

VII

Chronic cough: how to predict refractory cough and then how to personalize the treatment?

송우정

울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과

Chronic cough is a globally common condition with a significant impact on quality of life, but effective therapy remains an unmet clinical need. Refractory or unexplained chronic cough (RUCC) is more than a persistent cough; patients with RUCC suffer from debilitating cough for several years and are desperate to seek for a diagnosis and treatment. However, they are exposed to a variety of diagnostic tests and therapeutic trials, but many eventually find themselves helpless or dismissed in the healthcare journey. At present, only a few off-label drugs are available to manage RUCC. This review aims to overview unmet clinical needs and emerging therapies to improve clinical outcomes of patients with RUCC.

Key words: chronic cough; refractory cough

Corresponding author: Woo-Jung Song, MD, PhD

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, Seoul, Korea.

Tel: +82-2-3010-3288, E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

1. 서론

기침은 해로운 물질 흡인(aspiration)으로부터 기관지와 폐를 보호하기 위해 필수적인 반사 기전이지만, 조절되지 않는 기침은 환자가 병원을 찾는 흔한 문제이기도 하다¹. 기침 반사는 흔히 호흡기 바이러스 감염이나 담배 연기 등 자극 물질 노출에 의해 자극되고 과민해지지만, 대부분 2-3주 이내 자연 정상화된다^{2,3}. 하지만 일부 환자에서는 기침이 호전되지 않고 지속되는데, 성인에서 8주 이상 지속되는 기침의 경우(소아에서는 4주 이상), 별도의 진단과 치료가 필요한 경우가 많다. 따라서 의학계에서는 이러한 기침을 '만성 기침'으로 구분하여 다루고 있다⁴⁻⁶.

만성 기침은 환자의 삶의 질을 심각하게 저해하며, 다양한 신체적, 정신적, 사회적 문제를 야기한다⁷⁻⁹. 그 중에서도 특히 사회적 합병증이 중요한데, 기침이 감염병의 증상이기도 하여 대인관계의 고립과 사회 생활의 문제를 야기할 수 있기 때문이다¹⁰⁻¹³. 기침의 사회적 영향은 코로나-19 감염병 대유행 시기에 더욱 부각되고 있다^{12,14}. 지역사회 성인에서 만성 기침 유병율은 전 세계적으로는 약 10%¹⁵, 한국인에서는 2-5% 정도로 보고되어 있다¹⁶. 노인에서 유병율이 높은 특징이 있으므로, 최근 빠른 인구 고령화 추세를 고려할 때 만성 기침의 질병 부담은 지속적으로 증가할 것으로 예상된다¹⁷.

2. 난치성 원인 미상의 만성 기침(refractory or unexplained chronic cough)

만성 기침에 대한 국제 진료지침은 1990년대 이후 미국과 유럽 전문가 집단을 중심으로 개발되기 시작하였

다^{5,18,19}. 이들 진료지침은 미주신경(vagus nerve) 기침 반사 회로 해부학적 분포에 기반하여, 기침 주요 원인 질환 - 특히, 천식, 호산구 기관지염, 비염, 위식도 역류 질환 등을 체계적으로 진단하고 치료하는 것을 강조하며, 이러한 접근법을 “해부학적 진단 프로토콜”이라 부른다²⁰. 하지만, 2000년대 중반 이후 임상 경험을 종합해볼 때, 이러한 진단 프로토콜은 만성기침 환자의 10-40%에서 원인을 설명하거나 기침을 해결해주지 못한다²¹. 해결되지 않는 만성기침은 현재 난치성 또는 원인 미상의 만성기침(refractory or unexplained chronic cough: RUCC)로 명명되고 있다. 이러한 기침은 10년 이상 지속되는 경우가 흔하며, 찬 공기, 말하기, 향수, 스트레스 등 일상적인 자극에 기침 발작이 쉽게 유발되는 특징이 있다. 많은 RUCC 환자는 진단에 대한 명확한 설명을 듣지 못하고, 실제 도움되지 않는 약물에 필요 이상으로 오래 노출되는 등 문제를 겪으며, 사회적 위축, 우울, 좌절, 무력감 등을 경험하고 있다^{11,12}. 따라서 RUCC는 신약 개발과 치료법 개선이 조속히 필요한 문제이다.

3. RUCC 병태생리와 현재 시도 가능한 치료법

RUCC 병태생리를 연구할 수 있는 적절한 질병 모델은 아직 없으나, 치료제 임상시험 및 기침 반사에 대한 신경생리학 연구를 통해 병태생리가 구체화되고 있다. 개념적으로는 (1) 기침 반사 신경회로의 과흥분성(hyperexcitability) 와 (2) 중추신경계 기침 억제 신경 회로의 기능저하(impaired cough inhibition)이 RUCC의 중요한 병태생리로 간주되고 있다²². RUCC 환자는 건강인이나 비중증 만성기침 환자에 비해 다양한 일상적 자극에 기침이 유발됨을 호소하며, 캡사이신 등 기침 유발자극 흡입시 더 많은 기침을 하고, 기침을 억제하는 기능이 저하되어 있다²³⁻²⁶.

RUCC 환자에게는 기침 반사 신경회로의 과흥분성을 조절하는 약물을 처방하거나, 기침 억제 기능을 회복하는 행동요법을 시도할 수 있다^{6,27,28}. 위약 대조 임상시험을 통해 효과가 입증된 치료법으로는 morphine, gabapentin, pregabalin 등 기침 신경조절 약물(cough neuromodulatory drug)과 음성병리치료(speech pathology therapy) 등 비약물 기침 조절법 등이 있다²⁹⁻³³. 하지만, 비약물 치료법은 아직 한국을 포함하여 많은 나라에 기침 환자 대상 전문 치료사가 없다. 그리고 이들 치료약물은 모두 RUCC 병태생리를 알기 전에 경험적으로 효과를 관찰하거나 추정하여 임상시험이 시행되었던 약물들로, 효과가 불충분하며 부작용이 빈번한 문제가 있다.

현재 국내 RUCC 환자에서 시도해볼 수 있는 첫번째 약물은 codeine이다. Codeine은 morphine의 전구약(pro-drug)으로, 대사과정에 CYP2D6 유전적 변이 영향을 받으므로 morphine에 비해 치료 효과 및 부작용의 개인별 편차가 있다. 이러한 이유로 영국 등에서는 저용량 서방형 morphine을 사용하고 있지만, 국내에는 codeine만이 기침 조절 목적으로 처방 가능하다⁶. 오피오이드 계열 약물은 만성기침 환자의 30-50%에서 효과적이다. 치료 반응군에서는 1일 1정 정도 소량으로도 기침이 잘 조절됨을 경험한다. Codeine 투여 후 효과는 1주 이내로 빠른 편이므로, 2주 투여 후 호전이 없는 환자에게는 중단을 고려한다. 단기적으로는 변비, 어지러움 부작용이 약 40% 환자에서 관찰되며, 장기 처방에 대해서는, 임상 경험으로는 저용량 요법에 큰 부작용이 없는 것으로 보이지만 잠재적으로 장기 복용 안전성에 대한 우려가 남아 있다.

Gabapentin은 RUCC 동반 편두통 환자 등에서 기침 개선 효과가 관찰되면서 임상시험까지 진행되게 된 약제로, 300 mg 용량으로 시작하여 1주 간격으로 1800 mg까지 증량하는 방법으로 투여해볼 수 있다. 하지만 40% 이상에서 어지러움, 피로감 등 견디기 어려운 부작용이 나타나므로 주의를 요한다³¹. Pregabalin도 75 mg 용량으로 시작하여 수일에 걸쳐 점차 300 mg까지 증량하는 프로토콜이 시도될 수 있으나, gabapentin과 유사하게 중추신경계 부작용이 빈번한 편이다³⁰. 개인적인 임상경험으로는 gabapentin, pregabalin은 소수의 환자에서만 (10% 이하) 부작용 대비 효과가 있는 듯하다.

Amitriptyline은 10 mg qd hs 용법으로 시작하며, gabapentin, pregabalin 대비 내약성이 우수한 신경조절

제이다. 잠기 후 지속되는 기침 환자를 대상으로 codeine 등과 비교한 임상시험이 있다³⁴. 하지만 RUCC 기침 환자에서 효과가 직접 증명된 바 없으며, 장기간 효과가 지속되지는 않는 듯하다.

영국, 호주, 북미 등에서는 RUCC 환자를 위해 개발된 음성병리치료가 진료에 활용되고 있다^{32,33}. 환자로 하여금 의식적으로 기침을 억제하도록 하여, 기침이 기침을 유발하는 악순환을 줄이도록 교육하는 행동요법이다. 작용 기전은 아직 구체적으로 밝혀진 바 없으나, 중추신경계의 기침 억제 기능을 회복하는 것을 돕는 것으로 추정되고 있다. 음성병리치료사는 환자로 하여금 기침이 유발되는 요인을 사전에 인지하여 이를 회피하도록 하고, 기침 충동이 시작될 때 의식적으로 기침을 억제하는 기술을 교육한다. 그리고, 평소 목 또는 후두에 대한 스트레스를 줄이기 위한 호흡법, 목 위생(vocal hygiene) 등에 대해 종합적으로 교육한다. Codeine, gabapentin 등 약물치료와 달리 심각한 부작용이 없으며, 기침 횟수를 감소시키며 기침으로 인한 삶의 질을 개선시킨다. 행동요법이므로 종료 후에도 치료 효과가 지속되는 장점이 있다. 하지만, 국내에는 RUCC 환자를 대상으로 전문 음성병리치료 프로그램이 시행되고 있는 곳은 아직 없다. 따라서 현재로는 진료실에서 활용 가능한 간단한 코칭법을 만들어서 시도해보고 있다. 우선, 환자로 하여금 (1) 기침-기침 악순환을 멈추기 위해 의식적으로 기침을 줄여야 하는 필요성을 공감하도록 하며, (2) 평소 기침 유발 요인을 인지하고 가능한 그러한 상황을 회피하도록 한다. 그리고, (3) 기침 충동이 있을 때 물을 마시거나 사탕을 먹거나 주의를 다른 곳으로 분산시키는 방법을 해보도록 하며, (4) 평소 물로 목을 자주 가글하는 것에 대해 교육하는 것(목 위생 교육)을 고려한다. 가글 약물이거나 소금물은 목 점막을 건조하게 하므로 오히려 도움이 되지 않는 점도 참고할 만하다. 노력해도 기침이 억제되지 않는 것을 오래 경험한 환자들이 대부분이므로, 초기에 극적인 개선 효과를 기대하기는 어려울 수 있다. 하지만, 목 위생에 대한 교육에 대해서는 많은 환자들이 새롭게 받아들이며 점진적인 개선 효과를 경험한다.

4. 개발중인 RUCC 치료제

현재 RUCC 환자에서 가장 관심을 받고 있는 신약은 ATP (adenosine triphosphate)-P2X3 수용체 차단제이다. ATP는 세포와 조직의 염증 상황에서 분비, 생산되는 위험신호이다. 미주신경 기침반사회로의 감각신경세포에는 ATP를 인지하는 P2X3 수용체가 있다. 소수의 RUCC 환자를 대상으로 한 개념증명(proof of concept) 임상시험에서 P2X3 수용체 차단제 AF-219 (현재 약품명 gefapixant)는 위약대비 괄목할만한 기침 횟수 개선 효과를 나타내었다³⁵. Gefapixant는 작년에 3상 임상시험이 성공적으로 완료되었으며³⁶, 현재 일본과 스위스에서 식약처 허가를 얻은 상태이나, 한국을 포함한 여러 국가에서는 아직 심사가 진행 중이다. 그 밖에 여러 제약회사에서 P2X3 수용체 선택성을 높인 약물로 임상시험을 진행하고 있으며 현재까지 결과는 고무적이다. 하지만, P2X3 차단제는 RUCC 환자의 70-80%에서만 효과적인 것으로 보이며, 폐섬유증 등 폐실질 질환 동반 기침 환자에서 기침 개선에는 큰 효과가 없는 듯하다. 환자 또는 기저질환 마다 기침 과민성 병태생리가 다르기 때문일 것으로 생각된다. 치료 타겟을 발굴하기 위해 지속적으로 연구가 필요한 이유이기도 하다.

5. 현재 RUCC 진단과 치료 문제점

신약 개발과 병태생리 연구의 괄목할 만한 발전에도 불구하고, 아직까지 RUCC 환자 진단과 치료 과정에는 문제가 많다. RUCC는 정의상 배제진단에 해당되며, 해부학적 진단 프로토콜에 따라 기침 유발 원인에 대한 검사와 치료가 실패하였을 때 RUCC 진단이 내려지게 된다. 이러한 과정에서 결국 RUCC로 분류되는 10-40%의 만성기침 환자들은 적게는 수개월, 또는 1년 이상 불필요한 검사 또는 치료를 겪게 된다. 또한, 자연적으로 악화와 호전을 반복하는 RUCC 경과 특징으로 인해, 약물에 대한 경험적 치료 반응은 자연경과와 혼동되는 경우가 많다. 진료실에서 만나는 많은 RUCC 환자는 과거 천식, 위식도역류질환, 비염 등 여러 진단을 다양한 의사로부터 받은

적이 있으며, 여러 치료제가 한때는 듣는 것 같았지만 결국은 효과가 없었다고 얘기한다. 이러한 점에서 (1) RUCC 진단을 조기에 예측하는 방법이 있을지, (2) 기침 조절 약물을 조기에 시도하는 방향으로 만성기침 진단과 치료 과정을 바꿔보는 시도가 어떨지 생각해보게 된다. 기침을 유발하는 원인 질환이 명확히 존재하는 환자에서는 기침 조절 약물의 효과가 대부분 크지 않기 때문이다.

RUCC 환자는 고령 여성이 많고, 목 가려움 등 기침 충동을 흔히 겪으며, 다양한 일상적 자극에 기침 발작이 유발되고, 기침을 억제하려고 노력해도 잘 되지 않는 특성이 있다. 따라서 이러한 환자 특성을 활용하여 RUCC 진단을 조기에 예측할 수 있는지 연구가 필요하다. 하지만, 한국인 만성기침 환자 코호트 자료를 분석한 결과로는, 인구학적 특성, 기침 유발 자극, 기침 충동의 유무 등의 RUCC 진단 예측력은 높지 않은 것 같다(미출판 자료). 외에도 자극시 유발되는 기침 반사를 Arnold's cough reflex라고 명명하는데, 이 또한 만성기침 환자에서 원인 질환을 구별하는데 도움이 되지 않는다³⁷. 이러한 것은 기침 반사 과민성이 RUCC 환자에 국한되지 않은, 만성기침 환자 전반에 공통되는 것에 기인하는 것으로 생각된다. 이번 Airway Vista 학회에서 여러 전문가 패널 의견을 모아 보았을 때에도, RUCC 진단과 치료를 개선할 수 있는 방법은 아직 없는 것으로 보인다. 단, 중추신경계 기침 억제 신경 회로의 기능저하가 RUCC 환자에서 잠재적으로 중요한 병태생리인 점을 고려할 때, 기침 억제(cough suppression)에 대한 기능적 또는 신경생리학적 평가가 진단 예측과 치료방침 결정에 도움될 가능성이 있다.

6. 결론

만성기침은 유병율이 높고 삶의 질에 큰 영향을 미치는 만성 질환이며, 특히 RUCC는 환자들에게 많은 고통을 주는 문제이다. 하지만, RUCC 환자에게 적용할 수 있는 안전하고 효과적인 치료법은 아직 거의 없다. 최근 수년간 기침 과민성 신경회로와 병태생리에 대한 연구가 빠르게 발전함에 따라, RUCC에 대한 새로운 치료법이 진료 현장에 도입될 것으로 기대된다. 하지만, 팔목할 만한 연구발전에도 불구하고, 신약 도입까지는 시간이 필요하며, 신약이 도입되더라도 RUCC 환자 진단과 치료 과정은 지연되는 문제가 남아 있다. 따라서, RUCC 진단을 미리 예측하는 지표를 개발하고, 진단과 치료 과정을 개선하는 연구 노력이 지속적으로 필요하다.

References

1. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:253-9.
2. Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000118.
3. Jo EJ, Song WJ. Environmental triggers for chronic cough. *Asia Pac Allergy* 2019;9:e16.
4. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, Adams TM, Azoulay E, Barker AF, Birring SS, Blackhall F, Bolser DC. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153:196-209.
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, O'Connell F, Geppetti P, Gronke L, De Jongste J, Belvisi M, Dicpinigaitis P, Fischer A, McGarvey L, Fokkens WJ, Kastelik J, Force ERST. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
6. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Kim SH, Kim ST, Kim SH, Kim JK, Kim JH, Kim HJ, Kim HB, Park KH, Yoon JK, Lee BJ, Lee SE, Lee YM, Lee YJ, Lim KH, Jeon YH, Jo EJ, Jee YK, Jin HJ, Choi SH, Hur GY, Cho SH, Kim SH, Lim DH. KAAACI Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Chronic Cough in Adults and Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591-613.

7. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998;158:1657-61.
8. 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.
9. Sohn K-H, Song W-J, Kim S-H, Jang H-C, Kim KW, Chang Y-S. Chronic cough, not asthma, is associated with depression in the elderly: a community-based population analysis in South Korea. *Korean J Intern Med* 2019;34:1363.
10. Kang SY, Won HK, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Chang YS, Lee SP, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Impact of Cough and Unmet Needs in Chronic Cough: A Survey of Patients in Korea. *Lung* 2019;197:635-9.
11. Hulme K, Dogan S, Parker SM, Deary V. 'Chronic cough, cause unknown': a qualitative study of patient perspectives of chronic refractory cough. *J Health Psychol* 2019;24:707-16.
12. Won HK, Song WJ. Impact and disease burden of chronic cough. *Asia Pac Allergy* 2021;11:e22.
13. Won HK, Lee JH, An J, Sohn KH, Kang MG, Kang SY, Morice AH, Cho SH, Song WJ. Impact of Chronic Cough on Health-Related Quality of Life in the Korean Adult General Population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2016. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:964-79.
14. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, Chung KF. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021;9:533-44.
15. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, Jo EJ, Kim MH, Plevkova J, Park HW, Cho SH, Morice AH. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:1479-81.
16. Kang MG, Song WJ, Kim HJ, Won HK, Sohn KH, Kang SY, Jo EJ, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Park HW, Chang YS, Lee BJ, Morice AH, Cho SH. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6486.
17. Song WJ, Won HK, An J, Kang SY, Jo EJ, Chang YS, Lee BJ, Cho SH. Chronic cough in the elderly. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;56:63-8.
18. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-81S.
19. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Dicipinigaitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UBS, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Hammond CS, Tarlo SM. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-23S.
20. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:413-7.
21. McGarvey L. The difficult-to-treat, therapy-resistant cough: why are current cough treatments not working and what can we do? *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:528-31.
22. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. *Expert Rev*

- Respir Med 2020;14:275-84.
23. Won HK, Kang SY, Kang Y, An J, Lee JH, Lee SM, Kwon JW, Kim MH, Jo EJ, Lee SE, Kim SH, Kim SH, Chang YS, Kim SH, Lee BJ, Cho SH, Birring SS, Song WJ. Cough-Related Laryngeal Sensations and Triggers in Adults With Chronic Cough: Symptom Profile and Impact. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:622-31.
 24. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1:414-22.
 25. Cho PS, Fletcher HV, Turner RD, Jolley CJ, Birring SS. Impaired cough suppression in chronic refractory cough. *Eur Respir J* 2019;53:1802203.
 26. Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71:323-9.
 27. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS, Panel CEC. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
 28. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Ribas CD, Boon MH, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2019.
 29. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
 30. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and Speech Pathology Combination Therapy for Refractory Chronic Cough: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2016;149:639-48.
 31. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-9.
 32. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9.
 33. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, Fowler SJ, Ludlow S, Hull JH, Chung KF, Lee KK, Bellas H, Pandyan A, Birring SS. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129-36.
 34. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006;116:2108-12.
 35. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385:1198-205.
 36. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicpinigaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, Nguyen AM, Li Q, Tzontcheva A, Iskold B, Green SA, Rosa C, Muccino DR, Smith JA, Cough, Investigators C-. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399:909-23.
 37. Mai Y, Zhan C, Zhang S, Liu J, Liang W, Cai J, Lai K, Zhong N, Chen R. Arnold nerve reflex: vagal hypersensitivity in chronic cough with various causes. *Chest* 2020;158:264-71.