010;6(1):1–8.
- Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Development and validation of the Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire. *Cough.* 2014;10(1):1.
- Vertigan AE, Kapela SL, Gibson PG. Chronic cough in vocal cord dysfunction: description of a clinical entity. *Respir Med.* 2020;168(105990):105990.
- Mazzone S, McGovern AE, Cole L, Farrell MJ. Central nervous system control of cough: pharmacological implications. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(3):265–71.
- Mazzone S, McGovern AE, Yang S-K, Woo A, Phipps S, Ando A, et al. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. *Cough.* 2013;9:7.
- Mazzone SB, McLennan L, McGovern AE, Egan GF, Farrell MJ. Representation of capsaicin evoked urge to cough in human brain using functional MRI. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):327–32.
- Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016;149(3):639–48.
- Slovarp LJ, Bozarth E. Altering cough reflex sensitivity with aerosolized capsaicin paired with behavioral cough suppression: a proof-of-concept study. *Ann Transl Med.* 2019;7(1):26.

Ho mạn tính ở trẻ em

9

Daejin Song

Giới thiệu

Ho là lý do phổ biến nhất để cha mẹ tìm kiếm lời khuyên y tế cho con mình [1]. Hầu hết ho cấp tính có liên quan đến nhiễm trùng đường hô hấp trên do virus (URTIs). Tuy nhiên, ho có thể rất khó chịu nếu nó kéo dài và / hoặc cản trở các hoạt động hàng ngày, bao gồm cả giấc ngủ của trẻ và cha mẹ. Ngoài ra, ho có thể biểu hiện như một triệu chứng của các bệnh phổi hoặc ngoài phổi nghiêm trọng. Do đó, cần chú ý đến tình trạng ho dai dẳng, và trong một số trường hợp, có thể cần phải điều tra tích cực để tìm nguyên nhân.

Mặc dù sinh lý của hệ hô hấp có thể giống nhau giữa các nhóm tuổi, nhưng cũng có sự khác biệt rõ rệt về cấu trúc đường thở, cơ hô hấp và thành ngực, cơ học phổi và kiểm soát hô hấp giữa trẻ em và người lớn [2, 3]. Vì vậy, không có gì ngạc nhiên khi các phương pháp tiếp cận chẩn đoán và điều trị của người lớn không nên áp dụng cho trẻ em.

Tuy nhiên, việc chẩn đoán và điều trị trẻ bị ho mạn tính thường khó khăn do thiếu dữ liệu chắc chắn và sự lo lắng của cha mẹ. Do đó, để xác định xem có nên bắt đầu kiểm tra bổ sung hay điều trị theo kinh nghiệm cho phù hợp hay không, cần có phương pháp tiếp cận có hệ thống

để tìm ra manh mối cho thấy bệnh tiềm ẩn, có xem xét đến tuổi của bệnh nhân và nguồn lực y tế.

Định nghĩa ho mạn tính ở trẻ em

Không có sự thống nhất về thời gian ho để xác định ho mạn tính ở trẻ em, trong khi ho kéo dài trên 8 tuần thường được sử dụng để xác định ho mạn tính ở người lớn. Tuy nhiên, ho mạn tính ở trẻ em ≤ 14 tuổi thường được định nghĩa là ho kéo dài ≥ 4 tuần dựa trên sự đồng thuận của chuyên gia [4]. Lý do đằng sau quyết định này là hầu hết các URTI cấp tính ở trẻ em đều khỏi trong khung thời gian này [5, 6].

Trong khi đó, hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực Anh (BTS) đề xuất định nghĩa tương tự như người lớn dựa trên quan sát rằng ho cấp tính do URTI có thể kéo dài hơn 3 tuần ở khoảng 10% trẻ em và có thể kéo dài đến vài tháng ở một số trẻ quá mãn cảm thụ thể ho lặp lại sau khi nhiễm virus đường hô hấp [7]. Tuy nhiên, hướng dẫn này vẫn khuyến khích điều trị cá thể hóa cẩn thận, bao gồm cảnh báo rằng việc kiểm tra trước 8 tuần là cần thiết nếu trẻ có bất kỳ dấu hiệu nào của bệnh phổi mạn tính hoặc khi ho trở nên nặng hơn. Thật vậy, 17,6% trẻ em bị ho mạn tính đã mắc bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng (giãn phế quản, chọc hút hoặc xơ nang) trong một nghiên cứu đa trung tâm sử dụng một lộ trình quản lý ho được

D. Song (✉)
Department of Pediatrics, Korea University College
of Medicine, Seoul, Korea
e-mail: djsong506@korea.ac.kr

chuẩn hóa [8]. Do đó, hầu hết các hướng dẫn bao gồm hướng dẫn của American College Chest Physicians (ACCP) định nghĩa ho mạn tính ở trẻ em là ho kéo dài ≥ 4 tuần [9–12]. Mặc dù cách tiếp cận này có thể dẫn đến những kiểm tra không cần thiết, nhưng nó kêu gọi sự chú ý sớm hơn đối với trẻ bị ho kéo dài để ngăn ngừa thiệt hại có thể xảy ra do chẩn đoán và điều trị chậm trễ. Tuy nhiên, các hướng dẫn này cũng khuyến nghị “chờ đợi thận trọng” đối với những bệnh nhi không có bất kỳ triệu chứng và / hoặc dấu hiệu cụ thể gợi ý các bệnh tiềm ẩn.

Vẫn chưa rõ độ tuổi nào nên được sử dụng để phân chia thành trẻ em và người lớn trong việc áp dụng định nghĩa và cách tiếp cận đối với bệnh ho mạn tính. Mặc dù có nhiều khác biệt về nguyên nhân cơ bản, tiên lượng và các test kiểm tra khả thi giữa trẻ em và người lớn, không có hướng dẫn nào cung cấp bằng chứng chắc chắn về điểm cắt tuổi của sự phân tầng đó. Tuy nhiên, sử dụng hướng dẫn của người lớn cho thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên là hợp lý vì nguyên nhân gây ho mạn tính ở nhóm tuổi này khá giống với nguyên nhân ở người lớn. [3, 13, 14].

Nguyên nhân phổ biến của ho mạn tính ở trẻ em

Mặc dù hen, hội chứng ho đường thở trên (UACS) và GERD được biết đến là những tình trạng gây ho chính ở người lớn bị ho mạn tính [15], các nguyên nhân phổ biến ở trẻ em được báo cáo là rất khác nhau, do sự không đồng nhất trong thiết kế nghiên cứu, định nghĩa ho mạn tính, độ tuổi của quần thể nghiên cứu, cơ sở thực hành, hoặc dịch tễ học ho giữa các vùng. Mặc dù có rất ít nghiên cứu tiền cứu dựa trên một quy trình điều trị được chuẩn hóa, các nghiên cứu đa trung tâm gần đây cho thấy rằng các nguyên nhân phổ biến nhất của ho mạn tính ở trẻ em là hen, viêm phế quản do vi khuẩn kéo dài (PBB), UACS và ho không đặc hiệu (tự khỏi hoặc có khả năng ho hậu nhiễm trùng) [8, 16].

Hen

Sự tắc nghẽn luồng không khí thay đổi trong bệnh hen dẫn đến các triệu chứng điển hình như khò khè, khó thở và ho. Hen hiếm khi là nguyên nhân gây ho “đơn độc” ở trẻ em; do đó, việc đánh giá ho mạn tính ở trẻ em nên bao gồm bệnh sử cẩn thận về các dấu hiệu gợi ý khác của hen, và nếu có thể, đo hô hấp ký và đánh giá đáp ứng với thuốc giãn phế quản và test thử thách phế quản [17, 18].

Tuy nhiên, các triệu chứng điển hình của bệnh hen có thể không xuất hiện ban đầu và ho có thể là triệu chứng duy nhất, được gọi là “hen dạng ho (CVA)” [19]. CVA có thể biểu hiện dưới dạng ho mạn tính không đặc hiệu ở trẻ em. Do đó, khả năng mắc bệnh hen nên được xem xét ngay cả khi trẻ bị ho mạn tính không có triệu chứng hen rõ ràng nào khác. Ho liên quan đến hen thường là ho khan, nhưng chỉ ho khan không thể loại trừ bệnh hen vì các bệnh lý khác hay nhiễm trùng có thể cùng tồn tại.

Viêm phế quản do vi khuẩn kéo dài PBB

PBB là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của ho đàm mạn tính, đặc biệt là ở trẻ trước tuổi đến trường [20, 21]. Nó chiếm khoảng 40% trẻ em dưới 18 tuổi bị ho mạn tính trong một nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm [8]. Do đó PBB có thể phổ biến hơn người ta nghĩ trước đây [8, 20]. Mặc dù nhiều hoài nghi về sự tồn tại của PBB đã được đưa ra, nhưng bệnh này hiện đã được chấp nhận rộng rãi và được đưa vào hầu hết các hướng dẫn về ho [22–24]. Tuy nhiên, PBB phần lớn vẫn chưa được phát hiện và thường bị chẩn đoán nhầm là hen.

Mặc dù tiêu chuẩn chẩn đoán ban đầu cho PBB bao gồm cấy dịch rửa phế quản phế nang (BAL) dương tính với mầm bệnh vi khuẩn đường hô hấp, nhưng tiêu chuẩn này đã được thay đổi thành thực dụng (pragmatic) hơn vì việc thực hiện BAL bằng nội soi phế quản cho mọi trẻ bị ho đàm mạn tính là không thực tế. Hiện nay, PBB thường được chẩn đoán bởi ho đàm mạn tính (> 4 tuần) mà không có bất kỳ triệu chứng hay dấu hiệu của một nguyên nhân

thay thế nào khác và đáp ứng với liệu trình 2–4 tuần của kháng sinh thích hợp [10, 25]. X quang phổi thường bình thường hoặc chỉ cho thấy những bất thường nhỏ như dày thành phế quản. Các xét nghiệm chức năng phổi cũng thường bình thường. PPB thường liên quan đến bệnh nhiễm đường thở [25]. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, và *M. catarrhalis* là những mầm bệnh phổ biến nhất được phân lập trong nuôi cấy dịch BAL ở trẻ bị PBB. Thuốc kháng sinh đầu tay được sử dụng rộng rãi nhất là amoxicillin-clavulanate đường uống, có hoạt tính chống lại các chủng sản xuất beta-lactamase dựa trên một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng [26, 27].

Chẩn đoán kịp thời đã được nhấn mạnh do nguy cơ tiềm tàng rằng PBB có thể tiến triển thành bệnh phổi mủ mạn tính hoặc giãn phế quản. Tuy nhiên, mỗi trường hợp cần được đánh giá cẩn thận để loại trừ các nguyên nhân khác gây ho mạn tính vì các tiêu chuẩn chẩn đoán được đề xuất của PBB có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức và kê đơn kháng sinh không cần thiết.

Thời gian điều trị PBB tối ưu vẫn chưa được biết. Hướng dẫn của ACCP và ERS khuyến nghị dùng kháng sinh trong 2 tuần, thêm 2 tuần nữa nếu không hết ho, trong khi hướng dẫn của BTS khuyến nghị đợt đầu từ 4–6 tuần [7, 9, 10]. Nếu tình trạng ho đàm vẫn chưa được cải thiện đáng kể vào thời điểm này, cần xem xét các nguyên nhân khác. Chụp CT ngực là cần thiết trong trường hợp ho đàm mạn tính không đáp ứng với 4 tuần kháng sinh, PBB tái phát (> 3 lần mỗi năm) và các triệu chứng chính khác của giãn phế quản (ví dụ: ho ra máu, viêm phổi dai dẳng hoặc đau ngực) [22].

Ho không đặc hiệu chữa khỏi mà không cần điều trị cụ thể (hoặc ho sau nhiễm trùng)

Ho hậu nhiễm trùng chủ yếu tự giới hạn và thường tự khỏi theo thời gian. Mặc dù mầm bệnh cụ thể gây ra ho hậu nhiễm trùng trong hầu hết các trường hợp vẫn chưa được xác định, nhưng vi rút đường hô hấp (đặc biệt là RSV,

cúm, parainfluenza và adenovirus), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* và *Bordetella pertussis* có thể là những mầm bệnh có khả năng dẫn đến ho mạn tính [28–31]. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của ho hậu nhiễm trùng chưa được hiểu đầy đủ, nhưng sự kích thích kéo dài và quá mức do sự phá vỡ diện rộng tính toàn vẹn của biểu mô và sự tiếp xúc của các đầu tận thần kinh cảm giác trong niêm mạc đường thở được coi là góp phần vào sự phát triển của ho hậu nhiễm trùng [31]. Các thụ thể ho và các mạch (circuits) thần kinh ngoại vi và trung ương cũng liên quan đến ho hậu nhiễm trùng [32, 33].

Vi rút đường hô hấp được cho là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất liên quan đến ho hậu nhiễm trùng và có thể được kiểm soát bằng cách trấn an. Một số lượng đáng kể trẻ em bị ho mạn tính có bằng chứng huyết thanh học về nhiễm trùng ho gà gần đây mặc dù đã được tiêm chủng đầy đủ, nhưng các đặc điểm cổ điển của nhiễm trùng ho gà (các cơn ho kịch phát lặp đi lặp lại, ho khúc khắc thì thở vào và nôn sau ho) có thể không gặp ở nhũ nhi và trẻ lớn hơn [34]. Vì vậy, ho hậu ho gà nên được xem xét ở trẻ ho mạn tính bất kể tình trạng tiêm chủng. *M. pneumoniae* cũng là một nguyên nhân phổ biến của ho hậu nhiễm trùng, và mặc dù *C. pneumoniae* ít phổ biến hơn *M. pneumoniae*, nhưng các triệu chứng có thể nghiêm trọng hơn. Ho hậu nhiễm trùng thường khó phân biệt với PBB và điều này có thể làm phức tạp các quyết định điều trị.

UACS

UACS, trước đây được gọi là hội chứng chảy dịch mũi sau (PND), bao gồm một loạt các rối loạn như viêm mũi dị ứng, viêm mũi không dị ứng, viêm mũi họng và viêm VA (adenoiditis) nếu có kèm theo ho. Chẩn đoán UACS ở trẻ em thường là lâm sàng dựa trên các triệu chứng, khám thực thể và đáp ứng với điều trị bằng thuốc kháng histamine. Tỷ lệ UACS được báo cáo rất khác nhau (3–38%) ở trẻ em bị ho mạn tính tùy thuộc vào các phác đồ chẩn đoán [13, 20, 35]. Nó cũng có vẻ phụ thuộc vào độ tuổi.

Một tỷ lệ thấp được báo cáo khi dân số nghiên cứu tuổi còn trẻ và việc khám tai mũi họng và xét nghiệm dị ứng không được đưa vào xét nghiệm chẩn đoán. Tuy nhiên, liệu PND có phải là nguyên nhân gây ho mạn tính ở trẻ em hay không vẫn còn nhiều tranh cãi và cơ chế sinh lý bệnh vẫn còn đang tranh luận [36, 37].

GERD

Mặc dù vẫn còn tranh cãi về việc liệu GERD có phải là nguyên nhân phổ biến gây ho mạn tính ở trẻ em hay không, nhưng ho mạn tính có thể là biểu hiện của GERD. Cũng có bằng chứng cho thấy vai trò của trào ngược không axit trong việc gây ra ho mạn tính [38–41]. Tuy nhiên, GERD thường không được xác định là nguyên nhân gây ho mạn tính “đơn độc” ở trẻ em (ví dụ không có các triệu chứng GERD đường tiêu hóa) [9]. Vì vậy, chỉ với những trẻ bị ho mạn tính có các triệu chứng GERD đường tiêu hóa, thì nên khám và điều trị GERD theo guidelines GERD nhi khoa.

Ho Tic (Ho do thói quen) và Rối loạn Ho Somatic (Ho do Tâm lý)

Ho tic mô tả một cơn ho khan lặp đi lặp lại “giống như tic”. Nó thường không quá náo động (disruptive) và có các đặc điểm thói quen tương tự như tic âm thanh [42]. Trong khi đó, rối loạn ho somatic có biểu hiện ho như ngỗng kỳ quái (bizarre honking cough). Nó phá vỡ cuộc sống hàng ngày và mang lại một số lợi ích thứ phát cho đứa trẻ. Những cơn ho này trở nên tồi tệ hơn trước sự chứng kiến của người chăm sóc hoặc nhân viên y tế và thường biến mất khi đang ngủ hoặc khi say sưa. Những cơn ho rất to, nhưng bản thân người bệnh thường thờ ơ (la belle indifference). Mặc dù các đặc điểm lâm sàng điển hình thường rõ ràng, nhưng chẩn đoán có thể được thực hiện sau khi đã loại trừ các nguyên nhân có thể khác. Các thử nghiệm

không dùng thuốc của liệu pháp thôi miên hoặc gợi ý hoặc kết hợp trấn an, tư vấn hoặc giới thiệu đến bác sĩ tâm thần được đề xuất trong chứng ho tic và ho somatic ở trẻ em [42, 43].

Các nguyên nhân khác gây ho mạn tính ở trẻ em

Các nguyên nhân khác có thể gây ho mạn tính ở trẻ em được liệt kê trong Bảng 9.1. Vì nguyên nhân gây ho mạn tính ở trẻ em rất đa dạng gồm các bệnh phổi và ngoài phổi, danh sách này chỉ nêu ra một số trường hợp tương đối phổ biến. *Tuổi của trẻ có thể giúp thu hẹp danh sách các nguyên nhân có thể xảy ra. Hen, UACS và GERD, được báo cáo là những nguyên nhân phổ biến nhất gây ho mạn tính ở người lớn và thanh thiếu niên, không phổ biến nhiều ở trẻ em chưa đến tuổi đi học. Thay vào đó, PBB, ho hậu nhiễm trùng và giãn phế quản có thể chiếm hầu hết các nguyên nhân ở nhóm tuổi này [20].* Do đó, trình tự đánh giá được hướng dẫn bởi độ tuổi và các triệu chứng / dấu hiệu kèm theo của từng trẻ.

Tiếp cận lâm sàng (Fig. 9.1)

Ho mạn tính ở trẻ em có thể là biểu hiện của một cơn ho đơn giản, tự giới hạn hoặc một bệnh lý nghiêm trọng có từ trước. Về vấn đề này, ho mạn tính đã được phân loại thành ho đặc hiệu và không đặc hiệu. Ho đặc hiệu đề cập đến tình trạng ho mạn tính gợi ý một căn bệnh tiềm ẩn cụ thể và cần được điều tra thêm để xác định chẩn đoán. Trong khi đó, ho không đặc hiệu là ho mạn tính không xác định được nguyên nhân sau khi đã đánh giá hợp lý. Để phân biệt hai loại ho này, điều quan trọng là phải tìm ra các manh mối gợi ý các bệnh tiềm ẩn thông qua khai thác bệnh sử, khám lâm sàng có trọng điểm và các xét nghiệm có thể dễ dàng thực hiện ở cơ sở ngoại trú (chụp X quang phổi hoặc test chức năng phổi). Tuy nhiên, có thể không dễ dàng phân biệt ho đặc hiệu với ho không đặc hiệu sau khi đánh giá ban đầu. Vì vậy, trẻ bị ho mạn tính

Table 9.1 Các dấu hiệu ho đặc hiệu gợi ý nguyên nhân ở trẻ bị ho mạn tính

Các dấu hiệu ho đặc hiệu	Các nguyên nhân có thể
Khởi phát ở thời kỳ sơ sinh	Dị tật bẩm sinh của đường thở như bệnh nhuyễn khí phế quản hoặc lỗ rò khí-thực quản
Khởi phát sau đợt ngưng thở	Hít phải dị vật còn sót lại
Biến mất trong khi ngủ	Ho Tic (ho do thói quen)
Liên quan đến tập thể dục, khí lạnh	Rối loạn đường thở phản ứng (Reactive airway disease)
Liên quan đến cho ăn/bú	Hít sặc, rò khí-thực quản, GERD
Throat clearing	Hội chứng chảy dịch mũi sau
Ho ban đêm	Rối loạn đường thở phản ứng, viêm mũi xoang
Ho theo mùa	Rối loạn đường thở phản ứng, viêm mũi dị ứng
Khó thở khi gắng sức	Hen, bất kỳ bệnh lý đường thở hoặc nhu mô nghiêm trọng nào, bệnh tim
Đau ngực	Hen, rối loạn nhịp tim, viêm màng phổi
Ho ra máu	Giãn phế quản, lao, bất thường mạch máu, dị vật hít vào vẫn còn
Khó cho ăn	Hít sặc, các bệnh lý thanh quản và khí quản
Bất thường về phát triển thần kinh	Hít sặc
Viêm phổi tái diễn	Suy giảm miễn dịch, bệnh phổi mù
Thuốc	Dùng thuốc ức chế men chuyển
Tiếp xúc với môi trường	Hen (dị nguyên), chất kích ứng (hút thuốc chủ/thụ động, chất ô nhiễm)
Các đặc điểm của ho	
Ho kịch phát	Ho gà và phó ho gà
Ho staccato	Chlamydia
Ho sủa hoặc ho lanh lảnh	Nhuyễn khí quản, ho tic (ho do thói quen)
Ho honking	Ho somatic (ho do tâm lý), ho tic (ho do thói quen)
Ho đàm	Viêm phế quản do vi khuẩn kéo dài, bệnh phổi mãn tính, giãn phế quản, hít sặc
Nghe phổi (khò khè, lép lép)	Hen, loạn sản phế quản phổi, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, hít sặc dị vật, dịch tiết trong đường thở, bệnh lý nhu mô như bệnh phổi kẽ
Dị dạng lồng ngực	Bệnh phổi mạn, bệnh thần kinh cơ
Ngón tay/chân dùi trống	Giãn phế quản, bệnh phổi kẽ, bệnh tim
Bất thường trên XQ ngực hoặc hô hấp ký	Bệnh phổi và/hoặc bệnh tim

không đặc hiệu nên được đánh giá lại cho đến khi hết ho một cách tự nhiên hoặc xác định được nguyên nhân cụ thể.

Khi quản lý trẻ bị ho mạn tính, hầu hết các hướng dẫn đều khuyến nghị một cách tiếp cận có hệ thống tương tự, được chứng minh là cải thiện đáng kể kết cục lâm sàng trong một thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm [4]. Vẫn còn chưa chắc chắn về cách tiếp cận này là liệu phác đồ điều trị có nên phụ thuộc vào thời gian hoặc mức độ nghiêm trọng của ho mạn tính và độ tuổi giới hạn để áp dụng guideline cụ thể cho trẻ em hay không.

Bệnh sử và thăm khám lâm sàng

Nhiều trẻ bị ho cấp tính tái phát mà cha mẹ không dễ dàng phân biệt được với ho mạn tính. Vì vậy, trước hết, cần phải xác nhận liệu ho của bệnh nhi có thực sự là mạn tính hay không. Sau đó, bệnh sử và khám lâm sàng tập trung vào việc xác định các triệu chứng hoặc dấu hiệu gợi ý một nguyên nhân cụ thể nào đó gây ho (các dấu hiệu ho đặc hiệu; Bảng 9.1).

Tuổi và hoàn cảnh khi khởi phát ho có thể giúp xác định nguyên nhân. Khởi phát ở trẻ sơ

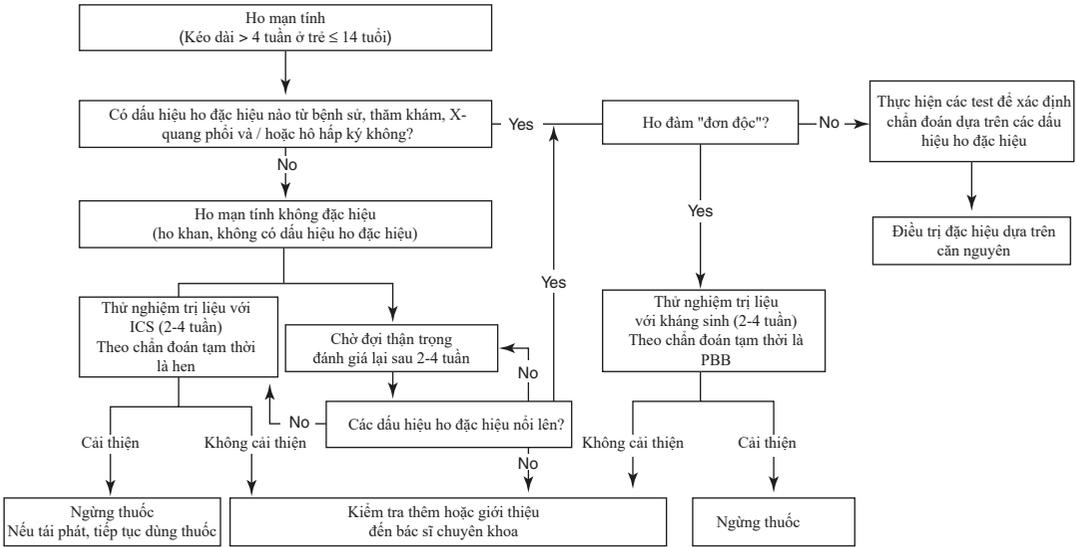


Fig. 9.1 Phương pháp tiếp cận lâm sàng ở trẻ em bị ho mạn tính.. *PBB* protracted bacterial bronchitis

sinh, đặc biệt là trong vài ngày hoặc vài tuần sau khi sinh, có thể liên quan đến các dị dạng bẩm sinh của đường thở như bệnh nhuyễn khí phế quản hoặc lỗ rò khí-thực quản, vì vậy cần tiến hành ngay quy trình chẩn đoán để phát hiện bệnh. Ở trẻ mới biết đi, khởi phát đột ngột hoặc khởi phát sau cơn nghẹt thở khi đang chơi đùa hoặc ăn uống nên nghi ngờ trẻ bị hóc dị vật. Đôi khi, các đặc điểm của ho có thể dễ dàng nhận ra trong bệnh sử lâm sàng, điều này có thể cung cấp manh mối chẩn đoán nguyên nhân. Điều này ít hữu ích hơn về mặt chẩn đoán ở người lớn [44]. Hô kịch phát dữ dội kèm theo nôn mửa hoặc tiếng “khúc khắc” gợi ý ho gà hoặc phó ho gà. Hô kịch phát mạn tính kích phát bởi tập thể dục và / hoặc không khí lạnh thường thấy ở bệnh nhân hen. Hô sủa hoặc ho lạnh lạnh gợi ý các tổn thương của đường thở gần như nhuyễn đường thở hoặc hít phải dị vật. Hô từng cơn staccato ở nhũ nhi gợi ý nhiễm chlamydia, và ho như ngỗng biến mất trong khi ngủ hoặc mài mê làm việc gì đó cho thấy ho tic (ho do thói quen) hoặc ho somatic (ho do tâm lý). Hô có đờm mạn tính gợi ý bệnh mũ như nhiễm trùng, giãn phế quản, xơ nang hoặc suy giảm miễn dịch, trong khi ho khan gợi ý kích thích đường thở, viêm đường thở hoặc không phải nguyên nhân từ đường thở gây ho.

Nên xem xét tiền sử bệnh trước đây bao gồm cả thời kỳ chu sinh và tiền sử gia đình có liên quan đến ho mạn tính. Tiền sử về các yếu tố kích phát ho cũng có thể cung cấp thông tin hữu ích. Cần đánh giá sự tiếp xúc môi trường với các chất gây dị ứng (ví dụ: phấn hoa, vật nuôi, bụi) hoặc các chất kích ứng (ví dụ, hút thuốc chủ động hoặc thụ động, các chất ô nhiễm môi trường) có thể gây ho.

Thuốc cũng nên được xem xét cẩn thận. Bất kỳ loại thuốc hiện tại nào có thể gây ho (ví dụ: ức chế men chuyển (ACE)) và đáp ứng với liệu pháp trước đó đều có thể mang lại manh mối chẩn đoán.

Tất cả trẻ em bị ho mạn tính cần được khám lâm sàng, bao gồm sức khỏe tổng thể, tăng trưởng, phát triển và tình trạng dinh dưỡng. Cũng như bệnh sử, khám lâm sàng nên tập trung vào việc xác định bất kỳ dấu hiệu nào gợi ý nguyên nhân. Nếu có thể, lắng nghe tiếng ho tự phát của bệnh nhi có thể giúp xác định các đặc điểm của ho. Vì các cơ quan khác ngoài phổi có thể là nguồn gốc của ho mạn tính, nên cần phải khám sức khỏe toàn diện, bao gồm khám tai mũi họng cũng như khám ngực.

Các test chẩn đoán ban đầu

Chụp hình ngực

Mặc dù chẩn đoán xác định hiếm khi được thực hiện chỉ dựa trên kết quả X quang, nhưng nên chụp X quang phổi như một phần của kiểm tra ban đầu. Nó có thể cung cấp thông tin quan trọng về tình trạng tổng thể của phổi và sự cần thiết của các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung. Tuy nhiên, chụp X quang phổi bình thường không thể loại trừ khả năng các bệnh phổi tiềm ẩn là nguyên nhân gây ho, bao gồm giãn phế quản, bất thường đường thở và bệnh phổi kẽ. Vì vậy, các xét nghiệm hình ảnh bổ sung như chụp CT ngực có thể cần thiết nếu nghi ngờ một số bệnh phổi nhất định qua bệnh sử và khám lâm sàng.

Test chức năng phổi

Đo hô hấp ký cung cấp một cái nhìn tổng quan quan trọng về thể tích phổi và kích cỡ (caliber) đường thở, vì vậy, nếu có sẵn, nó được khuyến cáo ở trẻ em trên 5–6 tuổi có thể hợp tác. Một kiểu hình tắc nghẽn trong hô hấp ký cho biết các bệnh phổi tắc nghẽn như hen và khí phế thũng, trong khi kiểu hạn chế phản ánh các bệnh phổi hạn chế như bệnh phổi kẽ, xơ phổi và bệnh thần kinh cơ. Khả năng đáp ứng thuốc giãn phế quản hoặc các test thử thách phế quản (trực tiếp hoặc gián tiếp) có thể giúp chẩn đoán hen. Tuy nhiên, một hô hấp ký bình thường không loại trừ hoàn toàn những bệnh lý này.

Phân loại thành ho đặc hiệu và không đặc hiệu

Sau khi chứng ho mạn tính của bệnh nhi đã được phân loại thành ho đặc hiệu và không đặc hiệu với đánh giá ban đầu, ho đặc hiệu cần được kiểm tra thêm để chẩn đoán bệnh cụ thể đã nghi ngờ và sau đó xử trí bằng cách điều trị dựa trên căn nguyên. Trong trường hợp ho không đặc hiệu, trấn an và “chờ đợi cẩn thận” có thể là một lựa chọn hợp lý vì nó thường tự khỏi theo thời gian

mà không cần bất kỳ phương pháp điều trị cụ thể nào. Tuy nhiên, một số bệnh nhi bị ho đặc hiệu hoặc không đặc hiệu có thể cần điều trị theo kinh nghiệm cho mục đích chẩn đoán. Các kỳ vọng và mối quan tâm của cha mẹ nên được xem xét khi xác định có nên bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm hay không.

Các phương pháp điều trị theo kinh nghiệm ở trẻ bị ho mạn tính đơn độc (ho mà không có bất kỳ dấu hiệu ho đặc hiệu nào khác)

Khi các phương pháp điều trị theo kinh nghiệm được thử nghiệm, nên xem xét giả được hoặc “hiệu quả thời gian” (period effects) vì khả năng khỏi tự nhiên của ho theo thời gian là phổ biến [45]. Để tránh kéo dài thời gian điều trị không cần thiết, đánh giá lại bệnh nhi được nhấn mạnh trong 2–4 tuần, đây là thời gian thông thường để đáp ứng với hầu hết các loại thuốc [9].

Ho khan đơn độc mạn tính Do định nghĩa mơ hồ về bệnh hen và thiếu các xét nghiệm sẵn có để xác định chẩn đoán ở trẻ nhỏ, nên không thể dễ dàng loại trừ bệnh hen ở những trẻ nhỏ mà ho là triệu chứng duy nhất. Do đó, khi ho khan và không thể thực hiện các test khách quan, điều trị theo kinh nghiệm bằng corticosteroid dạng hít (ICS) theo chẩn đoán tạm thời là hen có thể được cân nhắc. Tuy nhiên, trước khi bắt đầu điều trị ICS, nên xác định trước khoảng thời gian điều trị theo kinh nghiệm (ví dụ: 2–4 tuần) và các điểm kết thúc. Việc sử dụng ICS liều cao trong tình huống này phải được cân bằng với các tác dụng phụ tiềm ẩn đã biết bao gồm giảm tốc độ tăng trưởng, ức chế tuyến thượng thận và nhiễm trùng phổi. Không nên tiếp tục dùng thuốc điều trị hen trừ khi có thể tự tin với chẩn đoán hen. Ở những trẻ em đáp ứng với ICS, ho tái phát sớm sau khi ngừng sử dụng ICS có thể là một manh mối để chẩn đoán hen.

Ho đàm đơn độc mạn tính Ho đàm mạn tính là một dấu hiệu ho đặc hiệu cần được kiểm tra thêm để tìm ra nguyên nhân. Tuy nhiên, kháng sinh theo kinh nghiệm trong 2–4 tuần có thể

được thử nghiệm trong trường hợp ho đàm đơn độc với chẩn đoán tạm thời là PBB. Mặc dù điều trị bằng amoxicillin-clavulanate thường có hiệu quả, việc lựa chọn kháng sinh phải dựa trên các mô hình nhạy cảm của vùng. Nếu ho đàm mạn tính không đáp ứng với kháng sinh, thì phải kiểm tra thêm (xem các xét nghiệm bổ sung bên dưới) để loại trừ các bệnh phổi mủ khác.

Các phương pháp điều trị theo kinh nghiệm nhắm vào GERD hoặc UACS thường không được khuyến cáo ở trẻ em bị ho đơn độc mạn tính, trừ khi chúng có các triệu chứng hoặc dấu hiệu đặc hiệu cho chẩn đoán. Hai rối loạn này không phải là nguyên nhân phổ biến của ho đơn độc và không có bằng chứng thuyết phục nào chứng minh rằng các phương pháp điều trị theo kinh nghiệm này có hiệu quả ở trẻ bị ho đơn độc mạn tính.

Các test chẩn đoán bổ sung

Các xét nghiệm bổ sung phụ thuộc vào chẩn đoán tạm thời sau khi đánh giá ban đầu và diễn biến lâm sàng của ho với các phương pháp điều trị thử nghiệm.

CT ngực

Chụp CT ngực rất hữu ích để chẩn đoán bệnh nhu mô phổi hoặc đường thở trung tâm. CT độ phân giải cao được coi là phương pháp chẩn đoán tiêu chuẩn cho những thay đổi cấu trúc trong đường thở nhỏ vì nó nhạy hơn các test chức năng phổi. Tuy nhiên, chụp CT ngực chỉ nên được thực hiện một cách chọn lọc đối với những bệnh nhi có các triệu chứng / dấu hiệu đi kèm khác gợi ý đến các bệnh phổi tiềm ẩn và xem xét nguy cơ liên quan đến bức xạ.

Nội soi phế quản

Đôi khi, bản thân ho mạn tính có thể là chỉ định nội soi phế quản ở trẻ em [46]. Tuy nhiên, nội soi phế quản là một xét nghiệm xâm lấn và các bệnh cần phải nội soi phế quản là tương đối

hiếm, nên trước tiên cần thực hiện các xét nghiệm không xâm lấn đối với các bệnh thường gặp. Ở trẻ em bị ho mạn tính, các chỉ định nội soi phế quản là (1) nghi ngờ khối u hoặc bất thường cấu trúc trong đường thở trung tâm, (2) nghi ngờ dị vật do hít còn sót lại, (3) nghi ngờ lao phế quản, (4) các thay đổi khu trú trên X quang phổi, và (5) rửa phế quản phế nang để kiểm tra vi khuẩn.

Xét nghiệm đàm

Ở hầu hết trẻ em bị ho đờm mạn tính, rất khó lấy được đờm cần thiết để kiểm tra, nhưng nếu có thể, nên tiến hành nuôi cấy và PCR virus.

Test dị ứng

Test dị ứng thường không được khuyến khích trong việc đánh giá mọi trẻ bị ho mạn tính. Tuy nhiên, test lấy da hoặc xét nghiệm IgE đặc hiệu trong huyết thanh có thể giúp chẩn đoán hen hoặc viêm mũi dị ứng ở trẻ em có gia đình hoặc tiền sử cá nhân bị dị ứng hoặc có bất kỳ triệu chứng hoặc dấu hiệu nào của các bệnh dị ứng đường hô hấp.

Theo dõi pH thực quản hoặc MIIM (Multichannel Intraluminal Impedance Monitoring)

Ở những trẻ được chọn có các triệu chứng GERD (ví dụ, trào ngược axit, ợ nóng) kèm theo ho mạn tính, có thể tiến hành theo dõi thực quản để xác định xem các đợt ho có liên quan đến các biến cố trào ngược hay không.

FeNO

Đo nồng độ nitric oxide trong khí thở ra (FeNO) là một phương pháp định lượng, không xâm lấn và đơn giản để đo tình trạng viêm đường thở, cung cấp một công cụ bổ sung để chẩn đoán và theo dõi bệnh hen. FeNO đã được chứng minh là phản ánh tốt mức độ viêm đường thở tăng bạch

cầu ái toan và dự đoán khả năng đáp ứng với corticosteroid ở những bệnh nhân có các triệu chứng về hô hấp [47, 48]. Do đó, FeNO có thể đặc biệt hữu ích cho những bệnh nhân nhỏ tuổi và người lớn, những người cảm thấy khó khăn khi thực hiện test thử thách phế quản [49].

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng một mình mức FeNO không trực tiếp chỉ ra chẩn đoán của một bệnh cụ thể. Nhiều yếu tố như chủng tộc, tuổi tác, chiều cao, chế độ ăn uống, tình trạng dị ứng và tiếp xúc với khói thuốc có thể ảnh hưởng đến mức FeNO [50, 51]. Mặc dù ATS khuyến nghị mức FeNO 35 ppb ở trẻ em ≤ 12 tuổi và > 50 ppb ở trẻ em trên 12 tuổi là ngưỡng để xác định sự hiện diện của viêm bạch cầu ái toan có ý nghĩa về mặt lâm sàng, nhưng vẫn có sự khác biệt đáng kể về giá trị ngưỡng tối ưu để xác định bất thường giữa các nghiên cứu [52].

Điều trị ho mạn tính ở trẻ em

Chẩn đoán chính xác và sau đó điều trị nguyên nhân là chìa khóa để điều trị ho mạn tính ở trẻ em. Có rất ít bằng chứng chứng minh lợi ích của các phương pháp điều trị mà không có chẩn đoán rõ ràng. Điều quan trọng nữa là đảm bảo rằng trẻ bị ho mạn tính không tiếp xúc với khói thuốc lá và các chất ô nhiễm khác.

Ho không đặc hiệu có thể được kiểm soát bằng cách trấn an, chờ đợi thận trọng và đánh giá lại. Nếu điều trị theo kinh nghiệm được thử nghiệm, nên đánh giá lại thường xuyên đáp ứng điều trị và chẩn đoán được khuyến cáo với một khung thời gian xác định trước. Các cuộc kiểm tra thêm với của bác sĩ chuyên khoa là cần thiết nếu ho không hết với các thử nghiệm điều trị hoặc các dấu hiệu ho đặc hiệu đã xuất hiện. Ho đặc hiệu nên được quản lý bằng điều trị dựa trên nguyên nhân ngoại trừ dùng kháng sinh theo kinh nghiệm trong trường hợp ho đàm mạn tính đơn độc dưới chẩn đoán tạm thời là PBB. Việc điều trị từng căn nguyên cụ thể nằm ngoài phạm vi của chương này và cần tuân theo các hướng dẫn cụ thể cho từng bệnh.

Tóm tắt

Ho mạn tính ở trẻ em thường được định nghĩa là ho kéo dài trên 4 tuần. Mặc dù các nguyên nhân phổ biến nhất của ho mạn tính ở trẻ em được báo cáo là thay đổi, nhưng hen, PBB, UACS và ho không đặc hiệu được đề xuất là những nguyên nhân phổ biến. Khi quản lý trẻ bị ho mạn tính, hầu hết các hướng dẫn đều khuyến cáo một cách tiếp cận có hệ thống tương tự, nó được chứng minh là cải thiện đáng kể kết cục lâm sàng. Về vấn đề này, ho mạn tính đã được phân loại thành ho đặc hiệu và không đặc hiệu. Để phân biệt hai loại ho này, điều quan trọng là phải tìm ra manh mối gợi ý các bệnh tiềm ẩn thông qua bệnh sử, khám lâm sàng có trọng điểm và các xét nghiệm có thể dễ dàng thực hiện ở bệnh nhi ngoại trú. Các cuộc kiểm tra bổ sung phụ thuộc vào chẩn đoán tạm thời sau khi đánh giá ban đầu và diễn biến lâm sàng của ho. Ho không đặc hiệu có thể được kiểm soát bằng cách trấn an, chờ đợi thận trọng và đánh giá lại, trong khi ho đặc hiệu nên được điều trị dựa trên nguyên nhân. Nếu các phương pháp điều trị theo kinh nghiệm được thử nghiệm do sự lo ngại của cha mẹ và / hoặc mục đích chẩn đoán theo chẩn đoán tạm thời là hen (ho khan đơn độc) hoặc PBB (ho đàm đơn độc), thì nên đánh giá lại trong khung thời gian xác định trước (ví dụ: 2-4 tuần). Nếu tình trạng ho vẫn chưa được cải thiện đáng kể vào thời điểm này, cần xem xét các nguyên nhân khác.

Tài liệu tham khảo

1. Irwin RS. Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):25S–7S.
2. Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough*. 2005;1:7.
3. Kantar A, Seminara M. Why chronic cough in children is different. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;56:51–5.
4. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Weir K, Rubin BK, Irwin RS. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: systematic reviews. *Chest*. 2016;149(1):106–19.
5. Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2002;52(478):401–9.
6. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children presenting to

- primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2003;20(6):696–705.
7. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R, British Thoracic Society Cough Guideline G. BTS guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008;63 Suppl 3:iii1–iii15.
 8. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest.* 2012;142(4):943–50.
 9. Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS, Panel CEC. Managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;
 10. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Biring SS, Dicipinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1)
 11. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS, et al. CICAADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust.* 2010;192(5):265–71.
 12. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, et al. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(6):591–613.
 13. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest.* 2008;134(6):1122–8.
 14. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R Jr, Saturno E, Kobernick A. Associated factors in children with chronic cough. *Chest.* 2009;136(3):811–5.
 15. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(4 Pt 1):413–7.
 16. O'Grady KF, Grimwood K, Torzillo PJ, Rablin S, Lovie-Toon Y, Kaus M, et al. Effectiveness of a chronic cough management algorithm at the transitional stage from acute to chronic cough in children: a multicenter, nested, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(12):889–98.
 17. Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma.* 2001;38(4):299–309.
 18. James DR, Lyttle MD. British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline 141, 2014. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(6):319–22.
 19. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA.* 1982;247(2):206–8.
 20. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest.* 2006;129(5):1132–41.
 21. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax.* 2007;62(1):80–4.
 22. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet.* 2018;392(10150):866–79.
 23. Verhagen LM, de Groot R. Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: A neglected clinical entity. *J Infect.* 2015;71(Suppl 1):S106–11.
 24. Das S, Sockrider M. Protracted bacterial bronchitis (PBB) in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):P11–P2.
 25. Chang AB, Upham JW, Masters IB, Redding GR, Gibson PG, Marchant JM, et al. Protracted bacterial bronchitis: the last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(3):225–42.
 26. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax.* 2012;67(8):689–93.
 27. Marchant JM, Petsky HL, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD004822.
 28. Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, Olin P. Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(3):281–6.
 29. Kamei RK. Chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38(3):593–605.
 30. Wirsing von König CH, Rott H, Bogaerts H, Schmitt HJ. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(7):645–9.
 31. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl):138S–46S.
 32. Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000118.
 33. Omar S, Clarke R, Abdullah H, Brady C, Corry J, Winter H, et al. Respiratory virus infection up-regulates TRPV1, TRPA1 and ASIC3 receptors on airway cells. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171681.
 34. Harnden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ.* 2006;333(7560):174–7.
 35. Usta Guc B, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J.* 2014;8(3):330–7.
 36. Kemp A. Does post-nasal drip cause cough in childhood? *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(1):31–5.
 37. O'Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology.* 2006;44(4):270–3.

38. Borrelli O, Marabotto C, Mancini V, Aloï M, Macri F, Falconieri P, et al. Role of gastroesophageal reflux in children with unexplained chronic cough. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(3):287–92.
39. Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farre R, Malfrout A, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(3):286–94.
40. Ghezzi M, Guida E, Ullmann N, Sacco O, Mattioli G, Jasonni V, et al. Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(3):295–302.
41. Rosen R, Amirault J, Johnston N, Haver K, Khatwa U, Rubinstein E, et al. The utility of endoscopy and multichannel intraluminal impedance testing in children with cough and wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(11):1090–6.
42. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, Feinstein A, Chang AB, Newcombe PA, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2015;148(1):24–31.
43. Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Barrionuevo P, Vertigan AE, Newcombe PA, et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest.* 2014;146(2):355–72.
44. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996;156(9):997–1003.
45. Chang AB. Therapy for cough: where does it fall short? *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(4):503–13.
46. Snijders D, Cattarozzi A, Panizzolo C, Zanardo V, Guariso G, Calabrese F, et al. Investigation of children with chronic nonspecific cough: any clinical benefit of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage? *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(4):462–7.
47. Song WJ, Kwon JW, Kim EJ, Lee SM, Kim SH, Lee SY, et al. Clinical application of exhaled nitric oxide measurements in a Korean population. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(1):3–13.
48. Lamon T, Didier A, Brouquieres D, Escamilla R, Dupuis M, Guibert N, et al. Exhaled nitric oxide in chronic cough: a good tool in a multi-step approach. *Respir Med Res.* 2019;76:4–9.
49. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):701–9.
50. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1130–6.
51. Blake TL, Chang AB, Chatfield MD, Petsky HL, Rodwell LT, Brown MG, et al. Does ethnicity influence fractional exhaled nitric oxide in healthy individuals?: A systematic review. *Chest.* 2017;152(1):40–50.
52. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602–15.

Sung-Yoon Kang, Woo-Jung Song,
Yoon-Seok Chang, and Sang Heon Cho

Giới thiệu

Ho là một cơ chế sinh lý quan trọng để bảo vệ đường hô hấp dưới chống lại sự hít sặc [1]. Tuy nhiên, ho có thể trở nên quá mức cảm khi có các tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến con đường điều hòa ho. Nhiễm vi rút là nguyên nhân ngoại sinh phổ biến để kích thích phản xạ ho và ho do vi rút có thể hết trong vài tuần. Tuy nhiên, ho có thể kéo dài nhiều tháng hoặc nhiều năm ở một số người và ho kéo dài hơn 8 tuần được xác định là ho mạn tính ở người lớn [2–4].

S.-Y. Kang (✉)

Department of Internal Medicine, Gachon University
Gil Medical Center, Incheon, Korea
e-mail: ebio@gachon.ac.kr

W.-J. Song

Department of Allergy and Clinical Immunology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of
Medicine, Seoul, Korea
e-mail: swj0126@amc.seoul.kr

Y.-S. Chang

Division of Allergy and Clinical Immunology,
Department of Internal Medicine, Seoul National
University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Department of Internal Medicine, Seoul National
University College of Medicine, Seoul, Korea
e-mail: addchang@snu.ac.kr

S.H. Cho

Department of Internal Medicine, Seoul National
University College of Medicine, Seoul, Korea
e-mail: shcho@snu.ac.kr

Ho mạn tính là một tình trạng phổ biến có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống (QoL) [5]. Một phát hiện quan trọng từ các nghiên cứu dịch tễ học là ho mạn tính phổ biến hơn ở người lớn tuổi (≥ 65 tuổi) so với thanh thiếu niên hoặc thanh niên [6]. Lý do cho mô hình phổ biến liên quan đến tuổi này vẫn chưa được biết, mặc dù vai trò của các bệnh đồng mắc đã được công nhận [6]. Người lớn tuổi dễ bị tác dụng phụ của thuốc và có thể mắc các bệnh ở hệ thần kinh trung ương làm suy giảm phản xạ ho bảo vệ. Do đó, việc kiểm soát ho mạn tính sẽ khó khăn hơn ở người lớn tuổi. Với xu hướng già hóa dân số toàn cầu nhanh chóng, ho mạn tính có khả năng trở thành một vấn đề y tế quan trọng hơn. Trong chương này, chúng tôi xem xét một số vấn đề về ho mạn tính ở người lớn tuổi, với mục đích giải quyết các chủ đề sau: (a) dịch tễ học, (b) đặc điểm lâm sàng, và (c) cân nhắc điều trị bao gồm các vấn đề an toàn thuốc.

Dịch tễ

Ho mạn tính là một tình trạng phổ biến ảnh hưởng đến khoảng 10% dân số người lớn nói chung [7], nhưng tỷ lệ này cao hơn ở người lớn tuổi (Hình 10.1) [8–13]. Trong Điều tra Y tế và Dinh dưỡng Quốc gia Hàn Quốc (KNHANES) 2010–2012, tỷ lệ phổ biến chung của ho mạn tính được ước tính là 2,6%, nhưng là 5,5% ở người lớn tuổi [8].

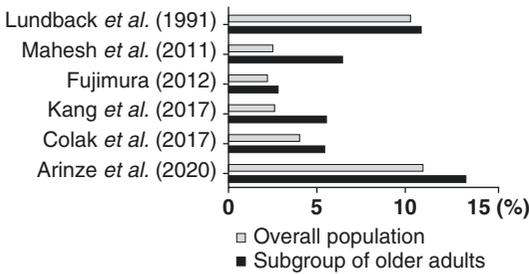


Fig. 10.1 Tỷ lệ lưu hành ho mãn tính được báo cáo ở người lớn tuổi [8–13]. Tỷ lệ lưu hành ho mãn tính, từ các nghiên cứu dựa trên dân số, cao hơn ở phân nhóm người lớn tuổi, so với toàn bộ dân số. Sáu nghiên cứu báo cáo tỷ lệ lưu hành ho mãn tính ở người cao tuổi dao động từ 2,8% đến 13,3%

Ngoài ra, tác động của ho mãn tính lên QoL lớn hơn ở nhóm tuổi, đặc biệt là phụ nữ cao tuổi [14]. Trong một cuộc khảo sát dựa trên Internet với 10.505 đối tượng ở Nhật Bản, tỷ lệ mắc bệnh ho mãn tính nói chung là 2,2%, nhưng tăng lên theo tuổi, cao nhất ở người lớn tuổi với 2,8% [9]. Một cuộc khảo sát qua đường bưu điện về các triệu chứng hô hấp ở 6.610 người lớn sống ở miền bắc Thụy Điển báo cáo rằng 11% người lớn từ 65–66 tuổi bị ho lâu ngày [10]. Nghiên cứu Rotterdam báo cáo tỷ lệ lưu hành (prevalence) và tỷ lệ mắc bệnh (incidence) ho mãn tính với thời gian theo dõi 6 năm [11]; trong số 9.824 người lớn tham gia (≥ 45 tuổi), tỷ lệ lưu hành và tỷ lệ mắc bệnh ho mãn tính là 10,9% và 11,6 trên 1000 người-năm. Đáng lưu ý, sự lưu hành ho mãn tính tăng theo tuổi và đạt đỉnh vào thập kỷ thứ tám với 13,8%, nhưng tỷ lệ mắc ho mãn tính giảm theo tuổi [11]. Những phát hiện này cho thấy mối quan hệ giữa lão hóa và ho mãn tính có thể không tuyến tính, có thể là do sự xuất hiện của các rối loạn liên quan đến tuổi tác trong hệ thần kinh trung ương.

Các đặc điểm lâm sàng

Bằng chứng là đáng sợ, nhưng người ta cho rằng bản thân quá trình lão hóa tự nhiên không có khả năng gây suy giảm phản xạ ho [15]; một số bệnh ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương như sa sút trí tuệ, bệnh Parkinson hoặc đột quỵ có thể làm giảm chức năng bảo vệ của phản xạ ho và làm tăng nguy cơ viêm phổi hít [16, 17].

Ngược lại, các bệnh hô hấp và không hô hấp kích thích các đầu dây thần kinh cảm giác phế vị trong đường thở có thể thường gặp hơn và đa dạng hơn ở người lớn tuổi, và do đó những phức tạp này có thể làm cho bệnh cảnh lâm sàng phức tạp hơn.

Trong tài liệu, hai nghiên cứu đã so sánh căn nguyên của ho mạn tính giữa bệnh nhân trẻ tuổi và người lớn tuổi đến khám tại các phòng khám chuyên khoa. Nghiên cứu của Smyrnios et al. là nghiên cứu đầu tiên khám phá nguyên nhân và đáp ứng điều trị ở người lớn tuổi bị ho mạn tính [18]. Họ nhận thấy các đặc điểm chung giữa các nhóm tuổi; bộ ba bệnh (bệnh đường hô hấp trên, hen và GERD) chiếm 85% nguyên nhân gây ho mạn tính ở người lớn tuổi và 100% ở những người hiện không hút thuốc, sử dụng thuốc ức chế men chuyển (ACEi), và X-quang ngực bất thường [18]. Trong một nghiên cứu trên 287 bệnh nhân Trung Quốc, bệnh hen và hội chứng ho đường thở trên là nguyên nhân phổ biến ở cả nhóm người cao tuổi và không cao tuổi, nhưng ho do ACEi và GERD phổ biến hơn ở người lớn tuổi hơn so với người trẻ tuổi [19].

Trong các nghiên cứu dựa trên dân số, nhiều tình trạng lâm sàng khác nhau có liên quan đến ho mạn tính ở người lớn tuổi, mặc dù các mối quan hệ nhân quả vẫn chưa được xác định. Trong nghiên cứu KLSHA (Korean Longitudinal Study of Health and Aging) của Hàn Quốc, một nghiên cứu thuần tập dân số lớn tuổi ở cộng đồng, tình trạng hút thuốc, hen, viêm mũi dị ứng, táo bón và đái tháo đường không kiểm soát ($HbA1c \geq 8\%$) có liên quan tích cực với ho mạn tính ở người lớn tuổi [20]. Mối liên quan giữa bệnh đái tháo đường và ho mạn tính cũng được quan sát thấy tương tự ở những người tham gia nghiên cứu KNHANES 2010–2012 [8]. Nghiên cứu Dân số chung Copenhagen cho thấy béo bụng, hen, hạn chế luồng khí, giãn phế quản và GERD có liên quan đến ho mạn tính ở người lớn tuổi trung niên trở lên [12]. Trong nghiên cứu thuần tập tiến cứu Rotterdam, việc hút thuốc hiện tại, GERD, hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là các yếu tố nguy cơ độc lập của ho mạn tính, với tỷ lệ cao ở những người từ 60 tuổi trở lên [11].

Mặc dù tỷ lệ hiện mắc thấp hoặc chưa được xác định, nhưng có nhiều tình trạng lâm sàng có khả năng liên quan đến ho mạn tính ở người lớn tuổi. Các bệnh về tim, chẳng hạn như suy tim trái, viêm nội tâm mạc hoặc rối loạn nhịp tim, được báo cáo là những nguyên nhân tiềm ẩn của ho [21–23]. Trong nghiên cứu của Smyrnios và cộng sự, các bệnh sau đây được báo cáo là căn nguyên của ho mạn tính ở người lớn tuổi, bao gồm giãn phế quản, viêm phế quản mạn tính, túi thừa Zenker kèm hít sặc, sử dụng ACEi, suy thất trái và ung thư biểu mô phế quản [18]. ACEi là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của ho mạn tính; tuy nhiên, các báo cáo trường hợp nhỏ mô tả rằng các loại thuốc khác, chẳng hạn như thuốc chẹn kênh calci, sitagliptin, topiramate, methotrexate hoặc mycophenolate mofetil, cũng có thể gây ho [24] (Bảng 10.1).

Cần nhắc điều trị

Điều trị ho mạn tính tuân theo các nguyên tắc chung cho tất cả người lớn, nhưng cần cần nhắc nhiều hơn về an toàn ở bệnh nhân lớn tuổi. Các loại thuốc thường được kê đơn, chẳng hạn như thuốc đối kháng thụ thể H1 histamine (H1RA), corticosteroid hoặc thuốc kháng axit, có thể có nguy cơ cao xảy ra phản ứng có hại ở bệnh nhân lớn tuổi, vì họ dễ bị rối loạn chức năng nhận thức, chấn thương do ngã hoặc viêm phổi. Do đó, những bệnh nhân này nên được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích của mỗi loại thuốc trước khi bắt đầu điều trị. H1RAs là một trong những loại thuốc được kê đơn nhiều nhất để quản lý bệnh nhân người lớn bị ho mạn tính ở một số vùng. Chúng chủ yếu được chỉ định cho những bệnh nhân có các triệu chứng hoặc dấu hiệu về mũi; nhưng H1RA thế hệ thứ nhất cũng được xem xét cho những người không có triệu chứng như vậy, một phần là do tác dụng trung ương và tác dụng chống ho có thể có của chúng [4]. Tuy nhiên, điều quan trọng là người lớn tuổi dễ bị các tác dụng phụ không mong muốn của H1RA thế hệ thứ nhất, chẳng hạn như rối loạn chức năng nhận thức, rối loạn hành vi, rối loạn bài tiết, hoặc thậm chí chấn thương và gãy xương do té ngã [25, 26]. H1RA thế hệ thứ hai thường dễ dung nạp hơn, nhưng không có bằng

chứng chất lượng để xác nhận hoặc bác bỏ lợi ích của chúng ở bệnh nhân ho mạn tính (vui lòng xem Chương 4 để biết thêm chi tiết).

Thuốc corticosteroid dạng hít (ICS) và corticosteroid dạng uống (OCS) được sử dụng để kiểm soát bệnh hen dạng ho và viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan (vui lòng xem Chương 5 để biết thêm chi tiết). ICS thường được coi là an toàn ở người lớn, nhưng có thể làm tăng nguy cơ biến chứng do steroid gây ra ở người lớn tuổi, chẳng hạn như loãng xương, gãy xương, đục thủy tinh thể, suy tuyến thượng thận, tăng đường huyết, nhiễm trùng hoặc viêm phổi [27]. Biến chứng tại chỗ như nhiễm nấm *Candida* miệng cũng thường xuyên xảy ra [28]. Fluticasone dạng hít có liên quan đến nguy cơ viêm phổi ở bệnh nhân COPD [29]. Trong các nghiên cứu dựa trên dân số, có mối liên quan đáng kể giữa việc sử dụng ICS và bệnh lao hoặc các bệnh phổi không do lao [30, 31]. Tuy nhiên, không biết liệu những phát hiện này có thể ngoại suy cho những bệnh nhân bị ho mạn tính hay không.

OCS cũng thường được xem xét để thử nghiệm chẩn đoán hoặc giảm triệu chứng nhanh chóng ở bệnh nhân ho mạn tính [32]. Tuy nhiên, việc sử dụng OCS lặp lại hoặc lâu dài có thể làm tăng nguy cơ mắc các biến chứng toàn thân khác nhau, ngay cả khi dùng liều thấp [33]. Nghiên cứu dựa trên dân số ở Hoa Kỳ cho thấy việc sử dụng OCS trong thời gian ngắn (ngay cả với liều tương đương prednisolon dưới 20 mg / ngày) có liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng huyết, huyết khối tĩnh mạch hoặc gãy xương [34]. Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu về bệnh nhân hen đã ghi nhận những tác động có hại của điều trị OCS ngắn hạn, bao gồm loãng xương, tăng huyết áp, béo phì, đái tháo đường, đục thủy tinh thể hoặc gãy xương [35]. Những phát hiện này chỉ ra rằng OCS nên được sử dụng cẩn thận ở người lớn tuổi bị ho mạn tính.

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) được xem xét ở những bệnh nhân ho có triệu chứng hoặc dấu hiệu của trào ngược axit (vui lòng xem Chương 6 để biết thêm chi tiết) [4, 32, 36]. Tuy nhiên, việc sử dụng PPI đã gia tăng đáng kể trong những năm qua, và có những lo ngại toàn cầu về việc lạm dụng chúng quá mức [37]. Theo NNHS (National Nursing Home

Survey) năm 2004 của Hoa Kỳ, khoảng 27% trong số 355.600 người cao tuổi tại viện dưỡng lão được điều trị bằng PPI ít nhất một đợt, và 48,6% việc sử dụng không dựa trên bằng chứng [38]. Đáng chú ý là ho mạn tính có liên quan đáng kể đến việc sử dụng PPI không dựa trên bằng chứng (odds ratio hiệu chỉnh OR: 2,10, khoảng tin cậy 95% [95% CI]: 1,12–3,96) [38]. Ngoài ra, mặc dù nguy cơ thấp, việc sử dụng PPI có liên quan tích cực đến các biến chứng, chẳng hạn như gãy xương liên quan đến loãng xương, thiếu sắt, thiếu vitamin B12, hạ magie máu, nhiễm khuẩn *Clostridium difficile*, sa sút trí tuệ hoặc viêm phổi cộng đồng, là những tình trạng người cao tuổi dễ mắc phải [39]. [39].

Ho mạn tính kháng trị (hoặc ho không rõ nguyên nhân) thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi và thuốc chống ho được chỉ định để kiểm soát ho (vui lòng xem Chương 7 để biết thêm chi tiết). Codein, một tiền chất của morphin, là một trong những thuốc chống ho nổi tiếng nhất, có lẽ tác dụng lên trung tâm ho ở hành tủy [40]. Không có nghiên cứu RCT thích hợp để xác nhận hiệu quả của codeine ở bệnh nhân ho mạn tính kháng trị, nhưng kinh nghiệm lâm sàng cho thấy rằng nó có thể có hiệu quả ở khoảng một nửa số bệnh nhân bị ho mạn tính kháng trị [41]. Các tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn và táo bón, cũng có thể xảy ra ở khoảng một nửa số bệnh nhân; nhưng có một mối quan tâm về sự phụ thuộc vào codeine. Nguy cơ phụ thuộc vào codeine có thể cao hơn ở những đối tượng dễ bị lệ thuộc [42]. Một vấn đề khác với codeine là sự chuyển hóa của nó phụ thuộc vào cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) trong gan [43]. Do đó, hiệu quả và độ an toàn của codeine phụ thuộc vào tính đa hình di truyền CYP2D6 và có thể không dự đoán được trong thực hành lâm sàng thông thường.

Morphine không bị ảnh hưởng bởi tính biến thiên giữa các cá thể trong chuyển hóa CYP2D6, và do đó tác dụng sinh học của morphine dễ dự đoán hơn tác dụng của codeine [41]. Morphine mạnh gấp 10 lần so với codeine và điều trị morphin giải phóng chậm liều thấp (5 mg x 2 lần / ngày) hiệu quả

hơn đáng kể so với điều trị bằng giả dược trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống cụ thể do ho và giảm mức độ ho nặng ở những bệnh nhân bị ho mạn tính kháng trị [44]. Theo kinh nghiệm lâm sàng, tỷ lệ người đáp ứng với codein hoặc morphin được cho là khoảng 40–50% trong số những bệnh nhân bị ho kháng trị, và những người đáp ứng có khả năng đáp ứng nhanh (trong vòng một tuần) và thậm chí tốt với liều thấp hơn. Trong thử nghiệm lâm sàng của Morice và cộng sự, liệu pháp morphin phóng thích chậm có liên quan đến táo bón và buồn nôn, nhưng không có biến cố nghiêm trọng nào [44]. Tuy nhiên, có những lo ngại và lo lắng về tính an toàn của morphin, bao gồm ức chế hô hấp, buồn ngủ và nghiện. Do đó, việc sử dụng morphin bị giới hạn ở những bệnh nhân bị ho không thể kiểm soát được.

Gabapentin hoặc pregabalin có thể làm giảm ho và cải thiện chất lượng cuộc sống cụ thể do ho ở những bệnh nhân bị ho mạn tính kháng trị [45, 46]. Tuy nhiên, các tác dụng phụ là phổ biến và đôi khi không thể dung nạp được, chẳng hạn như mệt mỏi, chóng mặt, an thần hoặc thay đổi nhận thức, chúng có thể làm tăng nguy cơ chấn thương do ngã ở những bệnh nhân lớn tuổi.

Thuốc chống ho thông thường, chẳng hạn như codeine / morphine, gabapentin, hoặc pregabalin, chủ yếu được phát triển hoặc sử dụng cho các tình trạng đau và bệnh thần kinh. Do đó, như đã thảo luận ở trên, chúng có những hạn chế về hiệu quả và độ an toàn. Có những thành công gần đây về mặt lâm sàng với các thuốc chống ho mới, chẳng hạn như thuốc đối kháng P2X3 [47] (xem thêm ở Chương 7). Một loại thuốc hạng nhất, gefapixant, gần đây đã hoàn thành thử nghiệm giai đoạn 3, dự kiến sẽ có mặt trên thị trường trong tương lai gần. Gefapixant thường được dung nạp tốt, nhưng có thể gây rối loạn vị giác ở liều cao, điều này có thể liên quan đến việc ức chế kênh P2X2 / 3 ở các nụ vị giác (taste buds) [48]. Điều thú vị là, gefapixant dường như có tác dụng tối thiểu đối với phản ứng ho do hít phải axit citric hoặc capsaicin [49], cho thấy rằng nó có thể duy trì phản ứng ho quan trọng khi hít phải chất kích ứng, mặc dù các quan sát lâm sàng đã được đảm bảo để xác nhận sự an toàn (Bảng 10.2).

Table 10.1 Các tình trạng lâm sàng liên quan đến ho mạn tính ở người lớn tuổi^a

Những bệnh phổ biến	Những bệnh khác
<ul style="list-style-type: none"> • Bệnh đường thở trên [18–20] • Ho ở bệnh nhân hen [18–20] <ul style="list-style-type: none"> – Hen dạng ho – Viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan • GERD [18, 19] 	<ul style="list-style-type: none"> • Viêm phế quản mạn [18] • COPD[11] • Giãn phế quản [12, 18] • Ung thư biểu mô phế quản [18] • Táo bón [20] • Đái tháo đường[8, 20] • Béo phì [12] • Túi thừa Zenker [18] • Suy tim [18] • Viêm nội tâm mạc [22] • Loạn nhịp tim[21] • ACEi [18, 19] • Thuốc chẹn Canxi [24] • Sitagliptin [24] • Topiramate[24] • Methotrexate[24] • Mycophenolate mofetil [24]

^aMối quan hệ nhân quả với ho có thể không rõ ràng

Table 10.2 Các loại thuốc điều trị thông thường và các phản ứng phụ có thể xảy ra ở người lớn tuổi bị ho mạn tính

Thuốc	Các chỉ định	Tác dụng phụ
Kháng thụ thể histamine H1 (đặc biệt là thế hệ đầu tiên)	<ul style="list-style-type: none"> • Ho liên quan đến bệnh đường thở trên (hay UACS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suy giảm nhận thức [25] • Rối loạn hành vi [25] • Rối loạn tiểu tiện [25] • Chấn thương hoặc gãy xương do ngã [26]
Corticosteroids dạng hít	<ul style="list-style-type: none"> • Ho ở bệnh nhân hen <ul style="list-style-type: none"> – Hen dạng ho – Viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan 	<ul style="list-style-type: none"> • Nấm candida miệng [28] • Viêm phổi [27, 29]^a • Osteopenia [27] • Gãy xương [27] • Đục thủy tinh thể [27] • Suy thượng thận [27] • Nhiễm khuẩn mycobacteria (lao hoặc không lao)[30, 31]

Table 10.2 (tiếp theo)

Thuốc	Các chỉ định	Tác dụng phụ
Corticosteroids đường uống	<ul style="list-style-type: none"> • Ho ở bệnh nhân hen <ul style="list-style-type: none"> – Hen dạng ho – Viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan 	<ul style="list-style-type: none"> • Nhiễm trùng huyết [34] • Đục thủy tinh thể [35] • Các bệnh về da gồm bầm và vân tím [33] • Huyết khối tĩnh mạch [34] • Gãy xương [34, 35] • Loãng xương [35] • Tăng huyết áp [35] • Đái tháo đường[35] • Béo phì [35]
Thuốc PPI	<ul style="list-style-type: none"> • Ho do trào ngược axit 	<ul style="list-style-type: none"> • Gãy xương liên quan đến loãng xương [39] • Thiếu sắt [39] • Thiếu Vitamin B12 [39] • Hạ Magie[39] • Nhiễm <i>Clostridium difficile</i> [39] • Sa sút trí tuệ [39] • Viêm phổi [39]
Opioids (codeine hoặc morphine)	<ul style="list-style-type: none"> • Ho mạn tính kháng trị hoặc không giải thích được 	<ul style="list-style-type: none"> • Buồn nôn [44] • Ngủ gà [44] • Táo bón [44]
Gabapentin hoặc pregabalin	<ul style="list-style-type: none"> • Ho mạn tính kháng trị hoặc không giải thích được 	<ul style="list-style-type: none"> • Chóng mặt [45, 46] • Ngái ngủ hoặc an thần [45, 46] • Mệt mỏi [45, 46] • Ngủ gà [45] • Buồn nôn [45] • Khó chịu ở dạ dày [45]

^aNguy cơ có thể có của viêm phổi ở bệnh nhân COPD (không được chứng minh ở bệnh nhân ho không mắc COPD)

Tóm tắt

Ho mạn tính ở người lớn tuổi là một vấn đề mới nổi với tỷ lệ lưu hành cao. Việc xem xét lâm sàng đối với những bệnh nhân này là phức tạp và khó khăn hơn vì họ có nhiều bệnh đi kèm hơn. Họ dễ bị phản ứng bất lợi với các loại thuốc thường được kê đơn như H1RA,

corticosteroid, PPI hoặc thuốc chống ho. Do đó, những bệnh nhân này nên được thông báo về những nguy cơ và lợi ích tiềm ẩn của mỗi loại thuốc điều trị, trước khi bắt đầu điều trị. Một cách tiếp cận toàn diện là cần thiết để cải thiện kết cục lâm sàng và hiểu được sự không đồng nhất trên lâm sàng của các vấn đề ho mạn tính ở người lớn tuổi.

References

- Brooks SM. Perspective on the human cough reflex. *Cough*. 2011;7:10.
- Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, O'Connell F, Geppetti P, Gronke L, De Jongste J, Belvisi M, Dicipinigitis P, Fischer A, McGarvey L, Fokkens WJ, Kastelik J. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24:481–92.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, Adams TM, Azoulay E, Barker AF, Birring SS, Blackhall F, Bolser DC. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153:196–209.
- Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Kim SH, Kim ST, Kim SH, Kim JK, Kim JH, Kim HJ, Kim HB, Park KH, Yoon JK, Lee BJ, Lee SE, Lee YM, Lee YJ, Lim KH, Jeon YH, Jo EJ, Jee YK, Jin HJ, Choi SH, Hur GY, Cho SH, Kim SH, Lim DH. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10:591–613.
- French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*. 1998;158:1657–61.
- Won HK, Yoon SJ, Song WJ. The double-sidedness of cough in the elderly. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;257:65–9.
- Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45:1479–81.
- Kang MG, Song WJ, Kim HJ, Won HK, Sohn KH, Kang SY, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Park HW, Chang YS, Lee BJ, Morice AH, Cho SH. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *Medicine*. 2017;96
- Fujimura M. Frequency of persistent cough and trends in seeking medical care and treatment-results of an internet survey. *Allergol Int*. 2012;61:573–81.
- Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, Stjernberg N. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J*. 1991;4:257–66.
- Arinze JT, de Roos EW, Karimi L, Verhamme KMC, Stricker BH, Brusselle GG. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam Study. *Eur J Open Res*. 2020;6
- Colak Y, Nordestgaard BG, Laursen LC, Afzal S, Lange P, Dahl M. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. *Chest*. 2017;152:563–73.
- Mahesh PA, Jayaraj BS, Prabhakar AK, Chaya SK, Vijayasimha R. Prevalence of chronic cough, chronic phlegm & associated factors in Mysore, Karnataka, India. *Indian J Med Res*. 2011;134:91–100.
- Won HK, Lee JH, An J, Sohn KH, Kang MG, Kang SY, Morice AH, Cho SH, Song WJ. Impact of chronic cough on health-related quality of life in Korean adult general populations: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2016. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020; Epub.
- Katsumata U, Sekizawa K, Ebihara T, Sasaki H. Aging effects on cough reflex. *Chest*. 1995;107:290–1.
- Addington WR, Stephens RE, Widdicombe JG, Rekab K. Effect of stroke location on the laryngeal cough reflex and pneumonia risk. *Cough*. 2005;1:4.
- Nakazawa H, Sekizawa K, Ujiie Y, Sasaki H, Takishima T. Risk of aspiration pneumonia in the elderly. *Chest*. 1993;103:1636–7.
- Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ, French CL. From a prospective study of chronic cough – diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med*. 1998;158:1222–8.
- Wei WL, Yu L, Lu HJ, Wang L, Shi CQ, Ma W, Huang Y, Qiu ZM. Comparison of cause distribution between elderly and non-elderly patients with chronic cough. *Respiration*. 2009;77:259–64.
- Song WJ, Morice AH, Kim MH, Lee SE, Jo EJ, Lee SM, Han JW, Kim TH, Kim SH, Jang HC, Kim KW, Cho SH, Min KU, Chang YS. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. *PLoS One*. 2013;8
- Brandon N. Premature atrial contraction as an etiology for cough. *Chest*. 2008;133:828.
- Martin L, Gustafsson C. Chronic cough associated with subacute bacterial-endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:662–4.
- Niimi A, Kihara Y, Sumita Y, Okano Y, Tambara K, Fujita M. Cough reflex by ventricular premature contractions. *Int Heart J*. 2005;46:923–6.
- Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-induced cough. *Physiol Res*. 2020;69:S81–92.
- Agostini JV, Leo-Summers LS, Inouye SK. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Arch Intern Med*. 2001;161:2091–7.
- Cho H, Myung J, Suh HS, Kang HY. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:2163–70.

27. Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, Spatafora M, Scichilone N. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31:787–96.
28. Kennedy WA, Laurier C, Gautrin D, Ghezzi H, Pare M, Malo JL, Contandriopoulos AP. Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:696–701.
29. Tashkin DP, Miravittles M, Celli BR, Metzendorf N, Mueller A, Halpin DMG, Anzueto A. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT(R) trial. *Respir Res*. 2018;19:196.
30. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, Jamieson FB, Marras TK. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J*. 2017;50
31. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013;68:1105–12.
32. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Diczpinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55
33. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52
34. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *Br Med J*. 2017;357
35. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:110.
36. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, Lim K, McGarvey L, Smith J, Irwin RS, Panel CEC. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150:1341–60.
37. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336:2–3.
38. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Res Soc Adm Pharm*. 2017;13:358–63.
39. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Dubey NK, Ningrum DNA, Shabbir SA, Li YC. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:1395–405.
40. Diczpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, Page CP. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66:468–512.
41. Song WJ, Chung KF. Pharmacotherapeutic options for chronic refractory cough. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:1345–58.
42. Sproule BA, Busto UE, Somer G, Romach MK, Sellers EM. Characteristics of dependent and nondependent regular users of codeine. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:367–72.
43. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC, Clinical Pharmacogenetics Implementation C. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:376–82.
44. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:312–5.
45. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583–9.
46. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149:639–48.
47. Smith JA, Kitt MM, Morice AH, Birring SS, McGarvey LP, Sher MR, Li YP, Wu WC, Xu ZJ, Muccino DR, Ford AP, Protocol I. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:775–85.
48. Muccino D, Green S. Update on the clinical development of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;56:75–8.
49. Morice AH, Kitt MM, Ford AP, Tershakovec AM, Wu WC, Brindle K, Thompson R, Thackray-Nocera S, Wright C. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2019;54