

Chronický kašel z pohledu patofyziologa

XI. konference funkčního vyšetření plic

Zlín, 19. - 20. 5. 2023:

prof. MUDr. Kateřina Kaňková, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie LF MU
Masarykova univerzita, Brno

Osnova

- (1) klasifikace kašle – sekundární vs. refrakterní/nevysvětlitelný chron. kašel
- (2) kašlací reflex
- (3) neurobiologie kašle
- (4) „cough hypersensitivity syndrome“
- (5) slibné léčebné cíle



Kašel jako jeden z obranných reflexů dýchacích cest

– Apnoický reflex (*apnoe*)

- zástava dechu způsobená podrážděním čichového aparátu silně dráždivou látkou
- mimo to reflexní apnoe brání aspiraci potravy při polykání

– Kýchání (*sternutatio*)

- vzniká drážděním receptorů nosní sliznice a udržuje průchodnou dutinu nosní
- větší množství hlenu podráždí receptory a po velkém nádechu se silným výdechem se dutina uvolní

– Kašel (*tussis*)

- napomáhá udržovat volně průchodné dýchací cesty
- vzniká nahromaděním hlenu nebo vdechnutím cizího tělesa či částic, které dráždí receptory v oblasti hrtanu a rozdělení trachey
- po velkém nádechu s uzavřenou hlasivkovou štěrbinou stoupne tlak v hrudní dutině a po otevření štěrbinou proudí vzduch spolu s cizím tělesem ústní dutinou pryč

– Škytavka (*singultus*)

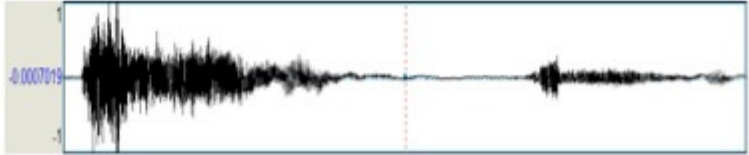
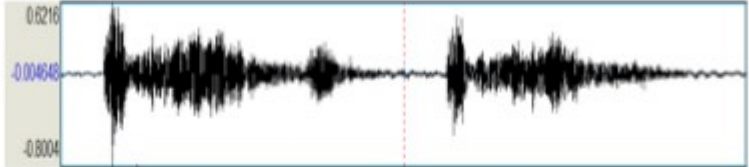
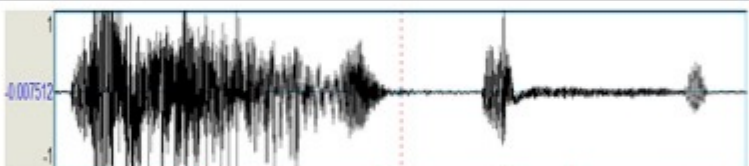
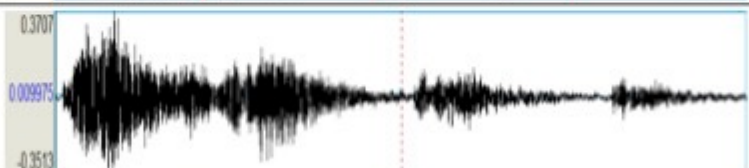
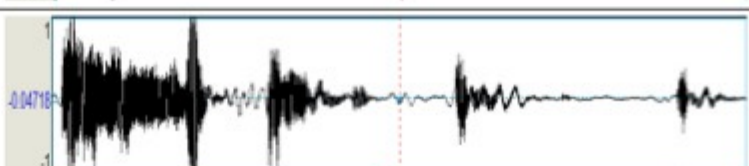
- vzniká křečovitými stahy bránice vyvolanými reflexně (drážděním bránice) nebo látkově (přímým drážděním dýchacího centra)
- charakteristický zvuk při škytavce vzniká rychlým nasáváním vzduchu do plic, který uzavírá epiglottis

– Zívání (*oscitatio*)

- je běžný reflex charakteristický prodlouženým vdechem otevřenými ústy a následně krátkým výdechem
- není mu přikládána zvláštní fyziologická důležitost, ale je hlavně asociované s únavou, dále ochlazováním mozku aj.

Charakter, intenzita, timing kašle

- Suchý (neproduktivní)
 - Vlhký (produktivní)
 - Štěkavý (laryngitický)
 - Zajímavý, záchvatovitý (pertuse)
-
- Manifestace resp. timing
 - denní doba
 - sezónnost
 - Další přidružené známky
 - Dušnost, cyanóza
 - Hemoptýza
 - Zvracení

Condition	Cough patterns	Duration
Normal airways		0.79 seconds
Narrowed airways (obstruction)		0.85 seconds
Widened airways (obstruction)		0.82 seconds
Scared lungs (restriction)		1.41 seconds
Fluid filled lungs (restriction)		1.82 seconds

Kašel - klasifikace

— Akutní (<3 týdny)

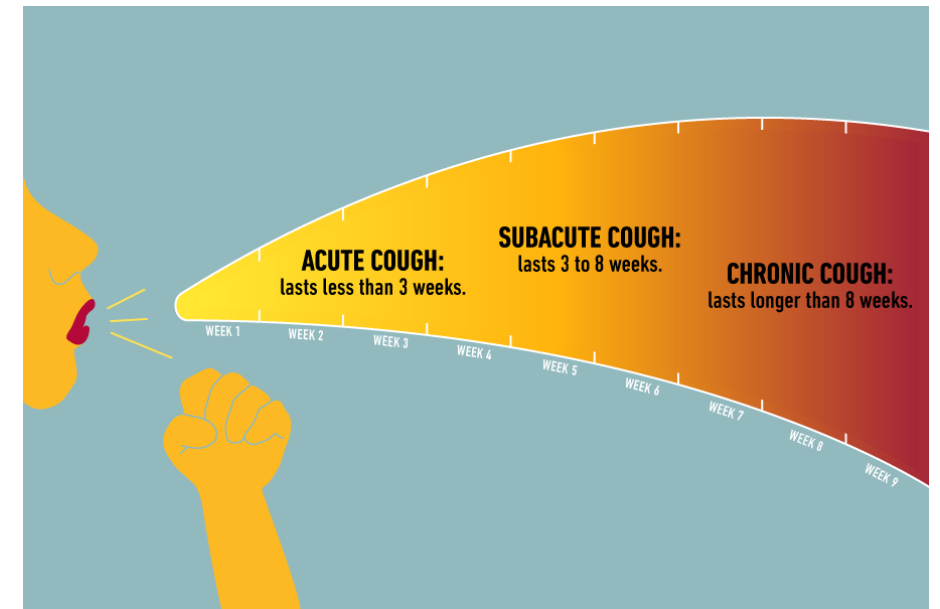
- Typicky infekční etiologie (zejm. virová)
 - bronchitida, bronchopneumonie
- Příp. exacerbace chron. nemocí jako astma a CHOPN
- Příp. projev environmentálních expozic
 - inhalace dráždivých látek
- Aspirace

— Subakutní (3 – 8 týdnů)

- Post-infekční, exacerbace chronických nemocí (astma, CHOPN) a tzv. „upper airway cough syndrome (UACS, „zadní rýma“)\", nepoznaná aspirace

— Chronický (> 8 týdnů)

- Mimoplicní
 - gastroesofageální reflux (GERD), kardiální, ACEi
- Plicní
 - UACS, astma a ne-astmatická eosinofilní bronchitis (NAEB) = kortikosteroid responsivní kašel, nádor plic a dýchacích cest, TBC, plicní nebo cystická fibróza/bronchiektazie, ciliární dyskineze, píštěl
 - idiopatický CHK (udávaná prevalence ~40% všech případů CHK)
 - obtížně kontrolovatelný „refractory chronic cough (RCC)“ příp. nejasné etiologie navzdory extenzivní diagnostice „unexplained chronic cough“ (UCC)
 - RCC/UCC má často charakter „cough hypersensitivity syndrome“ – hypertussia, allotussia



Epidemiology CHK (~10% dospělé populace celosvětově)

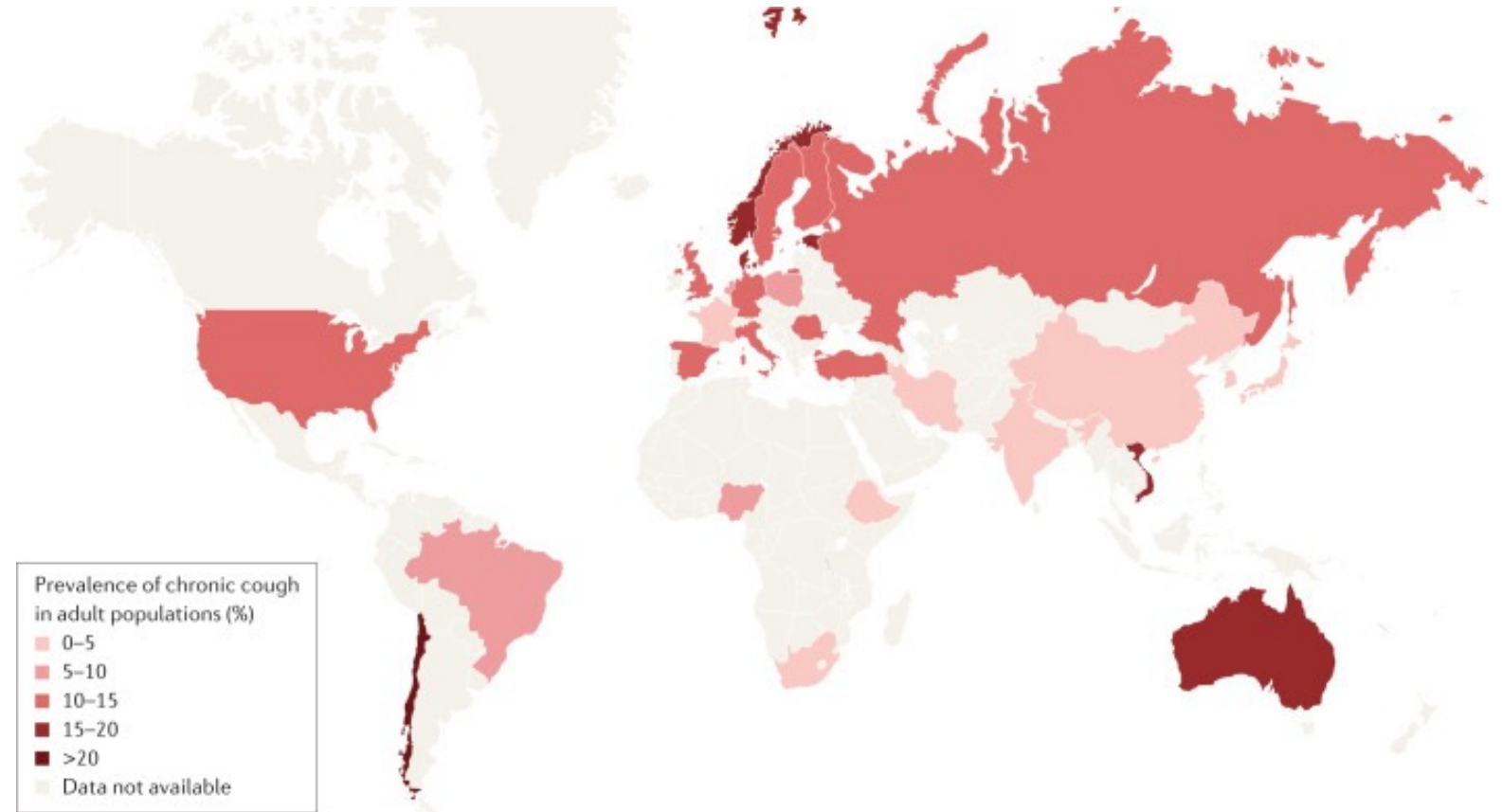
— rizikové faktory

— exogenní:

- respirační infekce
- polutanty
- profesní expozice
- alergen
- eozinofilie
- GERD
- kouření

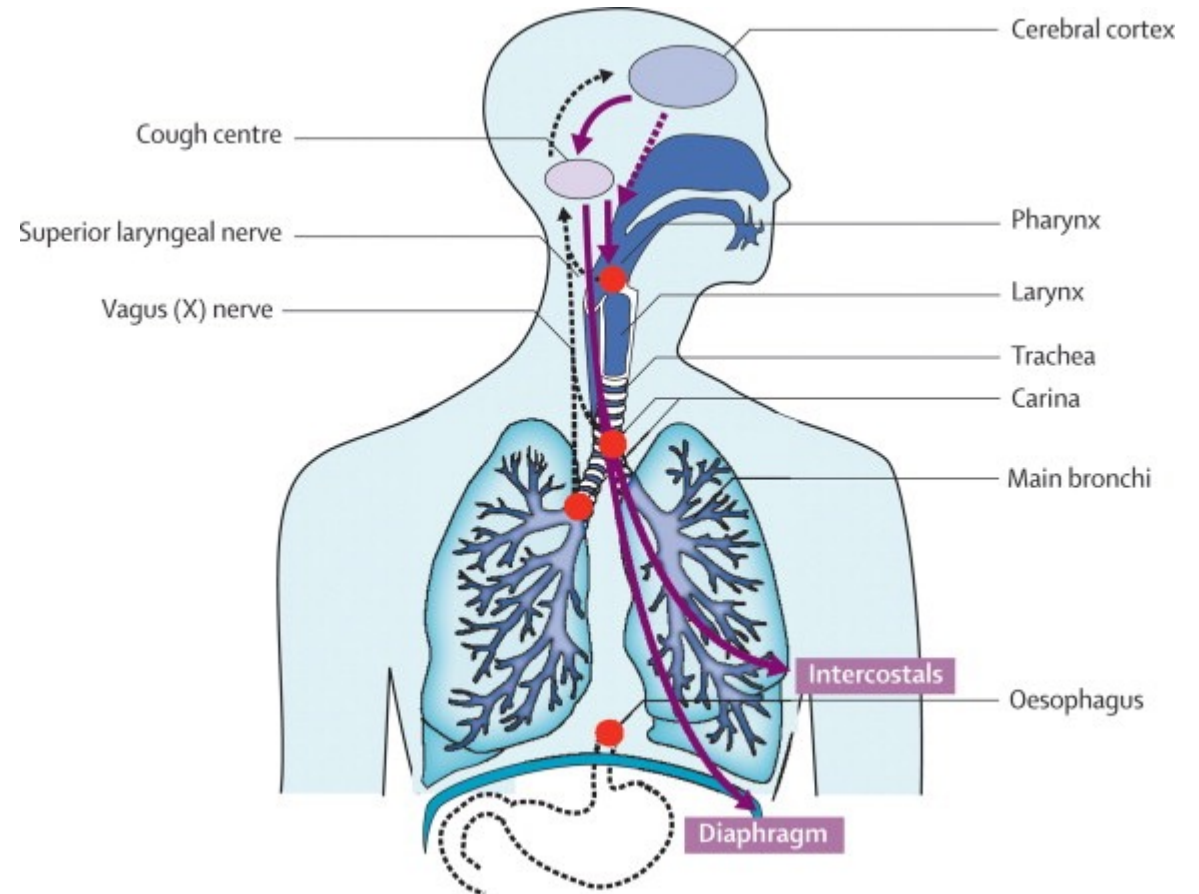
— endogenní:

- věk
- pohlaví (2/3 ženy)
 - vyšší sensitivity k provokaci kapsaicinem
 - diagnostické bias? – inkontinence aj.
- genetika – mutace v
 - *TRPV1* (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)
 - *TAC2R* (neurokinin 2 receptor)
 - *RFC1* (replication factor complex subunit 1) expansion



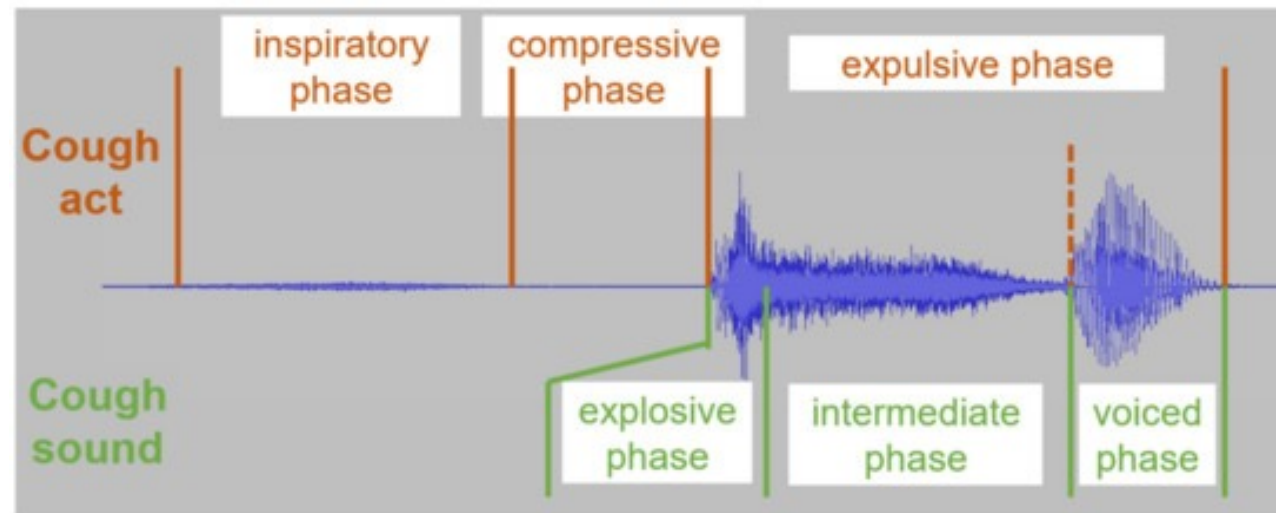
Patofyziologie kašle

- nociceptivní reflex, tedy odpověď na podráždění nervových zakončení (receptorů) umístěných v reflexogenních (tussigenních) zónách
 - larynx (oblasti glottis, vazů hlasových a subglottis)
 - trachea
 - bronchy (nejvíce v blízkosti větvení velkých bronchů)
 - další zóny
 - sliznice paranasálních sinusů a nosohltanu, Eustachových trubic, vnitřním uchu, zevním zvukovodu, pleura, bránice, jícen, perikardium
- receptory jsou uloženy těsně pod epitelem dýchacích cest a reagují na podněty
 - mechanické (sekret, cizí těleso, částice)
 - termické (chladný nebo horký vzduch)
 - chemické (páry, plyny, kouř, kyselé žaludeční šťávy)
 - zánětlivé (edém, hyperemie, mediátory bb.)
- aferentní dráha – n. vagus do prodloužené míchy
- eferentní dráha – motorické nervy k respiračním (bránice a interkostální) a laryngeálním svalům



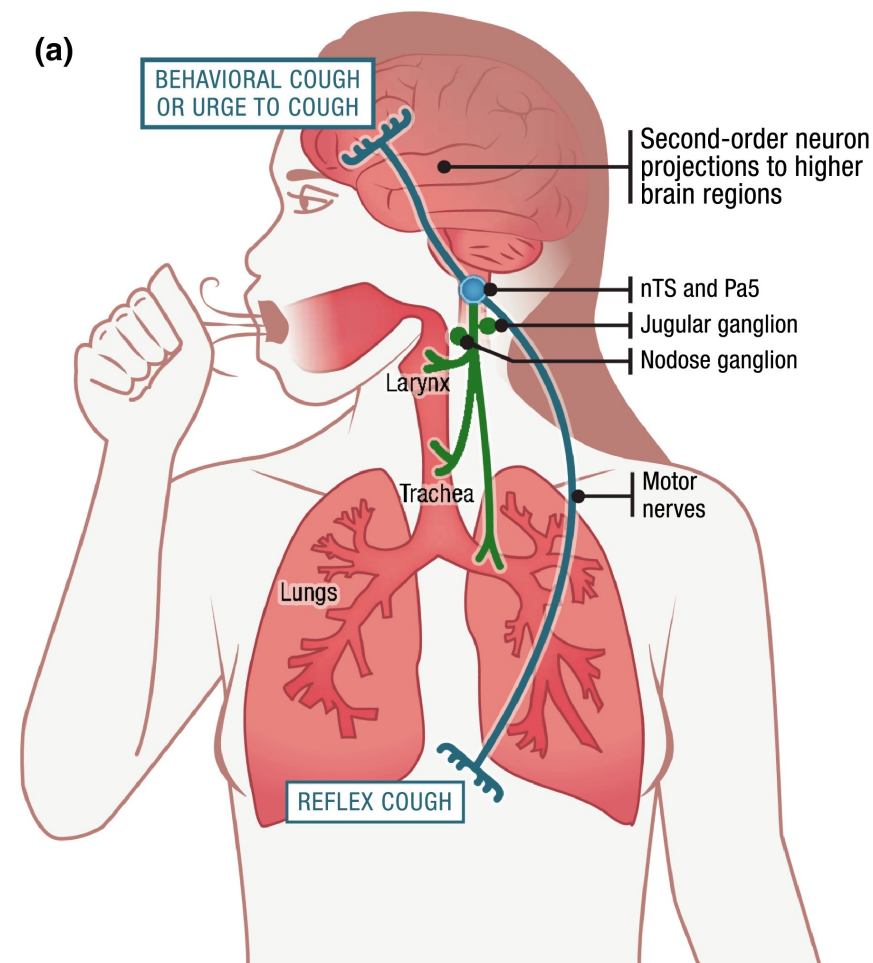
Patofyziologie kašle

- kašlací reflex se vývojově dotváří v prvních šesti týdnech života
- fáze kašle – motorický akt 1 - 3
 - **0. recepční:** stimulace **receptorů** v tusigenních zónách a aferentace impulzů cestou **n. vagus**
 - **1. inspirační:** široké rozevření glottis kontrakcí arytenoidní chrupavky s **rychlým nádechem**
 - ~ 50% vitální kapacity, ale velká variace ve vztahu ke stimulu a typu receptoru
 - **2. kompresivní fáze:** rychlé **uzavření glottis** pomocí adduktorů arytenoidní chrupavky a násl. hlasivek za současné silné **kontrakce abdominálních a dalších expiračních svalů**
 - zvýšení intrapulmonárního tlaku a komprese alveolů a bronchiolů
 - **3. expirační/expulzivní:** náhlé **otevření hlasivek a epiglottis** (abduktory arytenoidní chrupavky) s explozivním únikem vzduchu z plic a dýchacích cest a relaxací svalů (zejm. diafragma)
- komplikace CHK
 - zvracení
 - únava
 - močová inkontinence
 - fraktury žeber
 - deprese / anxieta
 - synkopa

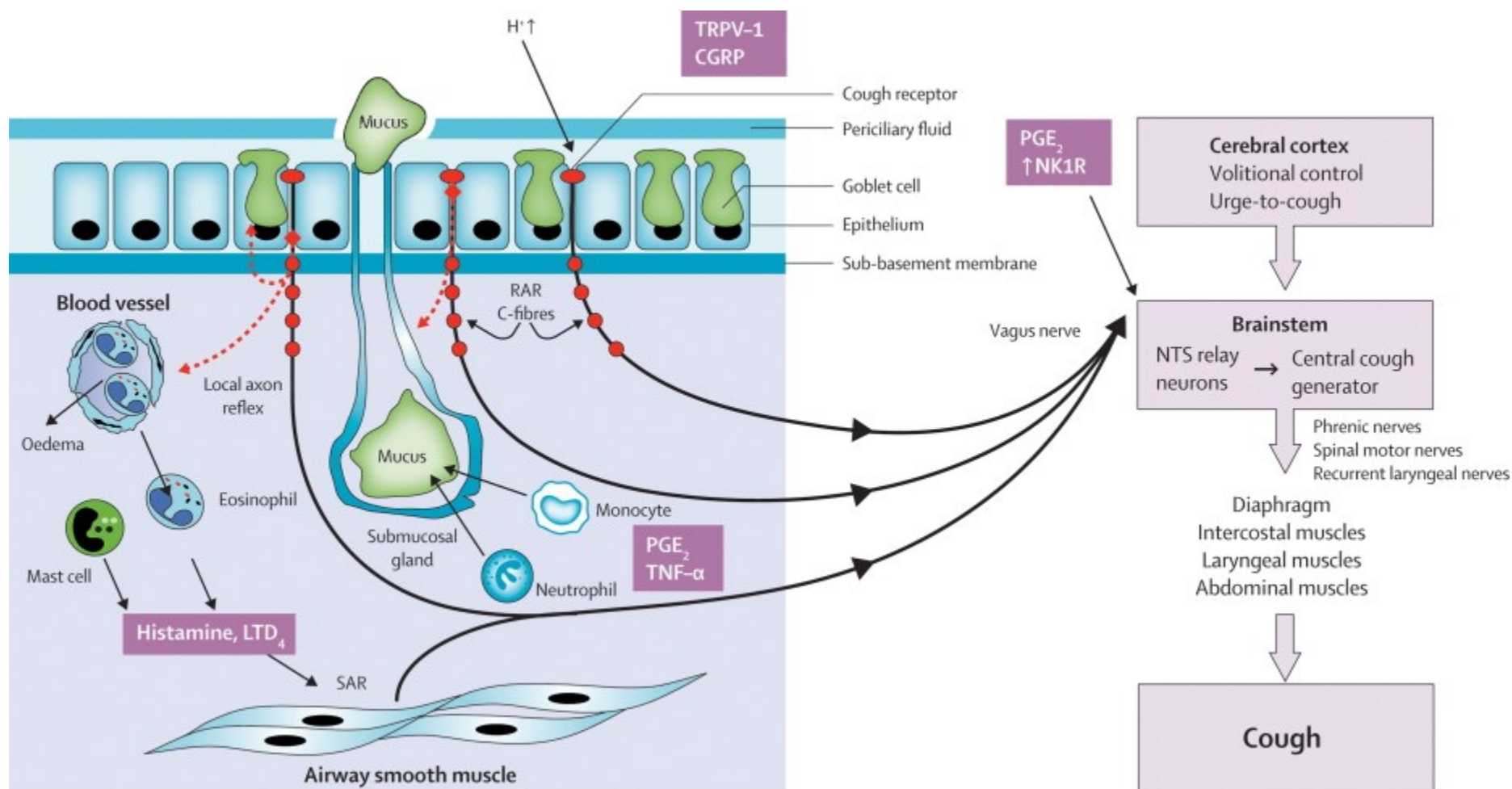


Receptory, aferentní a eferentní dráhy kaše

- aferentaci zajišťují neurony 2 vagálních ganglií
 - **G. nodosum (A δ -vlákna)** = periferní výběžky neuronů jsou citlivé k mechanickým stimulům (vč. sekretů) a změně pH
 - **G. jugulare (C-vlákna)** = neurony odpovídají na širokou paletu chemických mediátorů z prostředí, zánětlivých a tkáňového poškození
 - kapsaicin, bradykinin, ozon, PGE₂, adenosin, ATP, nikotin a mnoho prozánětlivých cytokinů
 - Senzorické vstupy z mimo-plicních zdrojů (nos, zevní zvukovod, esofagus aj.) zesilují nebo zeslabují signály z dýchacích cest

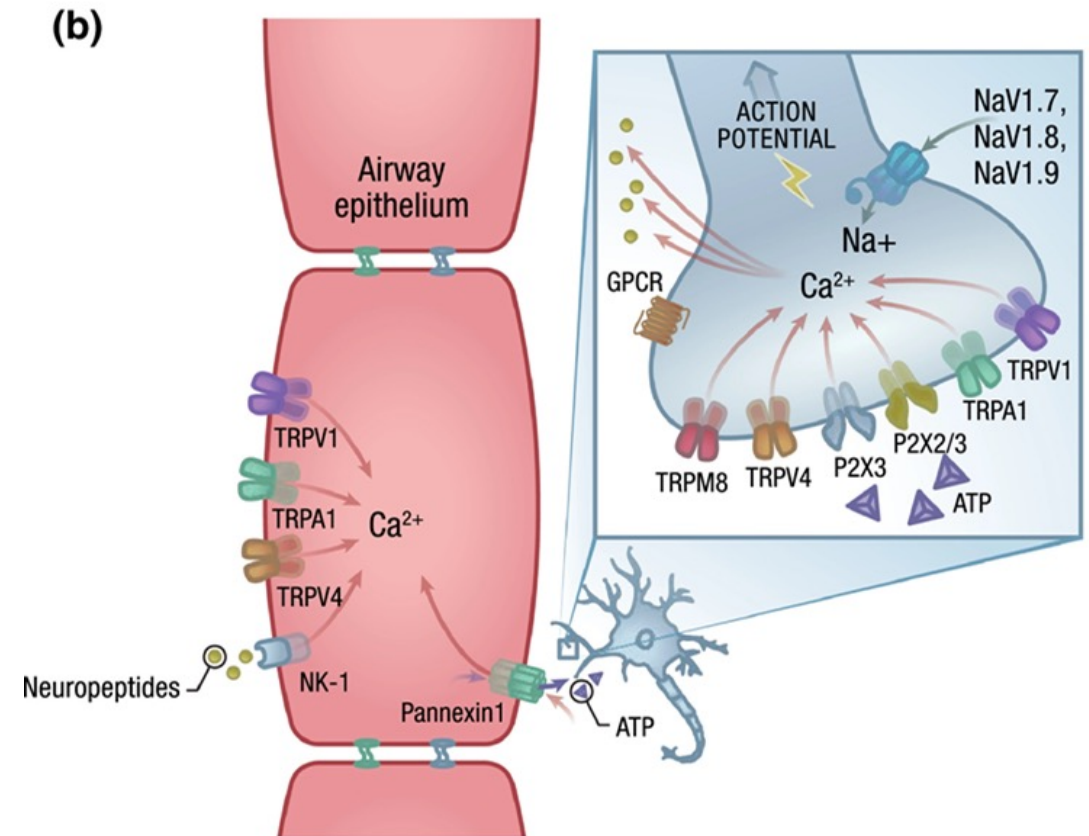


Receptory, aferentní a eferentní dráhy kašle



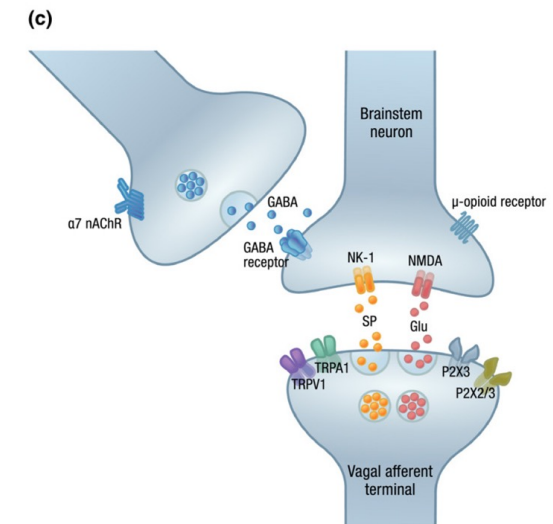
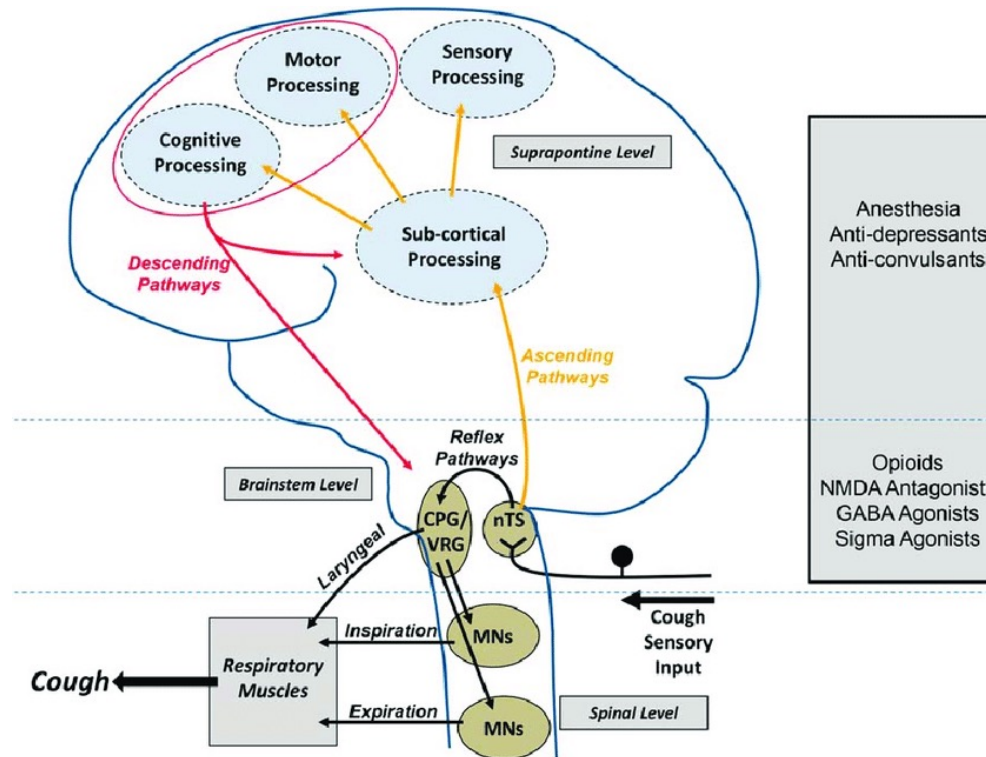
Receptory, aferentní a eferentní dráhy kašle

- „Cough“ receptory/nervová zakončení mají v membráně napětově vrátkované iontové kanály (zejm. Na), které generují akční potenciál a které interagují s různými iontovými kanály (ligandy vrátkovanými) generujícími iniciační potenciál
 - transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV-1) channel (kapsaicin)
 - purinergní receptory pro ATP (např. P2X)
 - dále kanály aktivované teplem, kyselým pH, bradykininem, prostaglandiny
- nodózní a jugulární ganglia obsahují receptory s různými kondukčními vlastnostmi
 - rapidly adapting receptors (RARs) – A δ myelinizovaná vlákna
 - slowly adapting receptors (SARs) – nemyelinizovaná C- vlákna



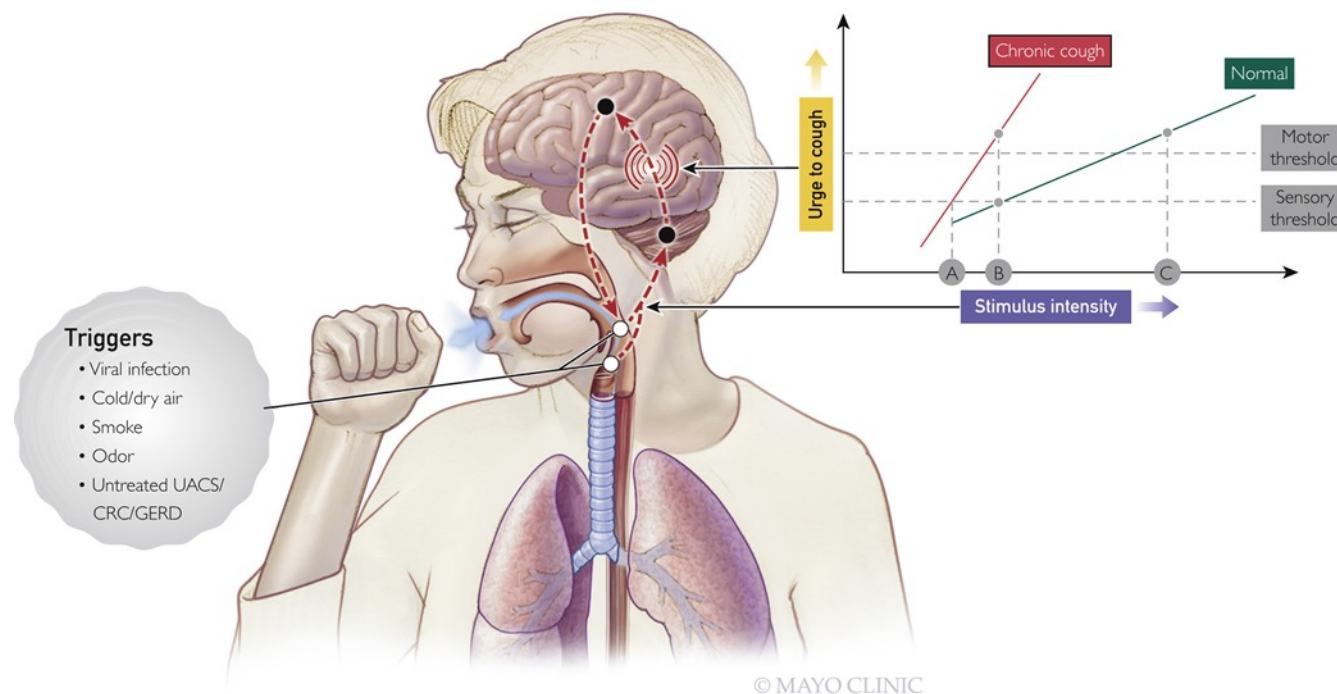
Receptory, aferentní a eferentní dráhy kašle

- V mozgovém kmeni končí senzorická vlákna neuronů nodózního a jugulárního ganglia na jádrech
 - n. tractus solitarii (nTS) a
 - paratrigeminálnímu jádru (Pa5)
- a komunikují s jádry řídícími různé aspekty respirace
 - mění normální dechový cyklus na kašel
- centrální neurotransmise vagálních aferentních neuronů je dominantně zprostředkována
 - **glutaminergní** signalizací přes non-*N*-methyl-d-aspartate (NMDA) receptory
 - ačkoliv další transmittery (např. **substance P**, neurokinin A, GABA a ATP) také hrají roli
- projekce z mozkového kmene do přísl. center mozkové kůry je zodpovědná za prožitek nucení ke kašli a volní a emoční kontrolu kašle



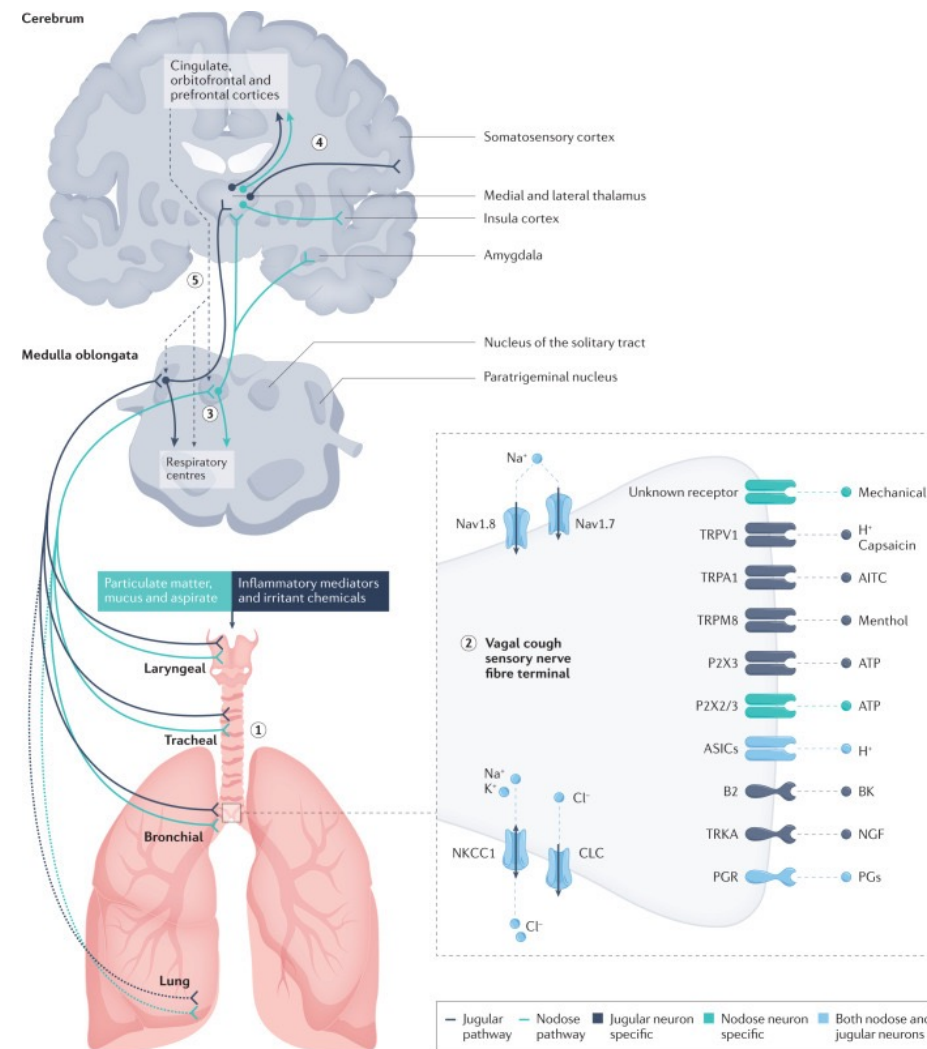
Idiopatický kašel – „cough hypersensitivity syndrome“

- Klinický paradox:
 - jen část pacientů s etablovaným plicním onemocněním má sekundární kašel
 - naopak u části osob s CHK nelze navzdory extenzivnímu diagnostickému úsilí nalézt příčinu
- Periferní (vagové) a centrální nervové dráhy zapojené v reflexu kašle mohou být „upregulovány“/dysregulovány do té míry, že iniciují kašel na sub-prahové nebo benigní podněty
 - laryngeální parestezie
 - abnormální senzací v krku s potřebou očišťování
 - hypertussie
 - malá změna teploty, parfém, vlhkost, ...
 - allotussie
 - mluvení, zpěv, smích

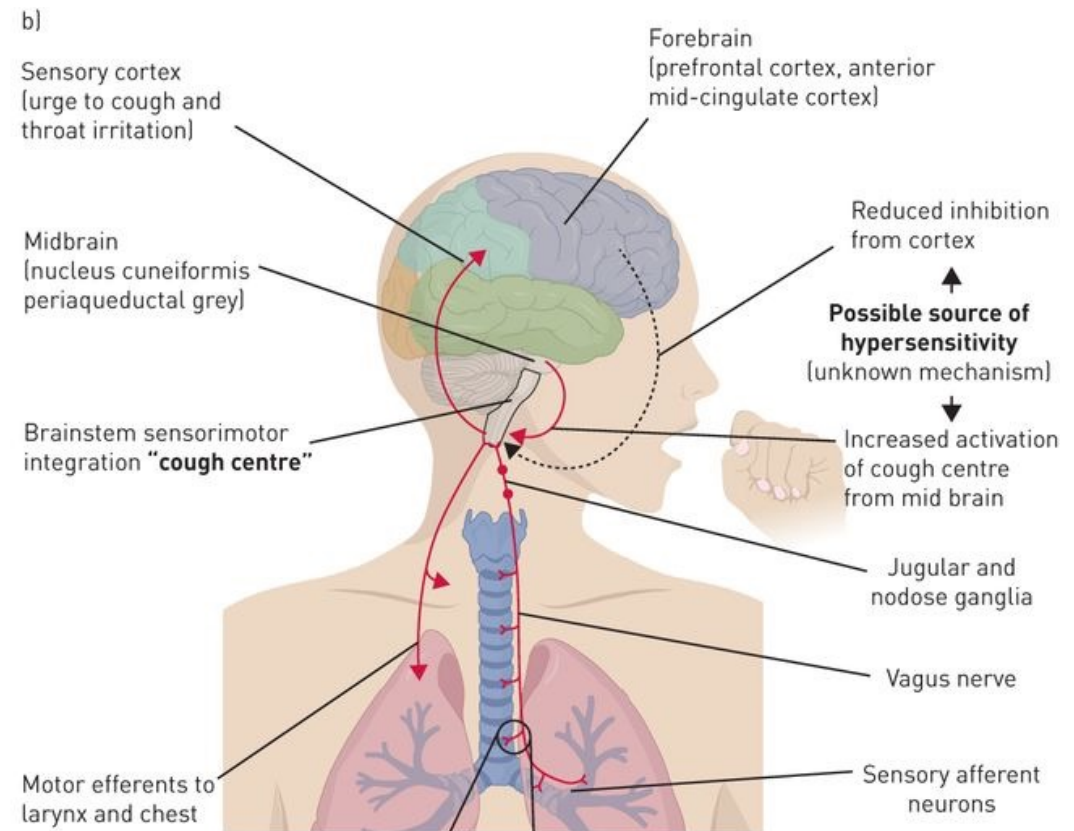
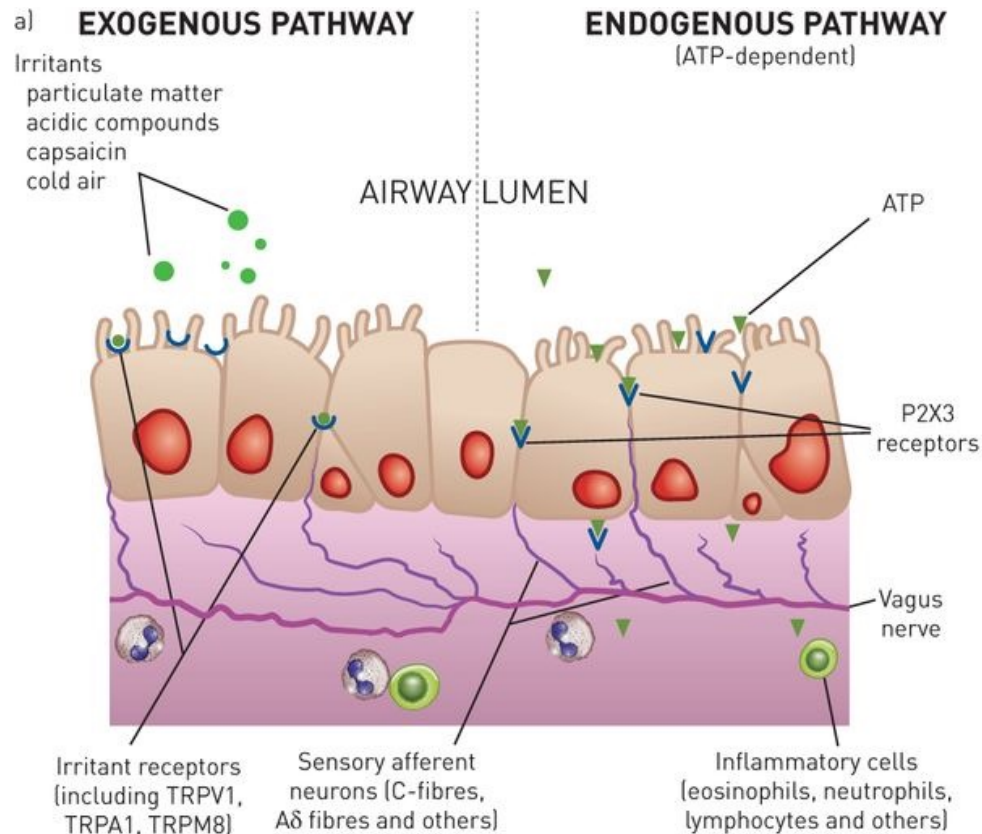


Idiopatický kašel – „cough hypersensitivity syndrome“

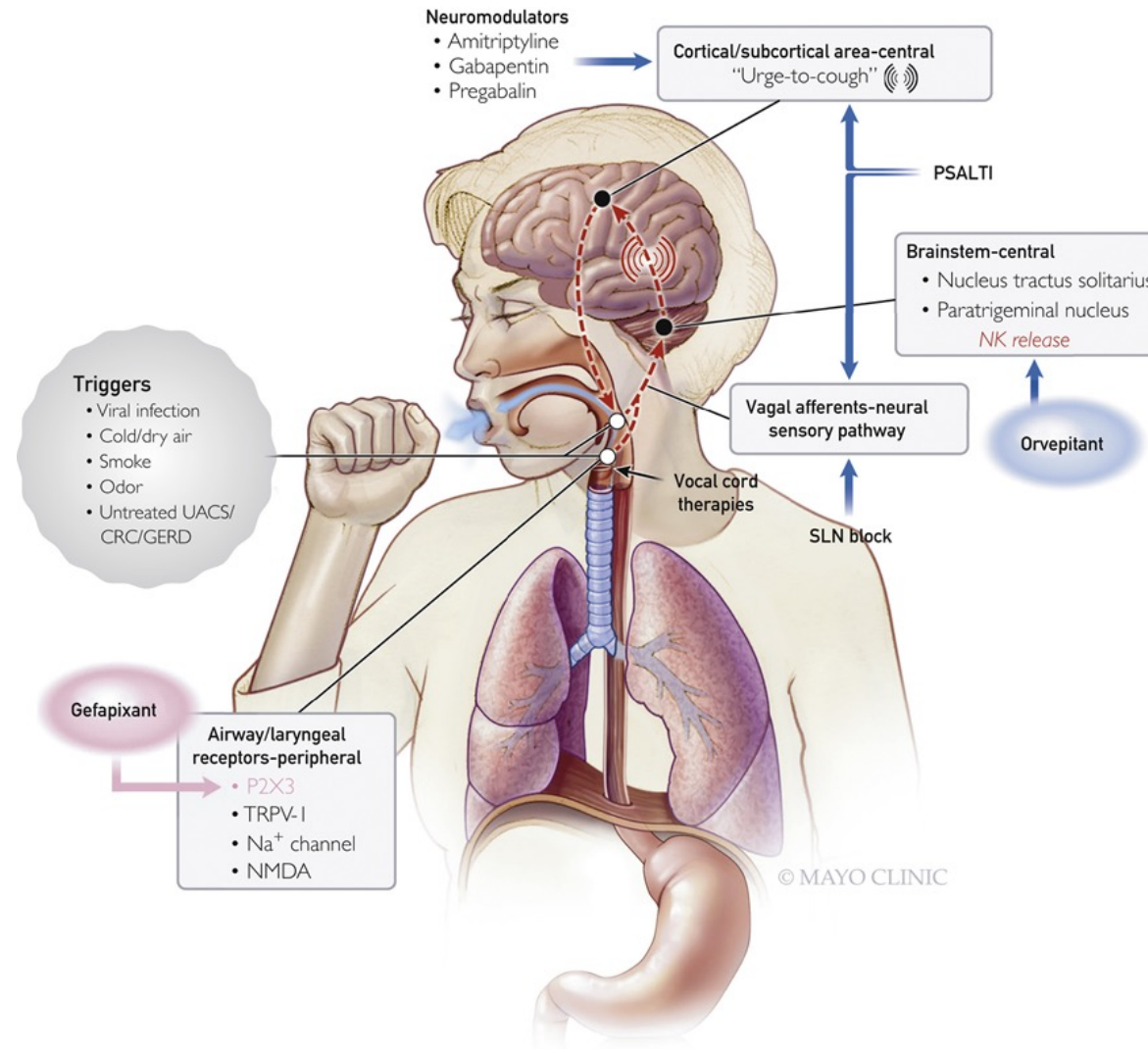
- Přesné mechanismy a faktory této hypersenzitivity nejsou zcela popsány, nicméně zahrnují jak získané tak genetické mechanismy
 - periferní aferentní terminály vagových vláken
 - zvýšená exprese iontových kanálů
 - změna dendritického větvení nervových vláken
 - účast bb. stěny dýchacích cest – poškození a zánětová infiltrace
 - **uvolnění ATP**
 - integrující centra v mozgovém kmeni (↑ aktivity na fMRI)
 - vyšší mozgová centra (↓ aktivity na fMRI)
- změna citlivosti periferních a centrálních sensorických drah je analogická chronické bolesti



Uvažované periferní a centrální nervové dráhy u RCC a syndromu hypersensitivního kašle

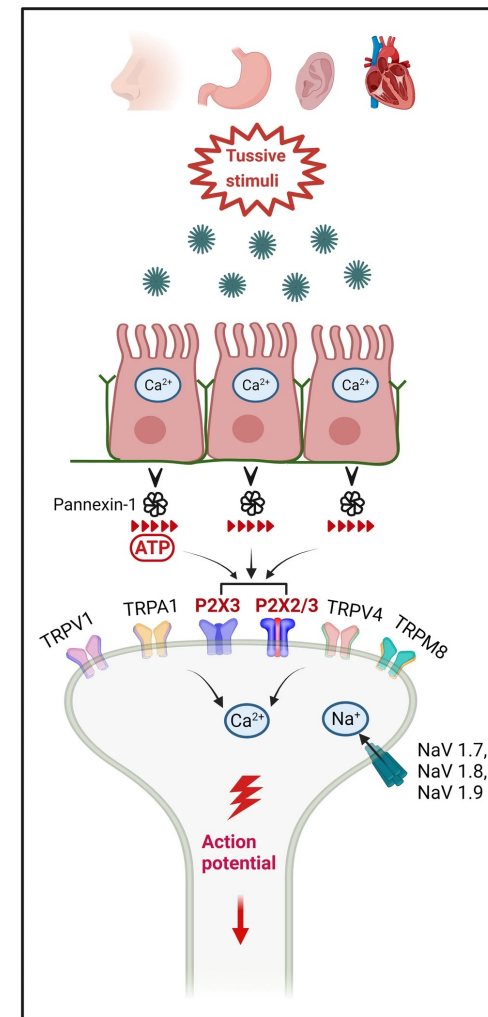
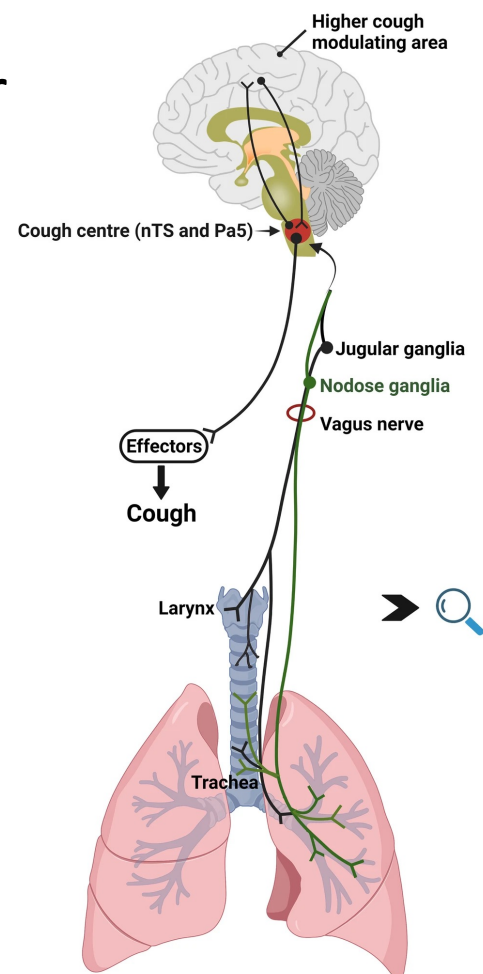


Terapeutické cíle u syndromu hypersensitivního kašle



Osa ATP → P2X3 receptor ← antagonist

- ATP uvolněné v důsledku buněčného poškození funguje jako extracelulární mediátor
 - tzv. alarminový concept
 - epitelie dýchacích cest a bb. infiltrující jejich stěnu
 - purinergní signalizace přísl. receptory
 - ATP inhalační provokační test
- nukleotidásmi metabolizován na AMP a adenosin
- P2X3 + P2X2/3 antagonismus
 - Gefapixant (2 studie fáze III)
 - dávkový efekt, nižší frekvence kašle, AE chuťové receptory, nefunguje u plicní fibrózy
- selektivní P2X3 antagonisté
 - Eliapixant (běžící fáze IIb)
 - BLU-5937 (běžící fáze IIa)
 - Sivopixant (S-600918)
 - Filapixant (BAY-1902607)



Shrnutí a závěr

- Chronický kašel je prevalentní a obtěžující klinický fenomén, jehož příčina není u značného procenta pacientů zřejmá
- RCC/UCC resp. syndrom hypersenzitivního kašle je komplikovaný neurobiologický proces s výraznou interindividuální heterogenitou, na kterém se podílí mnohočetné periferní a centrální nervové dráhy
- Efektivita dostupných léčiv je variabilní mezi pacienty a možnost potlačit kašel kompletně jedním přístupem se jeví jako nereálná
- Na základě dostupných experimentálních dat se purinergní signalizace v dýchacích cestách jeví jako slibný cíl a v danou chvíli běží studie s P2X3 antagonisty a jinými neuromodulátory
 - ale je stále nejasné, jakým způsobem působí ATP hypersensitizaci ke kašli a které nervové dráhy jsou zodpovědné za transmissi signálu k vyšším centrům
- Je třeba dalšího studia nervových mechanismů a pečlivá analýza klinických parametrů pacientů s RCC k identifikaci fenotypů kašle pro to, aby byly nalezeny další kauzální léčebné cíle

Děkuji za pozornost