

Akutní infekce horních cest dýchacích

Význam α -sympatomimetik

"Mám rád lékaře – jsou milí, ale musí strávit tolik let vyšetřováním spousty nemocí, které nikdo nemá, když všichni, mladí i staří, jsou šílení z nachlazení? A já sním svůj jediný klobouk, jestli o tom něco vědí!" (1)

K hodnocení A. P. Herberta z roku 1960 není co dodat, protože lékařská péče se stále potýká s banálními nachlazeními. Akutní infekce horních cest dýchacích patří celosvětově k nejčastějším onemocněním a má velký socioekonomický dopad vzhledem k obrovským přímým i nepřímým nákladům. Například studie provedená Institutem Roberta Kocha uvádí, že v roce 2009 přibýlo v Německu 1,5 milionu případů pracovní neschopnosti (2). Akutní infekce horních cest dýchacích (z angl. URTI) zahrnují rinitidu a rinosinusitidu, faryngitidu a tonzilitidu, otitis media a laryngotracheitidu (croup), která je zvláště významná v dětském věku. Vdechnuté mikroorganismy, jako jsou viry, bakterie a plísňe, musí překonat první bariéru lokální imunitní obrany horních cest dýchacích, kde vyvolávají zánětlivé reakce na sliznicích, a tím způsobují příznaky, jejichž povaha závisí na lokalizaci tohoto zánětu.



Dr. Wolfgang Luxenberger,
ORL specialista

Anatomie horních cest dýchacích

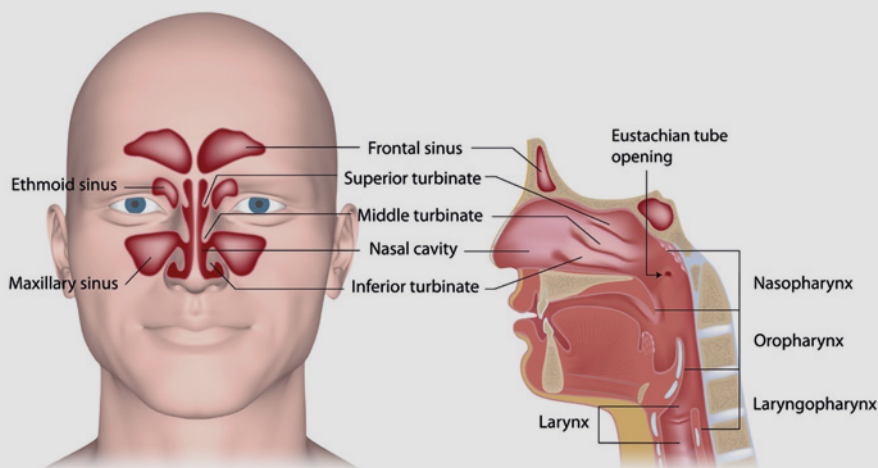
Znalost fyziologie a anatomie, zejména ve vztahu ke slizniční ventilaci a transportu hlenu, je nezbytná pro pochopení různých forem infekcí horních cest dýchacích. Sliznice horních cest dýchacích je vystlána řasinkovým respiračním epitelem. Termín mukociliární clearance označuje aktivní transport hlenu z paranazálních dutin do nosu přes přirozené vývody (ostia) a z nosu do hltanu. Invazivní částice a mikroorganismy jsou aktivně přenášeny směrem k hltanu a dále

do jícnu. Po požití jsou neutralizovány žaludeční kyselinou. Mukociliární clearance spolu s lokálními imunologickými obrannými mechanismy sliznic horních cest dýchacích je nezbytná pro obranu organismu proti potenciálně škodlivým mikroorganismům.

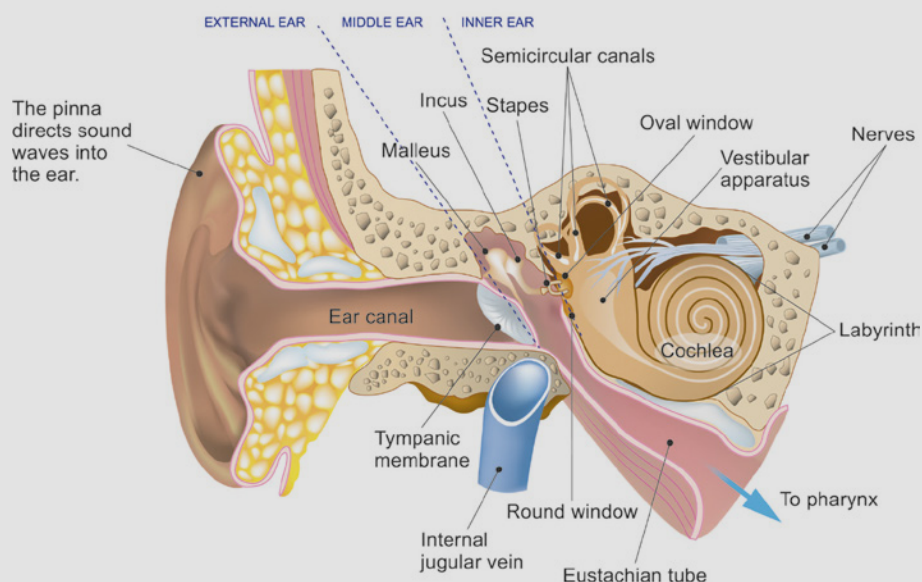
Obrázek 1 ukazuje drenážní cesty z vedlejších nosních dutin do nosu. Otok sliznic, například v důsledku infekce nebo alergické reakce, může tyto již tak úzké cesty ještě více zúžit. Pokud se např. ucpe vstup do maxilární dutiny, vzduch v této dutině se časem vstřebá.

Výsledný podtlak vede k typické sinogenní bolesti hlavy, která obvykle zesílí, když se pacient předkloní. Pokud tento stav přetrvává delší dobu, zvyšuje se sekrece v zablokované dutině a usnadňuje se další bakteriální kolonizace; všechny tyto faktory způsobují další otok sliznic a vzniká začarovaný kruh. To podtrhuje význam rychlé dekongesce sliznic při léčbě infekcí horních cest dýchacích pro obnovení přirozené drenáže a clearance sliznic.

Obrázek 2 znázorňuje přímé propojení mezi nosem a nosohltanem a vzduchem naplněným středním uchem prostřednictvím Eustachovy trubice. Touto cestou se mohou do středního ucha dostat bakterie a výtok, například při intenzivním smrkání, což může vyvolat infekci středního ucha. Ucpání Eustachovy trubice, které může být způsobeno otokem sliznic v důsledku rinosinusitidy, způsobuje podtlak ve středouší, který je vnímán jako nepříjemný a je znám jako katar Eustachovy trubice. Pokud tento stav přetrvává delší dobu, dochází k hromadění tekutiny; tyto tympanické výpotky mohou vyvolat infekce středního ucha a/nebo se objevit v návaznosti na tyto infekce. Anatomické vztahy také vysvětlují, proč lokálně aplikované ušní kapky, které se dostanou pouze do zevního



Obr. 1. Anatomie vedlejších nosních dutin



Obr. 2. Přímé spojení mezi středním uchem a nosohltanem prostřednictvím Eustachovy trubice

zvukovodu a na ušní bubínek, nemají žádný účinek na akutní středoušní infekce.

Vybrané infekce horních cest dýchacích – přehled

Akutní rinosinusitida (ARS)

Nejčastějšími příčinami akutní rinosinusitidy jsou virové infekce horních cest dýchacích. Rhinoviry se podílejí na přibližně 50 % případů; mezi další původce patří koronaviry, viry chřipky a parainfluenzy, adenoviry nebo respirační syncytiální viry (RNS) a enteroviry. Je prakticky nemožné odlišit ARS od akutní rinitidy, protože ta obvykle zasahuje do přilehlých paranazálních dutin a vyvolává takzvanou „konkomitantní sinusitidu“.

Bakteriální infekce jsou obvykle důsledkem bakteriálních superinfekcí způsobených pneumokoky, *Haemophilus influenzae* nebo *Moraxella catarrhalis*; méně často se může vyskytovat *Mycoplasma pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* (3–5). Tyto infekce mají obvykle poněkud závažnější průběh onemocnění. Vazomotorická rýma, která se vyskytuje spíše u starších pacientů, se vyznačuje vodnatým výtokem z nosu, který může být velmi nepříjemný. Příčinou je porucha autoregulace nosní sliznice.

ARS je definována příznaky trvajícími méně než 12 týdnů, což zahrnuje i případné postvirové příznaky, zatímco akutní virová rinosinusitida (tj. běžné nachlazení) obvyk-

le trvá méně než 10 dnů. Recidivující ARS je definována jako nejméně čtyři epizody ARS během 12 měsíců, zatímco chronická rinosinusitida zahrnuje příznaky přetrvávající déle než 12 týdnů. Chronická rinosinusitida se vyskytuje s rozvojem nosních polypů i bez něj (CRScNP/CRS wNP vs. CRScNP) (4).

Podle této definice představuje bakteriální rinosinusitida malou podskupinu postvirové bakteriální rinosinusitidy. Otok sliznice, který je způsoben imunitní reakcí na virovou infekci v paranazálních dutinách, podporuje bakteriální superinfekci.

Akutní otitis media

Otitis media (tj. zánět středního ucha) je jedním z nejčastějších infekčních onemocnění v dětském věku. V dospělosti se vyskytuje spíše vzácně, většinou během ARS nebo po ní. Spektrum patogenů je v podstatě stejné jako u ARS a obvykle trvá méně než tři týdny. Možnými komplikacemi jsou přetrvávající výpotek v dutině bubínkové, trvalá perforace bubínku, která se nazývá chronický zánět středního ucha, a sekundární rozšíření zánětu do mastoidního systému (mastoiditida). Onemocnění obvykle probíhá samovolně a antibiotická léčba je nutná pouze ve vybraných případech (3).

Srovnání příznaků akutních respiračních infekcí

Zejména na podzim a v zimě mohou jednotlivé příznaky svědčit o různých onemoc-

něních, přičemž je třeba rozlišovat zejména mezi sezónní chřipkou a běžným nachlazením. Covid-19 v tomto ohledu přidal další faktor nejistoty.

Sezónní chřipka se vyznačuje náhlým nástupem příznaků, které obvykle doprovází vysoká horečka a výrazná malátnost, únava a bolesti svalů a těla. Naproti tomu horečka, která se objeví při běžném nachlazení, pokud je přítomna, není obvykle příliš vysoká. Příznaky se objevují zákeřně a pacienti obvykle udávají rýmu, zimnici a bolesti v krku. Výrazným příznakem onemocnění covid-19, který se může objevit již na počátku, je ztráta chuti a čichu.

Léčba infekcí horních cest dýchacích

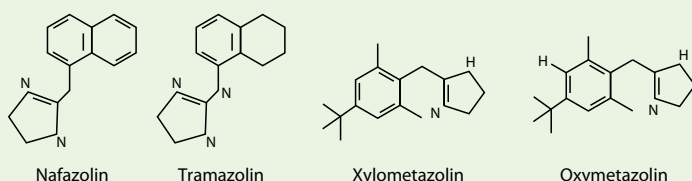
Význam volného nosního dýchání pro zdraví a pohodu pacienta by se neměl podceňovat. Intenzita potíží se však u jednotlivých osob liší a ne vždy koreluje s objektivními nálezy. Příznaky sahají od místního pocitu tlaku, bolestí hlavy, nepříjemného předního a zadního výtoku z nosu až po poruchy čichu a spánku a výrazný celkový pocit nemoci. Identifikace příčiny subjektivní nosní obstrukce není vždy snadná. U akutních infekcí jednoznačně převažují somatické příčiny, zatímco u chronických infekcí jsou důležitější psychosociální aspekty. Pocit nosní neprůchodnosti je založen jak na jasně identifikovatelných somatických spouštěcích (např. infekce, alergie, anatomické varianty atd.), tak na psychologických faktorech ve smyslu somatoformní poruchy (6).

Zásada „primum nihil nocere“, tj. především neškodit, je při léčbě nosních kongescí a sinusitidy prvořadá. Současné pokyny DGHNO a DEGAM S2k4 po zhodnocení dostupných terapeutických možností uvádějí, že rutinní antibiotická léčba není indikována u naprosté většiny pacientů s různými formami infekcí horních cest dýchacích. I při absenci léčby lze v 60–80 % případů ARS očekávat úplné vyléčení do dvou týdnů a po šesti týdnech je míra vyléčení až 90 % (4, 7). V souladu s doporučeními lze u mnoha pacientů vyhovět požadavku na medikamentózní léčbu a zmírnění příznaků výplachem nosu fyziologickým roztokem, použitím fytoterapeutik a symptomatické léčby alfa sympatomimetiky.

Léky neobsahující konzervační látky by proto měly být upřednostňovány, zejména při častém používání.

Alfa sympatomimetika a rhinitis medicamentosa

Většina pokynů doporučuje omezit dobu užívání alfa sympatomimetik na jeden týden kvůli rebound efektu (tj. opětovnému zduření sliznic po několika hodinách) a možnosti návyku, který v sobě skrývá riziko vzniku rhinitis medicamentosa (4). Někteří pacienti užívají tyto látky soustavně po několik měsíců nebo dokonce let, což je nutí zvyšovat frekvenci jejich aplikace kvůli rebound efektu. To přimělo farmakology a lékaře k větší opatrnosti při poradenství pacientům ohledně intranazálních alfa sympatomimetik. Zásadní je identifikace příčin opakované nosní obstrukce a – pokud je to možné – jejich odstranění. To může zahrnovat chirurgickou korekci deviace nosní přepážky nebo důkladnou antialergickou terapii. Přísná časová omezení pro použití intranazálních alfa sympatomimetik lze interpretovat poněkud velkoryseji za předpokladu dobré edukace pacientů a vyhýbání se přípravkům obsahujícím benzalkonium-chlorid (4).



Obr. 3. Imidazolové deriváty, které se používají jako alfa-sympatomimetika

Alfa sympatomimetika

Intranazální alfa sympatomimetika se již desítky let běžně používají při léčbě rýmy a nachlazení (viz obrázek 3). Patří mezi ně různé imidazolinové deriváty, jako je nafazolin, tramazolin, xylometazolin a oxymetazolin. Alternativně se používají systémová alfa-sympatomimetika nebo parasympatolytika.

Z chemického hlediska se imidazolinové deriváty od sebe liší jen nepatrně. Oxymetazolin

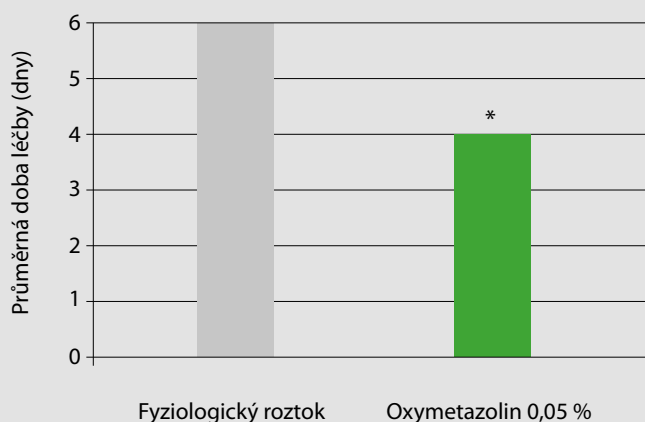
se vyvinul z xylometazolinu počátkem 60. let 20. století na základě zavedení další hydroxylové skupiny, a je tak „nejmodernějším“ topickým alfa sympatomimetikem. Oxymetazolin je popisován jako nejtrvalejší látka způsobující dekonstaci sliznice, jejíž účinek trvá 12 hodin (8).

Byly provedeny studie účinnosti intranazálních alfa sympatomimetik. V placebem kontrolované dvojité zaslepené studii vedl oxymetazolin v koncentraci 0,05 % ke zkrá-

cení doby trvání rýmy až o dva dny ve srovnání s placebem (viz obrázek 4). (9) Příznivé účinky byly zaznamenány také v kombinaci s intranazálním steroidem při léčbě sezónní alergické rýmy (10). Na druhou stranu starší studie z roku 1994 nezjistila žádnou dodatečnou účinnost oxymetazolinu v kombinaci s antibiotikem při akutní maxilární sinusitidě (11).

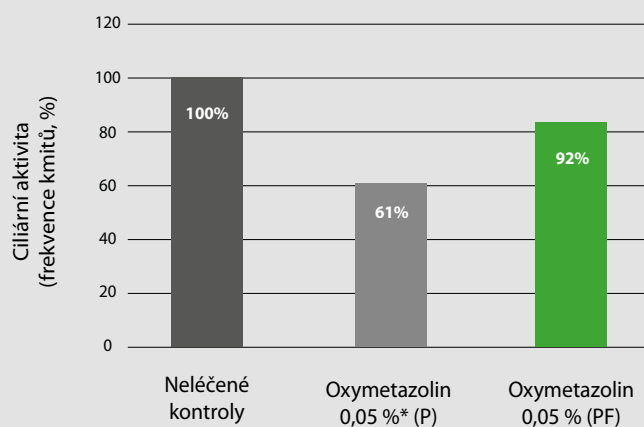
Absence konzervačních látek se zdá být zásadní, ačkoli by mohly být užitečné s ohledem na aplikační návyky některých pacientů (např. překročení doporučené doby používání nazálně aplikovaných alfa sympatomimetik po otevření lahvičky, čistota při manipulaci nebo používání více členy rodiny). Na druhou stranu několik studií prokázalo nepříznivé účinky na sliznici dýchacích cest a zejména na frekvenci ciliárního rytmu způsobené konzervační látkou benzalkonium-chlorid, která je oblíbená a často používaná farmaceutickým průmyslem (12,13). Tyto studie naznačují klinicky významné podráždění a poškození nosní sliznice.

Studie Dorna a kol. hodnotila vliv xylometazolinu s benzalkonium-chloridem ve srovnání s oxymetazolinem s benzalkonium-chloridem a bez něj na ciliární aktivitu (14). Všechny tři přípravky vykazovaly příznivou účinnost. Převaha přípravku bez benzalkonium-chloridu však byla zřejmá, pokud jde o pocit suchosti a pálení sliznic. Tato zjištění jsou v souladu s výsledky Deitmera a Schefflera (15), kteří prokázali pouze mírné snížení frekvence ciliárních kmitů při léčbě oxymetazoli-



Obr. 4. Léčba oxymetazolinem zkracuje dobu trvání rýmy

Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená u 247 pacientů s akutní rýmou. Tento obrázek znázorňuje průměrnou dobu trvání rýmy do úplného zmírnění příznaků (tj. rýma, ucpaný nos, kýchání, snížený čich a chuť, celková nevolnost). * $p < 0,001$. Převzato z publikace Reinecke S & Tschaike M, 2005.



Obr. 5. Vliv konzervačních látek na ciliární aktivitu

Graf znázorňuje frekvenci ciliárních kmitů (v %) po aplikaci oxymetazolinu s konzervačními látkami (P, šedý sloupec) nebo oxymetazolinu bez konzervačních látek (PF, zelený sloupec).

* $p < 0,05$ v porovnání s neléčenou kontrolou. Převzato z publikace Deitmer T & Scheffler R, 1993.

nem bez benzalkonium-chloridu (viz obrázek 5). Pozorovací studie Wegenera a Grebeho zjistila, že xylometazolin i oxymetazolin jsou u ARS účinné, přičemž snášenlivost byla lepší u oxymetazolinu (16).

Přehled Cochrane v podstatě potvrdil snášenlivost lokálních i systémových alfa sympatomimetik. Autoři také doporučili omezit místní použití na 10 dní a používat přípravky bez benzalkonium chloridu (17).

Literatura navíc poskytuje důkazy o možných účincích alfa sympatomimetik nad rámec pouhé dekongesce sliznic. Studie in vitro testovala antivirový potenciál oxymetazolinu. Nebyl zjištěn žádný účinek na enveloped RNA viry, viry parainfluenzy a RSA a adenoviry, zatímco proti lidským rhinovirům (HRV14 a HRV39) byla prokázána antivirová aktivita závislá na dávce. Replikační schopnost rhinovirů byla snížena, stejně jako exprese ICAM1 na buňkách HeLa a lidských endoteliálních buňkách s TNF α fastimem

(viz obrázek 6) (18). In vitro bylo rovněž prokázáno, že oxymetazolin potlačuje tvorbu prozánětlivých metabolitů kyseliny arachidonové prostřednictvím inhibice enzymu 5-lipoxygenázy (19).

Další možnosti léčby

Výplach nosu

Výplachy nosu fyziologickými roztoky vykazují u ARS omezenou, ale prokázanou účinnost (20). Vedlejším účinkem může být lokální podráždění nosní sliznice, zejména u hypertonických roztoků. Kromě toho se doporučuje inhalace horkých výparů (38 °C až 42 °C) (4).

Fytofarmaka

Fytoterapeutika jsou široce používána při léčbě infekcí dýchacích cest díky jejich širokému přijetí v běžné populaci. V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích bylo

prokázáno, že eukalyptové extrakty myrtol a cineol urychlují odeznění ARS (21, 22).

Příznivý účinek byl prokázán u výtažku z jitrocele, hořce žlutého, černého bezu, verbeny a břečťanu (23). Pelargonium sidoides bylo podle přehledu Cochrane shledáno účinným při léčbě ARS (24).

Sekretolytika

Sekretolytika ambroxol a acetylcystein se běžně používají jako pomocné léky při ARS, ačkoli údaje založené na důkazech o účinnosti této skupiny léků u ARS kromě placebo efektu chybí (4).

Léčba antibiotiky

Antibiotika lze předepisovat na základě individuálního posouzení rizik, ale ne rutinně (3, 5, 7). Klinické známky bakteriální infekce (např. hnis na zadní stěně hltanu, zvýšená hladina CRP) a již existující rizikové faktory mohou u jednotlivých pacientů naznačovat



Tipy pro praktické použití

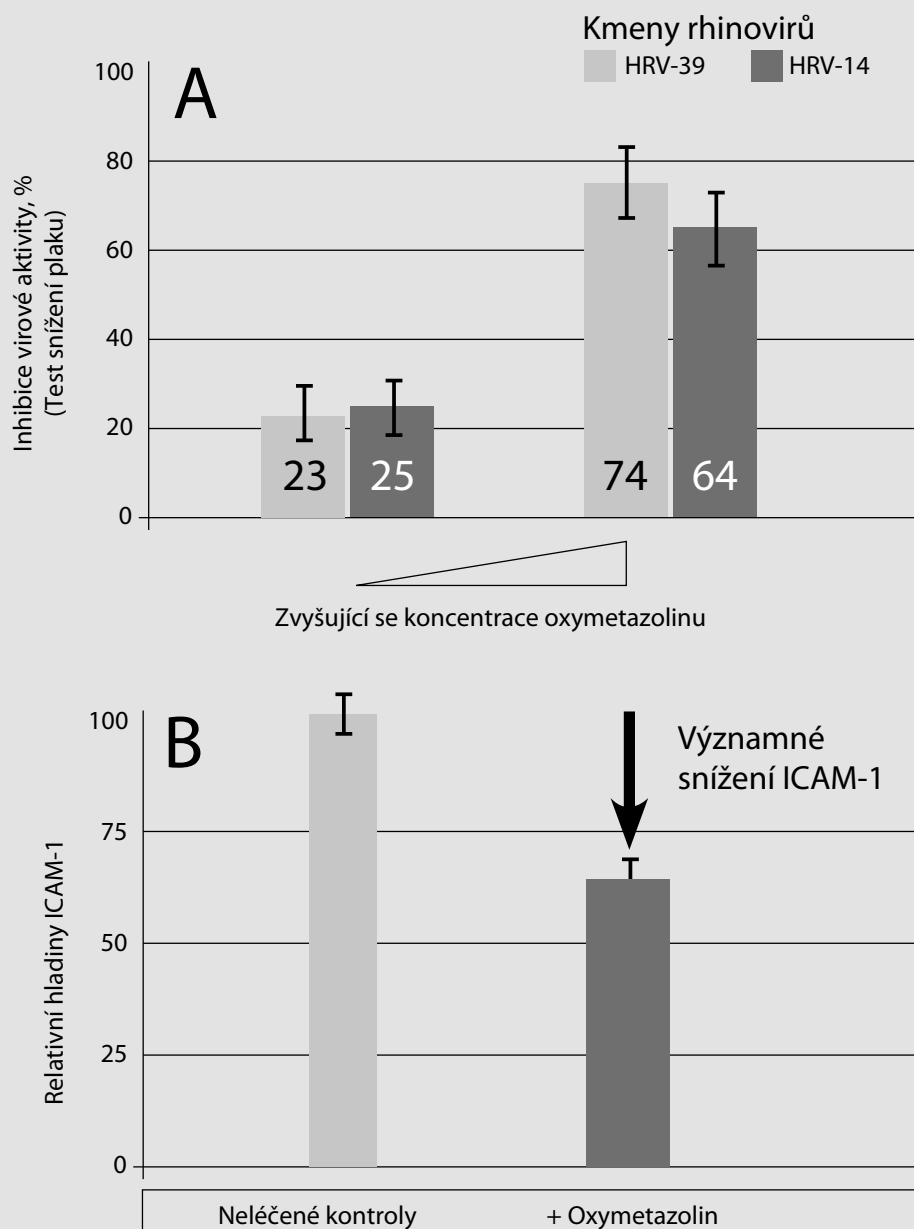


Mag. Ph. Astrid Janovský
lékárnice



Nosní spreje mají v klinické praxi velký význam. Pomocí sprejové technologie lze dosáhnout velké části nosní sliznice a jsou výhodnější i z hygienického hlediska. Pro správné použití je nutná důkladná edukace pacientů; pacienti tak mají prospěch z kompaktních praktických znalostí a informací pro pacienty.

- Upřednostňovány by měly být léky bez obsahu konzervačních látek.
- Pacienti by se měli před použitím vysmrkat, protože to usnadní kontakt tekutiny se sliznicemi.
- Nejšetrnější technikou je stříkat proti vnější stěně nosu směrem k oku, přičemž lahvičku držíte v opačné ruce (pravá ruka stříká do levé nosní dírky a naopak).
- Každý nos v domácnosti by měl být ošetřen vlastním sprejem; sdílení lahvíček může vést k šíření choroboplodných zárodků.
- Sprej je lepší než kapky: to platí nejen z hlediska hygieny, ale také z hlediska lepší distribuce na sliznici.
- Po jednom týdnu by měla být léčba ukončena bez ohledu na denní frekvenci aplikace (i když byla použita pouze jednou denně). V opačném případě může dojít k návykovým účinkům.



A: Oxymetazolin ovlivňuje aktivitu rinovirů v závislosti na dávce: je znázorněna inhibice virové aktivity v procentech (hodnoceno pomocí testů redukce plaku s použitím kmenů HRV-14 a HRV-39) se zvyšující se koncentrací oxymetazolinu (0,0003 až 0,064 mmol/l).

B Oxymetazolin snižuje expresi receptorů ICAM-1, které slouží jako vstupní brána pro HRV: Relativní hladiny proteinu ICAM-1 na povrchu buněk lidských endoteliálních buněk vyvolané TNF-alfa jsou znázorněny v kontrolní skupině bez léčby (vlevo) a po přidání oxymetazolinu (0,03 mmol/l). Tento účinek je závislý na dávce (není uvedeno).

Převzato z publikace Michels K et al. 2007

potenciální přínos. Preferována by měla být antibiotika, která se vyznačují dobrou tolerancí a nízkým selekčním tlakem. Vzhledem ke

složitosti antibiotické terapie doporučujeme čtenáři, aby si přečetl obsáhlou literaturu (3).

LITERATURA

- Herbert AP, The common cold. In: Look back and laugh. London: Methuen, 1960; 115–17
- Robert Koch-Institut: Bevölkerungsbasierte Erhebung der Häufigkeit von akuten Atemwegserkrankungen. Epidemiologisches Bulletin 2011; 37:343–350

- Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/066, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
- Rhinosinusitis S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heil-

Lokální steroidy a perorální steroidy

Další terapeutickou možností v léčbě ARS jsou topické steroidy, které jsou doporučovány v několika doporučeních (4, 7). Cochrane přehled odhalil střední účinnost z hlediska kontroly příznaků u monoterapie topickými steroidy a kombinované léčby s antibiotiky (25). Celkově je použití topických steroidů u ARS doporučováno spíše pro ambulantní a specializovanou péči než pro primární péči (4).

Shrnutí

- Indikace:** Alfa sympatomimetika se používají při léčbě akutních infekcí dýchacích cest, zejména akutní rinosinuitidy (ARS) a akutního zánětu středního ucha.
- Terapeutický úspěch:** Rychlého a trvalého dekongestivního účinku lze dosáhnout použitím alfa sympatomimetik.
- Důležité charakteristiky:** Kromě dekongesce sliznic poskytují studie důkazy o protizánětlivých a inhibičních účincích, pokud jde o virovou aktivitu.
- Nepřítomnost konzervantů:** Přípravky bez přídavku benzalkonium-chlorid by měly být upřednostňovány, zejména při dlouhodobém užívání a u citlivých osob, jako jsou děti.
- Lokální steroidy:** Chronické sinusové infekce (CRSwNP, CRSsNP) jsou preferovanou oblastí aplikace lokálních steroidů. Ty zase hrají menší roli u ARS; zde mohou být indikovány u pacientů s koexistujícími alergii.
- Fytofarmaka:** Ta prokázala podpůrné účinky při léčbě ARS.
- Antibiotika:** Léčba je omezena na případy bakteriální infekce podle příslušné indikace.

Článek převzat z: Luxenberger W. *Acute Upper Respiratory Tract Infections – Relevance of α -Sympathomimetics*; ApoKolleg Science: Special Print, 2020.

Článek vznikl ve spolupráci se společností Procter & Gamble Czech Republic s.r.o.

- kunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGhNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM), Berlin
- Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Atemwegs-Infektionen. Ludwig WD

et al., 3. Aufl. 2013

6. Marchl M, Egger JW, Luxenberger W, Chronisch behinderte Nasenatmung – ein biopsychosozialer Zugang zum Erleben anhaltender Nasenbeschwerden. *Psychologische Medizin* 2006; 17(4):17–25

7. Fokkens WJ et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2020; 58(Suppl. 29):1–464

8. Martindale: The complete Drug Reference. 2002; R. Buckingham Ed.

9. Reinecke S, Tschaike M, Investigation of the effect of oxymetazoline on the duration of rhinitis. Results of a placebo-controlled double-blind study in patients with acute rhinitis. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(Suppl. 3):113–118

10. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA, Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27(2):102–108

11. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonneson M, The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1994; (Suppl. 515):57–64

12. Graf P, Hallen H, Juto JE, Benzalkonium chloride in a nasal decongestant spray aggravates rhinitis medicamentosa

in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(5):395–400

13. Graf P, Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 1999; 21(10):1749–1755

14. Dorn M, Hofmann W, Knick E, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Oxymetazolin und Xylometazolin bei der Behandlung der akuten Rhinitis. *HNO* 2003; 51:794–799

15. Deitmer T, Scheffler R, The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro. *Rhinology* 1993; 31:151–153

16. Wegener T, Grebe W. Anwendungsbeobachtung: Wirksamkeit, Verträglichkeit und Anwendungsfreundlichkeit von Nasensprays mit Alpha-Sympathomimetika. *Jour Pharmakol u Ther* (2012) 3:75–80

17. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML, Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD009612

18. Koelsch S, Tschaike M, Sacher F, Anti-rhinovirus-specific activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(7):475–482

19. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, Maier KL, Schumann G, Semmler M, Koelsch SM, Oswald B, Maier KL, Karg E, Ramseger R, Oxymetazoline Inhibits Proinflammatory Reactions: Effect on Arachidonic Acid-Derived Metabolites. 2006

Feb; 316(2):843–51

20. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP, Saline nasal irrigation for upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4:CD006821

21. Federspiel P, Wulkow R, Zimmermann T, Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis – Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo. *Laryngo-Rhino-Otologie* 1997; 76(1):23–27

22. Kehl W, Sonnemann U, Dethlefsen U, Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114(4):738–742

23. Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C, Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2015; 135(1):42–50

24. Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV, Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD006323

25. Zalmanovici TA, Yaphe J, Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD005149