

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností:

SANDOZ A Novartis
Division



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 83

Prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

CHRONICKÝ KAŠEL

2. aktualizované vydání

Průvodce ošetřujícího lékaře

AUTOR

■ Prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D., Dětská klinika FN a LF UP v Olomouci

RECENZENT 1. VYDÁNÍ

■ Prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc., Poliklinika Kartouzská, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuelních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

František Kopřiva, CHRONICKÝ KAŠEL, 2. aktualizované vydání

© František Kopřiva, 2015, 2020

© Maxdorf, 2015, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2015, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2015, 2020

Cover photo © iStockphoto.com / Nerthuz

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 83

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková

Jazyková redakce: Mgr. Irena Kratochvílová

Grafické řešení, návrh obálky: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Mgr. Tereza Janková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., MUDr. Jan Hugo

Task: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-652-8

Na pomoc lékařům v léčbě pacientů s kašlem...

PŘEDMLUVA

„Kašel a lásku neutajíš.“

Kašel je jeden z nejčastějších příznaků, pro který rodiče s nemocnými dětmi nebo i dospělý pacient vyhledají lékařskou péči. Kašel není sám o sobě nemoc, ale pouze projev onemocnění horních a dolních dýchacích cest, který se snaží udržet dýchací cesty volné. Dlouhodobý kašel je často velmi nepříjemný a vyčerpávající. Narušuje spánek pacienta i jeho okolí, vede ke zhoršení kvality života a určitě se nevyplácí jej podceňovat!

Při léčbě kašle rodiče nemocných dětí i vlastní dospělí většinou spoléhají na různé sirupy, kapky, pastilky nebo čaje z bylin, se kterými mají již vlastní zkušenosti z dřívější léčby kašle nebo jsou jim doporučeny. Dělají však přitom spoustu chyb, neboť „není kašel jako kašel“ a konkrétní typ kašle potřebuje trochu jinou léčbu. Nejdůležitější je rozlišit mezi tím, zda kašel tlumit, nebo naopak podporovat vykašlávání hlenů tvořících se v dýchacích cestách.

Z toho důvodu vznikla tato kniha, která má sloužit jako průvodce a návod k optimální léčbě kašle.

„Kmotrem“ předkládané publikace je MUDr. J. Hugo z nakladatelství Maxdorf, který mne k jejímu sepsání vyzval, a je na ctěném čtenáři zhodnocení konečného výsledku.

Autor

OBSAH

Předmluva	6
1 Úvod	8
2 Patofyziologie kašle	10
2.1 Kašlací reflex	10
2.2 Neproduktivní kašel	17
2.3 Vykašlávání sputa	19
3 Hlen dýchacích cest	20
3.1 Produkce hlenu	20
3.2 Složení hlenu	21
4 Transport hlenu v dýchacích cestách	23
5 Funkce hlenu v dýchacích cestách	25
5.1 Vliv bakteriální infekce na mukociliární funkce	25
5.2 Virové infekce dýchacích cest	26
6 Odlišnosti dýchacích cest v prvních letech života	27
7 Vyšetřovací postup u pacientů s chronickým kašlem	29
7.1 Anamnéza	29
7.2 Základní vyšetření	31
7.3 Odborná vyšetření	32
7.4 Bronchoskopie	33
7.5 Testy funkčnosti mukociliárního transportu	33
7.6 Imunologické vyšetření sputa	33
8 Diferenciální diagnostika kašle	35
8.1 Aspirace cizího tělesa	37
8.2 Postnasal drip syndrome (PNDS/UACS)	38
8.3 Kašel jako ekvivalent asthma bronchiale	39
8.4 Bronchiektazie	40
8.5 Psychogenní kašel	41
9 Léčba	42
9.1 Volně prodejné léky	43
9.2 Léky usnadňující vykašlávání	46
10 Závěrem	72
Literatura	74
Přehled použitých zkratk	77
Tabulková příloha	79
Rejstřík	93

1 ÚVOD

Kašel je nejčastější nespecifický příznak onemocnění dýchacího ústrojí v ordinaci praktického lékaře. Má řadu forem a velmi širokou škálu příčin. Chronický kašel zhoršuje kvalitu života nejen dítěte, ale i dospělých, omezuje jejich aktivity, vede ke snížení celkové kondice i k poruchám spánku. Někdy může být chronický kašel podceňován a je příznakem jiného chronického onemocnění. V patofyziologii se spojují imunitní, neurosekreční a biochemické procesy s morfologickým poškozením bronchiální sliznice a poruchami respiračních funkcí. Diferenciální diagnostika příčin patologického kašle není často jednoduchá, a to zvláště u protrahovaných forem onemocnění. Mnohdy je nutný multidisciplinární přístup, vzhledem k tomu, že kašel může být následkem více příčin a může během nemoci měnit svůj charakter.

Akutní a chronický kašel

Kašel si můžeme představit jako boha Januse s dvěma tvářemi: na jedné straně je to obranný a očišťovací mechanismus horních dýchacích cest, ale na druhé straně může být i výstražným znamením onemocnění plic a vyvolávat obtíže u pacienta, narušovat pohodu a být na obtíž, když je trvalý.

Intenzivní suchý kašel narušuje spánek, pacienta fyzicky vyčerpává a přináší různorodé komplikace primárního onemocnění (kardiovaskulární, bronchopulmonální, muskuloskeletální, CNS) a výrazně snižuje kvalitu života.

Na začátku je důležité odlišit akutní a chronický kašel. U dětí se kašel trvající 2 týdny považuje za akutní formu kašle. Kašel po proběhlé infekci dýchacích cest trvající 2–4 týdny se považuje za kašel postinfekční – subakutní, ve výjimečných případech může přetrvávat až dva měsíce, po prodělaném černém kašli až jeden rok. Kašel trvající více než 4 týdny je hodnocen většinou jako chronický (Chang 2006).

Podle doporučené definice Irwinovy skupiny je u dospělých pacientů kašel kratší než tři týdny označován jednoznač-

ně jako *akutní*. Většina lékařů však ve své praxi akceptuje delší hranici, a to 6–8 týdnů. V doporučení je kašel trvající 3–8 týdnů nazýván jako *subakutní*, a tak se stírá odlišení těchto dvou forem kašle v každodenní praxi. Kašel trvající déle než osm týdnů je označován jako *chronický*.

Nachlazení je vyvoláno virem a nejčastěji více než 100 různými sérotypy rinovirů s klasickými příznaky – bolest v krku, kašel, subfebrilie, bolest hlavy a malátnost. Tyto děti jsou zbytečně léčeny antibiotiky a specifická antivirotika nejsou k dispozici. Většina nachlazení odezní spontánně během týdne. U kojenců a batolat může kašel přetrvávat 3–4 týdny. Antibiotika nemění průběh nachlazení a nebrání ani sekundárním komplikacím.

Regulační potlačující mechanismy hrají významnou úlohu při odeznění akutního postinfekčního kašle, avšak jejich selhání se podílí na přetrvávání kašle. Nejlepším příkladem selhání inhibičních mechanismů je kašel vzniklý v průběhu infekce horních dýchacích cest, který sám odezní u většiny pacientů asi za týden – je self-limitující. Nicméně u menší části pacientů může kašel přetrvávat týdny nebo dokonce i měsíce, než se dýchací cesty „vyrovnejí s infekcí“ a navrátí se k normálu. Je tak narušeno fungování potlačujících regulujících mechanismů kašle.

Již zde je třeba připomenout, že k přechodu k chronickému kašli dochází často pro zanedbání časných příznaků akutního kašle, což ovlivňuje i úspěšnost následné léčby. Některé formy kašle trvající téměř dva měsíce mohou spontánně vymizet, ale u některých dětských pacientů je příčina odhalena až specialistou s odstupem a může způsobit výrazné potíže. Podle údajů z různých studií se u předškolních dětí chronický kašel vyskytuje až u 5–7 % a u školních dětí asi u 12–15 % (ISAAC 1998, Kratěnová).

2 PATOFYZIOLOGIE KAŠLE

2.1 KAŠLACÍ REFLEX

Za klidových podmínek je fyziologický kašel základním obranným reflexem. Kašel je běžný, ale složitý reflex, vyvolaný podrážděním tzv. *tussigenní zóny*, k níž patří nejen dýchací cesty (především hrtan, průdušnice a velké bronchy – oblasti inervované n. vagus), ale i pleura, bránice, osrdečník, jícen a zevní zvukovod (dráždění aurikulární větve n. vagus cerumen nebo cizím tělesem, tj. **Arnoldův** – otorespirační – **reflex**). Z fyziologického hlediska jde o účelný obranný mechanismus, který udržuje průchodnost dýchacích cest, a na základě aktivního forsírovaného výdechu z nich odstraňuje nejen vdechnutá cizí tělesa, ale i hlen a produkty patologických procesů probíhajících v dýchacích cestách a plicích.

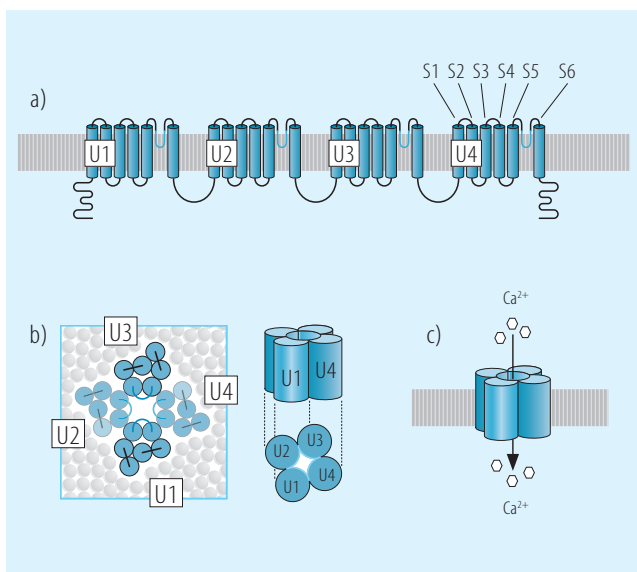
Kašel nebyl zatím zaznamenán u lidského plodu a zdá se, že u novorozence po narození není přítomný kašel nebo se projeví jen jako součást laryngeálního reflexu. V průběhu vývoje a zrání se kašel stává nejčastějším symptomem z dýchacích cest prvních let života, a to jak na mechanické podněty (např. aspirace), tak v průběhu nejčastěji virových infekcí. Nejsou však k dispozici objektivní údaje o výskytu kašle, zejména proto, že kojenci a batolata nejsou schopni aktivní spolupráce potřebné k provedení testu citlivosti na kapsaicin. V dalším období během školního věku do dospělosti výskyt kašle klesá od 1–34 epizod kašle/24 h, do 0–16 epizod kašle/24 h v dospělosti. To je v soulase se závěry studií hodnotících citlivost kašle na kapsaicin, která se snižuje od předpubertální fáze k střední pubertě a dále klesá u chlapců, ale u dívek v pozdní pubertě se zvyšuje.

Kašel mohou vyvolat zánětlivé změny nebo podráždění v dýchacích cestách – inhalace chemických (obvykle v hor-

ních dýchacích cestách, zvláště hrtanu) látek, zatímco inhalace mechanických dráždidel více poškozuje oblast kariny a větvení hlavních bronchů. Sensorické receptory reagující na tyto podněty se na základě charakteristik jejich způsobu vedení a reaktivity dělí na rychle reagující receptory RAR a pomalu se adaptující receptory SAR nebo receptory C-vlákén. Sensorická vlákna jsou všechna n. vagus a jsou zakončena v epitelu nebo těsně pod epitelem dýchacího ústrojí. Těla neuronů jsou uložena ve dvou anatomicky i embryologicky odlišných gangliích – jugulare a nodosum, která obsahují heterogenní populaci neuronů přijímajících širokou škálu jak fyziologických signálů, tak signálů nebezpečí. Reflexní kašel je spuštěn podrážděním na periferii a aktivitou mozkového kmene a nezávisí na volní kontrole. Tento typ kašle můžeme vyvolat u decerebrovaného modelu nebo i pacienta v hluboké anestezii. Rychle reagující receptory jsou podrážděny cigaretovým kouřem, kyselými a zásaditými látkami, hypo- a hypertonickými roztoky, mechanickým drážděním (nizkoprahové mechanoreceptory), rozpětím plic, bronchokonstrikcí a snížením plicní compliance. Všechny tyto podněty mohou vyvolat kašel. Signály jsou vedeny tenkými myelinizovanými drahami A-delta.

Pomalu se adaptující receptory či receptory nemyelinizovaných C-vlákén (nociceptivní typ) jsou citlivé na chemické látky (nereagující na napětí), jako jsou bradykinin (uvolněný v průběhu zánětlivé odpovědi), endogenní mediátory a molekuly vznikající v průběhu zánětlivé odpovědi, kapsaicin (vaniloidní extrakt z čili paprik) a hydrogenové ionty (pH kyselin), exogenní chemické látky, a proto jsou často nazývány *chemosenzory*.

U morčete mají tyto receptory charakteristiky, které jsou odlišné od intrapulmonálních RAR, chybí C-vlákna nociceptivního typu. Identifikace „jedinečného“ receptoru kašle v dýchacím ústrojí však vyvolává více problémů. A tak se vynořila otázka, jaká je vlastně úloha všech typů receptorů (šesti?) při vzniku kašle? U člověka uvolněné endogenní látky, v rámci zánětlivé odpovědi nebo alergické reakce, nebo exogenní látky se naváží na své přirozené receptory nebo skrze iontové kanály. Na molekulární úrovni na plasmatické membráně



Obr. 2.1 Schematické znázornění receptoru/iontového kanálu rodiny TRP; a) receptorový protein je tvořen 24 transmembránovými segmenty uspořádanými do čtyř podjednotek (U1 až U4), z nichž každá je tvořena šesti transmembránovými segmenty (S1 až S6), přičemž N- i C-konce v cytoplasmě, b) vlastním iontovým kanálem je prostor se čtvercovou symetrií obklopený jednotlivými podjednotkami, c) TRP receptory jsou kationtové kanály s různou relativní selektivitou pro kalcium, natrium či magnesium, poměr preference jednotlivých kationtů se u různých typů liší

volných nervových zakončeních iontové kanály přeměňují podněty z okolního prostředí na alergickou aktivitu neuronů. Každý podnět (mechanický, teplotní, chemický) je specifický a aktivuje příslušné iontové kanály. Rodina TRP (transient receptor potential) iontových kanálů (obr. 2.1), s receptory TRPV1 a TRPA1. TRPV1 receptory, vaniloidní receptory, jsou aktivovány vaniloidy, např. kapsaicinem. Dále jsou aktivovány protony, změnou teploty a mechanickými podněty v rámci zánětu. TRPA1 receptory jsou aktivovány kovalentní modifikací cysteinových zbytků, např. složkami křenu, marihuany,

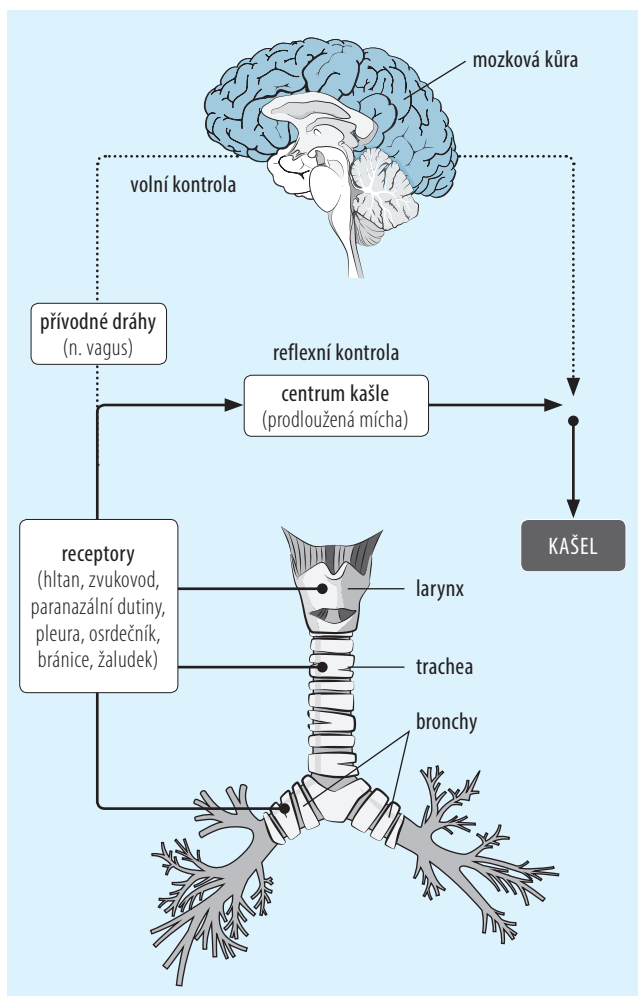
dráždivými látkami, *wasabi ad.* Jinou skupinou iontových kanálů jsou sodíkové kanály, které se nacházejí na C- a A-delta senzorických vláknech.

Receptory kašle jsou tak aktivovány iontovými kanály, např. Na^+ kanály, kyselino-kaliovými kanály. A vaniloidní receptor TRPV1 – neselektivní kationický kanál – je na RAR a C-vlákněch a je aktivován teplem, změnou pH, bradykininem, antibiotiky (ATB) a metabolity kyseliny arachidonové.

Kašel vzniká:

- podrážděním nervových zakončení bloudivého nervu (příčina nemusí být vždy v dýchacích cestách), přičemž na vzniku a modulaci kašle se pravděpodobně podílejí všechny tři typy receptorů, tj. bronchiální nemyelinizovaná C-vlákna i rychle a pomalu se adaptující receptory plicní rozpínivosti
- na podkladě sníženého prahu dráždivosti nervových zakončení a jejich abnormální zvýšené citlivosti, jež je podkladem perzistujícího kašle

Centrum kašlacího reflexu nemá přesný anatomický korelát a je uloženo difuzně v prodloužené míše. Aferentní cestu reflexu zabezpečují vlákna n. vagus, dále se pravděpodobně podílejí i vlákna n. glosopharyngeus a n. trigemini. Tato vlákna kromě kašle ovlivňují i sekreci bronchiálních žlázek. Eferentní motorická vlákna k inspiračním a expiračním svalům vycházejí z prodloužené míchy. Eferentní stimulace cestou vagových vláken se podílí na konstrikci hladkých svalů průdušek (hrtanu spolu s kontrakcí svalů hrudní stěny, bránice cestou n. phrenicus a břišní stěny – spinální nervy) a výsledkem je rychlý nárůst nitrohruďního tlaku (obr. 2.2). V průběhu reflexní odpovědi kašle dochází i ke stimulaci svaloviny sfinkterů pánevního dna, aby se zabránilo inkontinenci. Po iniciální inspiraci dochází k prudké expiraci a otevření glottis, která navazuje na krátké uzavření epiglottis (asi 0,2 s). Uzávěr epiglottis spolu s dynamickou kompresí dýchacích cest při výdechu vedou k mnohonásobnému zvětšení kinetické energie vydechaného vzduchu. Mechanismus vzniku kašle závisí i na místě a typu stimulace. Mechanické stimulace v oblasti hrtanu vyvolávají okamžitou odpověď – *expirační reflex* – zajišťující bleskovou efektivní



Obr. 2.2 Nervové dráhy kašlacího reflexu

ochranu dýchacích cest. Dráždění distálně od hrtanu způsobuje výraznější inspirační fázi.

Aferentní vlákna z receptorů kašle se sbíhají v nucleus tractus solitarius v mozковém kmeni, kde se napojují na neu-

rony zajišťující funkce dýchacího ústrojí v tzv. centrálním generátoru dýchacího ústrojí, který koordinuje efektorovou odpověď kašle. Centrum v kortikální části CNS tak může i volně potlačit, nebo vyvolat kašel. Při vyšetření funkční MRI byla po inhalaci kapsaicinu prokázána aktivace v kůře mozečku, kůře insuly a v primární senzorické kůře potvrzující centrální vliv na vznik kašle.

Shannon (2004) vyslovil hypotézu, že jak dýchání, tak i kašel jsou pod kontrolou holoarchikálního multisystému CNS, kdy si jednotlivé segmenty v periférii zachovávají nezávislost na multisystému, umožňují po rekonfiguraci např. zimní spánek medvědů. U chronického kašle dojde k rekonfiguraci nadřazeného systému i programu periferních segmentů. Centrálně působící antitusika neovlivní rytmus dýchání a snižují jen frekvenci kašle, neprodlužují jednotlivé ataky kašle. Pacienti s chronickým kašlem reagují více na inhalaci s kapsaicinem a na kyselinu citronovou než pacienti bez kašle.

Zdravé děti za klidových podmínek kašlou asi 11× za 24 h, jak uvádí ve své studii P. Munyard a A. Bush (1996).

Mechanoreceptory jsou citlivé na podráždění i v celkové anestezii a potvrzují úlohu „receptorů kašle“ jako obranného reflexu proti vdechnutí nezávislého na vůli.

Z klinického hlediska však je problém komplikovanější. Kašel může být vyvolán a zčásti i potlačen volným úsilím.

Při kašli je organismus opakovaně vystaven významným tlakovým změnám, které ovlivňují reflexně srdeční akci. Nitrohrudní tlak dosahuje až 300 torr a při jednom zakašlání se spotřebuje energie až 25 J.

Nejčastější *stimuly vyvolávající dráždění receptorů* a následně kašel jsou:

- mechanické (cizí těleso, hlen)
- chemické (toxiny, kouření i pasivní – kuřáctví rodičů!)
- termické (studený vzduch)
- zánětlivé mediátory
- podráždění receptorů plicní rozpínavosti

Práh jejich dráždivosti se snižuje při zánětu a dalších příčinách, kdy se kašel stává patologickým. Cholinergní inervace je největší ve velkých dýchacích cestách a směrem do periférie jí ubývá. U pacientů s nedostatečnými mukociliárními

mechanismy může vzniknout obraz kašle s méně silným zrychlením vzduchu bez nádechu až k nízkému plicnímu objemu. Podráždění na úrovni bronchiolů a alveolů nevyvolává kašel.

Jako druhá až třetí nejčastější příčina přetrvávajícího kašle je uváděn *gastroezofageální reflux* (GER). Mnoho pacientů si stěžuje na příznaky refluxu (pálení žáhy nebo kyselá chuť v ústech), avšak tyto symptomy chybějí u více než 40 % pacientů, u nichž je kašel vyvolán refluxem. *Refluxní nemoc jícnu* (GERD) vyvolává kašel na více úrovních:

- stimulací receptorů v horních cestách dýchacích (např. v hrtanu)
- aspirací žaludečního obsahu, což vede ke stimulaci receptorů v dolních dýchacích cestách
- refluxem kyseliny do distálního jícnu

Metaanalýza neprokázala jednoznačnou účinnost léčby inhibitory protonové pumpy (IPP) u dětí ani u dospělých s chronickým kašlem a refluxem. Kašel vyvolaný refluxem kyselého obsahu do jícnu lze v pokusu potlačit lidokainem nebo inhalací ipratropia.

Další možnou příčinou chronického kašle je i porucha motility jícnu s nebo bez GERD.

Laryngofaryngeální reflux (LPR) žaludečního obsahu (kyseliny a enzymů, jako je pepsin) do laryngofaryngu vede k typickým příznakům – dysfonie/chrapot, chronický kašel, mírné dysfagie a jsou prokazatelné změny při skopii. Laryngofaryngeální reflux je uváděn jako porucha horního jícnového svěrače (UES), která se vyskytuje především ve vzpřímené poloze během fyzické námahy a je méně častá. Naproti tomu je GERD projevem patologie dolního svěrače jícnu a vyskytuje se většinou v poloze vleže.

Přímá laryngoskopie prokazuje arytenoidní erytém, a také edém a zánět hltanu a hrtanu, vyvolané refluxem.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) – neproduktivní kašel je častou komplikací léčby ACE inhibitory, vyskytující se až u 2–33 % pacientů léčených ACE (Chung 2004).

Kašel je pravděpodobně vyvolán nahromaděním bradykininu, substance P a neurokininu A, které jsou normálně

degradovány ACE, a tyto látky mohou stimulovat aferentní C-vlákna v dýchacích cestách (Donald 2006).

2.2 NEPRODUKTIVNÍ KAŠEL

Dráždivý neproduktivní suchý kašel je typický pro časnou fázi akutních respiračních infekcí. Překrvení a otok sliznice nejsou následovány zvýšenou tvorbou hlenu. U tohoto typu kašle je snížen práh kašlacího reflexu, což většinou neprokazujeme u produktivního kašle. Významnou roli u *dráždivého kašle* hraje zvýšení dráždivosti průdušek. Chronický dráždivý kašel je pak symptomem či následkem v různém vztahu k jednotlivým stavům – postižení horních dýchacích cest, gastroezofageální reflux, cystická fibróza, stav po infekčním onemocnění či asthma bronchiale a až u 75 % pacientů s neozinofilním astmatem. Dále se může vyskytnout u intersticiálních plicních procesů, po podání některých léků či jako tzv. psychogenní kašel. U některých výše uvedených jednotek spojených s tímto typem kašle dochází někdy k expektoraci menšího množství sputa. Striktní dělení na suchý a produktivní kašel tak nemusí být v diferenciální diagnostice kašle vždy přínosem.

Neefektivní kašel – děti, které neumí účinně vykašlávat, jsou ohroženy rozvojem atelektázy, vyskytují se u nich recidivující pneumonie a chronické onemocnění dýchacích cest vyvolané aspirací. Jsou to hlavně děti s neuromuskulárními onemocněními a deformitami hrudní stěny, jelikož nejsou schopny vytvořit dostatečný nádech potřebný pro efektivní výdech k odstranění hlenu z dýchacích cest. Snížená funkce svaloviny břišní stěny je další příčinou neefektivního kašle. Děti s tracheobronchomalacií („floppy“ dýchacích cest) nebo s obstrukcí dýchacích cest nejsou schopny vyvinout dostatečně vysoké průtoky vzduchu v dýchacích cestách potřebné pro jejich očistu. Neproduktivní kašel se vyskytuje i u nemocí srdce až insuficience, event. u intersticiálních procesů – fibrózy, exogenní alergické alveolitidy, GERD, sarkoidózy, dysfunkce laryngálních vazů ad. I tracheostomie ovlivňuje negativně účinnost kašle, neboť pacient nevytvoří dostatečně vysoký nitrohrudní tlak.

V posledním desetiletí byl u dospělých pacientů popsán syndrom hypersenzitivního kašle (CHS) jako paralela neuropatické bolesti, jehož podstatou je senzorická hyperreaktivita. Hypersenzitivní kašel vyvolávají podněty, které jinak kašel nespouštějí. CHS je heterogenní jednotka fenotypů u více než 100 klinických jednotek. CHS reaguje na tussigenní a nontussigenní podněty na periférii nebo v oblastech CNS. Snížení prahu dráždivosti periferního nebo centrálního neuronu vyvolané neuroaktivními mediátory ovlivňujícími a narušujícími strukturu, funkci nebo i fenotyp senzorického neuronálního oblouku kašle mění odpověď v oblastech CNS na senzorické podněty z dýchacích cest. Zvýšenou citlivostí po inhalaci kapsaicinu se prokázala u těchto pacientů periferní senzibilizace a zvýšená exprese TRP kanálů.

Existují také důkazy o senzibilizaci centrálního reflexu, jako jsou neobvyklé pocity nebo svědění v krku nebo kašel vyvolaný např. mluvením nebo studeným vzduchem. Zánět v dýchacích cestách – periférii – mění/narušuje evokované potenciály senzorických vláken vyvolané zvýšenou citlivostí na podněty v dýchacích cestách měnící fenotyp senzorických neuronů a současně zvyšuje a narušuje signalizaci z periferie do CNS center. Na modelu zánětu zvyšují mediátory citlivost jak na exogenní látky, tak i na endogenní látky uvolněné v rámci alergické reakce, na viry, cigaretový kouř a uvolněné prostanoidy, leukotrieny, kininy, lipidové mediátory, neurotrofiny, protony, oxidanty a adenosintrifosfát (ATP). Zdrojem těchto látek vyvolávajících poškození v rámci zánětlivé odpovědi jsou imunitní buňky sídlící v dýchacím ústrojí nebo buňky, které sem přestoupily z obsahu jako reakce na signály poškození uvolněnými látkami, např. epitelem dýchacích cest (DC).

Významnou roli hrají i uvolněné neuromediátory, např. neurotrofinový růstový faktor a BDNF (brain-derived neurotrophic factor), které mohou indukovat změny transkripce senzorických neuronů a změnu jejich neurochemického fenotypu, kdy v průběhu virové infekce se mechanoreceptory chovají jako like-nociceptory. CHS je velkou měrou příčinou u chorob s různými formami chronického zánětu – asthma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) či idiopatické plicní choroby. Na základě těchto nových poznatků se hledá

nová skupina léků, která by nejen potlačovala reflex kašle, ale spíše obnovila mechanismus fyziologického kašle.

2.3 VYKAŠLÁVÁNÍ SPUTA

V dýchacích cestách probíhá trvale fyziologická bazální tvorba hleny, nevyvolávající produktivní kašel. Vykašlávání hleny je již projevem patologické hypersekrece dýchacích cest. Různá míra polykání hlenů zvláště u kojenců a malých batolat, úroveň jejich spolupráce daná věkem a informace rodičů významně ovlivňují hodnocení tvorby hleny. Samotné vykašlávání hleny nemusí vždy pocházet z dolních dýchacích cest. Často je tak vykašláván hlen zatékající do nosohltanu z oblasti nosu a paranasálních dutin.

Zánětlivými buňkami ve sputu jsou např. neutrofilní leukocyty s viry nebo bakteriemi u infekčních zánětů a eozinofilní leukocyty u asthma bronchiale. Podle typu vyvolávající příčiny jsou odlišné viskozita, barva, zápach i množství sputa. Nazelenalá barva je vyvolávána přítomností myeloperoxidázy z neutrofilů.

Hypersekrece hleny je většinou obrazem chronického zánětu. Z patofyziologického hlediska můžeme její příčinu rozdělit následovně:

- hypersekrece žláзовých glykoproteinů (mucinu) a jiných produktů
- zvýšení transepiteliální sekrece chloridů
- zvýšení transudace plasmatických proteinů do dýchacích cest

Sekrece mucinu je zvýšena v průběhu zánětlivé odpovědi. Jeho tvorbu zvyšují mediátory zánětu, např. leukotrien LTD_4 , prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, faktor aktivující destičky, proteázy uvolňované z bakterií, volné kyslíkové radikály ad.

Sekrece chloridů do lumina bronchů je usměrňována aktivitou prostagladinu PGE_2 a prostaglandinu $\text{F}_{2\alpha}$, což zvyšuje obsah vody v hleny a jeho množství.

Jako extrémní vykašlávání sputa se označuje množství nad 100 ml/den. Můžeme se s ním setkat u pacientů s bronchiectaziemi, cystickou fibrózou, asthma bronchiale, chronickou bronchitidou nebo dnes již vzácně u plicní formy tuberkulózy.

3 HLEN DÝCHACÍCH CEST

Tvorba hlenu a jeho transport v dýchacích cestách patří mezi základní nerespirační plicní funkce. Hlen patří mezi složky nespecifické imunity plic, jako jsou např. anatomická struktura dýchacích cest zabezpečující aerodynamickou filtraci, integrita epitelu dýchacích cest, surfaktant, fagocytární aktivita makrofágového systému, leukocyty (neutrofilů, eozinofilů, lymfocytů, bazofilů, žírné buňky, antigen prezentující buňky), aktivita antiproteáz nebo reparační schopnost fibroblastů plicního intersticia, s kterými tvoří jeden funkční celek. V rámci zánětlivé odpovědi jsou uvolňovány např. nespecifické humorální faktory (lysozym, laktoferin), mediátory zánětu (cytokiny, adhezivní molekuly, chemokiny) i slizniční komponenta imunoglobulinu A a protilátky IgG a IgE.

3.1 PRODUKCE HLENU

Hlen je tvořen několika typy buněk. V povrchovém epitelu jsou to pohárkové buňky mukózní a serózní, Clarovy buňky, endokrinní Kultchitského buňky a buňky tranzitorní. Hlen je tvořen zejména v submukózních žlázkách mukózními a serózními buňkami. Mukózní buňky vytvářejí vysokomolekulární kyselý glykoprotein s obsahem kyseliny sialové a sulfátů. Serózní buňky jsou více přítomny v bronchiolech a produkují méně viskózní neutrální mucin.

Clarovy buňky

Clarovy buňky se nacházejí v terminálních bronchiolech a produkují karbohydrátovou komponentu surfaktantu, antiproteázy a účastní se absorpce iontů i metabolismu xenobiotických látek. Mají vlastnosti zárodečných buněk malých dýchacích cest, z nichž se mohou diferencovat ciliární nebo mukózní buňky.

Kultchitského endokrinní buňky

Kultchitského endokrinní buňky obsahují sférická granula a tvoří biogenní aminy a peptidy, např. bombesin. Mohou ovlivňovat tonus cév a svalů, stejně jako sekreci i transport hlenu.

Tranzitorní buňky

Tranzitorní buňky jsou přítomny spíše v alterovaném epitelu. Mají vlastnosti buněk sekrečních, skvamózních nebo ciliárních.

Další typy buněk

Součástí sekretu dýchacích cest jsou i látky přecházející z cirkulace a tvořené alveolárními buňkami, např. surfaktant tvořený pneumocyty II. typu.

3.2 SLOŽENÍ HLENU

Hlen je komplexní látka složená z několika vrstev. Periciliárně uložená fáze solu, obsahuje rozpustné komponenty sekretu a sérové bílkoviny, umožňuje pohyb řasinek. Tato vrstva dosahuje konce řasinek a má tloušťku asi 5–10 μm . Gelová fáze obsahuje bronchiální glykoproteiny (muciny), anorganické soli, proteiny a lipidy a také do ní pronikají některé proteiny séra.

Muciny

Muciny (glykoproteiny bronchiální sliznice) jsou heterogenní skupinou vysokomolekulárních látek, které obsahují 80 % glycidů a typické aminokyseliny s vysokým obsahem threoninu a serinu. Membránové muciny jsou obsaženy v solové fázi podél membrány, jsou hydrofobní a netvoří komplexy oligomerů, jako je tomu u mucinů sekrečních, které jsou ve fázi gelu. Dále obsahují galaktózu, fruktózu, N-acetyl-galaktosamin, kyselinu sialovou aj.

Surfaktant

Surfaktant je tvořen pneumocyty II. typu, ale i Clarovými buňkami a submukózními žlázkami. Asi 7 % surfaktantu z alveolů se dostává mukociliárním transportem především do bronchiolů.

Voda

Voda tvoří kolem 83–95 % objemu hlenu podle etáže bronchiálního stromu. Přesuny tekutiny přes bazální membránu sliznice a hlenovou vrstvu probíhají v závislosti na pohybu iontů (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- a H^+). Absorpce sodíku je větší ve velkých dýchacích cestách a menší v bronchiolích.

Další vlastnosti hlenu

Reologie hlenu je dána viskozitou, elasticitou a tenacitou, která má vztah k adhezivitě a kohezivitě. Viskozitu nejvíce ovlivňují vyšší obsah mucinů a nižší obsah vody.

Některé specifické produkty sekrečních elementů respiračního epitelu přecházejí z dýchacích cest do krevního oběhu. Je to např. CC-16 protein Clarových buněk – sledování jeho koncentrace v séru by mohlo být ukazatelem stupně poškození nebo aktivity zánětu dýchacích cest (Rogers 1997).