

Хронический кашель: как помочь пациенту?

Л.В. Юдина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кашель является одним из самых важных симптомов и характерен для многих легочных заболеваний. Он часто снижает качество жизни пациента. В статье приведены положительные результаты исследования влияния на мукоцилиарный клиренс, эффективности и безопасности использования препарата ГелоМиртол® форте для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Отличная переносимость препарата позволяет помочь пациентам не только с острым, но и с хроническим кашлем.

Ключевые слова: острый бронхит, хронический бронхит, ГелоМиртол® форте, лечение.

Кашель – это симптом, с которым наиболее часто пациенты обращаются к семейному врачу. Кашель, продолжающийся менее 3 нед, считается острым, 3–8 нед – подострым, более 8 нед – хроническим. Успех медикаментозной терапии кашля напрямую связан с точностью выявления его причин. Кашель – это защитный механизм, призванный удалить из дыхательных путей инородное тело или мокроту. Однако нередко стандартный курс лечения не дает эффекта, стойкий кашель изнуряет пациента и ставит в тупик терапевта: смена тех или иных муколитиков, антибиотиков и других медикаментов не приводит к купированию кашля.

Часто причиной кашля являются острый бронхит (ОБ) или хронический бронхит (ХБ). При сохранении воспалительной реакции в бронхиальном дереве количество бронхиального секрета (мокроты) увеличивается, изменяются ее вязкость, эластичность и текучесть, перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечивать адекватный дренаж бронхиального дерева [2], то есть нарушается мукоцилиарный транспорт (клиренс). Возбудители, проникая через слизистую оболочку дыхательных путей, фиксируются и размножаются на ней, вызывая инфекционный процесс.

Дыхательные пути частично или полностью обтурируются, после чего слизистая оболочка становится идеальной почвой для размножения вирусов и бактерий. В результате появляются симптомы, обуславливающие наличие воспалительного процесса слизистой оболочки носа (ринит), околоносовых пазух (синусит) и/или бронхов (бронхит). Неприятные симптомы данных простудных заболеваний хорошо известны: насморк, заложенность носа, кашель с мокротой, боль в грудной клетке или в области вокруг носа, особенно при наклоне головы вперед и надавливании, а также недомогание, слабость, повышенная температура тела. При недостаточном или запоздалом лечении эти заболевания могут перейти в хронические. Для облегчения состояния больного и предупреждения тяжелых осложнений применяют терапию, направленную на улучшение эвакуации секрета из дыхательных путей. В таких случаях в составе комплексной терапии назначают лекарственные препараты, так называемые муколитики, улучшающие реологические свойства мокроты и обеспечивающие ее выделение. Основной целью муколитической терапии является обеспечение дренажной функции бронхов за счет разжижения и облегчения выделения мокроты и улучшение вентиляции легких. На ранней стадии воспаления слизистых оболочек дыхательных путей, например, при ОБ, в ответ на

действие раздражителей появляется кашель, который вначале может быть сухим (непродуктивным). Такой кашель беспокоит больного и значительно ухудшает качество его жизни. В таких случаях назначаются противокашлевые препараты, которые делятся на средства центрального и периферического действия.

Помимо воспалительных заболеваний дыхательных путей, кашель может возникать за счет сдавления дыхательных путей опухолью, инородным телом, туберкулезной деформацией бронха и т.д. Хронический кашель иногда бывает обусловлен раздражением веточек блуждающего нерва, расположенного за пределами дыхательных путей (кожи наружного слухового прохода, пищевода, диафрагмы, при увеличении левого предсердия и др.) Такой кашель, как правило, не приносит пользы, более того, травмирует гортань. Различные патологические состояния, в том числе требующие хирургического лечения, возникают в гортани вследствие длительного тяжелого кашля (ангиоматозные полипы, воздушные кисты гортани, неспецифические гранулемы и т. д.). Среди причин кашля надо помнить о таких заболеваниях сердечно-сосудистой системы, как левожелудочковая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии; пищеварительного тракта – гастро-эзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ), скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, демпинг-синдром. Некоторые метаболические нарушения могут сопровождаться кашлем (сахарный диабет, подагра). Кашель является побочным эффектом приема некоторых медикаментов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, гипотензивные средства, психотропные, антигистаминные препараты), может быть психогенным. Однако по данным L. Favre и соавторов, у 90% больных с хроническим кашлем причинами являются стекание слизи по задней стенке глотки, ГЭРБ или бронхиальная астма (БА). У 25% больных фиксируют одновременно две или три причины для кашля [1].

Синусит, аденоидит, аллергический ринит могут сопровождаться навязчивым непродуктивным кашлем, который возникает при раздражении рефлексогенных зон глотки и гортаноглотки стекающими по задней стенке слизи или гноем. Это так называемый кашлевой синдром болезней верхних дыхательных путей (ВДП), до 2006 года известный как синдром постназального затекания или *drip syndrome*. Термином «кашлевой синдром болезней верхних дыхательных путей» обозначают клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом ВДП (носоглотки, полости носа, околоносовых пазух), при которых отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево, где происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля. Проявлениями данного синдрома являются:

- ощущение скопления слизи в задних отделах полости носа;
- стекание слизи по задней стенке глотки (симптомы усиливаются по утрам: больные просыпаются с дискомфортом в глотке, однако при осмотре глотки отсутствуют признаки воспаления);
- покашливание, особенно ночью и утром, однако при аускультации легких патологических изменений не выявляют;

• частое отхождение слизистых сгустков, которые иногда бывают оранжево-коричневого цвета. При осмотре глотки можно увидеть слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки за мягким небом.

Изолированно или в сочетании с другими заболеваниями этот кашлевой синдром болезней ВДП является одной из частых причин острого или хронического кашля, причем связанный с ним кашель чаще реализуется ночью: днем человек рефлекторно сглатывает стекающую в глотку слизь, что тоже раздражает пациента. При заболеваниях ВДП кашель обычно упорный, сухой: 2–3 кашлевых толчка с паузами. Этот кашель легко отличить от кашля, сопровождающего течение трахеобронхита. Кашлевой синдром болезней ВДП, как правило, усиливается ночью, в положении лежа на спине. Ощущения характеризуются большими как сухость, першение и ощущение комка в горле, что вызывает желание откашляться или прочистить горло. При локализации воспалительного процесса в задних группах околоносовых пазух и носоглотке кашель и стекание слизи по задней стенке глотки могут быть единственными проявлениями заболевания. Кашель при этом состоянии формально является сухим, так как в трахее и бронхах нет скопления мокроты, но пациентом воспринимается как продуктивный. Иногда при этом синдроме могут отмечаться явления фарингита, которые связаны со стеканием патологического секрета из полости носа или околоносовых пазух по задней стенке глотки. Также фарингит может быть вызван дыханием через рот и злоупотреблением сосудосуживающими каплями (деконгестантами), которые стекают из полости носа в глотку и оказывают анемизирующее действие на слизистую оболочку глотки. Некоторые пациенты (преимущественно дети) отмечают утром откашливание (!) большого количества слизи, вероятно за счет ее скопления в грушевидных синусах. В этом случае кашель иногда доводит пациента до рвоты.

Одной из ключевых проблем как острых, так и хронических синуситов является патологически измененный секрет. В то же время механизмы формирования секрета нередко недооцениваются врачом, а упрощение представления об этом процессе нередко приводит к игнорированию мукоактивной терапии. Секрет дыхательных путей составляет неотъемлемую часть так называемой мукоцилиарной системы, являющейся первой линией защиты человека от раздражающих факторов окружающей среды благодаря содержанию различных факторов защиты (секреторный IgA, IgM, сывороточные иммуноглобулины, трансферрин, лизоцим, сурфактант и др.), что определяет биоценоз дыхательных путей и околоносовых пазух. На слизистой оболочке дыхательных путей оседает более 60% вдыхаемых микроорганизмов. Оптимальное соотношение характера слизи и функциональной способности мерцательного эпителия предотвращает колонизацию постоянно попадающей микрофлоры. В результате воздействия инфекционного агента (вначале вирусного, а затем бактериального) и развития воспалительного процесса изменяются свойства секрета, нарушается мукоцилиарный транспорт. Изучение патофизиологических механизмов развития воспалительного процесса в ВДП на новом витке научно-технических возможностей [3, 5] позволяет при выборе лекарственных препаратов учесть их воздействие на все его звенья и тем самым оптимизировать процесс выздоровления больного. Функциональная синхронизация секреторной и мерцательной активности эпителия обеспечивает надлежащее обновление дыхательных путей каждые 2–3 ч [4, 5]. Вентиляция и дренаж отечного эпителия являются необходимыми условиями нормализации очистки реснитчатого эпителия. Нарушение равнове-

сия между продукцией секрета бокаловидными клетками, слизистыми железами и транспортом секрета мерцательными клетками приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса. Вследствие этого в слизистой оболочке происходит повреждение реснитчатого эпителия. Слизистая оболочка утолщается и набухает, что в свою очередь усиливает сужение путей оттока и вновь запускается порочный круг. При нарушении мукоцилиарного клиренса повышается восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям и происходит повышенная микробная колонизация дыхательных путей. Следовательно, нормализация функции мукоцилиарного клиренса является одним из обязательных условий лечения как ОБ, так и риносинуситов [3, 5].

Одним из важнейших аспектов патогенетической терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей является назначение средств, влияющих на продукцию и свойства мокроты, – мукорегуляторов. Среди мукорегуляторов выделяют три основные группы в зависимости от преобладающего механизма действия – экспекторанты, муколитики и мукокинетики.

В 2007 г. Европейской академией алергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейским ринологическим обществом (ERS) принят основной документ, определяющий стандарты лечения риносинуситов и носовых полипов – EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis*). При составлении EPOS в качестве основополагающего подхода выбран строгий доказательный метод. Недостаточное количество доказательной базы на тот период не позволяло рекомендовать муколитики и фитопрепараты для лечения синуситов. С накоплением клинического опыта в 2012 г. в число рекомендованных EPOS лекарственных средств вошла новая группа препаратов – фитопрепараты. Преимуществами растительных средств являются:

- уменьшение кашлевых проявлений;
- противовоспалительное и противомикробное действие;
- улучшение отхождения мокроты.

Преимуществами в использовании фитопрепаратов перед синтетическими средствами является то, что они почти не имеют противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости.

Среди большого многообразия фитопрепаратов лишь ГелоМиртол («Pohl Boskamp GmbH & Co», Германия) был включен в известный международный каталог лекарственных препаратов Cochrane Collaboration как натуральный муколитик [6, 7]. Фармакологической основой этого препарата является стандартизированный миртол (эфирное масло эвкалипта). Для стандартизации взяты основные монотерпены 1,8-цинеол, δ-лимонен и α-пинен, которые используются в качестве маркеров и не отвечают за весь спектр фармакологических эффектов лекарства. Данный препарат по данным более чем 10-летних исследований в клиниках Германии, проведенных в соответствии с правилами ICH/GCP, обладает секретолитическим, секретомоторным, антиоксидантным, бактериостатическим и противовоспалительным действием [8–10]. Особое значение имеют антиоксидантные свойства, так как с их помощью можно объяснить эффективность препарата при хронических формах течения заболевания. Добавление слова «стандартизированный» означает, что основной действующий компонент растительного происхождения – миртол, содержащийся в препарате, всегда одинаков по качеству и составу. В отличие от большинства фитопрепаратов ГелоМиртол® форте – полноценное лекарственное средство, прошедшее все фазы клинических испытаний, доказавшее свою эффективность и безопасность, широко применяющееся во многих странах Западной и Центральной Европы более 40 лет.

Механизм действия ГелоМиртол – ингаляция изнутри



Рис. 1. Необычное действие ГелоМиртола



Рис. 2. Муколитический эффект миртола стандартизированного



Рис. 3. Частота ударов цилий под влиянием миртола по сравнению с плацебо

ГелоМиртол® форте действует просто и необычно. При приеме внутрь желатиновая капсула, минуя желудок, растворяется в тонком кишечнике. Эфирные масла быстро всасываются в кровь и примерно через 2 ч начинают выделяться через дыхательную систему. При этом эфирное масло проникает даже в мелкие ветви бронхиального дерева и действует как «ингаляция изнутри» – постоянно в течение нескольких часов (рис. 1).

Потенциальную пользу миртола стандартизированного при воспалительных заболеваниях дыхательных путей определяет его эффективность и безопасность, подтвержденные в многочисленных исследованиях, проведенных в Германии. В настоящее время научные данные по мирто-

Уменьшение выраженности ключевых симптомов



Рис. 4. Регресс симптоматики у пациентов с острым синуситом



Рис. 5. Относительное снижение средней частоты приступов кашля в группах миртола стандартизированного и плацебо (по сравнению с базовым значением в 1-й день)

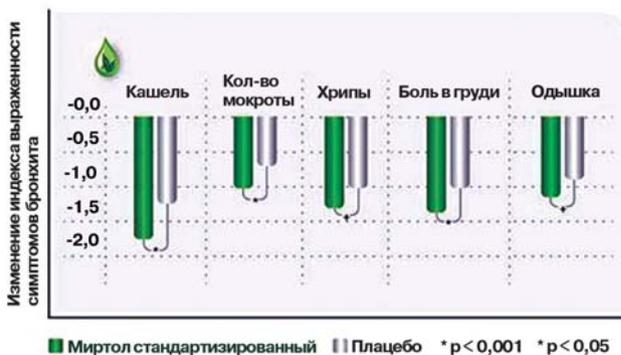


Рис. 6. Изменение индекса выраженности симптомов бронхита

лу стандартизированному содержат около 100 доклинических и 27 клинических исследований. Отхаркивающее действие ГелоМиртола в целом направлено на улучшение выведения патологического секрета из дыхательных путей. Достигается это за счет следующих действий: секретолитического, муколитического, секретомоторного, антибактериального.

1. **Секретолитическое действие** миртола стандартизированного заключается в непосредственном влиянии на секреторные клетки и изменении характера их секрета. Под влиянием действующего вещества продуцируется более жидкий секрет, тем самым облегчая выведение мокроты. Влияя на характер секрета, миртол стандартизированный практиче-

ки не увеличивает его объем, что позволяет не опасаться образования в бронхиальном дереве большого количества мокроты и развития синдрома «заболачивания легких».

Доказательная база: по результатам исследования (метод фенолового красного) при методически одинаковых экспериментальных условиях был определен секретолитический эффект миртола стандартизированного по сравнению с чистым эвкалиптовым маслом. Прирост секретолита для миртола стандартизированного составил 32% по сравнению с контролем, а для чистого эвкалиптового масла – 21% по сравнению с контролем [11, 12].

2. *Муколитический эффект* миртола стандартизированного обусловлен разрывом дисульфидных связей кислых мукополисахаридов под воздействием эфирных масел, имеющих щелочную рН. В этом случае объем мокроты также практически не увеличивается. Доказательством тому является изучение реологических свойств (вязкоэластичность) мокроты с помощью магнитного микрометра у пациентов с БА, ХБ и муковисцидозом. Улучшение реологических свойств мокроты при использовании миртола стандартизированного по сравнению с контролем составили для пациентов с БА, ХБ и муковисцидозом 13,8%, 10,6% и 16% соответственно (рис. 2). Результаты аналогичного исследования для N-ацетилцистеина были сопоставимы с группой миртола стандартизированного [13, 14].

3. *Секретомоторное действие* миртола стандартизированного направлено на стимуляцию и усиление физиологической активности мерцательного эпителия, а также улучшение показателей мукоцилиарного клиренса (МЦК) и дренажной функции бронхов.

Доказательная база [15, 16]: при оценке частоты ударов цилий с помощью фазово-контрастной микроскопии под влиянием миртола стандартизированного отмечали увеличение частоты ударов цилий в 2 раза по сравнению с плацебо (0,4 Гц против 0,2 Гц) (рис. 3).

При методически одинаковых экспериментальных условиях доказан секретолитический эффект миртола стандартизированного по сравнению с чистым эвкалиптовым маслом. При этом показано, что для миртола стандартизированного характерен значительный прирост секретолита (32% по сравнению с контролем; $p < 0,05$), который оказывается значительно более выраженным по сравнению с препаратом чистого эвкалиптового масла (на 21% больше по сравнению с контролем).

4. *Антибактериальное действие*. Нарушения мукоцилиарного клиренса, особенно персистирующий мукостаз, повышают риск бактериального воспаления дыхательных путей. Чаще всего при инфекциях верхних (острых синуситах) и нижних дыхательных путей (бронхит, негоспитальная пневмония) присутствуют *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Миртол стандартизированный в диапазоне концентраций 5–0,039% был изучен на этом спектре микроорганизмов. В таких условиях миртол стандартизированный дозозависимо замедлял рост всех микроорганизмов, кроме *P. aeruginosa*. Рабочая группа доктора Е. Шталь-Бискупа из Гамбурга выявила бактериостатические свойства миртола стандартизированного в ходе исследования *in vitro*.

Благодаря своему широкому фармакодинамическому профилю ГелоМиртол® форте дает возможность лечить заболевания верхних и нижних дыхательных путей одним препаратом, а также помогает предотвратить распространение инфекции из верхнего отдела дыхательных путей в нижний и наоборот.

Для изучения эффективности препарата ГелоМиртол компания Польш-Боскамп провела рандомизированное двойное слепое активно контролируемое и плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. Были обследованы па-

циенты (n=331) с острым синуситом, которым был назначен ГелоМиртол® форте по 300 мг 4 раза в день в течение 6±2 дня. Оценивались ключевые симптомы: головная боль, лицевая боль при наклоне, боль при надавливании в области проекции передних стенок верхнечелюстных пазух. В результате исследования был выявлен клинически значимый эффект миртола стандартизированного в виде более быстрого и выраженного регресса симптоматики [17, 18]. Это различие минимизируется при длительном лечении вследствие естественного хода болезни (рис. 4).

Положительные результаты были получены и при лечении пациентов с ОБ [19]. С этой целью было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с участием 413 пациентов с ОБ.

ГелоМиртол® форте был назначен в дозе 300 мг 4 раза в день в день на протяжении 2 нед. Полученные результаты свидетельствовали, что среднее число дневных приступов кашля было на 62,1% меньше в группе пациентов, принимающих миртол стандартизированный, по сравнению с группой плацебо и на 49,8% меньше на 9-й день терапии. Наблюдалось более быстрое сокращение приступов кашля на 50%: в группе миртола стандартизированного – на 6–7-й день заболевания, в группе плацебо – на 9–10-й день заболевания.

Индекс выраженности симптомов бронхита в начале исследования был одинаковым в группе миртола стандартизированного и группе плацебо. В ходе исследования индекс выраженности симптомов в группе ГелоМиртола® форте снижался быстрее, показывая более низкие по сравнению с плацебо значения для каждого из симптомов во всех контрольных точках (7, 10, 14 дней терапии).

Переносимость фитотерапии ГелоМиртолом® форте в ходе исследования была хорошей, частота возникновения побочных эффектов идентична в обеих группах [20].

Приведенные результаты демонстрируют целесообразность назначения препарата ГелоМиртол® форте в комплексной терапии инфекционных заболеваний нижних и верхних дыхательных путей.

Таким образом, при хроническом кашле следует тщательно исследовать пациентов. Одной из причин длительно кашля может быть кашлевой синдром болезней ВДН (ранее известный как синдром постназального затекания или *drip syndrome*), требующий соответствующей терапии. Сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей чревато нарушением мукоцилиарного клиренса, что в свою очередь способствует контаминации микробной флоры и хронизацией процесса.

Для устранения мукоцилиарных расстройств необходима секретолитическая, секретомоторная, антиоксидантная, противовоспалительная и антимикробная терапия. Эти задачи можно решить, назначая препарат ГелоМиртол® форте, который представляет собой стандартизированный продукт растительного происхождения, основным действующим веществом которого является комплекс натуральных эфирных масел. Препарат также обладает антиоксидантным эффектом, что позволяет ускорить выздоровление пациентов.

ВЫВОДЫ

Миртол стандартизированный является натуральным растительным мукоактивным средством с доказанной клинической эффективностью для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Клинический опыт применения миртола стандартизированного составляет более 50 лет. Отличная переносимость препарата позволяет помочь пациентам не только с острым, но и с хроническим кашлем.

Хронічний кашель: як допомогти пацієнтові?

Л.В. Юдіна

Кашель є одним з найважливіших симптомів і характерний для багатьох легеневих захворювань. Він часто знижує якість життя пацієнта. У статті наведені позитивні результати дослідження впливу на мукоциліарний кліренс, ефективності та безпеки використання препарату ГелоМіртол® форте для профілактики і лікування гострих і хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Добра переносимість препарату дозволяє допомогти пацієнтам не тільки з гострим, але й з хронічним кашлем.

Ключові слова: гострий бронхіт, хронічний бронхіт, ГелоМіртол® форте, лікування.

Chronic cough: how to help the patient?

L. V. Yudina

Cough is one of the most important symptoms and it is a characteristic for many lung diseases. It often reduces the patient's quality of life. The article presents positive results of studies of the effect on mucociliary clearance, efficacy and safety of using the drug GeloMyrtol® Forte for the prevention and treatment of acute and chronic diseases of the upper and lower respiratory tract. Good tolerability allows you to help patients not only with acute but also with a chronic cough.

Key words: acute bronchitis, chronic bronchitis, GeloMyrtol® Forte treatment.

Сведения об авторе

Юдіна Людмила Владимировна – Кафедра фтизиатрії та пульмонології Національної медичинської академії последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03680, г. Киев, ул. Амосова, 10. E-mail: lv.yudina@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favre L., Dreher T. Leuenberder Chronic cough: practical aspects P // Rev. Med. Suisse. 2006, Nov 15; 2 (87): 2605–2609.
2. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей // Consilium medicum. Педиатрия. – 2002. – Т. 5, № 10.
3. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Метод. рекомендации. – М., 2003. – 33 с.
4. Рязанцев С.В. Роль муколитических, секретолитических и секретомоторных препаратов в лечении острых и хронических синуситов у детей // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. – № 1 (29). – С. 129–132.
5. Рязанцев С.В. Секретолитическая и секретомоторная терапия острых и хронических синуситов // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1998. – № 4 (16). – С. 90–92.
6. Behrbohm H., Kaschke O. The influence of the plant-derived secretolytic GeloMyrtol forte on mucociliary clearance in the maxillary sinus Laryngo-Rhino-Otologie 74 (1995). – P. 733–737.
7. Ferderspiel P. et al. Efficacy of Myrtol Standardized in the therapy of acute sinusitis Laryngo-Rhino-Otologie, 76 (1997). – P. 23–27.
8. Matthys H. et al. Efficacy and tolerability of Myrtol Standardized in acute bronchitis – A multi centre, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. Cefuroxime and Ambroxol Drug Research 50 (II), 8 (200). – P. 700–711.
9. Stussak G. et al. Treatment of chronic sinusitis Experiences with essential oils ZfA 63, N29 (1987). – P. 869–871.
10. Champeroux P&Maurin A, Centre de Recherches Biologiques (France), Myrtol standardisiert Dokumentation 1996.
11. Beucher N, Bien E, Elstner EF, Kietzmann M, and Amon UE, Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie 1997, Seiten 9–10.
12. App EM, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 27–53.
13. Tomkiewicz RP, App EM et al., Pulm. Pharmacol. (1995) 8: 259–265.
14. Lenders H et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151
15. Lenders H, Pharmakodynamische Nachweismethoden zur Wirkung von dtherischen Цlen am oberen Respirationstrakt, in Mees K, Die unspezifische Rhino-Sinusitis, Springer Verlag, 1. Auflage 1996, Seiten 40–51.
16. Federspiel et al.: Efficacy of Myrtol standardized in the Therapy of Acute Sinusitis – Results of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicentric Study. Laryngo-Rhino-Otol. (1997) 76: 23–27.
17. Gillissen et al.: A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. Drug Res. (2013) 63, 19–27.
18. Gillissen et al.: A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. Drug Res. (2013) 63, 19–27.

Статья поступила в редакцию 30.09.2016