

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, А.Б. ТУРОВСКИЙ, д.м.н., Г.Н. ИЗOTOVA, к.б.н., Ю.А. КАРЮК,
ГБУЗ «МНПЦ оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУКОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ СИНУСИТЕ

Воспалительные заболевания околоносовых пазух являются одной из самых актуальных проблем современной оториноларингологии. Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36% составляют люди, страдающие синуситами. В 2007 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейским ринологическим обществом (ERS) принят основополагающий документ, определяющий стандарты лечения риносинуситов и носовых полипов, – EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps). При составлении EPOS в качестве основополагающего выбран строгий доказательный подход, а достаточно большого количества контролируемых исследований эффективности многих препаратов, даже с зарегистрированными показаниями, не проводилось. С накоплением клинического опыта уже в 2012 г. в число рекомендованных EPOS вошла новая группа препаратов – фитопрепараты.

Ключевые слова: заболевания дыхательных путей, синусит, мукорегуляторы, фитопрепараты

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 т. н. мукоцилиарной системы, являющейся первой линией защиты человека от антигенов окружающего мира благодаря содержанию различных факторов защиты (секреторный Ig A, м, сывороточные иммуноглобулины, трансферрин, лизоцим, сурфактант и др.), что определяет биоценоз дыхательных путей и околоносовых пазух. На слизистой 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.

Таким образом, одним из важнейших аспектов патогенетической терапии синусита 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. Особое место занимает препарат ГелоМиртол® форте (миртол стандартизированный), который объединяет свойства муко-

кинетика, муколитика, антимикробного и противовоспалительного препарата.

Этот препарат представляет собой стандартизированный продукт растительного происхождения, основным действующим веществом которого является комплекс натуральных эфирных масел, полученный в результате многоступенчатой дистилляции – миртол стандартизованный. 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. Препарат выпускается в дозировках 120 и 300 мг. ГелоМиртол® 120 мг – капсулы маленького размера, что облегчает проглатывание детям и людям, испытывающим затруднения при приеме лекарств, применяются у взрослых и детей старше 6 лет. ГелоМиртол® форте 300 мг – капсулы овальной формы, содержат 300 мг действующего вещества, применяются у взрослых и детей старше 10 лет. Потенциальную пользу миртола стандартизованного при воспалительных заболеваниях дыхательных путей определяет одно из его свойств, установленных в нескольких исследованиях, проведенных в Германии: увеличение мукоцилиарного клиренса (МЦК). В работе P. Dogow и соавт., изучавших МЦК у больных ХОБЛ, показано, что 7-дневные курсы амброксола (30 мг 3 раза в день) и ГелоМиртол® форте (300 мг 4 раза в день) одинаково эффективно увеличивают скорость элиминации радиоактивных частиц из нижних дыхательных путей, хотя и не влияют на показатели ОФВ1 [2]; уменьшение вязкости секрета воздухоносных путей доказано в исследованиях H. Behrbohm и U. Roos [3, 4].

Противовоспалительная активность. Миртол стандартизированный при воспалительном процессе тормозит синтез 5-липоксигеназы и образование этилена, нейтрализует агрессивные свободные ОН-радикалы, снижает концентрацию лейкотриенов LTC₄/D₄/E₂, простагландина E₂. Таким образом, корректируются повреждения клеток, вызванные процессами окисления.

В исследовании профессора Е. Schtal-Biskup (Гамбург) показана ингибирующая активность миртола стандартизированного *in vitro* против некоторых респираторных патогенов, таких как *St. Pneumoniae* и *Hemofillus influenzae*. Несмотря на то что доказательства клинической значимости такого эффекта не установлены, возможные антибактериальные свойства препарата в совокупности с прочими усиливают его потенциальную роль при лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей. Однако, как уже обсуждалось, как бы ни были блестящи результаты экспериментальных и лабораторных исследований, необходимы доказательства клинической эффективности любого препарата при конкретных заболеваниях. В этой связи мы провели собственное исследование эффективности и безопасности препарата ГелоМиртол® форте при лечении больных острым катаральным и гнойным синуситами.

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности использования препарата ГелоМиртол® форте для лечения острого катарального и гнойного синуси-

тов; сравнительный анализ эффективности ГелоМиртол® форте и ацетилцистеина при лечении острого катарального и гнойного синуситов; изучение влияния ГелоМиртол® форте и ацетилцистеина на МЦК слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи при остром катаральном и гнойном синуситах.

В исследовании участвовали 80 пациентов (54 женщины и 26 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет согласно критериям, которые были установлены протоколом исследования.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: возраст больных – 18–60 лет; наличие острого катарального или гнойного синусита; синусит легкой или среднетяжелой степени выраженности, подтвержденный рентгенологически; способность пациента к адекватному сотрудничеству.

Критерии исключения пациентов из исследования: беременность и лактация; индивидуальная непереносимость одного из компонентов ГелоМиртол® форте и/или ацетилцистеина, наличие аллергии на антибиотики пенициллинового ряда; аллергический ринит; бронхиальная астма; анатомические аномалии (полипозные синуситы, кисты околоносовых пазух, грубые деформации внутриносовых структур, препятствующие дренированию околоносовых пазух); синусит тяжелой степени выраженности – риногенные орбитальные и/или внутричерепные осложнения; одонтогенный синусит; наличие в анамнезе операций на околоносовых пазухах; сахарный диабет, заболева-

ГелоМиртол®
форте



при бронхите и синусите



Регистрационное удостоверение: ПМ013662/01

- Восстанавливает мукоцилиарный клиренс
- Борется с возбудителями инфекции
- Оказывает противовоспалительное действие



RONL BOSKAMP
Германия



ния крови, онкологические заболевания, гипертоническая болезнь II–III степени.

Критерии исключения пациентов из исследования в период лечения: все виды аллергических реакций в связи с приемом одного из используемых лекарственных препаратов; явное утяжеление течения синусита на фоне лечения, делающее необходимым дальнейшее медицинское вмешательство; некомплаентность пациента; использование анальгетиков пациентом во время лечения.

Проведена рандомизация больных на 2 группы согласно диагнозу, каждая из групп в дальнейшем разделена случайным образом на 2 подгруппы, сходные по возрастному и половому составу:

■ Секрет дыхательных путей составляет неотъемлемую часть т. н. мукоцилиарной системы, являющейся первой линией защиты человека от антигенов окружающего мира благодаря содержанию различных факторов защиты (секреторный Ig A, M, сывороточные иммуноглобулины, трансферрин, лизоцим, сурфактант и др.), что определяет биоценоз дыхательных путей и околоносовых пазух.

1-я группа – больные с острым катаральным риносинуситом (40 человек).

Подгруппа **1А** (основная) – терапия ГелоМиртол® форте, деконгестант, диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи при первом визите (20 человек).

Подгруппа **1В** (контрольная) – терапия ацетилцистеином, деконгестантами, лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи при первом визите (20 человек).

2-я группа – больные острым гнойным риносинуситом (40 человек).

Подгруппа **2А** (основная) – терапия ГелоМиртол® форте, амоксицилином/клавуланатом 875/125 мг × 2 раза в день (Флемоклав Солютаб), деконгестантами, лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи при первом визите в дальнейшем с лечебной целью (20 человек).

Подгруппа **2В** (контрольная) – терапия ацетилцистеином, амоксицилином/клавуланатом 875/125 мг × 2 раза в день (Флемоклав Солютаб), деконгестантами, лечебно-диагностическая пункция при первом визите в дальнейшем с лечебной целью (20 человек). Курс лечения больных всех групп составлял от 5 до 10 дней.

Все пациенты с диагнозом «острый гнойный синусит» предъявляли жалобы на заложенность носа, гнойное отделяемое из носа, головную боль, боль или чувствительность при пальпации передних стенок околоносовых пазух, повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Пациенты с диагнозом «острый катаральный синусит» предъявляли жалобы на слабую или умеренную заложенность носа, слизистое отделяемое из носа.

Критерии, по которым оценивалась эффективность лечения, включали в себя: *динамику клинических симптомов* (температура тела, заложенность носа, появление патологических выделений из носа, головная боль, локальная боль в области околоносовых пазух, усиление боли при наклоне головы, расстройство обоняния); *данные исследования болевых точек при надавливании в лицевой области*; *данные эндоскопического исследования полости носа* (состояние слизистой оболочки, в т. ч. состояние остиомеатального комплекса, наличие отделяемого, его характер и количество). Все описанные признаки оценивались в баллах по следующей шкале: 0 – симптом/признак отсутствует; 1 – симптом/признак слабо выражен; 2 – симптом/признак умеренно выражен; 3 – симптом/признак сильно выражен.

Помимо вышеперечисленного нами проводилась оценка скорости мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа (сахариновый тест по общепринятой методике) и слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (введение 0,1 г метиленового синего растворенного в агаровом геле [1] во время пункции). Больным в первый день исследования проводилась ультразвуковая синусоскопия и рентгенография околоносовых пазух.

Клиническую эффективность и безопасность препарата оценивали на 1, 3, 5–7-е сутки на основании динамики изменения выраженности клинических симптомов заболевания, риноскопической картины, мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи, по наличию или отсутствию нежелательных явлений.

■ ПОДГРУППА 1А (ОСНОВНАЯ) (20 ПАЦИЕНТОВ)

У 11 пациентов данной подгруппы жалобы на заложенность носа и патологические выделения из носа имели слабую степень выраженности. Во время второго визита (3-й день) у всех этих пациентов отмечался полный регресс симптомов. 8 пациентов имели умеренно выраженные вышеуказанные симптомы с полным регрессом на 6-й день. 1 пациент имел умеренно выраженные патологические выделения из носа и слабовыраженную заложенность носа и отмечалась закономерная динамика симптомов с полным регрессом симптоматики на 6-й день.

При первом визите у всех пациентов данной подгруппы при эндоскопическом осмотре полости носа имел место отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, при этом слизистое отделяемое в среднем носовом ходе на стороне пораженной пазухи отмечено у 14 пациентов.

При рентгенологическом обследовании у всех больных данной подгруппы было выявлено снижение пневматизации синуса за счет пристеночного утолщения слизистой оболочки.

При ультразвуковой синусоскопии наличие жидкости не выявлено ни у одного пациента, убедительных данных за заинтересованность верхнечелюстной пазухи также не выявлено. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи не коррелировали с данными рентгенографии. Динамические изменения ультразвуковой синусоскопии

верхнечелюстной пазухи в процессе лечения нам интерпретировать не удалось.

Нежелательных эффектов при использовании протокольной схемы лечения в данной группе пациентов зарегистрировано не было. Продолжительность курса лечения составила 5 дней у 10 пациентов и 6 дней еще у 10 пациентов.

ПОДГРУППА 1В (КОНТРОЛЬНАЯ) (20 ЧЕЛОВЕК)

14 пациентов отмечали умеренную заложенность носа, слизистое отделяемое и дискомфорт в области пораженного синуса. Остальные 6 пациентов имели слабовыраженную заложенность носа. У всех пациентов этой подгруппы регресс симптомов наступал к 7-му дню.

При первом визите у всех пациентов данной подгруппы при эндоскопическом осмотре полости носа имели место отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, при этом слизистое отделяемое в среднем носовом ходе на стороне пораженной пазухи отмечено у 8 пациентов.

При рентгенологическом обследовании у всех больных данной подгруппы было выявлено снижение пневматизации синуса за счет пристеночного утолщения слизистой оболочки.

При ультразвуковой синусоскопии наличие жидкости не выявлено ни у одного пациента, убедительных данных за заинтересованность верхнечелюстной пазухи также не выявлено. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи не коррелировали с данными рентгенографии. Динамические изменения ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи в процессе лечения нам интерпретировать не удалось.

Нежелательных эффектов при использовании протокольной схемы лечения в данной группе пациентов зарегистрировано не было. Продолжительность курса лечения составила: 6 дней у 1 пациента и 7 дней у 19 пациентов.

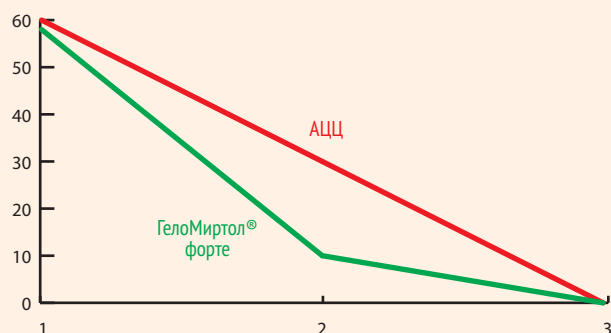
Таблица 1. Динамика МЦК слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи в подгруппе 1А (сводная таблица)

Исследование	1-й визит (0–1-й день)	2-й визит (3-й день)	3-й визит (7-й день)
МЦК слизистой оболочки полости носа	16 ± 0,65 мин.	11 ± 0,45 мин.	8 ± 0,3 мин.
МЦК слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи	36 ± 1,1 мин.	не проводилось	не проводилось

Таблица 2. Динамика МЦК слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи в подгруппе 1В (сводная таблица)

Исследование	1-й визит (0–1-й день)	2-й визит (3-й день)	3-й визит (7-й день)
МЦК слизистой оболочки полости носа	17 ± 1,8 мин.	14 ± 1,3 мин.	10 ± 0,8 мин.
МЦК слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи	38 ± 1,1 мин.	не проводилось	не проводилось

Рисунок 1. Динамика изменения выраженности клинической симптоматики в группах 1А и 1В по сумме оценочных баллов выраженности симптомов синусита при 1, 2 и 3-м визитах



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом восстановление скорости мукоцилиарного транспорта слизистых оболочек полости носа и верхнечелюстной пазухи в 1А подгруппе проходило достоверно быстрее ($p < 0,05$), чем в подгруппе 1В (табл. 1, 2), средняя продолжительность курса лечения в подгруппе 1А также оказалась меньше на 1 сутки.

При оценке динамики изменения выраженности клинической симптоматики отмечалось достоверно ($p < 0,05$) более быстрое исчезновение симптомов заболевания в подгруппе 1А – уже ко времени второго визита выраженность патологической симптоматики в этой группе снижалась более чем в 3 раза, чего не происходило в подгруппе 1В (рис. 1).

ПОДГРУППА 2А (ОСНОВНАЯ) (20 ПАЦИЕНТОВ)

У всех пациентов подгруппы 2А при эндоскопическом осмотре при первом визите слизистая оболочка полости носа значительно отечна, гиперимирована, имело место гнойное отделяемое в среднем носовом ходе на стороне пораженной пазухи.

При рентгенологическом обследовании выявлено гомогенное затемнение или уровень жидкости в синусе.

При ультразвуковой синусоскопии у всех пациентов определяли уровень жидкости в пораженной пазухе. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи полностью коррелировали с данными рентгенографии. Динамические изменения ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи в процессе лечения отражали отсутствие патологического отделяемого при контрольной пункции верхнечелюстной пазухи у всех пациентов.

У всех больных данной подгруппы улучшение общего состояния зарегистрировано на 2–3-и сутки, нормализация температуры тела – ко 2-му визиту. У всех пациентов отмечена нормализация эндоскопической картины слизистой оболочки полости носа к 3-му визиту (7 дней). У 12 больных заложенность носа, патологические выделения из носа, головная боль и локальная боль в области передних стенок

синусов полностью купировались к 3-му визиту, а у 8 пациентов – ко 2-му визиту. Нормализация показателей МЦК верхнечелюстной пазухи отмечена у 8 пациентов на 3-й день лечения. МЦК полости носа полностью восстановился у 2 пациентов к 3-му дню лечения.

У 10 пациентов данной подгруппы при пункции верхнечелюстной пазухи гнойное отделяемое отсутствовало уже к 3-му дню лечения. При контрольной пункции на 7-й день терапии патологическое отделяемое отсутствовало у всех пациентов подгруппы.

■ Одним из важнейших аспектов патогенетической терапии синусита является назначение средств, влияющих на продукцию и свойства мокроты, – мукорегуляторов. Среди мукорегуляторов особое место занимает препарат ГелоМиртол® форте (миртол стандартизированный), который объединяет свойства мукокинетики, муколитика, антимикробного и противовоспалительного препарата.

У одного пациента данной группы на 5-й день лечения было отмечено появление диареи слабой степени выраженности, которую, учитывая отсутствие нежелательных явлений в 1А- и 1Б-группах, а также данные о нежелательных эффектах препаратов протокольной схемы лечения, мы отнесли к побочному действию Флемоклав Солютаба. Пациент из исследования не исключался. Продолжительность курса лечения у всех пациентов составила 7 дней.

ГРУППА 2 В (КОНТРОЛЬНАЯ) (20 ЧЕЛОВЕК)

У всех пациентов 2В подгруппы при эндоскопическом осмотре при первом визите слизистая оболочка полости носа значительно отечна, гиперемирована, имело место гнойное отделяемое в среднем носовом ходе на стороне пораженной пазухи.

При рентгенологическом обследовании выявлено гомогенное затемнение или уровень жидкости в синусе.

При ультразвуковой синусоскопии у всех пациентов определяли уровень жидкости в пораженной пазухе. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи полностью коррелировали с данными рентгенографии. Динамические изменения ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи в процессе лечения отражали отсутствие патологического отделяемого при контрольной пункции верхнечелюстной пазухи у 18 пациентов.

У всех пациентов данной подгруппы улучшение общего состояния зарегистрировано на 2–3-и сутки, нормализация температуры тела ко 2-му визиту. У всех пациентов отмечена нормализация эндоскопической картины слизистой оболочки полости носа к 3-му визиту (7 дней). У 18 больных заложенность носа, патологические выделения из носа, головная

боль и локальная боль в области передних стенок синусов полностью купировались к 3-му визиту, а у 2 пациентов – ко 2-му визиту. Нормализация показателей МЦК верхнечелюстной пазухи отмечена у 2 пациентов на 3-й день лечения. МЦК полости носа полностью восстановился у всех пациентов к 7-му дню лечения.

У 8 пациентов данной подгруппы при пункции верхнечелюстной пазухи гнойное отделяемое отсутствовало к 3-му дню лечения. При контрольной пункции на 7-й день терапии – патологическое отделяемое в виде единичного слизистогнойного сгустка сохранялось у 2 пациентов.

У 2 пациентов данной группы на 4 и 5-й день лечения соответственно было отмечено появление диареи слабой степени выраженности, которую, учитывая отсутствие нежелательных явлений в группах 1А и 1В, а также данные о нежелательных эффектах препаратов протокольной схемы лечения, мы отнесли к побочному действию Флемоклав Солютаба. Пациенты из исследования не исключались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом восстановление скорости мукоцилиарного транспорта слизистых оболочек полости носа и верхнечелюстной пазухи в подгруппе 2А проходило достоверно быстрее ($p < 0,05$), чем в подгруппе 2В (табл. 3, 4). Сравнение продолжительности курса лечения в подгруппах 2А и 2В не проводилось ввиду необходимости соблюдения сроков проведения курса антибактериальной терапии.

При оценке динамики изменения выраженности клинической симптоматики в 2А- и 2В-подгруппах достоверной разницы ($p > 0,05$) в скорости уменьшения выраженности патологических симптомов гайморозтмоидита зарегистрировано не было (рис. 2).

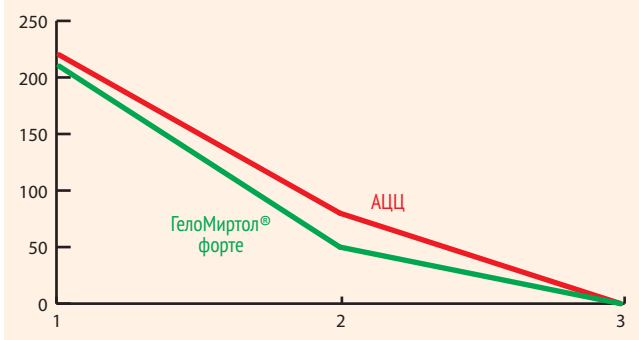
Таблица 3. Динамика МЦК слизистой носа и слизистой гайморовой пазухи в подгруппе 2А (сводная таблица)

Исследование	1-й визит (0–1-й день)	2-й визит (3-й день)	3-й визит (7-й день)
МЦК слизистой оболочки полости носа	18 ± 1,9 мин.	12 ± 1,5 мин.	9 ± 0,4 мин.
МЦК слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи	38 ± 4,1 мин.	32 ± 2,1 мин.	30 ± 1,2 мин.

Таблица 4. Динамика МЦК слизистой носа и слизистой гайморовой пазухи в подгруппе 2В (сводная таблица)

Исследование	1-й визит (0–1-й день)	2-й визит (3-й день)	3-й визит (7-й день)
МЦК слизистой оболочки полости носа	18 ± 3,2 мин.	16 ± 3,8 мин.	11 ± 3,1 мин.
МЦК слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи	39 ± 4,6 мин.	37 ± 1,8 мин.	32 ± 1,9 мин.

Рисунок 2. Динамика изменения выраженности клинической симптоматики в группах 2А и 2В по сумме оценочных баллов выраженности симптомов синусита при 1, 2 и 3-м визитах



Выводы

1. Восстановление скорости мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи при остром катаральном и гнойном синуситах происходит достоверно быстрее ($p < 0,05$) при использовании в комплексном лечении препарата ГелоМиртол® форте по сравнению с традиционными муколитиками (АЦЦ).
2. При использовании в комплексном лечении острого катарального синусита препарата ГелоМиртол® форте отмечается достоверно ($p < 0,05$) более быстрое исчезновение

симптомов заболевания по сравнению с традиционными муколитиками (АЦЦ). При гнойном синусите достоверной разницы при оценке динамики изменения выраженности клинической симптоматики в обеих группах не зарегистрировано.

■ 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.

3. Препарат ГелоМиртол® форте является эффективным и безопасным лекарственным средством в комплексной терапии пациентов с острым катаральным и гнойным синуситом.

4. Данные ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи полностью коррелировали с данными рентгенографии при гнойном верхнечелюстном синусите, при катаральном синусите синусоскопия оказалась малоинформативна. Динамические изменения данных ультразвуковой синусоскопии верхнечелюстной пазухи в процессе лечения отражали динамику течения заболевания только при гнойной форме синусита.



Литература

1. Марков Г.И. Дифференциальная диагностика и щадящие методы лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – М., 1986. – С. 24.
2. Dorow P., Weiss T., Felix R., Schmutzler H. Effect of a secretolytic and a combination of pinene, limonene and cineole on mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (12): 1378–81.
3. Behrbohm H., Kaschke O., Sydow K. The influence of a secretolytic drug on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *J Rhinol* 1997; 4 (1): 29–33.
4. Roos U., Wulkow R., Wortha HP 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.
5. Beuscher N., Kietzmann M., Bien E., Champeroux P. Interference of Myrtol standardised with inflammatory and allergic mediators. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1998; 48 (II), 985–989 et al. A randomised, multi-centered, placebo controlled phase III double blinded study with parallel group comparison to investigate the efficacy of Myrtol standardized capsules (4x300 mg oral daily) for patients with acute sinusitis. 92/334. Myrtol standardisiert Dokumentation 1994.
6. Hippeli 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.
7. Christoph F., Kaulfers P.-M., Stahl-Biskup E. In vitro evaluation of the antibacterial activity of beta-triketones admixed to Melaleuca oils. *Planta Med* 2001; 67: 768–71.