

**PITKITTYYNEEN YSKÄN DIAGNOSTIIKKA JA HOITO
PERUSTERVEYDENHUOLLOSSA**

Oehlandt, Anne
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
03/2021
Ohjaaja: Johanna Salonen

TIIVISTELMÄ

Oehlandt, Anne: Pitkittyneen yskän diagnostiikka ja hoito perusterveydenhuollossa
Syventävien opintojen tutkielma: 28 sivua

Tutkielma käsittelee aikuisen pitkittyneen yskän syitä, diagnostiikkaa ja hoitoa perusterveydenhuollon lääkärin näkökulmasta. Tarkoituksena on esittää tutkimukseen perustuva yhteenveto siitä, kuinka pitkittyntä yskää sairastavan potilaan kokonaistilannetta tulisi lähestyä terveyskeskuksessa. Tutkielma on ei-systemaattinen, kuvaileva kirjallisuuskatsaus.

Noin 10 % väestöstä kärsii pitkittyneestä yskästä, jolla on merkittäviä fyysisiä ja ennen kaikkea psykososiaalisia liitännäishaittoja, jotka häiritsevät useaa elämän osa-alueita. Refleksinä yskä puhdistaa ilmateitä, mutta se voi myös kroonistua. Yskä on pitkittynyt, kun se on kestänyt yli 8 viikkoa. Pitkittyneen yskän yleisimpiä syitä ovat ylähengitystieperäinen yskäoire, astma ja siihen liittyvät oireyhtymät sekä refluksitauti. Lääkkeistä angiotensiinikonvertaasin estäjät aiheuttavat osalle käyttäjistään yskää. Lisäksi tupakoivilla esiintyy kroonista yskää. Kun yskälle ei löydy selitystä taustasairaudesta tai yskä jatkuu taustasairauksien asianmukaisesta hoidosta huolimatta, voidaan puhua yskärefleksikaaren herkitymisestä eli yskäherkkysoireyhtymästä.

Pitkittyneen yskän selvittelyyn on kehitetty systemaattisia lähestymistapoja eli algoritmeja. Aluksi tupakointi ja ACE-estäjät tulisi lopettaa kaikilta kroonisesta yskästä kärsiviltä. Erityisen tärkeää on lähettää jatkotutkimuksiin kaikki potilaat, joiden oireiden tai keuhkojen röntgenkuvan perusteella herää epäily vakavammasta sairaudesta. Mikäli tällaista epäilyä ei herää, tulee kaikille potilaille teettää spirometria ja PEF-seuranta astman poissulkuun. Astman ja/ tai eosinofiilisen bronkiitin epäilyssä voidaan tehdä 2-4 viikon hoitokokeilu suuriannoksisella inhalaatiosteroidilla. Antihistamiinin ja dekongestantin yhdistelmää käytetään ylähengitystieperäisen yskäoireen hoitokokeiluna. Jos potilaalla esiintyy närästysoireita ja ruuan regurgitaatiota, tulee refluksin hoitona antaa elämäntapaohjeita ja harkiten protonipumpun inhibiittoreita. Usein kroonisen yskän taustalla on useampi tekijä, joten useampi peräkkäinen arviointi ja hoito voi olla tarpeen.

Ennen kuin aloitetaan yskän oireenmukainen hoito, tulisi pyrkiä selvittämään ja hoitamaan yskän aiheuttajaa asianmukaisesti. Puhe- ja ääniterapialla sekä fysioterapialla voidaan vähentää yskimistä. Yskän oireenmukaisena hoitona voidaan käyttää myös neuromodulaattoreita, kuten morfiinisulfaattia, gabapentiiniä ja amitriptyliiniä.

Avainsanat: pitkittynyt, yskä, yskäherkkyys, puheterapia

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO.....	4
2. YSKÄN SÄÄTELY	4
3. YSKÄN AIHEUTTAJAT	5
3.1. Etiologia.....	5
3.1.1. <i>Tupakointi</i>	6
3.1.2. <i>Lääkkeet</i>	6
3.1.3. <i>Ylähengitystieperäinen yskäoire</i>	6
3.1.4. <i>Astma</i>	7
3.1.5. <i>Eosinofilinen bronkiitti ilman astmaa</i>	7
3.1.6. <i>Refluksitauti</i>	8
3.1.7. <i>Yskäherkkysoireyhtymä</i>	8
3.2. Yskän harvinaiset syyt.....	9
4. PITKITTYYNEESTÄ YSKÄSTÄ KÄRSIVÄ VASTAANOTOLLA.....	9
4.1. Ensivaiheen selvitykset.....	12
4.2. Yleisten syiden poissulkeminen.....	13
4.2.1. <i>Lääkkeet ja tupakointi</i>	13
4.2.2. <i>Ylähengitystieperäisen yskäoireen selvitykset</i>	13
4.2.3. <i>Astman selvitykset</i>	14
4.2.4. <i>Eosinofilisen bronkiitin selvitykset</i>	15
4.2.5. <i>Refluksitaudin selvitykset</i>	15
4.3. Yskän oireenmukainen hoito	16
4.3.1. <i>Neuromodulaattori</i>	16
4.3.2. <i>Puhe- ja ääniterapia sekä fysioterapia</i>	17
4.3.3. <i>Makrolidi</i>	18
4.3.4. <i>Käsikauppalääkkeet</i>	18
4.4. Tutkittavana olevat lääkkeet	19

5. POHDINTA.....	20
6. LÄHDELUETTELO	22

1. JOHDANTO

Refleksinä yskän tarkoituksena on puhdistaa ylempiä ilmateitä. Tässä suojaimekanismissa on tunnistettavissa kolme vaihetta: sisäänhengitysvaihe, forseerattu uloshengitysponnistus suljettuja äänihuulia vasten ja äänihuulten aukeaminen perättäisillä nopeilla uloshengityksillä. Viimeinen vaihe tuottaa yskälle tunnusomaisen äänen. (Widdicombe & Fontana 2006) Pitkittyneellä eli kroonisella yskällä tarkoitetaan yskää, joka on kestänyt yli 8 viikkoa (Irwin ym. 2006).

Yskä on yksi yleisimmistä syistä hakeutua lääkärin vastaanotolle (Wändell ym. 2013). Suomessa yskä oli vuonna 2018 kahdeksanneksi yleisin käyntisy sairaala- tai terveydenhoitajan avosairaanhoidon vastaanotolla (Mölläri & Saukkonen 2019). Eräs meta-analyysi arvioi, että pitkittyneestä yskästä kärsii 9,6 % aikuisista globaalisti (Song ym. 2015). Kansainvälisessä tutkimuksessa tutkittiin yskäklinikoiden 10 032 aikuista potilasta, joita vaivasi pitkittynyt yskä. Tutkittavien yleisimmin esiintyvä ikähaarukka on 60-69-vuotiaat ja naisia on kaksi kolmasosaa. (Morice ym. 2014b)

Kroonisella yskällä on merkittäviä fyysisiä ja ennen kaikkea psykososiaalisia liitännäishaittoja. Yskä haittaa päivittäin etenkin ollessa liikkeessä, sosiaalisissa kanssakäymisissä, töissä, kotitöissä, harrastuksissa, vapaa-ajalla sekä levätessä ja nukkuessa. Yskä aiheuttaa potilaille muun muassa väsymisen tunnetta, huolta vakavammasta sairaudesta kuten syövästä, häpeää, itsetietoisuutta, muutoksia elämäntyyliin, vaikeuksia puhua puhelimesta ja usein heidän kumppaniaan häiritsee jatkuva yskiminen. Potilaiden elämänlaatu parani merkittävästi, kun heidän yskänsä saatiin hoidettua. (French ym. 1998)

2. YSKÄN SÄÄTELY

Ihminen voi yskiä täysin tahdonalaisesti. Tällöin kyseessä on tietoiseen päätöksentekoon pohjautuva prosessi, joka käynnistyy aivokuorella. Sitä vastoin täysin refleksiin pohjautuva yskiminen käynnistyy ilmateiden sensorisia hermoja pitkin. (Bolser ym. 2015) Tahdonalaisen yskimisen ja täysin refleksiin pohjautuvan yskimisen välimuoto on ilmateistä alkunsa saanut yskiminen, joka on myös aivojen säädeltävissä (Mazzone & Udem 2016).

Yskän käynnistävät ilmäteiden sensoriset hermosäikeet ovat lähtöisin vagushermosta, joiden perifeeriset päätteet sijaitsevat hengitysepiteelissä tai juuri hengitysepiteelin alapuolella (Mazzone & Undem 2016). Näissä afferenteissa hermopäätteissä on reseptoreita ja ionikanavia, jotka reagoivat usealle eri ärsykkeelle (Morice ym. 2020). Kemialliset ja mekaaniset ärsykkeet hengitysteissä voivat laukaista yskän refleksin. Lisäksi inhaloidut kemialliset ja mekaaniset ärsykkeet yleensä ylemmissä hengitysteissä aiheuttavat yskää. (Canning ym. 2006, J. G. Widdicombe 1998)

3. YSKÄN AIHEUTTAJAT

3.1. Etiologia

Suomalaisilla krooninen nuha on yleisin syy pitkittyneen yskän taustalla. Tämän jälkeen yleisimpiä yskän aiheuttajia ovat astma tai astmankaltainen tulehdus sekä ruokatorven refluksitauti. (Koskela & Purokivi 2014) Usein kroonisen yskän taustalla on useampi tekijä (Pratter ym. 2006b). Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin pitkittyntä yskää sairastavien potilaiden etiologia, ja tulokset on esitetty taulukossa 1 (Ojoo ym. 2013, Wei ym. 2009).

Taulukko 1. Kroonisen yskän etiologia kahdessa eri tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa potilaita ei ole ikäjaoteltu. (Ojoo ym. 2013) Toisessa tutkimuksessa potilaat on jaoteltu alle 60-vuotiaisiin ja sitä vanhempiin. (Wei ym. 2009) (Taulukko: Salonen 2019)

Etiologia	1. tutkimus n = 92 (%)	2. tutkimus	
		n= 183 (%) ikä < 60-v	n= 104 (%) ikä ≥ 60-v
Astma	22	42	35
Refluksi	29	3,7	11
Nuha	12	24	19
Infektion jälkitila	4,3	6,6	1,9
Monitekijäinen	12	-	-
ACE-estäjä	-	1,7	16
Eosinofiilinen bronkiitti	-	13,7	7,7
Muu	13	2,2	0,9
Idiopaattinen	7,6	7,1	8,7

3.1.1. Tupakointi

Tupakoivilla esiintyy kroonista yskää kolme kertaa enemmän kuin tupakan polton lopettaneilla tai tupakoimattomilla (Zemp ym. 1999). Epidemiologisessa tutkimuksessa selvisi, että tupakointi on päätekijä kroonisessa yskässä (Freund ym. 1993). Kuitenkin on huomattu, että subjektiivisesti terveet tupakoijat yskivät merkittävästi vähemmän kapsaisiinialtistuksen jälkeen kuin tupakoimattomat. Tupakoivilla on siis alentunut yskänherkkyys. (Dicpinigaitis 2003, Millqvist & Bende 2001) Tämä tukee hypoteesiä siitä, että nikotiini inhiboi sensorista hermorataa alemmissa hengitysteissä. Tämä voi myös selittää sen, että tupakoinnin lopetus voi aluksi lisätä hengitystieoireita. (Millqvist & Bende 2001) Kuitenkin vuoden kuluttua tupakoinnin lopettaneet tai tupakointia vähentäneet raportoivat vähemmän yskää verrattuna niihin, jotka eivät tupakointia lopettaneet (Pisinger ym. 2008). Lisäksi tupakointi altistaa refluksitaudille, joka voi aiheuttaa yskää (Maret-Ouda ym. 2020).

3.1.2. Lääkkeet

3.1.2.1. Angiotensiinkonvertaasin estäjä

Usein verenpainelääkkeinä käytetyt angiotensiinikonvertaasin estäjät eli ACE-estäjät aiheuttavat yskää noin 5-35 prosentille käyttäjistään. Joillakin potilailla yskä alkaa tuntien kuluessa ensimmäisen annoksen jälkeen ja toisilla voi yskän alkuun kestää kuukausia lääkkeen aloituksesta. (Dicpinigaitis 2006b)

3.1.2.2. Sitagliptiini

Erään tutkimuksen mukaan, diabeteslääkkeenä käytetty sitagliptiini aiheuttaa yskää (Baraniuk & Jamieson 2010, Irwin ym. 2018). Kuitenkin tätä tutkimusta on kritisoitu, sillä kaikilla 15:llä tutkituista oli allerginen riniitti ja 13:lla potilaalla oli samanaikaisesti ACE-estäjä käytössä. Tämän tutkimuksen jälkeen ei ole osoitettu yhdessäkään toisessa tutkimuksessa sitagliptiinin ja yskän välistä yhteyttä. Eräessä katsauksessa tutkittiin useiden meta-analyysien tuloksia, joista todettiin sitagliptiinin lisäävän lievästi nasofaryngiitin riskiä. Sitagliptiiniä tai muita DPP-4-estäjiä ei kuitenkaan voida pitää akuutin tai kroonisen yskän tai alempien hengitysteiden infektion aiheuttajana. (Dicpinigaitis ym. 2020)

3.1.3. Ylähengitystieperäinen yskäoire

Ylähengitystieperäinen yskäoire on yleisin syy pitkittyneen yskän taustalla (Pratter 2006a). ”Ylähengitystieperäinen yskäoire”-termi kuvaa lukuisia merkkejä ja oireita, joihin aiemmin

viitattiin muun muassa synonyymein nenänielun limaisuus (engl. postnasal drip syndrome), riniitti ja rinosiniitti (Irwin ym. 2006). Useat eri ylähengitystieperäiset sairaudet, mukaan lukien nenän ja sinusten sairaudet, voivat aiheuttaa yskän ylähengitystieperäisessä yskäoireessa. Tämä voi olla seurausta myös anatomisista poikkeavuuksista ja fyysisesti tai kemiallisesti indusoidusta nuhasta sekä nielun sairauksista. (Yu ym. 2015)

Ylähengitystieperäisen yskäoireen patogeneesi ei ole yksiselitteinen ja siitä on olemassa useampi teoria. Ennen ajateltiin nenänielun limaisuuden stimuloivan mekaanisesti ja kemiallisesti nielun, kurkunpään ja alempien hengitysteiden afferentteja hermoja. Kuitenkin liman valuminen nieluun ja kurkunpään on fysiologista. Lisäksi kaikilla nenänielun limaisuudesta kärsivillä ei ole yskää. (Yu ym. 2015)

Toinen teoria liittyy sensoristen hermojen yliherkistymiseen. Allergista riniittiä sairastavilla potilailla on lisääntynyt yskänherkkyys etenkin siitepölyaikaan. Kun yskänherkkyys on koholla, reagoidaan herkemmin sisäisiin ja ulkoisiin ärsykkeisiin yskimällä tai olemassa olevan yskän intensiteetti lisääntyy. Ylähengitystieperäisestä yskäoireesta kärsivillä on huomattu olevan myös yskäherkkyysoireyhtymää (katso kappale 3.1.7.). Tämä voi olla seurausta ylempien tai alempien tai molempien ilmäteiden sensoristen hermojen herkistymisestä. (Yu ym. 2015)

3.1.4. Astma

Astma kuuluu yleisimpiin pitkittyneen yskän aiheuttajiin (Ojoo ym. 2013). Lihasten supistumisärsykkeen, kuten histamiinin tai sulfidopeptidin, vapautuminen aiheuttaa keuhkoputkien sileiden lihasten supistumisen. Tämä taas voi aktivoida yskäreseptoreita astmassa. Ilmäteiden yskäreseptorit voivat myös herkistyä tulehdusvälittäjäaineiden, kuten bradykiniinin, takykiniinin ja prostaglandiinin, välityksellä. (Chung & Pavord 2008)

3.1.5. Eosinofiilinen bronkiitti ilman astmaa

Eosinofiilinen bronkiitti ilman astmaa (engl. non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB) on sairaus, jonka on arveltu olevan pitkittyneen yskän taustalla noin 10 - 30 % tapauksista (Lai ym. 2017). Se on hengitysteiden eosinofiilinen tulehdus ilman bronkospasmia (Gibson ym. 1995). Potilailla esiintyy yskää ilman muita astman oireita tai keuhkoputkien korostunutta supistumisherkkyyttä (Gibson ym. 1989).

Astmalla sekä eosinofiilisella bronkiitilla ilman astmaa löytyy useita yhteisiä tekijöitä patofysiologiaa tarkasteltaessa. On arveltu, että yksi olennainen ero näiden sairauksien välillä on aktivoitujen syöttösolujen sijainti, joka vaikuttaa tulehduksen sijaintiin.

Eosinofiilisessa bronkiitissa syöttösolut sijaitsevat pinnallisissa ilmäteiden rakenteissa, kun taas astmassa kyseisten solujen lukumäärä on suurempi ilmäteiden sileissä lihaksissa.

Yskän sensoristen afferenttien hermojen ja bronkiaalisten syöttösolujen välinen yhteys on vielä epäselvä. (Brightling 2006)

3.1.6. Refluksitauti

Refluksin, ruokatorven motiliteettihäiriön ja aspiraation osuus pitkittyneessä yskässä on kiistanalainen (Morice ym. 2020). Eräässä tutkimuksessa selvitettiin, onko refluksipotilailla yskäherkkyyttä. Potilailla, joilla oli refluksi ja pitkittynyt yskä, esiintyi myös herkistymistä inhaloidulle kapsaisiinille. Sitä vastoin potilailla, joilla oli refluksi ilman yskää, ei ollut herkistymistä. (Javorkova ym. 2008) Muita mahdollisia tekijöitä refluksin indusoiman yskän taustalla on esitetty eräässä systemaattisessa katsauksessa. Refluksin sisältö (happo tai pepsini) tai massa voi vaikuttaa suoraan afferentteihin hermoihin. Lisäksi ruokatorven ja keuhkoputken väliset hermostoverkot voivat aktivoitua. Myös yskä voi lisätä refluksia. (Chung & Pavord 2008)

3.1.7. Yskäherkkyysoireyhtymä

Ennen yskää on pidetty primaarisen sairauden, kuten astman, ylähengitystieperäisen yskäoireen (engl. ennen ”postnasal drip” ja nykyään ”upper airway cough syndrome”), hengitysteiden virusinfektion tai refluksin, suhteellisen hyvänlaatuisena seurauksena. Kuitenkin nyt kliiniset asiantuntijat ovat tulleet siihen tulokseen, että vääristynyt ja yliherkistynyt yskiminen voi esiintyä itsenäisenä, jolloin voidaan puhua yskärefleksikaaren herkistymisestä eli yskäherkkyysoireyhtymästä. (Koskela & Purokivi 2014, Morice ym. 2014a) Yskäherkkyydestä kärsivät potilaat reagoivat inhaloituun ärsykkeeseen, kuten sitruunahappoon tai kapsaisiiniin, yskimällä useammin verrattuna yskästä kärsimättömiin verrokkeihin sekä verrokkeihin, joilla on limaa tuottava yskä (Choudry & Fuller 1992).

Sensoriset hermot välittävät informaatiota hengittämestämme ilmasta, kuten kosteudesta, lämpötilan muutoksesta ja ilmäteiden ärsykkeistä. Kroonisen, idiopaattisen yskän ajatellaan olevan häiriö näiden sensoristen hermojen säätelyssä. (Mazzone & Undem 2016) Herkistyminen voi olla sentraalista, jolloin muutoksia on tapahtunut aivorungon

sentraalisessa prosessoinnissa. Perifeerisestä herkistymisestä puhutaan, kun yskäreseptoreiden herkkyys on lisääntynyt. Herkistymiseen luetaan muutokset hermovälittäjäaineiden vapauttamisessa, postsynaptisen hermon herkkyydessä ja hermon rakenteessa. (Bonham ym. 2006)

On pohdittu, että pitkittynyt yskä voi johtua negatiivisesta kierteestä. Jokin primaarinen sairaus, kuten virustulehdus aiheuttaa yskän. Yskä taas vaurioittaa ilmateitä, jolloin tulehdussoluja kertyy. Tulehdussolut ja sekä solujen tuottamat aineenvaihduntatuotteet herkistävät perifeerisiä hermoja ja lisäävät yskimistä. Vaikka yskälle altistava tekijä olisi jo hävinnyt, voi yskä jatkua edelleen. (Koskela & Purokivi 2014)

Neurobiologisilta mekanismeilta ja patologialta kroonisella yskällä ja kroonisella kivulla on huomattavia yhtenäisyyksiä. On todennäköistä, että samat hoidot voivat tehot molempiin sairauksiin. (O'Neill ym. 2013) Amitriptyliini, gabapentiini ja morfiini ovat lääkkeitä, joita voidaan käyttää sekä kroonisen kivun että pitkittyneen yskän hoitoon (Morice ym. 2007, Jeyakumar ym. 2006, Ryan ym. 2012).

3.2. Yskän harvinaiset syyt

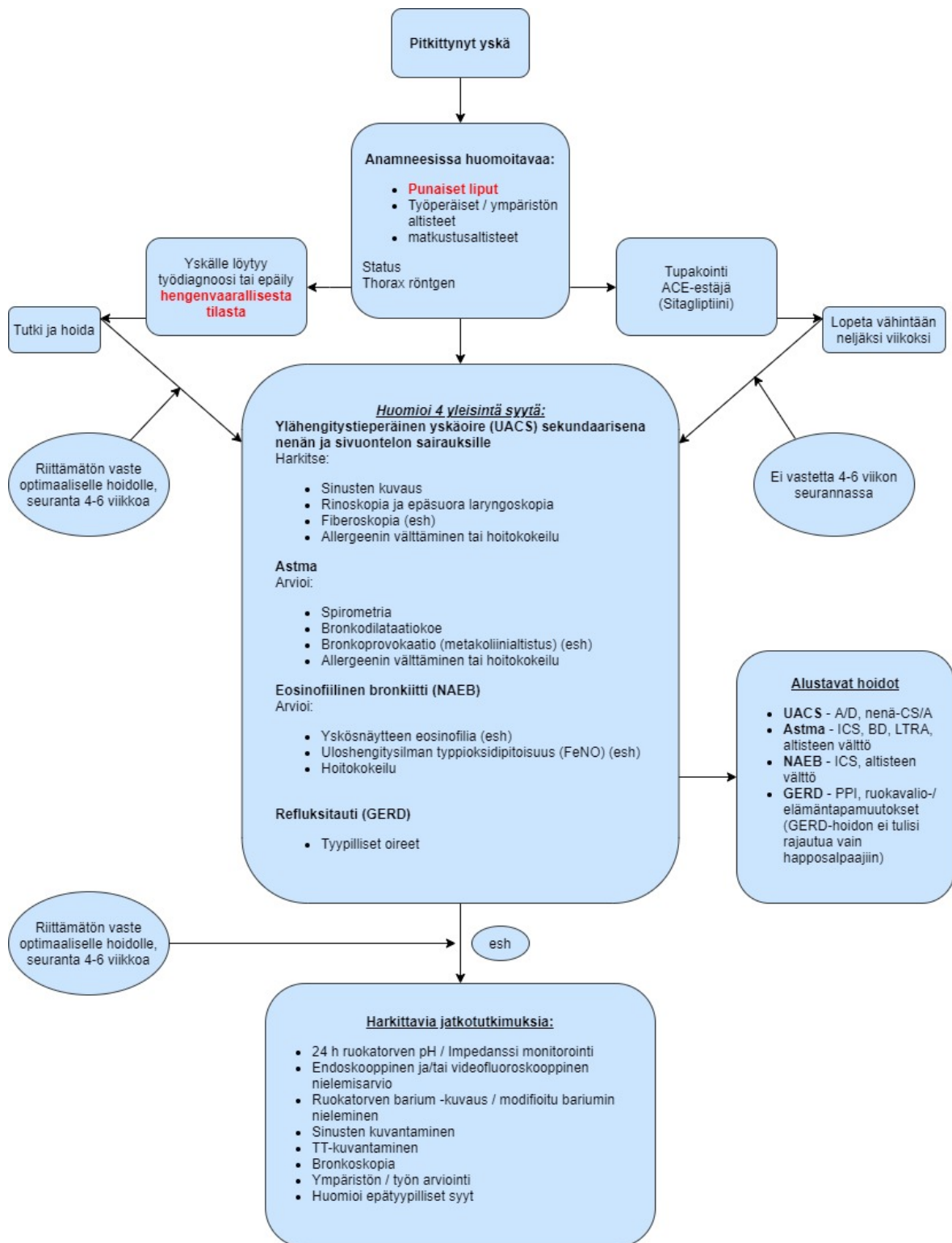
Bronkiektasiatauti, keuhkohtaumatauti, obstruktiivinen uniapnea, hinkuyskä ja infektionjälkeinen bronkospasmi ovat harvinaisia syitä pitkittyneen yskän taustalla. Vielä harvinaisempia syitä ovat bronkioliitti, keuhkosyöpä, krooninen aspiraatio, krooninen interstitiaalinen keuhkosairaus, jatkuva pneumonia, sarkoidoosi, tuberkuloosi, verisuonten valtimo-laskimoepämuodostuma (AVM), ulkoisen korvakäytävän ärsytys sekä psykogeeninen yskä. (Michaudet & Malaty 2017)

4. PITKITTYYNEESTÄ YSKÄSTÄ KÄRSIVÄ VASTAANOTOLLA

Vaikuttava lähestymistapa onnistuneeseen pitkittyneen yskän hoitoon on arvioida ja hoitaa yskän tavallisia syitä hyödyntämällä valikoituja diagnostisia tutkimuksia ja kokemusperäisiä hoitoja. Usein kroonisen yskän taustalla on useampi tekijä, joten useampi peräkkäinen arviointi ja hoito voi olla tarpeen. (Pratter ym. 2006b) Tätä systemaattista lähestymistapaa varten on kehitetty algoritmeja.

Vuonna 1998 “American College of Chest Physicians (CHEST) Expert Cough Panel” kehitti maailman ensimmäisen yskän hoito-ohjeistuksen, jossa yskä luokiteltiin keston mukaan akuuttiin (alle 3 viikkoa) sekä krooniseen (3-8 viikkoa). Paneelin mukaan yskän keston huomioiminen siinä vaiheessa, kun potilas saapui vastaanotolle, auttoi terveydenhuollon ammattilaisia lyhentämään mahdollisten diagnoosien listaa. (Irwin ym. 1998) Seuraava paneeli halusi luokitella yskän keston mukaan uudelleen kolmeen kategoriaan: akuutti (alle 3 viikkoa), subakuutti (3-8 viikkoa) ja krooninen yskä (yli 8 viikkoa) (Irwin ym. 2006). Näille luokille paneeli ehdotti omat hoitoalgoritminsä, joissa ehdotettiin todennäköisimmät ja yleisimmät mahdolliset diagnoosit yskän taustalla (Pratter ym. 2006b).

Systemaattinen katsaus osoittaa, että kyseiset hoitoalgoritmit ennustavat tarkasti yleisimmät akuutin, subakuutin ja kroonisen yskän syyt (Irwin ym. 2018). Tässä käsitellään edellä mainittua kroonisen yskän algoritmia (Kuvio 1).



Kuvio 1. Pitkittyneen yskän hoitoalgoritmi vapaasti suomennettuna. esh = tehdään erikoissairaanhoidossa, UACS = ylähengitystieperäinen yskäoire, NAEB = eosinofiilinen bronkiitti, GERD = refluksitauti, A/D = antihistamiini/dekongestantti, nenä-CS/A = nenään suihkutettava kortikosteroidi/antihistamiini, ICS = inhaloitava kortikosteroidi, BD = bronkodilataattori, LTRA = leukotrieenisalpaaja, PPI = happosalpaaja. (mukaillen Irwin ym. 2018)

4.1. Ensivaiheen selvitykset

Pitkittyneestä yskästä kärsivän potilaan oireiden selvittely alkaa huolellisella haastattelulla. Selvitetään potilaan lääkitys, etenkin ACE-estäjien käyttö ja tupakointihistoria. Lisäksi tulisi kiinnittää huomiota merkkeihin, niin sanottuihin punaisiin lippuihin, jotka viittaisivat vakavaan sairauteen (Taulukko 2). Näitä ovat muun muassa tuberkuloosiin viittavat krooninen yskä ja kuume, keuhkosityöpään viittaavat painon putoaminen ja veriyskä sekä bronkiektasiaan viittavaa krooninen yskä ja useasti toistuva keuhkokuume. (Irwin ym. 2018, Spanevello ym. 2020) Haastattelun lisäksi tutkitaan potilas, otetaan keuhkojen röntgenkuva sekä spirometria (Morice ym. 2020).

Mikäli ilmenee jotain vakavia oireita tai epäillään jotain vakavaa syytä yskän taustalla, tulee nämä heti käsitellä ja arvioida (Irwin ym. 2018, Spanevello ym. 2020). Yskän ajoituksella, tyypillä ja yskän komplikaatioilla ei ole merkitystä, sillä näitä muuttujia ei pystytty käyttämään spesifisen diagnoosin selvittämiseen (Mello ym. 1996). Yskän keston mukaan voidaan rajata todennäköisimmät ja yleisimmät diagnoosivaihtoehdot (Pratter ym. 2006b).

Taulukko 2. Punaiset liput, jotka herättävät epäilyn hengenvaarallisesta sairaudesta. (mukaillen Irwin ym. 2018)

Punaiset liput
Veriyskä
> 45-vuotias tupakoitsija ja uusi yskä, muutos yskässä tai äänen häiriö
55-80-vuotiaat, jotka ovat tupakoineet 30 askivuotta ja tupakoivat edelleen tai ovat lopettaneet tupakoinnin 15 vuoden sisään
Merkittävä hengenahdistus, etenkin levossa tai öisin
Äänen käheys
Systemaattiset oireet
<ul style="list-style-type: none"> • kuume • painon lasku • perifeerinen turvotus ja painon nousu
Nielemisvaikeus syödessä tai juodessa
Oksentaminen
Toistuva pneumonia
Poikkeavat hengitysäänet ja/tai poikkeava keuhkojen röntgenkuva sopien yskän keston

4.2. Yleisten syiden poissulkeminen

4.2.1. Lääkkeet ja tupakointi

Hoitoalgoritmin mukaan (kuvio 1), mikäli potilas käyttää ACE-estäjää, sitagliptiinia tai potilas tupakoi, tulee näistä pidättäytyä ja arvioida tilanne 4-6 viikon kuluttua. Kuitenkaan sitagliptiinin ja yskän välisestä yhteydestä ei ole vakuuttavaa näyttöä. Sitagliptiinia ei tule lopettaa pitkittyneestä yskästä kärsivältä. (Dicpinigaitis ym. 2020)

4.2.1.1. Tupakoinnin lopetus

Pitkittyneen yskän lisäksi tupakointi lisää ennenaikaisen kuoleman riskiä. Tupakointi altistaa usealle eri syövälle, sydänverisuoniperäiselle sairaudelle sekä keuhkosairaudelle, jonka vuoksi potilasta tulisi kannustaa tupakoinnin lopettamiseen. (Fagerström 2002)

Lääkitystä voidaan käyttää apuna tupakoinnin lopettamiseen. Varenikliini, bupropioni, nortriptyliini ja nikotiinikorvaushoito ovat vaihtoehtoisia lääkkeitä. Varenikliini kaksinkolminkertaistaa onnistuneen pitkäaikaisen tupakoinnin lopettamisen todennäköisyyden lääkkeitömään lopettamiseen verrattuna. Varenikliinilla useampi tutkittava lopetti tupakoinnin onnistuneesti verrattuna bupropioniin tai nikotiinikorvaushoitoon. Varenikliini saattaa myös auttaa ehkäisemään tupakoinnin uudestaan aloittamista. Tämän lääkeyksen yleisin haittavaikutus on pahoinvointi. (Cahill ym. 2016)

4.2.1.2. ACE-estäjien lopetus

Ainoa tehokas hoito ACE-estäjän indusoimaan yskään on lääkkeen lopetus. Tyypillisesti menee yhdestä neljään viikkoon ennen kuin yskä häviää. Joillakin voi mennä aikaa tähän kolmekin kuukautta. Pienellä osalla yskä ei uusiudu, kun ACE-estäjän aloittaa uudelleen. (Dicpinigaitis 2006b)

4.2.2. Ylähengitystieperäisen yskäoireen selvitykset

Ylähengitystieperäinen yskäoire, UACS, on oireyhtymä, jonka oireet ovat epäspesifisiä, eikä varmaa diagnoosia pystytä asettamaan anamneesin ja statuslöydösten perusteella (Irwin ym. 2006, Pratter 2006a). Kyseisen oireyhtymän tyypillisiin oireisiin kuuluvat yskän lisäksi tunne siitä, että jotain valuu nieluun, tarve selvittää kurkkua, kutina kurkussa, nenän tukkoisuus tai nenän turvotus. Äänen käheyttä voi myös esiintyä. Usein potilas on sairastanut jonkin ylempään hengitysteiden sairauden, kuten nuhan, ennen tätä. Joillain potilailla on

nähtävissä nenän tai nielun limakalvon mukulakivimäisyys. Joillakin potilailla ei esiinny näitä oireita, mutta he saavat vasteen samalle hoidolle. Objektivistä testiä ei kuitenkaan ole. Löydökset ovat epäspesifisiä ja diagnoosi perustuu kriteereihin, joihin kuuluvat oireet, tutkiminen, kuvantamislöydökset ja hoitovaste. (Pratter 2006a)

Tätä oireyhtymää tulisi lähestyä hoitokokeiluin. Hoitona voidaan käyttää ensimmäisen polven antihistamiinin ja dekonjestantin yhdistelmää. (Pratter 2006a) Ensimmäisen sukupolven antihistamiinin ajatellaan olevan antitussiiivi eli yskänärstyystä vähentävänä, sillä se on sentraalisesti vaikuttava antikolinergi (Dicpinigaitis ym. 2014). Mikäli epäillään yskän johtuvan allergisesta nuhasta, tulee antigeeniä pyrkiä välttämään. Hoidoksi voidaan käyttää nenään suihkutettavaa kortikosteroidia tai antihistamiinia sekä tarvittaessa suun kautta otettavaa antihistamiinia tai leukotrieenisalpaajaa. (Pratter 2006a) Jotkut potilaat voivat hyötyä nenähuhteluista suolavedellä (Chong ym. 2016). Yskän katoaminen antihistamiinin ja dekonjestantin yhdistelmällä vahvistaa myös epäilyn ylähengitystieperäisestä yskäoireesta (Pratter 2006a).

Mikäli epäillään potilaalla olevan UACS, mutta potilas ei reagoi hoitokokeiluun, tulee nenäontelot kuvata. Kroonisen sinuiitin ainoana oireena voi esiintyä pitkittynyt yskä ilman limaa. (Irwin ym. 2006)

4.2.3. Astman selvitykset

Astma on heterogeeninen sairaus, johon liittyy erilaisia hengitystieoireita ja ilmäteiden ahtaumia. Oireet ovat epäspesifisiä. Tyypillisen astman oireisiin kuuluvat hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen. Lisäksi usein esiintyy puristavaa tunnetta rintakehällä ja yskää. Yskävariantissa astmassa astman ainoana oireena on yskä. (Dicpinigaitis 2006a, Papi ym. 2018) Keuhkojen auskultaatiossa saatetaan kuulla uloshengityksen vinkunaa. Selvitettäessä yskän aiheuttajaa tulisi huomioida erotusdiagnostiset vaihtoehdot, mikäli vinkuna puuttuu oireiden aikana toistuvasti. (Papi ym. 2018)

Suomen Käypä hoito -suosituksen mukaan astma diagnosoidaan keuhkojen toimintakokeilla tai tietyllä lääkitysvasteella. Perusterveydenhuollossa voidaan ohjelmoida kaikille potilailla spirometria ja kahden viikon PEF-seuranta. Astma voidaan diagnosoida PEF-seurannasta, mikäli keuhkoputkia laajentavalla lääkityksellä, lyhytvaikutteisella β_2 -agonistilla, on vähintään kolme kertaa joko 15 prosentin ja 60 l/min bronkodilataatiovaste tai 20 prosentin

ja 60 l/min vaihtelu ennen avaavaa lääkettä mitattujen aamu- ja ilta-arvojen välillä. Spirometriasta astma voidaan diagnosoida, kun nähdään merkittävä bronkodilataatiiovaste, eli uloshengityksen sekuntikapasiteetti FEV1 tai nopea vitaalikapasiteetti FVL paranee vähintään 12 prosenttia tai 200 ml. (Astma: Käypä hoito -suositus, 2012)

Kun astman ainoana oireena esiintyy yskä, eli puhutaan yskävariantista astmasta, on diagnostiikka haasteellisempaa. Tuolloin potilaasta tehtävät tutkimushavainnot ja spirometriatulokset voivat olla täysin normaalit. Metakoliiniprovokaatiokoe voi tuoda esiin keuhkoputkien supistumisherkkyden. Yskävariantin astman diagnoosi voidaan kuitenkin asettaa vasta, kun yskä häviää astmalääkityksellä. (Dicpinigaitis 2006a) Euroopan keuhkolääkäriyhdistys (European Respiratory Society, ERS) suosittelee, että astmaa epäiltäessä tehdään hoitokokeilu suuriannoksisella inhalaatiosteroidilla 2-4 viikkoa. Lisäksi astmaan liittyvään yskään voi tehdä 2-4 viikon leukotrieenisalpaajakokeilun. (Morice ym. 2020)

4.2.4. Eosinofiilisen bronkiitin selvitykset

Eosinofiilisessa bronkiitissa spirometria on normaali (Poulose ym. 2016). Yskösnäytteessä on havaittavissa eosinofilia, tosin tätä tutkimusta ei tehdä perusterveydenhuollon tasolla (Hargreave & Leigh 1999). Uloshengityksen typpioksidipitoisuutta (FeNO) ja veren eosinofiilejä voi hyödyntää eosinofiilisen tulehduksen mittaamiseksi, mutta tutkimukseen perustuvia raja-arvoja eosinofiilisen bronkiitin diagnosoimiseksi ei ole määritetty. (Morice ym. 2020)

Eosinofiilista bronkiittia hoidetaan inhaloitavilla kortikosteroideilla (Gibson ym. 2002). Kuten astmassa Euroopan keuhkolääkäriyhdistys suosittelee, että tehdään 2-4 viikon hoitokokeilu suuriannoksisella inhalaatiosteroidilla. (Morice ym. 2020)

4.2.5. Refluksitaudin selvitykset

Euroopan keuhkolääkäriyhdistyksen ohjeistuksessa suositellaan, ettei antasideja määrättäisi pitkittyneestä yskästä kärsivälle rutiininomaisesti (Morice ym. 2020). Tutkimukset antavat ristiriitaisia tuloksia happosalpaajien eli protonipumpin estäjien (engl. proton-pump inhibitor, PPI) hyödyistä refluksin aiheuttamaan yskään ja plasebo-vaikutus on myös merkittävä (Chang ym. 2011). PPI:t eivät hyödyttäneet potilasta plaseboon nähden

merkittävästi, mikäli potilaalla ei ollut happorefluksia. Silloinkin, kun potilaalla todettiin happorefluksi, oli PPI:stä saatava hyöty vaatimaton. (Kahrilas ym. 2013)

PPI:tä, H₂-reseptorin antagonistia, alginaattia tai antasidia voidaan antaa potilaille, joilla on närästysoireita ja ruuan regurgitaatiota (Kahrilas ym. 2016). PPI-hoitokokeilun tulisi kestää 8 viikkoa (Chang ym. 2011). Kaikille potilaille, joilla epäillään refluksia, tulee antaa elämäntapamuutosohjeita: ylipainoisille potilaille dieettimuutoksia, sängyn päädyn nosto ja ruokailun välttäminen 3 tuntia ennen nukkumaanmenoa (Kahrilas ym. 2016).

4.3. Yskän oireenmukainen hoito

4.3.1. Neuromodulaattori

Neuromodulaattorit muistuttavat välittäjäaineita, mutta ne eivät vaikuta itsenäisesti kohdesolujen toimintaan. Ne kuitenkin hienosäätävät synapsien toimintaa. (Scheinin ym. 2018) Ennen kuin pohditaan neuromodulatorisen lääkkeen aloitusta, tulisi pyrkiä selvittämään ja hoitamaan yskän aiheuttaja (Morice ym. 2020). Mikäli perusterveydenhuollossa ei löydetä yskälle selitystä yleisimmistä aiheuttajista, tulee potilas lähettää erikoissairaanhoidon jatkotutkimuksiin. Tällöin yskän oireenmukaisen lääkityksen aloitus jää usein erikoissairaanhoidon arvioitavaksi.

4.3.1.1. Morfiini

Morfiinisulfaatilla saatiin helpotettua yskäoireita satunnaistetussa vertailukokeessa (n = 27). Annoksena oli 5 mg morfiinisulfaattia kaksi kertaa vuorokaudessa ja annosnostolla 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei parantanut vastetta. (Morice ym. 2007)

4.3.1.2. Amitriptyliini

Suurin osa tutkituista potilaista koki saavansa täyden hyödyn pitkittyneeseen yskään amitriptyliinin 10 mg vuorokausiannoksella. Amitriptyliini oli merkittävästi tehokkaampi kuin yskänlääke kodeiini/guaifeneseni. (Jeyakumar ym. 2006)

4.3.1.3. Gabapentiini

Gabapentiini on hyvin siedetty ja tehokas pitkittyneen yskän hoidossa. Yleisin haittavaikutus oli väsymys ja pahoinvointi. Tämä myös viittaa siihen, että sentraalisella yskänherkistymisellä on merkittävä rooli refraktorisessa yskässä. (Ryan ym. 2012)

4.3.1.4. Mikä neuromodulaattori potilaalle?

Euroopan keuhkolääkäriyhdistys suosittelee pitkittyneeseen, refraktoriseen yskään matala-annoksisen morfiinin kokeilua (5-10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa). Yleisiä esiintyviä haittavaikutuksia ovat ummetus ja uneliaisuus. (Morice ym. 2020) Lisäksi morfiini aiheuttaa riippuvuutta ja se voi listätä alkoholin ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden vaikutusta. (Koskela & Naaranlahti 2016) Noin puolet potilaista hyötyy opiaatista ja hoitovaste on nopea. Mikäli vastetta ei ole, tulee hoitokokeilu lopettaa 1-2 viikon kuluttua. (Morice ym. 2020)

ERS ei suosittele kodeiinin käyttöä yskän oireenmukaiseen hoitoon. CYP2D6-entsyymi metaboloii kodeiinin morfiiniksi. Kyseisessä entsyymissä esiintyy geneettistä yksilöllistä vaihtelua, jolloin hoitovastetta on vaikea ennustaa. (Morice ym. 2020)

Myöskään ERS ei suosittele gabapentiinin tai pregabaliinin hoitokokeilua yskään. Teho yskään on heikompi kuin opiaateilla ja haittavaikutukset ovat yleisempiä (Morice ym. 2020).

4.3.2. Puhe- ja ääniterapia sekä fysioterapia

Puhe- ja ääniterapialla sekä fysioterapialla voidaan myös vähentää yskimistä, mikäli lääkehoidosta ei ole tarpeeksi apua (Chamberlain Mitchell ym. 2017, Vertigan ym. 2006). "Speech Pathology Evaluation and Intervention for CHronic Cough" (SPEICH-C) on eräs kroonisen yskän hoitostrategia, johon kuuluu neljä osa-aluetta: edukaatio, yskän kontrollointi, psyko-edukaatio ja äänihygienia, joilla vähentää kurkunpään ärsytystä (Taulukko 3). Hoidetuista 88 %:ia hyötyi tästä lähestymistavasta, jolloin yskä-, hengitys-, ääni- ja ylempien ilmasteiden oireet sekä rajoitteet vähenivät merkittävästi. (Vertigan ym. 2006)

Physiotherapy, Speech and Language Therapy Intervention (PSALTI) on toisenlainen hoitostrategia, jolla saatiin keskimäärin 41 % laskettua yskän tiheyttä ja tulokset säilyivät 3 kuukautta (Chamberlain Mitchell ym. 2017). Eräessä tutkimuksessa saatiin puheterapialla nostettua yskäherkkyyttä 3,92 μM kapsaisiinista 15,7 μM :ään. Kun puheterapian yhdisti pregabaliinin 300 mg päivittäiseen annokseen, oli hoito tehokkaampi ja vastaava tulos 15,7 μM :stä 47,5 μM :een. (Vertigan ym. 2016)

Taulukko 3. Kroonisen yskän hoito puheterapialla. Esimerkkejä SPEICH C puheterapian hoito-ohjelmasta (Vertigan ym. 2006).

Osatekijä	Esimerkki
Koulutus	Yskästä ei fysiologista hyötyä; kyky tahdonalaiseen yskän kontrollointiin
Yskän vähentämisen strategiat	Identifioi yskän hälytysmerkit ja korvaa yskä modifioidulla nielaisutekniikalla, nutristettujen huulten hengitysharjoituksella tai rentoutuneella kurkkuhengityksellä
Kurkunpään ärsytyksen vähentäminen	Lisää nesteytystä, vähennä ärsyttävien ärsykkeiden altistumista
Psykoedukaatio	Sisäistä kontrolloinnin paikka; hyväksyminen, että paraneminen vaatii työtä; realististen tavoitteiden asetus

4.3.3. Makrolidi

Makrolidit vähentävät keuhkoauhtamataudin pahenemisvaiheita. Kun keuhkoauhtamatautia sairastaville potilaille, joilla oli krooninen limaa tuottava yskä, annettiin profylaksiana asitromysiiniä 250 mg kolme kertaa viikossa 12 viikon ajan, helpotti heidän yskäoirehdintansa. (Berkhof ym. 2013) Kuitenkin potilaille, joilla oli idiopaattinen tai hoitoresistentti yskä, ei makrolidikuuri tuonut merkittävää hyötyä plaseboon nähden. Toisessa tutkimuksessa tutkittiin erytromysiinin 250 mg vastetta 12 viikon ajan kuluttua ja toisessa annettiin tutkittaville asitromysiiniä 250 mg kolme kertaa viikossa 8 viikon ajan. (Hodgson ym. 2016, Yousaf ym. 2010) Euroopan keuhkolääkäriyhdistyksen ohjeistuksessa suositellaan kuukauden asitromysiini-kuuria krooniseen, refraktoriseen bronkiittiin huomioiden kuitenkin paikalliset antibioottiherkkyydet. Makrolideja ei tulisi rutiinisti määrätä krooniseen yskään. (Morice ym. 2020)

4.3.4. Käsikauppalääkkeet

Yskän hoitoon on useita eri reseptivapaita vaihtoehtoja. Yskää voivat helpottaa imeskelypastillit tai veden siemäily ja kurkun ärsytystä hetkellisesti voivat vähentää pastillit, siirapit sekä hunaja. Useissa yskänlääkkeissä ei ole vaikuttavia aineita, mutta mentolista saattanee saada lievän hyödyn. (Smith & Woodcock 2016)

4.4. Tutkittavana olevat lääkkeet

Kun krooniselle yskälle ei löydy etiologista tekijää ja ympäristöärsykkeet laukaisevat yskän, voidaan puhua herkistyneestä yskänrefleksistä. Lääketieteellisissä tutkimuksissa herkistymistä voidaan arvioida inhaloitavalla kapsaisiinilla. Eräässä tutkimuksessa selvitettiin suun kautta otettavan kapsaisiinin vaikutusta tällaiseen yskään. Kapsaisiinilla saatiin yskäherkkyyttä vähennettyä. (Ternesten-Hasséus ym. 2015)

P2X3 antagonistia, AF-219, on tutkittu myös refraktorisen yskän hoidossa. Suun kautta otettavalla AF-219-lääkkeellä saatiin yskän frekvenssiä vähennettyä 75 % verrattuna plasebo-ryhmään. Kuitenkin kaikille tutkittaville tuli makuhäiriöitä ja 6 tutkittavaa (n = 24) keskeytti tutkimuksen näiden vuoksi. (Abdulqawi ym. 2015) Toisessa tutkimuksessa, joka tutki P2X3 antagonistin gefapiksantin vaikutusta refraktoriseen yskään, saatiin vastaavia tuloksia. Gefapiksantin annostus oli 50 mg kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan, jonka myötä yskä väheni merkittävästi. Yleisimpänä haittavaikutuksena olivat tässäkin makuhäiriöt. (Smith ym. 2020)

5. POHDINTA

Astma, astmaan liittyvä oireyhtymä, ylähengitystieperäinen yskäoire ja refluksoire ovat kirjallisuuden mukaan olleet jo varsin pitkään tunnettuja pitkittyneen yskän aiheuttajia, luten myös ACE-estäjät ja tupakointi (Dicpinigaitis 2006b, Ojoo ym. 2013, Zemp ym. 1999). Vääristynyt ja yliherkistynyt yskiminen voi olla myös johtua yskärefleksikaaren herkistymisestä eli yskäherkkyysoireyhtymästä (Koskela & Purokivi 2014, Morice ym. 2014a).

Vaikuttavana lähestymistapana onnistuneeseen pitkittyneen yskän hoitoon on pidetty sitä, että arvioidaan ja hoidetaan yskän tavallisia syitä hyödyntämällä valikoituja diagnostisia tutkimuksia ja kokemusperäisiä hoitoja. Usein kroonisen yskän taustalla on useampi tekijä, joten useampi peräkkäinen arviointi ja hoito voi olla tarpeen. (Pratter ym. 2006b) Tätä systemaattista lähestymistapaa varten on kehitetty algoritmeja. Tällainen lähestymistapa voi helpottaa terveydenhuollon ammattilaisia yskän syyn selvittämisessä ja yhtenäinen hoitoketju saattanee edistää terveyden tasa-arvoa. Lisäksi refraktaarisesta yskästä kärsivän potilaan kohtaaminen voi aiheuttaa terveyskeskuslääkärille turhautumista, mikäli sopivaa hoitokeinoa ei löydy. Selkeä systemaattinen tapa lähestyä oiretta voi helpottaa lääkärin tunnetta siitä, ettei pysty auttamaan.

Puhe- ja ääniterapialla sekä fysioterapialla voidaan vähentää yskimistä (Chamberlain Mitchell ym. 2017, Vertigan ym. 2006). Yskän oireenmukaisena hoitona voidaan käyttää myös neuromodulaattoreita, kuten morfiinisulfaattia, gabapentiiniä ja amitriptyliiniä (Jeyakumar ym. 2006, Morice ym. 2007, Ryan ym. 2012). Mikäli neuromodulaattorit tehoavat yskään, antaa se viitettä siitä, että sentraalisella yskänherkistymisellä on merkittävä rooli refraktorisessa yskässä (Ryan ym. 2012). Kuitenkaan ei ole olemassa tutkimustietoa siitä, kuinka kauan neuromodulaattoreita tulee käyttää ja tuleeko näihin toleranssia. Yksi jatkotutkimusaihe olisi se, että voidaanko puheterapian avulla vähentää neuromodulaattoria annoslaskuin ilman yskän palaamista. Vaikka puheterapialla on saatu vaikuttavia tuloksia, ei ole julkaistua tietoa siitä, onko puheterapeutin osaamista vielä osattu hyödyntää Suomessa pitkittyneen yskän hoidossa. Pitkittyneellä, refraktorisella yskällä on merkittäviä liitännäishaittoja, joten olisi inhimillisistä ja todennäköisesti kustannustehokastakin saada apua tähän vaivaan.

Tämän kirjallisuuskatsaus ei ole systemaattinen, joten kaikkia aiheeseen liittyviä artikkeleita ei ole käyty läpi. Tällöin myös tulosten luotettavuus voi kärsiä. Tietoa siitä, miten Suomessa pitkittyneen yskän syyt jakautuvat valtakunnallisesti ja miten hoitoonohjaus tapahtuu, ei ole. Tämä voisi olla mielenkiintoinen jatkotutkimusaihe, jotta voitaisiin selvittää, kuinka hoitokäytäntöjä voitaisiin tehostaa ja miten potilaat saisivat sopivimman hoidon.

6. LÄHDELUETTELO

- Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP ym. (2015). P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* (London, England) 385(9974): 1198-1205.
- Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 (viitattu 4.3.2021). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
- Baraniuk JN & Jamieson MJ (2010). Rhinorrhea, cough and fatigue in patients taking sitagliptin. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 6(1): 8-8.
- Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA & van den Berg, J. W. (2013). Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respiratory Research* 14(1): 125-125.
- Bolser DC, Pitts TE, Davenport PW & Morris KF (2015). Role of the dorsal medulla in the neurogenesis of airway protection. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 35: 105-110.
- Bonham AC, Sekizawa S, Chen CY & Joad JP (2006). Plasticity of brainstem mechanisms of cough. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 152(3): 312-319.
- Brightling CE (2006). Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(1 Suppl): 116S-121S.
- Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR & Lancaster T (2016). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(5): CD006103.
- Canning BJ, Mori N & Mazzone SB (2006). Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 152(3): 223-242.
- Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J ym. (2017). Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 72(2): 129-136.
- Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL & Garske LA (2011). Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(1): CD004823.
- Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G ym. (2016). Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: CD011995.

- Choudry NB & Fuller RW (1992). Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *The European Respiratory Journal* 5(3): 296-300.
- Chung KF & Pavord ID (2008). Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *The Lancet* 371(9621): 1364-1374.
- Dicpinigaitis P, Satia I & Ferguson N (2020). Falsely Accused? Insufficient Evidence to Conclude that Sitagliptin is a Cause of Chronic Cough. *Lung* 198(2): 271-273.
- Dicpinigaitis PV (2006a). Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(1 Suppl): 75S-79S.
- Dicpinigaitis PV (2003). Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 123(3): 685-688.
- Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ ym. (2014). Antitussive drugs--past, present, and future. *Pharmacological Reviews* 66(2): 468-512.
- Dicpinigaitis PV (2006b). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 129(1): 169S-173S.
- Fagerström K (2002). The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 62 Suppl 2: 1-9.
- French CL, Irwin RS, Curley FJ & Krikorian CJ (1998). Impact of chronic cough on quality of life. *Archives of Internal Medicine* 158(15): 1657-1661.
- Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB & Kannel WB (1993). The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Annals of Epidemiology* 3(4): 417-424.
- Gibson PG, Fujimura M & Niimi A (2002). Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 57(2): 178-182.
- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH & Hargreave FE (1989). Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet (London, England)* 1(8651): 1346-1348.
- Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA & Dolovich J (1995). Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 25(2): 127-132.
- Hargreave FE & Leigh R (1999). Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160(5 Pt 2): 53.
- Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, Osborne J, Meakin G, Bailey H ym. (2016). The Effects of Azithromycin in Treatment-Resistant Cough: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chest* 149(4): 1052-1060.

- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW & CHEST Expert Cough Panel* (2018). Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 153(1): 196-209.
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V ym. (1998). Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 114(2 Suppl Managing): 133S-181S.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE ym. (2006). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(1 Suppl): 1S-23S.
- Javorkova N, Varechova S, Pecova R, Tatar M, Balaz D, Demeter M ym. (2008). Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 20(2): 119-124.
- Jeyakumar A, Brickman TM & Haben M (2006). Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *The Laryngoscope* 116(12): 2108-2112.
- Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N & Molloy-Bland M (2013). Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 143(3): 605-612.
- Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP ym. (2016). Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 150(6): 1341.
- Koskela H & Purokivi M (2014). Chronic cough: common problem, discontented patients. *Duodecim; Laaketieteellinen Aikakauskirja* 130(18): 1827-1833.
- Koskela H & Naaranlahti T (2016). Yskän lääkehoito. *Läketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*(132(5):455-60).
- Lai K, Chen R, Peng W & Zhan W (2017). Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 47: 66-71.
- Maret-Ouda J, Markar SR & Lagergren J (2020). Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *Jama* 324(24): 2536-2547.
- Mazzone SB & Udem BJ (2016). Vagal Afferent Innervation of the Airways in Health and Disease. *Physiological Reviews* 96(3): 975-1024.
- Mello CJ, Irwin RS & Curley FJ (1996). Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Archives of Internal Medicine* 156(9): 997-1003.
- Michaudet C & Malaty J (2017). Chronic Cough: Evaluation and Management. *American Family Physician* 96(9): 575-580.

- Millqvist E & Bende M (2001). Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respiratory Medicine* 95(1): 19-21.
- Mölläri K & Saukkonen S (2019) Perusterveydenhuollon Avosairaanhoidon Vastaanoton Asiakkaiden Käyntisytyt Vuonna 2018. : Terveysten ja hyvinvoinnin laitos.
- Morice A, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigautus P & Domingo R (2020). ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal* 55: 1901136.
- Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J ym. (2007). Opiate therapy in chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 175(4): 312-315.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF ym. (2014a). Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *The European Respiratory Journal* 44(5): 1132-1148.
- Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B ym. (2014b). A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *The European Respiratory Journal* 44(5): 1149-1155.
- Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, Kastelik JA & Morice AH (2013). Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. *Cough (London, England)* 9(1): 2-2.
- O'Neill J, McMahon SB & Undem BJ (2013). Chronic cough and pain: Janus faces in sensory neurobiology? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 26(5): 476-485.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE & Reddel HK (2018). Asthma. *Lancet (London, England)* 391(10122): 783-800.
- Pisinger C, Godtfredsen NS & Jørgensen T (2008). Smoking reduction and cessation reduce chronic cough in a general population: the Inter99 study. *The Clinical Respiratory Journal* 2(1): 41-46.
- Poulose V, Tiew PY & How CH (2016). Approaching chronic cough. *Singapore Medical Journal* 57(2): 60-63.
- Pratter MR (2006a). Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(1 Suppl): 63S-71S.
- Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP & Irwin RS (2006b). An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(1 Suppl): 222S-231S.
- Ryan NM, Birring SS & Gibson PG (2012). Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 380(9853): 1583-1589.

- Salonen J (2019). Pitkittynyt yskä. Luento. Pohjolan Lääkäripäivät 21.2.2019.
- Scheinin M, Korpi E ja Pesonen U. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 05.03.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/lft00043.
- Smith JA & Woodcock A (2016). Chronic Cough. *The New England Journal of Medicine* 375(16): 1544-1551.
- Smith JA, Kitt MM, Morice AH, Birring SS, McGarvey LP, Sher MR ym. (2020). Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *The Lancet. Respiratory Medicine* 8(8): 775-785.
- Spanevello A, Beghé B, Visca D, Fabbri LM & Papi A (2020). Chronic cough in adults. *European Journal of Internal Medicine* 78: 8-16.
- Ternesten-Hasséus E, Johansson EL & Millqvist E (2015). Cough reduction using capsaicin. *Respiratory Medicine* 109(1): 27-37.
- Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG & Winkworth AL (2006). Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 61(12): 1065-1069.
- Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P & Gibson PG (2016). Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 149(3): 639-648.
- Wändell P, Carlsson AC, Wettermark B, Lord G, Cars T & Ljunggren G (2013). Most common diseases diagnosed in primary care in Stockholm, Sweden, in 2011. *Family Practice* 30(5): 506-513.
- Wei W, Yu L, Lu H, Wang L, Shi C, Ma W ym. (2009). Comparison of cause distribution between elderly and non-elderly patients with chronic cough. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 77(3): 259-264.
- Widdicombe J & Fontana G (2006). Cough: what's in a name? *The European Respiratory Journal* 28(1): 10-15.
- Widdicombe JG (1998) *Afferent Receptors in the Airways and Cough*. Netherlands: Elsevier B.V.
- Yousaf N, Monteiro W, Parker D, Matos S, Birring S & Pavord ID (2010). Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: a double-blind placebo controlled trial. *Thorax* 65(12): 1107-1110.
- Yu L, Xu X, Lv H & Qiu Z (2015). Advances in upper airway cough syndrome. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 31(5): 223-228.

Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Künzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G ym. (1999). Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 159(4 Pt 1): 1257-1266.