

# OSTRE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH W ŚWIETLE WYTYCZNYCH EPOS 2020

Opracowanie: lek. Zuzanna Steć, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

Niniejszy tekst został opracowany na podstawie Europejskich Wytycznych na Temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa 2020 (EPOS 2020), autorstwa Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. i współpracowników, opublikowanych w lutym 2020 roku w magazynie „Rhinology”<sup>[1]</sup>. Przedstawiono najważniejsze zagadnienia dotyczące epidemiologii, patofizjologii, diagnostyki i leczenia ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (OZZP).

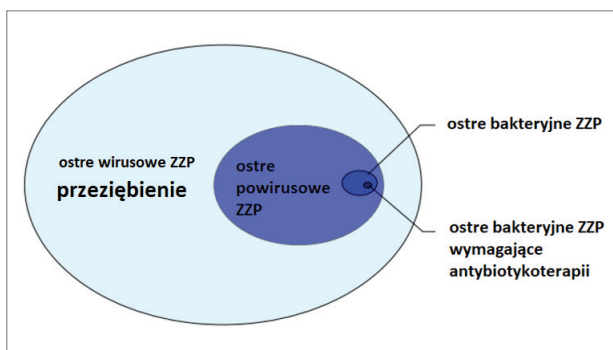
This text elaborates on the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020), guidelines by Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al., published in February 2020 in the journal „Rhinology”<sup>[1]</sup>. We present the highlights on epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of acute rhinosinusitis (ARS).

Infekcje górnych dróg oddechowych są częstymi schorzeniami, z którymi pacjenci zgłaszają się do lekarzy rodzinnych i farmaceutów.

Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) u dorosłych jest definiowane jako nagłe wystąpienie 2 lub więcej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub wydzielina z nosa (katar przedni/tylny); ± ból/uczucie rozpięcia twarzy; ± upośledzenie/utrata węchu przez < 12 tygodni.

EPOS 2020 definiuje 3 postacie ostrego zapalenia zatok (**ryc. 1**):

- ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, OZZP (ang. *acute viral rhinosinusitis*, ARS), nazywane również przeziębieniem (ang. *common cold*);
- ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, powirusowe OZZP (ang. *acute post-viral rhinosinusitis*);
- ostre bakteryjne zapalenie zatok, OBZZP (ang. *acute bacterial rhinosinusitis*, ABRS).



Ryc. 1. Postacie kliniczne ostrego zapalenia zatok przynosowych

Kryteria rozpoznania zostaną omówione w dalszej części opracowania.

## EPIDEMIOLOGIA

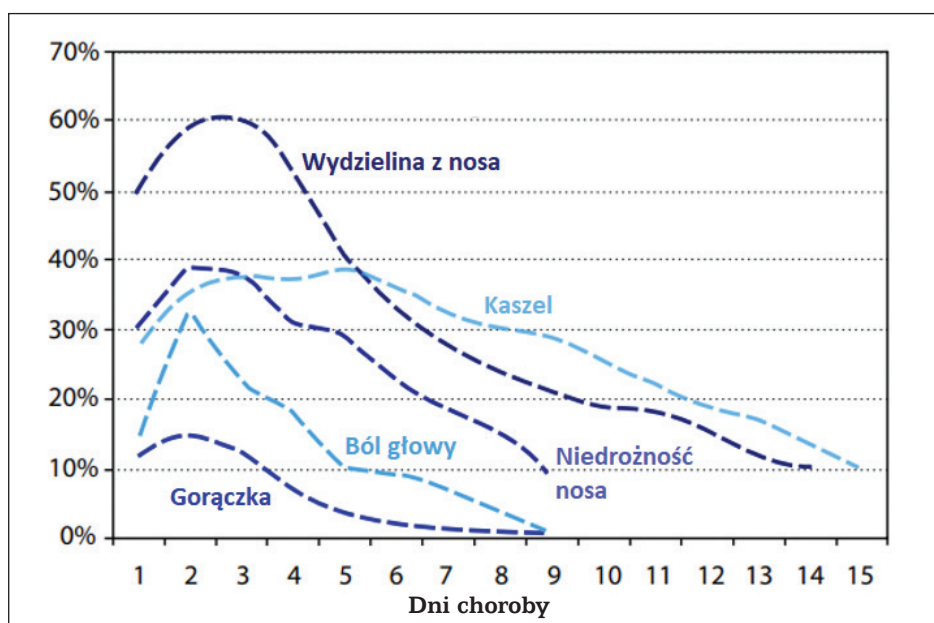
Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) (ang. *acute rhinosinusitis*, ARS) jest powszechnie stwierdzanym schorzeniem<sup>[2]</sup>, jednak dość trudno jest oszacować częstość jego występowania – choroba ma łagodny przebieg i samoograniczający się charakter, z tego względu nie wszyscy pacjenci szukają pomocy lekarskiej. Uważa się, że osoby dorosłe cierpią na od 2 do 5 epizodów OZZP lub przeziębienia w ciągu roku, a dzieci w wieku szkolnym na od 7 do 10 epizodów<sup>[3]</sup>. W badaniu przeprowadzonym w 3 miastach holenderskich, wykorzystującym kwestionariusz Ga2LEN, częstość występowania objawów wskazujących na powirusowe/bakteryjne OZZP wynosiła 18% (17–21%)<sup>[4]</sup>. Szacuje się, że ok. 0,5–2% wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych wikła się nadkażeniem bakteryjnym<sup>[2, 5, 6]</sup>.

W przypadku wystąpienia ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych należy założyć, że jest to powikłanie (po)wirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. W niedawno opublikowanym przeglądzie opisano zbiór czynników, które zwiększają prawdopodobieństwo takiego przebiegu (**tab. I**).

Ważne jest zrozumienie naturalnego przebiegu OZZP i spektrum objawów, które mu towarzyszą (**ryc. 2**). Można zauważyć, że większość objawów ustępuje do 7 dnia, jednak wydzielina z nosa i kaszel mogą utrzymywać się przez

Tabela I. Czynniki predysponujące do ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych

<b>Stomatologiczne:</b> infekcje i zabiegi stomatologiczne
<b>Jatrogenne:</b> operacje zatok, zgiębniki nosowo-żołądkowe, tamponada nosa, wentylacja mechaniczna
<b>Niedobór odporności:</b> zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, niedobory immunoglobulin
<b>Upośledzenie ruchliwości rzęsek:</b> palenie tytoniu, mukowiscydoza, zespół Kartagenera, zespół nieruchomych rzęsek
<b>Niedrożność mechaniczna:</b> skrzywiona przegroda nosowa, polipy nosa, przerost małżowin środkowych, guz, uraz, ciało obce, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej ziarniniakowatość Wegenera)
<b>Obrzęk błony śluzowej:</b> poprzedzający wirusową infekcję górnych dróg oddechowych, alergiczny nieżyt nosa, naczynioruchowy nieżyt nosa



Ryc. 2. Objawy przeziębienia

kolejne 3 lub 4 dni. Większość objawów ustępuje do 5 dnia i właściwie niemożliwe jest rozróżnienie między zakażeniem bakteryjnym i niebakteryjnym przed upływem tego czasu. Prawdopodobieństwo etiologii bakteryjnej wzrasta, jeżeli objawy nasilają się po 5 dniu<sup>[7]</sup>. Jednakże niektóre wytyczne sugerują, że objawy powinny trwać dłużej, zanim zacznie się podejrzewać etiologię bakteryjną<sup>[8]</sup>. Pewne jest, że bakteryjne zapalenie zatok jest diagnozowane zbyt często, czemu towarzyszy niepotrzebnie zlecenie badań diagnostycznych i antybiotykoterapii. Nawet 60% pacjentów otrzymuje kurs antybiotyków w pierwszej dobie zakażenia<sup>[9-12]</sup>. Co więcej, wczesne podawanie antybiotyków wydaje się mieć niewielki lub żaden wpływ na rozwój powikłań OZZP<sup>[13-15]</sup>.

Nawracające ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych (ang. *recurrent acute rhinosinusitis*, RARS) definiowane jest jako  $\geq 4$  epizody w ciągu roku przerwanymi okresami wolnymi od objawów<sup>[8, 16-18]</sup>. Każdy epizod musi spełniać kryteria ostrego powirusowego lub bakteryjnego zapalenia błony śluzowej nosa. To, czy RARS należy uznać za postać OZZP czy PZZP, wymaga dalszej dyskusji. W większości przypadków brak jest zmian w badaniu endoskopowym, a tomografia komputerowa zatok nie wykazuje żadnych znaczących zgrubień błony śluzowej<sup>[19]</sup>. Autorzy EPOS 2020 zalecają, aby przed rozważeniem rozpoznania RARS mieć co najmniej jedno potwierdzone rozpoznanie powirusowego OZZP za pomocą badania endoskopowego i/lub tomografii komputerowej.

## CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO OZZP

Wydaje się, że istnieje wiele czynników, które wpływają na wystąpienie OZZP, i jest prawdopodobne, że u wielu osób cierpiących na OZZP występuje więcej niż jeden czynnik. W badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym w Holandii czynnikami, które predysponowały do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia OZZP, były: PZZP (jeśli rozpoznanie było postawione przez lekarza), alergiczny nieżyt nosa, płęć żeńska, atopowe zapalenie skóry, swędząca wysypka i palenie tytoniu. Czynnikiem ochronnym był starszy wiek.

Rasa kaukaska może być zarówno czynnikiem predysponującym<sup>[4]</sup>, jak i ochronnym<sup>[20]</sup>. Istnieje mało dowodów naukowych potwierdzających obecność czynników predysponujących do wystąpienia nawracającego OZZP<sup>[21]</sup>, chociaż wydaje się, że większość epizodów jest następstwem wirusowego OZZP, a niektórzy pacjenci mają obniżoną odporność<sup>[22, 23]</sup>, głównie niedobór IgA i pospolity zmienny niedobór odporności<sup>[24–26]</sup>.

## CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Ostre zapalenie zatok przynosowych występuje sezonowo, co oczywiście nie jest nową informacją, a raczej wiedzą powszechną – ostre infekcje wirusowe są najczęstszą przyczyną zakażeń górnych dróg oddechowych, w tym ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych<sup>[27]</sup>. Ze względu na postępujące zmiany klimatu możemy się jednak spodziewać, że zmienne wzorce pogodowe mogą mieć wpływ na wiele zidentyfikowanych już czynników predysponujących<sup>[28, 29]</sup>. Neumark i współpracownicy odnotowali sezonową zmienność wskaźnika zachorowalności na zapalenie błony śluzowej nosa i zatok od 1999 do 2005 roku, ze zwiększoną zachorowalnością w pierwszym kwartale każdego roku<sup>[30]</sup>. W przypadku ostrych chorób układu oddechowego w latach 2000–2003 van Gageldonk-Lafeber i współpracownicy zaobserwowali podobne trendy sezonowe jak Neumark<sup>[31]</sup>. Ponadto w porównaniu z okresem od lipca do września stwierdzili, że względne ryzyko zachorowania na ostrą chorobę układu oddechowego wynosiło 2,9 w okresie od stycznia do marca, 1,8 w okresie od października do grudnia i 1,4 w okresie od kwietnia do czerwca. Z kolei Babar-Craig i współpracownicy wykazali, że 69% pacjentów z OZZP zostało skonsultowanych w miesiącach zimowych, od listopada do kwietnia<sup>[31]</sup>. Podobne prawidłowości odnotowano w ostrych zaostrzeniach PZZP<sup>[32]</sup> i infekcjach górnych dróg oddechowych<sup>[33]</sup>. Narażenie

na zanieczyszczenie powietrza<sup>[34–36]</sup>, substancje drażniące stosowane podczas przygotowywania produktów farmaceutycznych<sup>[37]</sup>, w trakcie wykonywania kserokopii<sup>[38]</sup> oraz dym z pożarów lasów<sup>[39]</sup> wiązały się ze zwiększeniem częstości występowania objawów OZZP. Istotne znaczenie w sezonowości OZZP ma obecność PZZP, która wydaje się predysponować do OZZP szczególnie w miesiącach zimowych, podczas gdy OZZP u osób bez PZZP występuje częściej w miesiącach wiosennych<sup>[40]</sup>. W przeglądzie literatury dokonany przez De Sario z zespołem opisano, w jaki sposób zmieniający się klimat, zanieczyszczenia zewnętrzne, temperatura, pożary i burze pustynne mogą działać synergistycznie, stanowiąc wyzwanie dla osób cierpiących na choroby układu oddechowego<sup>[29]</sup>.

## UWARUNKOWANIA ANATOMICZNE

Nieprawidłowości w badaniach radiologicznych są często obserwowane w zdrowej populacji. Dwa ostatnie badania, jedno w Japonii, a drugie w Holandii, dotyczące badań radiologicznych w zdrowych populacjach wykazały znaczny odsetek przypadków, które mogą być błędnie interpretowane jako nieprawidłowości wskazujące na OZZP lub PZZP. Badanie holenderskie ujawniło, że u 43% populacji można zaobserwować nieprawidłowości ( $LM > 0$ ), a u 14% stwierdzono wynik  $LM \geq 4$ , co wskazywało na OZZP lub PZZP<sup>[41]</sup>. Badanie japońskie dotyczyło populacji osób starszych i zidentyfikowało odpowiednio 17% osób z  $LM > 0$  i 7,4% z  $LM \geq 4$ <sup>[42]</sup>. Sugeruje się, że zmiany anatomiczne mają większe znaczenie jako czynnik predysponujący u pacjentów z nawracającym OZZP<sup>[19, 43–45]</sup>, przy czym najczęściej wymienia się komórki Hallera i *concha bullosa*. W niewielkim retrospektywnym badaniu porównano badania CT u pacjentów z nawracającym OZZP w porównaniu z grupą kontrolną; wynik LM wynosił 2,25 w grupie badanej i 1,27 w grupie kontrolnej, co wiązało się przede wszystkim z obecnością komórek Hallera<sup>[44]</sup>.

## INFEKcje ZĘBOPOCHODNE

U pacjentów z (nawracającym) ostrym zapaleniem zatok przynosowych należy rozważyć zębopochodne źródła zakażeń. Infekcje zębopochodne powodujące ostre zapalenie zatok szczękowych są opisywane w literaturze. Bomeli i współpracownicy podają, że przetoka (ang. *oro-antral fistula*) ustnozatkowa i choroby przyzębia oraz dodatkowo wystający korzeń zęba lub ropień okołowierzchołkowy są źródłem ostrego zapalenia zatok szczękowych<sup>[46]</sup>. Co więcej, wykazali oni, że im większy stopień zmętnienia

---

płynu i pogrubienia błony śluzowej, tym większe prawdopodobieństwo infekcji zębopochodnej. W badaniu radiologicznym z zastosowaniem tomografii komputerowej (CT) zatok szczękowych u starszych pacjentów z obecnym uzębieniem oraz pacjentów bezzębnych Mathew i współpracownicy odnotowali zwiększoną częstość występowania zgrubień błony śluzowej i torbieli śluzowych u pacjentów z uzębieniem w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów bezzębnych, jednak większość znalezionych nieprawidłowości można uznać za przewlekłe<sup>[47]</sup>. Ostatnia retrospektywna analiza przeprowadzona w Finlandii sugeruje, że około 15% OZZP może mieć charakter zębopochodny<sup>[48]</sup>.

## ALERGIE

Wydaje się, że niewiele przemawia za obecnością alergicznego nieżytu nosa (ANN) jako czynnika ryzyka rozwoju OZZP. Rola alergii w OZZP jest przedmiotem wielu debat, a w literaturze można znaleźć zarówno dane potwierdzające, jak i kwestionujące znaczenie alergii jako czynnika predysponującego do wystąpienia OZZP<sup>[49]</sup>. Schatz i współpracownicy stwierdzili, że prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu OZZP było 4,4 razy większe u pacjentów z nieżytem nosa niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej<sup>[50]</sup>. Znaczną przeszkodą w prowadzeniu badań jest wysoka częstość występowania alergii, wynosząca ok. 30% w zależności od lokalizacji w populacji na całym świecie<sup>[51-55]</sup>. W 1989 roku Savolainen podał, że 25% z 224 pacjentów z ostrym zapaleniem zatok szczękowych miało alergię, co zostało potwierdzone kwestionariuszem alergologicznym, testami skórnymi i wymazami z nosa, a kolejne 6,5% pacjentów miało prawdopodobną alergię<sup>[56]</sup>. Jednakże, po porównaniu pacjentów z alergią i bez niej, nie stwierdzono różnic w liczbie wcześniejszych epizodów OZZP ani w wynikach badań bakteriologicznych i radiologicznych, co sugeruje, że obecność alergii może być przypadkowa.

W 2009 roku Pant i współpracownicy dokonali przeglądu badań nad alergią w zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Autorzy nie znaleźli wystarczających dowodów na potwierdzenie sezonowego lub okołosezonowego ANN jako istotnego czynnika predysponującego do OZZP<sup>[57]</sup>. Lin i współpracownicy stwierdzili, że dzieci z atopią są bardziej narażone na wystąpienie OZZP<sup>[58]</sup>. Dzieci z atopią z OZZP zgłaszały istotnie więcej objawów (w tym zawroty głowy, kichanie, chrapanie, swędzenie lub pieczenie oczu, przekrwienie oczu i łzawienie), a także istotnie wyższy poziom lęku, dusz-

ności, ucisku w klatce piersiowej i niższy szczytowy przepływ wdechowy przez nos niż dzieci bez atopii. W nowszym badaniu, przeprowadzonym w grupie pacjentów pediatrycznych, wykazano, że chociaż OZZP obserwowano często w badanej populacji, nie było różnicy w częstości występowania między osobami uczulonymi na pyłki traw a tymi, które nie były uczulone, natomiast najczęstszym czynnikiem ryzyka była ostra infekcja wirusowa<sup>[59]</sup>.

## ZABURZENIA FUNKCJI RZĘSEK

Wykazano, że upośledzenie funkcji rzęsek jest cechą zarówno wirusowego, jak i bakteryjnego zapalenia błony śluzowej nosa<sup>[2]</sup>. Obejmuje to zarówno utratę rzęsek i komórek rzęskowych, jak i zaburzenie normalnego przepływu śluzowo-rzęskowego. Palenie tytoniu i alergia mają wpływ na zaburzenie funkcji rzęsek. Upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego u pacjentów z ANN predysponuje do wystąpienia OZZP<sup>[60]</sup>. Upośledzenie funkcji rzęsek jest również związane z paleniem papierosów. Badania *in vitro* wykazały, że kondensat dymu papierosowego i ekstrakt z dymu papierosowego upośledzają wytwarzanie rzęsek w sposób zależny od dawki<sup>[61]</sup>. Badania kliniczne ustaliły również, że narażenie na bierne palenie zwiększa poziom metaloproteiny macierzy 9 (MMP-9), żelatynazy związanej z remodelingiem tkankowym, która jest znacząco zwiększona w wydzielinach nosowych dzieci narażonych na bierne palenie<sup>[62]</sup>. Ponieważ zwiększone wytwarzanie MMP-9 zostało stwierdzone w ostrej odpowiedzi alergicznej w nosie i płucach, implikacje dotyczące udziału MMP-9, funkcji rzęsek, odpowiedzi alergicznej i palenia tytoniu w OZZP wymagają dalszych badań.

## PALENIE TYTONIU

Czynne i bierne palenie predysponują do (nawrotowego) OZZP. Korzystając z danych pochodzących z US National Health Interview Survey z 1970 roku, Bonham i Wilson stwierdzili, że dzieci z gospodarstw domowych, w których jest jeden lub więcej dorosłych palaczy papierosów, mają znacznie więcej dni ograniczonej aktywności i konieczności odpoczynku w łóżku niż dzieci z rodzin, w których dorośli nie palą<sup>[63]</sup>. Ustalono, że różnica ta wynikała z faktu, że dzieci z rodzin z aktywnymi palaczami miały więcej epizodów ostrej choroby układu oddechowego (w tym OZZP). Podobnie istotne wyniki uzyskano, porównując rodziny, w których palono 45 lub więcej papierosów dziennie, z rodzinami z niepalącymi dorosłymi. Autorzy doszli do wniosku,



że palenie większej ilości papierosów wiązało się z większą predyspozycją do wystąpienia ostrych chorób układu oddechowego. W badaniu obserwacyjnym 76 dzieci z OZZP w wieku 4–18 lat Eyigör i Basak stwierdzili, że 51,3% (39 pacjentów) było narażonych na bierne palenie, a 2,6% (2 pacjentów) było czynnymi palaczami<sup>[64]</sup>. Na podstawie tych wyników autorzy stwierdzili, że zarówno czynne, jak i bierne palenie było czynnikiem predysponującym do wystąpienia OZZP. W badaniu obserwacyjnym opisującym objawy ze strony układu oddechowego u dorosłych pracowników poczty w Zagrzebiu, w Chorwacji, częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u czynnych palaczy wynosiła 53,1% w porównaniu z 26,4% u osób niepalących<sup>[65]</sup>.

Ustalono, że palenie czynne i bierne wpływa na florę bakteryjną obecną w nosogardle, co skutkuje kolonizacją większą ilością potencjalnie patogennych bakterii niż u osób niepalących<sup>[66]</sup>. Wykazano, że po zaprzestaniu palenia mikrobiom upodabnia się do tego występującego u osób niepalących<sup>[67]</sup>. Badania *in vitro* i *in vivo* ujawniły zwiększone wytwarzanie MMP-9 u dzieci narażonych na bierne palenie<sup>[62]</sup> oraz zwiększoną aktywację dopełniacza w ludzkich komórkach nabłonka dróg oddechowych i u myszy narażonych na ekstrakt z dymu papierosowego<sup>[68]</sup>. Nie wiadomo, czy zwiększone wytwarzanie MMP-9 lub aktywacja dopełniacza w wyniku narażenia na dym papierosowy predysponuje do wystąpienia OZZP. Kwestie te wymagają zatem dalszych badań.

### REFLUKS ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWY

Związek OZZP z refluksiem żołądkowo-przełykowym nie jest dobrze udokumentowany. Jak wynika z przeglądu dokonanego przez Pacheco-Galván z zespołem, badania epidemiologiczne przeprowadzone w latach 1997–2006 wykazały istotny związek między chorobą refluksową przełyku a zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok<sup>[69]</sup>. Jednak w najnowszym przeglądzie systemowym Flook i Kumar wykryli jedynie słaby związek między refluksiem, objawami ze strony nosa i OZZP<sup>[70]</sup>. Rola refluksu w OZZP pozostaje niejasna<sup>[71]</sup>.

### ZABURZENIA LĘKOWE I DEPRESJA

Zły stan zdrowia psychicznego, lęk i depresja były istotnie związane z OZZP. W badaniu obejmującym 47 202 studentów college'u w wieku od 18 do 24 lat Adams i współpracownicy stwierdzili, że częstość występowania ostrych chorób infekcyjnych, do których zaliczono zapalenie oskrzeli, ucha, nosa i gardła, wynosiła 8–29%,

natomiast częstość występowania lęku i depresji wynosiła odpowiednio 12–20%<sup>[72]</sup>. Ważne jest, aby pamiętać, że palenie tytoniu może utrudniać interpretację wyników, ponieważ przyczynia się do OZZP, ale także do lęku/depresji. U osób, które rzuciły palenie, obserwuje się poprawę nastroju i jakości życia oraz zmniejszenie poziomu lęku i depresji<sup>[73]</sup>.

### CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Współlistniejąca choroba przewlekła u dzieci, taka jak zapalenie oskrzeli, astma, choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca lub nowotwór złośliwy, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju OZZP wtórnie do grypy. Loughlin z zespołem stwierdzili, że częstość występowania OZZP wtórnie do grypy wynosiła od 0,9 do 1,3 u dzieci w wieku 0–14 lat. W podgrupie zdrowych dzieci w wieku 5–14 lat częstość występowania OZZP wtórnie do grypy wynosiła 1,2, natomiast u dzieci z chorobami przewlekłymi wzrosła do 3,1. Z tego względu konieczne może być wzmożone monitorowanie dzieci z chorobami przewlekłymi, u których wystąpiła grypa<sup>[74]</sup>.

### PODSUMOWANIE

Czynniki predysponujące do wystąpienia OZZP są rzadko oceniane. Istnieją pewne przesłanki wskazujące, że nieprawidłowości budowy anatomicznej mogą predysponować do wystąpienia nawracającego OZZP. Czynne i bierne palenie tytoniu predysponuje do rozwinięcia się OZZP i istnieją dane sugerujące, że współlistniejące choroby przewlekłe mogą zwiększać ryzyko zachorowania na OZZP po infekcji grypowej. Inne potencjalne czynniki, takie jak alergologia i GERD, nie wydają się usposabiać do wystąpienia OZZP.

### PATOFIZJOLOGIA OZZP

OZZP dzieli się na ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *acute viral rhinosinusitis*), nazywane również przeziębieniem (ang. *common cold*); ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *acute post-viral rhinosinusitis*) oraz ostre bakteryjne zapalenie zatok, OBZZP (ang. *acute bacterial rhinosinusitis*, ABRS). OBZZP często jest poprzedzone ostrym wirusowym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przeziębieniem<sup>[75]</sup>. Oprócz szczepu i zjadliwości poszczególnych wirusów nasilenie i patogenezą OZZP w dużym stopniu zależą od czynników

---

związanych z gospodarzem, takich jak wiek, stan układu immunologicznego, wcześniejsze zakażenie lub immunizacja, istniejące wcześniej zapalenie błony śluzowej spowodowane ekspozycją na alergeny, patogeny lub inne środowiskowe czynniki ryzyka oraz zniekształcenia anatomiczne nosa i zatok.

Patogeneza i patofizjologia OZZP jest nie do końca poznana. Wynika to przede wszystkim z braku perspektywnych badań klinicznych i laboratoryjnych prowadzonych w trakcie naturalnego przebiegu OZZP. W piśmiennictwie większość opisywanych badań przeprowadzono z wykorzystaniem ochotników, badań *in vitro* na ludzkich tkankach lub liniach komórkowych oraz na zwierzętach doświadczalnych. Wyniki te nie zostały jeszcze potwierdzone u pacjentów z naturalnie nabytą infekcją wirusową i OZZP. OZZP można teoretycznie podzielić na wirusowe (zwykłe przeziębienie) i powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Niewielka podgrupa OZZP jest wywoływana przez bakterie (OBZZP). Patogeneza i mechanizmy zapalne infekcji wirusowej, powirusowej i OBZZP (jeśli występuje) mogą się w znacznym stopniu pokrywać, podobnie jak ich obraz kliniczny.

Wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (zwane inaczej przeziębieniem) jest z definicji ostrym nieżytem nosa wywołanym przez wirusy oddechowe, takie jak *rhinowirus* (RV), wirus syncytialny układu oddechowego (RSV), wirus grypy (IFV), koronawirus (CorV), wirus paragrypy (PIV), adenowirus (AdV) i enterowirus (EV) [21, 75, 76]. RV i CorV są najczęstszymi wirusami izolowanymi z dróg oddechowych pacjentów dorosłych z OZZP, stanowiącymi ok. 50% wirusowego rozpoznania OZZP [77]. U dzieci różnorodność odpowiedzialnych za zakażenie wirusów jest większa, tzn. oprócz rhinowirusów i koronawirusów można się spodziewać obecności RSV, wirusów paragrypy i adenowirusów. Wraz z rozwojem bardziej czułych i wydajnych technik wykrywania i przesiewania wirusów, możliwe jest wykrycie wielu wirusów, jednak w praktyce klinicznej stosunkowo trudno jest zidentyfikować kluczowe patogeny, które wywołują lub zaostrzają OZZP.

Nabłonek nosa jest najczęstszym miejscem wnikania wirusów oddechowych i bezpośrednim celem replikacji wirusów w drogach oddechowych [78-81]. Jest mechaniczną barierą chroniącą przed czynnikami środowiskowymi, mikroorganizmami i toksynami, a także bierze udział we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Nabłonek wyściełający drogi oddechowe może być uszkodzony w różnym stopniu w zależ-

ności od rodzaju wirusów, a także może się regenerować, aby przywrócić swoje funkcje obronne. Dlatego też interakcje pomiędzy nabłonkiem nosa a inwazyjnymi patogenami odgrywają istotną rolę w progresji choroby i późniejszej odpowiedzi immunologicznej przeciwko wirusowi, przyczyniając się w ten sposób zarówno do obciążenia chorobą, jak i zwalczania infekcji nabłonka nosa. Wiele badań wskazuje, że nabłonek nosa aktywnie wyzwała wrodzoną odpowiedź immunologiczną, a także moduluje odporność nabytą przeciwko tym wirusom [78, 79, 82]. Komórki nabłonka nosa aktywnie zapobiegają uszkodzeniu dróg oddechowych przez patogeny [82, 83]. W momencie infekcji nie tylko uwalniają antybakteryjne substancje powierzchniowe i śluz, co opóźnia przeniesienie patogenów w drogach oddechowych [84, 85], ale także wytwarzają i wydzielają cytokiny i chemokiny, napędzając odpowiedź immunologiczną przeciwko inwazyjnym patogenom w drogach oddechowych [86, 87].

W jednym z badań u pacjentów z przeziębieniem wykazano znaczące i długotrwałe (do 32 dni) upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego nosa w wyniku spadku liczby komórek rzęskowych oraz krótkotrwałych zmian w częstotliwości uderzeń i synchronizacji wewnątrzkomórkowej rzęsek [88]. Kolejne badania potwierdziły obecność zaburzeń regeneracji nabłonka rzęskowego po infekcjach wirusowych [89], co w konsekwencji prowadzi do utraty rzęsek i ultrastrukturalnych nieprawidłowości komórek rzęskowych (tj. pęknięcia cytoplazmy, obrzęku mitochondriów) [80, 82, 90, 91]. Błona śluzowa jamy nosowej pokryta jest warstwą śluzu o grubości 10–15  $\mu\text{m}$ . Śluz wydzielany jest przez komórki kubkowe w nabłonku oraz podśluzówkowe gruczoły surowicze. Wydzieliny zatok stanowią mieszaninę glikoprotein, innych produktów gruczołowych i białek osocza. Są bogate w lizozym, laktoferynę, albuminy, wydzielnicze inhibitory leukoproteazy i mukoproteiny [92]. Jeśli wszystkie mechanizmy działają w sposób prawidłowy, natychmiast po infekcji wirusowej dochodzi do szybkiej odpowiedzi immunologicznej, której efektem jest wczesna eliminacja wirusa przy jak najmniejszym uszkodzeniu tkanek gospodarza. Jednak kaskada zapalenia zapoczątkowana przez komórki nabłonka zwykle skutkuje jego uszkodzeniem przez komórki napływające, co powoduje obrzęk, wynaczynienie płynu, wytwarzanie śluzu i niedrożność zatok, co ostatecznie prowadzi do OZZP lub zaostrzenia PZZP [93]. Istnieją przesłanki, że objawy przeziębienia mogą być wynikiem uwalniania mediatorów zapalenia, takich jak bradykinina i esteraza TAME do błony śluzowej nosa i jej wydzielin [94].

Ponadto wykazano, że zakażenie rhinowirusem wywołuje hipersekrecję śluzu, co może się przyczynić do przejścia od wodnistego kataru do śluzowatej wydzieliny podczas przeziębienia<sup>[95]</sup>. W przypadku wirusa grypy komórki kubkowe wytwarzają w warstwie śluzu wabiki glikoproteinowe bogate w kwas sialowy, aby zapobiec przenikaniu wirusa grypy do komórek nabłonka<sup>[96, 97]</sup>. Wirus omija jednak warstwę śluzu bogatą w kwas sialowy, wytwarzając neuraminidazę, która rozszczepia kwas sialowy<sup>[97]</sup>. Ponieważ rozszczepione kwasy sialowe służą jako dodatkowe źródła składników odżywczych dla bakterii takich jak *S. pneumoniae*<sup>[98]</sup>, mechanizm ten przyczynia się również do wtórnego bakteryjnego zaostrzenia OZZP. W związku z tym udział komórek kubkowych w patogenezie OZZP jest złożony i wielowymiarowy, co wymaga przeprowadzenia kontrolowanych badań z zastosowaniem odpowiednich modeli w celu ustalenia ich roli w przypadku różnych wirusów.

W EPOS 2012 wprowadzono termin „powirusowe OZZP”, aby wyrazić zjawisko nasilenia się objawów zapalenia zatok po 5 dniach od początku choroby lub nieustępowania objawów po 10 dniach (przy jednoczesnym czasie trwania objawów krótszym niż 12 tygodni)<sup>[75]</sup>. Powirusowe OZZP nie jest wskaźnikiem rozwoju infekcji bakteryjnej, ponieważ tylko u niewielkiego odsetka pacjentów z OZZP wystąpi OBZZP. Patofizjologia i mechanizmy powstawania powirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok pozostają niejasne. Wirusowe zakażenie wywołuje wiele zmian w błonie śluzowej nosa, które obejmują naciek i aktywację wielu typów komórek zapalnych. Ponadto zakażenie wirusowe zaburza mechanizmy obronne gospodarza, a także zwiększa ryzyko nadkażenia bakteryjnego.

Ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (OBZZP) jest rzadkim powikłaniem wirusowych zakażeń górnych dróg oddechowych. Uszkodzenie błony śluzowej lub zaburzenie funkcji rzęsek w wyniku infekcji wirusowej jest prawdopodobnie główną przyczyną rozwinięcia się nadkażenia bakteryjnego. Zakażenia bakteryjne i grzybicze towarzyszą zwykle zakażeniom wirusowym, co obserwuje się w przeziębieniu (zakażenie RV) oraz w nawracającym lub przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok<sup>[99-101]</sup>. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* są najczęstszymi bakteriami w zapaleniu błony śluzowej nosa<sup>[101]</sup>. Zakażenie RV sprzyja ekspansji cząsteczek adhezji komórkowej i przyleganiu bakterii do komórek nabłonka oddechowego<sup>[102-104]</sup>. Wirusowe zakażenie błony śluzowej

nosa może wywołać kaskadę zapalną, która jest uważana za odpowiedzialną za objawy przeziębienia, ale także stanowi podstawę obrony immunologicznej. W procesie eliminacji wirusa dochodzi do martwicy komórek nabłonkowych i komórek napływowych układu odpornościowego, co składa się na obraz kliniczny OZZP. Tworzy się środowisko umożliwiające powstawanie wtórnego zakażenia bakteryjnego (o etiologii np. *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*), co oznacza kolejny czynnik zaostrzający objawy OZZP zapoczątkowane przez infekcję wirusową<sup>[78, 98, 105, 106]</sup>. Uważa się, że infekcja RV indukuje wytwarzanie interferonów typu I (IFN), hamując rekrutację krążących neutrofilów i makrofagów oraz różnicowanie komórek Th17 z naiwnych komórek T lub innych typów komórek T helper (Th1 i Th2). To z kolei zwiększa podatność gospodarza na wtórne zakażenie bakteryjne<sup>[78, 107]</sup>. Wytwarzanie interleukiny-10 (IL-10) przez komórki efektorowe T w zakażeniu wirusem grypy oraz bezpośrednia interakcja i/lub zakażenie komórek odporności wrodzonej tym wirusem (makrofagów, neutrofilów czy komórek NK) mogą hamować zdolność komórek odpornościowych do zabijania bakterii<sup>[78]</sup>. Zakażenie *S. pneumoniae* jest powszechnie związane z nasileniem infekcji wirusowych<sup>[108]</sup>. Badania wykazały, że zakażenie wirusem grypy zmienia ekspresję genów *S. pneumoniae*, sprzyjając migracji bakterii z biofilmu na błonę śluzową nosa<sup>[108, 109]</sup>.

## ROZPOZNANIE I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA OZZP

Kryteria rozpoznania i diagnostyka różnicowa OZZP nie uległy zasadniczym zmianom w porównaniu z wytycznymi EPOS 2012. Pojawiło się jednak więcej dowodów dotyczących częstości występowania konkretnych objawów oraz wartości predykcyjnej poszczególnych i połączonych objawów dla rozpoznania (bakteryjnego) ostrego zapalenia błony śluzowej nosa.

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa jest częstym schorzeniem i zwykle ma charakter samoopracujący się. Wielu pacjentów radzi sobie samodzielnie lub stosuje środki dostępne bez recepty. Z tego względu nie szukają oni opieki medycznej, a co za tym idzie nie dochodzi do udokumentowanego postawienia rozpoznania. W przypadku poszukiwania pomocy lekarskiej większość pacjentów konsultuje się z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej, chociaż w niektórych systemach opieki zdrowotnej mogą oni uzyskać bezpośredni dostęp do usług specja-

listy. Choć podjęto wysiłki edukacyjne w celu zapoznania lekarzy pierwszego kontaktu (POZ) z koncepcją zapalenia błony śluzowej nosa i zatok oraz z kryteriami diagnostycznymi do rozpoznania OZZP<sup>[110]</sup>, „zapalenie zatok” jest powszechnie używanym rozpoznaniem. Niestety, lekarze często utożsamiają tę jednostkę z ostrą chorobą o etiologii bakteryjnej, nie rozumiejąc, że objawy choroby wynikają z procesu zapalnego<sup>[111]</sup>, a w konsekwencji nadużywają antybiotykoterapii<sup>[112, 113]</sup>. Rozpowszechnienie EPOS 2007<sup>[2]</sup> i innych najnowszych wytycznych<sup>[114, 115]</sup> podkreślających zapalny charakter OZZP i zapewniających standaryzację kryteriów diagnostycznych i wskazań do badań dodatkowych doprowadziło do bardziej racjonalnej diagnostyki i postępowania w niektórych<sup>[113, 116]</sup>, ale nie we wszystkich<sup>[117, 118]</sup> środowiskach. Poza nieporozumieniami dotyczącymi zapalnego charakteru OZZP<sup>[117]</sup> obawa o ryzyko powikłań septycznych wynikających z nieleczonej choroby bakteryjnej może być czynnikiem odpowiedzialnym za nadmierne zlecenie antybiotykoterapii w OZZP. Dane obserwacyjne wskazują jednak, że powikłania są rzadkie<sup>[14, 119]</sup>, zwykle ujawniają się we wczesnym okresie choroby z ciężkimi objawami<sup>[120, 121]</sup>, a leczenie antybiotykami w OZZP w praktyce ogólnej nie zapobiega powikłaniom<sup>[13, 14]</sup>.

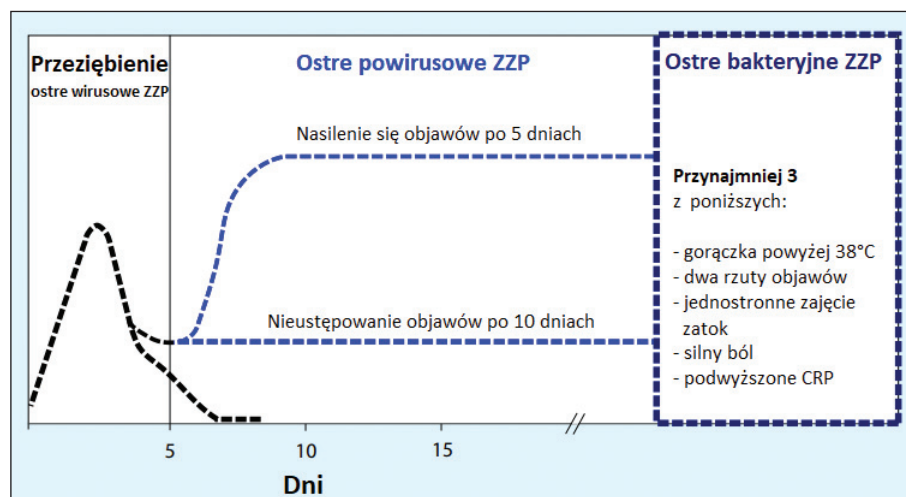
Wytyczne są zgodne, że rozpoznanie ostrego zapalenia zatok w większości przypadków powinno opierać się na klinicznej ocenie chorego<sup>[114]</sup>, dodatkowe badania znajdują zastosowanie jedynie w grupie pacjentów z bardzo nasilonymi lub

atypowymi objawami. W warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (oraz na potrzeby badań epidemiologicznych) OZZP stwierdza się na podstawie symptomatologii, bez szczegółowego badania laryngologicznego czy badań obrazowych. OZZP definiuje się na podstawie obecności istotnych objawów przez okres do 12 tygodni (**ryc. 3**).

OZZP dzieli się na:

- **ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych**, (przeziębienie), w którym czas trwania objawów jest krótszy niż 10 dni, zwykle choroba ma charakter samoograniczający się;
- **ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych**, definiowane przez nasilenie objawów po 5 dniach od początku choroby lub utrzymywanie się ich dłużej niż 10 dni<sup>[122]</sup>;
- **ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok**, OBZZP, definiowane przez obecność co najmniej trzech z poniższych objawów:
  - odbarwiony śluz,
  - silny ból miejscowy,
  - gorączka > 38°C,
  - podwyższone CRP/OB,
  - dwa rzuty objawów.

Większość ostrych wirusowych zakażeń górnych dróg oddechowych ma charakter samoograniczający się, dlatego nie należy rozpoznawać powirusowego OZZP przed upływem 10 dni trwania objawów, chyba że po 5 dniach nastąpi wyraźne pogorszenie objawów.



Ryc. 3. Podział ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych



---

## OBJAWY OZZP

Diagnostyka OZZP u dorosłych opiera się na ocenie występowania i nasilenia następujących objawów:

- blokada nosa,
- wydzielina z nosa (katar przedni/tylny), często śluzowo-ropna,
- ból lub ucisk twarzy, ból głowy,
- zmniejszenie/utrata węchu.

Oprócz tych objawów miejscowych mogą wystąpić również ogólnoustrojowe. Objawy towarzyszące to podrażnienie gardła, krtani i tchawicy powodujące ból gardła, dysfonię i kaszel oraz objawy ogólne, w tym senność, złe samopoczucie i gorączka. Objawy OZZP pojawiają się nagle, bez wcześniejszego wywiadu dotyczącego niedawnych chorób nosa czy zatok. Historia nagłego zaostrzenia się wcześniej istniejących objawów sugeruje ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok (PZZP), które powinno być diagnozowane na podstawie podobnych kryteriów i leczone w podobny sposób jak OZZP.

U dzieci OZZP definiuje się jako nagłe wystąpienie dwóch lub więcej z następujących objawów przez okres < 12 tygodni:

- niedrożność nosa,
- odbarwiona wydzielina z nosa,
- kaszel.

Rekomendowaną metodą oceny nasilenia objawów jest wizualna skala analogowa (VAS), która jest dziesięciocentymetrową linią z zaznaczonymi liczbami 1–10, na której pacjent zaznacza nasilenie swoich dolegliwości. Skalę VAS można wykorzystać do ogólnej oceny nasilenia choroby, a także nasilenia poszczególnych jej objawów. Można także poprosić pacjentów o określenie objawów jako nieobecne, łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Obecnie dostępne są kwestionariusze oceniające pogorszenie jakości życia w OZZP <sup>[123, 124]</sup>, nie są jednak powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Dobrą praktyką jest jednak nieformalne oszacowanie wpływu objawów OZZP na jakość życia pacjenta w ramach pełnej oceny klinicznej.

Zaproponowano, aby jednym z kryteriów diagnostycznych dla ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych było zgłaszane przez pacjenta występowanie ropnej wydzieliny z nosa <sup>[115]</sup>. Obecność tego objawu bardzo alarmuje lekarzy POZ i wielu z nich sądzi, że u takich pacjentów konieczne jest wdrożenie antybiotykoterapii <sup>[113]</sup>. W rzeczywistości stwierdzenie tego objawu zarówno przez pacjenta, jak i przez lekarza w badaniu przedmiotowym nie koreluje dobrze z występowaniem OBZZP <sup>[125]</sup>. Udowodniono jednak, że ból twarzy lub zębów, zwłaszcza jednostronny, jest czynnikiem

prognostycznym ostrego zapalenia zatok szczękowych. Zatrzymanie wydzieliny z zatok u pacjentów z podejrzeniem infekcji bakteryjnej można potwierdzić za pomocą punkcji zatoki szczękowej <sup>[126]</sup> lub na podstawie badania radiologicznego zatok przynosowych <sup>[127]</sup>. Ból przy schylaniu się do przodu i ból zęba w szczęcie, szczególnie jednostronny, są często interpretowane przez lekarzy rodzinnych jako wskaźnik cięższej choroby i konieczności stosowania antybiotyków <sup>[113]</sup>, chociaż dowody za tym przemawiające są ograniczone.

## BADANIA DODATKOWE

### RYNOSKOPIA PRZEDNIA

Chociaż sama rynoskopia przednia jest badaniem o bardzo ograniczonym zakresie, powinna być wykonywana w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej jako część oceny klinicznej w przypadku podejrzenia OZZP. Może ona ujawnić współistniejące zmiany, takie jak zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk błony śluzowej i ropny wyciek z nosa. Dodatkowo w niektórych przypadkach może ujawnić zmiany wcześniej niepodjęte, takie jak polipy lub nieprawidłowości anatomiczne.

### TEMPERATURA

Gorączka powyżej 38°C wskazuje na obecność poważniejszej choroby i ewentualną potrzebę wdrożenia bardziej zdecydowanego leczenia, zwłaszcza jeśli towarzyszą jej nasilone objawy. Obecność gorączki >38°C istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania dodatniej hodowli bakteriologicznej otrzymanej w wyniku aspiracji lub płukania zatok, głównie *S. pneumoniae* i *H. influenzae* <sup>[128]</sup>.

### BADANIE I PALPACJA ZATOK

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok nie powoduje obrzęku lub zaczerwienienia okolic zatok szczękowych, chyba że ma podłoże zębopochodne. Dane dotyczące miejscowej tkliwości są niejednoznaczne <sup>[125]</sup>.

### BADANIE ENDOSKOPOWE JAM NOSA

Badanie endoskopowe jamy nosa nie jest powszechnie dostępne w podstawowej opiece zdrowotnej i nie jest wymagane w diagnostyce OZZP.

### BIAŁKO C-REAKTYWNE (CRP)

CRP jest markerem serologicznym o podwyższonym wyniku w przypadku infekcji bakteryjnej. Zaleca się jego oznaczenie w zakażeniach

dróg oddechowych<sup>[129]</sup> jako pomoc w identyfikacji pacjentów z zakażeniami bakteryjnymi. Pozwala to na ograniczenie zbędnego stosowania antybiotyków. Niskie lub prawidłowe CRP wskazuje na niskie prawdopodobieństwo zakażenia bakteryjnego i umożliwia identyfikację pacjentów, którzy prawdopodobnie nie będą potrzebowali antybiotyków lub nie odniosą korzyści z ich stosowania. Monitorowanie CRP przy wyborze sposobu terapii wiąże się ze zmniejszeniem zużycia antybiotyków bez pogorszenia wyników leczenia<sup>[130]</sup>. Stężenie CRP koreluje ze zmianami w tomografii komputerowej<sup>[131]</sup>, a podwyższone CRP zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania dodatniej hodowli bakteriologicznej otrzymanej w wyniku aspiracji lub płukania zatok<sup>[128, 132]</sup>.

### PROKALCYTONINA

Prokalcytoninę, podobnie jak CRP, uznaje się za potencjalny marker serologiczny wskazujący na ciężkie zakażenie bakteryjne. W ostatnio opublikowanym przeglądzie dokonano analizy dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych mających na celu zmniejszenie liczby przepisywanych antybiotyków dzięki monitorowaniu prokalcytoniny<sup>[133]</sup>. Badania te wykazały zmniejszenie liczby przepisywanych antybiotyków bez ujemnego wpływu na efekty leczenia.

### ODCZYŃ BIERNACKIEGO (OB)

OB wzrasta w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok. Podobnie jak CRP może odzwierciedlać stopień zaawansowania choroby i wskazywać na potrzebę bardziej agresywnego leczenia. Poziom OB jest skorelowany ze zmianami w TK w OZZP, przy czym OB o wartości > 10 wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem obecności poziomu płynu w zatokach lub zmętnienia zatok w badaniach TK<sup>[132]</sup>.

Podsumowanie postępowania w ostrym zapaleniu zatok przynosowych znajduje się na **rycynie 4**.

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Objawy OZZP są niespecyficzne i mogą się nakładać na wiele innych schorzeń, z którymi należy je różnicować.

### ALERGICZNY NIEŻYT NOSA (ANN)

Alergiczny nieżyt nosa jest częstym schorzeniem występującym na całym świecie, dotyczącym co najmniej 10–20% dorosłej populacji<sup>[134]</sup>. Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą postacią nieinfekcyjnego nieżytu nosa i wiąże się z IgE-za-

leżną reakcją immunologiczną przeciwko alergenom. Ponieważ błona śluzowa nosa jest połączona z błoną śluzową zatok przynosowych, obrzęk ujść zatok może powodować zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, a więc ANN może doprowadzić do alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z objawami podobnymi do objawów OZZP (i PZZP). Objawy ANN obejmują wyciek z nosa (nieropny), niedrożność nosa, świąd nosa i kichanie, które ustępują samodzielnie lub po zastosowaniu leczenia. ANN dzieli się na chorobę „przemijającą” (ang. *intermittent*) lub „przetrwającą” (ang. *persistent*). Przemijający nieżyt nosa może wystąpić nagle w odpowiedzi na ekspozycję na określony alergen, co skutkuje podobnym do OZZP obrazem klinicznym. Sezonowy ANN może wynikać z kontaktu z wieloma różnymi alergenami, takimi jak pyłki lub pleśnie, a nagła na nie ekspozycja może spowodować ostry początek objawów. Nieswoiste czynniki drażniące, takie jak zanieczyszczenie powietrza i infekcje wirusowe, mogą nasilać objawy u pacjentów z ANN. Różnicowanie ANN z OZZP opiera się głównie na zebraniu wywiadu w kierunku alergii i atopii oraz ekspozycji na alergen (zwykle wziewny), na który pacjent jest uczulony. Objawy oczne są częste w ANN, w przeciwieństwie do OZZP. Śluzowo-ropny wyciek z nosa, ból, niedrożność nosa jako pojedynczy objaw i anosmia są rzadkie w ANN. Badania diagnostyczne w kierunku ANN opierają się na wykazaniu obecności alergenowo swoistych IgE w skórze (testy skórne) lub we krwi (swoiste IgE) i powinny być rozważone w przypadku wątpliwości diagnostycznych, szczególnie u osób z ciężkimi lub utrzymującymi się objawami.

### INNE, RZADSZE CHOROBY

#### *Zespoły bólowe twarzy*

Wiele schorzeń może objawiać się ostrym bólem twarzy i objawami ze strony nosa, w tym migrena i klastrerowe bóle głowy.

#### *Zapalenie naczyń*

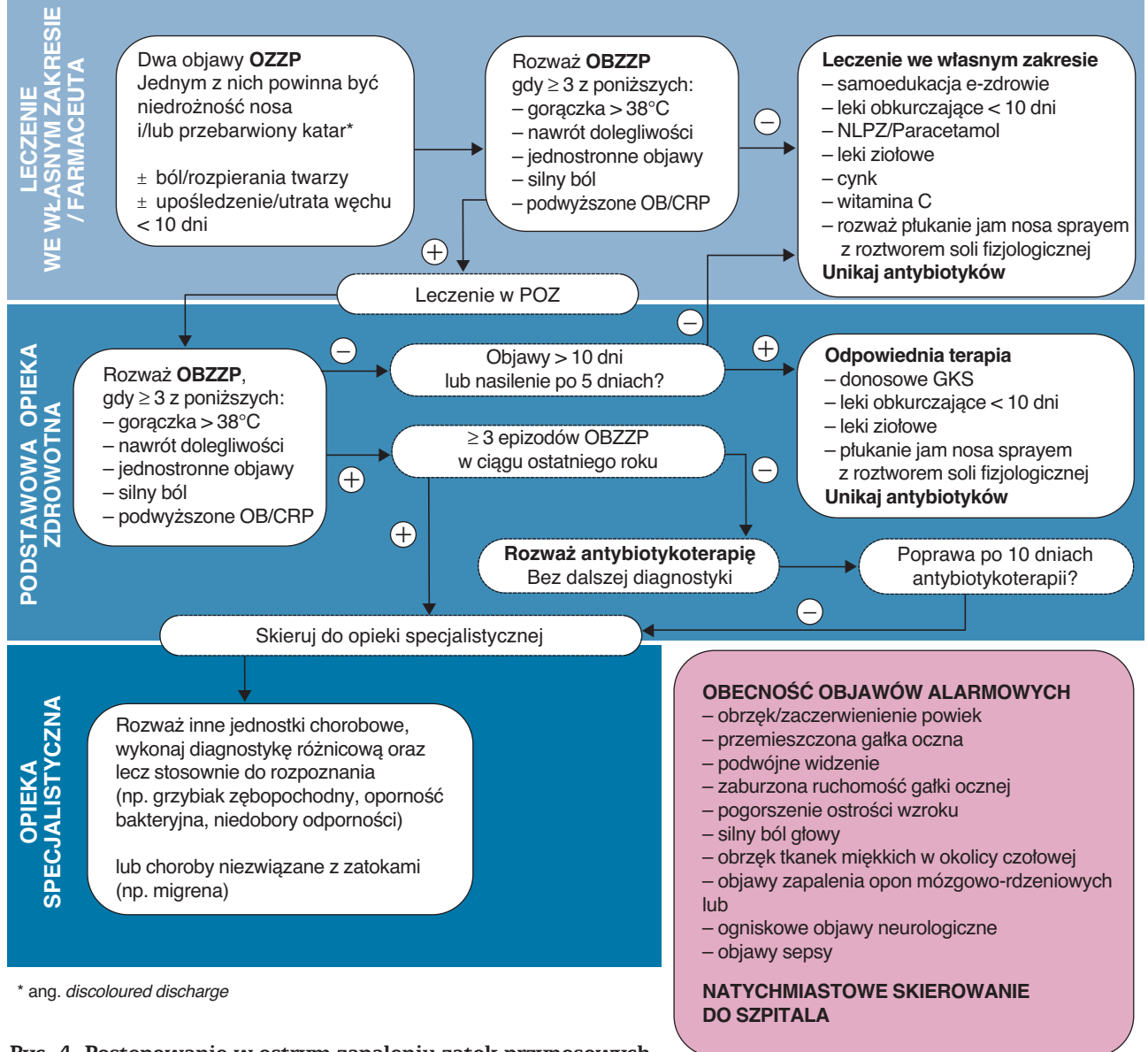
Autoimmunologiczne zapalenia naczyń, takie jak ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (z. Churga–Strauss) lub sarkoidoza mogą obejmować nos i zatoki, a w rzadkich przypadkach objawy mogą się pojawiać nagle, w postaci ostrej.

#### *Ostre inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych*

U pacjentów z obniżoną odpornością i u chorych na cukrzycę ostre inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych może przebiegać podobnie jak OZZP, z ciężkimi i szybko postępującymi objawami<sup>[135, 136]</sup>.



## EPOS 2020: postępowanie w ostrym zapaleniu zatok przynosowych



Ryc. 4. Postępowanie w ostrym zapaleniu zatok przynosowych

### Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego

Jednostronny wodnisty katar występuje rzadko i powinien budzić podejrzenie wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego [137].

### OBJAWY OSTRZEGAWCZE POWIKŁAŃ OBZZP

Septyczne powikłania OZZP wymagają szybkiego rozpoznania przez lekarzy POZ oraz natychmiastowego skierowania do specjalisty. Badania

obserwacyjne sugerują, że powikłania te występują rzadko, zwykle we wczesnym okresie choroby, oraz że stosowanie antybiotyków w POZ nie ma wpływu na ich wystąpienie [14, 121]. Chociaż pacjenci z niepowikłanym OZZP przeważnie trafiają pod opiekę lekarzy POZ, w niektórych systemach opieki zdrowotnej mogą trafić bezpośrednio do laryngologa. Specjaliści stawiają rozpoznanie klinicznie przy użyciu tych samych kryteriów, które zostały już omówione w tym opracowaniu, jednak czasami konieczne może być zastosowanie bar-

dziej szczegółowych badań diagnostycznych, takich jak badanie endoskopowe i badania obrazowe. Natychmiastowe skierowanie do specjalisty i/lub hospitalizacja są wskazane w przypadku każdego z objawów wymienionych na **rycynie 4**.

## ROZPOZNIANIE OZZP W SYTUACJACH SZCZEGÓLNYCH

### NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII

OZZP jest częste u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (obciążonych czynnikami ryzyka obejmującymi zgębniki nosowo-żołądkowe, wentylację mechaniczną i ułożenie w pozycji leżącej) i wiąże się z gorszymi wynikami leczenia. W związku z tym wskazane mogą być bardziej agresywne metody diagnostyczne, takie jak tomografia komputerowa w celu potwierdzenia rozpoznania <sup>[138]</sup> oraz punkcja zatok, która jest bezpieczną procedurą, jeśli jest wykonywana przez wykwalifikowany personel. Może ona dostarczyć ważnych informacji mikrobiologicznych, potwierdzając rozpoznanie i pomagając w doborze właściwego leczenia <sup>[139]</sup>.

### U PACJENTÓW Z OBNIŻENIEM ODPORNOŚCI

Pacjenci z immunosupresją są znacznie bardziej podatni na powikłania OZZP, konieczna jest więc bardziej intensywna diagnostyka. Ostre inwazyjne grzybicze zapalenie nosa i zatok <sup>[140]</sup> jest poważną chorobą o wysokiej śmiertelności i zachorowalności, wymagającą szybkiego rozpoznania i leczenia za pomocą otwartej lub endoskopowej operacji zatok. Rozpoznanie jest zwykle histopatologiczne, dlatego wskazana jest wczesna ocena endoskopowa, a w razie wątpliwości otwarta biopsja <sup>[135, 136]</sup>.

### POSTĘPOWANIE W OZZP

Jak już wspomniano, OZZP dzieli się na ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa.

W ostatnich latach w wielu przeglądach systematycznych i metaanalizach omówiono istotne elementy postępowania w ostrym wirusowym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.

## Antybiotyki

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Istnieją dowody na to, że antybiotyki powodują istotne działania niepożądane u dorosłych, jeśli są podawane z powodu przeziębienia, a we wszystkich grupach wiekowych, jeżeli są podawane z powodu ostrego ropnego nieżyty nosa. Rutynowe stosowanie antybiotyków w tych stanach nie jest zalecane <sup>[141]</sup>. Nie ma dowodów na korzyści wynikające ze stosowania antybiotyków w przypadku przeziębienia lub utrzymującego się ostrego ropnego nieżyty nosa u dzieci i dorosłych.

### Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP

Nie ma korzyści z przepisywania antybiotyków pacjentom z ostrym powirusowym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zarówno u dorosłych, <sup>[142-148]</sup> jak i u dzieci <sup>[149-151]</sup>. Antybiotykoterapia jest nieskuteczna, nie wpływa na czas trwania choroby, za to wywołuje istotnie więcej działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Na podstawie poziomu dowodów i faktu, że ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jest chorobą samoograniczającą się, autorzy EPOS 2020 odradzają stosowanie antybiotyków u dorosłych i u dzieci w tej sytuacji.

### Ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa, OBZZP

Antybiotyki są skuteczne w wybranej grupie pacjentów z objawami wskazującymi na ostre bakteryjne zapalenie zatok przynosowych. Z ograniczonej liczby dostępnych danych wynika, że szczególnie amoksycylina <sup>[152, 153]</sup> /penicylina <sup>[152]</sup> (beta-laktamy) są skuteczne, w przeciwieństwie do moksyflokscyny (fluorochinolon) <sup>[154]</sup>. Skuteczność beta-laktamów jest widoczna w trzecim dniu leczenia, kiedy to pacjenci odczuwają znaczącą poprawę w nasileniu objawów, z następującą dalszą poprawą w momencie zakończenia terapii. Jednakże należy pamiętać o starannej selekcji pacjentów z OBZZP, aby ich nie narażać na niepotrzebne stosowanie antybiotyków i związane z nimi działania niepożądane. Hialuronian sodu stosowano jako adiuwant do antybiotykoterapii OBZZP, pomagając łagodzić objawy infekcji <sup>[155]</sup>. Dane dotyczące



skuteczności antybiotykoterapii w leczeniu OBZZP u dzieci są bardzo ograniczone. Istnieją tylko dwa badania, z nieznaczną liczbą uczestników, w których nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą leczoną antybiotykami a grupą placebo <sup>[156, 157]</sup>. Jednocześnie w grupie pacjentów leczonych antybiotykami odnotowano znaczący wzrost liczby działań niepożądanych. Potrzebne są badania na większej grupie pacjentów, aby możliwe było wyjaśnienie różnic między dziećmi a osobami dorosłymi, u których antybiotyki w OBZZP okazały się skuteczne.

## **Glikokortykosteroidy**

### **Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP**

Działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów (GKS) donosowych może być korzystne w przeziębieniu. W 2013 roku opublikowano przegląd Cochrane dotyczący porównania GKS donosowych i zwykłego leczenia w przeziębieniu u dzieci i dorosłych. Nie wykazano korzyści ze stosowania GKS donosowych w odniesieniu do czasu trwania lub nasilenia objawów. Autorzy stwierdzili, że obecne dowody nie przemawiają za ich stosowaniem w łagodzeniu objawów przeziębienia <sup>[158]</sup>.

### **Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP**

Glikokortykosteroidy donosowe są skuteczne w zmniejszaniu objawów występujących u pacjentów dorosłych z powirusowym OZZP, jednak ich efekt jest niewielki. Nie wykazano wpływu donosowych GKS na jakość życia pacjentów <sup>[143, 159-165]</sup>. Z uwagi na samoograniczający się charakter powirusowego OZZP, umiarkowaną jakością dowodów naukowych oraz niewielki skutek kliniczny autorzy EPOS 2020 zalecają przepisywanie donosowych GKS jedynie, gdy konieczne staje się złagodzenie objawów powirusowego OZZP. Donosowe GKS wydają się być skuteczne w zmniejszaniu objawów występujących u dzieci z powirusowym OZZP, w przeciwieństwie do antybiotykoterapii <sup>[166, 167]</sup>. Powirusowe OZZP jest chorobą samoograniczającą. Z powodu bardzo niskiej jakości dowodów naukowych autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania GKS donosowych u dzieci z powirusowym OZZP, podobnie jak u dorosłych. Kortykosteroidy systemowe nie mają pozytywnego wpływu na powrót do zdrowia w ciągu 7–14 dni <sup>[168-171]</sup>. W porównaniu z placebo istnieje niewielki, ale istotny wpływ GKS systemowych na zmniejszenie bólu twarzy w 4–7 dniu leczenia. Nie istnieje badanie porównujące GKS systemowe z GKS donosowymi. Z przyczyny niskiej jakości dowodów naukowych, liczby potrzebnej do leczenia (NNT) oraz potencjalnych działań niepożądanych autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania GKS systemowych u pacjentów z powirusowym OZZP.

## **Leki przeciwhistaminowe**

### **Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP**

W celu oceny wpływu leków przeciwhistaminowych na przebieg przeziębienia dokonano przeglądu systemowego, do którego włączono 18 badań randomizowanych z udziałem 4342 uczestników (w tym 212 dzieci) cierpiących na przeziębienie, zarówno występujące naturalnie, jak i wywołane doświadczalnie. Interwencje obejmowały lek przeciwhistaminowy w monoterapii w porównaniu z placebo. U dorosłych stwierdzono krótkotrwały korzystny wpływ leków przeciwhistaminowych na nasilenie objawów ogólnych: w pierwszym lub drugim dniu leczenia. Nie stwierdzono jednak różnicy między lekami przeciwhistaminowymi a placebo w późniejszym okresie. Tylko dwa badania obejmowały dzieci, a ich wyniki były sprzeczne. Autorzy doszli do wniosku, że leki przeciwhistaminowe mają ograniczony krótkotrwały (1. i 2. dzień leczenia) korzystny wpływ na nasilenie wszystkich objawów u dorosłych. Nie ma istotnego klinicznie wpływu na niedrożność nosa, katar czy kichanie <sup>[172]</sup>.

### **Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP**

Istnieją tylko dwa badania oceniające stosowanie leków przeciwhistaminowych w porównaniu z placebo, jedno u dorosłych z OBZZP <sup>[173]</sup>, drugie u dzieci z powirusowym OZZP <sup>[174]</sup>. W obu badaniach nie wykazano dodatkowego efektu leków przeciwhistaminowych w stosunku do podawanego leczenia. Ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie mogą doradzać w sprawie stosowania leków przeciwhistaminowych w powirusowym OZZP i OBZZP.

## Leki obkurczające

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

W 2016 roku Deckx i współpracownicy opublikowali przegląd Cochrane dotyczący skuteczności oraz krótko- i długoterminowego bezpieczeństwa stosowania miejscowych i/lub doustnych leków obkurczających w monoterapii w celu złagodzenia objawów przeziębienia u dorosłych i dzieci <sup>[175]</sup>. W badaniach stosowano pseudoefedrynę lub oksymetazolinę. Wykazano, iż wielokrotne dawki leków obkurczających mogą mieć niewielki pozytywny wpływ na objawy zatkania nosa u dorosłych z przeziębieniem. Nie wydaje się, aby leki zwiększały ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dorosłych w krótkim okresie ich stosowania.

### Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP

Leki obkurczające mogą być skuteczne w poprawie klirensu śluzowo-rzęskowego podczas ostrego okresu choroby <sup>[176]</sup>. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ wymienionych substancji na ustępowanie lub zmniejszanie objawów powirusowego OZZP. Brak istotnych danych klinicznych upoważnia autorów EPOS 2020 do wyrażenia opinii o braku celowości stosowania leków obkurczających w powirusowym OZZP.

## Paracetamol (acetaminofen)

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Aby zbadać skuteczność paracetamolu, w przeglądzie Cochrane <sup>[177]</sup> oceniono cztery badania z udziałem 758 uczestników, w których porównywano paracetamol z placebo lub brakiem leczenia u dorosłych z przeziębieniem. Autorzy stwierdzili, że paracetamol może pomóc w łagodzeniu niedrożności nosa i kataru, ale nie wydaje się, aby miał wpływ na inne objawy przeziębienia (w tym ból gardła, złe samopoczucie, kichanie i kaszel).

## NLPZ

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są szeroko stosowane w leczeniu bólu i gorączki związanych z przeziębieniem. Przegląd Cochrane przeprowadzony w 2009 roku obejmuje dziewięć badań z udziałem łącznie 1064 pacjentów z przeziębieniem <sup>[178]</sup>. NLPZ okazały się nie mieć wpływu na czas trwania objawów przeziębienia. NLPZ miały pozytywny wpływ na łagodzenie objawów bólowych (ból głowy, ból ucha, ból mięśni i stawów) oraz na złe samopoczucie i kichanie. Nie uzyskano poprawy w zakresie kaszlu, wydzieliny z nosa i podrażnienia gardła. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości działań niepożądanych w grupach leczonych NLPZ. Autorzy zalecają stosowanie NLPZ w celu złagodzenia dyskomfortu lub bólu spowodowanego przeziębieniem.

## Połączenia leków przeciwhistaminowych, obkurczających i przeciwbólowych

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

W celu oceny skuteczności połączeń leków przeciwhistaminowych, obkurczających i przeciwbólowych w skracaniu czasu trwania i łagodzeniu objawów przeziębienia u dorosłych i dzieci w przeglądzie Cochrane oceniono 27 badań (5117 uczestników) <sup>[179]</sup>. Dowody zebrane w tym przeglądzie systematycznym sugerują, że takie połączenia leków przynoszą pewne ogólne korzyści u dorosłych i starszych dzieci. Korzyści te należy zestawić z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Nie ma dowodów na skuteczność u małych dzieci.

## Bromek ipratropium

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

W 2013 roku opublikowano przegląd Cochrane, którego celem było określenie wpływu bromku ipratropium w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia na nasilenie kataru i przekrwienie błony śluzowej nosa u dzieci i dorosłych z przeziębieniem <sup>[180]</sup>. Autorzy stwierdzili, że bromek ipratropium może być skuteczny w łagodzeniu objawów kataru u osób z przeziębieniem. Bromek ipratropium nie wywierał jednak wpływu na obrzęk błony śluzowej nosa, a jego stosowanie wiązało się z większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia, chociaż wydawały się one dobrze tolerowane i samoograniczające się. Do często występujących działań niepożądanych należały: uczucie suchości w nosie, śluz o krwistym zabarwieniu i krwawienie z nosa.

## Płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Irygacja solą fizjologiczną jest często stosowana jako leczenie wspomagające objawów infekcji górnych dróg oddechowych. W przeglądzie Cochrane opublikowanym w 2015 roku autorzy doszli do wniosku, że irygacja solą fizjologiczną może przynieść korzyści w łagodzeniu objawów ostrej infekcji dróg oddechowych <sup>[181]</sup>. W jednym z przytoczonych badań, przeprowadzonym z udziałem dzieci, wykazano znaczącą poprawę w zakresie kataru i drożności nosa w grupie stosującej sól fizjologiczną. Niewielki dyskomfort i/lub podrażnienie nosa było jedynym efektem niepożądanym zgłaszanym przez mniejszość uczestników. Badanie wykazało również znaczące zmniejszenie zużycia leków obkurczających w grupie stosującej sól fizjologiczną.

### Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP

W jednym „małym” badaniu nie wykazano różnic pomiędzy stosowaniem sprayu do nosa zawierającego fizjologiczny roztwór soli a brakiem leczenia. W kolejnym badaniu wykazano korzystny efekt płukania jam nosa roztworem soli fizjologicznej o dużej objętości w porównaniu z małą objętością w leczeniu ropnego wycieku z nosa lub spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła. Z powodu bardzo niskiej jakości dowodów naukowych nie można udzielić jednoznacznych zaleceń co do wykorzystania płukania jam nosa w terapii powirusowego OZZP <sup>[182, 183]</sup>. Jednak z teoretycznego punktu widzenia można oczekiwać, że płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej będzie raczej korzystnie wpływać na proces leczenia.

### Ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa, OBZZP

W badaniu porównującym stosowanie aerozoli z hipertonicznym i izotonicznym roztworem soli oraz brakiem dodatkowego leczenia poza antybiotykoterapią nie wykazano różnic między badanymi grupami <sup>[184]</sup>. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych nie można udzielić jednoznacznych zaleceń co do celowości płukania jam nosa roztworem soli fizjologicznej u pacjentów z OBZZP.

## Para wodna, ciepłe, wilgotne powietrze

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Podgrzane, nawilżone powietrze bywa stosowane w łagodzeniu objawów przeziębienia, jednak obecnie dostępne dowody nie wykazały korzyści ani też ryzyka wynikającego z jego stosowania <sup>[185]</sup>.

## Probiotyki

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

W 2015 roku ukazał się przegląd Cochrane oceniający skuteczność i bezpieczeństwo probiotyków w profilaktyce ostrej infekcji górnych dróg oddechowych <sup>[186]</sup>. Autorzy stwierdzili, że probiotyki były lepsze od placebo w zmniejszaniu liczby epizodów ostrej infekcji górnych dróg oddechowych, średniego czasu trwania epizodu, stosowania antybiotyków i nieobecności w szkole z powodu przeziębienia. Działania niepożądane probiotyków były niewielkie, najczęściej żołądkowo-jelitowe. Probiotyki mogą przynosić korzyści w zapobieganiu ostrym infekcjom, jednak jakość dowodów w badaniach włączonych do przytoczonego przeglądu była niska lub bardzo niska.

---

## Witamina C

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

W 2013 roku ukazał się przegląd Cochrane dotyczący stosowania witaminy C w zapobieganiu i leczeniu przeziębienia <sup>[187]</sup>. W przeglądzie zestawiono 29 badań oceniających zachorowanie na przeziębienie u 11 306 uczestników podczas regularnego przyjmowania witaminy C. U dorosłych czas trwania przeziębienia został skrócony o 8% (3–12%), a u dzieci o 14% (7–21%). U dzieci witamina C w dawce 1–2 g/dobę skracała czas trwania przeziębienia o 18%. Regularne podawanie witaminy C może również zmniejszać nasilenie objawów. Suplementacja witaminą C nie wpływa jednak na częstość występowania przeziębień w populacji ogólnej. Autorzy sugerują, że rutynowa suplementacja witaminą C nie jest uzasadniona, ale może być przydatna dla osób narażonych na krótkie okresy ciężkiego wysiłku fizycznego. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wpływ witaminy C na czas trwania i ciężkość przeziębienia, a także niski koszt i bezpieczeństwo, być może warto, aby w sposób indywidualny sprawdzać, czy witamina C wywiera skutek leczniczy u konkretnych pacjentów.

## Szczepionki

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Nie ma pewności co do skuteczności i bezpieczeństwa szczepień mających na celu zapobieganie przeziębieniu u osób zdrowych. Autorzy nie znaleźli jednoznacznych wyników przemawiających za stosowaniem szczepionek w zapobieganiu przeziębieniu u osób zdrowych w porównaniu z placebo <sup>[188]</sup>.

## Ćwiczenia fizyczne

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

W 2014 roku Lee i współpracownicy opublikowali przegląd systematyczny i metaanalizę w celu określenia wpływu ćwiczeń fizycznych na zapobieganie przeziębieniu <sup>[189]</sup>. Autorzy stwierdzili, że regularne ćwiczenia o umiarkowanej intensywności mogą mieć korzystny wpływ na zapobieganie przeziębieniu.

## Echinacea

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Karsch-Volk i współpracownicy włączyli 24 podwójnie zaślepienie badania do przeglądu Cochrane <sup>[190]</sup>, aby ocenić, czy preparaty Echinacea są skuteczne i bezpieczne w profilaktyce i leczeniu przeziębienia. Autorzy doszli do wniosku, że produkty Echinacea nie są skuteczne w leczeniu przeziębienia, chociaż niektóre produkty Echinacea mogą przynieść słabe korzyści: wyniki indywidualnych badań profilaktycznych konsekwentnie wykazują pozytywne (choć nieistotne statystycznie) trendy, jednak potencjalne skutki są o wątpliwym znaczeniu klinicznym.

## Cynk

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Z metaanaliz wynika, że cynk podawany w postaci pastylek do ssania z octanem cynku lub glukonianem cynku w dawce  $\geq 75$  mg/dzień, przyjęty w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów, znacznie skraca czas trwania przeziębienia. Zaleca się, aby osoby rozważające stosowanie cynku przyjmowały go w tej dawce przez cały okres przeziębienia. Co do profilaktycznej suplementacji cynkiem, obecnie nie można sformułować jednoznacznych zaleceń z powodu niewystarczających danych <sup>[191–193]</sup>.



## Leki ziołowe (inne niż Echinacea)

### Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Dotychczas nie ukazał się przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leków ziołowych w przeziębieniu, dostępne są jedynie prace oceniające poszczególne preparaty. Cztery prace opisują skuteczność BNO 1016 u pacjentów z objawami przeziębienia <sup>[194-197]</sup>. BNO 1016 to wyciąg z pięciu leków ziołowych (korzeń goryczki, kwiat pierwiosnka, ziele szczawiu, kwiat bzu czarnego i ziele werbeny), które wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. Kombinację leków ziołowych oceniono pod kątem skuteczności i tolerancji u 600 pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem zatok przynosowych w dwóch badaniach <sup>[194, 195]</sup>. Znacząco wyższą odpowiedź na leczenie i znacznie większą poprawę w zakresie SNOT-20, nasilenia głównych objawów, kataru, bólu głowy i bólu twarzy stwierdzono w 14. dniu na korzyść BNO 1016. W żadnym z badań nie zgłoszono ani jednego poważnego zdarzenia niepożądanego.

Dwa badania dotyczyły cineolu, ekstraktu z oleju eukaliptusa o właściwościach przeciwzapalnych. U 302 pacjentów z objawami OZZP zbadano skuteczność cineolu w porównaniu z placebo <sup>[197]</sup> i z alternatywnym preparatem ziołowym <sup>[198]</sup>. W obu badaniach po siedmiu dniach leczenia stwierdzono większą redukcję nasilenia objawów i obrazu w rynoskopii w grupie leczonej cineolem. Skuteczność ekstraktu *Andrographis paniculata* SHA-10 oceniły dwa badania. W jednym oceniono dawkę 1200 mg/dzień ekstraktu <sup>[199]</sup>, w drugim 85 mg ekstraktu z *Andrographis paniculata* SHA-10 i 10 mg wyciągu z *Eleutherococcus senticosus* <sup>[200]</sup>. W obu badaniach zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów w grupie badanej w porównaniu z placebo.

Nie zaobserwowano ani nie zgłoszono żadnych skutków niepożądanych.

Podsumowując, niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016, cineole i ekstrakt z *Andrographis paniculata* SHA-10 mają istotny statystycznie pozytywny wpływ na objawy przeziębienia, przy braku istotnych działań niepożądanych.

### Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP

Leki ziołowe są szeroko badane w leczeniu chorób górnych dróg oddechowych, jednak w wielu badaniach nie wprowadzono rozróżnienia na wirusowe i powirusowe ostre zapalenia zatok przynosowych, stąd trudno jest wydać zalecenia w leczeniu powirusowego OZZP.

Uważa się, że mrożony, suszony, naturalny płynny wyciąg z rośliny *Cyclamen europaeum* podawany donosowo ma korzystne działanie w łagodzeniu przekrwienia poprzez ułatwianie odpływu z nosa i działa przeciwzapalnie. Wyciąg z *Cyclamen europaeum* wydaje się zmniejszać obrzęk śluzówki i niedrożność w badaniu endoskopowym jak i zwiększać przezierność zatok w badaniu obrazowym.

Nie wywołuje poważnych działań niepożądanych <sup>[140]</sup>.

Krople z pelargonii afrykańskiej są lekiem ziołowym uważanym za skuteczny w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych <sup>[201]</sup>. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo wykazano, że w powirusowym OZZP zmniejsza nasilenie objawów i czas niezdolności do pracy <sup>[202]</sup>.

Federpil i współpracownicy <sup>[203]</sup> badali skuteczność **Myrtolu**, wyciągu ziołowego z olejków eterycznych jako alternatywy terapeutycznej w ostrym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok (n = 331) w porównaniu z placebo i innymi olejkami eterycznymi. Wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia całkowitej punktacji nasilenia objawów zapalenia zatok w grupie leczonej **Myrtolem** i grupie innych olejków eterycznych w porównaniu z placebo po 14 dniach (10,5 vs. 9,2 punktów) bez różnicy między **Myrtolem** a innymi olejkami eterycznymi. Tolerancja leczenia była jednak znacznie lepsza u chorych stosujących **Myrtol**.

BNO 1016 był badany głównie w wirusowym OZZP. Neubauer i współpracownicy <sup>[204]</sup> badali skuteczność leku vs placebo jako dodatku to leczenia doksycykliną i ksylometazoliną.

U większego odsetka pacjentów z grupy badanej zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów oraz poprawę radiologiczną po 14 dniach niż w grupie placebo.

Podsumowując, niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016, krople z pelargonii afrykańskiej (*Pelargonium sidoides*) i **Myrtol** (oraz inne olejki eteryczne) mają korzystny wpływ na objawy ostrego powirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, nie powodując istotnych działań niepożądanych.

## Fusafungina

Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Fusafungina wykazuje działanie bakteriostatyczne i ma właściwości przeciwzapalne. Lund i współpracownicy opublikowali zbiorczą analizę trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań 532 pacjentów<sup>[205]</sup>. Autorzy doszli do wniosku, że fusafungina jest skuteczną metodą leczenia przeziębienia, zwłaszcza gdy jest podawana wcześnie. Jednak po zastosowaniu fusafunginy występowały poważne reakcje alergiczne z towarzyszącym skurczem oskrzeli. Z tego powodu lek nie jest już dostępny na rynku.

## Homeopatia

Ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, przeziębienie, OZZP

Hawke i współpracownicy ocenili skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnych produktów leczniczych homeopatycznych w porównaniu z placebo lub leczeniem konwencjonalnym w zapobieganiu i leczeniu ostrego zakażenia układu oddechowego u dzieci<sup>[206]</sup>. Po przeanalizowaniu ośmiu randomizowanych badań obejmujących 1562 dzieci autorzy nie stwierdzili istotnych korzyści ze stosowania produktów homeopatycznych w porównaniu z placebo ani pod względem nawrotów infekcji, ani odsetka wyleczeń. Nie znaleziono podobnych badań dotyczących stosowania preparatów homeopatycznych u dorosłych z zakażeniami dróg oddechowych.

Ostre powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, powirusowe OZZP

W jednym badaniu wykazano pozytywny wpływ homeopatii na zmniejszenie objawów oraz poprawę radiologiczną w leczeniu powirusowego OZZP w porównaniu z placebo<sup>[207]</sup>. Z uwagi na ograniczone dowody autorzy EPOS 2020 nie mogą sformułować jednoznacznych zaleceń co do celowości stosowania homeopatii w powirusowym OZZP.

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach przeprowadzono kilka przeglądów systematycznych, wiele z nich w ramach współpracy Cochrane, oceniających skuteczność leków w zapobieganiu i leczeniu ostrego wirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (przeziębienia).

### ● Profilaktyka

- Pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania probiotyków oraz z wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności, jeśli chodzi o zapobieganie przeziębieniom.
- Rutynowa suplementacja witaminy C nie jest uzasadniona w populacji ogólnej, jednak może przynieść korzyść u osób narażonych na krótkie okresy ciężkiego wysiłku fizycznego.
- Żadne badania nie przemawiają za stosowaniem szczepionek w zapobieganiu przeziębieniu u osób zdrowych w porównaniu z placebo.

### ● Skracanie czasu trwania choroby

- Nie ma dowodów na korzyści ze stosowania antybiotyków w leczeniu przeziębienia lub utrzymującego się ostrego ropnego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci lub dorosłych. Ponadto udowodniono, że antybiotyki

powodują istotne działania niepożądane u dorosłych, jeśli są podawane w przeziębieniu.

- Chociaż glikokortykosteroidy donosowe nie powodują istotnych działań niepożądanych, to w świetle istniejących dowodów naukowych nie powinny być stosowane do łagodzenia objawów przeziębienia. Pewne dowody niskiej/bardzo niskiej jakości wskazują, że probiotyki są lepsze niż placebo w zmniejszaniu średniego czasu trwania epizodu ostrej infekcji górnych dróg oddechowych, konieczności stosowania antybiotyków i nieobecności w szkole.
- Ze względu na możliwy wpływ witaminy C na czas trwania i ciężkość przeziębienia w niektórych badaniach oraz niski koszt i bezpieczeństwo być może warto, aby pacjenci z przeziębieniem indywidualnie sprawdzali, czy odnoszą korzyść z jej stosowania w ramach leczenia przeziębienia.
- Cynk w postaci pastylek z octanem lub glukonianem cynku w dawce  $\geq 75$  mg/dzień podany w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów znacznie skraca czas trwania przeziębienia. Stosując pastylki z cynkiem, należy

---

rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do działań niepożądanych, takich jak nieprzyjemny smak i nudności.

● Leczenie objawowe

- Leki przeciwhistaminowe mogą mieć korzystny wpływ na nasilenie objawów ogólnych u dorosłych, jednak działanie to zostało potwierdzone jedynie w pierwszym i drugim dniu leczenia. Ponadto leki te nie mają istotnego klinicznie wpływu na niedrożność nosa, katar czy kichanie.
- Dorośli pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków obkurczających pod względem subiektywnego odczucia zatkania nosa, bez zwiększania ryzyka zdarzeń niepożądanych (stosowane przez krótki okres).
- Paracetamol może pomóc w łagodzeniu niedrożności nosa i kataru, jednak nie ma wpływu na inne objawy przeziębienia (w tym ból gardła, złe samopoczucie, kichanie i kaszel).
- NLPZ łagodzą dyskomfort i ból spowodowany przeziębieniem, a połączenie leku przeciwhistaminowego, leku obkurczającego i leku przeciwbólowego przynosi pewne ogólne korzyści u dorosłych i starszych dzieci, które należy jednak zestawić z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.
- Bromek ipratropium jest skuteczny w łagodzeniu kataru, nie ma jednak wpływu na uczucie zatkania nosa. Jego stosowanie wiązało się z większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia, chociaż wydawały się one dobrze tolerowane i samoograniczające się.
- Irygacja nosa solą fizjologiczną może przynieść korzyści w łagodzeniu objawów ostrej infekcji górnych dróg oddechowych w przeciwieństwie do pary wodnej, która nie wykazuje żadnych korzyści ani szkód w leczeniu przeziębienia.
- Produkty z Echinacei nie są skuteczne w leczeniu przeziębienia.
- Niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016, Cineole i ekstrakt *Andrographis paniculata* SHA-10 wydają się mieć pozytywny wpływ na objawy przeziębienia bez istotnych zdarzeń niepożądanych, zaś BNO 1016, krople z pelargonii afrykańskiej (*Pelargonium sidoides*) i **Myrtol** (oraz inne olejki eteryczne) są skuteczne w leczeniu ostrego powirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok.

---

## Bibliografia

---

1. Fokkens W.J. i in. (2020) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl. S29), 1-464.
2. Fokkens W.J. i in. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (2005). *Rhinology* 18(Suppl.), 1-87.
3. Bachert C. i in. (2003) An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 58(3), 176-191.
4. Hoffmans R. i in. (2018) Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLOS One* 13(2), e0192330.
5. Revai K. i in. (2007) Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: The effect of age. *Pediatrics* 119(6), e1408-412.
6. Fokkens W., Lund V., Mullol J. (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 20(Suppl.), 1-136.
7. Aring A.M., Chan M.M. (2016) Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am. Fam. Physician* 94(2), 97-105.
8. Rosenfeld R.M. i in. (2015) Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 152(Suppl.2), S1-s39.
9. Smith S.S. i in. (2015) The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 125(1), 57-69.
10. Seresirikachorn K. i in. (2018) EPOS 2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 56(3), 241-244.
11. Jaume F. i in. (2018) Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: A population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open* 8(1), e018788.
12. Stjärne P. i in. (2012) High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: Real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim. Care Respir. J.* 21(2), 174-179; quiz 10p following 179.
13. Babar-Craig H., Gupta Y., Lund V.J. (2010) British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: A national prospective audit. *Rhinology* 48(3), 344-347.
14. Hansen F.S. i in. (2012) Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam. Pract.* 29(2), 147-153.
15. Stoll D., Klossek J.M., Barbaza M.O. (2006) Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol (Bord)* 127(4), 195-201.
16. Benninger M.S. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129(Suppl. 3), S1-s32.
17. Shapiro D.J. i in. (2011) National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics* 127(1), 28-34.
18. Leung R. i in. (2013) Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: A cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope* 123(1), 11-16.
19. Costa M.L. i in. (2015) Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 5(8), 667-673.
20. Hirsch A.G. i in. (2017) Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 72(2), 274-281.
21. Orlandi R.R. i in. (2016) International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 6(Suppl. 1), S22-s209.
22. Chee L. i in. (2001) Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 111(2), 233-235.
23. Wise M.T., Hagaman D.D. (2007) An immunological approach to chronic and recurrent sinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 15(1), 10-17.
24. Cunningham-Rundles C., Bodian C. (1999) Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.* 92(1), 34-48.
25. Carr T.F. i in. (2011) Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 25(4), 241-244.
26. Edwards E., Razvi S., Cunningham-Rundles C. (2004) IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin. Immunol.* 111(1), 93-97.
27. Shaw Stewart P.D. (2016) Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Med. Hypotheses* 86, 104-119.
28. Caini S. i in. (2018) Climatic factors and long-term trends of influenza-like illness rates in The Netherlands, 1970-2016. *Environ. Res.* 167, 307-313.
29. De Sario M., Katsouyanni K., Michelozzi P. (2013) Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur. Respir. J.* 42(3), 826-843.
30. Neumark T. i in. (2009) Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand. J. Prim. Health Care* 27(1), 18-24.
31. van Gageldonk-Lafeber A.B. i in. (2005) A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin. Infect. Dis.* 41(4), 490-497.
32. Rank M.A. i in. (2010) Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126(1), 168-169.
33. Eccles R. (2002) An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol.* 122(2), 183-191.
34. Suonpää J., Antila J. (1990) Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand. J. Infect. Dis.* 22(5), 563-568.
35. Bhattacharyya N. (2009) Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope* 119(3), 429-433.
36. Trevino R.J. (1996) Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 114(2), 239-241.
37. Zuskin E. i in. (2004) Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am. J. Ind. Med.* 46(5), 472-479.
38. Jaakkola M.S., Jaakkola J.J. (1999) Office equipment and supplies: A modern occupational health concern? *Am. J. Epidemiol.* 150(11), 1223-1228.
39. Duclos P., Sanderson L.M., Lipsett M. (1990) The 1987 forest fire disaster in California: Assessment of emergency room visits. *Arch. Environ. Health* 45(1), 53-58.
40. Kuiper J.R. i in. (2018) Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 73(6), 1244-1253.
41. Dietz de Loos D. i in. (2019) Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143(3), 1207-1214.
42. Sugiura S. i in. (2018) Prevalence and risk factors of MRI abnormality which was suspected as sinusitis in Japanese middle-aged and elderly community dwellers. *Biomed. Res. Int.* 4096845.
43. Alkire B.C., Bhattacharyya N. (2010) An assessment of sino-nasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 120(3), 631-634.
44. Jain R., Stow N., Douglas R. (2013) Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 3(6), 493-496.



45. Loftus P.A., Lin J., Tabaei A. (2016) Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 6(3), 328-333.
46. Bomeli S.R., Branstetter B.F.T., Ferguson B.J. (2009) Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 119(3), 580-584.
47. Mathew A.L., Pai K.M., Sholapurkar A.A. (2009) Maxillary sinus findings in the elderly: A panoramic radiographic study. *J. Contemp. Dent. Pract.* 10(6), E041-48.
48. Wuokko-Landén A., Blomgren K., Välimaa H. (2019) Acute rhinosinusitis – are we forgetting the possibility of a dental origin? A retrospective study of 385 patients. *Acta Otolaryngol.* 139(9), 783-787.
49. Khan A. i in. (2019) The global allergy and asthma European network (GALEN rhinosinusitis cohort: A large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 57(1), 32-42.
50. Schatz M. i in. (2008) The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 101(3), 240-247.
51. Scadding G. i in. (2019) Rhinology future trends: 2017 EUFOREA debate on allergic rhinitis. *Rhinology* 57(1), 49-56.
52. Mortz C.G. i in. (2019) Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy* 74(2), 308-317.
53. Leth-Møller K.B., Skaaby T., Linneberg A. (2020) Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy* 75(3), 660-668.
54. Wang X.Y. i in. (2018) Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy* 73(6), 1232-1243.
55. Reitsma S. i in. (2018) Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. *Allergy* 73(12), 2306-2313.
56. Savolainen S. (1989) Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 44(2), 116-122.
57. Pant H., Ferguson B.J., Macardle P.J. (2009) The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 17(3), 232-238.
58. Lin S.W. i in. (2012) Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76(1), 70-75.
59. Leo G. i in. (2018) Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *J. Laryngol. Otol.* 132(2), 150-153.
60. Vlastos I. i in. (2009) Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 88(4), E17-19.
61. Tamashiro E. i in. (2009) Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 23(2), 117-122.
62. De S. i in. (2011) The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *Am. J. Rhinol. Allergy* 25(4), 226-230.
63. Bonham G.S., Wilson R.W. (1981) Children's health in families with cigarette smokers. *Am. J. Public Health* 71(3), 290-293.
64. Eyiğör H., Başak S. (2005) Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 15(3-4), 49-55.
65. Zuskin E. i in. (2000) Respiratory findings in mail carriers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(2), 136-143.
66. Brook I. (2010) Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74(5), 447-450.
67. Brook I., Gober A.E. (2007) Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 133(2), 135-138.
68. Davis K.S. i in. (2010) Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 143(1), 152-158
69. Pacheco-Galván A., Hart S.P., Morice A.H. (2011) Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: The airway reflux paradigm. *Arch. Bronconeumol.* 47(4), 195-203.
70. Flook E.P., Kumar B.N. (2011) Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology* 49(1), 11-16.
71. Tan B.K. i in. (2013) Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131(5), 1350-1360.
72. Adams T.B. i in. (2008) The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. *J. Am. Coll. Health* 56(6), 657-663.
73. Taylor G. i in. (2014) Change in mental health after smoking cessation: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 348, g1151.
74. Loughlin J. i in. (2003) A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 21(4), 273-283.
75. Fokkens W.J. i in. (2012) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 23(Suppl.), 3 preceding table of contents, 1-298.
76. Eloy P. i in. (2011) Actual concepts in rhinosinusitis: A review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 11(2), 146-162.
77. Tan K.S. i in. (2017) Impact of respiratory virus infections in exacerbation of acute and chronic rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 17(4), 24.
78. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. (2012) Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 12(4), 295-305.
79. Kolesnikova L. i in. (2013) Influenza virus budding from the tips of cellular microvilli in differentiated human airway epithelial cells. *J. Gen. Virol.* 94(Pt 5), 971-976.
80. Tan K.S. i in. (2018) In vitro model of fully differentiated human nasal epithelial cells infected with rhinovirus reveals epithelium-initiated immune responses. *J. Infect. Dis.* 217(6), 906-915.
81. Tan K.S. i in. (2018) Comparative transcriptomic and meta-genomic analyses of influenza virus-infected nasal epithelial cells from multiple individuals reveal specific nasal-initiated signatures. *Front. Microbiol.* 9, 2685.
82. Yan Y. i in. (2016) Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.* 138(1), 276-281.e15.
83. Yan Y., Gordon W.M., Wang D.Y. (2013) Nasal epithelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 21(3), 263-270.
84. Wang D.Y. i in. (2015) Upper airway stem cells: Understanding the nose and role for future cell therapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 15(1), 490.
85. Watelet J.B. i in. (2006) Tissue remodelling in upper airways: Where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 61(11), 1249-1258.
86. Clay C.C. i in. (2014) Enhanced viral replication and modulated innate immune responses in infant airway epithelium following H1N1 infection. *J. Virol.* 88(13), 7412-7425.
87. Wang Z. i in. (2015) Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8<sup>+</sup> T cells. *Nat Commun.* 6, 6833.

- 
88. Pedersen M. i in. (1983) Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur. J. Respir. Dis.* 128 (Suppl., Pt 1), 355-365.
  89. Kuiken T. i in. (2004) Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am. J. Pathol.* 164(6), 1893-1900.
  90. Lopez-Souza N. i in. (2009) In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 123(6), 1384-1390.e2.
  91. Smith C.M. i in. (2014) Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection. *Eur. Respir. J.* 43(2), 485-496.
  92. Raphael G.D., Baraniuk J.N., Kaliner M.A. (1991) How and why the nose runs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 87(2), 457-467.
  93. Hoggard M. i in. (2017) Chronic rhinosinusitis and the evolving understanding of microbial ecology in chronic inflammatory mucosal disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 30(1), 321-348.
  94. Naclerio R.M. i in. (1988) Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.* 157(1), 133-142.
  95. Yuta A. i in. (1998) Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. *Am. J. Physiol.* 274(6), L1017-1023.
  96. Baos S.C. i in. (2012) Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys. J.* 102(1), 176-184.
  97. Cohen M. i in. (2013) Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Virol. J.* 10, 321.
  98. Morris D.E., Cleary D.W., Clarke S.C. (2017) Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front. Microbiol.* 8, 1041.
  99. de Bentzmann S. i in. (2000) *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors delay airway epithelial wound repair by altering the actin cytoskeleton and inducing overactivation of epithelial matrix metalloproteinase-2. *Lab. Invest.* 80(2), 209-219.
  100. Passariello C. i in. (2006) Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect.* 8(3), 758-766.
  101. van Cauwenberge P., Ingels K. (1996) Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol.* 116(2), 316-321.
  102. Min J.Y. i in. (2012) Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108(1), 44-48.
  103. Wang J.H. i in. (2010) Clarithromycin inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesions to nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 120(1), 193-199.
  104. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. (2009) Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *Laryngoscope* 119(7), 1406-1411.
  105. Mahdavinia M. i in. (2016) A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clin. Exp. Allergy* 46(1), 21-41.
  106. Varelle M. i in. (2011) The airway epithelium: Soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 24(1), 210-229.
  107. Kudva A. i in. (2011) Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. *J. Immunol.* 186(3), 1666-1674.
  108. Diavatopoulos D.A. i in. (2010) Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *FASEB J.* 24(6), 1789-1798.
  109. Marks L.R. i in. (2013) Interkingdom signaling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *mBio* 4(4), e00438-13.
  110. Thomas M. i in. (2008) EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyps 2007 – a summary. *Prim. Care Respir. J.* 17(2), 79-89.
  111. Steurer J. i in. (2009) Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J. Eval. Clin. Pract.* 15(4), 614-619.
  112. Ashworth M. i in. (2005) Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br. J. Gen. Pract.* 55(517), 603-608.
  113. Hansen J.G. (2011) Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: A survey. *Clin. Epidemiol.* 3, 213-216.
  114. Meltzer E.O., Hamilos D.L. (2011) Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: A synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 86(5), 427-443.
  115. Desrosiers M. i in. (2011) Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 40 (Suppl. 2), S99-s193.
  116. Klossek J.M., Mesbah K. (2011) Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: A French observational study. *Rhinology* 49(1), 84-89.
  117. Hoffmans R. i in. (2011) Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim. Care Respir. J.* 20(1), 64-70.
  118. McQuillan L., Crane L.A., Kempe A. (2009) Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics* 123(2), e193-198.
  119. Piatt J.H., Jr. (2011) Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: An epidemiological and clinical study. *J. Neurosurg. Pediatr.* 7(6), 567-574.
  120. Kristo A., Uhari M. (2009) Timing of rhinosinusitis complications in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28(9), 769-7671.
  121. Hicks C.W. i in. (2011) Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: A retrospective series. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30(3), 222-226.
  122. Wang D.Y. i in. (2011) A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 49(3), 264-271.
  123. Benninger M.S., Senior B.A. (1997) The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123(11), 1175-1179.
  124. Metson R.B., Gliklich R.E. (2000) Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 110(3 Pt 3), 24-28.
  125. Ebell M.H. i in. (2019) Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial Rhinosinusitis. *Ann. Fam. Med.* 17(2), 164-172.
  126. Berg O., Carenfelt C. (1988) Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 105(3-4), 343-349.
  127. Williams J.W., Jr. i in. (1992) Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann. Intern. Med.* 117(9), 705-710.
  128. Hansen J.G., Højbjerg T., Rosborg J. (2009) Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS* 117(10), 724-729.
  129. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. (1996) Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: Comparison with computed tomography. *Fam. Med.* 28(3), 183-188.
  130. Ebell M.H. i in. (2016) Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: A systematic review of test accuracy. *Br. J. Gen. Pract.* 66(650), e612-632.
-

- 
131. Hansen J.G., Lund E. (2011) The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *APMIS* 119(1), 44-48.
132. Hansen J.G. i in. (1995) Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 311(6999), 233-236.
133. Dilger A.E. i in. (2019) Procalcitonin as a biomarker in rhinosinusitis: A systematic review. *Am. J. Rhinol. Allergy* 33(2), 103-112.
134. Brozek J.L. i in. (2010) Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126(3), 466-476.
135. Süslü A.E. i in. (2009) Acute invasive fungal rhinosinusitis: Our experience with 19 patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266(1), 77-82.
136. Kasapoglu F. i in. (2010) Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 143(5), 614-620.
137. Marshall A.H., Jones N.S. Robertson I.J. (2001) CSF rhinorrhoea: The place of endoscopic sinus surgery. *Br. J. Neurosurg.* 15(1), 8-12.
138. Jardim Vieira F.M. i in. (2010) Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 24(5), 389-391.
139. Pádua F.G. i in. (2011) The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. *Acta Otolaryngol.* 131(2), 166-172.
140. Pfaar O. i in. (2012) *Cyclamen europaeum* nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 50(1), 37-44.
141. Kenealy T., Arroll B. (2013) Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (6), Cd000247.
142. Garbutt J.M. i in. (2012) Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 307(7), 685-692.
143. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. (2005) Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116(6), 1289-1295.
144. Merenstein D. i in. (2005) Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J. Fam. Pract.* 54(2), 144-151.
145. Haye R. i in. (1998) Azithromycin versus placebo in acute infectious rhinitis with clinical symptoms but without radiological signs of maxillary sinusitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17(5), 309-312.
146. Lindbaek M. i in. (1998) Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. *Rhinology* 36(1), 7-11.
147. Stalman W. i in. (1997) The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Br. J. Gen. Pract.* 47(425), 794-799.
148. van Buchem F.L. i in. (1997) Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 349(9053), 683-687.
149. Garbutt J.M. i in. (2001) A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 107(4), 619-625.
150. Kristo A. i in. (2005) Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: A randomized, controlled trial. *Acta Paediatr.* 94(9), 1208-1213.
151. Khoshdel A. i in. (2014) A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean J. Pediatr.* 57(11), 479-483.
152. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. (1996) Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 313(7053), 325-329.
153. Høsoien E., Lund A.B., Vasseljen O. (2010) Similar effect of therapeutic ultrasound and antibiotics for acute bacterial rhinosinusitis: A randomised trial. *J. Physiother.* 56(1), 29-32.
154. Hadley J.A. i in. (2010) Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. *Laryngoscope* 120(5), 1057-1062.
155. Hawkins J. i in. (2019) Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement. Ther. Med.* 42, 361-365.
156. Wald E.R., Nash D., Eickhoff J. (2009) Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 124(1), 9-15.
157. Ragab A. i in. (2015) Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 79(12), 2178-2186.
158. Hayward G. i in. (2015) Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (10), Cd008116.
159. Keith P.K. i in. (2012) Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: A randomized placebo-controlled study. *Prim. Care Respir. J.* 21(3), 267-275.
160. Meltzer E.O., Gates D., Bachert C. (2012) Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108(4), 275-279.
161. Williamson I.G. i in. (2007) Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: A randomized controlled trial. *JAMA* 298(21), 2487-2496.
162. Bachert C., Meltzer E.O. (2007) Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 45(3), 190-196.
163. Dolor R.J. i in. (2001) Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: A randomized controlled trial. *JAMA* 286(24), 3097-3105.
164. Nayak A.S. i in. (2002) Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89(3), 271-278.
165. Meltzer E.O. i in. (2000) Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106(4), 630-637.
166. Rahmati M.B. i in. (2013) Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: A randomized controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17(22), 3068-3072.
167. Barlan I.B. i in. (1997) Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 78(6), 598-601.
168. Venekamp R.P. i in. (2012) Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *CMAJ* 184(14), E751-7.
169. Ratau N.P., Snyman J.R., Swanepoel C. (2004) Short-course, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis: A comparative study with placebo. *Clin. Drug Investig.* 24(10), 577-852.
-

- 
170. Klossek J.M. i in. (2004) Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med.* 33(5), 303-309.
171. Gehanno P. i in. (2000) Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: Results of a multicentre study in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 32(6), 679-684.
172. De Sutter A.I., Saraswat A., van Driel M.L. (2015) Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (11), Cd009345.
173. Braun J.J. i in. (1997) Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 52(6), 650-655.
174. McCormick D.P. i in. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 35(9), 457-460.
175. Deckx L. i in. (2016) Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10(10), Cd009612.
176. Inanli S. i in. (2002) The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 112(2), 320-325.
177. Li S. i in. (2013) Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (7), Cd008800.
178. Kim S.Y. i in. (2009) Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3), Cd006362.
179. De Sutter A.I. i in. (2012) Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), Cd004976.
180. AlBalawi Z.H., Othman S.S., Alfaleh K. (2013) Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (6), Cd008231.
181. King D. i in. (2015) Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4), Cd006821.
182. Rabago D. i in. (2002) Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: A randomized controlled trial. *J. Fam. Pract.* 51(12), 1049-1055.
183. Gelardi M. i in. (2009) Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: A pilot study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 23(2), 79-84.
184. Adam P., Stiffman M., Blake R.L., Jr. (1998) A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch. Fam. Med.* 7(1), 39-43.
185. Singh A.K. i in. (2017) Fungal Rhinosinusitis: Microbiological and Histopathological Perspective. *J. Clin. Diagn. Res.* 11(7), Dc10-dc12.
186. Quick M. (2015) Cochrane commentary: Probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. *Explore (NY)* 11(5), 418-420.
187. Hemilä H., Chalker E. (2013) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (1), Cd000980.
188. Simancas-Racines D. i in. (2017) Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5(5), Cd002190.
189. Lee H.K. i in. (2014) The effect of exercise on prevention of the common cold: A meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J. Fam. Med.* 35(3), 119-126.
190. Karsch-Völk M. i in. (2014) Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2(2), Cd000530.
191. Singh M., Das R.R. (2011) Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), Cd001364.
192. Hemilä H. i in. (2016) Zinc acetate lozenges for treating the common cold: An individual patient data meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82(5), 1393-1398.
193. Hemilä H. i in. (2017) Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: An individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect. Dis.* 4(2), ofx059.
194. Jund R. i in. (2015) Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr. Med.* 157(Suppl. 4), 6-11.
195. Jund R. i in. (2012) Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 50(4), 417-426.
196. Popovich V.I., Koshel I.V. (2017) Sinupret® as add-on therapy to saline irrigation for children with acute post-viral rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience* 3(1), 10.
197. Kehrl W., Sonnemann U., Dethlefsen U. (2004) Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 114(4), 738-742.
198. Tesche S. i in. (2008) The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 265(11), 1355-1359.
199. Cáceres D.D. i in. (1999) Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine* 6(4), 217-223.
200. Gabrielian E.S. i in. (2002) A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 9(7), 589-597.
201. Timmer A. i in. (2008) *Pelargonium sidoides* extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3) p. Cd 006323.
202. Bachert C. i in. (2009) Treatment of acute rhinosinusitis with the preparations *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Rhinology* 47(1), 51-58.
203. Federspil P., Wolkow R., Zimmermann T. (1997) [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie* 76(1), 23-27.
204. Neubauer N., März R.W. (1994) Placebo-controlled, randomized double-blind, clinical trial with Sinupret® sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1(3), 177-181.
205. Lund V.J. i in. (2004) Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: A pooled analysis. *Rhinology* 42(4), 207-212.
206. Hawke K. i in. (2018) Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4(4), Cd005974.
207. Zabolotnyi D.I., i in. (2007) Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Explore (NY)* 3(2), 98-109.
-