

# Pitkittynyt yskä: tavallinen vaiva, tyytymätön potilas

Yskä on tavallisin vaiva, jonka vuoksi hakeudutaan lääkärin vastaanotolle. Pitkittynyttä yskää potee 10–15 % väestöstä. Se huonontaa voimakkaasti elämänlaatua ja aiheuttaa masentuneisuutta. Tyytymättömyys annetun hoidon tehoon on yleistä. Hoitotulokset paranevat, jos lääkäri tunnistaa tavallisimmat pitkittyneen yskän taustasyt: kroonisen nuhan, astman tai astmankaltaisen tulehduksen ja ruokatorven refluksitaudin. Niiden hoitokokeilut kannattaa tehdä lääkemyönnyvyyttä ja hoitovastetta tarkasti seuraten. Jos taustasairautta ei löydy tai hoitokokeilut osoittautuvat tehottomiksi, potilaalla on idiopaattinen pitkittynyt yskä. Se on pitkäaikainen vaiva, johon voi kokeilla yskänlääkkeitä tai puheterapiaa. Suh-tautuminen pitkittyneeseen yskään on muuttumassa, ja sitä tulisi ehkä pitää itsenäisenä tautina.

**Yskä** on tavallisin oire, jonka vuoksi ihmiset hakeutuvat yleislääkärin vastaanotolle (1, 2). Englantilaisen kyselytutkimuksen mukaan 90 % pitkittyneestä yskästä kärsivistä on käynyt vaivansa vuoksi lääkärillä ja 60 % erikoislääkärillä (3). Muutama potilas oli vierailut viiden erikoislääkärin vastaanotolla. Potilaisista 85 %:lle oli määrätty jokin lääkitys, mutta vain 40 % oli kokenut saavansa niistä apua. Kokemustemme perusteella tilanne on sama Suomessa: pitkittynyt yskä on erittäin yleinen vaiva, ja sen vuoksi on käyty toistuvasti lääkärissä, mutta annetun hoidon teho on koettu heikoksi. On esitetty, että tämän epäsuhdan taustalla on yskän takana olevien sairauksien puutteellinen tunnistaminen (3).

## Määritelmät

Yskällä tarkoitetaan äkillistä uloshengitystä, yleensä aluksi suljettuja äänihuulia vasten, johon liittyy tyypillinen ääni. Akuutti yskä on kestoltaan alle kolme viikkoa ja yleensä virusinfektion aiheuttama. Yskä, joka on kestänyt 3–8 viikkoa, on tavallisimmin virusinfektion jättämää pitkittynyttä yskää, mutta mukana saattaa olla esimerkiksi potilaita, joilla on alkava astma. Yli kahdeksan viikkoa kestänyttä yskää kutsutaan pitkittyneeksi yskäksi (4). Katsauksessa keskitytään pitkittyneeseen yskään aikuisväestössä.

## Patofysiologiaa

Terveissä ilmasteissä vieraan materiaalin poistosta huolehtii värekarvojen toimintaan perustuva liman kuljetusjärjestelmä. Silloin kun se on riittämätöntä, avuksi tulee yskä (5). Tällaista tarkoituksenmukaista yskänrefleksin toimintaa ei pidä hillitä lääkkein. Jos yskiminen jatkuu senkin jälkeen, kun sitä ei tarvita hengitysteiden puhtaana pitämiseen, se on epätarkoituksenmukaista.

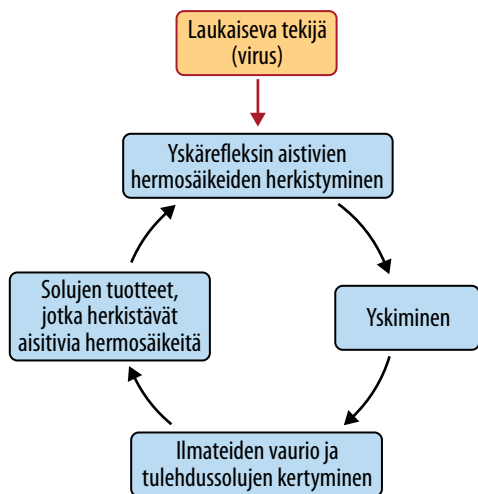
Yskän ärsykeitä aistii kaksi toiminnallisesti hyvin erilaista hermosolutyyppeä. Solujen aistimistapa määräytyy sen mukaan, missä vagushermon gangliossa niiden tumat ovat. Vaguksen alemman ganglion eli ganglio nodosumin solujen säikeet ovat myeliinitupellisia, ja ne aistivat kosketusta ja happamuutta. Ylemmän ganglion eli ganglio jugularen solujen säikeet ovat yleensä myeliinitupettomia ja siksi hitaasti johtavia (C-säikeet). Ne aistivat kemikaaleja, kuten kapsaisiinia, ärsyttäviä kaasuja ja oksidaatiivisen stressin tuotteita TRP-perheen resep-

torien (transient receptor potential) avulla (6). Aistivat hermosolut synapsoivat ydinjatkoksen nucleus tractus solitariin alueella. Se on monimutkaisessa yhteydessä motorisiin keskuksiin, jotka koordinoivat uloshengitysilihaksia tavalla, joka johtaa voimakkaaseen ja nopeaan ilman ulosvirtaukseen.

Epätarkoituksenmukaisessa yskässä refleksiakaan toiminta on herkistynyt joko keskushermoston tasolla (7) tai ganglio jugularen aistivissa hermosoluissa (8). Yskän pitkittymisen taustalla lienee noidankehä, jota ylläpitää yskän itsensä aiheuttama ilmäteiden vaurio, tulehdussolujen kertyminen ja niiden hermopäätteitä herkistävät tuotteet (KUVA 1) (9, 10).

## Perinnöllisyys ja geneettinen tausta

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjälääkkeet aiheuttavat 10–20 %:lle käyttäjistään kuivaa yskää. Siihen saattaa altistaa muunnokset geneeissä, jotka koodaavat



**KUVA 1.** Malli yskän pitkittymiseen johtavasta noidankehästä. Laukaiseva tekijä, kuten virustulehdus, herkistää yskäreleksin aistivia hermosoluja, mikä johtaa yskimiseen. Yskiminen vaurioittaa ilmäteitä, ja sinne kertyy tulehdussoluja. Ne ja muuntuneesti toimivat rakenteelliset solut tuottavat mm. bradykiniiniä, prostanoideja sekä reaktiivisia hapen ja tyypin aineenvaihduntatuotteita, jotka herkistävät yskäreleksin aistivia hermosoluja. Se johtaa edelleen yskimiseen. Näin yskä saattaa jatkua pitkään senkin jälkeen, kun alkuperäinen laukaiseva tekijä on hävinnyt.

joko entsyymiä itseään tai bradykiniini-B2-reseptoreita (11). Tuoreessa suomalaisessa kaksostutkimuksessa oireella ”puhuessa ilmaantuva yskä tai kurkun selvittely” näytti olevan sekä geneettisiä että ympäristöperäisiä taustatekijöitä (12). Muista tutkimuksista pitkittyneen yskän geneettisestä taustasta emme ole tietoisia.

## Esiintyvyys

Vaikka hengityselinoireiden esiintyvyydestä on tehty useita suuria väestötutkimuksia, niistä ei yleensä voi päätellä pitkittyneen yskän esiintyvyyttä sellaisena kuin se nykyisin määritellään (13). Tietävästi ainoa kyselytutkimus, jossa pitkittyneen yskän määritelmä oli kahdeksan viikon kesto, perustuu 4000 keski-ikäisen englantilaisen vastauksiin. Heistä 12 % koki lähes päivittäistä yskää, joka oli kestänyt ainakin kahdeksan viikon ajan (14). Tämän tutkimuksen tulosten yleistettävyyden Suomen oloihin on kuitenkin kyseenalaista, sillä esimerkiksi pakkasilma on meillä varsin tavallinen yskää aiheuttava tekijä (15). Yskän yleisyyteen vaikuttaa tupakoinnin yleisyys, sillä se lisää pitkittyneen yskän todennäköisyyttä noin 50 %:lla (14, 16).

Naisten ja miesten välillä ei ole eroa pitkittyneen yskän esiintyvyydessä. Naiset kuitenkin hakevat apua yskäänsä huomattavasti miehiä useammin. Naisten ja miesten yskä lienee luonteeltaan erilaista: naisille on tyypillistä öinen ja ulkoisten ärsykkeiden laukaisema yskä, miehille taas limaa tuottava yskä (13). Naisten yskäherkkyys lähes kaikille yskää provosoiville aineille on miehiä suurempi (17, 18).

## Yhteiskunnalle koituvaa taloudellista kuormitusta

Tietävästi ei ole tehty yhtään tutkimusta, joka arvioisi pitkittyneen yskän aiheuttamia taloudellisia menetyksiä. Yskäpotilaat käyttävät runsaasti terveydenhuollon palveluita, mistä aiheutuu kustannuksia. Pitkiä sairauslomia tai työkyvyttömyyseläkettä ei sairausvakuutuslain nojalla myönnetä oirediagnoosin, kuten yskän, perusteella. On kuitenkin oletettavaa, että

pitkittänyt yskä saattaa heikentää työkykyä tai pakottaa vaihtamaan ammattia. Vaivan tavalisuudesta johtuen näin aiheutuneet kustannukset voivat olla merkittäviä. Yskänlääkkeitä käytetään runsaasti: vuonna 2012 niiden tukkumyynnin arvo oli 13 miljoonaa euroa (19). Oletettavasti yskään määrätään myös runsaasti muita kuin yskänlääkkeeksi luokiteltuja valmisteita kuten mikrobilääkkeitä, antihistamiineja ja paikallisesti hengitysteissä vaikuttavia kortikosteroideja sekä joskus jopa särkylääkkeitä.

### Potilaiden kokema haitta

Pitkittänyt yskä tarkoittaa käytännössä huomattavasti pitkäkestoisempaa kuin määritelmän mukaista kahdeksan viikon vaivaa. Omassa tutkimuksessamme keräsimme 43 pitkittyneestä yskästä kärsivää henkilöä sanomalehti-ilmoituksen avulla. Yskän keston mediaani oli viisi vuotta (20), joka on samaa luokkaa kuin ulkomaisissa tutkimuksissa.

Pitkittänyt yskä heikentää potilaiden elämänlaatua yhtä paljon kuin vaikea-asteinen keuhkohtaumatauti (21, 22). Suurin haitta koetaan psykososiaalisilla elämänaalueilla: riittävässä unensaannissa, sosiaalisessa elämässä, työelämässä ja harrastuksissa. Pitkittyneelle yskälle on ominaista se, ettei vaivaa voi piilottaa ympäristöltä. Potilaat saattavat kokea olevansa häiriöksi esimerkiksi kokouksissa ja musiikkiesityksissä. Heitä saatetaan karttaa tarttuvien tautien pelossa. Potilaat kokevat olevansa läheisilleen vaivaksi, esimerkiksi häiritsevänä puolison nukkumista. Naisilla yskä saattaa aiheuttaa virtsan karkailua. Monet potilaat pelkäävät, että heidän yskänsä takana piilee vakava tauti. Koska elämänlaadun heikentyminen on pitkittyneen yskän merkittävin seuraus, validoidut elämänlaatumittarit (esim. Leicester Cough Questionnaire eli LCQ ja Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire eli CQLQ), ovat tärkeimpiä apuvälineitä hoitaville lääkäreille (23).

Kun ottaa huomioon vaivan pitkäaikaisuuden, sen aiheuttaman elämänlaadun heikentymisen ja usein tehottomaksi jäävät hoitoyritykset, on ymmärrettävää, että moni pitkittynees-

## YDINASIAT

- ▶ Pitkittänyt yskä on erittäin tavallinen, voimakkaasti elämänlaatua huonontava vaiva.
- ▶ Sen taustalla on useimmiten krooninen nuha, astma tai ruokatorven refluksitauti.
- ▶ Hoitokokeilut suunnataan todennäköisimpään taustasairauteen, lääkemyöntyvyyttä ja hoitovastetta tarkasti seuraten.

tä yskästä kärsivä masentuu. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa sata peräkkäistä, pitkittyneen yskän vuoksi tutkimuksiin lähetettyä potilasta täyttivät Center for Epidemiologic Studies Depression Scale -kyselylomakkeen. Potilasta 53 %:lla todettiin depressiivistä oireilua. Näin arvioituna pitkittyneeseen yskään liittyy masentuneisuutta useammin kuin esimerkiksi happihoitoa vaativassa keuhkohtaumataudissa, nivelreumassa ja syöpäsairauksissa (24). Elämänlaatu ja depressio yleensä paranevat yskän onnistuneen hoidon jälkeen (21, 24).

### Tutkiminen ja hoito

Kansainvälisissä hoitosuosituksissa pitkittyneen yskän hoito perustuu yskän taustalla olevan todennäköisimmän taudin tunnistamiseen ja suunnattuihin hoitokokeiluihin. Tällaisen tutkimusalgoritmin käytön on osoitettu parantavan pitkittyneen yskän hoitotuloksia, ja näin menetellen suurimmalle osalle potilasta voidaan löytää apu (4, 25, 26). Tiivistelmä hoitosuosituksista on esitetty **TAULUKOISSA 1, 2 ja 3**. Potilaan ensiarviossa (**TAULUKKO 1**) pyritään ensin havaitsemaan sellaiset hälyttävät merkit, jotka viittaavat pahanlaatuiseen sairauteen. Lisäksi kartoitetaan ilmeisimmät yskän syyt, kuten tupakointi, ACE:n estäjien käyttö ja keuhkokuivasta ilmenevät sairaudet. Tämä toteutuu hyvin perusterveydenhuollossa. Potilaille, joilta ei löydy ilmeistä yskän syytä, aloitetaan hoitokokeilut todennäköisimmän syyn perusteella (**TAULUKKO 2**). Suomalaisil-

**TAULUKKO 1.** Pitkittyneen yskän ensiarvio.

<b>Pahanlaatuisen sairauteen viittaavat, hälyttävät piirteet</b>
Veriyskä Pitkäaikainen tupakointi ja muutokset yskimisessä Äänen käheys Yleisoireet kuten kuume ja painon lasku Kivut Rumpupalikkasormet ja kellonlasikynnet
<b>Anamneesi</b>
Tupakointitiedot Ammattiin tai harrastuksiin liittyvät altistukset Muut hengitysilman epäpuhtaudet Allergia-anamneesi Lääkitys (ACE:n estäjät) Yskän luonteesta voi harvoin päätellä sen taustalla olevaa syytä Yskän kesto Yskää laukaisevat tekijät Yskän aiheuttaman subjektiivisen haitan aste: hyvin lievään yskään ei kannattane tehdä työläitä hoitokokeiluja. Onko viitteitä pitkittyneestä nuhasta, astmasta tai ruokatorven refluksitaudista? Aiemmat hoitokokeilut: onko tehty taulukossa 2 kuvatulla huolellisuudella?
<b>Tutkiminen</b>
Korva-, nenä- ja kurkkututkimus Sydämen ja keuhkojen tutkiminen Keuhkokuva Otetaan aina pitkittyneessä yskässä Toimenpiteet löydösten mukaan Sivunteloiden kuvaus Otetaan, jos viitteitä pitkittyneestä nuhasta Spirometria bronkodilaatiokokeella Otetaan, jos viitteitä astmasta

la potilailla tavallisin pitkittyneen yskän syy on krooninen nuha, seuraavaksi tavallisimpia syitä ovat astma tai astmankaltainen tulehdus ja ruokatorven refluksitauti (18, 20). Harvinaisemmat pitkittyneen yskän syyt on myös huomioitava (TAULUKKO 3). Monella potilaalla yskän taustalla on useampi kuin yksi syy. Hoitokokeiluja voidaan tehdä joko perusterveydenhuollossa tai erikoissairaanhoidossa.

1830 Ainakin erikoissairaanhoidossa yskäpoti-

**TAULUKKO 2.** Pitkittyneen yskän hoitokokeilut todennäköisimmän syyn mukaan.

<b>Krooninen nuha</b>
Antihistamiinitabletti ja nenän paikallinen kortikosteroidi säännöllisesti kahden kuukauden ajan Jos todetaan sivuntelotulehdus, se hoidetaan tavanomaiseen tapaan Jos potilas reagoi histamiinialistuksessa*, mukaan liitetään kahdeksi kuukaudeksi säännöllisesti hengitettävä kortikosteroidi
<b>Astma tai astmankaltainen tulehdus</b>
Hengitettävä kortikosteroidi säännöllisesti kahden kuukauden ajan Jos potilaalla on myös nuhaoireita, mukaan liitetään kroonisen nuhan hoito
<b>Ruokatorven tulehdus tai refluksitauti</b>
Huomioi hälyttävät merkit: yli 55 vuoden ikä tai nielemisvaikeutta, oksentelua, verenvuotoa maha-suolikanavaan tai laihtumista (gastroskopia) Protonipumpun estäjä kahden kuukauden ajan riittäväällä annoksella Lääkkeettömät hoidot kuten painonpudotus, sängyn päädyn kohotus
<b>Muuta huomioitavaa</b>
Kaikissa hoitokokeiluissa lääkityksen toteutumista pitää seurata tarkasti: jos se on epävarmaa, kokeilua ei voi käyttää diagnostiseen arvioon Lääkityksen tehoa kannattaa arvioida validoidulla mittarilla, kuten LCQ:lla, ennen ja jälkeen kokeilun: positiiviseen vasteeseen viittaa vähintään 1,3:n mutta mielellään 2,7 pisteen paranema kokonaispistemäärässä Positiivisen hoitovasteen jälkeen riittää useimmiten jaksoittainen hoito Jos vaste ensimmäiseen hoitokokeiluun on epätydyttävä, kokeillaan hoitaa seuraavaksi todennäköisintä syytä. Jos vaste siihenkin on epätydyttävä, kolmatta hoitokokeilua ei yleensä kannata tehdä

\* Erikoissairaanhoidon tutkimus

laan tutkimuksessa kannattaa hyödyntää validoitua elämänlaatulomaketta, joista kirjoittajilla on eniten kokemusta LCQ:sta (27). Siihen kuuluu 19 kysymystä, joista yksinkertaisen laskurin avulla saadaan kokonaispistemäärä sekä osapisteet kuvaamaan fyysisistä, psykologista ja sosiaalista elämänlaatua. Pieni pistemäärä tarkoittaa huonoa elämänlaatua. Erikoissairaanhoidossa kannattaa hyödyntää histamiinilla mitattua keuhkoputkien supis-

### TAULUKKO 3. Harvinaisia pitkittyneen yskän syitä.

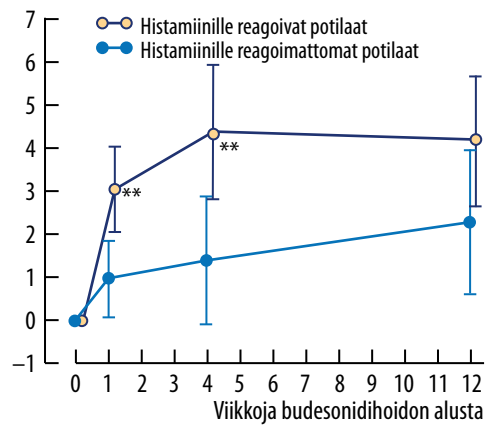
Pitkittynyt bakteeribronkiitti (lapset)
Hinkuyskä
Passiivinen tupakointi
Uniapnea
Toiminnallinen äänihäiriö
Keuhkoputkien laajentumat
Endobronkiaaliset kasvaimet (eivät aina näy keuhko- kuvassa)
Vierasesine hengitysteissä (myös ylähengitystiet ja korvakäytävät)
Sydämen vajaatoiminta
Bronchorrhea

tusvastetta, sillä se ennustaa suotuisaa vastetta hengitettävälle kortikosteroideille (KUVA 2) (20). Metakoliinittesti toimii todennäköisesti yhtä hyvin. Sen sijaan perinteisten, kapsaisiinilla tai sitraatilla tehtyjen yskäprovokaatiotestien hyödyllisyys on kyseenalaista, sillä ne eivät kerro yskän aiheuttajaa. Vasteissa on myös suurta päällekkäisyyttä terveiden ja yskäpotilaiden välillä (28). Hypertonisilla aerosoleilla tehtävät yskäprovokaatiot saattavat olla hyödyllisiä astmaattista yskää tutkittaessa (18, 29). Keuhkoputkitähystys ei kuulu yskäpotilaan rutiinitutkimuksiin. Sitä harkitaan, jos on viitteitä keuhkosyövästä tai vierasesineestä ilmateissä. Keuhkojen ohutleikekuvausta harkitaan, jos on viitteitä bronkiektasiaudista tai keuhkojen parenkyymisairaudesta. (4).

### Idiopaattinen krooninen yskä ja yskänlääkkeet

Jos pitkittyneelle yskälle ei löydy syytä ja hoitokokeilut jäävät tehottomiksi, potilaalla lieenee idiopaattinen krooninen yskä. Sen esiintyvyys eri aineistoissa on 7–46 % potilaista (30). Tyypillinen potilas on keski-ikäinen nainen, jolla saattaa olla jokin autoimmuunisairaus. Kyseessä on vaikeasti hoidettava tila. Eräissä tutkimuksissa 60 %:lla potilaista vaiva oli pysynyt ennallaan tai pahentunut seitsemän vuoden kuluttua diagnoosihetkestä (31). Jos tällaisella potilaalla esiintyy merkkejä toiminnallisesta äänihäiriöstä, hän saattaa hyötyä puheterapiasta (32). Muille voi kokeilla yskän-

### Muutos LCQ kokonaispistemäärässä



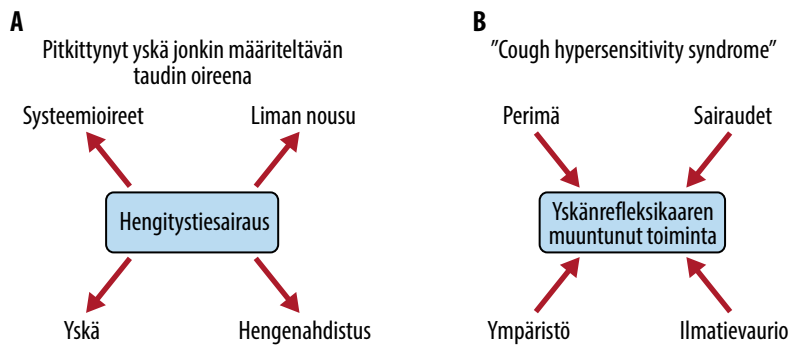
**KUVA 2.** LCQ-lomakkeella mitatun elämänlaadun muutokset 39:llä pitkittyneestä yskästä kärsivällä potilaalla, jolle aloitettiin hoito hengitettävällä budesonidilla kolmen kuukauden ajaksi. Sellaisten potilaiden elämänlaatu, joiden keuhkoputket reagoivat lähtötilanteessa histamiinille, parani huomattavasti enemmän kuin sellaisten potilaiden, joilla reagoitua ei ollut (20). \*\*  $p < 0,01$ . Kuva julkaistu Cough-lehden luvalla.

lääkkeitä, kuten dekstrometorfaania (aikuisille 90–120 mg/vrk) tai kodeiinia (60 mg/vrk). Kaikkien yskänlääkkeiden teho on heikko, ja mahdollinen näyttö on yleensä saatu muista sairauksista kuin idiopaattisesta kroonisesta yskästä (33). Sekä dekstrometorfaanista että kodeiinista on kuvattu väärinkäyttöä, mutta vain jälkimmäinen aiheuttaa riippuvuutta (34).

### Paradigman muutos

Edellä kirjoitettu heijastelee perinteistä näkemystämme yskästä: kyseessä on jonkin määriteltävissä olevan sairauden oire. Hoito on mahdollista, kunhan tuo taustalla vaikuttava sairaus tunnistetaan (KUVA 3A). Useimmiten tämä ajattelu toimii ja potilas saa avun. Ikävä kyllä näin ei aina käy: joko taustalta ei välttämättä löydy mitään tunnistettavaa sairautta tai löydetyn sairauden hoito ei autakaan yskään.

Englantilainen Alyn Morice on esittänyt uuden termin ”cough hypersensitivity syndrome”, jossa yskän refleksikaaren herkastynyt toiminta katsotaan omaksi, itsenäiseksi tau-



**KUVA 3.** Paradigman muutos. **A)** Totunnainen ajattelu, jossa yskää hoidetaan jonkin määriteltävissä olevan sairauden oireena. **B)** Uusi ajattelu, jossa poikkeava yskäherkkyys nähdään itsenäisenä tautina (28).

diksi (**KUVA 3B**) (28). Termin suomenkielinen vastine voisi olla "yskäherkkyysoireyhtymä". Se voi liittyä määritettävään tautiin (esim. astmaan) tai esiintyä itsenäisesti (idiopaattinen krooninen yskä). Uuteen ajatteluun on johtanut yskäpotilaiden oireiden taustasairaudesta riippumaton yhdenmukaisuus. Sitä tukee myös taustasairaudesta riippumaton yskäpotilaiden ilmasteistä otettujen histologisten ja sytologisten näytteiden samankaltaisuus (9). Vaikka yskäherkkyys oireyhtymä ei vakiintuisikaan kliiniseen kielenkäyttöön, huomion keskittäminen yskän refleksikaaren muuttuneeseen toimintaan saattaa edistää alan tieteellistä tutkimusta. Uusi ajattelutapa voisi

myös helpottaa potilaiden kohtaamista ja nostaa heidän ongelmansa aikaisempaa paremmin yhteiskunnan tietoisuuteen.

## Lopuksi

Pitkittyneen yskän systemaattinen tutkiminen ja oletettuun taustasairauteen perustuvat hoitokokeilut tuovat avun suurimmalle osalle mutta ei kaikille potilaille. Uudenlainen ajattelu, jossa huomion keskipisteeksi otetaan yskän refleksikaaren poikkeava toiminta, saattaa tuoda kaivattua lisätietoa pitkittyneen yskän patofysiologiasta, geneettisestä taustasta, esiintyvyydestä ja taloudellisesta kuormituksesta. ■

HEIKKI KOSKELA, dosentti, osastonylilääkäri

MINNA PUROKIVI, dosentti, apulaisyylilääkäri

KYS, medisiininen keskus, keuhkosairauksien klinikka

### SIDONNAISUUDET

**Heikki Koskela:** Ei sidonnaisuuksia

**Minna Purokivi:** Luentopalkkio (Leiras Takeda, Boehringer-Ingelheim, Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, Intermune)

## Summary

### Chronic cough: common problem, discontented patients

The prevalence of chronic cough is 10 to 15%. It has a strong negative impact on the patients' quality of life and it often causes depression. Many patients find medications unhelpful. Successful management of chronic cough requires the identification of the underlying condition like chronic rhinosinusitis, asthma, and asthma-like syndrome, and esophageal reflux disease. If the underlying condition cannot be identified or if the drug trials fail to help, the patient probably suffers from idiopathic chronic cough. A new paradigm has been introduced in which chronic cough is regarded as a primary condition.

## KIRJALLISUUTTA

1. National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS): 2010 Summary Tables [verkkodokumentti]. Centers for Disease Control and Prevention, USA 2010. [www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs\\_summary/2010\\_namcs\\_web\\_tables.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2010_namcs_web_tables.pdf).
2. Wändell P, Carlsson AC, Wettermark B, Lord G, Cars T, Ljunggren G. Most common diseases diagnosed in primary care in Stockholm, Sweden, in 2011. *Fam Pract* 2013;30:506–13.
3. Everett CF, Kastelik JA, Thompson RH, Morice AH. Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough* 2007;3:5.
4. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61:1–24.
5. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010;363:2233–47.
6. Grace MS, Dubuis E, Birrell MA, Belvisi MG. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channels. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:498–507.
7. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583–9.
8. Canning BJ. Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:295–9.
9. 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.
10. Koskela HO, Purokivi MK. Airway oxidative stress in chronic cough. *Cough* 2013;9:26.
11. Nishio K, Kashiki S, Tachibana H, Kobayashi Y. Angiotensin-converting enzyme and bradykinin gene polymorphisms and cough: a meta-analysis. *World J Cardiol* 2011;3:329–36.
12. Nybacka I, Simberg S, Santtila P, Sala E, Sandnabba NK. Genetic and environmental effects on vocal symptoms and their intercorrelations. *J Speech Lang Hear Res* 2012;55:541–53.
13. Kauffmann F, Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:289–94.
14. Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006;61:975–9.
15. Hyrkäs H, Jaakkola MS, Ikäheimo TM, Hugg TT, Jaakkola JJ. Asthma and allergic rhinitis increase respiratory symptoms in cold weather among young adults. *Respir Med* 2014;108:63–70.
16. Kainu A, Pallasaho P, Piirilä P, Lindqvist A, Sovijärvi A, Pietinalho A. Increase in prevalence of physician-diagnosed asthma in Helsinki during the Finnish Asthma Programme: improved recognition of asthma in primary care? A cross-sectional cohort study. *Prim Care Respir J* 2013;22:64–71.
17. 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.
18. Koskela HO, Purokivi MK, Kontra KM, Taivainen AH, Tukiainen HO. Hypertonic saline cough provocation test with salbutamol pre-treatment: evidence for sensorineural dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1100–7.
19. Fimea. Lääkemyynti vuosina 2009–2012 [verkkodokumentti]. [www.fimea.fi/laaketieto/kulutustiedot](http://www.fimea.fi/laaketieto/kulutustiedot).
20. Koskela HO, Purokivi MK. Capability of hypertonic saline cough provocation test to predict the response to inhaled corticosteroids in chronic cough: a prospective, open-label study. *Cough* 2013;9:15.
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. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung* 2008;186(Suppl 1):S55–8.
23. Schmit KM, Coeytaux RR, Goode AP, ym. Evaluating cough assessment tools: a systematic review. *Chest* 2013;144:1819–26.
24. Dicipinigitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest* 2006;130:1839–43.
25. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, ym. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:15–23S.
26. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, ym. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;29:1256–76.
27. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58:339–43.
28. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough* 2013;9:14.
29. Purokivi M, Koskela H, Kontra K. Determinants of asthma control and quality of life in stable asthma: evaluation of two new cough provocation tests. *Clin Respir J* 2013;7:253–60.
30. Chung KF. Chronic “cough hypersensitivity syndrome”: a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:267–71.
31. Yousef N, Montinero W, Birring SS, Pavord ID. The long term outcome of patients with unexplained chronic cough. *Respir Med* 2013;107:408–12.
32. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. *Lung* 2014;192:75–85.
33. Chung KF. Currently available cough suppressants for chronic cough. *Lung* 2008;186(Suppl 1):S82–7.
34. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2013;4:75–82.