

# КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

## К ТЕРАПИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Представлен обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной применению фитопрепарата Миртол, который представляет собой оригинальный растительный комплекс, стандартизированный по содержанию трех компонентов: d-лимонена, 1,8-цинеола, α-пинена. Клиническая эффективность Миртола стандартизированного была доказана в лечении остро и хронического риносинусита, остро и хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Исследования показали, что препарат обладает широким фармакодинамическим профилем действия (муколитический, секретолитический, секретомоторный, антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты) при высоком уровне безопасности.

**Ключевые слова:** Миртол стандартизированный, ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте, фитопрепарат, синусит, риносинусит, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.

A.A. VISEL, MD, Prof., I.Y. VISEL, PhD in medicine, E.D. GIZATULLINA, PhD in medicine

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

COMPLEX APPROACH TO THERAPY OF ACUTE AND CHRONIC DISEASES OF RESPIRATORY ORGANS

A review of the foreign and Russian literature devoted to application of the herbal medicine Myrtol standardized, an original vegetative complex standardized by the content of three components: d-limonen, 1,8-cyneol, α-pinene. The clinical effectiveness of the standardized Myrtol was proved in the therapy of acute and chronic rhinosinusitis, acute and chronic bronchitis and chronic obstructive lung disease (COPD). The studies showed that the drug has a wide pharmacodynamic profile of action (mycolytic, secretolytic, secretomotor, antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial effects) with high safety profile.

**Keywords:** Myrtol standardized, GeloMyrtol®, GeloMyrtol® Forte, herbal medicine, sinusitis, rhinosinusitis, bronchitis, chronic obstructive lung disease.

Болезни органов дыхания являются распространенной группой заболеваний, сопровождающихся высокой частотой временной утраты трудоспособности, а при их хронических формах – инвалидности и смертности. Заболевания верхних и нижних дыхательных путей тесно связаны, поскольку являются отражением патологии разных участков одной системы. В связи с многообразием патогенетических механизмов для эффективного лечения пациентов с заболеваниями респираторного тракта оптимально использовать лекарственные препараты, одновременно действующие на различные звенья патогенеза заболевания, позволяющие восстановить мукоцилиарный клиренс и освободить околоносовые пазухи и бронхиальное дерево от патологически измененного секрета. Это достигается в значительной степени благодаря применению мукоактивных средств, которые объединяются в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов.

Мукоактивные препараты применяются в терапии острых форм риносинуситов и бронхитов, подходят для длительного лечения хронических заболеваний и для профилактики обострений.

В национальных клинических рекомендациях по лечению хронической обструктивной болезни легких отмечено, что мукоактивные препараты уменьшают риск

обострений ХОБЛ и не вызывают значимых побочных эффектов (уровень доказательности В) [1]. Глобальная инициатива GOLD также рекомендует муколитики большим, не получающим ингаляционные глюкокортикостероиды [2].

Среди существующих мукоактивных препаратов особое место занимает фитопрепарат Миртол стандартизированный, полученный методом многоступенчатой дистилляции растительных субстанций. Точность дозирования действующего вещества в каждой капсуле гарантирована за счет стандартизации Миртола по содержанию трех монотерпенов: d-лимонена, 1,8-цинеола, α-пинена. Данные монотерпены в первую очередь являются биологическими маркерами и не охватывают всего спектра фармакологических действий. После приема внутрь капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, ее содержимое всасывается в тонкой кишке и частично выводится через дыхательные пути, где проявляет фармакологические свойства [3–8].

Препараты ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте, содержащие в качестве активного вещества Миртол стандартизированный, применяются в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей. Препарат ГелоМиртол® (120 мг) применяется у детей с 6 лет, ГелоМиртол® форте (300 мг) – у взрослых и детей с 10 лет.

## ФАРМАКОДИНАМИКА

Исследования показали, что Миртол стандартизированный обладает широким фармакодинамическим профилем действия (муколитический, секретолитический, секретомоторный, антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты) [9]. Основу составляют три терапевтических эффекта: мукосекретолитический, противовоспалительный и антибактериальный. Мукосекретолитический эффект проявляется в снижении вязкости патологически измененного секрета за счет разрыва дисульфидных связей, увеличении секретолита и частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия, что приводит к улучшению оттока секрета из околоносовых пазух и бронхов, и нормализации мукоцилиарного клиренса [10]. Противовоспалительное и антиоксидантное действие обусловлено нейтрализацией агрессивных ОН-радикалов, подавлением синтеза этилена и снижением уровня гистамина [5]. Кроме того, Миртол снижает концентрацию лейкотриенов и простагландина E2 [6]. Антибактериальный эффект – в бактериостатическом действии на наиболее частых возбудителей заболеваний дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [11].

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность и фармакокинетика Миртола стандартизированного были изучены в открытом рандомизированном перекрестном исследовании. Абсорбция α-цинеола при приеме капсул ГелоМиртол® составила 93,2% и 95,6% для ГелоМиртола® форте. Кишечнорастворимая капсула предупреждала быстрое всасывание и создание пиковой концентрации и обеспечивала «фазу плато» в течение нескольких часов после приема препарата [4].

## БЕЗОПАСНОСТЬ

Накопленный широкий клинический опыт применения препаратов Миртола стандартизированного как за рубежом, так и в России подтверждает его высокую безопасность. Препарат хорошо переносится пациентами, не вызывает многочисленных побочных эффектов, разрешен к применению у детей, у беременных во 2-м и 3-м триместре, у больных с сахарным диабетом и может применяться в комплексной терапии.

Нежелательные явления при приеме ГелоМиртола® и ГелоМиртола® форте развиваются нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, рвота); аллергические реакции (одышка, отек лица, кожная сыпь, зуд). Очень редко ( $< 1/10000$ ) возможно повышение подвижности камней в почках и желчном пузыре.

Ввиду отсутствия развития толерантности и многочисленных побочных эффектов, препараты Миртола стандартизированного можно использовать для длительного лечения или для профилактики обострений хронических форм заболевания [9].

## ОСТРЫЙ СИНУСИТ

Высокая эффективность Миртола стандартизированного (ГелоМиртол® форте) в терапии острого риносинусита была доказана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании. Анализ результатов лечения продемонстрировал достоверно менее выраженные клинические симптомы риносинусита в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо. Прием Миртола стандартизированного позволял избежать проведения антибиотикотерапии у 92,7% пациентов после  $6 \pm 2$  дней лечения, а в группе плацебо необходимость проведения дальнейшей антибиотикотерапии выявлена у 12,6% пациентов.

## ХРОНИЧЕСКИЙ СИНУСИТ

Оценка эффективности Миртола стандартизированного (ГелоМиртол® форте) в лечении хронического синусита проведена в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования. Клинический эффект был подтвержден контрольными компьютерными томограммами пазух: в группе пациентов, принимавших ГелоМиртол® форте в течение трех месяцев, отмечено значительное улучшение рентгенологической картины околоносовых пазух по сравнению с группой плацебо [12].

## ОСТРЫЙ БРОНХИТ

В рандомизированном двойном слепом активно- и плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании изучалось терапевтическое действие Миртола стандартизированного в сравнении с цефуроксимом, амброксолом и плацебо. В исследовании приняли участие 676 пациентов с клиникой острого бронхита.

Миртол способствует более быстрому и выраженному улучшению клинического состояния в сравнении с плацебо и имеет преимущества перед другими контрольными группами в отношении многих исследуемых параметров. Авторы высказали мнение, что препарат может быть альтернативой антибактериальной терапии у больных острым бронхитом [13].

**Исследования показали, что Миртол стандартизированный обладает широким фармакодинамическим профилем действия (муколитический, секретолитический, секретомоторный, антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты)**

Преимущества Миртола (ГелоМиртол® форте) в терапии острого бронхита в сравнении с плацебо были подтверждены в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании. Переносимость и безопасность была идентич-

на плацебо. Преимущества Миртола стандартизированного состояли в более раннем сокращении приступов кашля – на 6–7-й день лечения уже у 50% пациентов выявлена положительная динамика, снижении частоты дневных приступов кашля на 62,1% на 9-й день терапии, улучшении отхождения мокроты и уменьшении случаев ночных пробуждений вследствие кашля. Частота ответа на лечение (излечение/уменьшение симптомов) в любой момент оценки на фоне терапии ГелоМиртолом® форте была также значительно выше, чем в группе плацебо.

***Ввиду отсутствия развития толерантности и многочисленных побочных эффектов, препараты Миртола стандартизированного можно использовать для длительного лечения или для профилактики обострений хронических форм заболевания***

Через 14 дней терапии частота ответа на лечение в группе приема активного вещества составила более 90%. Показатели по шкале оценки тяжести бронхита (Bronchitis Severity Score – BSS) в начале исследования были идентичны в обеих группах. Во время исследования оценка по BSS в группе ГелоМиртола® быстро уменьшалась и при каждом плановом обследовании была статистически значимо ниже, чем оценка в группе плацебо. Это относится и к оценкам по субшкалам BSS (например, кашель, количество мокроты, хрипы, боль в груди, одышка) [14].

## ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Миртол стандартизированный также был изучен в режиме длительной терапии больных хроническим бронхитом в зимнее время года (1 капсула 300 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес.) у 246 взрослых. Анализ результатов лечения показал снижение частоты рецидивов на протяжении 6-месячного курса лечения. В группе, получавшей Миртол стандартизированный, достоверно ( $p < 0,01$ ) у большего количества пациентов не наблюдалось обострений (72%) по сравнению с группой, получавшей плацебо (53%). В группе Миртола не было пика сезонных обострений, тогда как в группе, получавшей плацебо, наблюдался пик частоты обострений в 3-м месяце лечения, которого не было в группе, получавшей активное лечение. Среди получавших Миртол было меньше больных, которым потребовалось назначение антибиотика. Было сделано заключение, что долгосрочная терапия на протяжении 6 месяцев хронического бронхита Миртолом стандартизированным снижает частоту и интенсивность рецидивов [15]. Данное клиническое исследование учитывалось в Кохрановском центральном регистре контролируемых исследований среди отобранных 34 из нескольких сотен работ и одно из немногих получило 4 из 5 возможных баллов при оценке качества [16].

Влияние Миртола стандартизированного (1 капсула 300 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес.) на частоту обострений у

взрослых пациентов с хроническим бронхитом с обструктивным компонентом ( $n = 260$ , из них с ХОБЛ  $n = 64$ ) было оценено в рамках ретроспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Анализ результатов лечения показал достоверно значимое снижение количества обострений в группе Миртола после завершения 6-месячного курса лечения (Миртол – 29%, плацебо – 55%,  $p = 0,031$ ); снижение частоты рецидивов на протяжении 6-месячного курса лечения (Миртол – 10, плацебо – 21,  $p = 0,012$ ); число пациентов с отсутствием симптомов кашля и отделяемой мокроты, а также пациентов со слабовыраженными проявлениями после 2-х и 3-х месяцев лечения было стабильно высоким в группе Миртола по сравнению с плацебо (спустя 2 мес.: Миртол – 25%, плацебо – 11%,  $p < 0,05$ ; спустя 3 мес.: Миртол – 26%, плацебо – 14%,  $p < 0,05$ ). Было сделано заключение, что Миртол, влияя на частоту рецидивов, стабилизирует течение заболевания у пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом с частыми обострениями [17].

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ (ХОБЛ)

В приведенной выше работе [18] часть больных имела ХОБЛ, и Миртол показал свою эффективность в клинике. При исследовании культуры макрофагов, полученных от больных ХОБЛ III-IV стадии GOLD, были доказаны не только антиоксидантные свойства Миртола, но и его способность достоверно снижать высвобождение фактора некроза опухоли альфа и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что выгодно отличало его от масла эвкалипта и апельсинового масла [18]. В эксперименте на крысах, подвергавшихся воздействию табачного дыма и интратрахеальной инокуляции *Pseudomonas aeruginosa*, применение Миртола стандартизированного приводило к снижению гиперсекреции, снижению выработки интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, уменьшению бактерио-выделения [19].

***На фоне препарата ГелоМиртол® форте отмечается более быстрая динамика уменьшения клинических проявлений у большего числа пациентов, страдающих острым и обострением хронического синусита, по сравнению с контрольной группой***

Клинически значимый эффект ГелоМиртола® форте по эффективности и переносимости был оценен у больных ХОБЛ в двойном слепом РКИ в сравнении с плацебо. Было установлено, что такие клинические параметры, как объем и цвет мокроты, способность к откашливанию, приступы кашля, общие характеристики кашля и одышка, достоверно улучшались у больных, получавших в течение 14 дней ГелоМиртол® форте, в сравнении с группой плацебо. Как врачи-исследователи, так и пациенты оценили положительно действие ГелоМиртола® форте и отметили его хорошую переносимость [20].

Миртол стандартизированный был также изучен в клинике обострений ХОБЛ. 89 больных с обострением ХОБЛ были рандомизированы и разделены на группы, получавшие 300 мг три раза в день Миртол стандартизированный, и контрольную группу, получавшую повседневное свое лечение. Через 2 недели лечения Миртолом стандартизированным произошло достоверное уменьшение клинических симптомов, улучшение параметров газов крови (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub>), параметров спирограммы (объема форсированного выдоха за 1 с (ОФV<sub>1</sub>) в литрах и в процентах к должным величинам) в сравнении с контрольной группой [21].

## ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Миртол стандартизированный был исследован в мультицентровом постмаркетинговом исследовании, в которое были включены 511 детей в возрасте от 3 до 17 лет с острым и хроническим синуситом и бронхитом, а также синубронхиальным синдромом. Все контролируемые в ходе исследования симптомы и клинические признаки показали значительное улучшение. Было показано, что доля детей с регрессом симптоматики (боль при надавливании в точках выхода нерва, головная боль, боль в придаточных пазухах носа при поколачивании) после двухнедельного курса лечения всегда превышала 95%. В целом эффект препарата был оценен большинством врачей, пациентов и их родителей как «очень хороший». 80% детей не отметили проблем при проглатывании капсул [22].

## ДАнные ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Большинство отечественных исследований Миртола стандартизированного были посвящены риносинуситам.

Сотрудники Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования наблюдали за 60 детьми в возрасте от 6 до 10 лет с диагнозом «острый синусит». 30 детям был назначен Миртол стандартизированный в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Анализ показателей визуально-аналоговой шкалы, отражающих выраженность ринореи, заложенности носа и кашля, показал достоверную разницу в выраженности заложенности носа уже на 3-й день от начала лечения:  $3,2 \pm 0,2$  балла в группе контроля,  $2,4 \pm 0,3$  балла в основной группе, достоверная разница в выраженности ринореи и кашля была зафиксирована на 7-й и 14-й день после начала лечения. В группе приема Миртола было отмечено достоверное снижение длительности применения сосудосуживающих препаратов. Нежелательных реакций не было ни у одного пациента [23].

Группа исследователей НИКИО им. Л.И. Свержевского изучала эффективность и безопасность Миртола при лечении больных острым гнойным и обострением хронического гнойного синусита. На фоне применения препарата ГелоМиртол® форте отмечается более быстрая динамика уменьшения клинических проявлений у большего числа пациентов, страдающих острым и обостре-

### При острых и хронических бронхитах и синуситах

РЕКЛАМА. Пер. удостоверение: П N012303/01, П N013662/01

### Миртол стандартизированный

- ✓ Секретолитическое, секретомоторное и муколитическое действие [2-4]
- ✓ Антиоксидантный эффект в основе противовоспалительного действия [2-4]
- ✓ Антибактериальное действие на самые частые возбудители - **Str. Pneumoniae, Haemophilus influenzae**

<sup>1</sup> Beuscher 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

<sup>2</sup> 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-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Grabmann J, Hippel S, Dornisch K, Rohmert U, Beuscher N, Elstner EF. Antioxidant Properties of Essential Oils. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2000) 50 (I): 135-139

<sup>5</sup> Hippel S et al., Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R. Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 1-25

Информация предназначена исключительно для фармацевтических и медицинских работников



#### ДОКАЗАНО

1. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2007 (Рекомендации Немечкой Лиги Дыхательных путей по лечению ХОБЛ, 2007)
2. Rhinosinusitis-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2011 (Рекомендации по лечению риносинусита Немечкого общества отоларингологии, 2011)
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2008 (Рекомендации по риносинуситам Немечкого общества Семейной медицины, 2008)
4. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012 (Европейские рекомендации по риносинуситам, 2012)

нием хронического синусита, по сравнению с контрольной группой [24].

На кафедре оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова было проведено открытое контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата ГелоМиртол® форте при лечении острого риносинусита и обострении хронического риносинусита легкой степени тяжести. Была достигнута достоверная более выраженная динамика клинических и рентгенологических параметров к третьему визиту ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой. Применение препарата ГелоМиртол® форте позволило отказаться от проведения дополнительного лечения, включая антибактериальную терапию, у 77% пациентов. Препарат ГелоМиртол® форте хорошо переносился пациентами и не вызывал нежелательных побочных явлений. Авторы рекомендовали препарат в качестве монотерапии при остром и хроническом риносинусите легкой степени тяжести [25].

В Челябинске проведено исследование клинической эффективности Миртола стандартизированного в лечении рецидивов острого риносинусита у детей. Оценка результатов показала, что применение ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте является высокоэффективным и безопасным методом лечения, позволяет сократить продолжительность дней терапии и количество рецидивов заболевания [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный широкий клинический опыт применения препаратов на основе Миртола стандартизированного (ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте) как за рубежом, так и в России, данные более 100 научных исследований, в общей сложности включивших более 7 000 пациентов, в т. ч. тысячу детей, подтвердили высокую лечебную эффективность и хорошую переносимость препарата.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелёв Е.И. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2014, 3: 16–36.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): 2017 report 2017: 123 p. [www.coldcopd.org](http://www.coldcopd.org).
3. Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Effect of the phytogetic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *Laryngorhinootologie*, 1995, 74: 735–737.
4. Zimmermann T, Seiberling M, Thomann P, Karabelnik D. The relative bioavailability and pharmacokinetics of standardized myrtol. *Arzneimittelforschung*, 1995; 45: 1198–1201.
5. Grassmann J, Hipelli S, Dornisch K, Rohnert U, Beuscher N, Elstner EF. Antioxidant Properties Of Essential Oils. Possible explanations for their anti-inflammatory effects. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50(02): 135–139.
6. Beuscher N, Keitzmann M, Bien E, Champeroux P. Interference of Myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneimittelforschung*, 1998, (48): 985–989.
7. Beeh KM, Beier J, Candler H, Wittig T. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype – a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, 11: 2877–2884.
8. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis – Results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie*, 1997, 76: 23–27.
9. Виттиг Т. Миртол стандартизированный. Клиническая документация, Россия, 2009, 1-е издание, ISBN 3-8796-071-6: 22–44.
10. Lai Y, Dilidaer D, Chen B, Xu G, Shi J, Lee RJ, Cohen NA. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *American journal of rhinology and allergy*, 2014, 28(3): 244–248.
11. Christoph F, Kaulfers P, Stahl-Biskup E. In vitro Evaluation of the Antibacterial Activity of  $\beta$ -Triketones Admixed to Melaleuca Oils. *Planta Med*, 2001, 67(08): 768–771.
12. De Mey C, Riechelmann H. A Multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, repeated-dose, parallel group study to assess the efficacy and tolerability of Myrtol in patients with chronic sinusitis. P9806GF. Köhne-Volland R. Addendum zur Konfirmatorischen Datenanalyse, Myrtol Standardisiert Dokumentation. 2008 German.
13. Matthys H, de Mey C, Carls C, Rys A, Geib A, Wittig T. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50: 700–711.
14. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, Krezdorn HG, de Mey C. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)*, 2013, 63: 19–27.
15. Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in longterm treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study Study Group Investigators. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49: 351–358.
16. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
17. Beeh KM, Beier J, Candler H, Wittig T. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype – a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, 11: 2877–2884.
18. Rantsch U, Vacca G, Dück R, Gillissen A. Anti-inflammatory effects of Myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res*, 2009, 14(Suppl 4): 205–209.
19. Cao L, Chen Y, Zhao Y, Zhang H, Wang S, Wang Z, et al. Effect of Myrtol standardized on mucus hypersecretion and clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61: 685–692.
20. Ulmer WT, Schött D. Chronic obstructive bronchitis. Effect of Gelomyrtol forte in a placebo-controlled double-blind study. *Fortschr Med*, 1991, 109: 547–550.
21. Hua ZQ, Chang YI. Clinical study of decoction of invigorating Qi and clearing lung combined standardized myrtol on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2013, 38: 440–442.
22. Sengespeik HC, Zimmermann T, Peiske C, de Mey C. Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48: 990–994.
23. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Емельянова М.П. Возможности Миртола стандартизированного в терапии острого риносинусита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2016, 81(1): 47–50.
24. Кунельская Н.Л. и др. Муколитическая терапия острых и хронических риносинуситов. *Медицинский совет*, 2015, 3: 8–12.
25. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.Н., Коростелев С.А. Острый риносинусит: основные заблуждения и возможности стандартизированной терапии. *Медицинский совет*, 2016, 6: 28–31.
26. Зырянова К.С., Белощангин А.С., Коркмазов М.Ю. и др. Применение фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Педиатрический вестник Южного Урала*, 2016, 1: 49–53.