

Л.С. Титарова, Д.П. Поляков

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Применение фитопрепаратов в комплексной терапии острых риносинуситов у детей

Контактная информация:

Титарова Лариса Сергеевна, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-27-00, e-mail: Lorik4531@yandex.ru

Статья поступила: 06.08.2014 г., принята к печати: 26.08.2014 г.

Обсуждается применение препаратов растительного происхождения в комплексном лечении острых риносинуситов у детей. Освещены актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клинической картины и диагностики острых риносинуситов у детей. Проанализированы преимущества применения препаратов растительного происхождения при указанной патологии, перечислены показания к назначению данных препаратов и возможные побочные эффекты. Представлены результаты исследований эффективности и безопасности применения препаратов растительного происхождения для лечения и профилактики острого риносинусита у детей.

Ключевые слова: дети, острый риносинусит, лечение, профилактика.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 145–149)

Риносинусит — воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) — является одной из актуальных проблем в оториноларингологии. Это связано с большой распространенностью заболевания. Известно, что в США приблизительно 31 млн человек ежегодно переносят хотя бы один эпизод острого риносинусита (ОРС). В Российской Федерации ОРС каждый год болеют до 10 млн человек [1]. На протяжении последних десятилетий отмечен значительный рост числа пациентов с риносинуситами: 10% населения развитых стран страдает этим заболеванием. В России удельный вес пациентов с патологией полости носа и околоносовых пазух ежегодно увеличивается на 1,5–2% [2]. Симптомы данного заболевания негативно влияют на качество жизни пациентов.

ОРС чаще всего развивается на фоне острой респираторной инфекции. По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, в 95% случаев острых респираторных инфекций определяется отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей и скопление секрета в просвете ОНП [1].

По течению выделяют две формы риносинусита — острую и хроническую. Под ОРС подразумевается острое

воспаление слизистой оболочки ОНП, сопровождающееся двумя или более симптомами, основными из которых являются затруднение носового дыхания или выделения из носа длительностью менее 12 нед, заканчивающиеся полным морфофункциональным восстановлением слизистой оболочки и выздоровлением [3]. Хронический риносинусит — воспаление слизистой оболочки ОНП длительностью более 12 нед, сопровождающееся двумя или более аналогичными симптомами [1].

В Европейском согласительном документе по синуситам (EPOS), принятом в 2012 г., предлагается выделять следующие формы ОРС: вирусную (продолжительность проявления симптомов менее 10 сут), поствирусную (усиление типичных проявлений риносинусита после 5-х сут заболевания или сохранение этих симптомов после 10-х сут; общая продолжительность заболевания — не более 12 нед). Диагноз острого бактериального риносинусита необходимо предполагать по наличию как минимум трех из следующих симптомов/признаков:

- отделяемое, преимущественно одностороннее, и гнойный секрет в полости носа;
- сильная локальная боль, преимущественно односторонняя;

L.S. Titarova, D.P. Polyakov

Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Herbal Drugs in Pediatric Rhinosinusitis Treatment

The article referred to the use of herbal drugs in treatment of acute rhinosinusitis in children. Topical aspects of the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of acute rhinosinusitis in children are discussed. The advantages of application of herbal drugs in such pathology are discussed indications for these drugs and possible side effects. The results of research of the efficacy and safety of herbal drugs for the treatment and prevention of acute sinusitis in children are adduced.

Key words: children, acute rhinosinusitis, management, prophylaxis.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 145–149)

- лихорадка выше 38°C;
- повышение СОЭ/концентрации С-реактивного белка;
- возобновление симптомов после первоначального улучшения.

Выраженность основных клинических симптомов определяют в баллах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Обычно легкой форме заболевания (ВАШ 0–3) соответствует вирусный, среднетяжелой — поствирусный (ВАШ > 3–7) и тяжелой (ВАШ > 7–10) — бактериальный риносинусит [4].

Среди возбудителей риносинусита вирусной природы ведущая роль принадлежит риновирусам, вирусам гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальному вирусу, адено- и коронавирусу. В группе бактериальных возбудителей риносинуситов лидирующую позицию занимают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже — *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. Воспалительный процесс в околоносовых пазухах также могут вызывать анаэробные микроорганизмы (чаще у взрослых). Наиболее высокий риск анаэробной инфекции отмечен при одонтогенной инфекции (> 90%), осложненном течении ОРС (81%), преимущественной локализации воспалительного процесса в лобных пазухах (до 43%) [1–3]. Согласно результатам исследования Aitken и соавт., только у 5–10% детей острая инфекция верхних дыхательных путей осложняется острым бактериальным риносинуситом. В первую очередь этому способствует снижение мукоцилиарного клиренса [5].

Вследствие воздействия вирусов на реснички мерцательного эпителия полости носа и околоносовых пазух происходит десквамация эпителия, и развивается отек слизистой оболочки в области соустьев ОНП, транссудация плазмы и гиперсекреция желез. Развивается застой секрета, нарушение воздухообмена ОНП и инактивация мукоцилиарного клиренса. В итоге происходит всасывание кислорода из полости синуса в кровеносные сосуды слизистой оболочки, создается пониженное давление, ведущее к транссудации жидкости в просвет ОНП [1]. В пазухе имеют место благоприятные условия для развития бактериальной инфекции. Факторами, нарушающими нормальную аэрацию ОНП и способствующими развитию риносинусита, являются врожденные аномалии развития латеральной стенки полости носа, искривление перегородки носа, шипы и гребни перегородки носа, расположенные на уровне среднего носового хода, аллергический и вазомоторный (или неаллергический неинфекционный) ринит и аденоидные вегетации у детей [2].

Особенности клинической картины заболевания зависят от возраста. Чем младше ребенок, тем тяжелее протекает риносинусит. Частота заболеваемости ОРС у детей снижается после 6–8 лет, что, вероятно, связано с незрелостью иммунной системы у детей раннего возраста [6]. Чаще всего у детей младшего возраста поражается решетчатая пазуха, чуть реже — верхнечелюстная. Преобладание сочетанного поражения пазух связано с общей костной стенкой и близким расположением выводных соустьев [7]. У детей старшего возраста в связи с ускоренным развитием костной системы могут поражаться лобная и клиновидная пазухи как изолированно, так и в сочетании с остальными ОНП. Основными симптомами ОРС являются затруднение носового дыхания, наличие отделяемого из носа, боли в области лица, нарушение обоняния, кашель. Если через 5 сут симптомы

исчезают, то состояние расценивают как эпизод острой респираторной инфекции. В случае соответствия критериям острого поствирусного или бактериального риносинусита заболевание в большей степени тождественно традиционному оториноларингологическому пониманию диагноза «Острый риносинусит» [4].

Наиболее частыми жалобами являются заложенность носа, слизисто-гнойное отделяемое из носа и по задней стенке глотки, боль или чувство давления в области проекции околоносовых пазух, головная боль и гипосмия. Местным симптомам часто сопутствуют общие: кашель, сонливость, недомогание и лихорадка [1].

Основным методом объективной диагностики служит передняя риноскопия, при которой на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа определяется наличие патологического отделяемого в области среднего носового хода [1, 2].

Наиболее важными риноскопическими критериями ОРС являются наличие отделяемого в среднем носовом ходе, а также отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа [8].

Вплоть до настоящего времени для уточнения диагноза и установления распространенности процесса в России применяют рентгенологическое ультразвуковое исследование ОНП, диафаноскопию, а также лечебно-диагностическую пункцию верхнечелюстных пазух с последующим микробиологическим изучением отделяемого [1, 2, 5]. В то же время авторитетные международные руководства и согласительные документы не рекомендуют использование данных методов ввиду их низкой дифференциально-диагностической ценности [4, 9]. Рентгенологические признаки синусита, такие как затемнение или жидкость в околоносовых пазухах, по некоторым данным, имеют чувствительность 73% и специфичность 80% [10]. Чувствительность ультразвукового исследования околоносовых пазух варьирует от 54 до 98% (в среднем 84%), а специфичность — от 30 до 90% (в среднем 69%) [11]. При этом эндоскопия полости носа и носоглотки остается крайне информативным методом. Компьютерная томография ОНП показана при крайне тяжелом или осложненном течении ОРС для определения прежде всего костной деструкции и распространения гнойного процесса в смежные анатомические области, а также при планировании хирургического вмешательства [4, 8]. Более широкие показания может иметь ограниченная компьютерная томография ОНП, которая представляет собой серию из 4 прерывистых горизонтальных срезов толщиной 5 мм, проходящих через лобную пазуху, передние клетки решетчатого лабиринта и верхнечелюстные пазухи, задние клетки решетчатого лабиринта и клиновидную пазуху. Преимуществом метода является относительно невысокая стоимость и меньшая лучевая нагрузка по сравнению со стандартной компьютерной томографией [8]. Микробиологическое исследование показано в следующих случаях:

- тяжелое течение заболевания или выраженная интоксикация организма;
- отсутствие эффекта медикаментозного лечения в течение 48–72 ч;
- наличие иммунодефицитных состояний;
- развитие гнойных осложнений [9].

ОРС чаще всего имеют вирусную этиологию и не требуют антибактериальной терапии. Назначение антибио-

тиков без значимых показаний приводит к росту резистентности микробной флоры [8].

В большинстве случаев антибактериальная терапия носит эмпирический характер с учетом данных о наиболее частых возбудителях.

Основными задачами при лечении ОРС являются эрадикация возбудителя, сокращение длительности заболевания и предупреждение развития осложнений. Пациентам с бактериальным риносинуситом целесообразно назначение системной антибактериальной терапии. С учетом спектра типичных возбудителей препаратом первого выбора является амоксициллин в стартовой дозе 45 мг/кг в сут. В течение 48–72 ч необходимо оценить эффективность терапии. При клинической неэффективности или факторах риска наличия резистентной бактериальной флоры препаратами выбора становятся амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II–III поколения. Длительность антибактериальной терапии при ОРС бактериальной этиологии в случае впервые возникшего заболевания составляет 7–14 сут, при рецидиве она увеличивается до 10–21 сут [9]. Для устранения отека слизистой оболочки полости носа и обструкции естественных соустьев ОНП иногда целесообразно назначение сосудосуживающих препаратов. Однако, по мнению многих авторов, необходимость их использования находится под сомнением [4, 9]. При поствирусном ОРС в качестве монотерапии, а при бактериальном — в сочетании с системной антибактериальной терапией, целесообразно использование топических глюкокортикоидов (у детей официально зарегистрированы с 12 лет).

При лечении легких форм ОРС используют также лекарственные препараты растительного происхождения, оказывающие противовоспалительное и секретолитическое действие [12, 13]. В настоящее время уровень доказательности их эффективности при ОРС, по данным Европейского согласительного протокола для лечения ринитов и риносинуситов (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS; 2012), составляет I b, а сила рекомендаций — уровень A [4].

В течение последних десятилетий нашел широкое применение и хорошо зарекомендовал себя комбинированный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет (Bionorica, Германия). Опыт его применения в Германии превышает 70 лет. Уникальные свойства препарата позволяют использовать его как для профилактики, так и для лечения острого и хронического риносинусита. Средство обладает противовоспалительным, секретолитическим и секретомоторным действием, нормализует вязкость слизи, тем самым восстанавливая мукоцилиарный клиренс. Снижение вязкости секрета происходит вследствие стимуляции секреторных клеток слизистой оболочки, вырабатывающих нейтральные полисахариды [14].

Препарат содержит экстракты 5 растений:

- цветки бузины (*Sambucus nigra*, Caprifoliaceae) — в ее состав входят флавоноиды типа рутин, гиперозида или кверцетина, ситестерин, производные гидрокоричной кислоты и эфирные масла; оказывает секретолитическое действие;
- цветки первоцвета (*Primula veris*, Primulaceae) — содержат флавоноиды типа рутин или кверцетина, каротиноиды и производные салициловой кислоты,

Затяжной насморк? Гайморит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®



Рег. уд. П№ 014247/01; 014247/02

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



Трава вербены



Цветки бузины



Корни первоцвета



Трава щавеля



Цветки первоцвета

РЕКЛАМА

www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

которые оказывают противовоспалительное, секретолитическое, противовирусное действие;

- травы щавеля (*Rumex acetosa*, *Polygonaceae*) — содержат флавоноиды типа кверцетина, производные гидрокоричной кислоты типа галловой кислоты, щавелевой кислоты, полисахариды и витамин С; оказывают противовоспалительное, секретолитическое и иммуномодулирующее действие;
- травы вербены (*Verbena officinalis*, *Verbenaceae*) — в состав входят иридогликозиды типа вербеналина, флавоноиды, производные гидрокоричной кислоты и эфирное масло, которые обладают как секретолитическим, так и противовирусным эффектом;
- корни горечавки (*Gentiana lutea*, *Gentianaceae*) — в состав входят горечи типа гептобиозы и гентизина, за счет которых благодаря раздражению вкусовых рецепторов рефлекторно увеличивается секреция [15].

Клинические эффекты препарата связывают с содержащимися в нем натуральными биофлавоноидами. Зачастую в связи с недостаточной эффективностью традиционных средств в лечении риносинусита лекарственные препараты растительного происхождения приобретают все большую популярность и все чаще используются для лечения данного заболевания [16].

Общими фармакологическими свойствами растений, входящих в состав препарата, являются способность блокировать фазу экссудации, уменьшать явления сенсibilизации организма и снижать проницаемость сосудистой стенки [14]. За счет этого средство способно уменьшать степень выраженности отека слизистой оболочки полости носа и облегчать эвакуацию секрета из околоносовых пазух. Снижая отек в области соустьев околоносовых пазух, препарат восстанавливает дренаж и вентиляцию последних [12, 14]. Секретолитическое действие обусловлено травой вербены и корнем генцианы, противовоспалительное — травой щавеля и вербены. Цветки первоцвета повышают активность реснитчатого эпителия и ускоряют эвакуацию секрета из дыхательных путей, т.е. оказывают не только секретолитическое, но и секретомоторное действие [13]. Кроме того, экстракт травы вербены и примулы обладает противовирусными свойствами, предотвращая репликацию и ингибируя рост вирусов гриппа А, парагриппа и респираторно-синцитиального вируса [12–14].

Помимо секретолитического, противовоспалительного действия описываемый препарат обладает иммуномодулирующими свойствами, нормализует защитную функцию эпителия дыхательных путей против экзо- и эндогенных повреждающих факторов, стимулируя высвобождение интерлейкина 1 и 6, простагландина E_2 , усиливает нейтрофильный фагоцитоз, а также изменяет соотношение CD4/CD8 в сторону увеличения числа Т-клеток-хелперов [1, 14].

Фармакологическое действие препарата, а также его эффективность и безопасность доказаны в экспериментальных и клинических исследованиях.

Так, согласно результатам мультицентрового неинтервенционного исследования К. Biebach и А. Kramer (2010) по результатам применения данного средства у детей, проведенного на базе 967 медицинских центров Германии (его участниками стали 3109 детей с риносинуситом в возрасте 2–12 лет), эффективность и переносимость оценена врачами в 88% случаев как «очень

хорошая» или «хорошая», в 7% — как «средняя», в 4% эти данные отсутствовали. За период исследования нежелательные эффекты отмечены в 0,8% случаев, при этом они были расценены как нетяжелые. В основном речь шла о гастроинтестинальных симптомах и сыпи на коже [16].

Высокий профиль безопасности препарата был продемонстрирован и в ряде других клинических исследований. Среди относительно редких побочных эффектов в основном описаны аллергические реакции, а такие явления, как боль в верхней части живота и тошнота, характеризуются как очень редкие.

Препарат хорошо сочетается с системными антибиотиками и достоверно повышает эффективность лечения, сокращая сроки заболевания. В сочетании с антибактериальными препаратами он снижает выраженность острых симптомов [17].

По результатам двух открытых рандомизированных исследований по сравнению данного лекарственного средства и N-ацетилцистеина при остром и хроническом риносинусите установлено, что оба препарата сопоставимы по эффективности. При сравнении этого же средства и амброксола при лечении острых риносинуситов не было получено достоверных отличий, в то время как при хронических риносинуситах большую эффективность показал Синупрет (37,1 против 12,5%; $p < 0,05$) [18].

В экспериментальных исследованиях показано, что указанный растительный препарат и его отдельные компоненты обладают секретолитической активностью, и что его профилактический прием повышает устойчивость к инфекциям дыхательных путей, вызываемым внутриносным введением вируса *Sendai* (парагриппа) у мышей. Эффективность средства также была показана в ряде клинических исследований лечения риносинусита. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 31 пациента с риносинуситом, продемонстрировало существенные улучшения рентгенологической картины и снижение интенсивности головной боли у пациентов, получавших препарат в качестве монотерапии [11].

Rossi и соавт. в своем исследовании показали, что средство оказывает существенный противовоспалительный эффект: значительно снижает содержание простагландина E_2 в воспалительном экссудате и циклооксигеназы-2 в легочной ткани, что оптимизирует терапию [19].

В работе Reden и соавт. продемонстрирована эффективность препарата и преднизолона в отношении восстановления обоняния. Сравнение в пользу фитопрепарата дает возможность избежать назначения глюкокортикоидной терапии при подобных расстройствах [20].

В связи с тем, что вязкость слизи в значительной степени определяется секрецией ионов хлора эпителием дыхательных путей, стимуляция подобной секреции представляет возможность улучшения клиренса слизи у пациентов с острым или хроническим риносинуситом. В настоящее время активно изучается влияние препаратов растительного происхождения на транспорт ионов хлора в клетке.

F. Virgin, S. Zhang, D. Schuster и соавт. изучили действие описываемого растительного препарата на транспорт ионов хлора в культуре клеток эпителия носовой перегородки мыши, а также провели оценку различия потенциалов в носовом эпителии животного. Результаты исследования показали, что средство оказывает выра-

женное стимулирующее влияние на регулятор трансмембранного переноса ионов хлора в эпителии верхних дыхательных путей, при этом секреция ионов нарастает по мере увеличения концентрации препарата и достигает максимума при 2,5 мг/мл. Действие препарата на транспорт ионов хлора превосходило таковое для форсколина — одного из наиболее мощных известных стимуляторов регулятора трансмембранного транспорта, ответственного за развитие муковисцидоза. Таким образом, данный препарат растительного происхождения является высокоэффективным стимулятором секреции жидкости и электролитов, а также мукоцилиарного клиренса. Кроме того, результаты этого же исследования показали, что стимуляторы регулятора трансмембранного транспорта, ответственного за развитие муковисцидоза, могут быть применены местно с целью улучшения мукоцилиарного клиренса, нарушенного вследствие инфекционных или воспалительных процессов, включая хронический синусит [21].

Все вышеперечисленные исследования подчеркивают секретолитическое, секретомоторное действие описываемого растительного препарата, а также убедительно доказывают безопасность его применения.

Средство не вызывает сухости слизистой оболочки полости носа, как часто бывает в случае применения назальных капель и спреев; оно безопасно для детей и подходит для длительной монотерапии при затяжном течении ОРС. Препарат разрешен к применению в виде капель для приема внутрь (содержат до 19% этилового спирта) у детей с двухлетнего возраста, при этом легко дозируется и хорошо переносится детьми. Выпускается в виде драже или капель (содержащих до 19% этилового спирта) для приема внутрь. Драже следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивать небольшим количеством воды; капли для приема внутрь необходимо предварительно развести в небольшом количестве воды. Взрослым назначают по 2 драже или 50 капель 3 раза/сут; детям от 2 до 6 лет — по 15 капель 3 раза/сут; детям школьного возраста — по 25 капель или 1 драже 3 раза/сут. Продолжительность лечения в острый период составляет 7–14 сут, в профилактических целях — 4–6 нед [2].

Таким образом, препарат растительного происхождения Синупрет может быть использован в комплексном лечении детей с ОРС, а также рекомендован для профилактики воспалительных заболеваний ОНП у детей с двухлетнего возраста.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья написана при финансовой поддержке компании Bionorica.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: Рук-во для практикующих врачей. Под общ. ред. А. С. Лопатина. М.: Литтерра. 2011. С. 309–328.
2. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Архангельская И.И. Препарат Синупрет в лечении острого синусита у детей. *РМЖ*. 2012; 20 (27): 1352–1354.
3. Петрова Л.Г. Современные принципы лечения острых риносинуситов у детей. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2013; 2: 97–102.
4. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Fuad Baroody, Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins N Jones C., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang D.Y., Wormald P.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology. Suppl.* 2012; 23 (3): 1–298.
5. Aitken M., Taylor J.A. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998; 152: 3: 244–248.
6. Van Buchem F.L., Peeters M.F., Knottnerus J.A. Maxillary sinusitis in children. *Clin. Otolaryngol.* 1992; 17 (1): 49–53.
7. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. Т. 1. М.: Медицина. 2005. С. 250–293.
8. Дарманян А.С., Поляков Д.П. Современные стандарты диагностики и лечения острых риносинуситов у детей. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2010; 2: 6: 23–30.
9. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N. et al. European Position Paper on Nasal Polyps. 2007. *Rhinology*. 2007; 45 (Suppl. 20): 1–139.
10. Engels E.A., Terrin N., Barza M., Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53 (8): 852–862.
11. Schied D.C., Hamm R.M. Острый бактериальный риносинусит у взрослых. *Обзор. Медицина неотложных состояний*. 2006; 5 (6): 28–34.
12. Оториноларингология. Фармакотерапия без ошибок. Рук-во для врачей. Под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова. М.: Е-нот. 2013. С. 319–326.
13. Лопатин А.С. Ринит: Рук-во для врачей. М.: Литтерра. 2010. С. 161–162.
14. Тарасова Г.Д. Секретолитическое лечение при воспалении дыхательных путей в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2000; 1: 35–37.
15. Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Патудин А.В. Противокашлевая и мукоурегилирующая терапия у детей: традиционные и нетрадиционные подходы к лечению: Уч. пос. М.: МИА. 2007. С. 62–63.
16. Biebach K., Kramer A. Эффективное лечение детей с риносинуситом. *Современная педиатрия*. 2010; 1: 35–43.
17. Melzer J., Sailer R., Schapowal A., Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed.* 2006; 13: 78–87.
18. Guo R., Canter P.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 135: 196–506.
19. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. The novel Sinupret dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness *in vivo*. *Fitoterapia*. 2012; 83 (4): 715–720.
20. Reden J., El-Hifnawi D., Zahnert T., Hummel T. The effect of a herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2011; 49 (3): 342–346.
21. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B.A. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and *in vivo*. *Laryngoscope*. 2010; 120 (5): 1051–1056.