

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Открытый доступ



Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности сочетанного применения ирригации солевым раствором и фитопрепарата Синупрет сироп в лечении острого вирусного риносинусита у детей возрастом от 6 до 11 лет

Василий И. Попович^{1*} и Галина В. Бекетова²

Резюме

Общие сведения. Настоящее исследование было проведено с целью оценки эффективности комплексного лекарственного средства растительного происхождения Синупрет® сироп при лечении острого вирусного риносинусита у детей.

Методы. Пациенты возрастом от 6 до 11 лет были включены в рандомизированное контролируемое исследование с двумя параллельными группами. Обе группы получали стандартное лечение, включающее душ Вебера и препарат для симптоматической терапии, по терапевтическим показаниям. Изотонический раствор морской соли применялся четыре раза в день в течение 10 дней. Группа исследования получала Синупрет® сироп три раза в день в качестве дополнительной терапии. Врачи по пятибалльной шкале (0–4 балла) оценивали следующие симптомы в рамках четырех последовательных визитов (День 0, 5, 7 и 10): заложенность носа, выделения из носа, стекание слизи по задней стенке глотки, головная боль и боль в лице. С помощью 11-балльной шкалы (0–10 баллов) каждый пациент выполнял ежедневную самооценку следующих симптомов в период с Дня 1 по День 10: ринорея, головная боль и лицевая боль.

Результаты. Всего в исследование были включены 184 пациента (средний возраст – 8,1 года). Согласно оценке, выполненной врачами, по сравнению с применением только ирригации солевым раствором, при комбинированной терапии с применением препарата Синупрет® сироп наблюдалось значительное улучшение по трем из пяти симптомов. Межгрупповые различия по тяжести боли в лице и головной боли были незначительными. Группа препарата Синупрет® также продемонстрировала тенденцию к меньшей распространенности случаев использования антибиотиков (2,17% в группе Синупрет® в сравнении с 5,26% в контрольной группе). Кроме того, частота перехода вирусного риносинусита в поствирусную фазу характеризовалась тенденцией к уменьшению (1,08% в группе препарата Синупрет® в сравнении с 5,26% в контрольной группе). В течение исследования не наблюдалось нежелательных реакций на исследуемое средство растительного происхождения.

Выводы. Комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет® сироп эффективно облегчает симптомы острого вирусного риносинусита у детей. Кроме того, наблюдалось уменьшение частоты назначения антибиотиков.

Ключевые слова: риносинусит, растительный препарат, Синупрет® сироп, ринорея.

* Корреспонденция: popovych_ent@ukr.net; popovychvasyl@gmail.com

¹ Кафедра оториноларингологии, Ивано-Франковский университет, 76000, ул. Галицкая 2, Ивано-Франковск, Украина
Полная информация об авторах представлена в конце статьи



© Автор(ы). 2018 **Open Access (Открытый доступ)** Данная статья распространяется в соответствии с правилами международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которые предусматривают неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, при условии соответствующего указания автора (авторов) и источника, а также ссылки на лицензию Creative Commons и отдельного указания о внесенных изменениях.

Общие сведения

Острый риносинусит (ОРС) — это самое частое инфекционное заболевание, и помимо дискомфорта и снижения качества жизни пациента, имеет большое социальное и экономическое значение [1]. Понятие «риносинусит» введено в последние годы, поскольку было доказано, что воспалительный процесс развивается одновременно в полости носа и околоносовых пазухах. Каждый случай вирусной инфекции верхних дыхательных путей с симптомами ринита следует расценивать как ОРС. Согласно Европейскому меморандуму о риносинусите и полипах полости носа (EPOS 2012), ОРС характеризуется, помимо воспаления носовых ходов и околоносовых пазух, двумя или более специфическими симптомами: заложенностью носа или выделениями из носа. Также может наблюдаться боль и чувство давления в лице, а также anosmia/гипосмия [2]. Другие симптомы включают лихорадку, общую слабость и головную боль.

ОРС как правило длится от 7 до 14 дней и купируется самостоятельно. ОРС имеет вирусную фазу (острый вирусный риносинусит) и поствирусную фазу. В EPOS 2007 был выбран термин «вирусный ОРС», чтобы указать, что в большинстве случаев ОРС не является бактериальным. Только около 5% случаев ОРС может быть диагностирован как острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Типичные симптомы ОБРС включают выделения из носа, одностороннюю боль в лице или болезненность при пальпации в проекции пазух (у детей старше 9–12 лет), зубную боль, обострение после первоначального улучшения, гипертермию и нейтрофилию.

Острый риносинусит занимает пятое место среди диагнозов по частоте назначения антибиотиков, хотя нет доказательств того, что антибактериальная терапия сокращает длительность заболевания. Частое и необоснованное использование антибиотиков приводит к повышенной резистентности возбудителей, что требует альтернативных методов лечения, основанных на научных доказательствах. Основная причина ОРС в первые 10 дней заболевания — это, как правило, различные вирусы (риновирус, вирус парагриппа тип 1 и тип 2, коронавирус, вирус гриппа). Все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и число нейтрофилов [3]. Кроме того, их активность приводит к расстройствам мукоцилиарного клиренса в результате повреждения реснитчатого эпителия, а также усиливает выделение вязкого секрета. Эти изменения приводят к постепенному ухудшению состояния остеомаксиллярного комплекса, расстройствам вентиляции и нарушениям дренажа из околоносовых пазух. Аналогичная реакция наблюдается при бактериальной инфекции. Как следствие, ОРС можно с большой вероятностью ошибочно диагностировать как бактериальную инфекцию, в результате чего будет необоснованно проводиться антибактериальная терапия, которая не способствует выздоровлению на этой стадии заболевания.

Общепринятой стратегией при лечении острого вирусного риносинусита является уменьшение тяжести симптомов, максимальное сокращение продолжительности заболевания, профилактика перехода в поствирусный и бактериальный риносинусит, а также предупреждение дальнейшего прогрессирования с переходом заболевания в хроническую форму. Использование антибиотиков, назальных деконгестантов, антигистаминных препаратов, гомеопатических средств и муколитиков при остром вирусном риносинусите не обосновано, так как их польза до сих пор не доказана.

Согласно EPOS 2012, симптоматическая фармакотерапия острого вирусного риносинусита включает лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли и нестероидные противовоспалительные препараты или жаропонижающие (НПВП, аспирин или парацетамол). Альтернативная стратегия предполагает использование препаратов растительного происхождения, которые способны подавлять ряд патологических процессов [4–6].

Примером может служить комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®, в состав которого входит горечавка, первоцвет, бузина, вербена и щавель. Доказано, что этот фитопрепарат усиливает активность мерцательного эпителия *in vitro* [7], а также проявляет противовоспалительные свойства в экспериментах на животных [8]. Он обладает широким спектром фармакологической активности, включая муколитический, секретомоторный, противовирусный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Jund и соавт. [9] провели рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 386 взрослых пациентов с острым вирусным риносинуситом. Группа активного лечения получала фитопрепарат в суточной дозе 3 × 160 мг в течение 15 дней. В группе активного лечения наблюдалось существенное улучшение по сравнению с группой плацебо согласно результатам синоназального теста, включая общий индекс, назальные симптомы, риногенные симптомы и общее качество жизни.

Исследования эффективности препарата Синупрет® сироп при лечении вирусного ОРС у детей школьного возраста (от 6 до 11 лет) ранее не проводились. В этой статье мы описываем результаты рандомизированного контролируемого исследования эффектов применения препарата Синупрет® в форме сиропа у детей возрастом от 6 до 11 лет. Наше исследование аналогично исследованию Jund и соавт., проведенному с участием взрослых пациентов.

Методы

План исследования

Это было проспективное, многоцентровое, интервенционное, рандомизированное исследование эффективности лечения вирусного ОРС у детей возрастом от 6 до 11 лет. В этом исследовании проводилась оценка

Таблица 1. Лечение в рамках исследования

Группы	Лекарственный препарат	Доза	Длительность
Синупрет®	• Лечебная ирригация (изотонический раствор морской соли)	4 раза в день	10 дней
	• Фитопрепарат, сироп (Синупрет®)	(3,5 мл), 3 раза в день	
	• Препараты для симптоматической терапии (парацетамол, противоотечные средства) по показаниям	Доза в зависимости от возраста	
Контроль	• Лечебная ирригация (изотонический раствор морской соли)	4 раза в день	10 дней
	• Препараты для симптоматической терапии (парацетамол, противоотечные средства) по показаниям	Доза в зависимости от возраста	

эффективности комплексной фитотерапии препаратом Синупрет® сироп в сочетании с лечебной ирригацией по сравнению с эффектами стандартной лечебной ирригации (таблица 1). Синупрет® — это лекарственный препарат растительного происхождения, который широко применяется для лечения различных заболеваний дыхательных путей, включая риносинусит. Препарат представляет собой смесь из компонентов пяти растений: корня горечавки (*Radix Gentianae*), цветка первоцвета с чашечкой (*Flores Primulae cum Calibus*), цветка бузины (*Flores Sambuci*), травы вербены лекарственной (*Herba Verbena*) и щавеля (*Herba Rumicis*) (1:3:3:3:3).

Обе группы получали препараты для симптоматической терапии (парацетамол или средства против заложенности носа, если необходимо). В обеих группах проводились лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли четыре раза в день. Группа Синупрет® дополнительно получала фитопрепарат Синупрет® сироп три раза в день в дозе 3,5 мл соответственно возрасту.

Исследуемая популяция

Исследуемая популяция была представлена 184 детьми (98 мальчиков и 86 девочек). С помощью непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов 96 детей были распределены в группу Синупрет®, а 88 детей — в контрольную группу.

Критерии включения

Основными критериями включения были острый вирусный риносинусит с острыми симптомами продолжительностью до 48 ч и общей оценкой тяжести синусита от 8 до 15 баллов по шкале оценки тяжести основных симптомов синусита (англ. *major sinusitis severity, MSS*). С целью определения балльной оценки MSS врачи оценивали пять основных симптомов (от 0 до 4 баллов для каждого из симптомов; максимальная суммарная балльная оценка MSS — 20 баллов): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки, головная боль, боль в лице (0 — отсутствует, 1 — легкая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая, 4 — очень тяжелая).

Критерии исключения

- Применение лекарственного препарата растительного происхождения в пределах 30 дней до первого проявления риносинусита.
- Диагноз аллергического риносинусита.
- Подтвержденная непереносимость препаратов первоцвета.
- Тяжелое острое заболевание, требующее госпитализации или лечения антибиотиками.
- Использование препаратов кортикостероидов для местного применения.
- Иммунодефицит.
- Хроническая патология и нарушения анатомии остиомеатального комплекса, которые могут повлиять на исход заболевания.

Методология

В течение исследования были выполнены четыре визита: визит 1 (День 0), визит 2 (День 5), визит 3 (День 7) и визит 4 (День 10). Оценку симптомов выполняли врачи и пациенты. Врачи в рамках каждого визита оценивали пять основных симптомов (от 0 до 4 баллов для каждого симптома): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи в носоглотке, головная боль, боль в лице. Кроме того, пациенты и их родители ежедневно оценивали основные жалобы (ринорея, головная боль и боль в лице) по 10-балльной визуальной аналоговой шкале.

Критерии эффективности

Основным критерием было уменьшение выраженности симптомов. Дополнительными критериями служили: частота перехода к назначению антибиотиков, обострение симптоматики после дня 5 или стойкое сохранение симптомов после дня 10, а также продолжение заболевания.

Статистический анализ

Был проведен описательный анализ данных. Различия между группами оценивали с помощью парного t-критерия с двусторонним 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и значением $p < 0,05$, свидетельствующим о статистической значимости различий.

Регистрация исследования

Это исследование было ретроспективно зарегистрировано в Немецком регистре клинических исследований 27 марта 2018 года.

Код исследования

ARSiCh DRKS-ID: DRKS00000765

Результаты

Исследуемая популяция

Весь период исследования (10 дней) прошли 169 из 184 пациентов. Четыре пациента из группы Синупрет® и 12 пациентов из контрольной группы были исключены из исследования в связи с нарушениями протокола, и данные этих пациентов были исключены из анализа. Таким образом, в анализ были включены данные 92 пациентов из группы Синупрет® и 76 пациентов из контрольной группы.

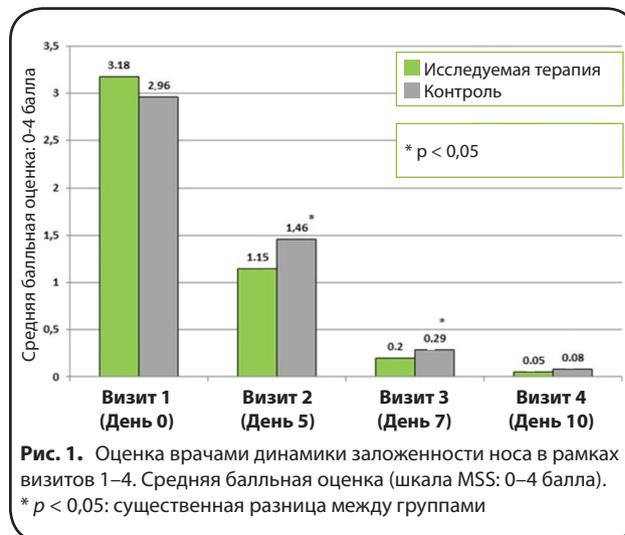
Результаты контрольного наблюдения

К визиту 4 (День 10) у 1 пациента (1,08%) из группы Синупрет® и 4 пациентов (5,26%) из контрольной группы симптомы заболевания сохранялись или обострились после дня 5 при отсутствии признаков воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. У этих пациентов был диагностирован поствирусный риносинусит. Однако выявленные различия не были статистически значимыми. Аналогичная тенденция без статистически существенных различий наблюдалась для сроков выздоровления (в группе Синупрет® длительность заболевания составляла 7,85 суток, а в контрольной группе — 8,88 суток).

Антибактериальная терапия

В целом, в группе Синупрет® антибиотики пришлось принимать 2 пациентам (2,17%), а в контрольной группе — 4 пациентам (5,26%). Эта разница не была статистически

существенной ($p > 0,05$). Во всех случаях (6 пациентов) антибактериальная терапия была назначена во время визита 3 в связи с повышенной температурой тела ($39\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выше) и обострением симптомов синусита.



Оценка симптомов врачами

На рисунке 1 показаны результаты врачебной оценки (при риноскопии) выраженности заложенности носа в динамике в рамках визитов 1–4. На момент визита 1 выраженность симптомов в группах была примерно одинаковой. На момент визита 2 и визита 3 в группе Синупрет® заложенность носа была значительно менее выражена по сравнению с контрольной группой ($p = 0,044$ и $p = 0,048$ соответственно). В периоде между визитом 3 и визитом 4 наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности заложенности носа в обеих группах, и к визиту 4 этот симптом у пациентов отсутствовал.

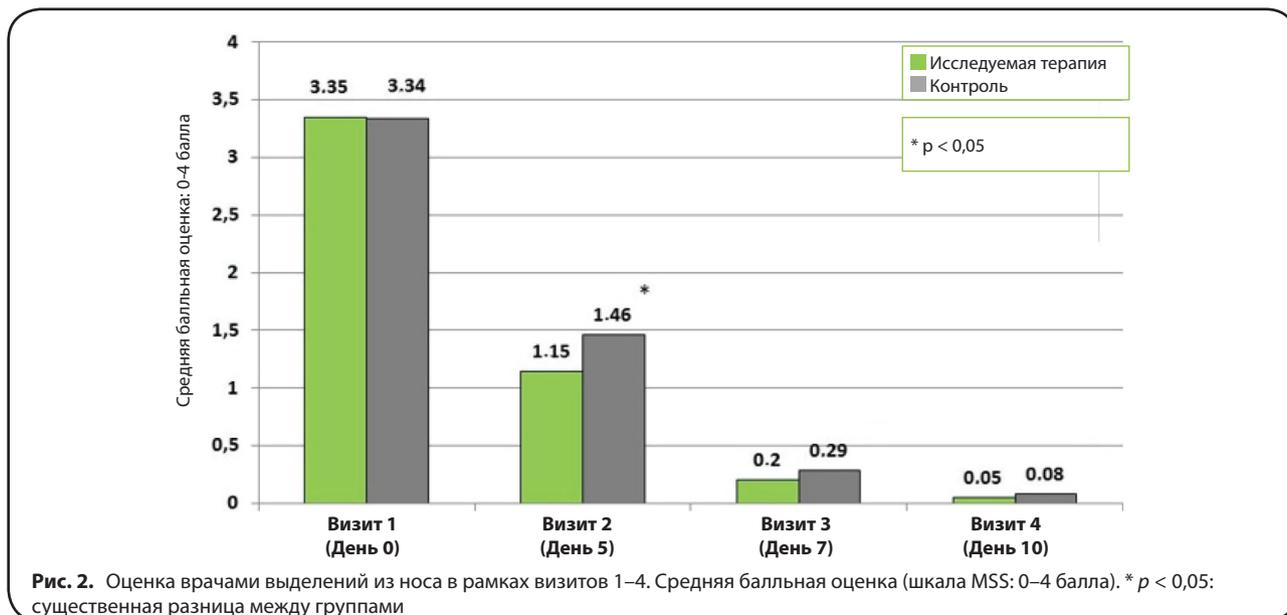


Рис. 2. Оценка врачами выделений из носа в рамках визитов 1–4. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0–4 балла). * $p < 0,05$; существенная разница между группами

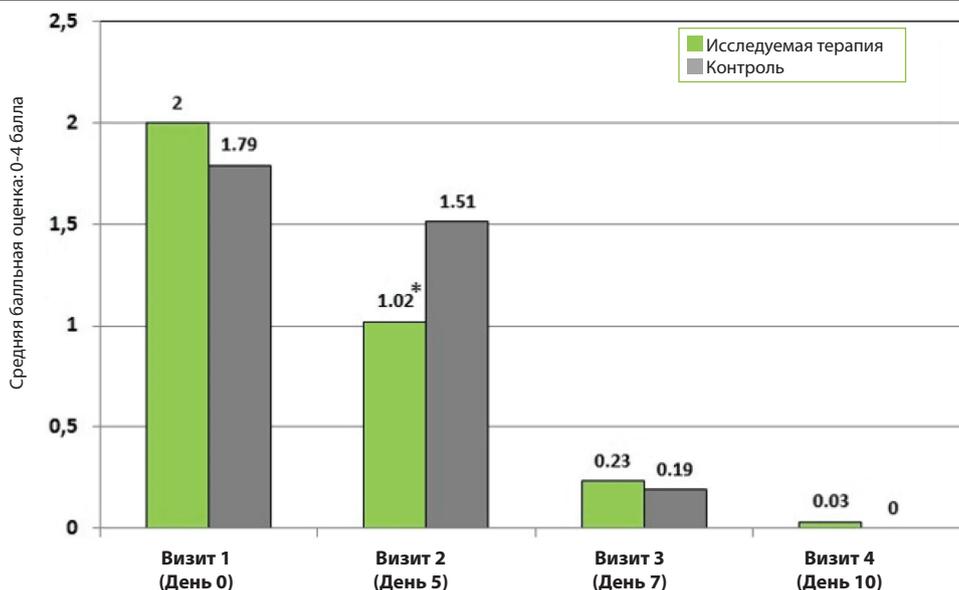


Рис. 3. Оценка врачами стекания слизи в носоглотке в динамике (средняя балльная оценка по шкале MSS: 0–4 балла). * $p < 0,05$: существенная разница между группами

На рисунке 2 представлены результаты оценки врачами выраженности выделений из носа в рамках визитов 1–4. Разница показателей, зарегистрированных для визита 2, является статистически значимой ($p = 0,037$). На момент визита 3 и визита 4 отмечалось дальнейшее уменьшение выраженности этого симптома, хотя различия между группами больше не были статистически существенными.

На рисунке 3 можно видеть, что на момент визита 2 врачи оценивали стекание слизи в носоглотке (при фарингоскопии) в группе Синупрет® менее выраженным по сравнению с контрольной группой (1,02 против 1,51 балла,

$p = 0,034$). На момент визита 3 и визита 4 в обеих группах наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности симптомов при отсутствии статистически существенных различий.

Оценка врачами выраженности головной боли при визите 2 также показала, что этот симптом был несколько менее тяжелым в группе Синупрет® по сравнению с контрольной группой (0,3 против 0,4), однако разница была незначительной. Оценка боли в лице не выявила статистически существенных различий между группами.

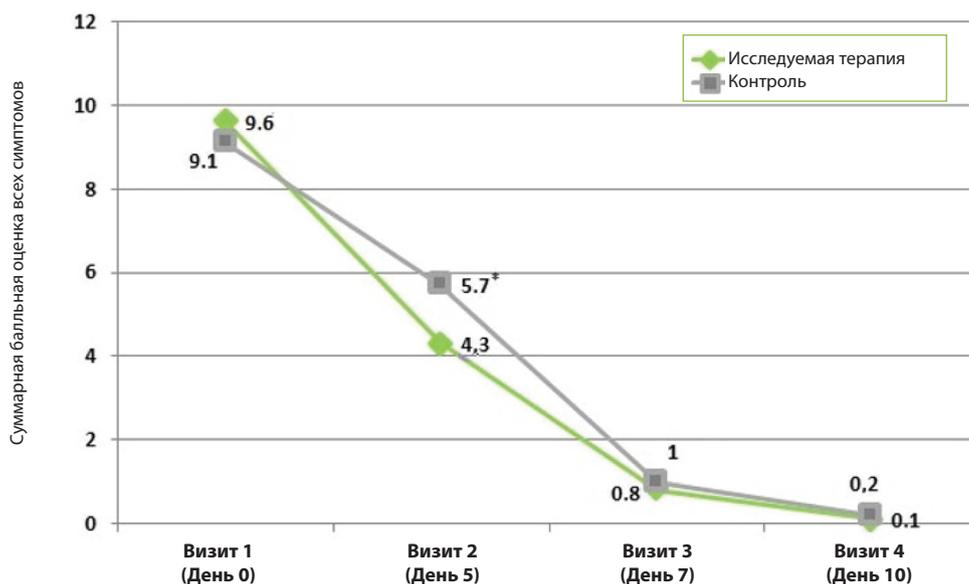


Рис. 4. Оценка врачами тяжести синусита по всем пяти симптомам (средняя суммарная балльная оценка по шкале MSS: 0–20 баллов). * $p < 0,05$: существенная разница между группами

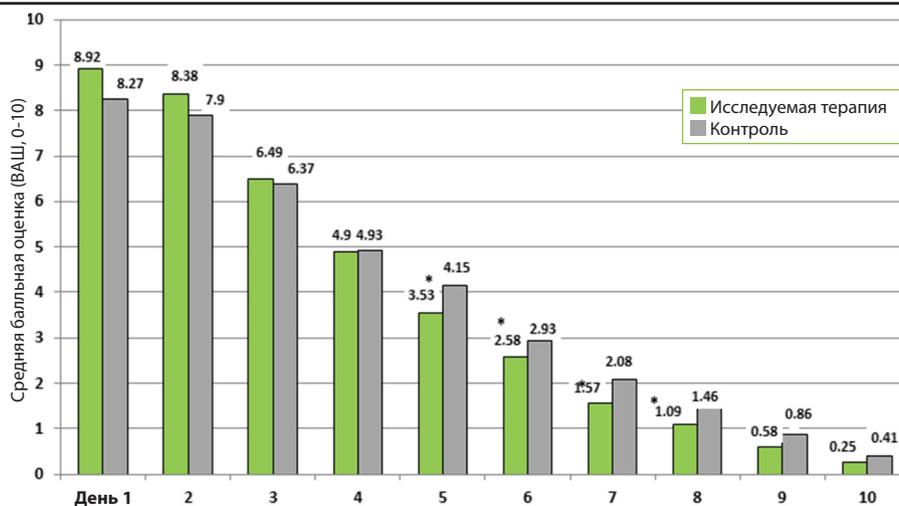


Рис. 5. Оценка пациентами собственного состояния в течение первых 10 дней лечения по трем симптомам (ринорея, боль в лице и головная боль). * $p < 0,05$: существенная разница между группами

На рисунке 4 показаны результаты обобщенной оценки (в баллах) врачами тяжести синусита по всем пяти симптомам. На момент визита 2 (День 5) отмечалась существенная разница между группами ($p = 0,037$) с преимуществом в группе исследуемой терапии. Уменьшение выраженности симптомов сохранялось с течением времени. Вместе с тем межгрупповые различия перестают быть статистически существенными на момент визита 3 и визита 4.

Оценка симптомов пациентами

На рисунке 5 представлены результаты самостоятельной оценки пациентами (с помощью родителей) их состояния (средняя оценка) за первые 10 дней лечения по трем симптомам: ринорея, боль в лице и головная боль (от 0 до 10 баллов для каждого симптома). В начале исследования (дни 1–4) результаты оценки, выполненной пациентами, были сходными в обеих группах. Существенно меньшая выраженность основных жалоб наблюдалась в группе Синупрет® в дни 5, 6, 7 и 8 ($p < 0,05$ во всех случаях). В целом, результаты самостоятельной оценки пациентами симптомов в динамике соответствуют результатам оценки, выполненной врачами, на момент визита 2 (статистически существенная разница между группами).

Обсуждение

Острый вирусный риносинусит — это широко распространенное заболевание, составляющее существенную с экономической точки зрения проблему, которое сопровождается воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [1, 2]. В настоящее время не существует «золотого стандарта» для лечения ОРС. Антибиотики для лечения неосложненного ОРС не показаны. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность применения

ирригаций солевым раствором для уменьшения выраженности симптомов заболевания [10]. В 2016 году в национальные клинические рекомендации Украины по лечению острого риносинусита был включен комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®. Накоплен обширный опыт исследований *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующий, что растительный препарат Синупрет® обладает комплексом лечебных эффектов: противовоспалительным действием [8]; стимулирующим влиянием на трансэпителиальный транспорт хлоридов и увеличением частоты биения ресничек мерцательного эпителия [7, 11]; противовирусной активностью [12].

До сих пор было мало известно о положительных эффектах фитопрепаратов при лечении ОРС у детей. В нашем предыдущем исследовании была изучена эффективность препарата Синупрет® у детей с острым поствирусным РС и продемонстрирован положительный эффект [13]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности применения фитопрепарата Синупрет® сироп (3,5 мл / 3 раза в день) для лечения острого вирусного риносинусита у детей возрастом от 6 до 11 лет. Применение этого лекарственного препарата растительного происхождения в сочетании с ирригациями солевым раствором и симптоматической терапией обеспечивает раннее купирование симптомов и большую частоту полного излечения без применения антибактериальных препаратов. В нашем исследовании ирригации использовались в обеих группах как компонент базисной терапии с локальной активностью. Влияние ирригаций можно считать одинаковым в обеих группах, поскольку групповые характеристики сопоставимы. Следовательно, выявленные межгрупповые различия в тяжести симптомов в динамике можно связать с действием исследуемого фитопрепарата. Дополнительная терапия фитопрепаратом с комплексным системным действием

может использоваться для облегчения симптомов острого вирусного риносинусита, а также может предупреждать трансформацию в бактериальную инфекцию или поствирусный риносинусит. По сравнению со стандартной терапией, в группе Синупрет наблюдалось значительное улучшение по данным врачебной оценки для трех из пяти основных симптомов, а также уменьшение заложенности носа по данным оценки пациентом. В целом, результаты оценки симптомов в динамике, выполненной врачами и пациентами, были схожими. Также было отмечено уменьшение числа пациентов, получавших антибиотики, тенденция к уменьшению длительности заболевания и частоты трансформации заболевания в поствирусный риносинусит. Однако разница, выявленная для этих двух показателей, не была признана статистически значимой. В исследовании с участием пациентов с поствирусным риносинуситом были получены сходные результаты [12]. В настоящем исследовании нежелательных реакций на препарат Синупрет® сироп не было ни у одного из пациентов. Этот факт может быть связан со сравнительно малым числом участников, однако он свидетельствует о хорошей переносимости препарата в форме сиропа при использовании у детей.

Ограничения

Это было открытое, рандомизированное, интервенционное исследование. Ограничением является отсутствие вирусологических и рентгенологических данных. Кроме того, малый объем выборки ограничивает точность результатов оценки длительности заболевания и частоты назначения антибиотиков в исследуемых группах.

Выводы

Синупрет® является эффективным средством для лечения острого вирусного риносинусита у детей, и он также ускоряет регрессию основных симптомов заболевания. Синупрет®, кроме того, способствует уменьшению частоты применения антибиотиков при этом состоянии и снижает вероятность прогрессирования болезни с переходом в фазу поствирусного риносинусита. Этот эффект представляется важным, учитывая потребность в сокращении необоснованного назначения антибиотиков и ограничении развития бактериальной резистентности.

Сокращения

ОБРС — острый бактериальный риносинусит; ОРС — острый риносинусит; CFTR — трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза (англ. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); EPOS — Европейский меморандум о риносинусите и полипах полости носа (англ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps); оценка MSS — оценка по шкале оценки тяжести основных симптомов синусита (англ. major sinusitis severity); B1, 2, 3, 4 — визиты 1, 2, 3, 4.

Благодарности

Авторы выражают благодарность профессору Ольге Цодиковой, профессору Александру Абатурову, профессору Татьяне Крючко, доценту Людмиле Вакуленко, доценту Иванне Кошель за их вклад в планирование и проведение настоящего исследования.

Финансирование

Компания Бионорика SE (Bionorica SE) обеспечила финансирование представления результатов этого исследования: оплатила работу автора медицинских текстов, статистический анализ данных и перевод статьи на английский язык.

Доступность данных и материалов

Все существенные данные представлены в этой статье.

Вклад авторов

ВП: разработка плана и протокола исследования, обработка и интерпретация данных. ГБ: работа с пациентами, сбор данных. Оба автора прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических норм и согласие на участие

Настоящее исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией [14] и Гармонизированным трехсторонним руководством ICH по Надлежащей клинической практике (CPMP/ICH/135/95) [15]. До включения в исследование первого пациента исследование было одобрено местным комитетом по вопросам этики кафедры отоларингологии Ивано-Франковского национального медицинского университета (протокол № 26 от 26 ноября 2015 г.), Украина, и получило положительную оценку от комитета по вопросам этики относительно координатора исследования. Письменное информированное согласие было получено от всех законных представителей пациентов до выполнения каких-либо действий, связанных с исследованием.

Согласие на публикацию

Не применимо.

Конфликт интересов

Исследование было проведено по инициативе авторов. Автор получил гонорар за подготовку рукописи на основании результатов настоящего исследования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Примечание от издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет относительно заявлений о компетенциях в опубликованных картах и указанных принадлежностей к учреждениям.

Подробная информация об авторах

¹Кафедра оториноларингологии, Ивано-Франковский университет, 76000, ул. Галицкая 2, Ивано-Франковск, Украина. ²Кафедра педиатрии, Киевская национальная медицинская академия последипломного образования, ул. Дорогожицкая 9, Киев, 02000, Украина.

Получено: 10 октября 2017 г. Принято: 10 июля 2018 г.
Публикация онлайн: 6 сентября 2018 г.

Библиография

- Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell L-O. Allergic rhinitis and the common cold - high costs to society. *Allergy*. 2010;65:776–83.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology Suppl.* 2012;23:3. preceding table of contents, 1–298
- Masood A, Maoumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med.* 2007;83:402–8.
- Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:496–506.
- Reden J, El-Hifnawi D, Zahnert T, Hummel T. The effect of 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):342–6.
- Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound. *HNO.* 2005;53:538–542. in German
- Zhang S, Skinner D, Hicks SB, Bevenssee MO, Sorscher EJ, Lazrak A, Matalon S, McNicholas CM, Woodworth BA. Sinupret activates CFTR and TMEM16A- dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One.* 2014;9(8):e104090.
- Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits effectiveness in vivo. *Fitoterapia.* 2012;83:715–20.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Klinische Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparates in der Behandlung der akuten viralen Rhinosinusitis. *MMW-Fortschritte der Medizin.* 2015; 157(S4):6–11.
- Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(11):1115–20.
- Zhang S, Smith N, Schuster D, Azbell C, Sorscher EJ, Rowe SM, Woodworth BA. Quercetin increases CFTR mediated chloride transport and ciliary beat frequency: therapeutic implications for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(5):307–12.
- Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, Haunschild J, Saalmüller A. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine.* 2011;19:1–7.
- Popovich VI, Koshel IV. Sinupret® as add-on therapy to saline irrigation for children with acute post-viral rhinosinusitis. *Clin Phytoscience.* 2017;3:10.
- World Medical Association (WMA): WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medicinal research involving human patients. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland June 1964, and amended by the 48th WMA General Assembly. Somerset West, Republic of South Africa October 1996.
- EMA – The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH Topic E6. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ ICH/ 135/95). Step 5. Consolidated Guideline 1 May 1996/ Date for coming into operation: 17 January 1997.

**Отправьте свою статью в журнал
SpringerOpen[®] и получите:**

- ▶ Удобная подача онлайн
- ▶ Тщательное рецензирование
- ▶ Открытый доступ: статьи доступны онлайн бесплатно
- ▶ Высокая узнаваемость в отрасли
- ▶ Сохранение авторских прав на свою статью

**Подайте свою следующую рукопись на веб-сайте ▶
springeropen.com**