

# Если бронхит продолжается...

А.В.Аверьянов

Клиническая больница №83 ФМБА России, Москва

**П**роблема бронхита, как острого, так и хронического, в последние годы обсуждается не слишком активно, хотя распространенность данных видов патологии значительно превышает таковую бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и пневмонии вместе взятых [1]. Конечно, неосложненный бронхит не является жизнеугрожающим состоянием, влияющим на показатели смертности. Тем не менее это одна из самых частых причин обращения к врачу и временной нетрудоспособности [2]. Кроме того, кашель как главное проявление бронхита нередко представляет собой сложную клиническую проблему, успешно решить которую врачу-терапевту не всегда удается. Терминология в отношении форм бронхита давно устоялась, однако и здесь есть ряд неоднозначных положений. Как известно, хронический бронхит определяется как «кашель с мокротой не менее 3 мес в году в течение 2 лет подряд при исключении других возможных причин кашля» [3]. Острый бронхит – «случай острого респираторного заболевания с тяжелым или продолжительным кашлем, сохраняющимся после исчезновения признаков острой респираторной инфекции» [4].

Временные рамки, которые отводятся для разрешения острому бронхиту, составляют 3–4 нед [5]. Возникает закономерный вопрос: если бронхит продолжается более 4 нед, но меньше 2 лет, тогда он согласно приведенным определениям уже не является острым, но еще не становится хроническим? В нашей стране в этих случаях иногда применяют термин «затяжной бронхит», хотя в Международной классификации болезней 10-го пересмотра такой формы нет. На Западе подобные ситуации обсуждаются в рамках концепции синдрома подострого и хронического кашля. Так как продолжительный кашель не всегда является проявлением бронхита, но может быть признаком и дебютом другой патологии, заболевания, протекающие с нарушением функции внешнего дыхания и имеющие характерные рентгенологические признаки (ХОБЛ, БА, рак, туберкулез и др.) в контексте данной статьи не рассматриваются. Мы обсуждаем «маски бронхита» – случаи, проявляющиеся преимущественно кашлем без бронхиальной обструкции и видимых изменений паренхимы легких, обычно трактующиеся врачом как острый или хронический бронхит (табл. 1).

## Подострый кашель

В случаях подострых вариантов течения (продолжительностью от 3 до 8 нед) чаще всего говорят о «постинфекционном» кашле, понятии, редко используемом в русскоязычной терминологии. Речь идет о сохраняющемся кашле после перенесенных респираторных инфекций, не связанном с другими возможными причинами [6]. Кашель может быть обусловлен как сохраняющимися элементами воспаления воздухоносных путей, так и снижением порога чувствительности кашлевых рецепторов, реагирующих на незначительную ирритацию холодным воздухом, бронхиальным секретом, пылью и т.д. Как правило, такой кашель

имеет тенденцию к уменьшению частоты и интенсивности. Терминологическими аналогами «постинфекционного» кашля фактически являются бронхит или трахеобронхит затяжного течения. В некоторых случаях подострый кашель обусловлен не перенесенным, а активным или латентным инфекционным процессом, обусловленным персистенцией внутриклеточных возбудителей *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [7].

Еще одной возможной причиной подострого кашля является коклюшная инфекция. Несмотря на то что диагноз «коклюш» у взрослых ставится редко, истинная распространенность этого заболевания во взрослой популяции достаточно велика и, по данным ряда исследований, составляет 6–21% среди пациентов с кашлем, продолжающимся более 2 нед [8]. Коклюшный кашель у взрослых, особенно у привитых коклюшной вакциной, редко имеет классическую картину (судорожный вдох с последующей серией интенсивных кашлевых толчков, заканчивающийся рвотой). Чаще кашель значительно слабее, без инспираторного стридора, однако имеет характерные черты приступообразности – внезапного начала и окончания, в перерывах между кашлевыми репризами больной не кашляет. Продолжительность пароксизмальной стадии обычно составляет 2–5 нед. В последующем кашель становится слабее, но может сохраняться до 12 нед и даже дольше с момента начала. Кашель, похожий на коклюшный, могут вызвать и другие инфекции, в частности *Bordetella parapertussis* и аденовирусы. При подозрении на коклюш или паракоклюш необходим тщательный сбор анамнеза. Нередко среди окружающих удается выявить больных коклюшем либо лиц, имеющих похожий кашель. Для заболевания характерна сезонность в осенне-зимний период. Диагностика коклюша возможна лишь в специализированных лабораториях. В назальной слизи *Bordetella pertussis* можно выявить лишь в первые 2 нед заболевания, в дальнейшем необходимо определять нарастание титра антител к коклюшному токсину.

## Хронический кашель

Около половины больных с синдромом хронического кашля страдают хроническим бронхитом, связанным с курением. Среди оставшихся пациентов более чем 3/4 случаев приходится на долю так называемой кашлевой триады: кашлевого варианта БА (6–59%), группы воспалительных процессов верхних дыхательных путей (8–58%) и гастроэзофагеального рефлюкса (5–40%) [9]. Именно эти заболевания нужно иметь в виду у некурящих больных с хроническим кашлем и направлять диагностический поиск в сторону наиболее вероятной патологии.

**Кашлевой вариант БА (КВБА)** – вариант течения заболевания, при котором доминирующим или единственным симптомом является хронический кашель. В отличие от классической БА больные не жалуются на одышку, приступы удушья. Периодически они могут отмечать появление свистящего дыхания, ощущения хрипов в груд-

Таблица 1. Причины разных вариантов кашля

Вид	Продуктивный	Непродуктивный
Подострый (продолжительность от 3 до 8 нед)	Постинфекционный кашель	Коклюш, хламидийные, микоплазменные инфекции, воспалительные заболевания носоглотки Кашлевой вариант БА, гастроэзофагеальный рефлюкс, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, невротический кашель, эозинофильный бронхит, идиопатический кашель
Хронический (продолжительность более 8 нед)	Хронический бронхит Бронхоэктазы	

Таблица 2. Дифференциальные признаки БА и ЭБ [12]

Заболевание	Обратимая обструкция	Бронхиальная гиперреактивность	Эозинофилия мокроты
Классическая БА	+	+	+
Кашлевой вариант БА	-	+	+
ЭБ	-	-	+

ной клетке, которые не сопровождаются диспноэ. Кашель у них частый, интенсивный, сухой или с незначительным количеством мокроты, досаждающий самому пациенту и окружающим, нередко нарушающий повседневную активность и сон больных. Кашель провоцируется холодным воздухом, гипервентиляций, резкими запахами, усиливается на фоне респираторных инфекций. Как правило, лечение муколитиками, противокашлевыми средствами, бронходилататорами не снижает интенсивность кашля. При КВБА не наблюдается бронхиальной обструкции и значимой реакции на бронходилататоры, поэтому такое стандартное исследование, как спирометрия, не имеет диагностической ценности. Определенную пользу может принести мониторинг пиковой скорости выдоха, однако диагностическая ценность пикфлоуметрии при КВБА значительно уступает таковой при обычных формах БА. Тем не менее такой неотъемлемый признак БА, как бронхиальная гиперреактивность, сохраняется и является критерием, на выявлении которого строится диагностика данной формы заболевания. Фактически провокационный ингаляционный тест с метахолином или гистамином является «золотым стандартом» диагностики КВБА [10]. Если выполнить провокационный тест невозможно, допустимо проведение 2-недельного лечебного курса ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в средних дозах (эквивалент 400–800 мкг беклометазона). В случае КВБА уже через несколько дней терапии наблюдается выраженный клинический эффект: кашель минимизируется или полностью исчезает.

Близким состоянием к КВБА является **эозинофильный бронхит** (ЭБ), нозологическая самостоятельность которого оспаривается до настоящего времени. Клинически ЭБ проявляется длительным сухим или малопродуктивным кашлем небольшой или умеренной интенсивности без очевидной связи с экзогенными факторами. Диагностическими критериями ЭБ являются эозинофилия индуцированной мокроты >3% или бронхоальвеолярного лаважа >1% при нормальных значениях спирометрии и отрицательных результатах бронхопровокационных тестов (отличие от КВБА) [11]. Дифференциальные признаки классической БА, КВБА и ЭБ представлены в табл. 2 [12]. Лечение ЭБ проводится ИГКС в средних дозах с хорошим клиническим эффектом. Рефрактерности к терапии не наблюдается. Считают, что ЭБ, который некоторые исследователи обозначают термином «атопический кашель», лежит в основе 10–13% случаев хронического кашля у взрослых некурящих пациентов.

Значительную часть в этиологическом спектре хронического кашля занимает группа болезней, объединенных единым механизмом возникновения кашля – ирритацией кашлевых рецепторов задней стенки глотки патологическим секретом, образующимся в носоглотке или придаточных пазухах, либо воспалением в зонах локализации кашлевых рецепторов верхних дыхательных путей [13]. Главными представителями такой патологии являются аллергический и вазомоторный риниты, хронический синусит. До последнего времени в качестве термина, объединяющего данные заболевания, использовали «синдром назального затека» (postnasal drip syndrome). Однако в 2006 г. комитет экспертов Американского торакального общества предложил отказаться от него, как не полностью отражающего патогенетическую суть, в пользу термина «**кашлевой синдром болезней верхних дыхательных путей**» (upper airway cough syndrome) [14]. Тем

самым подчеркивается, что кашель в данном случае может возникать не только за счет раздражения назальным секретом кашлевых зон, но и при самостоятельных воспалительных процессах в глотке и гортани. Диагностика этих состояний проводится клинически на основании жалоб, анамнеза и инструментального осмотра рото- и носоглотки, который является неотъемлемой частью обследования кашляющего больного. Как правило, у таких пациентов удается обнаружить тужи слизистого или слизисто-гнойного секрета в ретроназальной области и на задней стенке глотки. В случаях атрофического фарингита наблюдается истончение и сухость слизистой оболочки глотки. Дополнительную помощь могут оказать рентгенография или компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа. Кашлевой синдром болезней верхних дыхательных путей является доминирующей причиной хронического кашля у детей (более 60% случаев); именно его следует в первую очередь иметь в виду в педиатрической практике, особенно у детей первых лет жизни.

**Гастроэзофагеальный рефлюкс** (ГЭР) – широко распространенная патология, которая встречается у 21–40% взрослого населения [15].

Хорошо известно влияние ГЭР на тяжесть течения и частоту рецидивов БА. Такая же связь прослеживается между ГЭР и хроническим кашлем. Патогенез хронического кашля при ГЭР может определяться микроаспирацией желудочного сока или пищеводно-бронхиальным рефлексом в ответ на кислотную стимуляцию вследствие релаксации пищеводно-желудочного сфинктера. Кашель при ГЭР сухой, усиливается в положении лежа на спине, после еды, смеха, употребления в пищу стимуляторов желудочной секреции, часто сопровождается чувством сухости в горле и признаками атрофического фарингита. Тем не менее данные особенности кашля при ГЭР малоспецифичны и не могут быть положены в основу диагностики. Традиционные симптомы ГЭР, такие как изжога, отрыжка, чувство горечи во рту, полезны для подозрения на данную патологию, однако они не всегда сопровождают ГЭР. Около 75% больных с хроническим кашлем рефлюксного генеза имеют кашель в качестве единственного симптома заболевания [16]. Кашель развивается не у всех больных с ГЭР. При этом частота и интенсивность кашля не имеют корреляционных связей со степенью тяжести ГЭР. Наличие ГЭР у кашляющего больного еще не означает, что именно он вызывает кашель. Лишь противокашлевой эффект от 3-месячного курса комплексного лечения рефлюксной болезни, включающего сон с приподнятым изголовьем, изменение режима питания и диеты, прием ингибиторов протонной помпы или H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов в сочетании с прокинетиками, является доказательством участия ГЭР в генезе кашля [17]. Наиболее точным методом диагностики ГЭР считается 24-часовое мониторирование pH пищевода, однако в связи с ограниченной доступностью данной методики врачу приходится ориентироваться на результаты эзофагоскопии и рентгеноскопии пищевода, чувствительность которых не превышает 50%. При исключении других вероятных причин кашля и невозможности точной диагностики ГЭР рекомендуется проведение пробного 12-недельного курса лечения ингибиторами протонной помпы с рекомендациями по режиму питания и сна.

Существует ряд заболеваний и состояний, отличных от «кашлевой триады», которые могут вызвать хронический кашель. Среди них – бронхоэктазии, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и, наконец, психогенный или невротический кашель.

С внедрением современных методов КТ значительно упростилась диагностика **бронхоэктазий**, не сопровождающихся классической клинической картиной бронхоэктатической болезни. Больные с ограниченными бронхоэктазами небольших размеров хотя и имеют хронический продуктивный кашель, усиливающийся на фоне респираторных инфекций, часто расцениваются как больные с хроническим бронхитом ввиду отсутствия обилия гнойной мокроты, нерезкой общей воспалительной реакции, нормальной аускультативной картины. Чувствительность КТ в диагностике бронхоэктазов составляет 60–100% [18]. Данный метод практически вытеснил бронхографию из клинической практики.

**ИАПФ** вызывают сухой кашель разной интенсивности у 10–15% больных. Сами пациенты не всегда связывают кашель с лечением данной группой препаратов, поэтому должны быть прицельно расспрошены по данному вопросу. Прекращение приема ИАПФ обычно ведет к уменьшению и полному исчезновению кашля в течение 1–4 нед, однако в некоторых случаях может затягиваться до 3 мес. Если отмена ИАПФ невозможна по витальным показаниям, то допустимо применение некоторых средств, которые могут подавить индуцированный ИАПФ кашель, – кромогликат натрия, теофиллин, индометацин, амлодипин, нифедипин, сульфат железа.  $\beta$ -Адреноблокаторы также могут вызывать кашель вследствие развития бронхообструктивного синдрома.

**Психогенный или невротический кашель** должен являться диагнозом исключения и обсуждаться лишь после детального обследования больного и отрицательных результатов диагностического поиска. Данная форма кашля чаще встречается у детей и молодых женщин. Психогенный кашель необходимо дифференцировать от синдрома Туретта [19] – нервно-психического расстройства, характеризующего нарушением внимания, навязчивых состояний, гиперкинезов и тиков, в том числе пароксизмального кашля как проявления тика мышц гортани. Начало тиков при синдроме Туретта приходится обычно на 5-летний возраст, достигая максимума к 10 годам и исчезая у половины больных после завершения полового созревания [20].

Ранее считалось, что особенностями психогенного кашля являются его исчезновение во время сна и специфические звуковые характеристики – гулкий, напоминающий гусиное гоготанье, «лающий». Однако в исследовании L.McGarvey было показано, что при объективном мониторинге кашля, расценивавшегося как психогенный, в ночное время также фиксировались кашлевые толчки [21]. Кроме того, гулкий и «лающий» кашель описан у больных с ГЭР, бронхоэктазами, заболеваниями верхних дыхательных путей [22]. В Рекомендациях Американского торакального общества в качестве клинических особенностей психогенного кашля и характеристик больного предложены следующие [23]:

- кашель, нарушающий общественную адаптацию;
- кашель, уменьшающийся после позитивных событий или физической нагрузки;
- кашлю предшествует инфекция верхних дыхательных путей;
- в результате кашля больной получает определенную выгоду (повышенное внимание со стороны родителей, пропуски школы и т.д.);
- больной демонстрирует свое безразличие к кашлю;
- кашель усиливается в присутствии родителей, учителей, медицинского персонала;
- ощущение щекотания в горле, улучшается в положении «подбородок на груди»;
- одинокие больные;
- усиление кашля на фоне эмоций;
- семейная история кашля, которую подсознательно копирует больной;
- неразрешенные сексуальные проблемы;
- жесткий родительский контроль;

- страх перед школой;
- сопутствующая дисфункция голосовых связок;
- повышенная потребность во внимании.

Лечение истинного психогенного кашля – сложная задача, которая требует кооперации с психологами и психиатрами. Признаки невроза, сопутствующие депрессивные расстройства нередко диктуют применение психотропных препаратов, суггестивного воздействия. Использование противокашлевых препаратов возможно, но, как правило, не решает проблемы. У лиц с гипервентиляционным синдромом показано проведение дыхательных гимнастик, направленных на волевую регуляцию дыхания.

Иногда, несмотря на все диагностические усилия и попытки лечения, не удается установить причину и устранить кашель. В таких случаях говорят об **идиопатическом или необъяснимом кашле**. Однако, прежде чем утверждать о невозможности определить этиологию кашля, необходимо пересмотреть результаты диагностики и оценить адекватность терапевтических подходов.

Например, выявление бронхиальной гиперреактивности у больного с кашлем не всегда должно быть интерпретировано как доказательство кашлевого варианта БА. Аллергический ринит нередко сопровождается подобным феноменом и кашель обуславливается раздражением кашлевых рецепторов глотки, в то время как терапия ИРКС эффекта не приносит. Как уже упоминалось, доказательством «виновности» ГЭР в генезе кашля является противокашлевой эффект антирефлюксной терапии, а не только признаки несостоятельности кардиального сфинктера желудка. Кроме того, кашель может быть обусловлен несколькими заболеваниями, и лечение лишь одного из них не приведет к значительному результату. Часто требуется время для того, чтобы проявился клинический эффект проводимого лечения. Например, при ГЭР редукция кашля проявляется через несколько недель лечения и при условии сочетания приема фармакологических препаратов с рекомендациями по режиму питания и диете. При отмене ИАПФ кашель может сохраняться до 3 мес. Важной является оценка адекватности дозировок лекарственных препаратов. При кашлевом варианте БА средние дозы ИГКС не всегда эффективны, более того, кашель может усиливаться на ингалируемый аэрозольный или порошок носитель. Такой эффект, в частности, описан у беклометазона [24]. Известны варианты некилотного ГЭР, когда имеются анатомические признаки рефлюкса, но pH пищевода не меняется. Кашель, сопровождающийся такой рефлюкс, не реагирует на антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы,  $H_2$ -гистаминоблокаторами, но исчезает после хирургической коррекции рефлюкса [25]. Все перечисленные ситуации не имеют отношения к идиопатическому кашлю, а определяются вполне конкретными причинами.

Тем не менее у больных с истинным идиопатическим кашлем, по-видимому, происходят изменения чувствительности рецепторного аппарата воздухоносных путей. У больных с идиопатическим кашлем при биопсии слизистой оболочки бронхов обнаружены дополнительные межэпителиальные нервные волокна и повышение уровня нейрокининов.

Отмечено, что у женщин с идиопатическим кашлем в слизистой оболочке бронхов и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается повышенное содержание лимфоцитов [26]. В одних случаях лимфоцитарная инфильтрация наблюдается у больных с аутоиммунным тиреоидитом, в других – в менопаузе. Механизмы, приводящие к таким клеточным реакциям, не вполне понятны. Выдвигается гипотеза о возможном аутоиммунном процессе в легочной ткани и влиянии дисбаланса половых гормонов на нейроиммунные механизмы в дыхательных путях. Известен ингибирующий эффект эстрогенов на освобождение субстанции P – лиганда кашлевых рецепторов C-волокон [27]. Таким образом, снижение уровня эстрогенов в период менопаузы теоретически может вести к на-

копленению субстанции Р в зонах кашлевых рецепторов. С другой стороны, существуют половые различия в кашлевом пороге, который ниже у женщин, в то время как у детей до пубертатного периода подобных отличий не наблюдается [28].

### Бронхит – результат кашля?

Перечисленные патологические состояния, проявляющиеся кашлем, требуют дифференциальной диагностики с острым, а чаще – хроническим бронхитом. Однако интересно, что и сам кашель независимо от его происхождения может приводить к воспалительным изменениям слизистых оболочек воздухоносных путей. В исследовании R.Irwig и соавт. показано, что лимфоцитарная и лимфоплазмоцитарная инфильтрация подслизистого слоя бронха и повреждение эпителия выявляются у большинства больных с хроническим кашлем внелегочной природы [29]. Авторы предположили, что сотрясение стенки бронха, энергия форсированных экспираторных потоков оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку с последующими воспалительными изменениями. Таким образом, создается порочный круг, при котором кашель, возникший в результате раздражения экстрабронхиальных кашлевых рецепторов, может затем поддерживаться вторичным воспалением слизистой оболочки бронхов. Этот факт объясняет достаточно медленное уменьшение кашлевого синдрома при лечении его внелегочных причин, например ГЭР или воспалительных заболеваний носоглотки. Кроме того, становится понятным, почему в таких ситуациях больные могут описывать свой кашель как продуктивный, хотя патогенетические пути не должны вести к гиперпродукции мокроты. Подводя итог, следует полагать, что реактивный бронхит может явиться следствием длительного и интенсивного кашля и требует дополнительной коррекции.

### Лечение

Возможности терапии как острого, так и хронического необструктивного бронхита достаточно скромны. Фактически речь идет о выборе представителей из трех групп лекарственных препаратов – антибиотиков, бронхолитиков и мукорегуляторов. Для профилактики обострения хронического бронхита могут использоваться вакцинация против гриппа и курсовой прием бактериальных вакцин.

#### Антибиотики

Назначение антибактериальных препаратов при остром бронхите – широко распространенная практика как в России, так и в мире. По данным J.Linder, от 65 до 85% пациентов с острым бронхитом получают антибиотики [30]. Между тем результаты исследований, построенных по принципам доказательной медицины, не дают оснований считать, что антибиотики вносят хоть какую-то лепту в достижение ремиссии при остром неосложненном бронхите [31, 32]. Подавляющее большинство случаев острого бронхита имеет вирусную этиологию. Присоединение бактериальной инфекции часто происходит у пожилых больных, лиц страдающих сахарным диабетом, хроническими декомпенсированными заболеваниями внутренних органов, получающих большие дозы кортикостероидов, цитостатики и т.д. Признаком присоединения бактериального воспаления считается появление гнойной мокроты. В таких случаях назначение антибиотиков вполне обоснованно. Предпочтение должно отдаваться группе макролидов (азитромицин, джозамицин, кларитромицин, спирамицин), поскольку среди бактериальных возбудителей острого бронхита чаще всего фигурируют атипичные респираторные патогены. Эффект профилактического назначения антибактериальных препаратов при остром бронхите у перечисленных категорий пациентов не имеет необходимых доказательств.

Таблица 3. Мукорегулирующие препараты

Группа	Представители
Мукокинетики	Сурфактант Бромгексин Амброксол Миртол
Муколитики	$\beta_2$ -Агонисты N-ацетилцистеин Карбоцистеин Дорназа альфа Миртол
Экспекторанты	Гипертонический раствор NaCl Маннитол Иодид калия, натрия Травы

При обострении хронического бронхита современный принцип назначения антибиотиков строится на анализе критериев N.Anthonisen [33]:

- увеличение количества мокроты;
- появление гнойной мокроты;
- появление (усиление) одышки.

Сочетание всех трех критериев – безусловное показание к эмпирическому назначению антибиотиков. При присутствии двух критериев (из которых один – гнойная мокрота) применение антибиотиков возможно, поскольку вероятность бактериальной инфекции высока. Наличие только одного критерия или двух (при отсутствии гнойной мокроты) не может служить основанием для антибиотикотерапии. Выбор препарата производится из двух групп –  $\beta$ -лактамов (амоксциллин, цефалоспорины II–III генерации) или новых макролидов (азитромицин, кларитромицин), активных против *H. influenzae*.

#### Бронхолитики

Рутинное назначение данной группы препаратов ( $\beta_2$ -агонистов и M-холинолитиков) как при остром, так и при хроническом необструктивном бронхите в фазу стабильного течения не рекомендуется [34]. Однако при обострении хронического бронхита применение ингаляционного сальбутамола и ипратропиума уменьшает симптомы заболевания и способствует раннему наступлению стабилизации [35]. Более детальное обсуждение проводится при анализе мукокинетики средств.

#### Противокашлевые препараты

Поскольку кашель является защитным механизмом, направленным на очищение дыхательных путей, его подавление у больных, продуцирующих мокроту, с позиций патогенеза не обосновано. В случаях интенсивного сухого кашля при острых бронхитах (при отсутствии бронхообструктивного синдрома) возможно назначение короткими курсами противокашлевых агентов как центрального (кодеин, декстрометорфан, бутамрат), так и периферического действия (преноксдиазин). Необходимо помнить, что кашель вследствие обычного вирусного бронхита редко имеет мучительный характер. В этих случаях нужно исключить коклюш, а также иметь в виду состояния, усиливающие кашлевой рефлекс, – гиперреактивность бронхов, ГЭР, прием ИАПФ,  $\beta$ -блокаторов, бронхоспазм. В целом при остром бронхите прием противокашлевых средств не влияет на течение заболевания, качество жизни и время наступления ремиссии [36].

#### Мукорегуляторы

Основной патогенетической терапии бронхитов 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 (табл. 3).

### **Экспекторанты**

К данной категории относятся средства, облегчающие выведение мокроты за счет увеличения ее гидратации. Данный эффект может быть достигнут при пероральном приеме препаратов, стимулирующих бронхиальную секрецию за счет раздражения рецепторов *n. vagus* в слизистой оболочке желудка. Такие свойства имеют йодистые соли, в частности йодиды калия и натрия, и ряд субстанций растительного происхождения – гуайфенезин, теропсис, корень алтея, чабрец и др., издавна используемые в медицинской практике. Их назначение должно сопровождаться рекомендациями по дополнительному приему жидкости. Несмотря на то что многолетний опыт применения пероральных экспекторантов свидетельствует об их определенной эффективности у ряда пациентов, результаты рандомизированных контролируемых плацебо-исследований у больных с острым и хроническим бронхитом данного факта не подтверждают [37, 38]. Абсолютно небоснованными представляются комбинации экспекторантов с противокашлевыми препаратами, распространенными на отечественном фармацевтическом рынке.

Помимо пероральных, существуют ингаляционные экспекторанты. К ним в первую очередь относится гипертонический раствор NaCl в концентрациях от 2 до 7%. Именно на его свойства прямой стимуляции бронхиальных желез и увеличения транспорта воды в секрет бронха основан диагностический метод индукции мокроты. Даже при муковисцидозе длительные ингаляции гипертонического раствора приводили к улучшению дренажной функции бронхов и улучшению функции внешнего дыхания [39].

Эффективным экспекторантом зарекомендовал себя ингаляционный порошковый маннитол, создающий гиперосмолярную среду на поверхности слизистой оболочки, приводящую к гидратации мокроты. У больных с бронхоэктазами доказано его положительное влияние на качество жизни, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и облегчение откашливания [40].

Ограничением для приема экспекторантов является неэффективность кашля, возникающая в силу разных причин, слабости дыхательной мускулатуры, травмы грудной клетки, подавленного кашлевого рефлекса в результате поражений центральной нервной системы, приема психотропных препаратов и т.д. Также нужно иметь в виду, что гипергидратация может привести к усилению отека слизистой оболочки бронха и нарушению центральной гемодинамики, что особенно опасно при выраженной бронхиальной обструкции и застойной сердечной недостаточности. Ингаляционные экспекторанты являются сильными провокаторами бронхоспазма, что требует их крайне осторожного назначения больным с исходным нарушением бронхиальной проходимости и гиперреактивностью бронхов.

### **Мукокинетики**

Мукокинетики – средства, облегчающие движение мокроты по бронхиальному дереву прежде всего за счет активации мукоцилиарного клиренса и уменьшения бронхиального сопротивления. К ним относятся  $\beta_2$ -агонисты, известное свойство которых – усиливать частоту биения ресничек эпителия, а также основной эффект – бронходилатация – приводят к более эффективному дренажу бронхиального содержимого [41].

Доказано, что  $\beta_2$ -агонисты стимулируют работу реснитчатого эпителия у здоровых и в экспериментах на животных [42, 43]. Тем не менее клиническая эффективность препаратов не всегда соответствует результатам экспериментальных исследований. Так, при остром бронхите в контролируемых плацебо-исследованиях не получено убедительных доказательств клинического превосходства салбутамола над плацебо [44, 45].

При хроническом бронхите установлено значимое улучшение мукоцилиарного клиренса под влиянием фе-

нотерола, тербуталина, сальметерола, салбутамола, однако оно не сопровождалось равноценными клиническими эффектами [46, 47]. Считается, что дозы  $\beta_2$ -агонистов, реально влияющие на кинетику мокроты, выше, чем необходимые для бронходилатации, с соответствующим увеличением вероятности побочных явлений [48]. Поэтому рутинное назначение адrenomиметиков при неструктурных формах бронхита в качестве мукорегуляторов не рекомендуется.

Уменьшение адгезивных свойств мокроты способствует облегчению мукоцилиарного транспорта и откашливания. Наибольшим антиадгезивным эффектом из известных средств обладает сурфактант, продолжительные ингаляции которого приводили к клиническому и функциональному улучшению, доказанному в ходе рандомизированного контролируемого исследования [49].

Несмотря на то что бромгексин и его метаболит амброксол нередко рассматривают как муколитики, основной их эффект – снижение адгезивных свойств мокроты за счет стимуляции продукции сурфактанта [50]. Результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности амброксола и бромгексина при хроническом бронхите и ХОБЛ, проведенных в 1980-х годах, противоречивы. Большинство из них свидетельствовало об эффективности препаратов для облегчения симптомов и снижения числа рецидивов заболевания [51–53]. Тем не менее G.Guyatt и соавт. у 90 больных ХОБЛ не нашли различий в клинической эффективности амброксола и плацебо [54]. Как и для многих других мукоактивных препаратов, место бромгексина и лазолвана в лечении острого бронхита не установлено.

### **Муколитики**

Среди средств, влияющих на вязкость мокроты за счет лизирования полимерных структур, выделяют энзимы и муколитики, содержащие тиоловую группу, гидролизующую муцин.

Дорназа альфа (дезоксирибонуклеаза) – относительно новый препарат, расщепляющий ДНК-полимеры (продукты деградации нейтрофилов) в мокроте, что приводит к снижению ее вязкости. ДНК-полимеры преобладают в бронхиальном секрете у больных муковисцидозом, в то время как при остром бронхите практически не обнаруживаются, а при хроническом их доля значительно ниже, чем полимеров муцина. Действительно, Дорназа альфа зарекомендовала себя как эффективное средство при муковисцидозе, которое рекомендуется включать в схему ведения таких пациентов. Во всех проведенных исследованиях при ингаляционном назначении она достоверно улучшала вязкоэластические свойства мокроты, качество жизни и показатели функции легких по сравнению с плацебо [55–57].

Однако при ХОБЛ и бронхоэктазах Дорназа не продемонстрировала столь значительного влияния на симптомы и течение болезни, хотя пока недостаточно исследований для того, чтобы определенно судить о месте препарата в лечении данных заболеваний [58].

Прочие энзимные муколитики в настоящее время используются редко, преимущественно для локального воздействия при проведении бронхоскопии.

Наиболее хорошо изученным тиоловым муколитиком является N-ацетилцистеин. Он обладает двойным эффектом – расщепляет дисульфидные связи полимеров муцина, делая мокроту менее вязкой, и блокирует свободно-радикальную активность, что имеет значение при хронической дыхательной недостаточности. Доказательства эффективности данного препарата при остром бронхите отсутствуют. При хроническом бронхите несколько исследований продемонстрировало снижение числа обострений, повторных госпитализаций, выраженности кашля у лиц, регулярно принимавших N-ацетилцистеин в дозе 400–600 мг/сут [59, 60]. Однако более позднее масштабное рандомизированное исследование BRONCUS не выявило достоверных различий между больными ХОБЛ

III–IV стадии, принимавшими N-ацетилцистеин и плацебо, по качеству жизни, частоте обострений и госпитализаций [61]. Кроме того, нельзя не учитывать довольно высокий удельный вес побочных эффектов препарата при пероральном приеме [62].

Аэрозольные формы N-ацетилцистеина переносятся значительно лучше, но требуют использования небулайзера.

Среди мукорегуляторов в сознании врачей-терапевтов незаслуженно скромное место занимает такой препарат, как Геломиртол форте. Он представляет собой стандартизированный продукт растительного происхождения, основным действующим веществом которого является дистиллированный экстракт эфирных масел – миртол. 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 15 лет.

Потенциальную пользу миртола при воспалительных заболеваниях дыхательных путей определяет ряд его свойств, установленных в нескольких исследованиях, проведенных в Германии:

- **увеличение мукоцилиарного клиренса.** В работе P.Dogow и соавт., изучавших мукоцилиарный клиренс у больных ХОБЛ, показано, что 7-дневные курсы амброксола (30 мг 3 раза в день) и Геломиртола форте (300 мг 4 раза в день) одинаково эффективно увеличивают скорость элиминации радиоактивных частиц из нижних дыхательных путей, хотя и не влияют на показатели ОФВ<sub>1</sub> [63];
- **уменьшение вязкости секрета воздухоносных путей** доказано в исследованиях H.Behrbohm и U.Roos [64, 65];
- **противовоспалительная активность.** За счет подавления липоксигеназы базофилов и эозинофилов, а также торможения миграции лейкоцитов Геломиртол обладает определенными противовоспалительными свойствами. Кроме того, его местное применение сходно с эффектом ментола. Как известно, ментол имеет легкую противовоспалительную и анестезирующую активность [66, 67]. Местный ментолоподобный эффект миртола – его важная особенность, поскольку препарат, принятый внутрь в кишечнорастворимой капсуле, выделяется через дыхательные пути;
- **дезинфицирующий эффект.** В исследовании F.Christoph показана ингибирующая активность миртола стандартизированного *in vitro* против некоторых респираторных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis* [68]. 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.

Таким образом, миртол стандартизированный объединяет свойства мукокинетики, муколитика и противовоспалительного препарата. Однако, как уже обсуждалось, как бы ни были блестящи результаты экспериментальных и лабораторных исследований, необходимы доказательства клинической эффективности любого препарата при конкретных заболеваниях. И такие доказательства в случае Геломиртола и Геломиртола форте получены. Проведено несколько масштабных многоцентровых рандомизированных контролируемых плацебо-исследований по оценке эффективности и безопасности Геломиртола форте при воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей.

В крупном исследовании, включавшем 676 пациентов с острым бронхитом, проводилось сравнение 3 препаратов – миртола (n=170), амброксола (n=163) и цефуроксима (n=171) с плацебо (n=172) [69]. Во всех группах больных, получавших лекарственные препараты в течение 2 нед, уже к концу 1-й недели отмечалась достоверная ре-

дукция симптомов заболевания в отличие от группы плацебо. Данные различия сохранялись до окончания курса лечения. При этом наименьшую толерантность к лечению показала группа миртола. Отмечалась тенденция к более быстрому исчезновению симптомов бронхита у больных, принимавших миртол, по сравнению с группой амброксола. Можно констатировать, что пациенты, получавшие монотерапию миртолом, достигали ремиссии быстрее, чем те, кто принимал плацебо. Переносимость лечения миртолом была близка к таковой плацебо.

Как уже упоминалось, хронический кашель и реактивный бронхит нередко являются следствием воспаления верхних дыхательных путей, в частности острого или хронического синусита. Одной из немногих работ по анализу лекарственной терапии при сочетании синусита и бронхита является исследование T.Wittig, в котором установлено, что назначение Геломиртола и Геломиртола форте приводит к исчезновению синобронхиального синдрома в течение 2 нед у 90% пациентов [70].

Наконец, проводилась оценка профилактического эффекта миртола у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ легкого течения [71]. В течение 6 мес 246 рандомизированных пациентов принимали Геломиртол форте 300 мг (1 капсула) 3 раза в день или плацебо. Среди пациентов, завершивших исследование, у 71,8% принимавших миртол и 53,3% получавших плацебо не отмечено обострений заболевания ( $p < 0,01$ ). Интересно, что даже те больные, которые принимали миртол хотя бы 1 мес, но затем выбыли из исследования, имели достоверное превосходство по показателю свободного от обострений периода над группой плацебо. Соответственно, в группе миртола наблюдалось значимое уменьшение использования антибактериальных препаратов. Данное клиническое исследование учитывалось в Кохрановском центральном регистре контролируемых исследований и одно из немногих получило 4 из 5 возможных баллов при оценке значимости исследования [72].

## Заключение

Кашель, продолжающийся больше 3 нед, – тревожный симптом, заставляющий задуматься о дифференциальном диагнозе обширного круга заболеваний и состояний, протекающих под маской хронического или затяжного бронхита. Необходимо помнить, что бронхит обычно сопутствует длительному кашлю независимо от причин последнего. Среди мукорегулирующих препаратов, используемых для лечения острого и хронического бронхита, существует фитотерапевтическое лекарственное средство с доказанной эффективностью, обладающее мукокинетическими, муколитическими и противовоспалительными свойствами, – Геломиртол форте.

## Литература

1. Заболеваемость населения России в 2007 г. Статистические материалы Минздрава России 2008 г.
2. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 133S–81S.
3. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions: Ciba Guest Symposium Report. *Thorax* 1959; 14: 286–99.
4. Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Fourth Edition, Elsevier inc, USA 2005; 1: 872.
5. Wenzel RP, Fowler AA. *Acute Bronchitis* *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2125–30.
6. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (suppl): 138S–46S.
7. Davis SF, Sutter RW, Strebel PM et al. Concurrent outbreaks of pertussis and *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 621–8.
8. Wright SW, Edwards KM, Decker MD et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995; 13: 1044–6.
9. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–84.
10. Morice AH and committee members. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481–92.

11. Brightling CE, Ward R, Gob KL et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406–10.
12. Morice AH, Kastelik JA. Cough 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003; 58: 901–7.
13. Laloo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (Suppl. 5): S91–6.
14. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC. *Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest* 2006; 129 (suppl): 1S–23S.
15. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Литтерра, 2003.
16. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294–300.
17. Irwin RS, Zawacki JK. Accurately diagnosing and successfully treating chronic cough due to gastroesophageal reflux disease can be difficult. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3095–8.
18. Webb WR. High-resolution computed tomography of obstructive lung disease. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 745–57.
19. Tan H, Buyukavci M, Arik A. Tourette's syndrome manifests as chronic persistent cough. *Yonsei Med J* 2004; 45: 145–9.
20. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1184–92.
21. McGarvey LP, Warke TJ, McNiff C et al. Psychogenic cough in a schoolboy: evaluation using an ambulatory cough recorder. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 73–5.
22. Mello C, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156: 997–1003.
23. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (suppl): 174S–9S.
24. Shimm CS, Williams MH Jr. Cough and wheezing from beclomethasone dipropionate aerosol are absent after triamcinolone acetonide. *Ann Intern Med* 1987; 106: 700–3.
25. Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: Failure to resolve despite total/near total elimination of oesophageal acid. *Chest* 2002; 121: 1132–40.
26. Birring SS, Brightling CE, Symon FA et al. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003; 58: 1066–70.
27. Sekizawa K, Jia YH, Ebibara T et al. Role of substance P in cough. *Pulm. Pharmacol* 1996; 9: 323–8.
28. Dicipnigaitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998; 113 (5): 1319–21.
29. Irwin RS, Otunbey R, Cagle P. Interpreting the Histopathology of Chronic Cough. A Prospective, Controlled, Comparative Study. *Chest* 2006; 130: 362–70.
30. Linder J, Sim I. Antibiotic treatment of acute bronchitis in smokers. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 230–4.
31. Gonzales R, Birtlett J, Besser R et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 521–9.
32. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 518–20.
33. Antonisen N, Connert J, Kiley J et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of COPD. *JAMA* 1994; 272: 1497–505.
34. Smucny J, Flynn C, Becker L et al. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* (database online), 2004.
35. McCrory D, Brown C, Gelfand S et al. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–209.
36. Schroeder K. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ* 2002; 324 (7333): 329.
37. Rubin BK, Ramirez O, Obar JA. Iodinated glycerol has no effect on pulmonary function, symptom score, or sputum properties in patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1996; 109 (2): 348–52.
38. Kubn JJ, Hendley JO, Adams KF et al. Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds. *Chest* 1982; 82: 713–8.
39. Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (3): 229–40.
40. Daviskas E, Anderson SD, Gomes K et al. Inhaled mannitol for the treatment of mucociliary dysfunction in patients with bronchiectasis: effect on lung function, health status and sputum. *Respirol* 2005; 10 (1): 46–56.
41. King M, Brock G, Lundell C. Clearance of mucus by simulated cough. *J Appl Physiol* 1985; 58 (6): 1776–82.
42. Frobock JJ, Wikstrom-Frei C, Salathe M. Effects of albuterol enantiomers on ciliary beat frequency in ovine tracheal epithelial cells. *J Appl Physiol* 2002; 92 (6): 2396–402.
43. Daviskas E, Anderson SD, Eberl S et al. Effects of terbutaline in combination with mannitol on mucociliary clearance. *Eur Respir J* 2002; 20 (6): 1423–9.
44. Bernard D, Goepf JG, Duggan AK et al. Is oral albuterol effective for acute cough in non-asthmatic children? *Acta Paediatr* 1999; 88: 465–7.
45. Littenberg B, Wheeler M, Smith DS. A randomized controlled trial of oral albuterol in acute cough. *J Fam Pract* 1996; 42: 49–53.
46. Weich DJ, Viljoen H, Sweetlove MA et al. Investigation into the effect of Fenoterol on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis. *Eur J Nucl Med* 1988; 14 (11): 533–7.
47. Isawa T, Teshima T, Hirano T et al. Effect of oral salbutamol on mucociliary clearance mechanisms in the lungs. *Toboku J Exp Med* 1986; 150 (1): 51–61.
48. Bennett WD. Effect of beta-adrenergic agonists on mucociliary clearance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (6 Suppl): S291–7.
49. Anzueto A, Jubran A, Obar JA et al. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis: a prospective randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1997; 278 (17): 1426–31.
50. Bruce K, Rubin. Mucolytics, Expectorants, and Mucokinetic Medications. *Respir Care* 2007; 52 (7): 859–65.
51. Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. *Respiration* 1987; 51 (suppl. 1): 42–51.
52. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis: clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration* 1987; 51 (Suppl. 1): 37–41.
53. Valenti S, Marengo G. Italian multicenter study on the treatment of chronic obstructive lung disease with bromhexine. A double-blind placebo-controlled trial. *Respiration* 1989; 56 (1–2): 11–5.
54. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987; 92 (4): 618–20.
55. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331 (10): 637–42.
56. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (1): 145–51.
57. Laube B, Auchi R, Shields D et al. Effect of rhdNase on airflow obstruction and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (2): 752–60.
58. Puchelle E, Zabm JM, de Bentzmann S et al. Effects of rhdNase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1996; 9 (4): 765–9.
59. Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, Lammers JW. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (5): 795–8.
60. Boman G, Backer U, Larsson S et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (6): 405–15.
61. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–60.
62. Rogers DF. *Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases*. *Respiratory Care* 2007; 52 (9): 1176–97.
63. 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.
64. Bebrbohm 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.
65. 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.
66. 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-centred, placebo controlled phase III double blinded study with parallel group comparison to investigate the efficacy of Myrtol standardised capsules (4x300 mg oral daily) for patients with acute sinusitis. 92/334. Myrtol standardisiert Dokumentation 1994.
67. 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.
68. 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.
69. Matthys H, de Mey C, Carls C et al. 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. *Arzneim.-Forsch. Drug Res* 2000; 50 (8): 700–11.
70. Wittig Th. GeloMyrtol® und GeloMyrtol® forte in Patients with Acute Sino-bronchitis. A posteriori Analysis, August 2008. Study N° 94-0234 G.Pobl-Boskamp GmbH & Co. KG.
71. Meister R, Wittig Th, Beuscher N, de Mey C. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Myrtol standardisiert bei der Langzeitbehandlung der chronischen Bronchitis. *Arzneim.-Forsch. Drug Res* 1999; 49 (4): 351–8.
72. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1–6.

\*