

AKUTNI RINOSINUZITIS: PATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

ACUTE RHINOSINUSITIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Aleksandar Perić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane, Beograd, Srbija

² Klinika za otorinolaringologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

✉ Potpukovnik prof. dr Aleksandar Perić

📍 Klinika za otorinolaringologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, Beograd, Srbija

✉ aleksandarperic1971@gmail.com

rastvora za ispiranje nosne šupljine, dekonjestiva u obliku kapi, spreja ili tableta, biljnih lekova, kao i intranazalnih kortikosteroida u obliku spreja.

Ključne reči: akutni rinosinuzitis, prehlada, antimikrobna terapija, komplikacije, rezistencija

Sažetak

Akutni rinosinuzitis (ARS) predstavlja zapaljenje sluznice nosne šupljine i paranasalnih sinusa sa simptomima koji traju do 12 nedelja. U više od 98% slučajeva, ARS počinje kao virusna infekcija sa simptomima prehlade, obično prouzrokovane rinovirusima, ili kao teži akutni virusni rinosinuzitis, koga obično izazivaju koronavirusi, virus influence i parainfluence. Pogoršanje simptoma nakon 5 dana ili perzistiranje simptoma nakon 10 dana predstavlja akutni postviralni rinosinuzitis, koji ukazuje na bakterijsku superinfekciju na podlozi prethodne virusne infekcije. U oko 0,5–2% slučajeva dolazi do komplikacije ARS bakterijskom infekcijom, pa imamo kliničku sliku akutnog bakterijskog rinosinuzitisa (ABRS). Najčešći uzročnici ABRS su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Dijagnoza i lečenje nekomplikovanog ARS su u nadležnosti lekara primarne zdravstvene zaštite. Neuspeh u lečenju ukazuje na potencijalnu komplikaciju bolesti, kada je pacijenta potrebno uputiti specijalisti otorinolaringologije. Prvu liniju antimikrobnog lečenja ARS predstavlja primena amoksicilina. Neadekvatan odgovor na prvu liniju antimikrobne terapije unutar prva 72 sata ukazuje na potrebu primene nekog od antibiotika širokog spektra. Dopunska terapija se sastoji od primene slanah

Uvod

Akutni rinosinuzitis (ARS) je akutno zapaljensko oboljenje sluznice nosne šupljine i paranasalnih sinusa. Prema najnovijim smernicama koje je 2020. godine objavilo Evropsko rinološko udruženje (European Rhinologic Society), a koje su sadržane u dokumentu EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020)¹, postoji razlika u definiciji ARS kod odraslih i dece.

ARS odraslih se definiše kao iznenadna pojava dva ili više simptoma: otežano disanje na nos (nazalna opstrukcija/kongestija), nazalna sekrecija (prednja nazalna sekrecija i/ili postnazalna sekrecija), bol i/ili pritisak u predelu lica, oslabljeno čulo mirisa (hiposmija); u periodu kraćem od 12 nedelja¹.

ARS dece se definiše kao iznenadna pojava dva ili više simptoma: otežano disanje na nos (nazalna opstrukcija/kongestija), izmenjena boja nosnog sekreta (obično zamućen nosni sekret), kašalj (dnevni i noćni); u periodu kraćem od 12 nedelja¹.

U odnosu na etiološki faktor, razlikujemo tri supkategorije ARS. Akutni virusni rinosinuzitis je, prema vodiču EPOS 2020, isto što i akutni virusni rinitis (prehlada, *common cold*), a definiše se prisustvom gore navedenih simptoma u periodu kraćem od 10 dana. Akutni postviralni rinosinuzitis se definiše kao pogoršanje simptoma nakon 5 dana ili perzistiranje simptoma nakon 10 dana, mada je ukupno trajanje simptoma kraće od 12 nedelja. Treba ga shvatiti kao prelaz između virusnog i bakterijskog rinosinuzitisa, što podrazumeva pojavu bakterijske superinfekcije na terenu virusnog sinuzitisa i ima odgovarajuće implikacije pri odabiru adekvatne terapije. Akutni bakterijski rinosinuzitis (ABRS) se definiše kao prisustvo barem 3 simptoma/znaka: izmenjena

boja nosnog sekreta sa jednostranom predominacijom i purulentna (gnojiva) sekrecija iz nosne šupljine, težak bol u predelu lica sa jednostranom predominacijom, povišena telesna temperatura (preko 38°C), povišene vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP), pogoršanje nakon inicijalne lakše forme bolesti. To je najteža forma ARS, potencijalno najsklonija davanju komplikacija^{1,2}.

Težinu ARS je moguće proceniti na osnovu vizuelne analognog skale (*Visual Analogue Score, VAS*). Bolest je moguće klasifikovati na lakši oblik (*VAS* 0–3), umereno teški oblik (*VAS* > 3–7) i teški oblik (*VAS* > 7–10)^{1,2}.

Etiologija i patogeneza

U većini slučajeva (oko 98%) ARS počinje kao virusno oboljenje, na koje se u oko 0,5–2% slučajeva može nadovezati bakterijska superinfekcija¹⁻³. Virus koji prouzrokuje akutni virusni rinosinuzitis su razni respiratorni virusi (rinovirusi, korona virusi, virusi influence A, B i C, virusi parainfluence, respiratorni sincicijski virus, adenovirusi), kao i virusi ospinih groznica. Mehanizam koji dovodi do ARS u virusnoj infekciji podrazumeva povećanje količine i smanjenje gustine nosnog sekreta. Oštećenje ili delimični gubitak cilija, organela na gornjoj površini respiratornog epitela odgovornih za proces mukocilijarnog transporta, najintenzivnije je nedelju dana nakon početka virusne infekcije, a može potrajati mesecima nakon infekcije. Ukoliko u periodu od 10–15 dana ne dođe do poboljšanja simptoma, smatra se da je došlo do bakterijske superinfekcije, kada govorimo o akutnom postviralnom rinosinuzitisu ili o ABRS. Svi navedeni simptomi su prisutni i ovde, ali su teži. Niz bakterija može prouzrokovati bakterijsku superinfekciju, a među njima su najčešće *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*. Bakterija koja se često izoluje sa nosne sluznice je i *Staphylococcus aureus*, mada je njegova uloga kao uzročnika mnogo važnija u hroničnom rinosinuzitisu. S obzirom na navedeno, jako je važno delovati na zapaljenjski proces u početnoj – „virusnoj“ fazi ARS, pre nego što zapaljenje postane provocirano i dirigovano bakterijama.

Predisponirajući faktori

Prema rezultatima pojedinih studija, alergijski rinitis je jedan od predisponirajućih faktora za nastanak ARS. Zašto su pacijenti sa alergijama na respiratorne alergene (polen trava, korova i drveća, grinje, kućnu prašinu, epitel životinja i dr.) skloniji oboljevanju od akutnog virusnog rinosinuzitisa nije dovoljno ispitano, ali se zna da oni imaju na ćelijama respiratornog epitela češće ispoljen tzv. intercelularni adhezioni molekul – 1 (ICAM-1)¹⁻⁴. Ovaj molekul se smatra glavnim receptorom za vezivanje rinovirusa i još nekih respiratornih virusa za epitelne ćelije. Povećana zagađenost vazduha i veća vlažnost vazduha dovode do pokretanja neurogenog zapaljenja u nosnoj sluznici, koje teže oštećuje njenu površinu i čini je manje otpornom na virusnu i bakterijsku

infekciju^{1-3,4}. Takođe, prisustvo anatomskih varijacija lateralnog zida nosne šupljine, kao i deformiteti nosne pregrade mogu da otežaju ventilaciju i drenažu paranazalnih sinusa, čime se stvaraju preduslovi za akutno zapaljenje^{1-3,4}.

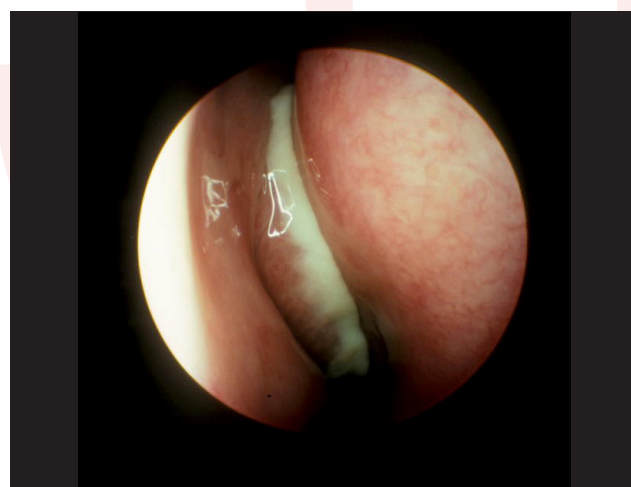
Dijagnoza ARS

Dijagnoza ARS odraslih i dece se zasniva, pre svega, na podacima o simptomima i može se staviti na nivo primarne zdravstvene zaštite. Uz prisustvo gore navedenih simptoma, pri prednjoj rinoskopiji nalazimo otečenu i hiperemičnu nosnu sluznicu, prekrivenu gnojivim, gustim sekretom. Zadnjom rinoskopijom ili orofaringoskopskim pregledom se uočava gusti, zamućeni sekret koji se sliva u ždrelo (Slika 1). Dijagnostika se može nastaviti detaljnim rinološkim pregledom, koji uključuje endoskopski pregled nosne šupljine, uz upotrebu rigidnog ili fleksibilnog endoskopa. Osim otoka i crvenila sluznice, obično se uočava gusti, zamućeni sekret koji navire, ponekad u pulsacijama, iz srednjeg nosnog hodnika (Slika 2).

Slika 1. Kod pacijenata sa ARS se često pri orofaringoskopskom pregledu uočava trag sekreta na zadnjem zidu ždrela.



Slika 2. Endoskopski nalaz kod ARS. Uočava se gusti, zamućeni sekret koji se drenira iz srednjeg nosnog hodnika preko sluznice srednje nosne školjke.



Radiološka dijagnostika (RTG paranazalnih sinusa, kompjuterizovana tomografija – CT, magnetna rezonanca – MR), prema savremenim smernicama nije indikovana u postavljanju dijagnoze ARS, ali mogu biti korisne u posebnim slučajevima. Konvencionalna radiološka dijagnostika koja se zasniva na rendgenskom snimku paranazalnih sinusa u antero-posteriornoj projekciji (Watersova projekcija) omogućava uočavanje nivoa tečnosti (eksudata) u šupljini maksilarnog (Slika 3) i frontalnog sinusa, ali precizna analiza stanja u etmoidalnim ćelijama i sfenoidalnom sinusu nije moguća.

Slika 3. Nivoi tečnosti u šupljinama maksilarnih sinusa



Kompjuterizovana tomografija je najpreciznija dijagnostička metoda u radiološkoj obradi pacijenata sa sinuzitisom, ali je kod pacijenata sa ARS, zbog prekomerne doze zračenja, treba primenjivati samo u situacijama kada postoji sumnja na nastanak egzokranijalnih ili endokranijalnih komplikacija¹⁻³. Uzorak sekreta za mikrobiološku analizu se može dobiti brisom nazofarinksa ili sadržaja srednjeg nosnog hodnika. Novije smernice ne preporučuju mikrobiološku analizu u standardnim slučajevima, ali ih je korisno uraditi u slučajevima ponavljanih (rekurentnih) epizoda ARS, nakon primene višestrukih antibiotskih terapija, pri sumnji na postojanje komplikacija ARS i pri sumnji na pojavu intrahospitalne infekcije, koja slabo reaguje na uobičajenu antibiotsku terapiju^{1-3,5}.

Lečenje ARS

Tabela 1 sumira preporuke za lečenje ARS, prema smernicama EPOS iz 2012. godine. Lečenje ARS podrazumeva primenu više različitih vrsta lekova ili njihovih kombinacija. Lečenje akutnog virusnog rinosinuzitisa (prehlade) je simptomatsko. Podrazumeva primenu dekonjestivnih kapi i

sprejeva za nos, ali ne duže od 7 dana, kako bi se izbeglo oštećenje epitela ovim preparatima ili konzervansima koji se koriste za stabilizaciju leka. Veliki značaj u terapiji prehlade ima upotreba oralnih analgoantipiretika (acetil-salicilna kiselina, paracetamol, ibuprofen i drugi), samostalno ili u formi kombinovanih preparata sa dekonjestivima i/ili antihistaminicima. Tu se posebno ističe fiksna kombinacija nesteroidnog antiinflamatornog analgetika ibuprofena, u dozi od 400 mg, i dekonjestiva pseudoefedrina, u dozi od 60 mg. Oba molekula deluju komplementarno u uklanjanju simptoma prehlade. Dok ibuprofen smanjuje intenzitet glavobolje i zapaljenja sluznice i snižava telesnu temperaturu, pseudoefedrin smanjuje aktivnost parasimpatičkog nervnog sistema, čime redukuje otok sluznice i nazalnu sekreciju, povećavajući prohodnost nosne šupljine. Kliničke studije su pokazale da više od 50% pacijenata oseća značajno poboljšanje već 30 min nakon uzimanja leka, dok efekat jedne doze traje 6-12 sati^{6,7}. Zbog toga se preporučuje da se ovaj lek koristi u najviše tri doze u toku dana i ne duže od pet dana. Nije namenjen deci mlađoj od 12 godina, trudnicama, dojiljama, osobama preosetljivim na nesteroidne antiinflamatorne analgetike, sa bolestima digestivnog sistema, jetre i bubrega, sa povišenim krvnim pritiskom, glaukomom i osobama koje se leče antidepresivima.

Praktično sve smernice za lečenje ARS ukazuju na potrebu primene slanih izotoničnih ili hipertoničnih rastvora za ispiranje nosne šupljine tokom čitavog trajanja lečenja¹⁻³. Prema najnovijim smernicama, upotreba intranazalnih kortikosteroida je preporučena u lečenju akutnog postviralnog rinosinuzitisa, kako umereno teškog oblika (kao monoterapija), tako i teškog oblika bolesti (zajedno sa antibiotcima)¹. Rezultati jedne velike, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije su pokazali da je primena mometazon-furoata u dozi od 200 µg, dva puta dnevno tokom 15 dana, značajno efikasnija u odnosu na primenu amoksicilina (500 mg, 3 puta na dan, tokom 10 dana) i placebo. Ukoliko se mometazon-furoat uzima jednom dnevno u dozi od 200 µg, pokazuje bolju efikasnost u odnosu na placebo, ali slabiju u odnosu na amoksicilin⁸. Rezultati jedne novije metaanalize koja je obuhvatila 4 dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije sa ukupno 1.945 pacijenata sa ARS, potkrepljuju primenu intranazalnih kortikosteroidnih sprejeva kao monoterapije ili kao dopunske terapije (pored antibiotika) kod pacijenata sa ABRS ili akutnim postviralnim rinosinuzitisom, sa najvišim nivoom dokaza⁹. Više doze intranazalnog kortikosteroida mometazon-furoata (400 µg u odnosu na 200 µg) imaju bolji efekat u pogledu smanjivanja intenziteta simptoma ili njihovog kompletnog povlačenja, bez značajnih neželjenih efekata⁹. Kod težih oblika ABRS, dolazi u obzir kombinovana primena antibiotika i intranazalnih kortikosteroida (mometazon-furoat nazalni sprej, 200 µg, 2 puta dnevno, uz amoksicilin-klavulanat tablete, 1000 mg, 2 puta dnevno, tokom 10 dana). Rezultati jedne metaanalize pokazuju da oralni kortikosteroidi kao dopunska (adjuvantna) terapija antibiotskoj terapiji pokazuju odličan efekat u pogledu brzog uklanjanja simptoma ABRS, uz najviši nivo dokaza¹⁰.

Savremena primena biljnih preparata u standardizovanim koncentracijama aktivnih supstanci našla je svoje mesto u lečenju ARS, prvenstveno kao adjuvantna (dopunska) terapija, za prevenciju relapsa (ponovne pojave) bolesti, kao i kod rekonvalescenata. Nasuprot farmakoterapijskim preparatima, biljni lekovi pokazuju manje izražene neželjene efekte i manje interakcije sa drugim lekovima. U skladu sa tim, medicina zasnovana na dokazima je na osnovu rezultata dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih studija, omogućila široku primenu biljnih preparata u lečenju zapaljenja gornjeg disajnog puta. Fitopreparati koji ispoljavaju sekretolitičko, mukolitičko, sekretomotoričko (pomeranje nosnog sekreta), antiflogističko (smanjenje nakupljanja medijatora zapaljenja u sluznici), antimikrobno i antiedematozno dejstvo imaju povoljan efekat u lečenju zapaljenja sluznice nosa i paranasalnih sinusa¹¹. Sistemska primena gastrorezistentnih kapsula koje sadrže eterična ulja limete, bora i eukaliptusa (standardizovani mirtol), sa tri standardizovane aktivne supstance (limonen, cineol i alfa-pinen) u pojedinačnoj dozi od 300 mg povećava brzinu mukocilijarnog transporta za

28%, a razlaganje sekreta za 30%¹². Rezultati jedne druge dvostruko slepe, placebo-kontrolisane, multicentrične studije sa primenom istog leka (4 gastrorezistentne kapsule od 300 mg dnevno tokom 8 dana) u lečenju ukupno 331 pacijenta sa ARS, pokazali su statistički značajnu razliku u poboljšanju ukupnog skora simptoma u odnosu na placebo¹³. Zbog svojih naglašenih sekretolitičkih, sekretomotornih i mukolitičkih efekata, standardizovani mirtol se preporučuje za upotrebu u lečenju ARS, kao dopunska terapija, uz antibiotike ili uz intranazalne kortikosteroide. U Tabeli 1 su navedene preporuke za lečenje ARS, dobijene na osnovu rezultata kliničkih studija, a koje su sadržane u smernicama EPOS 2012.

Mada je indikacijski opravdana samo kod ABRS, upotreba antibiotika dolazi u obzir i kod akutnog postviralnog rinosinuzitisa, kako bi se sprečila bakterijska komplikacija bolesti. Poželjno je da se upotreba antibiotika sprovodi na osnovu rezultata antibiograma. U odsustvu efikasne antibiotske terapije, ABRS može biti udružen sa ozbiljnim i potencijalno smrtonosnim komplikacijama. U egzokranijalne

Tabela 1. EPOS 2012 preporuke za lečenje ARS

Terapija	Nivo dokaza	Nivo preporuke	Značaj
Antibiotici (AB)	Ia	A	Da, kod ABRS
Topikalni kortikosteroidi	Ia	A	Da
Kombinacija AB i topikalnih kortikosteroida	Ia	A	Da, kod ABRS
Kombinacija AB i oralnih kortikosteroida	Ia	A	Da, kod ABRS
Ispiranje nosa (0,9% NaCl)	Ia	A	Da
Kombinacija antihistaminik-analgetik-dekongestiv	Ia	A	Da, virusni ARS
Ipratropium-bromid	Ia	A	Da, virusni ARS
Probiotici	Ia	A	Da, kod AB terapije
Cink	Ia	C	Ne
Vitamin C	Ia	C	Ne
Ehinacea	Ia	C	Ne
Biljni preparati (Myrtol i dr.)	Ib	A	Da
Aspirin i drugi NSAID	Ib	A	Da
Paracetamol	Ib	A	Da
Oralni antihistaminici	Ib	B	Ne
Na-hromoglikat	Ib	B	Ne
Dekongestivi	Nema podataka	D	Ne
Mukolitici	Nema podataka	D	Ne

Legenda: Ia – najviši nivo dokaza, A – najviši nivo preporuke

komplikacije ABRS ubrajamo preseptalni celulitis, celulitis orbite, apsces orbite i osteomijelitis frontalne kosti, a u endokranijalne ubrajamo tromboflebitis kavernoznog sinusa, akutni meningitis i apsces mozga¹⁻³.

Prema većini vodiča za lečenje ARS, prvi lek izbora je amoksisilin u dozi od 3 x 500 mg na dan za odrasle i 40–60 mg/kg za decu, tokom 10 dana¹⁻³. S obzirom na relativno visok stepen rezistencije bakterije *Streptococcus pneumoniae* na penicilin, potrebno je da se u slučaju neadekvatnog terapijskog odgovora na prvu liniju terapije ordinira veća doza amoksisilina (2,5–4 g amoksisilina na dan za odrasle i 90 mg/kg za decu)²⁻⁵. Tokom poslednjih deset godina, zbog povećanog stepena bakterijske rezistencije na veći broj antibiotika, nametnula se potreba primene antibiotika iz grupe fluorohinolona u lečenju ABRS. To se posebno odnosi na primenu levofloksacina, kao predstavnika fluorohinolona 3. generacije¹⁴. Levofloksacin je l-izomer ofloksacina. Prema rezultatima brojnih studija, najmanje dva puta je efikasniji od ofloksacina, uz isti bezbednosni profil¹⁵. Karakteristike ovog antibiotika su odlična farmakokinetika, brzo prodiranje u upaljena tkiva, širok spektar antibakterijskog delovanja i primena u jednoj dnevnoj dozi od 500 mg, tokom 7 do 10 dana¹⁵. U odnosu na ciprofloksacin je 2–4 puta efikasniji u suzbijanju infekcija prouzrokovanih bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. Veoma je efikasan protiv gotovo svih bakterija koje prouzrokuju akutna zapaljenja sluznice gornjih disajnih puteva, naročito protiv *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*¹⁵. Primena levofloksacina u jednoj dnevnoj dozi od 750 mg tokom 5 dana je podjednako efikasna kao i primena u jednoj dnevnoj dozi od 500 mg tokom 10 dana, uz gotovo identičan bezbednosni profil¹⁶. Lek ima veoma dobru farmakokinetiku, tako da brzo nakon uzimanja prodire u cirkulaciju, a zatim u upaljenu sluznicu paranazalnih sinusa, gde postiže nekoliko puta višu koncentraciju u odnosu na onu u krvnoj plazmi¹⁷. Poređenje efikasnosti i bezbednosti levofloksacina i amoksisilin-klavulanata¹⁸ je pokazalo sledeće rezultate:

- poboljšanje radiološkog nalaza: levofloksacin 61,8%, amoksisilin-klavulanat 61,5%;
- bakteriološka eradikacija: levofloksacin 78,5%, amoksisilin-klavulanat 70,0%;
- stopa eradikacije glavnog patogena: levofloksacin 100% za *H. influenzae*, 100% za *S. aureus*, 100% za *S. pneumoniae*, 100% za *Neisseria species* i 66,7% za *P. aeruginosa*; amoksisilin-klavulanat 75% za *H. influenzae*, 100% za *S. pneumoniae*, 100% za *S. aureus*, 50% za *N. species* i 0% za *P. aeruginosa*.
- Isti bezbednosni profil je uočen za oba antibiotika¹⁸.

Abstract

Acute rhinosinusitis (ARS) is an inflammation of the mucous membranes of the nasal cavity and paranasal sinuses with symptoms lasting up to 12 weeks. In more than 98% cases, ARS begins as a viral infection with common cold symptoms, usually caused by rhinoviruses or more severe acute viral rhinosinusitis usually caused by coronaviruses, influenza and parainfluenza virus. Worsening of symptoms after 5 days or persistence of symptoms after 10 days indicate the diagnosis of acute postviral rhinosinusitis, which indicates the presence of bacterial superinfection on the basis of previous viral infection. In about 0,5-2% of cases, complications of ARS with bacterial infection occur, so we have a clinical history of acute bacterial rhinosinusitis (ABRS). The most common causes of ABRS are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Diagnosis and treatment of uncomplicated ARS are the responsibility of primary care physicians. Failure in treatment indicates a potential complication of the disease, when the patient needs to be referred by an otorhinolaryngology specialist. The first line of the antimicrobial treatment of ARS is the use of amoxicillin. Inadequate response to first-line antimicrobial therapy within the 72 hours indicates the need for some broad-spectrum antibiotics. Complementary therapy consists of the use of saline solutions for rinsing the nasal cavity, decongestants in the form of drops, sprays or tablets, herbal drugs, as well as intranasal corticosteroids in the form of sprays.

Keywords: acute rhinosinusitis, common cold, antimicrobial therapy, complications, resistance

Literatura

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl 29): 1–464.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50 (Suppl 23): 1–298.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021; 11(3): 213–739.
4. Pearlman AN, Conley DB. Review of current guidelines related to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 16(3): 226–30.

5. Kalogjera L. Acute rhinosinusitis. *Medicus*. 2005; 14(1): 63–70.
6. Chiarugi A, Camaioni A. Update on the pathophysiology and treatment of rhinogenic headache: focus on the ibuprofen/pseudoephedrine combination. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019; 39(1): 22–7.
7. Klimek L, Schumacher H, Schütt T, Gräter H, Mueck T, Michel MC. Factors associated with efficacy of an ibuprofen/pseudoephedrine combination drug in pharmacy customers with common cold symptoms. *Int J Clin Pract*. 2017; 71:e12907.
8. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(6): 1289–95.
9. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2009; CD005149.
10. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2011; CD008115.
11. Perić A. The use of herbal drugs in therapy of acute and chronic rhinosinusitis. In: Perić A, Perić AV, Baletić N, Vukomanović Đurđević B. *Medical treatment of rhinitis and rhinosinusitis*. 1st ed. Belgrade. Medija centar Odrana. 2019; pp. 141–54.
12. Han D, Wang N, Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *Am J Rhinol Allergy*. 2009; 23(6): 610–4.
13. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis – results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie*. 1997; 76(1): 23–7.
14. Sng WJ, Wang D-Y. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology*. 2015; 53(1): 3–9.
15. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994; 47(4): 677–700.
16. Poole M, Anon J, Paglia M, Xsiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(1): 10–7.
17. Pea F, Marioni G, Pavan F, Staffieri C, Bottin R, Staffieri A, et al. Penetration of levofloxacin into paranasal sinuses mucosa of patients with chronic rhinosinusitis after a single 500 mg oral dose. *Pharmacol Res*. 2007; 55(1): 38–41.
18. Jareoncharsri P, Bunnag C, Fooanant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004; 42(1): 23–9.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 29.01.2022.

Prihvaćeno: 15.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.