



Bài dịch

HO MẠN TÍNH CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN HAY HO MẠN TÍNH KHÁNG TRỊ Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

Dịch từ: Richard S. Irwin, J. Mark Madison. *Unexplained or Refractory Chronic Cough in Adults*. 2025. *New England Journal of Medicine*. 1203-1214, 392(12), doi:10.1056/NEJMra2309906

Người dịch: **PHAN MINH NHỰT¹; PHAN PHƯỚC ĐẠT¹**

¹Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ

Việc điều trị ho mạn tính đã được mô tả trong các hướng dẫn dựa vào bằng chứng, cho thấy rằng điều trị có vẻ hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị nhiều nguyên nhân bên dưới của ho mạn tính. Tuy nhiên các phác đồ trong hướng dẫn này thường chi tiết và tốn nhiều thời gian [1], gây khó khăn trong việc tuân thủ điều trị ở nhiều trường hợp. Những khó khăn đó có thể khiến một số bác sĩ lâm sàng thực hiện các quy trình đánh giá ngắn gọn và thiếu toàn diện dẫn đến việc chẩn đoán sớm “ho mạn tính không rõ nguyên nhân” và “ho mạn tính kháng trị” ở những bệnh nhân có khả năng có tình trạng ho quá mức. Khung lý luận tập trung vào cơ chế ho quá mức này đã tỏ ra hữu ích và thúc đẩy nhiều nỗ lực nhằm tìm kiếm các giải pháp dược lý nhắm đến tín hiệu thần kinh liên quan đến ho quá mức. Thuốc đầu tiên được nghiên cứu rộng rãi nhất là gefapixant - một chất đối kháng purinergic. Tuy nhiên, do gefapixant chỉ có hiệu quả hơn giả dược một cách không đáng kể trong điều trị ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị, nên cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã không phê duyệt thuốc này [2]. Hiện tại, điều này khiến các bác sĩ lâm sàng vẫn chưa có được giải pháp dược lý như kỳ vọng. Do đó, việc rà soát lại các định nghĩa, quy trình chẩn đoán và các lựa chọn điều trị cho ho mạn tính, đặc biệt là các trường hợp ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc kháng trị có thể mang lại nhiều giá trị thiết thực.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Định nghĩa

Các thể ho đã được định nghĩa dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu thực nghiệm [3]. Tất cả các trường hợp ho đều khởi đầu dưới dạng cấp tính; thời gian tồn tại của triệu chứng ho có ý nghĩa quan trọng vì nó có thể gợi ý nguyên nhân. Ho cấp tính kéo dài dưới 3 tuần, ho bán cấp kéo dài từ 3 đến 8 tuần, và ho mạn tính kéo dài trên 8 tuần. Ngưỡng thời gian 8 tuần được đưa ra dựa trên các bằng chứng cho thấy ho hậu nhiễm trùng liên quan đến virus, mycoplasma hoặc chlamydia thường không kéo dài hơn khoảng thời gian này [4], đồng thời, để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các biến chứng phức tạp liên quan đến ho, không nên trì hoãn việc đánh giá sớm [5].

Theo một hội đồng chuyên gia quốc tế vào năm 2016 [6], ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị có thể xảy ra trong ba tình huống lâm sàng khác nhau: Nếu đã thực hiện đầy đủ các bước thăm khám và chẩn đoán theo các hướng dẫn được công bố mà không xác định được nguyên nhân gây ho mạn tính, thì tình trạng này được gọi là ho mạn tính không rõ nguyên nhân.



Nếu đã xác định được một bệnh lý nền đã biết có liên quan đến ho mạn tính, nhưng ho vẫn dai dẳng mặc dù đã điều trị bệnh lý đó, thì được gọi là ho mạn tính có nguyên nhân nhưng kháng trị. Nếu quá trình chẩn đoán ho mạn tính không xác định được nguyên nhân và bệnh nhân không đáp ứng với điều trị kinh nghiệm, thì tình trạng này được gọi là ho mạn tính kháng trị không rõ nguyên nhân.

Những ảnh hưởng của ho

Tác động của ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị là quan trọng và phức tạp. Áp lực cao trong lồng ngực (lên đến 300 mmHg) [7], vận tốc (lên đến 28.000 cm) mỗi giây hay >500 dặm mỗi giờ (>800 km mỗi giờ) [8], và năng lượng tác động lên ngực (lên tới 25J) [9] được tạo ra trong quá trình ho mạnh ở những người khỏe mạnh là lý do khiến ho trở thành một cơ chế phòng thủ quan trọng, có thể giúp làm sạch các dịch tiết dư thừa và vật lạ khỏi đường thở, thậm chí duy trì ý thức trong các cơn loạn nhịp tim có thể gây tử vong (ví dụ: hồi sức tim phổi do ho) [10]. Những đặc tính sinh lý này cũng là nguyên nhân khiến ho có thể lây lan các bệnh nhiễm trùng và gây ra một loạt các biến chứng về tâm lý, chức năng và cảm xúc, bao gồm sự lo sợ về sự an toàn cá nhân, cũng như các triệu chứng thể chất nghiêm trọng [11] có thể ảnh hưởng đến bất kỳ hệ cơ quan nào [5], tất cả đều có thể dẫn đến sự suy giảm đáng kể chất lượng cuộc sống và trong một vài trường hợp hiếm hoi, thậm chí có thể tử vong [5]. Do những tác động tiêu cực này, ho là một triệu chứng phổ biến mà bệnh nhân tìm đến sự chăm sóc y tế và là nguyên nhân tiêu tốn một lượng lớn ngân sách chăm sóc sức khỏe [12-14]. Khi tiến hành khảo sát hồi cứu đối với người trưởng thành nói chung ở Vương quốc Anh, tỷ lệ ho mạn tính dao động từ 2% [15] đến 4,9% [16], với tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới (57% so với 43% trong một nghiên cứu [15] và 58,2% so với 41,8% trong một nghiên cứu khác [16]), kết quả này tương tự như những dữ liệu được báo cáo tại các phòng khám [17]. Những tác động và chi phí liên quan đến ho đã được công nhận toàn cầu, với 12 quốc gia đã công bố các hướng dẫn thực hành lâm sàng về quản lý ho vào năm 2014 [18]. Mặc dù tỷ lệ ho mạn tính không rõ nguyên nhân đã được báo cáo rộng rãi, tuy nhiên tỷ lệ thấp nhất của ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị trong số các bệnh nhân ho mạn tính vẫn là 10,5% (382 trong số 3636 bệnh nhân), điều này được ghi nhận trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống, trong đó chỉ xem xét các nghiên cứu có thiết kế phương pháp rõ ràng và giả định rằng đã tuân thủ một hướng dẫn thực hành lâm sàng cụ thể [19].

Tại sao phụ nữ lại tìm đến sự chăm sóc y tế cho ho mạn tính nhiều hơn nam giới? Có hai lý do giải thích: phụ nữ khi bị ho mạn tính thì sẽ có độ nhạy cảm phản xạ ho đối với capsaicin và axit citric dạng hít cao hơn nam giới [20]; và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe bị ảnh hưởng tiêu cực hơn ở phụ nữ, do họ dễ gặp các triệu chứng thực thể do ho gây ra, chẳng hạn như són tiểu do căng thẳng, kéo theo những hệ lụy tâm lý - xã hội như cảm giác xấu hổ [21]. Bất kể sự khác biệt giới tính, ho mạn tính có thể có tác động sâu sắc đến chất lượng cuộc sống, tương tự như tác động của khó thở do bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) [21].



Những điểm chính

HO MẠN TÍNH CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN HAY HO KHÁNG TRỊ Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

- Ho mạn tính chưa rõ nguyên nhân được chẩn đoán khi bệnh nhân trải qua một cuộc đánh giá toàn diện tuân thủ theo những hướng dẫn đã được công bố và tình trạng ho vẫn còn tiếp diễn; ho mạn tính kháng trị được chẩn đoán khi tình trạng vẫn tiếp diễn sau khi điều trị những tình trạng bệnh lý gây ra ho.
- Mặc dù một số bài báo cho thấy rằng lên đến 60% người trưởng thành có ho mạn tính không thể giải thích được nguyên nhân hay ho kháng trị, một bài nghiên cứu toàn diện chỉ ra rằng tỷ lệ đó vào khoảng 10%.
- Việc xác nhận ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị nên bao gồm đánh giá các rào cản tiềm ẩn trong việc tuân theo các hướng dẫn đã cập nhật.
- Bệnh nhân nên được giới thiệu đến phòng khám ho liên ngành, nơi có thể xem xét lại kết quả khám chẩn đoán và đánh giá tính đầy đủ của kết quả đó cũng như các phương pháp điều trị trước đó.
- Các trường hợp ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị được xác nhận có khả năng là do những thay đổi thần kinh trong tín hiệu phế vị (tức là ho quá mẫn).
- Các lựa chọn điều trị đã được chứng minh là hữu ích trong các thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên, chẳng hạn như liệu pháp ngôn ngữ đa phương thức và điều biến thần kinh được lý, nên được cân nhắc; lo lắng phản ứng và trầm cảm cũng nên được giải quyết.
- Các chất ức chế tín hiệu thần kinh đang được nghiên cứu và có thể tỏ ra có triển vọng trong việc điều trị chứng ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc kháng trị.

Giải phẫu thần kinh và sinh lý học của ho mạn tính

Có sự khác biệt quan trọng giữa các loài và sự cập nhật thường xuyên cho sự hiểu biết của chúng ta về ho mạn tính, nhưng chúng ta biết rằng cung phản xạ ho ở người được điều hòa bởi dây thần kinh phế vị chi phối phổi và cũng có thể bị điều khiển bởi nhánh hướng tâm của thần kinh phế vị chi phối các cơ quan nội tạng khác và có thể là các nhánh hướng tâm của dây thần kinh sinh ba chi phối niêm mạc mũi (Hình 1) [22-32]. Mặc dù bằng chứng trực tiếp ở người còn hạn chế, các sợi cảm giác thần kinh phế vị của đường hô hấp, và có thể cả nhu mô phổi, bao gồm các sợi Aδ có myelin mỏng từ hạch liên quan được kích hoạt bởi các kích thích cơ học và acid, cũng như các sợi C không có myelin thuộc hạch cảnh, được kích hoạt bởi tổn thương mô, viêm nhiễm và các chất kích thích từ môi trường [31-33]. Các nhánh hướng tâm thần kinh phế vị điều hòa cho phản xạ ho có nhiều loại thụ thể màng, đôi khi chồng lấp nhau, ví dụ như thụ thể purinergic P2X2/3 dị hợp và thụ thể P2X3 đồng hợp, nhận biết ATP ngoại bào, một chất trung gian quan trọng được giải phóng bởi tế bào biểu mô đường hô hấp đáp ứng với tổn thương mô, viêm nhiễm hoặc các chất kích thích hít vào.



Các nhánh hướng tâm của thần kinh phế vị điều hòa cho phản xạ ho kết thúc ở hành tủy, chủ yếu tại nhân của bó đơn độc và cũng tại nhân thần kinh sinh ba [31]. Tuy nhiên, phản xạ ho được kích hoạt bởi một kích thích không chỉ là phản ứng phản xạ điều khiển bởi hành não. Các dự báo từ các vùng hành não được điều chỉnh bởi các hoạt động dưới vỏ não và vỏ não, điều này đã được phát hiện qua việc sử dụng hình ảnh cộng hưởng từ chức năng (fMRI) ở những người hít phải các kích thích gây ho [26-29]. Mặc dù đã có nhiều hiểu biết về phản xạ ho, nhưng sự phân biệt sinh lý bệnh giữa một cơn ho đáp ứng với điều trị đặc hiệu và một cơn ho không đáp ứng vẫn chưa được xác định.

Các kiểu hình ho mạn tính ở người lớn

Các đặc tính chính có giá trị chẩn đoán của ho mạn tính ở người lớn là thời gian kéo dài của cơn ho và tiền sử tiếp xúc với các chất kích thích đường hô hấp [34]. Hội chứng ho-nôn có độ đặc hiệu cao để gợi ý giai đoạn cơn ho cấp tính của nhiễm trùng *Bordetella pertussis* ở người lớn [35], nhưng nhiễm trùng thực sự đã kết thúc trước khi thời gian ho vượt quá 8 tuần. Mặc dù ho có đờm hoặc ho có âm thanh ướt ở trẻ em là một kiểu hình chẩn đoán hữu ích [36], khai thác kĩ tiền sử bao gồm đặc điểm của cơn ho (ho khan hoặc ho có đờm [bất kể lượng đờm], ho ông ông hoặc ho như chó sủa, ho từng cơn, ho khàn, tự phát, hoặc ho nhẹ), thời gian ho (vào ban đêm, liên quan đến bữa ăn, sau ăn, với sản phẩm từ sữa hoặc khi thức dậy), và các biến chứng (ngất hoặc ho ra máu) lại không giúp ích nhiều trong việc chẩn đoán nguyên nhân gây ho mạn tính ở người lớn [37]. Việc không có hoặc gần như không có ho khi ngủ là một dấu hiệu không đặc hiệu, vì ho do nhiều bệnh lý phổ biến (ví dụ, viêm phế quản mạn tính và bệnh trào ngược dạ dày thực quản [GERD]) thường bị ức chế khi ngủ [38].

Kinh nghiệm của chúng tôi tương tự như của Song và Morice [39], khi bệnh nhân được chuyển đến chúng tôi với cơn ho mạn tính gần như luôn khai rằng cơn ho được kích thích ban đầu bởi các tác nhân kích thích rất nhẹ và sau đó được tăng dần bởi cảm giác ngứa ở họng và thanh quản hoặc cảm giác muốn ho không thể kiểm soát. Mặc dù các triệu chứng này phù hợp với một rối loạn thần kinh đã được gọi là hội chứng quá mẫn ho (tức là ho thần kinh cảm giác phế vị hoặc phản xạ ho hoạt động quá mức) [40], những cảm giác này dường như có giá trị hạn chế trong việc chẩn đoán và dự đoán kết quả điều trị đối với nhiều nguyên nhân gây ho mạn tính [41].

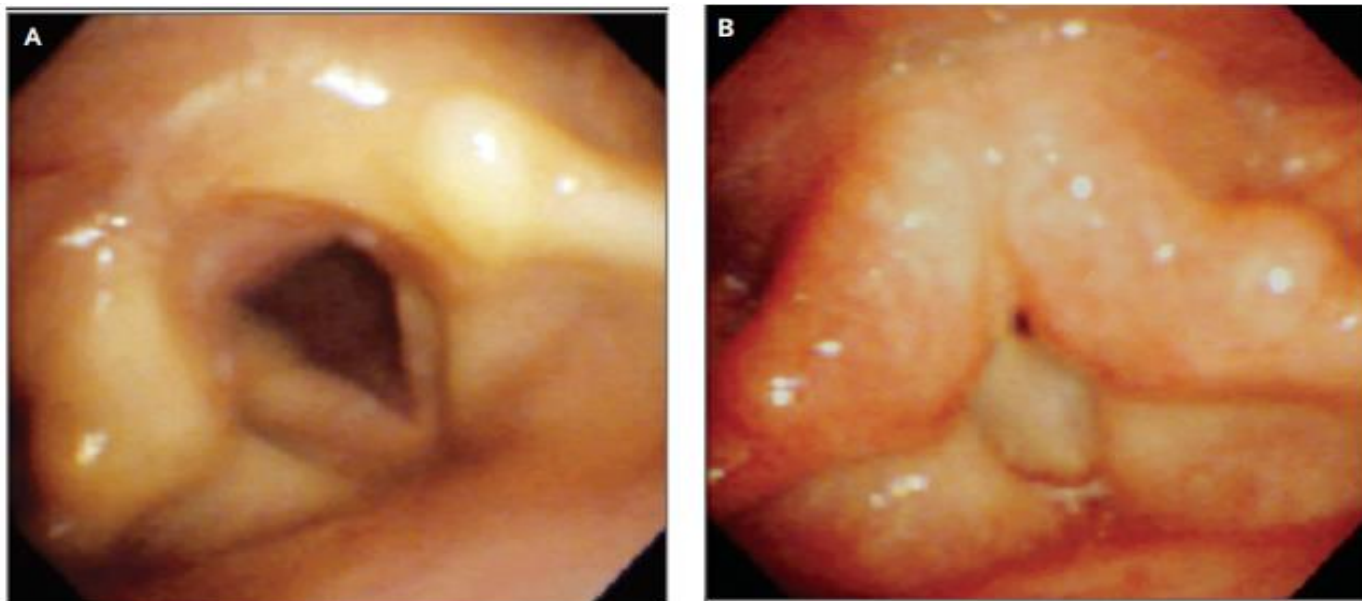
Trong một nghiên cứu của Mai và cộng sự [41] với bệnh nhân ho mạn tính có những cảm giác bất thường này, cơn ho đã đáp ứng với điều trị đặc hiệu cho các tình trạng được biết đến là thường xuyên gây ho mạn tính. Những phát hiện này [41] và kinh nghiệm của chúng tôi giống như vậy [34], gợi ý rằng ho quá mẫn thường là tạm thời hơn là mạn tính và không nhất thiết chỉ ra một kiểu hình ho mạn tính đặc biệt. Mặc dù một số người đã cho rằng ho bị kích thích bởi việc hát hoặc nói chuyện cũng có thể là dấu hiệu lâm sàng gợi ý hội chứng quá mẫn ho [39], có một giải thích thay thế cho việc ho bị kích thích bởi các hoạt động này. Vì gần như tất cả bệnh nhân của chúng tôi với ho mạn tính, bất kể nguyên nhân nào, đều báo cáo rằng hát hoặc nói chuyện kích thích ho, nên các hoạt động này có thể làm kích thích các đầu tận thần kinh phế vị ở dây thanh

GIẢI THÍCH CÓ THỂ CHO NHỮNG THẤT BẠI TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

[illegible]

Dựa chủ yếu vào các nghiên cứu ở động vật nhưng cũng có sự hỗ trợ từ các nghiên cứu ở người [22], phản xạ ho chủ yếu được điều hòa và thúc đẩy bởi sự kích thích các nhánh cảm giác hướng tâm của thần kinh phế vị. Trong đường hô hấp và có thể là trong nhu mô phổi, các nhánh cảm giác hướng tâm điều hòa cho phản xạ ho bao gồm các sợi A δ có myelin mỏng của hạch liên hệ và các sợi C không có myelin của hạch cảnh. Những tế bào thần kinh cảm giác này có nhiều loại kênh màng và thụ thể chồng lẫn nhau, cần thiết để chuyển tín hiệu cho nhiều chất trung gian và kích thích đường thở, bao gồm ATP, một chất trung gian ngoại bào. Các sợi A δ và sợi C kết thúc ở hành tủy não, tại nhân của bó đơn độc, một nhân xử lý cảm giác chính, nhưng cũng tại nhân của thần kinh sinh ba. Kích thích niêm mạc mũi không trực tiếp gây ho, nhưng có bằng chứng cho

Vietnam Fanpage of Respiriology



Hình 2. Quan sát nội soi các cấu trúc trên thanh môn và thanh môn ngay trước và sau một cơn ho tự phát dữ dội. Trước một cơn ho khoảng 5 giây ở một bệnh nhân đang được đánh giá vì ho mạn tính kéo dài 5 năm, các bề mặt niêm mạc tương đối bình thường, ngoại trừ việc dày lên của dây thanh âm. Ngay sau khi ho, các bề mặt niêm mạc xuất hiện sung huyết và sưng. Cơn ho ngắn này là tự phát và không được kích thích bởi việc đưa dịch vào, chấn thương do ống soi, hay do trào ngược hoặc nôn. Tái bản từ Irwin và French [43] với sự cho phép của nhà xuất bản.

Các nguyên nhân phổ biến đặc thù theo khu vực

Trên toàn cầu, phần lớn các trường hợp ho mạn tính ở người lớn là do hội chứng ho đường hô hấp trên, nguyên nhân từ nhiều tình trạng viêm mũi xoang, hen phế quản, GERD, viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan không do hen, hoặc sự kết hợp của các rối loạn này [1]. Hơn nữa, ngay cả những nguyên nhân ít gặp hơn, như bệnh sỏi phế quản, nhuyễn khí phế quản, suy tim, và các vấn đề về tai, cũng không giới hạn ở một khu vực địa lý cụ thể đến mức chúng không được xem xét. Do đó, một loạt nguyên nhân gây ho mạn tính đặc thù cho một khu vực cụ thể trên thế giới không phải là giải thích hợp lý cho hầu hết các thất bại trong điều trị.

Sử dụng hướng dẫn chẩn đoán dựa trên bằng chứng cũ

Việc sử dụng các hướng dẫn thực hành lâm sàng chưa được cập nhật để phản ánh những tiến bộ mới nhất trong quản lý có thể là một lý do cho việc điều trị ho mạn tính không thành công. Điều này có thể đã xảy ra trong các thử nghiệm với gefapixant [45], trong đó những bệnh nhân không thực sự bị ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị có thể đã bị đưa vào nghiên cứu, điều này có thể dẫn đến hiệu ứng giả dược được quan sát thấy và hồi quy về mức trung bình [46].

Các nguyên nhân thần kinh, tâm lý hoặc tâm thần học của ho

Có báo cáo rằng những người lớn bị ho mạn tính có thể giả vờ bị bệnh liên quan đến ho để thu lợi thứ cấp như một phần của hội chứng Munchausen [47], điều này là hiếm; có thể là sự tái phát



của rối loạn tic (liên quan đến vận động và âm thanh) ở người lớn do hội chứng Tourette, một rối loạn thường bắt đầu từ thời thơ ấu [48]; có thể phát triển rối loạn tic vận động hoặc âm thanh nguyên phát ở người lớn [49]; và có thể mắc hội chứng ho bản thể (somatic cough syndrome), một rối loạn tâm lý đã được báo cáo là đáp ứng hiệu quả với các phương pháp điều trị tâm lý [50]. Tuy nhiên, các bác sĩ không nên vội kết luận rằng trầm cảm và lo âu hoặc các triệu chứng thần kinh tâm lý khác là nguyên nhân của ho, vì tất cả bệnh nhân có hội chứng ho dai dẳng gây phiền toái (troublesome cough syndrome) đều có nguy cơ gặp phải nhiều triệu chứng tâm lý như một biến chứng trực tiếp của việc ho kéo dài chưa được giải quyết [5]. Vì trầm cảm và lo âu đã được quan sát là giảm hoặc biến mất khi ho giảm, các triệu chứng tâm lý này luôn cần được xem xét và giải quyết [51]. Giả định sai lầm rằng ho mạn tính ở bệnh nhân có trầm cảm hoặc lo âu chắc chắn có nguyên nhân thần kinh tâm lý có thể là lý do khiến nguyên nhân thực sự của ho mạn tính vẫn không được làm sáng tỏ và giải thích được ở một số bệnh nhân.

Việc sử dụng thuật ngữ phù hợp với *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, phiên bản thứ năm, giúp tránh những sai lầm chẩn đoán, việc gán nhãn không đúng cho bệnh nhân và thất bại trong điều trị [52,53]. Các thuật ngữ này bao gồm hội chứng ho bản thể (trước đây gọi là ho tâm lý) và ho tic (trước đây gọi là ho thói quen) ở người lớn và trẻ em bị ho mạn tính. Những hiểu lầm về tính hữu ích của tiền sử bệnh cũng có thể góp phần vào việc chẩn đoán sai và thất bại trong điều trị: việc không có ho khi ngủ hoặc ho với âm thanh như chó sủa hoặc ho ông ổng không phải là dấu hiệu đặc trưng của hội chứng ho bản thể, ho tic hoặc bất kỳ chẩn đoán tâm lý hoặc tâm thần học nào khác [52].

Thất bại của việc tuân thủ trong can thiệp

Tỷ lệ kiểm soát ho mạn tính ở người lớn có thể khác nhau rất nhiều. Một nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá sự khác biệt này đã cho thấy rằng sự không đồng nhất trong mức độ tuân thủ can thiệp (tức là mức độ can thiệp được thực hiện đúng như dự kiến ban đầu) có thể xuất phát từ các yếu tố liên quan đến cả người bệnh lẫn bác sĩ điều trị [19]. Các yếu tố liên quan đến bác sĩ góp phần vào sự khác biệt này bao gồm khác biệt trong việc sử dụng các phương pháp điều trị được khuyến nghị trong các hướng dẫn dựa trên bằng chứng, nền tảng đào tạo và học vấn của bác sĩ, và việc xác minh rằng bệnh nhân đã được hỏi về mức độ hiểu và thực hiện các khuyến nghị. Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân bao gồm sự khác biệt trong việc xác minh, tiếp nhận và hiểu các phương pháp điều trị được khuyến nghị và khả năng thực hiện chúng trong các hoạt động hàng ngày [19]. Việc tuân thủ can thiệp đặc biệt kém trong quản lý GERD. Các hướng dẫn cập nhật dựa trên bằng chứng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi định kỳ bệnh nhân trong 4 đến 6 tuần để có thể giải quyết các yếu tố liên quan đến bệnh nhân dẫn đến việc tuân thủ điều trị kém.

Rối loạn thần kinh như một nguyên nhân của ho mạn tính chưa rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị

Tầm quan trọng của dây thần kinh phế vị trong phản xạ ho đã được hình thành và giải thích, ví dụ, tại sao việc cắt đứt dây thần kinh phế vị trong khi ghép phổi có thể gây mất phản xạ ho trong



thời gian từ 6 đến 12 tháng [55] và tại sao phẫu thuật cắt dây thần kinh phế vị bên phải để giảm ho trong ung thư phổi không thể phẫu thuật đã làm giảm cơn ho [56]. Nhiều nhà nghiên cứu đã suy đoán rằng một sự thay đổi thần kinh trong tín hiệu phế vị là nguyên nhân dẫn đến sự chuyển từ ho cấp tính, tạm thời sang ho mạn tính, dai dẳng. Người ta đã gợi ý rằng trong gần như tất cả bệnh nhân bị ho mạn tính, những thay đổi thần kinh này là nguyên nhân dẫn đến tình trạng nhạy cảm ho, một tình trạng dẫn đến ho ngay cả khi có các kích thích đường hô hấp ở mức độ thấp [31,57]. Các vị trí của những thay đổi thần kinh này không rõ ràng, nhưng chúng có thể không nằm ở cấp độ của dây thần kinh phế vị ngoại vi [26-28,31]. Khi so sánh các hình ảnh fMRI của não trong khi hít phải các kích thích gây ho, các bệnh nhân có ho mạn tính không rõ nguyên nhân không có sự gia tăng - thực tế, họ có sự giảm - trong hoạt động ở hành não ở các khu vực mà các neuron cảm giác ho hướng đến, nhưng những bệnh nhân này lại có sự tăng hoạt động ở các vùng của não giữa hoặc gần nhân chất xám quanh cống não và nhân chêm [28]. Một giải thích có thể cho những phát hiện gần đây này là ở những bệnh nhân có ho mãn cảm, những thay đổi thần kinh không nằm ở các nhánh cảm giác phế vị mà thay vào đó là ở các vùng của não giữa, nơi các tín hiệu mức độ thấp phát ra từ các nhân của thân não bị khuếch đại một cách bất thường.

Mai và cộng sự đã báo cáo rằng phần lớn các bệnh nhân được đánh giá kỹ lưỡng về ho mạn tính và ho quá mức cho thấy mức độ ho giảm và chất lượng cuộc sống được cải thiện khi các rối loạn tiềm ẩn cụ thể được chẩn đoán chính xác và điều trị thích hợp [41]. Phát hiện này cho thấy rằng ngay cả khi có sự hiện diện của tình trạng ho quá mức - tức là khi hệ thống dẫn truyền thần kinh trở nên nhạy cảm quá mức và kéo dài đối với các kích thích nhẹ - thì việc điều trị dựa trên bằng chứng đối với tác nhân gây ho (ví dụ như trào ngược dạ dày-thực quản, GERD) vẫn có thể làm giảm kích thích đó xuống dưới ngưỡng gây ho ở đa số bệnh nhân. Tuy nhiên, các nghiên cứu có quy mô lớn hơn là cần thiết để xác nhận quan sát của Mai và cộng sự rằng chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân thực sự có ho mạn tính chưa rõ nguyên nhân hoặc kháng trị - tức là không đáp ứng với điều trị đặc hiệu đối với bệnh lý nền, do điều trị không loại bỏ được kích thích gây ho hoặc do hệ thống dẫn truyền thần kinh nhạy cảm quá mức và kéo dài đối với các kích thích nhẹ hoặc thông thường.

CÁC BƯỚC QUẢN LÝ HIỆN TẠI VÀ CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ

Gần như tất cả các bệnh nhân được chuyển đến phòng khám ho của chúng tôi trước đó đều đã được chẩn đoán mắc ho mạn tính chưa rõ nguyên nhân hoặc kháng trị, tuy nhiên, chỉ một tỷ lệ nhỏ trong số đó thực sự được xác nhận chẩn đoán này [58]. Vì vậy, chúng tôi khuyến nghị rằng bước xử trí đầu tiên nên là đánh giá một cách hệ thống xem liệu có tồn tại các rào cản tiềm ẩn (Bảng 1) [34] trong việc tuân thủ nghiêm ngặt các hướng dẫn thực hành lâm sàng cập nhật dựa trên bằng chứng hay không. Cần đặc biệt chú ý đến việc điều trị đúng cách ho mạn tính do trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) hoặc các bệnh phổi kẽ. GERD có thể được xem là tình trạng khó điều trị thành công nhất, đặc biệt vì việc ức chế acid đơn thuần thường không mang lại hiệu quả trong điều trị ho mạn tính do GERD [59] và việc tuân thủ nghiêm ngặt các khuyến nghị về chế độ ăn uống cũng như lối sống đòi hỏi những thay đổi hành vi mà bệnh nhân thường khó thực hiện.



Đối với các bệnh phổi kẽ, một số loại thuốc đường như có tác dụng cải thiện triệu chứng ho. Kết quả từ một thử nghiệm lâm sàng nhỏ, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược cho thấy thalidomide có thể cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm mức độ nghiêm trọng của ho ở bệnh nhân bị xơ phổi vô căn [60]. Một thử nghiệm lâm sàng khác, có quy mô lớn hơn, ngẫu nhiên và đối chứng với giả dược cho thấy nintedanib có thể làm chậm sự tiến triển của một phổi, khó thở và mức độ nghiêm trọng của ho hiệu quả hơn so với giả dược trong khoảng thời gian 1 năm, ở các bệnh nhân mắc nhiều loại bệnh phổi kẽ dạng xơ hóa, ngoại trừ xơ phổi tự phát (IPF) [61]. Ngoài ra, một nghiên cứu tiến cứu, quan sát, đa trung tâm, mang tính quốc tế cho thấy pirfenidone có thể cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến triệu chứng ho và giảm tần suất cũng như mức độ nghiêm trọng của ho trong thời gian 12 tuần ở bệnh nhân bị xơ phổi tự phát [62]. Tuy nhiên, khi cân nhắc sử dụng các thuốc này, cần hiểu rằng một rào cản tiềm ẩn trong việc điều trị ho hiệu quả là việc không xác định được nguyên nhân ho có thể đến từ những nguyên nhân phổ biến khác của ho mạn tính - những nguyên nhân này thường điều trị được và không liên quan đến bệnh phổi kẽ [63].

Bước thứ hai trong quá trình quản lý điều trị là giới thiệu bệnh nhân đến phòng khám ho liên ngành nếu như trước đây chưa giới thiệu bệnh nhân đến các cơ sở này. Phòng khám có thể đánh giá mức độ đầy đủ của các thăm khám đã được tiến hành trước đó cũng như hiệu quả của các phương pháp điều trị đã dùng, với sự tập trung đặc biệt vào việc kiểm soát bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD). Khi quá trình đánh giá được xác nhận là đầy đủ và chẩn đoán ho mạn tính thực sự không rõ nguyên nhân hoặc kháng trị được xác lập, thì bước quản lý thứ ba là xem xét các phương pháp điều trị đã được chứng minh là có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược.

LIỆU PHÁP NGÔN NGỮ ĐA PHƯƠNG THỨC

Trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng [64,65], liệu pháp ngôn ngữ đa phương thức so với việc tư vấn lối sống lành mạnh cho bệnh nhân mắc ho mạn tính khó kiểm soát hoặc kháng trị, liệu pháp ngôn ngữ đa phương thức cho thấy hiệu quả giảm đáng kể các triệu chứng liên quan đến ho và cải thiện chất lượng cuộc sống tốt hơn. Như được báo cáo lần đầu bởi Vertigan và cộng sự vào năm 2006 [64], liệu pháp này bao gồm: giáo dục bệnh nhân về cơ chế và cách kiểm soát ho, kỹ thuật ức chế ho, các bài tập thở. Sự hiện diện của các kích thích từ vỏ não - vốn có thể điều hòa các hoạt động của vùng dưới vỏ và thân não để phản ứng với các kích thích gây ho - có thể giải thích cho hiệu quả của phương pháp can thiệp này [66], mặc dù cơ chế chính xác vẫn chưa được hiểu rõ.



Bảng 1. Các yếu tố cần cân nhắc để quản lý thành công các nguyên nhân phổ biến gây ho mạn tính*

Hội chứng ho đường hô hấp trên (UACS) liên quan đến tình trạng viêm xoang

- Rối loạn này có thể biểu hiện dưới dạng hội chứng ho-đờm và có thể bị chẩn đoán nhầm là viêm phế quản mạn tính
- Không phải tất cả các thuốc đối kháng histamine H1 đều có tác dụng giống nhau; những thuốc không có đặc tính kháng cholinergic có thể không có hiệu quả trong bệnh viêm xoang không do dị ứng, và những thuốc có đặc tính kháng cholinergic có thể ảnh hưởng xấu đến rối loạn trí nhớ, bệnh tăng nhãn áp và các tình trạng tuyến tiền liệt đi kèm. Trong bối cảnh lâm sàng sau, có thể cân nhắc liệu pháp ipratropium bromide qua đường mũi; trong cả hai trường hợp, có thể cân nhắc rửa xoang bằng natri clorua-natri bicarbonate.
- UACS có thể im lặng (tức là bệnh nhân có thể không cảm thấy dịch chảy ra từ mũi sau hoặc không nhận ra việc họ thường xuyên hắng giọng).
- Viêm mũi dị ứng hoặc không thể tránh các chất gây dị ứng nên được xem xét ngay cả khi các triệu chứng xuất hiện trong suốt cả năm.
- Viêm xoang không phải lúc nào cũng rõ ràng về mặt lâm sàng.
- Bệnh viêm mũi xoang do aspirin làm trầm trọng thêm nên được xem xét.
- Nội soi đường hô hấp trên nên được xem xét.

Hen

- Ho có thể là triệu chứng duy nhất của bệnh hen (tức là hen dạng ho); hen cũng có thể biểu hiện dưới dạng hội chứng ho-đờm giống viêm phế quản mạn tính.
- Thuốc dạng hít có thể làm trầm trọng thêm cơn ho.
- Kết quả dương tính đơn độc với test kích thích methacholine (tức là không có phản ứng xác nhận dương tính với điều trị hen) có thể không chẩn đoán được hen.

Viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan không do hen

- Cần cân nhắc chẩn đoán, chỉ định xét nghiệm phù hợp (ví dụ: FENO hoặc tăng bạch cầu ái toan trong đờm) và khảo sát nguyên nhân về nghề nghiệp hoặc môi trường.

Trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

- GERD có thể biểu hiện như hội chứng ho-đờm giống viêm phế quản mạn tính.
- Ho có thể là biểu hiện duy nhất của GERD, không có triệu chứng đường tiêu hóa - tức là bệnh trào ngược dạ dày thực quản thầm lặng.
- Liệu pháp y khoa thành công có thể cần tới 3 tháng điều trị chuyên sâu trước khi ho bắt đầu thuyên giảm và có thể cần tới 6 tháng trước khi ho khỏi.
- Chỉ riêng việc ức chế axit không có khả năng cải thiện tình trạng ho do GERD, mặc dù rất có khả năng làm giảm các triệu chứng đường tiêu hóa.
- Ho có thể không do bệnh trào ngược axit.
- Ho có thể do GERD ngay cả khi ho vẫn không thay đổi khi ợ nóng hoặc các triệu chứng tiêu hóa khác thuyên giảm.
- GERD không thể được chẩn đoán dựa trên biểu hiện của dây thanh quản vì những thay đổi



do viêm do ho đơn thuần có thể giống với những thay đổi do trào ngược.

- Các tình trạng bệnh lý đi kèm hoặc việc điều trị chúng có thể khiến GERD trở nên tồi tệ hơn.[†]
- Nên cân nhắc chế độ ăn chống trào ngược và giảm cân để tăng cường chức năng của cơ thắt thực quản dưới và giảm áp lực trong ổ bụng, đồng thời nên tránh các bài tập cường độ cao làm tăng áp lực trong ổ bụng; cũng nên cân nhắc kết hợp liệu pháp tăng nhu động đường tiêu hóa.
- Bản thân ho có thể gây ra tình trạng trào ngược, do đó, cần xem xét và điều trị thỏa đáng các nguyên nhân gây ho kéo dài chu kỳ ho và trào ngược.

Bệnh phổi kẽ (ILD)

- ILD có thể không phải là nguyên nhân duy nhất gây ho ở bệnh nhân mắc bệnh này; có tới 54% bệnh nhân mắc ILD và ho mạn tính có nguyên nhân chung gây ho không phải do ILD [63].

Bộ ba UACS, GERD và hen hoặc viêm phế quản tăng bạch cầu ái toan không do hen

- Hai hoặc cả ba tình trạng này có thể là nguyên nhân đồng thời gây ho.
- Một hoặc nhiều trong số các bệnh lý phổ biến này có thể là nguyên nhân thực sự gây ho, thay vì những nguyên nhân có vẻ gây ho (ví dụ như như ILD hoặc ung thư phổi).
- Cả ba tình trạng mạn tính phổ biến này có thể bùng phát từng đợt, đặc biệt là với các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do vi-rút.

Các bệnh đường hô hấp trên và dưới không được phát hiện

- Cần cân nhắc nội soi phế quản nếu ho kéo dài, ngay cả khi chụp X-quang ngực và chụp CT bình thường; đường nội soi qua mũi cho phép kiểm tra cả đường hô hấp trên và dưới.

* Thông tin được cung cấp được sửa đổi và cập nhật từ báo cáo của Irwin và cộng sự [34], có chứa các chi tiết bổ sung về chẩn đoán và điều trị. CT: chụp cắt lớp vi tính, FENO: đo oxit nitric thở ra phân đoạn, GERD: bệnh trào ngược dạ dày thực quản, GI: đường tiêu hóa, ILD: bệnh phổi kẽ và UACS: hội chứng ho đường hô hấp trên.

[†] Các tình trạng đồng mắc hoặc phương pháp điều trị của chúng có thể làm trầm trọng thêm GERD bao gồm ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, đái tháo đường kèm liệt dạ dày, điều trị nitrat cho bệnh động mạch vành, thuốc chẹn kênh canxi cho tăng huyết áp vô căn, chất chủ vận thụ thể peptide giống glucagon 1 cho bệnh tiểu đường, liệu pháp thay thế hormone bằng progesterone và thuốc ức chế phosphodiesterase loại 5 cho rối loạn cương dương.

ĐIỀU HÒA THẦN KINH BẰNG PHƯƠNG PHÁP DƯỢC LÝ

Các chất điều hòa thần kinh tác động lên trung ương (ví dụ như amitriptyline, [67] gabapentin, [68] morphine, [69] baclofen, [70] và nalbuphine [71]), khi sử dụng riêng lẻ, đã có tác dụng tích cực đến kết cục của ho trong các thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên. Thêm vào đó, một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược đã cho thấy kết cục tốt của ho khi sử dụng kết hợp



giữa liệu pháp ngôn ngữ đa phương thức với phương pháp điều hòa thần kinh bằng pregabalin [72]. Liệu pháp kết hợp này có thể được cân nhắc thực hiện nếu liệu pháp ngôn ngữ không thành công khi sử dụng riêng lẻ. Tất cả các thuốc điều hòa thần kinh tác động lên trung ương đủ điều kiện để kê đơn trên cơ sở thử nghiệm đều có tác dụng phụ tiềm ẩn. Do đó, cần bàn luận về rủi ro và lợi ích của thuốc với bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị và nên đánh giá lại định kỳ và bàn luận lại theo các khoảng thời gian được xác định rõ (ví dụ: hàng tháng) trước khi tiếp tục điều trị. Trong một nghiên cứu theo nhóm dân số gần đây liên quan đến bệnh nhân mắc COPD, nguy cơ bùng phát nghiêm trọng cao hơn 39% ở những bệnh nhân dùng gabapentinoid gabapentin và pregabalin so với nhóm bệnh nhân phù hợp không dùng các thuốc này [73]. Do đó, cần thận trọng khi cân nhắc liệu pháp này cho bệnh nhân mắc COPD.

Bằng chứng về việc điều trị ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị bằng phương pháp phong bế thần kinh thanh quản trên còn rất hạn chế. Một thử nghiệm ngẫu nhiên duy nhất [74] cho thấy chất lượng cuộc sống liên quan đến ho được cải thiện đáng kể sau 27 ngày ở 10 trong số 17 bệnh nhân trong nhóm được chỉ định tiêm một loạt hai mũi phong bế thần kinh, so với sự cải thiện ở 1 trong số 10 bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược. Mặc dù không có trường hợp bất lợi nào được báo cáo trong hoặc sau thử nghiệm, nhưng thử nghiệm này nhỏ và kéo dài trong thời gian ngắn, và không có bệnh nhân nào hoàn thành liệu pháp ngôn ngữ ức chế ho đa phương thức trước hoặc trong quá trình thử nghiệm.

GIẢI QUYẾT LO ÂU VÀ TRẦM CẢM PHẢN ỨNG

Lo âu phản ứng, trầm cảm phản ứng hoặc cả hai có thể phát triển như biến chứng của ho mạn tính chưa được giải quyết [5], [51], [75], [76] và cần được giải quyết nếu có. Những biến chứng liên quan đến ho này được cải thiện khi ho cải thiện [51].

CÁC CHẤT ĐỐI KHÁNG DƯỢC LÝ

Các chất đối kháng dược lý có tác dụng ức chế hiệu quả tín hiệu phế vị - yếu tố cơ bản gây ra tình trạng quá mẫn ho - sẽ đặc biệt hữu ích đối với những bệnh nhân bị ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị, miễn là chúng không gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng [77]. Vì các cơ chế không đồng nhất có thể là nguyên nhân gây ra ho kháng trị hoặc không rõ nguyên nhân, nên có thể cần nhiều loại thuốc đối kháng để điều trị hiệu quả cho các phân nhóm bệnh nhân khác nhau. Mặc dù thuốc đối kháng kênh cation tiềm năng thụ thể thoáng qua (TRPV1 và TRPA1) trên sợi phế vị C ban đầu cho thấy triển vọng ở mô hình động vật, nhưng các thuốc đối kháng như vậy không làm giảm ho đáng kể trong các thử nghiệm lâm sàng [78-80].

Gần đây hơn, các chất đối kháng thụ thể purinergic (ví dụ, P2X3 và P2X2/3) đã đưa ra hứa hẹn [81], đặc biệt là gefapixant. Tuy nhiên, gefapixant có liên quan đến các rối loạn vị giác đáng kể, có thể liên quan đến chất đối kháng P2X2/3, 45, 82 và FDA đã không chấp thuận loại thuốc này cho bệnh ho mạn tính vì hiệu quả của nó không đáng kể so với giả dược, ít nhất là trong nhóm dân số được nghiên cứu [2]. Các chất đối kháng purinergic khác, với tính chọn lọc khác nhau đối với thụ



thể P2X3 và P2X2/3, đã hoặc đang được nghiên cứu, mặc dù chưa có chất nào được chấp thuận cho sử dụng lâm sàng (Bảng 2) [83-90]. Việc xác định một phương pháp điều trị được lý an toàn và hiệu quả cho tình trạng ho quá mức, vẫn là một nhu cầu chưa được đáp ứng, sẽ có khả năng giúp giải quyết các vấn đề lâm sàng đầy thách thức do ho mạn tính không rõ nguyên nhân hoặc kháng trị gây ra.

Bảng 2. Chất đối kháng thụ thể purinergic cho bệnh ho mạn tính.*

Chất đối kháng	Tên hợp chất	Nhận xét
Gefapixant [45]	AF-219, MK-7264	Độ chọn lọc thấp đối với P2X3 so với P2X2/3; thường xuyên bị rối loạn vị giác; không được FDA chấp thuận là có hiệu quả đối với ho mạn tính nhưng được cấp phép sử dụng lâm sàng tại Liên minh Châu Âu, Thụy Sĩ và Nhật Bản
Eliapixant [83]	BAY-1817080	Giảm số lần ho trong 24 giờ trong thử nghiệm giai đoạn 2b; tính chọn lọc đối với P2X3 so với P2X2/3; tỷ lệ rối loạn vị giác thấp; các thử nghiệm lâm sàng bị đình chỉ vì nguy cơ gây độc cho gan
Camliapixant 84,85	BLU-5937	Độ chọn lọc cao đối với P2X3 so với P2X2/3; tỷ lệ rối loạn vị giác thấp; các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành
Sivopixant 86	S-600918	Không có sự giảm đáng kể về tần suất ho trong 24 giờ trong thử nghiệm giai đoạn 2b; tính chọn lọc đối với P2X3 so với P2X2/3; rối loạn vị giác từ nhẹ đến trung bình; trong các thử nghiệm lâm sàng, không được chấp thuận sử dụng lâm sàng
Filapixant 87	BAY-1902607	Giảm tần suất ho trong 24 giờ trong thử nghiệm giai đoạn 1-2a; tính chọn lọc cao đối với P2X3 so với P2X2/3; rối loạn vị giác nhẹ đến trung bình nhưng thường xuyên ở liều cao hơn; trong các thử nghiệm lâm sàng, không được chấp thuận sử dụng lâm sàng.
Aspirex 88	DT-0111	Thuốc hít tan trong nước; chất đối kháng của P2X2/3; nghiên cứu trên động vật và trong ống nghiệm
PSFL2915 89	-	Chất ức chế P2X3 có ái lực nanomolar dựa trên quercetin; không gây rối loạn vị giác ở mô hình động vật; nghiên cứu trên động vật và trong ống nghiệm.
Quercetin 89	-	Chất ức chế P2X3; không có rối loạn vị giác ở mô hình động vật; nghiên cứu trên động vật và trong ống nghiệm

*FDA: Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm.



KẾT LUẬN

Ho mạn tính là một thách thức lâm sàng quan trọng trên toàn thế giới. Mặc dù một số tài liệu đã báo cáo rằng có tới 60% người lớn bị ho mạn tính có tình trạng ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị [82], nhưng dựa trên một đánh giá có hệ thống nghiêm ngặt [19], tỷ lệ này có vẻ gần với 10% khi bệnh nhân được đánh giá đầy đủ và điều trị nguyên nhân gây ho tiềm ẩn. Trong nhóm bệnh nhân này, ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị có thể trong một số trường hợp hiếm gặp là do tình trạng tâm lý hoặc tâm thần tiềm ẩn. Đối với những bệnh nhân còn lại, những người thực sự bị ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị do tình trạng ho quá mức vĩnh viễn, các lựa chọn điều trị bị hạn chế nhưng bao gồm liệu pháp ngôn ngữ, liệu pháp được lý điều hòa thần kinh hoặc cả hai, cũng như điều trị lo âu hoặc trầm cảm. Hy vọng là việc nghiên cứu sâu hơn về các chất đối kháng purinergic hoặc các chất ức chế khác tác động ngoại vi hoặc trung ương của tín hiệu thần kinh (ví dụ, thuốc chẹn kênh natri, chất chủ vận kênh cation thụ thể tiềm năng thoáng qua M8, thuốc phen, chất đối kháng neurokinin 1 và chất chủ vận axit γ -aminobutyric B) sẽ có triển vọng và các tác nhân như vậy sẽ giúp đáp ứng thách thức lâm sàng trong việc kiểm soát ho không rõ nguyên nhân hoặc ho kháng trị [77].

Địa chỉ tác giả liên hệ: phanminhnhut229@gmail.com

Ngày nhận: 27/10/2025

Ngày chấp nhận: 10/11/2025

Phản biện: TS. BS. Cao Thị Mỹ Thúy, TS. BS. Nguyễn Văn Thành

Tài liệu tham khảo

1. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153:196-209.
2. Healio. FDA declines to approve gefapixant for chronic cough a second time. December 21, 2023 (<https://www.healio.com/news/pulmonology/20231221/fda-declines-to-approve-gefapixant-for-chronic-cough-a-second-time>).
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
4. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:Suppl:138S-146S.
5. Irwin RS, Dudik N, French CL. Lifethreatening and non-life-threatening complications associated with coughing: a scoping review. *Chest* 2020;158:2058-73.
6. 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;149:27-44.
7. Sharpey-Schafer EP. The mechanism of syncope after coughing. *Br Med J* 1953; 2:860-3.



8. Special acts involving breathing. In: Comroe JH. Physiology of respiration: an introductory text. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1974:230-1.
9. Wei JY, Greene HL, Weisfeldt ML. Cough-facilitated conversion of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1980;45:174-6.
10. Miller B, Lesnefsky E, Heyborne T, et al. Cough-cardiopulmonary resuscitation in the cardiac catheterization laboratory: hemodynamics during an episode of prolonged hypotensive ventricular tachycardia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;18: 168-71.
11. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002; 121:1123-31.
12. Britt H, Miller GC, Henderson J, et al. General practice activity in Australia 2011-12. General practice series no. 31. Sydney: University of Sydney Press, November 2012.
13. Centers for Disease Control and Prevention. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2010 outpatient department summary tables. 2013 ([http:// www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_outpatient/2010_opd_web_tables.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_outpatient/2010_opd_web_tables.pdf)).
14. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:Suppl: 133S-181S.
15. Hull JH, Langerman H, Ul-Haq Z, Kamalati T, Lucas A, Levy ML. Burden and impact of chronic cough in UK primary care: a dataset analysis. *BMJ Open* 2021; 11(12):e054832.
16. McGarvey L, Morice AH, Martin A, et al. Burden of chronic cough in the UK: results from the 2018 National Health and Wellness Survey. *ERJ Open Res* 2023; 9:00157-2023.
17. 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.
18. Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014;146: 885-9.
19. French CT, Diekemper RL, Irwin RS, et al. Assessment of intervention fidelity and recommendations for researchers conducting studies on the diagnosis and treatment of chronic cough in the adult: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2015;148:32-54.
20. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, Ojoo JC, Redington AE, Morice AH. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:961-4.
21. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158: 1657-61.
22. Canning BJ. The cough reflex in animals: relevance to human cough research. *Lung* 2008;186:Suppl 1:S23-S28.
23. Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, Kunc P, Pecova R. Upper airway cough syndrome in pathogenesis of chronic cough. *Physiol Res* 2020;69:Suppl 1:S35-S42.



24. Buday T, Brozmanova M, Biringerova Z, et al. Modulation of cough response by sensory inputs from the nose - role of trigeminal TRPA1 versus TRPM8 channels. *Cough* 2012;8:11-9.
25. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2014;146:1633-48.
26. 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;71:323-9.
27. Mazzone SB, Cole LJ, Ando A, Egan GF, Farrell MJ. Investigation of the neural control of cough and cough suppression in humans using functional brain imaging. *J Neurosci* 2011;31:2948-58.
28. Moe AAK, Singh N, Dimmock M, et al. Brainstem processing of cough sensory inputs in chronic cough hypersensitivity. *EBioMedicine* 2024;100:104976.
29. Farrell MJ, Bautista TG, Liang E, Azzollini D, Egan GF, Mazzone SB. Evidence for multiple bulbar and higher brain circuits processing sensory inputs from the respiratory system in humans. *J Physiol* 2020;598:5771-87.
30. Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med* 2016;375:1544-51.
31. Chung KF, McGarvey L, Song W-J, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:45.
32. Mazzone SB, Undem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. *Physiol Rev* 2016;96:975-1024.
33. West PW, Canning BJ, Merlo-Pich E, Woodcock AA, Smith JA. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:30-9.
34. Irwin RS, Oppenheimer JJ, Dunlap W, Lieberman JA, Chang AB. Yardstick for managing cough. 1. In adults and adolescent patients older than 14 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130: 379-91.
35. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest* 2019;155:147-54.
36. Chang AB, Oppenheimer JJ, Dunlap W, Lieberman JA, Irwin RS. Yardstick for managing cough. 2. In children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130:681-9.
37. 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; 156:997-1003.
38. Lee KK, Birring SS. Cough and sleep. *Lung* 2010;188:Suppl 1:S91-S94.
39. Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402.
40. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1:414-22.
41. Mai Y, Zhan C, Zhang S, et al. Arnold nerve reflex: vagal hypersensitivity in chronic cough with various causes. *Chest* 2020;158:264-71.



42. Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, Baker S, Fraire AE. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study. *Chest* 2006; 130:362-70.
43. Irwin RS, French CT. Cough and gastroesophageal reflux: identifying cough and assessing the efficacy of cough-modifying agents. *Am J Med* 2001;111: Suppl 8A:45S-50S.
44. Leden V, Isshiki N. An analysis of cough at the level of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1965;81:616-25.
45. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399:909-23.
46. Irwin RS, Madison JM. Gefapixant for refractory or unexplained chronic cough? *JAMA* 2023;330:1335-6.
47. Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Stanford W, Fisk DE. Munchausen syndrome with pulmonary manifestations. *Chest* 1981;79:487-8.
48. Schaefer SM, Chow CA, Louis ED, Robakis D. Tic exacerbation in adults with Tourette syndrome: a case series. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017;7:450.
49. Robakis D. How much do we know about adult-onset primary tics? Prevalence, epidemiology, and clinical features. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017;7:441.
50. Lai K, Peng W, Zhan W, et al. Clinical characteristics in adult patients with somatic cough syndrome. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666221092993.
51. French CL, Crawford SL, Bova C, Irwin RS. Change in psychological, physiological, and situational factors in adults after treatment of chronic cough. *Chest* 2017;152:547-62.
52. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, 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;148:24-31.
53. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed.: DSM-V. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
54. Bellg AJ, Borrelli B, Resnick B, et al. Enhancing treatment fidelity in health behavior change studies: best practices and recommendations from the NIH Behavior Change Consortium. *Health Psychol* 2004;23:443-51.
55. Duarte AG, Myers AC. Cough reflex in lung transplant recipients. *Lung* 2012; 190:23-7.
56. Andrews NC, Curtis GM, Klassen KP, Morton DR. Palliative vagotomy for nonresectable bronchogenic carcinoma. *Ill Med J* 1956;110:167-71.
57. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014;44:1132-48.
58. Irwin RS. Unexplained cough in the adult. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43:167-80.
59. 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.



60. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157:398-406.
61. Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2024;63:2300752.
62. van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, et al. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;50:1701157.
63. Madison JM, Irwin RS. Chronic cough in adults with interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:412-6.
64. 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.
65. Chamberlain Mitchell SAF, Garrod R, Clark L, 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.
66. Vertigan AE, Haines J, Slovarp L. An update on speech pathology management of chronic refractory cough. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1756-61.
67. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006; 116:2108-12.
68. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-9.
69. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175: 312-5.
70. Dicpinigaitis PV, Rauf K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration* 1998;65:86-8.
71. Maher TM, Avram C, Bortey E, et al. Nalbuphine tablets for cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM Evid* 2023;2(8):a2300083.
72. 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.
73. Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM, et al. Gabapentinoids and risk of severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2024;177: 144-54.
74. Tipton CB, Walters R, Gudipudi R, Smyre D, Nguyen S, O'Rourke AK. The efficacy of superior laryngeal nerve block for neurogenic cough: a placebocontrolled trial. *Laryngoscope* 2023;133: 3068-74.
75. Dicpinigaitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest* 2006; 130:1839-43.
76. McGarvey LPA, Carton C, Gamble LA, et al. Prevalence of psychomorbidity among patients with chronic cough. *Cough* 2006;2:4.
77. Smith JA. The therapeutic landscape in chronic cough. *Lung* 2024;202:5-16.



78. Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21: 41-59.
79. Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109: 619-36.
80. Silverman HA, Chen A, Kravatz NL, Chavan SS, Chang EH. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation. *Front Immunol* 2020;11:590261.
81. Zhang M, Sykes DL, Sadofsky LR, Morice AH. ATP, an attractive target for the treatment of refractory chronic cough. *Purinergic Signal* 2022;18:289-305.
82. Kum E, Patel M, Diab N, et al. Efficacy and tolerability of gefapixant for treatment of refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and doseresponse meta-analysis. *JAMA* 2023;330: 1359-69.
83. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Smith JA, et al. Efficacy and safety of eliapixant in refractory chronic cough: the randomized, placebo-controlled phase 2b PAGANINI study. *Lung* 2023;201:255-66.
84. Smith J, Morice AH, Birring SS, et al. Improvements in cough frequency over 24 hours with BLU-5937, a selective P2X3 antagonist, in patient subgroups defined by baseline awake cough frequencies. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203: A1019. abstract.
85. McGarvey L, Smith J, Birring SS, et al. Response in patient-reported cough severity in SOOTHE, a phase 2b trial of camlipixant in refractory chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207: A2533. abstract.
86. McGarvey L, Smith JA, Morice A, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group phase 2b trial of P2X3 receptor antagonist sivopixant for refractory or unexplained chronic cough. *Lung* 2023;201:25-35.
87. Friedrich C, Francke K, Birring SS, et al. The P2X3 receptor antagonist filapixant in patients with refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2023;24:109-20.
88. Pelleg A, Xu F, Zhuang J, Undem B, Burnstock G. DT-0111: a novel drugcandidate for the treatment of COPD and chronic cough. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13:1753466619877960.
89. Guo C-R, Zhang Z-Z, Zhou X, et al. Chronic cough relief by allosteric modulation of P2X3 without taste disturbance. *Nat Commun* 2023;14:5844-62.
90. Yamamoto S, Horita N, Hara J, et al. Benefit-risk profile of P2X3 receptor antagonists for treatment of chronic cough: dose-response model-based network metaanalysis. *Chest* 2024;166:1124-40.