

Heikki Koskela ja Toivo Naaranlahti

Yskän lääkehoito

Yskän tehokas hoito tarkoittaa yleensä yskän taustasairauden huolellista hoitoa. Ikävä kyllä taustasairautta ei aina löydy tai sen tavanomainen hoito ei tuo apua yskään. Esittelemme yskän lääkeshoitomahdollisuuksia näissä tilanteissa. Hengitystieinfektioon liittyvään yskään voi kokeilla hunajaa tai mentolia, allergiseen nuhaan liittyvään yskään antihistamiineja, astmaan liittyvään yskään leukotrieni-reseptorin tai muskariinireseptorin salpaajia ja pahanlaatuiseen sairauteen liittyvään yskään morfiinia. Pitkittyneeseen idiopaattiseen yskään voi kokeilla mentolia, muskariinireseptorin salpaajia tai dekstrometorfaania. Kodeiinia ei tarvita yskän hoidossa. Pikkulapsille ei tule käyttää mitään tavanomaisia yskänlääkkeitä. Kaikkien yskänlääkkeiden teho on huonosti dokumentoitu, ja lääkeshoitosta pidättäytymistä tulee aina harkita.

Yskä on tavallisin oire, jonka vuoksi ihmiset hakeutuvat yleislääkärin vastaanotolle (1). Tehokkain tapa hoitaa yskää on yskän taustasairauden tunnistaminen ja hoito, esimerkiksi astman hoito hengitettävillä glukokortikoideilla tai allergisen nuhan hoito glukokortikoidinäsuihkeilla. Näitä hoitoja on käsitelty aiemmin Aikakauskirjassa (2). Yskälle ei aina löydy taustasairautta tai taustasairauden tavanomainen hoito ei tuo apua yskään. Tässä artikkelissa pyritään esittelemään lääkeshoidon mahdollisuuksia tässä tilanteessa. Taustasairauden hoitoon käytettäviä lääkkeitä käsitellään vain, mikäli lääke saattaa tehotta erityisesti yskään. Kokeellisia tai vain ulkomailla kaupan olevia lääkkeitä emme käsittele.

Näyttö yskänlääkkeiden tehosta

Tieteellinen näyttö yskänlääkkeistä tulee kolmelta tasolta: eläinkokeista, ihmisillä tehdyistä provokaatiotutkimuksista sekä yskäpotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Eläinkokeissa koe-eläin, yleensä jyrsijä, asetetaan kammiin, jonne sumutetaan jotakin tunnettua yskää aiheuttavaa ainetta, esimerkiksi sitraattia. Eläimille annetaan tutkittavaa lääkettä ennen altistusta, ja yskimiskertoja laskemalla arvioidaan lääkeshoidon kykyä estää yskää. Jyrsijöillä teh-

dyistä kokeista ei kuitenkaan voida päätellä varmasti sitä, kuinka hyvin lääke auttaa ihmisillä.

Yskänärsykkeiden aistimukseen osallistuvat sensoriset hermot poikkeavat rakenteellisesti ihmisten ja jyrsijöiden välillä: jyrsijöillä sensoriset C-hermosyyt sisältävät runsaasti neuropeptidejä, kuten P-ainetta ja neurokiniini A:ta. Niitä ei juuri ole ihmisen vastaavissa hermosyissä. Siksi niin sanottu aksoniheijaste on jyrsijöillä huomattavasti tärkeämpi kuin ihmisillä.

Ihmisillä tehdyt provokaatiotutkimukset muistuttavat edellä kuvattuja eläinkokeita. Tavallisimmat yskää provosoivat aineet ovat sitraatti ja kapsaisiini, joita tutkittava hengittää aerosolina niin, että pitoisuuksia suurenetaan, kunnes yskävaste havaitaan. Lääkeshoidon kykyä hillitä vastetta tutkitaan. Näin saatua tietoa tulee myös arvioida kriittisesti. Mekanismit, joilla jokin sairaus aiheuttaa yskää, ovat todennäköisesti erilaisia kuin ne mekanismit, joilla sitraatti tai kapsaisiini provosoivat yskää. Eräässä tuoreessa tutkimuksessa oli kehitetty vahva vastavaikuttaja keskeiselle yskäreseptorille (TRPV-1, transient receptor potential vanilloid 1) (4). Se kykeni selvästi hillitsemään kapsaisiinilla provosoitua yskää. Ikävä kyllä sen teho pitkittyneestä yskästä kärsivien henkilöiden spontaaniin yskään ei eronnut lumelääkeshoituksesta.



Kuva: iStock

Paras näyttö yskänlääkkeen tehosta saadaan, kun lääkettä kokeillaan lumekontrolloidusti spontaanista yskästä kärsiville potilaille. Lumekontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia ei voida pitää hyvänä näyttönä, sillä nimenomaan yskätutkimuksissa lumevaikutus on erittäin voimakas (5). Käsittelemekin ainoastaan lumekontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Kuten aina, myös yskätutkimuksia tarkasteltaessa tulee pitää mielessä julkaisuharha: on mahdollista, ettei negatiivisia tutkimuksia ole koskaan julkaistu.

Varsinaiset yskänlääkkeet eli mahdollisesti yskänrefleksiin vaikuttavat lääkkeet

Morfiini. Oopiumia on käytetty yskän hillintään antiikin ajoista lähtien (6). Opioidit vaikuttanevat lähinnä keskushermostoon stimuloiden myy-opioidireseptoreja aivojen yskäkeskuksissa, mutta on saatu viitteitä siitäkin, että ne vaikuttaisivat yskään myös ääreishermoissa. Morfiinin käyttöä hillitsee sen tunnettu taipumus aiheuttaa riippuvuutta. Se saattaa lisätä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden ja alkoholin vaikutuksia.

Suoneen annettu morfiini vähentää terveiden henkilöiden yskäherkkyyttä kapsaisiinille, ja tämä vaikutus on estettävissä naloksonilla (opioidireseptorien yleinen vastavaikuttaja) (7). Morfiinin kliinisestä tehosta on julkaistu yksi laadukas tutkimus (8). Siinä annettiin pitkittyneestä yskästä kärsiville potilaille lumekontrolloidusti 5 mg hitaasti vapautuvaa

morfiinia tabletteina aamuin illoin neljän viikon ajan. Avoimessa jatkovaiheessa potilaille annettiin lupa suurentaa annos 10 mg:aan aamuin illoin. Morfiini oli lumetta tehokkaampi subjektiivisella yskäpisteytyksellä arvioituna. Potilaista 40 % potilaista koki morfiinin aiheuttaneen ummetusta ja 25 % väsyneisyyttä.

Kodeiinia pidetään yskän vertailulääkkeenä, johon uusien lääkkeiden tehoa usein verrataan. Se metaboloituu CYP 450-2D6-entsyymin vaikutuksesta pääasiassa morfiiniksi. Kodeiinin metabolia on herkkä entsyymien geneettiselle monimuotoisuudelle ja lääkkeiden yhteisvaikutuksille (6). Kuten morfiini, kodeiini saattaa lisätä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden ja alkoholin vaikutuksia. Se on euforisoiva ja aiheuttaa riippuvuutta. Sitä ei suositella käytettäväksi yskänlääkkeenä lapsilla (9).

Sekä eläimillä että ihmisillä tehtyjen tutkimusten tulokset kodeiinin kyvystä hillitä sitraatilla tai kapsaisiinilla aiheutettua yskää ovat ristiriitaisia. Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kodeiini on osoittautunut tehottomaksi hengitystieinfektioon liittyvän yskän hillitsemisessä. Kodeiinin tehosta keuhko-ahtaumatautiin liittyvässä yskässä on tehty kolme lumekontrolloitua tutkimusta. Kaksi vanhaa, pientä tutkimusta viittasivat siihen, että kodeiinilla saattaisi olla tehoa (6). Sen sijaan uusien, nykyaikaisin menetelmin tehty tutkimus osoitti kodeiinin tehottomaksi tässäkin potilasryhmässä (5). Näiden lisäksi on tehty kaksi pientä tutkimusta pitkittyneestä yskästä sekalaisissa potilasaineistoissa, joissa 30 mg kodeiinia oli lumetta tehokkaampi (10, 11). Molemmissa tutkimuksissa oli mukana myös dekstrometorfaani, jonka teho objektiivisesti rekisteröityyn yskän määrään oli kodeiinin verroinen. Lääkkeen tehon subjektiivisen arvioinnin perusteella dekstrometorfaani kuitenkin auttoi kodeiinia paremmin.

Dekstrometorfaanin vaikutusmekanismi on epäselvä, mutta tietävästi se ei vaikuta ainakaan opioidireseptorien kautta (6). Kuten kodeiini, dekstrometorfaanikin on metabolian-sa vuoksi altis lääkkeiden yhteisvaikutuksille. Yhteiskäyttö monoamiinioksidaasin estäjien tai kodeiinin kanssa lisää serotoniinireseptorin vaaraa. CYP2D6-entsyymien estäjät (esimerkik-

si amiodaroni, fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini, terbinafiini, propafenoni, tiordatsiini ja ritonaviiri) voivat suurentaa dekstrometorfaanin pitoisuudet moninkertaisiksi. Vaikka dekstrometorfaaninkin väärinkäyttöä on kuvattu, se ei euforisoi eikä aiheuta fyysistä riippuvuutta (9). Haittavaikutuksia on terapeuttisina pitoisuuksina käytettynä vähän, mutta toksiset pitoisuudet aiheuttavat kiihtymystä, sekavuutta, vapinaa, unettomuutta, ripulia ja hengityslamaa.

Vahvin tieteellinen näyttö dekstrometorfaanista on saatu ihmisillä tehdyistä provokaatiotutkimuksista: viidessä kuudesta julkaistusta tutkimuksesta 30 mg dekstrometorfaania hillitsi sitraatilla aiheutettua yskää tehokkaammin kuin lumelääkitys (6). Tulokset kliinisistä, yskäpotilailla tehdyistä tutkimuksista ovat ristiriitaisempia. Hengitystieinfektioon liittyvästä yskästä on julkaistu yksi positiivinen mutta puutteellisesti raportoitu tutkimussarja Intiasta (12). Sen sijaan kaksi muuta, huolellisesti raportoitua aikuisilla tehtyä tutkimusta osoittivat, ettei dekstrometorfaani ole lumetta tehokkaampi hillitsemään ylähengitystieinfektioon liittyvää yskää (13, 14). Lapsipotilaista julkaistut tutkimukset tukevat tätä käsitystä. Pitkittyneestä yskästä on julkaistu vain jo aiemmin mainitut kaksi pientä lumekontrolloitua tutkimusta, joissa potilasryhmät olivat sekalaiset ja joissa kodeiini ja dekstrometorfaani osoitautuivat lumetta tehokkaammiksi (10, 11).

Mentolia on käytetty nuhan ja yskän hoitoon jo antiikin ajoista lähtien. Eläinkokeissa mentolihöyry on hillinnyt monien eri yskää provosoivien aineiden vasteita (6). Se auttaa vain nenään höyrystettynä, ei paikallisesti keuhkoputkiin annettuna (15). Mentolin vaikutusmekanismi tunnetaan nykyään varsin tarkasti. Mentoli aktivoi nenän limakalvon C-hermosyiden TRPM8-reseptoreja, joiden tehtävä on kylmän aistiminen. Nämä hermosyyt muokkaavat yskävasteita keskushermostossa. Mentolin mahdolliset haittavaikutukset ovat lieviä, lähinnä nenän tai silmien ärsytystä. Se saattaa kuitenkin heikentää varfariinin vaikutusta.

Terveillä ihmisillä nenään annettu mentoli hillitsee kapsaisiinilla provosoitua yskää (16). Varsinaisia kliinisiä potilastutkimuksia mentolilla ei tiettävästi ole tehty.

Hunajaa on käytetty yskän hoitoon vuosien ajan, mutta sen vaikutusmekanismit ovat epäselvät. Sillä lienee antioksidatiivista ja antimikrobiaalista vaikutusta. Hunajaa ei tulisi käyttää pitkäaikaisesti, sillä se saattaa vahingoittaa hampaita. Sitä ei suositella alle yksivuotiaille lapsille infantiilin botulisman riskin takia.

Ensimmäinen lumekontrolloitu tutkimus hunajan tehosta yskän hoidossa julkaistiin vuonna 2012 (17). Siihen osallistui 300 iältään 1–5-vuotiasta lasta. Kaikilla oli akuutin virusinfektion laukaisema yskä. Tutkittavat saivat illalla 10 g joko yhtä kolmesta tutkitusta hunajalaadusta tai lumetta (taateliute). Vanhempien antaman pisteytyksen perusteella kaikki kolme hunajalaatua auttoivat yskään lumetta paremmin. Haittavaikutukset olivat harvinaisia eivätkä eronneet ryhmien välillä. Tuore Cochrane-katsaus hunajan tehosta lasten yskään totesi varovaisesti, että hunajan antaminen saattaa olla tehokkaampi vaihtoehto kuin hoitamatta jättäminen (18).

Mukolyyttien tarkoitus ei ole hillitä yskää vaan helpottaa yskösten nousua. Meta-analyysin mukaan erdosteiniikuuri keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa saattaa harventaa yskimistaajuutta ja vähentää yskän sitkeyttä sekä helpottaa yskösten nousua (19). Muuta hyötyä mukolyyteistä ei ole osoitettu akuutissa yskässä. Cochrane-katsauksen mukaan säännöllisessä käytössä karbosisteiini ja N-asetyyli-kysteini vähentänevät hieman keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita (20).

Muut Suomessa kaupan olevat yskänlääkkeet. Pentoksiveriinin vaikutusmekanismi on epäselvä. Kahdessa eläinkokeessa se on hillinnyt sitraatilla ja sähköstimulaatiolla aikaansaa-

Ydinasiat

- ▶ Kaikkien yskänlääkkeiden teho on heikko, ja tieteellinen näyttö niistä on vähäistä.
- ▶ Yleensä tulee pyrkiä yskän taustasairauden hoitoon.
- ▶ Yskän lääkehoidossa periaatteena on käyttää valmisteita, jotka eivät ainakaan haittaa potilasta.

tua yskää. Ihmistutkimuksia ei tiettävästi ole. Etyylimorfiinista löytyy erittäin vähän tietoja. Se metaboloituu osittain (5–20 %) morfiiniksi. Metaboliassa on suuri, geneettisistä syistä johdettu yksilöidenvälinen vaihtelu. Etyylimorfiinin käyttöön on liitetty aikuisten ja lasten äkkikuolemia (21).

Muihin sairauksiin tarkoitetut yskään vaikuttavat lääkkeet

Antihistamiineja, lähinnä difenhydramiinia, on usein mukana yskänlääkesekoituksissa. Antihistamiinien vaikutusmekanismi yskään on epäselvä. Todennäköisesti se ei liity suoraan H1-reseptorivaikutukseen. Koska sekä sedatiiviset että ei-sedatiiviset antihistamiinit vaikuttavat yskään, antihistamiinien vaikutus ei myöskään selity sedatiivisen vaikutuksen kautta (6). Difenhydramiini lienee kaikkein kardiotoksisin antihistamiini, ja sen käyttöön on liitetty useita lasten äkkikuolematapauksia.

Eläinkokeista on saatu yllättävän vahva näyttö monien eri antihistamiinien kyvystä hillitä kapsaisiinilla tai sitraatilla provosoitua yskää, mutta vastaavat tutkimukset ihmisillä ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia. Lapsilla on tehty kaksi lumekontrolloitua tutkimusta difenhydramiinin käytöstä akuutin, virusinfektion laukaiseman yskän hoidossa. Kummassakaan tutkimuksessa lääkkeen teho ei eronnut lumeesta (6). Sen sijaan allergisissa sairauksissa antihistamiineilla lienee lumetta parempi teho yskään: Loratadiini ja setiritsiini tehosivat yskään siitepölyallergiaan liittyvän rinokonjunktiviitin yhteydessä (22, 23). Epinastiini auttoi yskään eosinofilisessa keuhkoputkitulehduksessa, joka on astman tapainen tautitila (24).

Muskariinireseptorien salpaajat. Ihmisen hengitysteiden aistivissa hermosyissä ei ole muskariinireseptoreja, joiden salpaajien vaikutusmekanismi yskään on siis epäselvä. Paikallisesti keuhkoputkiin annettuna näiden lääkkeiden haittavaikutukset ovat harvinaisia ja lieviä, lähinnä suun kuivumista.

Useat koe-eläintutkimukset ovat osoittaneet, että atropiini ja ipratropiini vähentävät aller-

geenien, kapsaisiinien ja sitraatin aiheuttamaa yskimistä. Ihmisillä tämän lääkeaineryhmän tehokkuus ulkoisen ärsykkeen provosoiman yskän hillitsemisessä näyttää riippuvan siitä, sairastaako tutkittava astmaa. Terveillä henkilöillä ipratropiini ei estä kylmän ilman, rasituksen, kapsaisiinien tai prostaglandiini F₂-alfa:n provosoimaa yskää. Sen sijaan astmaatikoilla ipratropiini, oksitropiini ja tiotropiini ovat kyenneet ehkäisemään eri ulkoisten ärsykkeiden provosoimaa yskää (6). Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia muskariinireseptorien salpaajista on vähän. Hengitettävä oksitropiini ei auttanut perusterveiden henkilöiden akuuttiin virusinfektioon liittyvään yskään (25). Sen sijaan perusterveiden tupakoimattomien henkilöiden pitkäaikaisessa (yli kahdeksan viikkoa kestäneessä) yskässä ipratropiini vähensi kolmen viikon ajan säännöllisesti inhaloituna subjektiivista yskäpisteystystä enemmän kuin lume (26).

Leukotrieenireseptorien salpaajat. Leukotrieenit ovat astmaan liittyviä tulehduksen välittäjäaineita. Tämänkin lääkeaineryhmän vaikutusmekanismi yskään on epäselvä. Mahdollisesti osa yskän vähene-

misestä astman yhteydessä selittyy tulehduksen vähene-

misen kautta, vaikka leukotrieenireseptorien salpaajia pidetäänkin varsin heikkoina tulehduslääkkeinä (6). Näillä lääkkeillä on vähän haittavaikutuksia ja niitä pidetään turvallisina.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti kykenee estämään allergeenin ja sitraatin provosoimaa yskää. Ihmisillä näitä lääkkeitä on tutkittu erityisesti yskänä ilmenevää astmaa sairastavilla potilailla. Tässä astman muodossa yskä on taudin ainoa tai pääasiallinen oire. Tällä potilasryhmällä on tehty peräti kuusi lumekontrolloitua kliinistä tutkimusta, joissa kaikissa leukotrieenireseptorien salpaaja on tehonnut yskään (6). Sen sijaan astmaa sairastamattomia nämä lääkkeet eivät juuri auttane: vasta julkaisutussa suuressa (276 potilasta) tutkimuksessa montelukasti ei ollut lumetta tehokkaampi perusterveiden aikuisten virusinfektion jälkeisen yskän hoidossa (27).

Mikrobilääkkeet eivät nopeuta akuutin virusinfektion paranemista. Tuore meta-analyysi

Tehokkain tapa hoitaa yskää on yskän taustasairauden tunnistaminen ja hoito.

TAULUKKO. Yskän lääkitysvaihtoehtoja silloin, kun yskän mahdollisen taustasairauden tavanomainen hoito ei ole tuonut riittävää apua yskään. Tutkimusnäyttö kaikista mainituista lääkkeistä on heikko. Lääkkeetöntä hoitoa on aina harkittava.

Kliininen tilanne	Lääkevaihtoehdot	Annostus	Huomattavaa
Akuutti hengitystieinfektio	Hunaja	Alle kuusivuotiaat lapset: 10 g (noin 2 tl) illalla Yli kuusivuotiaat lapset, aikuiset: ei tietoa, enemmän kuin 10 g	Ei alle yksivuotiaille lapsille
	Mentoli	Alle kuusivuotiaat lapset: mentolivoideita rinnan iholle Yli kuusivuotiaat lapset, aikuiset: mentolihöyryn hengittäminen	Ei alle kaksivuotiaille lapsille Voide: löysä vaatetus, jotta mentolihöyry pääsisi nenään Saattaa vähentää varfariinin tehoa
Allergiseen rinokonjunktiviittiin liittyvä yskä	Väsyttämätön antihistamiini	Päivittäin allergiakauden ajan	Difenhydramiinia ei suositella Antihistamiineja ei lasten yskään
Astmaan liittyvä yskä	Leukotrieenireseptorin salpaaja	Säännöllisesti valmistajan ohjeen mukaan	–
	Hengitettävä muskariini-reseptorin salpaaja	Säännöllisesti valmistajan ohjeen mukaan	–
Pahanlaatuisen sairauteen liittyvä yskä	Morfiini	Aikuiset: hitaasti vapautuvaa valmistetta 5–10 mg x 2 suun kautta	Annoksista lasten yskän hoitoon ei tutkimustietoa Ei alle yksivuotiaille lapsille
Idiopattinen pitkittynyt yskä	Mentoli	Alle kuusivuotiaat: mentolivoideita rinnan iholle Yli kuusivuotiaat ja aikuiset: mentolihöyryn hengittäminen	Ei alle kaksivuotiaille lapsille Voide: löysä vaatetus, jotta mentolihöyry pääsisi nenään Saattaa vähentää varfariinin tehoa
	Hengitettävä muskariini-reseptorin salpaaja	Säännöllisesti valmistajan ohjeen mukaan	–
	Dekstrometorfaani	Aikuiset: 30 mg x 3–4 suun kautta	Huomioitava lääkeaineinteraktiot Ei suositella lapsille

kuitenkin viittaa siihen, että mikrobilääkkeillä hoidetut potilaat kärsivät hieman vähemmän etenkin akuuttiin infektiin liittyvästä yöyskämästä ja että heidän yskänsä kestää keskimäärin puoli päivää lyhyemmän ajan kuin hoitamattomilla (28). Toisaalta mikrobilääkkeillä hoidetussa ryhmässä oli huomattavasti enemmän etenkin maha-suolikanavan häiritseviä vaikutuksia, joten niitä ei ole syytä käyttää akuutin yskän hoidossa.

Mikrobilääkkeillä saattaa olla vaikutusta yskään lasten bakteeritaalisen keuhkoputkitulehduksen, kystisen fibroosin, bronkiektasiataudin ja keuhkohtaumataudin hoidossa (6). Tällöin tulee tarkkaan harkita pitkäaikaisen mikrobilääkehoidon hyödyn ja haittojen, esimerkiksi resistenssin muodostumisen, suhdetta.

Lopuksi

Kaikkien yskänlääkkeiden teho on heikko, ja tutkimustieto niistä on vähäistä. Mikäli yskän lääkitykseen kuitenkin ryhdytään, tulee potilaalle valita mahdollisimman vähän haittavaikutuksia tai muuta haittaa aiheuttava lääke. **TAULUKKON** on koottu tämän periaatteen mukaisia ehdotuksia. Erityisesti pikkulasten yskän lääkitsemiseen tulee suhtautua kriittisesti (29). Kodeiinia ei tarvita yskän hoidossa. Se voidaan korvata samantehoisella dekstrometorfaanilla, joka ei aiheuta riippuvuutta. Yskätutkimuksen uusi ajattelutapa, jossa huomion keskipisteesi otetaan yskän refleksikaaren poikkeava toiminta, johtanee yskän mekanismien tarkempaan

tuntemiseen ja sitä kautta uusien yskänlääkkeiden löytämiseen (2). Yksi tällainen lääke saattaa olla epilepsiaan ja krooniseen kipuun käytetty gabapentiini (29). ■

KIRJALLISUUTTA

1. National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS): 2010 summary tables. Centers for Disease Control and Prevention 2010. http://www.cdc.gov/nchs/ahcd/web_tables.htm.
2. Koskela H, Purokivi M. Pitkittynyt yskä: tavallinen vaiva, tyytymätön potilas. *Duodecim* 2014;130:1827–33.
3. Häkkinen M. Opioidien väärinkäyttö on lisääntynyt Suomessa. *Duodecim* 2015; 131:711–2.
4. Khalid S, Murdoch R, Newlands A, ym. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:56–62.
5. Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:831–5.
6. Dicipingaitis PV, Morice AH, Birring SS, ym. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev* 2014;66:468–512.
7. Fuller RW, Karlsson JA, Choudry NB, Pride NB. Effect of inhaled and systemic opiates on responses to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1988;65:1125–30.
8. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, ym. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312–5.
9. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2013; 4:75–82.
10. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11:92–100.
11. Aylward M, Maddock J, Davies DE, Protheroe DA, Leideman T. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984;65:283–91.
12. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001;120:1121–8.
13. Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M, ym. The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta 2-sympathomimetic combination. *Eur J Respir Dis* 1986;69:95–9.
14. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1137–42.
15. Plevkova J, Kollarik M, Poljacek I, ym. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J Appl Physiol* (1985) 2013;115:268–74.
16. Wise PM, Breslin PA, Dalton P. Sweet taste and menthol increase cough reflex thresholds. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25:236–41.
17. Cohen HA, Rozen J, Kristal H, ym. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012; 130:465–71.
18. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD007094.
19. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdoesteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:135–44.
20. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001287.
21. Helland A, Isaksen CV, Slørdal L. Death of a 10-month-old boy after exposure to ethylmorphine. *J Forensic Sci* 2010;55: 551–3.
22. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Marchesi E, Bianchi B, Canonica GW. Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:115–20.
23. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, ym. Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollen allergy. *Allergy* 1997;52:752–4.
24. Shioya T, Satake M, Kagaya M, ym. Antitussive effects of the H1-receptor antagonist epinastine in patients with atopic cough (eosinophilic bronchitis). *Arzneimittelforschung* 2004;54:207–12.
25. Lowry R, Wood A, Higenbottam T. The effect of anticholinergic bronchodilator therapy on cough during upper respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:187–91.
26. Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med* 1992;86:425–9.
27. Wang K, Birring SS, Taylor K, ym. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2: 35–43.
28. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD000245.
29. Birring SS, Kavanagh J, Lai K, Chang AB. Adult and paediatric cough guidelines: ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther* 2015;35:137–44.

HEIKKI KOSKELA, dosentti, osastonylilääkäri
KYS medisiininen keskus, keuhkosairauksien klinikka
Kuopion yliopistollinen sairaala

TOIVO NAARANLAHTI, dosentti, sairaala-apteekkari
KYS Sairaala-apteekki
Kuopion yliopistollinen sairaala

SIDONNAISUDET

Heikki Koskela: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Takeda Leiras), luentopalkkio (Mundipharma, Orion Pharma, Oy Eli Lilly Finland Ab, Boehringer Ingelheim Finland Ky)
Toivo Naaranlahti: Ei sidonnoituksia

SUMMARY

Drug therapy for cough

An efficient therapy for cough usually requires identification and treatment of the underlying disease, like asthma. However an underlying disease in cough is not found in all cases, and conventional treatment of the underlying disease is ineffective against cough. Drug therapy options are available also for these situations. Honey or menthol can be tried for cough associated with respiratory infections, antihistamines for cough associated with allergic rhinitis, blockers of the leukotriene receptor or muscarinic receptor for asthma-associated cough and morphine for cough associated with a malignant disease. Menthol, blockers of the muscarinic receptor, or dextrometorphan can be tried for prolonged idiopathic cough. Codeine is not necessary in the treatment of cough. Refraining from drug treatment should always be considered.