

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Michał Jędrzejek, Dagmara Pokorna-Katwak, Agnieszka Mastalerz-Migas

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Praktyczne zastosowanie leków mukoaktywnych

## Mucoactive agents – practical use

### Streszczenie

Leki mukoaktywne są powszechnie stosowane w terapii schorzeń układu oddechowego, które przebiegają z nadmiernym wydzielaniem śluzu, m.in. przewlekłego zapalenia oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy ostrego zapalenia zatok. Głównym celem stosowania leków mukoaktywnych jest zwiększenie zdolności do odkrztuszania plwociny i/lub zmniejszenie nadmiernego wydzielania śluzu. Obecnie dostępnych jest wiele leków mukoaktywnych, również bez recepty, które można sklasyfikować zgodnie z ich przypuszczalnym mechanizmem działania jako środki wykrztuśne, mukoregulatory, leki mukolityczne i mukokinetyczne. W artykule podsumowano informacje dotyczące najbardziej istotnych klinicznie leków mukoaktywnych stosowanych w leczeniu wybranych ostrych i przewlekłych chorób układu oddechowego.

### Słowa kluczowe

leki mukolityczne, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc

### Abstract

Mucoactive drugs are regularly used as a therapeutic option for mucus alterations, including hypersecretion. Mucus hypersecretion is a clinical feature of respiratory diseases such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, or acute sinusitis. The main purpose of mucoactive drugs is to increase the ability to expectorate sputum and/or decrease mucus hypersecretion. Many mucoactive drugs are currently available and can be classified according to their putative mechanism of action – expectorants, mucoregulators, mucolytics, and mucokinetics. The present review provides a summary of the most clinically relevant mucoactive drugs in the management of selected acute and chronic respiratory diseases.

### Key words

mucolytics, rhinosinusitis, bronchitis, pneumonia

## Wstęp

Stale produkowana wydzielina w drogach oddechowych (do 100 ml dziennie) chroni błonę śluzową przed wysychaniem i umożliwia prawidłową czynność rzęsek nabłonka oddechowego [1]. Jej nadmierna produkcja, m.in. w odpowiedzi na miejscowy stan zapalny, upośledza zdolność błony śluzowej do samooczyszczania, a jednocześnie wywołuje odruch kaszlu, będący jednym z podstawowych fizjologicznych mechanizmów ułatwiających oczyszczanie dróg oddechowych [1]. Infekcja wirusowa układu oddechowego (przeważająca etiologia zakażeń zarówno górnego, jak i dolnego odcinka) przebiega zazwyczaj w dwóch fazach: pierwsza faza charakteryzuje się przekrwieniem i obrzękiem błony śluzowej w odpowiedzi na wtórne mediatory stanu zapalnego (prostaglandyny, leukotrieny, bradykinina, tlenek azotu i histamina) oraz hipersekrecją – jest to tzw. faza przekrwienno-obrzękowo-hipersekrecyjna, w drugiej fazie, tzw. gęstej, następuje zgęstnienie wydzieliny i zwiększenie jej lepkości (nadmierna produkcja fukomucyn kosztem sialomucyn, co sprzyja tworzeniu się mostków siarczkowych między łańcuchami mukopolisacharydów oraz kompleksów białkowo-mukopolisacharydowych), a w wyniku domieszki złuszczonego nabłonka oraz neutrofilów zmiana zabarwienia na żółtozielonkawą [2]. Klinicznie objawia się to jako ewolucja suchego, nieproduktywnego kaszlu w kierunku kaszlu produktywnego (wilgotnego) z trudnościami w odkrztuszeniu gęstej i lepkiej

wydzieliny. Podstawowym działaniem w tej fazie jest prawidłowa pielęgnacja, tj. odpowiednie nawodnienie dróg oddechowych i nawilżenie powietrza. Prawidłowe nawodnienie osiąga się poprzez zwiększenie ilości płynów podawanych doustnie, najlepiej wody mineralnej (osoby dorosłe ok. 2–3 l na dobę, uwaga na chorych z niewydolnością krążenia i/lub nerek), lub drogą wziewną (nebulizacje roztworem fizjologicznej soli), co jest niezbędne również do działania leków mukoaktywnych [3]. Nawodnienie dróg oddechowych jest szczególnie ważne u dzieci.

Z uwagi na patofizjologię schorzeń dróg oddechowych zwalczanie zagęszczenia wydzieliny w celu ułatwienia jej odkrztuszenia jest kluczowym działaniem wspomagającym naturalne mechanizmy obronne w zakażeniach wirusowych dróg oddechowych oraz antybiotykoterapię w zakażeniach bakteryjnych [2]. Uzasadnione jest zatem stosowanie leków wpływających na wydzielanie bardziej wodnistego, łatwiejszego do ewakuacji śluzu. Środki farmakologiczne, które wpływają na zmianę składu i właściwości śluzu wewnątrzoskrzelowego, tworzą szeroką grupę leków mukoaktywnych. Klasycznie wśród substancji mukoaktywnych wyróżnia się leki mukolityczne, mukokinetyczne, mukoregulujące oraz wykrztuśne (tab. 1), jednak podział ten jest w dużej mierze umowny, oparty na dominującym mechanizmie działania (wiele substancji mukoaktywnych charakteryzuje się działaniem wielokierunkowym, a w niektórych przypadkach mechanizm

**Tabela 1.** Klasyczny podział leków mukoaktywnych [4, 5]

Grupa substancji mukoaktywnych	Mechanizm działania	Przykłady
mukolityki	zmniejszają lepkość wydzieliny w drogach oddechowych poprzez degradację polimerów mucyn, DNA, fibryny oraz F-aktyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>klasyczne mukolityki (działające na glikoproteiny (mucyny) śluzu): N-acetylocysteina oraz erdoesteina</li> <li>mukolityki peptydowe (degradują sieci DNA oraz F-aktyny): dornaza-<math>\alpha</math></li> </ul>
mukokinetyki	poprawiają transport śluzowo-rzęskowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki rozszerzające oskrzela (głównie <math>\beta</math>-mimetyki)</li> <li>trójcykliczne nukleotydy</li> <li>ambroksol</li> </ul>
leki mukoregulujące	nie działają bezpośrednio na śluz, jednak zmniejszają proces hipersekrecji śluzu	<ul style="list-style-type: none"> <li>karbocysteina</li> <li>glikokortykosteroidy</li> <li>antybiotyki makrolidowe</li> </ul>
leki wykrztuśne	indukują kaszel i zwiększają efektywność wykrztuszania wydzieliny z dróg oddechowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki wykrztuśne o działaniu odruchowym: korzeń wymiotniczy, saponiny, benzoesan sodowy, jodek potasu</li> <li>leki wykrztuśne działające bezpośrednio na gruczoły oskrzelowe: hipertoniczny roztwór NaCl (3%), olejki eteryczne, mannitol, jodek potasowy, związki kreozotu (sulfogwajakol, gwajafenezyna)</li> <li>leki wykrztuśne zwiększające pH wydzieliny gruczołów oskrzelowych: wodorowęglan sodowy, chlorek amonowy</li> </ul>

nie jest do końca poznany) [4, 5]. Ze względu na brak możliwości jednoznacznego rozdzielenia tych grup podział ten jest pomijany w podręcznikach farmakologii [6].

### **Krótką charakterystyka i dostępność handlowa wybranych leków mukoaktywnych [2, 6]**

Ambroksol jest biologicznie aktywnym, głównym metabolitem bromheksyny, który wpływa bezpośrednio na gruczoły okołooskrzelowe, pobudzając komórki kubkowe oraz gruczoły surowicze i tym samym zmniejszając lepkość wydzieliny oskrzelowej. Ponadto stymuluje produkcję surfaktantu w pęcherzykach płucnych oraz poprawia transport śluzowo-rzęskowy. Wykazano również jego działanie przeciwzapalne (zmniejszenie poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli i wynikającego z tego napadowego kaszlu), a także stymulujące makrofagi dróg oddechowych do wydzielania interleukin. Przy stosowaniu równocześnie z amoksylicyną, cefuroksymem, erytromycyną oraz doksycyliną podnosi stężenie tych antybiotyków w ślinie, w nieznanym dotąd mechanizmie. Preparaty ambroksolu w postaci kropeł, syropu, tabletek oraz kapsułek są dostępne bez recepty (OTC), natomiast w postaci płynu do inhalacji z nebulizatora są wydawane na receptę.

Bromheksyna jest syntetyczną pochodną naturalnego alkaloidu wazycyny. Wpływa na klirens śluzowo-rzęskowy, zmniejszając lepkość śluzu oskrzelowego oraz aktywując nabłonek rzęskowy. Działa również antyoksydacyjnie poprzez wychwytywanie wolnych rodników ponadtlenkowych i wodorotlenkowych. Preparaty bromheksyny w postaci kropeł, syropu oraz tabletek są dostępne OTC.

N-acetylocysteina (N-ACC) jest pochodną L-cysteiny, a dzięki reaktywnej grupie tiolowej zmniejsza lepkość śluzu oskrzelowego poprzez rozbicie mostków disiarczkowych w części białkowej śluzu. Ma także działanie antyoksydacyjne, ponieważ wiąże wolne rodniki i zmniejsza przyczepność bakterii. Istotne jest, aby przy podawaniu penicylin, tetracyklin, cefalosporyn oraz aminoglikozydów zachować co najmniej 2-godzinny odstęp między lekami ze względu na możliwość inaktywacji antybiotyków. Preparaty N-ACC w postaci tabletek, tabletek musujących, roztworu doustnego, granulatu lub proszku do sporządzania roztworu doustnego są dostępne OTC.

Karbocysteina również jest pochodną L-cysteiny, która z kolei nie posiada reaktywnych grup tiolowych, ale poprzez działanie wewnątrzkomórkowe stymuluje wytwarzanie śluzu o małej lepkości

(wzrost syntezy kwaśnych polianionowych sialomucyn w stosunku do fukomucyn), hamując jednocześnie syntezę śluzu o dużej lepkości. Ostatecznie zmniejsza ona ilość produkowanego śluzu i powoduje, że jest on mniej lepki i rzadszy, co ułatwia jego odkrztuszenie. Preparaty karbocysteiny w postaci roztworu doustnego oraz kapsułek są dostępne OTC, w postaci tabletek do ssania lub syropu są wydawane na receptę.

Erdosteina to tiolaktonowa pochodna cysteiny wykazująca działanie upłynniające śluz, przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Erdosteina poprawia klirens rzęskowy, a poprzez zmniejszenie przylegania bakterii do nabłonka wywiera bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne. Preparaty erdosteiny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej są dostępne OTC lub mogą być wydawane na receptę, natomiast w postaci kapsułek są wydawane wyłącznie na receptę.

### **Zastosowanie leków mukoaktywnych w wybranych schorzeniach układu oddechowego**

Leki łagodzące objawy infekcji dróg oddechowych dostępne OTC należą do najczęściej samodzielnie stosowanych przez pacjentów środków leczniczych, mimo że skuteczność wielu z nich nie została potwierdzona w wiarygodnych badaniach (większość z nich obejmowała nieliczne grupy pacjentów, często bez randomizacji i grupy kontrolnej – placebo, a ocena wyników opierała się na subiektywnych odczuciach osób badanych) [2, 7]. Większość wykorzystywanych w praktyce wskazań do stosowania tych leków, w tym leków mukoaktywnych, wynika ze znajomości patofizjologii zakażeń układu oddechowego i opiera się na doświadczeniu klinicznym lekarzy, jednakże pojawia się coraz więcej rzetelnych badań dotyczących tych substancji. Krótki przegląd z 2019 r. oparty na dowodach danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwie tych substancji (ambroksol, bromheksyna, karbocysteina, erdosteina, N-ACC) w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wykazał, że dostępne wyniki badań z randomizacją, kontrolowanych i obserwacyjnych, a także rzeczywiste doświadczenia sugerują, że produkty te są przydatne w leczeniu zapalenia błony śluzowej nosa i zatok oraz zapalenia oskrzeli [8].

### **Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok**

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (OZNZ) początkowo przebiega z obrzękiem błony śluzowej

oraz obfitą wydzieliną surowiczą, a po kilku dniach, w fazie powirusowego OZNZ, charakteryzuje się gęstą wydzieliną śluzową lub śluzowo-ropną [2]. Podstawą postępowania jest wówczas toaleta nosa oraz jego pielęgnacja, odpowiednie nawodnienie dróg oddechowych i nawilgocenie powietrza. Stosowanie leków mukolitycznych w ostrym zapaleniu zatok nie zostało sprawdzone w wiarygodnych badaniach [9] (dostępne pojedyncze badanie włoskie – skuteczność bromheksyny większa niż placebo [10]), jednak w codziennej praktyce ambulatoryjnej są one powszechnie używane. Jeszcze częściej stosowane są leki sekretolityczne pochodzenia roślinnego, co znajduje odzwierciedlenie w polskich „Rekomendacjach postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego” w postaci zalecenia o sile i jakości BII [siła zaleceń B – umiarkowanie silne dowody; jakość dowodów II – dowody pochodzące z więcej niż jednego właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji lub dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka) lub dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami]: w fazie powirusowego OZNZ można stosować sekretolityczne leki ziołowe [2]. Dotychczas przeprowadzono tylko kilka badań z randomizacją mających na celu ocenę skuteczności związków ziołowych w leczeniu OZNZ, które nie są reprezentatywne dla pełnego spektrum tych środków, dlatego nie ma jednoznacznego stanowiska co do zaleceń [10]. Autorzy „Rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego”, powołując się na dokument EPOS 2012, donoszą o możliwych pozytywnych efektach zastosowania ekstraktu z pelargonii oraz Myrtołu (mieszanina destylatów olejków eterycznych) [2, 10, 11]. Ostatnio dość popularna stała się mieszanina ziół: korzenia goryczki (*radix gentianae*), kwiatu pierwiosnka z kielichem (*Primulae flos cum calycibus*), ziela szczawiu (*Rumicis herba*), kwiatu bzu czarnego (*Sambucci flos*) oraz ziela werbeny (*Verbenae herba*) (preparat Sinupret®), która została poddana badaniom, w tym badaniu klinicznemu [2, 12]. Mieszanina ta farmakologicznie stanowi kombinację bioflawonoidów, które silnie stymulują białko transportowe CFTR odpowiedzialne za transport jonów chloru i wtórnie wody, co w efekcie powoduje uwodnienie śluzu (zapobiega to nadmiernemu zgęstnieniu i zastojowi w jamach nosa i zatokach obocznych). Dodatkowo na modelu zwierzęcym wykazano działanie przeciwbakteryjne (przeciw pneumokokowe) oraz niezależne działanie przeciwzapalne i wzmacniające

efekty antybiotykoterapii i steroidoterapii. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano, że dodanie do antybiotyku i steroidów tej mieszaniny ziół przyspiesza znamienne poprawę kliniczną oraz radiologiczną [2].

### Przewlekłe zapalenie zatok i błony śluzowej nosa

Zgodnie z dokumentem EPOS 2012, na podstawie aktualnych danych (brak badań z randomizacją) leki mukolityczne, wykrztuśne, leki ziołowe i środki homeopatyczne nie są zalecane w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok u dorosłych i u dzieci [10].

### Ostre zapalenie ucha środkowego

Podstawą leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego jest stosowanie leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, a w razie wskazań – antybiotyków. Nie ma natomiast wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w tym wskazaniu miejscowo stosowanych leków przeciwbólowych, a także leków obkurczających naczynia, leków przeciwhistaminowych, jak również steroidów [2]. Leki mukoaktywne w ostrym zapaleniu ucha środkowego nie znajdują w ogóle zastosowania.

### Wysiękowe zapalenie ucha środkowego

W przebiegu tej choroby w uchu środkowym gromadzi się płyn, śluzowy lub surowiczy, co prowadzi do upośledzenia przewodzeniowego słuchu [13, 14]. Wysiękowe zapalenie ucha środkowego (w nomenklaturze anglosaskiej *glue ear*) dotyczy przede wszystkim dzieci do 10. roku życia [14]. U podstaw schorzenia leży dysfunkcja trąbki słuchowej, a czynnikami predysponującymi są: niedrożność trąbki słuchowej – zmiany w części nosowej gardła (przerost migdałka gardłowego, zrosty lub zmiany pozapalne, proces nowotworowy), niewłaściwie leczone lub nieleczone zapalenie ucha środkowego (zbyt niskie dawki lub zbyt krótki czas leczenia), alergiczny nieżyt nosa [13, 14]. Podawanie leków przeciwhistaminowych i mukolitycznych nie we wszystkich przypadkach jest konieczne, ale może pomóc w leczeniu [13], jednak podręczniki akademickie nie precyzują wyboru ani dawkowania środków mukolitycznych [13–15]. Autorzy przeglądu dotychczasowych badań donoszą o braku możliwości stwierdzenia, czy leki mukolityczne są skuteczniejsze od placebo lub od braku interwencji w wysiękowym zapaleniu ucha środkowego u dzieci

[16] (dla przykładu: leczenie acetylocysteiną i/lub azytromycyną przyniosło kliniczną poprawę, widoczną w wynikach tympanometrii, jednak bez istotności statystycznej różnic między interwencjami [17]). W przypadku braku poprawy stosuje się drenaż ucha środkowego [13, 14].

### Ostre zapalenie oskrzeli

Głównym objawem ostrego zapalenia oskrzeli jest kaszel – początkowo suchy, pochodzenia oskrzelowego, wynikający z podrażnienia receptorów, jednak stopniowo, w wyniku stymulowania nadprodukcji mucyn, staje się on kaszlem produktywnym z odkrztuszaniem wydzieliny. Należy pamiętać, że pojawienie się ropnej płwociny nie jest równoznaczne z nadkażeniem bakteryjnym, jak również nie wskazuje na zapalenie płuc (głównym czynnikiem etiologicznym ostrego zapalenia oskrzeli są wirusy) [2]. Nieprawidłowościom w badaniu fizykalnym osłuchowo mogą towarzyszyć furczenia, świsty lub rżenia grubobańkowe [2]. W fazie kaszlu produktywnego pomocnicze znaczenie może mieć podanie leków mukolitycznych, spośród których w ostrych zakażeniach najlepiej udokumentowana jest skuteczność erdosteiny – w infekcjach dolnych dróg oddechowych prowadziła do szybszego ustępowania objawów, a w populacji dzieci obserwowano niższe wartości wskaźników stanu zapalnego po zakończeniu leczenia [2]. Erdosteina oraz hipertoniczny roztwór soli uzyskały rekomendację A w zaleceniach American College of Chest Physicians do krótkotrwałego stosowania u chorych z zapaleniem oskrzeli w celu ułatwienia ich oczyszczenia [2, 18]. Hipertoniczny roztwór soli (3% NaCl) może ułatwiać oczyszczanie dróg oddechowych, prawdopodobnie poprzez nawadnianie wydzieliny i zmniejszanie obrzęku błony śluzowej. W zaktualizowanej analizie Cochrane z 2017 r. (łącznie 28 badań, 4195 dzieci) dotyczącej ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci do 2. roku życia wykazano, że nebulizowana hipertoniczna sól fizjologiczna może nieznacznie skrócić czas hospitalizacji dzieci z ostrym zapaleniem oskrzelików i poprawić ich stan kliniczny, a także zmniejszyć ryzyko hospitalizacji wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie i zgłaszających się na oddziały ratunkowe [19]. Z kolei inna analiza Cochrane, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania acetylocysteinę i karbocysteinę jako leczenia objawowego ostrych schorzeń górnych i dolnych dróg oddechowych u dzieci i młodzieży bez przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej, wskazuje, że acetylo-

cysteina i karbocysteina mogą mieć ograniczoną skuteczność, ale wydają się bezpieczne u dzieci powyżej 2 lat [20].

### Przewlekłe zapalenie oskrzeli i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań, nie zaleca się rutynowego stosowania leków mukooktywnych u chorych z zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), natomiast uznaje się za uzasadnione ich stosowanie w stabilnej fazie POChP i przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) jako profilaktyki zaostrzeń [2]. W metaanalizie z 2018 r. obejmującej 10 badań oraz 1278 pacjentów wykazano wpływ erdosteiny na ograniczenie występowania zaostrzeń POChP [21] (m.in. badanie RESTORE: erdosteina zmniejsza zarówno częstość, jak i czas trwania zaostrzeń POChP [22]). Również stosowanie N-ACC lub karbocysteinę u chorych na POChP może zmniejszać częstość zaostrzeń [21], szczególnie u pacjentów nieprzyjmujących steroidów wziewnie [23], jednak brakuje wystarczających danych, by zalecać rutynowe stosowanie tych leków [24]. Najnowsza, zaktualizowana metaanaliza Cochrane z 2019 r. (łącznie 38 badań, 10 377 uczestników) dotycząca roli mukolityków (N-ACC, karbocysteinę, erdosteiny lub ambroksolu, podawanych co najmniej raz dziennie) w zmniejszeniu częstości występowania zaostrzeń PZO oraz POChP wykazała niewielkie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia ostrego zaostrzenia (nowsze badania wykazują mniej korzyści z leczenia, niż zgłaszano to we wcześniejszych badaniach w tym przeglądzie) [25].

### Pozaszpitalne zapalenie płuc

W pozaszpitalnym zapaleniu płuc (PZP), jak we wszystkich zakażeniach dolnych dróg oddechowych, kaszel jest jedną z głównych dolegliwości i wykazuje fazowość wynikającą z patofizjologii procesu zapalnego – na skutek zapalnej nadprodukcji śluzu kaszel stopniowo staje się produktywny. Również w PZP nawilgocenie powietrza oraz nawodnienie pacjenta przyczynia się znacząco do ułatwienia procesu naturalnego odkrztuszania wydzieliny. Leczenie objawowe może być jedynym postępowaniem (łagodne PZP z podejrzeniem etiologii wirusowej), a w przypadkach, w których podejrzewa się etiologię bakteryjną – terapią uzupełniającą [2]. Autorzy metaanalizy Cochrane z 2014 r. mającej na celu ocenę skuteczności leków objawowych (przeciwkaszlowych, mukolitycznych) jako leczenia

dodatkowego przy antybiotykoterapii u dzieci i dorosłych z zapaleniem płuc (trzy badania u dorosłych i jedno u dzieci, 224 chorych) donoszą, że mukolityki mogą być korzystne, ale nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać je rutynowo jako leczenie wspomagające ostre zapalenie płuc [26].

## Mukowiscydoza

Skuteczność N-ACC i innych leków w mukowiscydozie jest podważana, za to zalecana jest dornaza  $\alpha$  – rekombinowana ludzka deoksyrybonukleaza (DNaza), co jest uzasadnione dużą zawartością DNA w wydzielinie oskrzelowej chorych [6]. Stosowana przewlekłe (raz dziennie 1 ampułka 2,5 mg w postaci inhalacji z nebulizatora) zmniejsza częstość występowania zaostrzeń i poprawia jakość życia [27].

### Piśmiennictwo

- Trzebski A. Fizjologia oddychania. W: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Traczyk W, Trzebski A (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017; 629-716.
- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016.
- Tarchalska-Kryńska B. Leki stosowane w otorynolaryngologii. W: Otorynolaryngologia kliniczna. Niemczyk K, Jurkiewicz D, Składzieni J i wsp. (red.). Medipage, Warszawa 2014; 241-254.
- Krenke R, Chorostowska-Wynimko J, Dąbrowska M i wsp. Postępowanie w kaszlu u osób dorosłych – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. Lekarz POZ 2018; 4: 425-452.
- Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev 2010; 19: 127-133.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK i wsp. (red.). Układ oddechowy. Leki o działaniu wykrztuśnym. W: Farmakologia i toksykologia. MedPharm Polska, Wrocław 2016; 578-579.
- Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Respir Res 2016; 3: e000137.
- Scaglione F, Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? Clin Med Insights Ear Nose Throat 2019; 12: 117955061882193.
- Świerczyńska-Krępa M, Świerczyński Z. Choroby układu oddechowego. Nieżyt nosa i zatok przynosowych. W: Interna Szczeklika 2017. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 668-871.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology 2012; 50 (suppl. 2): 1-298.
- Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrto<sup>®</sup> standardized a new alternative toward antibiotics? Pharmacogn Rev 2016; 10: 143.
- Pachecka M, Pachecka R, Pławińska A. Zastosowanie substancji pochodzenia naturalnego w leczeniu zapalenia zatok przynosowych w świetle europejskich wytycznych na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa – EPOS 2012. Pediatr i Med Rodz 2014; 10: 427-439.
- Durko T. Choroby ucha. W: Otorynolaryngologia. Latkowski BJ (red.). PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2017; 329-366.
- Niemczyk K. Wysiękowe zapalenie ucha środkowego. W: Otorynolaryngologia praktyczna. Janczewski G (red.). Via Medica, Gdańsk 2005; 119-121.
- Gryczyńska D. Przewlekłe zapalenie ucha środkowego z wysiękiem. W: Otorynolaryngologia dziecięca. Gryczyńska D (red.). Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007; 134-141.
- Williamson I. Otitis media with effusion in children. BMJ Clin Evid 2011; 2011.
- Babić I, Baudoin T, Trotić R, Bedeković V. Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274: 1351-1356.
- Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic pro-tussive therapy. Chest 2006; 129: 238S-249S.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12: CD006458.
- Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5: CD003124.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C i wsp. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2018; 48: 185-194.
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M i wsp. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. Eur Respir J 2017; 50: 1700711.
- Singh D, Agusti A, Anzueto A i wsp. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J 2019; 53: 1900164.
- Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Choroby układu oddechowego. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. W: Interna Szczeklika 2017. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 681-694.
- Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2019; 5: CD001287.
- Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD006088.
- Mazurek H. Choroby układu oddechowego. Mukowiscydoza. W: Interna Szczeklika 2017. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 712-718.

### Adres do korespondencji:

lek. Michał Jędrzejek  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
e-mail: michaljedrzejek@gmail.com