

# ЕФИКАСНОСТ И ТОЛЕРАНТНОСТ НА РАСТИТЕЛНИЯ МЕДИКАМЕНТ ГЕЛОМИРТОЛ, СЪДЪРЖАЩ СТАНДАРТИЗИРАН МИРТОЛ ПРИ ОСТЪР И ХРОНИЧЕН БРОНХИТ

**В. Юркова**

СБАЛББ "Света София" ЕАД  
Клиничен център по белодробни болести  
Медицински Университет, София

## Резюме

ГелоМиртол (ГМ) е растителен медикамент съдържащ Стандартизиран Миртол (СМ). СМ има абсолютно точна концентрация на 3 определени активни вещества, получени чрез дестилация на растителни етерични масла. Трите активни вещества са limonene (лимонен) (Л), cineole (цинеол) (С) и -pinene (пинен) (П) в съответните стандартизирани концентрации за двете капсулни форми на ГМ. ГМ Форте е под формата на стомашно-устойчива капсула съдържаща 300mg СМ включващ минимум 75mg Л, 75mg С и 20mg П. ГМ 120 mg за деца, стомашно-устойчива капсула съдържа 120mg СМ, включващ минимум 30mg Л, 30mg С и 8mg П.

Фармакодинамичният му профил го различава от класическите мукофармацевтични средства поради наличието на множество фармакологични свойства, основните от които са секретолитично, муколитично и секретомоторно свойства.

Освен тези ефекти СМ проявява противовъзпалително, имуномодулиращо, бронхоспазмолитично и съдоразширяващо действие. Наблюдавани са и антимикробни ефекти, включващи дозо-зависимо инхибиране на бактерии и гъбички.

Ефикасността и безопасността на ГМ е проучена в множество фармакологични и 27 клинични проучвания при пациенти с остър бронхит (ОБ), хроничен бронхит (ХБ), и остър и хроничен рино-синуит с участие на 6 200 пациенти.

Проучване при пациенти с ОБ и лечение със СМ 300mg 4 пъти дневно в продължение на 14 дни води до статистически сигнификантна редукция на средната честота на пристъпите на кашлицата на 7 и 10 ден ( $p < 0.001$ ) в сравнение с плацебо.

Резултатите от рандомизираните проучвания при лечение на пациенти с ХБ показват, че СМ води до сигнификантно намаление на тежестта и честотата на обострянията, редукция на нуждата от антибиотик и скъсяване на продължителността на антибиотичното лечение в сравнение с плацебо. В дългосрочен план лечението със СМ при ХБ води до премахване на сезонния, естествено срещащ се пик на екзацербации, който се наблюдава между 2 и 4 месеца при лечението в плацебо групата.

Глобалната ефикасност на СМ е оценена като "много добра или добра" в 80.2% от случаите, а глобалната поносимост - като "много добра или добра" във всеки случай (100%).

**Ключови думи:** Геломиртол, Стандартизиран Миртол, остър бронхит, хроничен бронхит

# EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE HERBAL DRUG GELOMYRTOL CONTAINING STANDARDIZED MYRTOL IN ACUTE AND CHRONIC BRONCHITIS

V. Yourukova

SHATPD "St. Sofia"  
Clinical Center of Pulmonary Diseases  
Medical University, Sofia

## Abstract

GeloMyrtol (GM) is an herbal medicine containing standardized Myrtol (SM). SM has an absolutely exact concentration of 3 certain active substances produced by the distillation of plant essential oils. The three active substances are limonene (L), cineole (C) and -pinene (P), and are in the corresponding standardized concentrations for both capsule formulations of GM. GM Forte is in the form of a gastro-resistant capsule containing 300mg SM comprising at least 75mg L, 75mg C and 20mg P. GM 120mg for children, gastro-resistant capsule contains 120mg of SM, including at least 30mg L, 30mg C and 8mg P.

The pharmacodynamic profile distinguishes it from the traditional mucoactive pharmacy due to multiple pharmacological properties, the main ones being secretolytic, mucolytic and secretomotor properties.

Besides these effects, SM exhibits anti-inflammatory, immune-modulator, bronchospasmolytic and vasodilating actions. Antimicrobial effects including dose-dependent inhibition of bacteria and fungi were also observed.

Efficacy and safety of SM has been studied in 27 clinical trials in acute bronchitis (OB), chronic bronchitis (HB) and sinusitis, involving 6 200 patients approximately.

Treatment with SM 300mg 4 times daily for 14 days in patients with OB resulted in a statistically significant reduction in mean frequency of attacks of coughing, on days 7 and 10 ( $p < 0.001$ ) compared with placebo.

The results of randomized studies in treating patients with HB show that SM leads to a significant reduction of the severity and frequency of exacerbations, reducing the need for an antibiotic and shortening the duration of antibiotic treatment in comparison with placebo. In long-term treatment with SM in chronic bronchitis leads to the elimination of seasonal, naturally occurring peak of exacerbations that occurs between 2 and 4 months in treatment in the placebo group.

Global effectiveness of SM was rated as "very good or good" in 80.2% of the cases, and the global tolerance – as "very good or good" in every case (100%).

**Keywords:** GeloMyrtol, standardized Myrtol, acute bronchitis, chronic bronchitis

Фитомедицината и растителните ремедия имат дълга история в лечението на остър и хроничен бронхит. Стандартизиран Миртол (СМ) е растителен дериват с активни компоненти, получени чрез дестилация на етерични масла. По химична структура е етерично масло, дестилат от смес от пречистено евкалиптовото масло, пречистено сладко портокалово масло, пречистено масло от мирта и пречистено лимоново масло (66:32:1:1). Големите монотерпени 1.8-цинеол (75mg), D-лимонен (75mg) и α-пинен (20mg), се използват като биологични маркерни вещества (22).

СМ има абсолютно точна концентрация на 3 определени активни вещества, получени чрез дестилация на растителни етерични масла. Трите активни вещества са limonene (лимонен) (Л), cineole (цинеол) (С) и -pinene (пинен) (П) в съответните стандартизирани концентрации за двете капсулни форми на ГМ. ГМ Форте е под формата на стомашно-устойчива капсула, съдържаща 300mg СМ включващ минимум 75mg Л, 75mg С и 20mg П. ГМ 120mg за деца, стомашно-устойчива капсула съдържа 120mg СМ, включващ минимум 30mg Л, 30mg С и 8mg П (23).

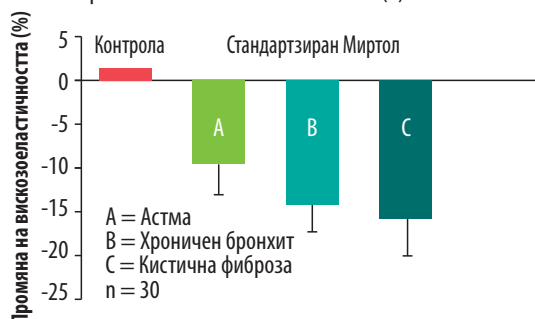
#### Фармакодинамичен профил

Фармакодинамичният профил е значително по-широк от този на класическите мукофармацевтични средства, тъй като СМ притежава муколитични, секретолитични и секретомоторни свойства.

Мукосекретолитичният му ефект е изследван и оценен посредством метода на червен фенол след орално приложение на медикамента в сравнение с контрола (9). Въпреки че, проучвания върху връзката между дозата на активното вещество и секретолитичния ефект са рядкост за мукоактивните растителни лекарства, експериментално при мишки е доказана линейна връзка на доза-отговор. Секретолитизата със СМ е сигнификантно повишена (+32% спрямо контрола;  $p < 0.05$ ) и превъзхожда евкалиптовото масло (чисто евкалиптовото масло +21% в сравнение с контроли;  $p > 0.05$ ) (3, 4, 5).

Муколитичният ефект е оценен чрез реологичен метод при пациенти с бронхиална астма, ХБ, кистична фиброза и контроли. Промените на вискозоеластичност от базални условия са сигнификантни при пациенти с ХБ, бронхиална астма и кистична фиброза в сравнение с контроли, и са сравними с действието на N-ацетилцистеин при същите пациенти с тези заболявания (фиг. 1) (1).

Фиг. 1. Промяна на вискозоеластичността (1).



Phytomedication and herbal medicine have a long history in the treatment of acute and chronic bronchitis. Standardized Myrtol (SM) is a plant derivative active ingredient derived from the distillation of essential oils. In chemical structure, it is an essential oil, distillate from a mixture of rectified eucalyptus oil, rectified sweet orange oil, rectified myrtle oil and rectified lemon oil (66:32:1:1). Large monoterpenes 1.8-cineole (75mg), D-limonene (75mg) and α-pinene (20mg) were used as biological marker substances (22).

SM has an absolutely exact concentration of 3 certain active substances produced by the distillation of the plant essential oils. The three active substances are limonene (L), cineole (C) and -pinene (P), and are in the corresponding standardized concentrations for both capsule formulations of GM. GM Forte is in the form of gastro-resistant capsule containing 300mg SM comprising at least 75mg L, 75mg C and 20mg P. GM 120mg for children, gastro-resistant capsule contains 120mg of SM, including at least 30mg L, 30mg C and 8mg P.

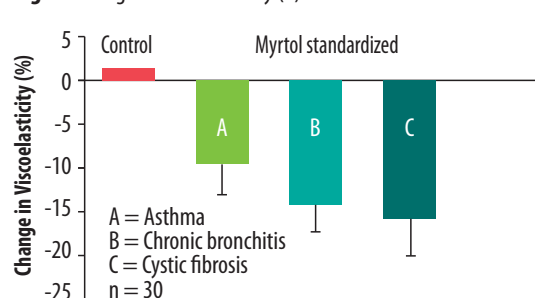
#### Pharmacodynamic profile

The pharmacodynamic profile is considerably wider than the classic mucoactive agents. SM has mucolytic, secretolytic and secretomotor properties.

Mucosecretolytic effect was evaluated by the method of phenol red, after oral administration of the medication in comparison with the control (9). Although studies on the relationship between the dose of the active substance and secretolytic effects are rare for mucoactive herbal medicines, experimentally in mice has been demonstrated a dose-response linear relationship. Secretolysis with SM was significantly increased (+32% versus controls;  $p < 0.05$ ) and superior to eucalyptus oil (pure eucalyptus oil +21% compared with controls;  $p > 0.05$ ) (1, 3, 8).

The mucolytic effect was evaluated by rheological method in patients with bronchial asthma, HB, cystic fibrosis and controls. Changes of viscoelasticity from basal conditions are significant in patients with HB, bronchial asthma and cystic fibrosis as compared to the controls and are comparable to the action of N-acetyl cysteine (fig. 1) (1).

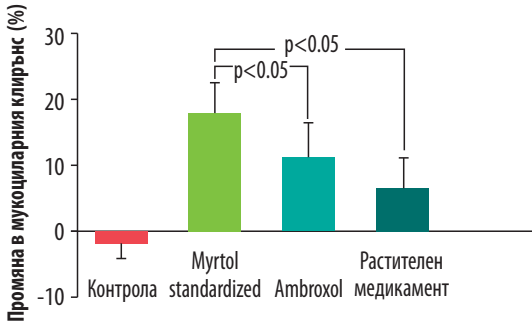
Fig. 1. Change in Viscoelasticity (1).



В резултат на реологичните промени се наблюдава и подобрене на мукоциларния клирънс до 30%, както и на клирънс на кашлица - до 100% при пациенти с кистична фиброза (14).

Промяната на мукоциларния клирънс при ХБ е сигнификантна в групата на третиране със СМ в сравнение с амбохол и фитопрепарат ( $p < 0.05$ , за всяко сравнение) (фиг. 2) (2).

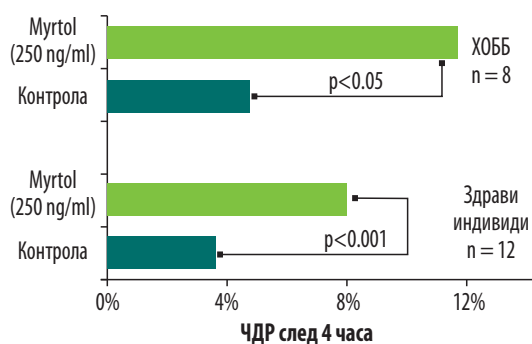
Фиг. 2. Промяна в мукоциларния клирънс (2).



Секретомоторният ефект на СМ е потвърден в проучване при пациенти с хроничен синусит, при които се наблюдава повишена честота на цилиарния ритъм с коефициент 2 в сравнение с плацебо, и е съкратено транзитното време при прилагане на теста за захарин с повече от 5 минути (3).

СМ по дозо-зависим начин засилва честотата на движение на ресничките на цилиарния епител (цилиарното биене) и респективно на мукоциларния транспорт (фиг. 3). Този сигнификантен ефект за цилиарното биене е наблюдаван експериментално в концентрация 0.01% СМ и 0.17mg/kg тегло за мукоциларния клирънс ( $p < 0.05$ ) съответно на дозите при хора (2), и при лечение на мукусна хиперсекреция и дефект на мукоциларната функция на ХОББ (13).

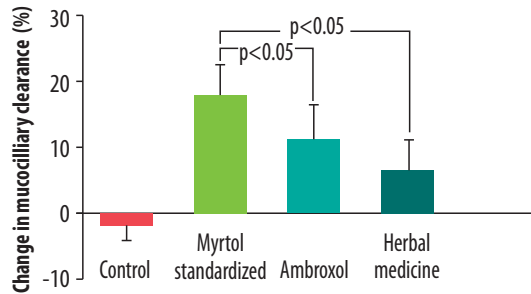
Фиг. 3. Сигнификантно увеличение на ЧДР в групата със СМ при здрави индивиди и пациенти с ХОББ (13).



СМ има силно изразени антиоксидантни ефекти. Той въздейства върху възпалителните процеси чрез улавяне на най-агресивните кислородни радикали от типа ОН (хидроксилни радикали), което е доказано чрез инхибиране образуването на етилен в експериментален тъканен модел (системата на Фентън и системата на SIN), като предотвратява свързването на левкоцити и клетъчната деструкция (11).

As a result, the rheological changes improvement is observed in mucociliary clearance to 30%, and the cough clearance of up to 100% in patients with cystic fibrosis (14). The change in the mucociliary clearance in HB is significant in the SM group compared to amboxol and phyto-medication ( $p < 0.05$ , for each comparison) (fig. 2) (2).

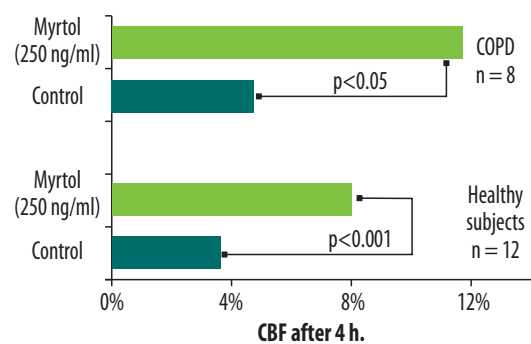
Fig. 2. Change in mucociliary clearance (2).



The secretomotor effect of the SM has been confirmed in patients with chronic sinusitis, which shows an increased frequency of ciliary beat by a factor of 2 compared to placebo, and the transit time is shortened in the application of the saccharine test by more than 5 minutes (3).

SM enhances the frequency of the ciliated beat frequency and mucociliary transport in concentration in a dose-dependent manner (fig. 3). The significant effect for ciliated beat was observed experimentally in a concentration of 0.01% DM and 0.17 mg/kg weight of mucociliary clearance ( $p < 0.05$ ) respectively to patients' doses (2), and in the treatment of mucus hypersecretion and mucociliary defect feature of COPD (13).

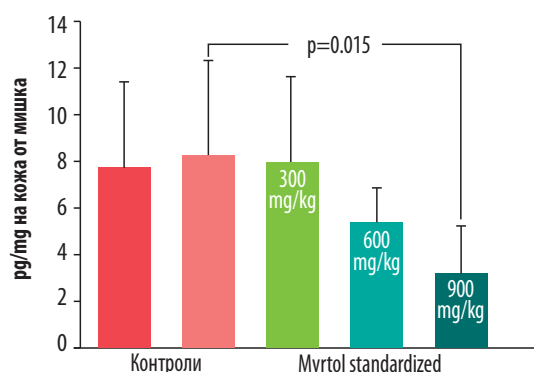
Fig. 3. Significant increase in CBF with SM in healthy subjects and COPD patients (13).



SM has strong antioxidant effects. It affects the inflammatory processes by capturing the most aggressive oxygen radicals of the type ОН (hydroxyl radicals), which has been proved by inhibiting the formation of ethylene (system Fenton and system of SIN) preventing super activation of white blood cells and cell destruction (11).

Противовъзпалителното действие на СМ се демонстрира чрез доказаното намаляване на концентрацията на левкотриени (LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>) при прилагане модел на арахидонова киселина (4). Подобно, при перорално приложение води до доза-зависимо намаление на концентрацията на левкотриени (LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>), като се установява статистически значим ефект при най-висока доза 900mg/kg (фиг. 4) (4).

**Фиг. 4.** Определяне на концентрацията на левкотриени (в модел от кожа на ухо) чрез инхибиране на 5-липоксигеназа (4).



В допълнителните изследвания на базофилни левкоцити при плъхове се доказва, че СМ инхибира 5-липоксигеназата, ключов ензим от възпалителната каскада (22).

Противовъзпалителните свойства на СМ се потвърждават от намаляване на PGE<sub>2</sub> и инхибиране на проинфламаторни цитокини (TNF- $\alpha$  и IL-6), индуцирани в експериментален модел на ХОББ при плъхове (ХОББ провокиран чрез цигарен дим), контроли и плъхове с инокулация на *Ps. aeruginosa* (7).

При in-vitro проучвания върху изолирани алвеоларни макрофаги от пациенти с ХОББ, GOLD stage III-IV (n=26), СМ води до сигнификантна редукция на ROS (17.7%; p=0.05), на TNF- $\alpha$  (37.3%; p<0.001), IL-8 (12.3%) и GM-CSF (35.8%) (19).

СМ е проучен за антимикробна активност относно най-честите респираторни патогени и показва дозо-зависимо инхибиране (в концентрация от 5-0.039 % V/V) на множество патогенни микроорганизми с изключение на *Ps. aeruginosa* (6). Бактериостатичните свойства на СМ са потвърдени in-vitro.

СМ понижава хистамин-индуцирания бронхоспазм с 33% в сравнение с контролите (1, 3) и проявява превантивен бронхоспазмолитичен ефект, вероятно във връзка с повлияване на левкотриените (4, 8).

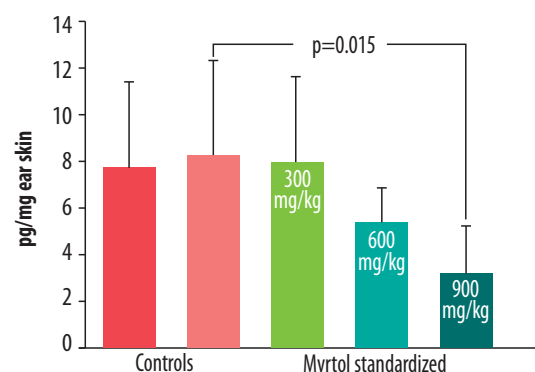
#### Ефикасност и безопасност

Ефикасността на СМ е проучена в 27 клинични проучвания при ОБ, ХБ и синусит при участие на 6 200 пациенти, от които 4 800 на терапия със СМ, от тях 83% възрастни, 17% деца (n=1 074).

В рандомизирано плацебо-контролирано мултицентрово проучване при 413 пациенти с ОБ на терапия със СМ 300mg, 4 пъти дневно за 14 дни или плацебо се наблюдава сигнифи-

The anti-inflammatory effect of SM was demonstrated by reducing the concentration of leucotrienes (LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>), using a model of arachidonic acid (4). Similarly, after oral administration it leads to a dose-dependent decrease in the concentration of leucotrienes (LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>) by statistically significant effect at the highest dose of 900 mg/kg (fig.4) (4).

**Fig. 4.** Determination of the leucotriene concentration in the ear skin by inhibition of the 5-lipoxygenase (4).



In additional studies of basophilic white blood cells in rats, it was proved that SM inhibits 5-lipoxygenase, a key enzyme of the inflammatory cascade (22).

The anti-inflammatory properties of SM are confirmed by the reduction of PGE<sub>2</sub> and the inhibiting of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-6), induced in an experimental model of COPD in rat smokers - controls and rats with inoculation of *Ps. aeruginosa* (7).

In in vitro studies on isolated alveolar macrophages from patients with COPD GOLD stage III-IV (n=26), SM leads to significant reduction of ROS (17.7%; p=0.05), TNF- $\alpha$  (37.3%; p<0.001), IL-8 (12.3%) and GM-CSF (35.8%) (19).

SM has been studied for anti-microbial activity on the most common respiratory pathogens and shows dose-dependent inhibition (at a concentration of 5-0.039 % V/V) to most pathogens with the exception of *Ps. aeruginosa* (6). Bacteriostatic properties of SM have been confirmed in vitro.

SM reduces histamine-induced bronchoconstriction by 33% compared to the controls (1, 3), and exhibits a preventive bronchospasmolytic effect, possibly associated with the response of leucotrienes (4, 8).

#### Efficacy and Safety

The efficacy of SM has been studied in 27 clinical trials in OB, HB, and sinusitis with 6 200 patients taking part, of which 4 800 with SM therapy, 83% of them adults, 17% of children (n=1 074).

In a randomized, placebo-controlled, multi-center study in 413 patients with OB therapy SM 300mg 4 times daily for 14 days or placebo significantly lower frequency of days with cough



кантно по-ниска средна честота на дните с пристъпи на кашлица в групата с активно лечение със СМ (СМ: 62.1%, плацебо: 49.8;  $p < 0.0001$ ) и сигнификантно намаление на средната честота на пристъпите от кашлица (10). Средното време за редукция с 50% на кашлицата е статистически сигнификантно по-ниско и повече пациенти са с дни без кашлица в групата със СМ. Съответно се наблюдава сигнификантно по-малък брой дни с пристъпи на кашлица през деня и по-малко нарушения на съня поради кашлица през нощта, от-четливо сигнификантно по-малко симптоматични влошавания и повече пациенти с позитивен отговор на лечението със СМ.

Нежеланите лекарствени реакции са сравними в двете групи (СМ: 7.9%, плацебо: 7.6%). Наблюдавани са само леки до умерени странични лекарствени реакции (10).

В друго рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано, многоцентрово проучване при пациенти с ОБ, се проучва СМ (ГМ Форте 300mg, 4 пъти дневно) срещу цефутоксим, амброксол и плацебо. Включени са 676 амбулаторни пациенти (ITT популацията (Intended to treatment)) с ОБ със скорошно начало (5 дни) и най-малко 4 събуждания през нощта поради кашлица, и  $FEV1 > 75\%$ , в 40 центрове в Полша. Направена е оценка на терапевтичния отговор и неповлияване, оценка на симптомите (пристъпи на кашлица през нощта и през деня), констатации от клинично изследване,  $FEV1$ , глобална оценка на ефикасността и поносимостта. След една седмица на лечение се наблюдава най-нисък процент на неповлияване в групата лекувана със СМ (5.3% в ITT, 5.4% EAP (Efficacy active population)) в сравнение с останалите три групи. Рискът да се получи влошаване през втората седмица от лечението със СМ е незначителен – 1.2% (1.3% в EAP), и е сигнификантно по-нисък в сравнение с всички други групи на лечение (15).

Честотата на отговорилите на лечението в групата на СМ и плацебо групата след една седмица е статистически значима ( $p < 0.001$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика ( $p = 0.85$ ) в процентите на отговорили на СМ спрямо цефутоксим. През втората седмица на лечение, разликата между СМ и плацебо е още по-очевидна, а разликата в честотата на отговорилите при СМ и цефутоксим остава същата (фиг. 5, 6). СМ води до статистически сигнификантна релативната редукция на

in the active treatment group (SM: 62.1%, placebo: 49.8%;  $p < 0.0001$ ) and a significant reduction in the mean frequency of cough were observed (10). The median time to 50% reduction of coughing was statistically significantly lower and more patients have days without coughing. Accordingly, there were a significant lower number of days with cough during the day and less sleep disorders due to coughing during the night, clearly significantly less symptomatic deterioration and more patients respond to treatment with SM.

Serious adverse events and adverse events were comparable in both groups (SM: 7.9%, placebo: 7.6%). Only mild to moderate side effects were observed (10).

In another randomized, double-blind, controlled, multicenter study SM (GM forte 300mg 4 times daily) versus cefuroxime, ambroxol and placebo in OB was examined. 676 outpatients (ITT population (Intended to treatment)) with OB were included with recent onset (5 days) and at least 4 awakenings during the night due to cough and  $FEV1 > 75\%$  in 40 centers in Poland. An assessment of therapeutic response and the fail to response, evaluation of symptoms (night attacks of cough and cough during the day), findings from a clinical study,  $FEV1$ , global efficacy and tolerability was made. After a week of treatment the lowest rate of non-responders in the group treated with SM (5.3% in the ITT, 5.4% EAP (Efficacy active population)) compared to the other three groups was observed. The risk to get a deterioration in the second week of treatment with SM was negligible – 1.2% (1.3% in EAP), and was significantly lower compared to all other treatment groups (15).

The frequency of responders to therapy in the group of SM and placebo after one week was statistically significant ( $p < 0.001$ ). No statistically significant difference ( $p = 0.85$ ) in response rate to the SM to cefuroxime is observed. In the second week of treatment, the difference between the SM and placebo is even evident, a difference in response rates in SM and cefuroxime remains the same (fig. 5, 6). SM resulted in a statistically significant reduction relative to the mean frequency of attacks of coughing at days 7 and 10

Фиг. 5. Намаление на честотата на кашличните пристъпи при пациенти с остър бронхит (10).

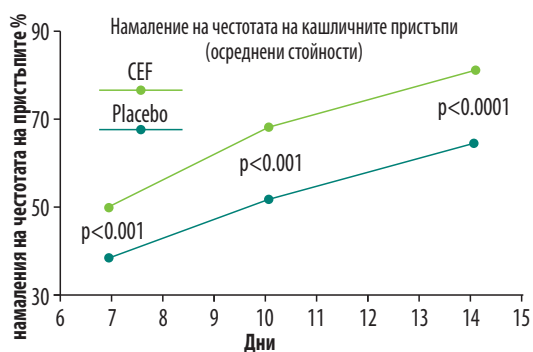
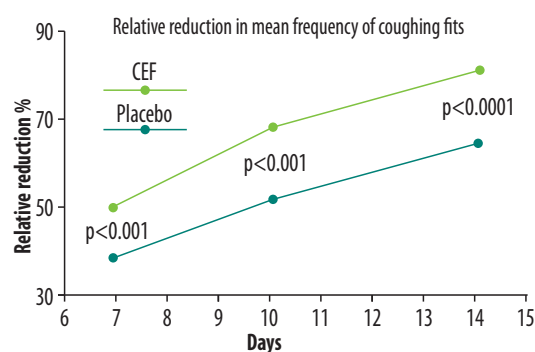
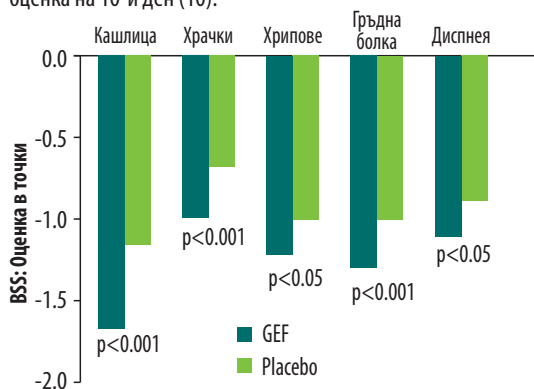


Fig. 5. Relative reduction in mean frequency of coughing fits in patients with acute bronchitis (10).



средната честота на пристъпите на кашлицата на 7-ми и 10-ти ден ( $p<0.001$ ), на 14-ти ден ( $p<0.0001$ ), и до сигнификантна промяна в оценката за тежест на бронхита на 10-ия ден.

**Фиг. 6.** Скала за оценка на тежестта на бронхита (BSS), оценка на 10-и ден (10).



Направена е оценка на повлияване на пристъпи на кашлица през нощта (15). В началото на изследването, всички пациенти се оплакват от събуждане най-малко четири пъти в резултат на пристъпи на кашлица. След една седмица на лечение, 50% от пациентите в групите на активно лечение не съобщават за пристъпи на кашлица през нощта, като през втората седмица подобрението надхвърля 70% (ITT) или 80-90% (EAP).

Аналогично в началото на изследването, 91-94% от пациентите се оплакват от кашлица през деня. След две седмици на лечение, почти половината от пациентите ITT и повече от половината от пациентите в EAP на CM са без оплаквания от кашлица през деня.

Изследователите оценяват цялостната ефикасност на CM след една седмица лечение като добра или много добра в 79% от случаите, за цефутоксим в 74% от случаите и за амброксол в 67% от случаите (ITT), като в същото време при плацебо е в само 42% от случаите (15).

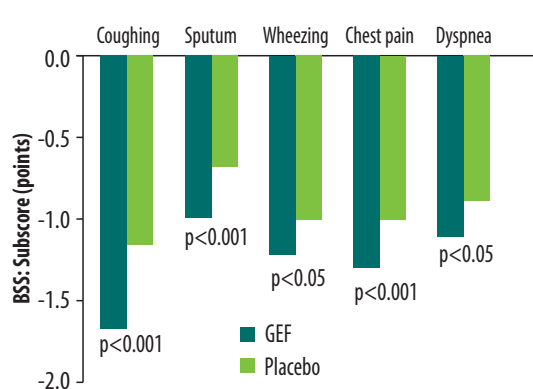
Оценката дадена от пациентите съпада с оценка на изследователите, като цялостната ефикасност се оценява като „добра или много добра“ в 78% от случаите при CM, 74% при цефутоксим, 66% при амброксол, и 41% при плацебо. При EAP CM има „добра или много добра“ ефикасност в 90% след 2 седмици лечение, а дори и в 92% след 4 седмици лечение. В клиничната практика CM може да се приеме като реална алтернатива на антибиотиците при ОБ, и това без никакъв риск да доведе до бактериална резистентност.

Нежелани лекарствени реакции възможно свързани с проучваните лекарства са наблюдавани в 56 случая: CM 18, плацебо 4, цефутоксим 15, и амброксол 19 (15). Прекратяване на проучването поради нежелани лекарствени реакции се наблюдава при 27.7% от случаите с терапия CM, 50% - плацебо, 53.3% - цефутоксим, и 10.5% - амброксол. Поносимостта на CM е подобна на тази на плацебо.

При деца, оценката за ефикасност на CM е проучена в ретроспективно постмаркетингово проучване ( $n=184$ ) при деца с ОБ с участието на общопрактикуващи лекари, специа-

( $p<0.001$ ), on day 14 ( $p<0.0001$ ) and a significant change in score for severity of bronchitis of the 10th day.

**Fig. 6.** Bronchitis Severity Score: Sub score at day 10 (10).



An assessment of the influence of night cough was made (15). At the beginning of the study, all patients waking up at least four times as a result of cough. After one week of treatment, 50% of patients in the active treatment reported no episodes of coughing during the night and during the second week - exceed 70% (ITT) or 80-90% (EAP).

Similarly, at the beginning of the study, 91-94% of the patients complained of a cough during the day. After two weeks of treatment, about half of the ITT patients and more than half the patients in the EAP of SM had no complaints of coughs during the day.

The researchers assessed the global efficacy of SM after one week of treatment as good or very good in 79% of the cases, of cefuroxime in 74% and ambroxol in 67% (ITT), while in the placebo in only 42% of the cases (15).

Evaluation of patients confirms the assessment of researchers as global efficacy was assessed as "good or very good" in 78% of the cases in the SM group, 74% for cefuroxime, 66 percent in ambroxol, and 41% in the placebo group. In EAP SM has "good or very good" efficacy in 90% after 2 weeks of treatment, and at even 92% at the end of the study after 4 weeks of treatment. In clinical practice, SM could be considered as a real alternative to antibiotics in OB without any risk leading to bacterial resistance.

Adverse effects, possibly related to study drug, were reported in 56 cases: SM - 18, placebo - 4, cefuroxime - 15 and ambroxol - 19 (15). Termination of the study due to adverse events was observed in 27.7% of the cases in SM, 50% - placebo, 53.3% - cefuroxime, and 10.5% - ambroxol. Tolerability of SM is similar to that of placebo.

In children, efficacy assessment of SM has been studied in a retrospective post marketing study ( $n=184$ ), in children with OB involving GPs, specialists and pediatricians in Germany (12).

листи и педиатри в Германия (12). Средната дневна доза е била 360mg CM (ГМ 120mg) и съответно 900mg CM (ГМ Форте, 300mg), а средната продължителност на лечението е 10 дни. В момента на включване в проучването почти 80% от децата се оплакват от тежка кашлица. Над 90% от децата показват подобрене на кашлицата – повече от половината при ГМ 120mg и дори 84% при ГМ Форте (12). Общата ефикасността на ГМ и ГМ Форте е оценена като "много добра или добра" в 97.5% от случаите (12).

В друго мултицентрово рандомизирано двойно сляпо плацебо контролирано проучване с участието на 272 пациенти с ХБ (съгласно дефиницията на СЗО) и FEV1 $\geq$ 50% от предвидената стойност, с история за най-малко една остра екзацербация през предходната зима е проучена ефикасността на CM. Общо 246 пациенти (CM: n=122; плацебо: n=124) са получили медикамента за най-малко един месец (ITT популация). Данните на 215 пациенти (CM: n=110; плацебо: n=105) са включени в оценката на ефикасността при популацията според протокола (PP) (16). Това клинично проучване се разглежда като систематичен преглед в Cochrane (17, 19). Критерии за изключване от проучването са: инфекция, която по мнението на изследователя изисква антибиотична терапия и всяко лечение с антибиотици в рамките на два месеца, предхождащо включване в изследването. Първичната крайна точка е намаляване на честотата на обострянията, които са дефинирани по клиничните критерии (5, 20).

В PP, 79/110 (71.8%) на CM и 56/105 (53.3%) на плацебо не са показали остри обостряния по време на шестмесечен период на лечение ( $p<0.01$ ) и за ITT съответно: 89/122 (72.9%) за CM, и 72/124 (58%) на плацебо не са показали изостряне ( $p<0.05$ ). В групата CM, 15 от 31 са (48.4%) с остра екзацербация неизискваща антибиотици и 19 от 49 (38.8%) от пациентите в групата с плацебо. Продължителността на антибиотична терапия е по-дълга при плацебо: 10 от 16 (62.5%) от пациентите, които са получавали CM изискват антибиотици в продължение на 7 дни, за разлика от 23 от 30 (76.7%) в групата на плацебо, които изискват антибиотици за по-дълъг период от седем дни. Тези резултати показват, че лечението със CM намалява нуждата от антибиотици и също скъсява продължителността на тяхната употреба (фиг. 7, 8).

The average dose is 360mg SM (GM) (900mg GM Forte) per day and the average duration of treatment is 10 days. At the time of entering the study, almost 80% of children complain of severe coughing. Over 90% of the children showed improvement in cough symptom – more than the half in GM and even 84% in GM Forte (12). The global efficiency of GM or GM forte was rated as "very good or good" in 97.5% of cases (12).

In a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study involving 272 patients with HB (as defined by WHO) and FEV1 $\geq$ 50% of the estimated value, with a history of at least one acute exacerbation during the previous winter, the effectiveness of CM was studied. A total of 246 patients (SM: n=122, placebo: n=124) received the drug for at least one month (ITT population). Data from 215 patients (SM: n=110, placebo: n=105) were included in the assessment of efficacy in the per protocol population (PP) (16). This clinical trial is seen as a systematic review in Cochrane (17, 19). Criteria for exclusion from the study were infection, which in the opinion of the investigator requires antibiotic therapy, and any treatment with antibiotics within two months prior to inclusion in the study. The primary endpoint was the reduction of the rate of exacerbations that are defined on clinical criteria (5, 20).

In PP, 79/110 (71.8%) on SM and 56/105 (53.3%) on placebo showed no acute exacerbations during the six-month treatment period ( $p<0.01$ ) and in ITT, respectively: 89/122 (72.9%) on SM and 72/124 (58%) on placebo showed no exacerbation ( $p<0.05$ ). In the SM group, 15 of 31 were (48.4%) with acute exacerbation non-require antibiotics such as 19 of 49 (38.8%) patients in the placebo group. The duration of the antibiotic therapy was longer in the placebo: 10 of 16 (62.5%) patients who received SM required antibiotics for 7 days as opposed to 23 of 30 (76.7%) in the placebo group, who required antibiotics for a longer period of seven days. These results indicate that treatment with SM reduces the need for antibiotics and also shortens the duration of their use (fig. 7, 8).

Фиг. 7. Нива на екзацербации през зимните месеци – CM срещу плацебо (16).

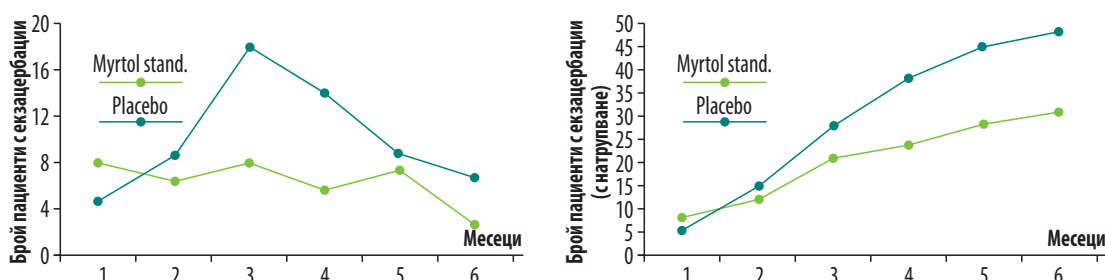
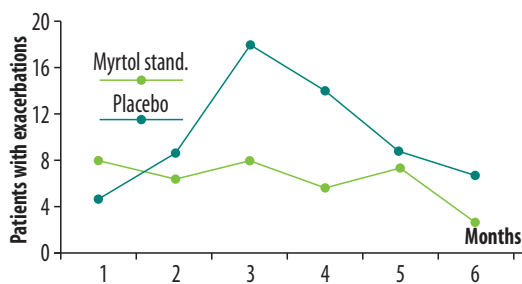


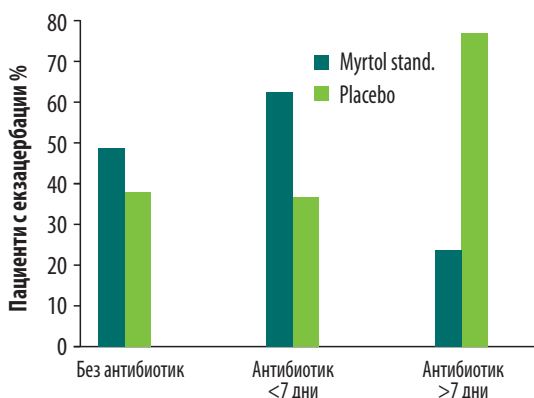


Fig. 7. Exacerbation rates MS v/s placebo, during the winter months (16).



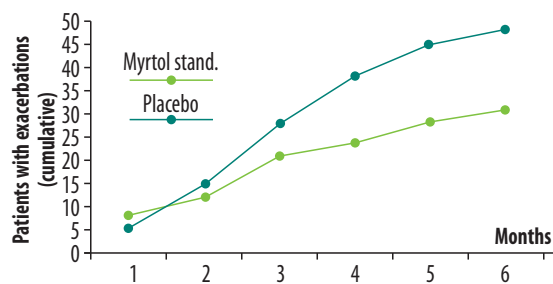
Броят на пациентите на лечение със СМ и екзацербация варира между 7 и 8 на месец, с изключение на последния месец на лечение, когато е 3. В групата на плацебо, 5 пациенти показват екзацербация през първия месец от лечението, 18 по време на третия месец, и 7 по време на шестия месец. Лечението със СМ може да има превантивен ефект и да доведе до премахване на сезонния връх на екзацербациите на ХОББ през зимата, който се наблюдава между 2 и 4 мес. от лечението в плацебо групата.

Фиг. 8. Нужда от съпътстваща терапия с антибиотик при пациентите с обостряния (16).



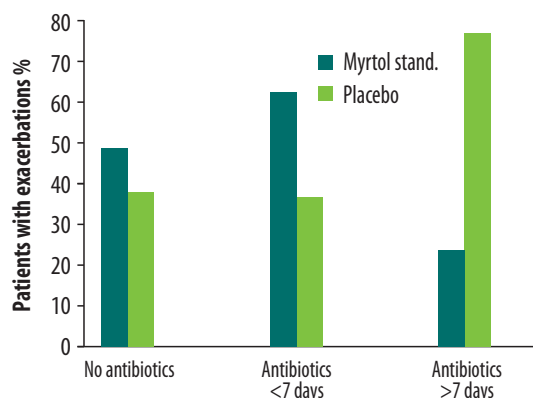
При лечение със СМ се наблюдава статистически значимо повишение на среден брой пациенти без обостряния в сравнение с плацебо групата. В дългосрочен план лечението със СМ значително намалява честотата и тежестта на остри екзацербации по време на 6-месечния период на лечение през зимата, като отстранява пика на обостряне по време на зимния сезон между 2-и и 4-и месец от лечение (месеците от декември до февруари за повечето пациенти). Тежестта и честотата на екзацербациите, нуждата от антибиотици, увреждане на качеството на живот поради кашлица и експекторация са статистически значими, и клинично релевантно по-ниски при СМ (17).

В друго едноцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване при 20 хоспитализирани пациенти с ХБ с умерена бронхиална обструкция е проучена ефикасността на СМ при доза от 4x300 mg/ден (21). Убедително мнозинство от пациентите (90%) се оплакват от няколко пристъпа на кашлица дневно. В хода на 14 днешно лечение, непрекъснато се повишава процента на пациенти без кашлица в групата третирана със СМ, като след две седмици надхвърля 60%. В пла-



The number of patients with exacerbation and SM therapy vary between 7 and 8 per month, with the exception of the last month of treatment when it is 3. In the placebo group, 5 patients showed exacerbation during the first month of treatment, 18 during the third month and 7 during the sixth month. Treatment with SM may have a preventive effect and lead to the elimination of the seasonal peak of exacerbations of COPD during the winter, which was observed between 2 and 4 months of treatment in the placebo group.

Fig. 8. Need of antibiotic concomitant therapy in patients with exacerbations (16).



When treated with SM, the average number of patients without exacerbations increased significantly in comparison to the placebo group. In the long-term treatment with SM there is a significant reduction in the incidence and severity of acute exacerbations during the 6-month treatment period in the winter as the peak of exacerbation during the winter season between the 2nd and 4th month of treatment (months from December to February most patients) is removed. The severity and frequency of exacerbations, the need for antibiotics, impairment of quality of life due to cough and expectoration were statistically significant and clinically relevantly lower with SM (17).

In a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study in 20 patients hospitalized with HB moderate bronchial obstruction was studied the effectiveness of SM at a dose of 4x300mg/day (21). A clear majority of patients (90%) complained of several episodes of coughing a day. Within 14 days of treatment, the proportion of patients with no coughing in the group of SM constantly increased, to greater than 60% after two weeks. In the placebo group the proportion of patients with no cough did not

цебо групата има влошаване и през втората седмица от лечението 10-15 % се оплакват от увеличаване на пристъпите на кашлица и влошаване на клиничното им състояние. При започване на терапията 55% от пациентите имат оплакване от тежък задух (21). Средното съпротивление е 8.39 cmH<sub>2</sub>O/L/sec, което съответства на умерена бронхиална обструкция (нормална: <3.5 cmH<sub>2</sub>O/L/sec). В групата третирана със СМ има непрекъснато увеличаване на броя на пациентите, които са без затруднено дишане, като техният дял е над 60% след две седмици лечение и нито един от пациентите не показва влошаване на белодробната функция. В плацебо групата пациентите се влошават и броят на пациентите, които се оплакват от засилване на затрудненото дишане нараства на 20% през втората седмица от лечението.

Оценка на ефикасността на СМ при деца с ХБ е направена в ретроспективно постмаркетингово проучване с участието на 25 деца с ХБ (52% момичета; средна възраст 10 години, минимум 6 години, максимум 14 години). Пациентите са лекувани със средна доза 360mg СМ (ГМ 120mg) или 900mg СМ (ГМ Форте 300mg) при средна продължителност на лечението 37 дни (средно за всеки отделен случай) (12). Записите са осъществени от независими общопрактикуващи лекари, специалисти и педиатри в Германия. В момента на включване в проучването, почти всички деца се оплакват от тежка кашлица. След лечение с ГМ 120mg и ГМ Форте 300mg, почти 70% от децата са показали подобрене на кашлицата (30% при ГМ 120mg и 80% при ГМ Форте 300mg). Глобалната ефикасност на СМ е оценена като "много добра или добра" в 80.2% от случаите, а глобалната поносимост – като "много добра или добра" във всеки случай (100%) (12, 18).

### Заклучение

СМ има доказан комплексен механизъм на действие при остри и хронични инфекции на горни и долни дихателни пътища, като притежава мукосекретолитични свойства, подобрява мукоцилиарния и кашличния клирънс, притежава и допълнителни фармакологични активности като антимикробни, антиоксидантни, противовъзпалителни и бронхоспазмолитични.

Терапевтичните ползи от СМ са доказани в множество рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания, които са планирани, извършвани и докладвани в съответствие с насоките на добрата клинична практика. Качеството и размера на тези изследвания прави СМ уникален сред мукосекретолитичните фитотерапевтични лекарства.

Резултатите от рандомизираните проучвания при ОБ показват, че СМ води до по-бързо и по-значително подобрене на симптомите в сравнение с плацебо.

При пациенти с ХБ, тежестта и честотата на обострянията, нуждата от антибиотик и/или продължителността на антибиотичния курс

remain stable during the second week of treatment, 10 to 15 % were complaining of increasing attacks of coughing and worsening of their clinical condition. At the start of therapy 55% of the patients complained of severe dyspnea (23). Average resistance was 8.39 cmH<sub>2</sub>O/L/sec, which corresponds to moderate bronchial obstruction (normal: <3.5 cmH<sub>2</sub>O/L/sec). The SM group has continuously increased the number of patients who have no difficulty breathing, their share is over 60% in two weeks and none of the patients showed no deterioration in lung function. In the placebo group the number of patients without dyspnea was not stable and the number of patients who complained of increased difficulty in breathing increased to 20% during the second week of treatment.

Evaluation of the effectiveness of SM in children with HB was made in post-marketing retrospective study involving 25 children with HB (52% girls; mean age 10 years, minimum 6 years, maximum 14 years). Patients were treated with a mean dose of 360mg per SM (GM) or 900mg SM (GN Forte) at an average treatment duration of 37 days (average for each case) (17), recorded by independent general practitioners, specialists and pediatricians in Germany. At the time of entering the study, almost all children complained of severe coughing. After treatment, with GM and GM Forte, almost 70% of the children have shown improvement in cough (30% with GM and 80% with GM Forte). Global effectiveness of SM was rated as "very good or good" in 80.2% of the cases and the global tolerance – as "very good or good" in every case (100%) (12, 18).

### Conclusion

SM has proven to be a complex mechanism of action in acute and chronic infections of the upper and lower airways, as it has mucosecretolytic properties, improves mucociliary and cough clearance. It has additional pharmacological activities such as antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and bronchospasmolytic.

The therapeutic benefits of SM have been proven in numerous randomized, placebo-controlled, multicenter studies, planned, conducted and reported in accordance with the guidelines of Good Clinical Practice. The quality and size of these studies shows results that makes SM unique among the mucosecretolytic therapy.

The results of randomized trials of OB show that SM result in a faster and more significant improvement of the symptoms compared to placebo.

In patients with HB, the severity and frequency of exacerbations, the need for antibiotic and/or duration of the antibiotic therapy were

ЕФИКАСНОСТ И ТОЛЕРАНТНОСТ  
НА РАСТИТЕЛНИЯ МЕДИКАМЕНТ  
ГЕЛОМИРТОЛ, СЪДЪРЖАЩ  
СТАНДАРТИЗИРАН МИРТОЛ ПРИ  
ОСТЪР И ХРОНИЧЕН БРОНХИТ

Торакална Медицина  
Том VIII, бр.3  
ноември 2016

са статистически значително и клинично релевантно понижени при СМ в сравнение с плацебо.

Глобалната ефикасност на СМ е оценена като "много добра или добра" в 80.2% от случаите, а глобалната поносимост – като "много добра или добра" във всеки случай (100%).

*Статията е публикувана с любезното съдействие на Фьоникс Фарма, представител на фирма Пол Боскамп и продукта ГелоМиртол за България.*

statistically significant and clinically relevantly reduced by SM as compared to placebo.

Global effectiveness of SM was rated as "very good or good" in 80.2% of cases, and the global tolerance – as "very good or good" in every case (100%).

*The article was published courtesy of PHOENIX Pharma Ltd., representative of Paul Boskamp and the product GeloMirtol for Bulgaria*

## Книгопис:

## References:

1. App E.M, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. edition 2000, 27 – 53.
2. Begrow F., Bockenholt C., Ehmen, et al. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv Ther*; 2012 apr; 29 (4): 350-8.
3. Beuscher N., Bien E., Elstner E.F., Kietzmann M., and Amon U.E. Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, *Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie* 1997; 9 – 10.
4. Beuscher N., Kietzmann M., Bien E., Champeroux P. Interference of Myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 1998; 48(I), 985 – 989.
5. Boman G., Bäcker 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: 405.
6. Bombles L. & Sonnenschein R., Myrtol standardisiert: Ermittlung der „Minimalen Hemmkonzentration“ (MHK) mit verschiedenen Testkeimen. Labor L+S AG, Myrtol standardisiert Dokumentation 1996.
7. Cao L., Chen Y., Zhang H., et al. Effect of Myrtol standardized on mucus hypersecretion and clearance of *Ps. aeruginosa* in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Arzneimittelforschung.* 2011; 61(12):685-92.
8. Champeroux P. & Maurin A., Centre de Recherches Biologiques (France), Myrtol standardisiert Dokumentation, 1996.
9. Engler H. & Szelenyi I. Tracheal Phenol Red Secretion, a New Method for Screening Mucosecretolytic Compounds, *J. Pharmacol.Methods* 1984; 11:151 – 157.
10. Gillissen A., Wittig T., Ehmen M., et al.: A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res.* 2013; 63:19-27.
11. Großmann J., Hippeli S., Dornisch K., Rohnert U., Beuscher N., Elstner E.F., Antioxidant Properties of Essential Oils. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2000; 50 (I): 135 – 139.
12. Hanisch F. & Bock P., Sekretolytika bei akuter und chronischer Bronchitis bei Kindern, Myrtol standardisiert Dokumentation, 1994.
13. Kwok Pui Wai: The effects of GeloMyrtol Forte on human ciliary beat frequency and intracellular cyclic adenosine monophosphate in vitro. Dissertation (2007).
14. Lenders H. et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 1996; 353 Suppl I.: R151.
15. Matthys H., de Mey C., Carls C, Ry's 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, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2000; 50(II); 8: 700 – 711.
16. Meister R, Wittig T, Beuscher N., de Mey C., Efficacy and Tolerability of Myrtol standardized in Long-term Treatment of Chronic Bronchitis. *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* 1999; 49(I) 4: 351 – 358.
17. Poole P.J. & Black P.N., Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322:1-6.
18. Poole P. J. & Black P.N. Mucolytics in chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev*; 2004; Issue 4.
19. Rantzsch U., G. Vacca, R. Duck, A. Gillissen. 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. IV): 205-209.
20. Rasmussen J.B. & Gelnnow G., Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 351.
21. Ulmer W. & Schött D., Chronisch obstruktive Bronchitis. Wirkung von GeloMyrtol® forte in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie. *Fortschritte der Medizin* 1991; 109, (27): 547 – 550.
22. Wittig T. Myrtol standardized a clinical documentation. *Ergebnisse Verlag*, 2003.
23. Zimmermann Th., Seiberling M., Thomann P., Karabelnik D., Untersuchungen zur relativen Bioverfügbarkeit und zur Pharmakokinetik von Myrtol standardisiert, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1995; 45(II), 11, 1198 – 1201.

## reviews

### EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE HERBAL DRUG GELOMYRTOL CONTAINING STANDARDIZED MYRTOL IN ACUTE AND CHRONIC BRONCHITIS

Thoracic Medicine  
Volume VIII, Issue 3  
November 2016

#### Кореспонденция

Доц. д-р Ваня Юрукова, ДМ  
СБАЛББ "Света София" ЕАД  
Бул. Акад. Иван Гешов 19  
София 1431

#### Correspondence

Assoc. Prof.  
Dr. Vania Youroukova, MD, PhD  
SHATPD "St. Sofia"  
19 Acad. Ivan Geshov Str.  
Sofia 1431  
Bulgaria

#### e-mail:

vania\_youroukova@hotmail.com