

## Idiopatyczny przewlekły kaszel – przesłanki dotyczące leczenia gabapentyną

### Idiopathic chronic cough – successful of therapy with gabapentin

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Farmakodynamiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### KEY WORDS

chronic cough, treatment, gabapentin

#### SUMMARY

Chronic idiopathic cough is defined by cough in the absence of an identifiable cause. Cough is an important clinical problem, which is often connected with difficulties during differential diagnosis and treatment. The chronic cough has negative effects on HRQOL of patients in many aspects including physical, psychological and social domain. The management of patients with chronic cough is challenging on many fronts. Antitussives usually don't work, so searching for a new drugs. The article reviews literature of the effect of gabapentin on chronic idiopathic cough. The reports reveal that the treatment of chronic idiopathic cough with gabapentin is both effective and well tolerated. Similarities between central reflex sensitisation in refractory chronic cough and neuropathic pain suggest that neuromodulators such as gabapentin might be effective for refractory chronic cough. Further randomized, placebo controlled studies are warranted to confirm these findings and more research is needed to unravel the mechanisms by which gabapentin improves cough.

#### KASZEL

Kaszel jest przede wszystkim odruchem obronnym, którego celem jest ewakuacja ciała obcego, w tym nadmiernej ilości wydzieliny w drogach oddechowych. Najczęściej pojawia się w przypadku chorób układu oddechowego (górných i dolnych dróg oddechowych, płuc, opłucnej), ale również układu krążenia, układu pokarmowego, układu nerwowego. Może być objawem niepożądanym niektórych leków, zmuszającym do zmiany terapii (np. inhibitorów konwertazy angiotensyny). Długotrwałe narażenie na czynniki drażniące – nie tylko palenie papierosów, ale i np. bierne palenie, klimatyzowane pomieszczenia, kontakt z substancjami drażniącymi, może powodować przewlekły kaszel. Kaszel może nie być związany ze zmianami somatycznymi – zwany wtedy jest kaszlem psychogennym, a przy braku jakichkolwiek przyczyn – idiopatycznym. Kaszel, zwłaszcza przewlekły i niepoddający się leczeniu, w znaczny sposób upośledza jakość życia pacjenta (1). Kaszel powstaje na drodze odruchowej, choć może być również wywołany świadomie. W drogach oddechowych znajdują się miejsca szczególnie wrażliwe, których podrażnienie wywołuje zawsze silny napad kaszlu – są to: brzeg nagłośni, rozwidlenia tchawicy i dużych oskrzeli, a także opłucna lub tylna ściana przewodu słuchowego zewnętrznego. W tych miejscach podrażnienie mechano-

i chemoreceptorów zakończeń aferentnych włókien nerwowych (szybko adaptujące się – RARs, wolno adaptujące się – SARs, i receptory włókien C) powoduje odruch kaszlu. Drogę dośrodkową stanowią gałęzie nerwu błędnego dochodzące do jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym powiązane z ośrodkiem oddechowym – ośrodkiem kaszlu. Drogę odśrodkową tworzą włókna ruchowe nerwu błędnego (nerwy krtaniowe) i nerwu rdzeniowego (nerwy międzyżebrowe, mięsień przepony i mięśnie krtani) (2). Prędkość powietrza opuszczającego płuca w odruchu gwałtownego kaszlu będącego odruchem obronnym wynosi nawet ponad 100 km/h. Duży wzrost ciśnienia w dolnych drogach oddechowych spowodowany jest poprzez ruch ścian klatki piersiowej, skurcz mięśni wydechowych i oskrzeli. W wyniku tego dochodzi do upośledzenia przepływu krwi w obrębie płuc, a nawet do jego przerwania, co skutkuje spadkiem powrotu żylnego, a nawet spadku rzutu serca.

Ze względu na czas trwania kaszlu możemy podzielić go na:

- kaszel ostry – trwający krócej niż 3 tygodnie, najczęściej wywołany infekcją głównie wirusową dróg oddechowych, ale i zapaleniem płuc, alergią oraz zatorowością płuc i obrzękiem płuc,
- kaszel podostry – trwający 3-8 tygodni, najczęściej jako pozostałość przebytej infekcji dróg oddechowych,

- kaszel przewlekły – trwający ponad 8 tygodni, którego przyczyn jest wiele, często poza układem oddechowym, i stanowi istotny problem diagnostyczny oraz terapeutyczny.

Na podstawie badań epidemiologicznych w Europie i USA częstość występowania przewlekłego kaszlu oceniana jest na 3-40% populacji (3). Przewlekły kaszel może prowadzić do: nietrzymania moczu, wymiotów, bólów mięśniowych, przewlekłego zmęczenia, zaburzeń depresyjnych, zaburzeń snu. W diagnostyce pacjentów z przewlekłym kaszlem należy pamiętać, że często objaw ten jest efektem nakładania się kilku czynników patologicznych, co ma wpływ również na brak efektywnej terapii. Diagnostyka wymaga współpracy kilku specjalistów i wykonania szeregu badań.

Badania diagnostyczne w przewlekłym kaszlu obejmują:

- wywiad – bardzo dokładny, obejmujący schorzenia nie tylko z obrębu układu oddechowego, warunki pracy, odżywianie, palenie papierosów obecnie/w przeszłości, w tym palenie bierne, przyjmowanie leków itp.,
- rtg klatki piersiowej, w uzasadnionych przypadkach CT klatki piersiowej,
- badanie spirometryczne z testem nadreaktywności oskrzeli,
- badanie płwociny indukowanej,
- bronchoskopię z ewentualnym badaniem popłuczyn,
- badanie platyzmograficzne przy podejrzeniu zmian o charakterze restrykcyjnym,
- diagnostykę alergologiczną,
- diagnostykę w kierunku refluksu żołądkowo-przetykowego (GERD),
- badanie mikrobiologiczne (np. w kierunku zakażenia pałeczką krztuśca),
- badanie laryngologiczne i foniatryczne,
- badanie endoskopowe jam nosa i zatok przynosowych,
- badanie CT zatok przynosowych,
- badanie cytologiczne błony śluzowej nosa,
- rymetrię akustyczną i rymetrię przednią,
- badanie wideolaryngoskopowe.

Niestety w pewnym odsetku przypadków kaszlu przewlekłego, mimo wykonania wszelkich zalecanych badań nie można ustalić jego przyczyny, a leczenie empiryczne, w tym podawanie leków przeciwkaszlowych, jest zupełnie nieskuteczne. Taki kaszel określamy jako przewlekły kaszel idiopatyczny. W takich przypadkach pojawiły się próby stosowania gabapentyny (GBP) – leku przeciwpadaczkowego podawanego w leczeniu bólów neuropatycznych. Bóle neuropatyczne i przewlekły kaszel mogą mieć podobieństwa w patomechanizmie ich powstawania.

## BÓL NEUROPATYCZNY

Ból neuropatyczny spowodowany jest zaburzeniem czynności lub uszkodzeniem układu nerwowego. Mówi się o złożoności patomechanizmu zarówno bólu neuropatycznego obwodowego, jak i ośrodkowego.

Istotną rolę w patomechanizmie bólu neuropatycznego przypisuje się receptorom NMDA. Mają one udział w wyzwalaniu nadmiernej i przewlekłej odpowiedzi bólowej, pobudzanej przez cyklicznie pojawiający się niewielki impuls drażniący włókno C, zawierające wiele neuropeptydów.

Uwolnione neuropeptydy powodują pobudzenie receptorów, co doprowadza do pobudzenia błony komórkowej, podwyższonego gromadzenia jonów wapniowych w komórce, a w efekcie końcowym do przewlekłych zmian aktywności neuronów. Ponadto twierdzi się, że zwiększony napływ jonów wapniowych może prowadzić m.in. do wzrostu syntezy tlenu węgla, który poprzez wzrost uwalniania neurotransmiterów z zakończeń presynaptycznych ma swój udział w patomechanizmie bólu neuropatycznego.

Inny patomechanizm zakłada ból spowodowany podrażnieniem *nervi nervorum*. W tym przypadku w uszkodzonym włóknie zmienia się skład substancji troficznych, co powoduje zmianę metabolizmu neuronu czuciowego, a następnie dochodzi do zmian w kanałach jonowych i receptorach błonowych zaangażowanych w generowanie impulsów czuciowych. W efekcie dochodzi do nieprawidłowej, dośrodkowej impulsacji. Analogicznie ogromną ilość ektopowych wyładowań generują komórki zwojów rdzeniowych. Przy uszkodzeniu włókna obwodowego ośrodkowy układ nerwowy uzyskuje wiele nieprawidłowych impulsów, co często doprowadza do reorganizacji procesów ośrodkowych. Impulsy dośrodkowe zmieniają pobudliwość komórek rogów tylnych rdzenia kręgowego, w dalszej kolejności generują ich własną aktywność bez potrzeby pobudzania z obwodu.

W przypadku uszkodzenia nerwu obwodowego dochodzi do połączenia między neuronami warstw II-V rogów tylnych rdzenia kręgowego. Powoduje to zaangażowanie włókien A beta w proces bólowy. Przyjmuje się, że taki mechanizm związany jest z allodynią (4-7).

Ból neuropatyczny ma przewlekły charakter i występuje pomimo braku oznaczalnego klinicznie zapalenia (8). Ból neuropatyczny towarzyszy wielu chorobom, m.in.: chorobom nowotworowym, stwardnieniu rozsianemu, półpaścowi czy cukrzycy.

## GABAPENTYNA

Gabapentyna stosowana jest w praktyce klinicznej głównie jako lek przeciwpadaczkowy. Jej wskazania rejestracyjne obejmują: wspomagające leczenie napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów  $\geq 6$  r.ż., monoterapię napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów  $\geq 12$  r.ż. oraz leczenie obwodowego bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy lub po przebytych półpaścu.

Gabapentyna ze względu na swoją budowę wykazuje podobieństwo do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), jednak nie wpływa na receptory GABA-ergiczne. Jej mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie GBP działa hamująco na kanały wapniowe, wiążąc się z podjednostką  $\alpha 2\delta$  (9). Badania na zwierzętach pokazały, że GBP:

- hamuje uwalnianie serotoniny i noradrenaliny w korze mózgowej u szczura (10),
- hamuje uwalnianie dopaminy w jądrze ogoniastym u królika (11),
- zmniejsza stężenie glutaminy w przodomózgowiu u szczura (12),
- hamuje wydzielanie glutaminy w hipokampie i korze mózgowej (13),
- także u ludzi powoduje wzrost syntezy GABA (14).

Gabapentyna jest jednym z nielicznych leków przeciwpadaczkowych, który może być stosunkowo szybko włączany i wycofywany z terapii niezależnie od wskazania (zalecany schemat: 1 dzień – 300 mg/dobę, 2 dzień – 300 mg 2 razy na dobę, 3 dzień – 300 mg 3 razy na dobę lub od razu 900 mg w 3 dawkach podzielonych; wycofywanie przez około tydzień). U osób dorosłych skuteczna dawka waha się w zakresie 900-3600 mg/dobę. Gabapentynę próbowano także stosować u pacjentów z migreną (max. dawka 2400 mg, utrzymywana przez 8 tyg.) (15). Jednak dostępne na ten temat dane są niewystarczające, aby uznać skuteczność GBP w zapobieganiu migreny (siła zaleceń U) (16).

## GABAPENTYNA W TERAPII KASZLU

W ostatnim czasie pojawiły się prace sugerujące przydatność gabapentyny w leczeniu przewlekłego kaszlu. Pierwsze doniesienie dotyczyło 28 pacjentów, którzy zmagali się z przewlekłym kaszlem lub pokrząkaniem w wyniku neuropatii czuciowej obejmującej górny lub wsteczny nerw krtaniowy (17). Pacjentów zidentyfikowano w oparciu o nagły początek kaszlu, skurcz krtani lub pokrząkanie występujące po chorobie wirusowej, zabiegu operacyjnym lub etiologii nieznannej. Najczęściej pacjenci skarżyli się na kaszel i skurcz krtani. U 71% pacjentów badanie elektromiograficzne krtani i wideostroboskopowe potwierdziło współwystępowanie motorycznej neuropatii obejmującej górny lub wsteczny nerw krtaniowy. Kryterium wykluczającym z badania była choroba refluksowa, wyciek wydzieliny z nosa lub astma. Grupie spełniającej kryteria podawano od 100 do 900 mg/dobę gabapentyny. U 68% pacjentów zaobserwowano ustąpienie objawów.

Mintz i Lee przypadkiem zaobserwowali redukcję kaszlu po stosowaniu gabapentyny u 33-letniej pacjentki (18). W historii chorobowej kobiety odnotowano celiakię, nadczynność tarczycy i porfirię. Pacjentce towarzyszył także przewlekły kaszel o nieznannej etiologii. Ze względu na migrenowe bóle głowy kobiecie podawano gabapentynę. Terapia ta okazała się skuteczna na dolegliwości kaszlowe, a dodatkowo kaszel nie powracał. Dało to podstawy do dalszych obserwacji. Grupie 6 pacjentów z samoistnym nieustępliwym chronicznym kaszlem podawano gabapentynę, zaczynając od dawki 100 mg dwa razy/dobę, stopniowo ją zwiększając, aż do wyraźnej poprawy lub do osiągnięcia maksymalnie dawki 1600 mg/dobę. U 5 z 6 pacjentów wykazano skuteczność gabapentyny, ocenianą jako całkowite ustąpienie dolegliwości kaszlowych albo jako znaczącą poprawę. Czas poprawy stanu pacjenta wahał się od 6 miesięcy aż po całkowite ustąpienie kaszlu. Tylko jeden pacjent powrócił do stosowania GBP i uzyskał poprawę po zwiększeniu jej dawki. U jednego pacjenta jako działanie niepożądane gabapentyny wystąpiło zmęczenie, które wymagało przerwania terapii. U innego pacjenta wystąpiła przemijająca senność, która minęła po tygodniu.

Badanie kohortowe Van de Kerkhove i wsp. miało na celu zbadanie wpływu gabapentyny stosowanej w dawce 600 mg 2 razy na dobę przez okres co najmniej 4 tygodni na zmniejszenie objawów kaszlu (19). Początkowo pacjenci przyjmowali 300 mg GBP w ciągu 3 dni, a co każde 4 dni dawkę zwiększano, do uzyskania 600 mg 2 razy na dobę.

Do badania włączano pacjentów znajdujących się w medycznej bazie danych w 2011 roku i wyszukiwano ich po dwóch słowach kluczowych: „kaszel” oraz „gabapentyna”. W objętej analizie populacji znalazło się 51 pacjentów bez znanej etiologii kaszlu (pomimo wcześniejszych prób diagnostycznych: m.in. rtg klatki piersiowej, CT zatok, ocena czynnościowa płuc, test prowokacyjny z histaminą, i terapeutycznych:  $\geq 6$  tygodni omeprazol 40 mg dwa razy/dobę,  $\geq 6$  tygodni 100  $\mu$ g lub 250  $\mu$ g flutikazon dwa razy/dobę), u których kaszel utrzymywał się dłużej niż 8 tygodni. Badanie miało charakter retrospektywny. Telefonicznie proszono pacjentów o ocenę kaszlu w czasie wizyt w przychodni oraz po stosowaniu gabapentyny. W celu oceny stopnia ciężkości kaszlu użyto skali od 1 do 10 (10 – najgorszy możliwy kaszel, 0 – brak kaszlu). Po upływie 1-2 miesięcy od zakończenia terapii gabapentyną pacjentów proszono o zgłaszanie się do poradni. Pacjentów pytano także o czynniki wyzwalające kaszel. Chcąc ocenić ciężkość kaszlu, wyniki skorelowano z 4 pytaniami z kwestionariusza mierzącego jakość życia Leicester Cough Questionnaire (LCQ):

1. W ciągu ostatnich 2 tygodni kaszel przeszkadzał w pracy lub innych czynnościach codziennych?
2. W ciągu ostatnich 2 tygodni kaszel zakłócał sen?
3. W ciągu ostatnich 2 tygodni ile razy miałeś w ciągu dnia ataki kaszlu?
4. W ciągu ostatnich 2 tygodni kaszel był przyczyną przerwania rozmowy lub rozmowy telefonicznej?

Każde pytanie było punktowane w skali od 1 do 7, a interpretowano go następująco: im niższy wynik, tym większy wpływ kaszlu na jakość życia.

W badanej populacji dominowały kobiety (80%). Średnia wieku wystąpienia kaszlu wynosiła 47 lat (SD  $\pm$  14), mediana czasu trwania przewlekłego kaszlu przed wizytą w ambulatorium – 48 miesięcy (IQR 2-192), zaś 28% badanych przeżyło zakażenie dróg oddechowych. Znacząca większość pacjentów skarżyła się na suchy kaszel, związany z podrażnieniem i dyskomfortem zlokalizowanym w gardle (67%) lub w okolicy klatki piersiowej (33%). Dolegliwości kaszlowe najczęściej pojawiały się w ciągu dnia (u 69% osób) w porównaniu z nocą (12%). W omawianym badaniu oceniano także wpływ różnych czynników na występowanie kaszlu. Kaszel nasilał się u: 7% pacjentów podczas zmiany temperatury otoczenia, u 41% podczas rozmowy, u 31% wywoływany był silnymi zapachami, u 37% paleniem papierosów, u 29% nasilał się w trakcie spożywania posiłków, u 20% podczas wysiłku fizycznego, u 16% gdy dodatkowo towarzyszył im stres, u 10% nasilał się, gdy w otoczeniu znajdował się pył, a 8% pacjentów nie zaobserwowało wpływu powyższych czynników na nasilenie kaszlu.

U 43 pacjentów stosowanie gabapentyny okazało się skuteczne. U 8 pacjentów wystąpiły działania niepożądane (n = 5 – zmęczenie, n = 3 – zawroty głowy), które spowodowały przerwanie terapii. Innych 8 pacjentów nie rozpoczęło badania z powodu strachu związanego z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. W sumie u 35 pacjentów, którzy zakończyli okres obserwacji, odnotowano średnią redukcję nasilenia kaszlu o 2,8 punktu (p < 0,0001). Dodatkowa analiza w oparciu o skalę nasilenia kaszlu pokazała, że u 20 pacjentów nastąpiła poprawa, z całkowitą remisją

kaszlu u 2 chorych (0 punktów w skali kaszlu). Żaden z pacjentów nie skarżył się na nasilenie objawów kaszlu w trakcie stosowania gabapentyny. W badaniu zwrócono także uwagę na to, czy istnieją jakieś czynniki mogące wpływać na odpowiedź pacjentów stosujących gabapentynę. Nie odnotowano jednak żadnej znaczącej różnicy w przypadku nasilenia kaszlu przed włączeniem gabapentyny pomiędzy grupą reagującą i niereagującą na terapię gabapentyną. Grupa osób odpowiadająca na leczenie GBP charakteryzowała się wyższym subiektywnym uczuciem uporczywości kaszlu przed leczeniem w porównaniu do osób niereagujących na GBP ( $p = 0,02$ ). Analiza w grupie pacjentów, którzy wcześniej przeszli infekcję górnych dróg oddechowych, wykazała znacząco większą poprawę po zastosowaniu GBP w porównaniu do pozostałych pacjentów ( $p = 0,04$ ). Nie odnotowano zaś istotnych różnic między grupą odpowiadającą i nieodpowiadającą na stosowanie GBP w stosunku do wieku pacjentów, czasu trwania kaszlu, liczby czynników nasilających kaszel, współwystępowania choroby refluksowej oraz pory dnia występowania kaszlu. Wynik skali nasilenia kaszlu korelował ze średnim wynikiem 4 pytań skali LCQ – wskazując, że skala nasilenia kaszlu jest rzetelnym narzędziem służącym ocenie stopnia intensyfikacji kaszlu.

Jedyną, jak dotąd, najlepszej jakości badanie z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo dotyczące oceny skuteczności gabapentyny w leczeniu przewlekłego idiopatycznego kaszlu zostało przeprowadzone w Australii (20). Cele szczegółowe tego badania obejmowały ocenę zmniejszenia natężenia i częstotliwości kaszlu poprzez ocenę jakości życia pacjentów. Do badania włączono osoby dorosłe, u których przewlekły kaszel bez znanej przyczyny utrzymywał się dłużej niż 8 tygodni. Wszyscy uczestnicy badania charakteryzowali się negatywną odpowiedzią w zakresie wcześniejszych badań lub prób leczenia astmy, choroby refluksowej i nieżytu nosa (inhalacja lub doustne podawanie kortykosteroidów, donosowe podawanie leków przeciwhistaminowych lub kortykosteroidów, lub inhibitorów pompy protonowej). Warunkiem udziału w badaniu było niepalenie papierosów, brak czynnej choroby płuc (np. POCHP, nieleczona astma) i infekcji dróg oddechowych w miesiącu poprzedzającym randomizację, nieprzyjmowanie inhibitorów angiotensyny, brak kaszlu, który wiązał się z wydzieleniem ropnej płwociny, brak ciąży lub niekarmienie piersią, brak upośledzenia czynności wątroby. Przed rozpoczęciem badania pacjentów proszono o wypełnienie kwestionariuszy mierzących jakość życia – kwestionariusz ogólny SF-36 oraz specyficzny LCQ. Ponadto oceniano kaszel oraz stopień jego nasilenia w skali VAS (0-10 cm), historię chorobową pacjentów i stosowane leki oraz wykonywano badania diagnostyczne. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była

zmiana wyniku kwestionariusza LCQ. Do badania włączono 62 pacjentów, z czego 32 znajdowało się w grupie aktywnie leczonej (max. dawka GBP = 1800 mg/dobę), a 30 dostawało placebo (laktoza z 0,5% ałunem siarczanu potasu). Czas przyjmowania leku/placebo wynosił 10 tygodni. Z rekrutowanej populacji wycofało się z badania 10 osób, 52 pacjentów ukończyło okres obserwacji ( $n = 26$  GBP,  $n = 26$  placebo), chociaż jeden pacjent w grupie placebo nie otrzymał pełnej dawki z powodu błędu powstałego w aptece przygotowującej leki. Jedno lub więcej działań niepożądanych wystąpiło u 10 pacjentów (31%) otrzymujących gabapentynę (najczęściej były to nudności i wymioty) oraz u 3 pacjentów (10%) otrzymujących placebo. Osobom, u których wystąpiły działania niepożądane, tymczasowo zmniejszono dawki ( $n = 6$  – GBP vs  $n = 3$  – placebo), a jeden pacjent z każdej grupy wycofał się z badania. Pacjenci otrzymujący gabapentynę mieli znacząco lepszy wynik w skali LCQ w porównaniu z placebo ( $p = 0,04$ ). Redukcja częstotliwości występowania kaszlu była także istotnie większa w grupie GBP w porównaniu z placebo ( $p = 0,028$ ). Na korzyść GBP w porównaniu z placebo przemawiał także stopień nasilenia kaszlu ( $p = 0,029$ ). Jednak w tym przypadku pozytywny efekt nie utrzymywał się po zaprzestaniu leczenia. Średni wynik w skali SF = 36 był znacząco niższy w grupie stosującej GBP w porównaniu z placebo ( $p = 0,013$ ). Badacze uznali, że w przewlekłym kaszlu dochodzi do ośrodkowej sensytyzacji, w związku z czym stosowanie neuromodulatora, jakim jest gabapentyna, wydaje się uzasadnione.

Jak wskazują wyniki przedstawionych prac, gabapentyna charakteryzuje się skutecznością w terapii przewlekłego kaszlu o nieznannej etiologii, niereagującego na wcześniejsze leczenie. Próby dotyczące skuteczności GBP w terapii kaszlu opierały się jak dotąd o jej dawkowanie w zakresie 100-1800 mg/dobę. Dawki GBP w zarejestrowanych obecnie wskazaniach mieszczą się w granicach 900-3600 mg/dobę. Być może stosowanie większej dawki GBP okazałoby się również skuteczne i nie powodowało wahań nasilenia kaszlu po jej odstawieniu. W dotychczasowych próbach u pacjentów stosujących GBP lek ten powodował typowe, zaobserwowane wcześniej w zarejestrowanych wskazaniach działania niepożądane, mianowicie po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku (senność, zmęczenie, zawroty głowy, nudności i wymioty). Co ciekawe w „Charakterystyce Produktów Leczniczych” zawierających gabapentynę podano jako częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działanie niepożądane w zakresie zaburzeń oddechowych właśnie kaszel. Nie podano jednak informacji o charakterze, stopniu nasilenia i częstotliwości kaszlu.

Zdaniem autorów pracy dalsze badania są uzasadnione, aby poznać dokładny mechanizm działania gabapentyny w tym schorzeniu.

Adres do korespondencji:

Anna Staniszewska  
Katedra i Zakład Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej WUM  
ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa  
tel./fax +48 (22) 826-21-16  
anna.staniszewska@wum.edu.pl

## PIŚMIENNICTWO

1. Yousaf N, Lee K, Jayaraman B et al.: The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). *Cough* 2011; 7: 4.
2. McGarvey LPA, Morica AH: Clinical cough and its mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152: 363-371.
3. Chung KF, Pavord ID: Chronic cough: Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-1374.
4. Billings JA: Neuropathic Pain. *J Palliat*

Care 1994; 10: 40-43. 5. Devor M: Pain Mechanisms and Pain Syndromes. [In:] IASP Press 1996: 103-112. 6. Jensen TS: Mechanisms of Neuropathic Pain. [In:] IASP Press 1996: 77-86. 7. Kostarczyk E: Badania podstawowe nad patofizjologią bólu neuropatycznego. Post Psychiatr Neurol 1998; 7: 9-17. 8. Schaible HG, Richter F: Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg 2004; 389: 237-243. 9. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al.: Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). Epilepsy Res 2002; 51(1-2): 31-71. 10. Schlicker E, Reimann W, Göthert M: Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. Arzneimittelforschung 1985; 35(9): 1347-1349. 11. Reimann W: Inhibition by GABA, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action? Eur J Pharmacol 1983; 94(3-4): 341-344. 12. Errante LD, Petroff OA: Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. Seizure 2003; 12(5): 300-306. 13. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE et al.: Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses *in vitro*. Eur J Neurosci 2004; 20(6): 1566-1576. 14. Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ: Mechanism of action of antiepileptic drugs. Curr Top Med Chem 2005; 5(1): 3-14. 15. Mathew NT, Rapoport A, Saper J et al.: Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001; 41: 119-128. 16. Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al.: Raport Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology oraz American Headache Society Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Neurology 2012; 78: 1337-1345. 17. Lee B, Woo P: Chronic cough as a sign of laryngeal sensory neuropathy: diagnosis and treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 253-257. 18. Mintz S, Lee JK: Gabapentin in the Treatment of Intractable Idiopathic Chronic Cough: Case Reports. Am J Med 2006; 119: e13-e15. 19. Van de Kerkhove C, Goeminne PC, Van Bleyenbergh P et al.: A cohort description and analysis of the effect of gabapentin on idiopathic cough. Cough 2012; 8: 9. 20. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG: Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 1583-1589.

nadesłano: 23.04.2013

zaakceptowano do druku: 26.05.2014