А.И. КРЮКОВ [1], з.д.н. РФ, д.м.н., профессор, **А.Б. ТУРОВСКИЙ** [1], д.м.н., **Г.Ю. ЦАРАПКИН** [1], д.м.н., **Г.Н. ИЗОТОВА** [1], к.б.н., **А.С. ТОВМАСЯН** [1], к.м.н., **К.М. ФЕДОТКИНА** [1], **Д.С. ГОРИН** [1], **А.П. КРАВЧУК** [2], д.м.н., профессор, **В.В. ПОДАНЕВ** [1]
[1] Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы
[2] Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра оториноларингологии

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

Хронический риносинусит является актуальной проблемой современной медицины. За последние 20 лет заболеваемость им увеличилась в 2 раза. По данным литературы, она повышается с возрастом: от 20 до 29 лет она составляет 2,7%, от 50 до 59 лет – 6,6% [1], что на фоне наблюдающегося старения населения придает проблеме воспалительных заболеваний околоносовых пазух (ОНП) еще большую значимость. Женщины страдают хроническим синуситом в 1,5 раза чаще, чем мужчины. Среди пациентов, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36% имеют заболевания околоносовых пазух носа (ОНП) [2].

Ключевые слова:
хронический синусит
респираторные фторхинолоны
интраназальные кортикостероиды (ИНГКС)

Данные метаанализа исследований эффективности различных препаратов для лечения острых и хронических риносинуситов показали, что эффективность антибиотиков в лечении хронического риносинусита не подтверждается с точки зрения доказательной медицины, тогда как интраназальные кортикостероиды (ИГКС) эффективны со степенью достоверности класса 1В (очень высокой) [3, 4]. При остром риносинусите они также доказали свою эффективность в комбинации с антибактериальными препаратами. В связи с вышеизложенным нами было предпринято исследование, целью которого было определить эффективность комплексной терапии с одновременным использованием антибактериальных препаратов и топических глюкокортикоидов обострений различных форм хронического бактериального синусита. При купировании обострения бактериального воспаления в околоносовых пазухах предложенным нами сочетанием антибиотика и топического стероида эффективность лечения составила через 6 мес. 88,9% при полипозно-гнойном синусите и 83,3% при гнойно-гиперпластическом процессе.

Таким образом, наши исследования показали, что комплексную терапию с использованием респираторных фторхинолонов вместе с топическими стероидами следует признать эффективным методом лечения полипозно-гнойной и гнойно-гиперпластической форм хронического синусита.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современных условиях оториноларингологу все чаще и чаще приходится отступать от общепринятых канонов лечения синусита в сторону предпочтения консервативных методов. Это обусловлено, прежде всего, позицией многих пациентов, которые, ссылаясь на занятость, страх перед операцией, наличие «новых» методов лечения, стараются любой ценой избежать хирургического вмешательства. Это заставляет нас искать новые возможности повышения эффективности консервативной терапии хронического синусита, что заключается в основном в повышении эффективности антибактериальной терапии.

Главной задачей антибактериальной терапии хронического и рецидивирующего синуситов является эрадикация возбудителей и восстановление стерильности синуса. При рецидивировании синусита желательно, чтобы выбор антибактериального препарата основывался на результатах исследования чувствительности микрофлоры, выделенной из синусов. Достижение эрадикации уменьшает частоту рецидивов, увеличивает интервал между обострениями, т. е. разрывает порочный круг инфекционного процесса и улучшает качество жизни пациента. Однако в том случае, когда причины, приводящие к синуситу, остаются неустраненными, антибактериальная терапия хронического синусита оказывается малоэффективной.

Об эффективности и целесообразности назначения топических кортикостероидов при гнойных синуситах стало известно сравнительно недавно. Если посмотреть данные метаанализа исследований эффективности различных препаратов для лечения острых и хронических риносинуситов, окажется, что эффективность антибиотиков в лечении хронического риносинусита не подтверждается с точки зрения доказательной медицины, тогда как топические КС эффективны со степенью достоверности класса 1В (очень высокой) [3]. При остром риносинусите они также доказали свою эффективность в комбинации с антибактериальными препаратами.

В связи с вышеизложенным нами было предпринято исследование, целью которого было определить эффективность комплексной терапии обострений различных форм хронического бактериального синусита с одновременным использованием антибактериальных препаратов и топических глюкокортикоидов.

Непременными условиями надежной эрадикации возбудителей являются: активность антибиотика в отноше-

нии основных возбудителей, создание достаточных концентраций антибиотика в очаге инфекции, поддержание подавляющей рост бактерий концентрации в течение необходимого времени. В отношении хронического бактериального синусита всеми описанными условиями обладает Моксифлоксацин – антибиотик, относящийся к группе «респираторных» или «антипневмококковых» фторхинолонов [5, 6].

В качестве топического стероида нами был выбран мометазона фуроат (Назонекс). Назонекс является глюкокортикостероидом для местного применения. Проведенные исследования показали, что уровень кортизола в сыворотке крови на фоне лечения современными интраназальными кортикостероидами (ИНГКС), в частности мометазоном, существенно не меняется [17, 18]. Эти препараты не угнетают мукоцилиарную активность эпителия полости носа и не вызывают атрофических изменений в слизистой оболочке.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА И МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Нами было проведено открытое сравнительное рандомизированое изучение эффективности и безопасности комплексной терапии Моксифлоксацином и Назонексом у больных с обострением различных форм хронического бактериального синусита. Работа проводилась на базе консультативного отделения Московского научно-практического центра оториноларингологии.

В исследование были включены 60 больных в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст 38,1 года). Мужчин было 28, женщин – 32. Длительность заболевания составила от 2 до 15 лет (в среднем 4,3 года). У 7 больных был диагностирован одонтогенный гайморит, у 16 – полипозно-гнойный синусит, у 37 – гнойно-гиперпластический синусит.

Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования. Всем больным было проведено эндоскопическое исследование полости носа, компьютерная томография околоносовых пазух. Особое внимание уделялось анамнестическим данным о предшествующей антибактериальной и консервативной терапии. В нашем исследовании лишь 10% пациентов не проходили предшествующий курс консервативной терапии.

Обращает на себя внимание тот факт, что адекватную для хронического синусита (антианаэробную) антибактериальную терапию (амоксициллин клавуланат) получали лишь 33% процентов обследуемых, 13% получали допустимые антибактериальные препараты (цефазолин, цефтриаксон, амоксициллин), остальные пациенты либо не получали ни одного антибиотика (10%), либо использовали малоэффективные при данном заболевании препараты. Подавляющее большинство пациентов – 36 человек не получали никаких вспомогательных манипуляций, способствующих разрешению синусита, 8 человек использовали физиотерапию, эффективность которой не подтверждена с позиций доказательной медицины, и лишь 17 больным проводились врачебные лечебные манипуляции.

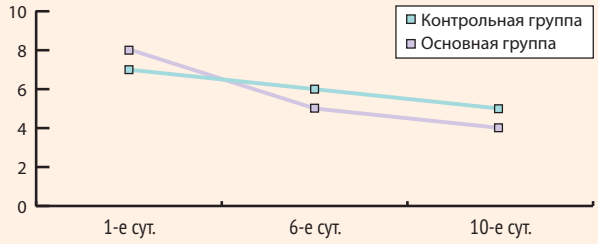
При первом эндоскопическом исследовании особое внимание уделялось выявлению аномалий строения внутриносовых структур, которые могли способствовать развитию и прогрессированию бактериального воспаления в околоносовых пазухах. Полученные данные сопоставлялись с данными компьютерной томографии, проводимой до включения пациента в исследование.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что наибольшее число случаев аномального строения внутриносовых структур приходилось на группу больных, страдающих гнойно-гиперпластической формой синусита. Доля комплексных аномалий (которые с большой долей вероятности способны приводить к развитию и прогрессированию патологического процесса в ОНП) среди данного контингента составила 64,9% (24 из 37 пациентов), тогда как среди пациентов с полипозно-гнойной формой синусита и одонтогенным синуситом доля комплексных аномалий составила 12,5% (2 из 16) и 14,3% (1 из 7) соответственно. В то же время доля полного отсутствия выраженных аномалий внутриносовых структур в данных группах была достаточно высокой – 25% (4 из 16) и 42,9% (3 из 7) соответственно. Сказанное выше позволяет сделать вывод о том, что не во всех случаях внутриносовые аномалии являлись причиной развития гнойно-гиперпластического процесса (скорее играло значение комплексного воздействия патогенных факторов), а в развитии одонтогенного и полипозно-гнойного поражения роль нарушений внутриносовой анатомии представляется малозначительной. Указанные данные полностью согласуются с современными представлениями о развитии и рецидивировании синусита.

В нашем исследовании больные были случайным образом разделены на 2 группы. В основной группе пациенты получали Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день в течение 7 дней, одновременно пациентам был назначен Назонекс в суточной дозе 400 мкг (200 мкг в каждую половину носа 1 раз в день). Продолжительность лечения Назонексом составила 8 (12) нед. Потом делался месячный перерыв, после чего курс лечения Назонексом возобновлялся. Пациенты контрольной группы получали только монотерапию Моксифлоксацином в дозировке 400 мг в течение 7 дней. Одновременно с назначенной терапией всем пациентам проводились пункции верхнечелюстной пазухи на 1, 3 и 6-е сут. лечения с обязательным микробиологическим исследованием отделяемого.

Оценка клинических симптомов хронического бактериального синусита проводилась врачом при первом визите, на 3, 6, 10 и 30-й день лечения, затем контрольные осмотры проводились через 0,5 года и 1 год от начала лечения. Во время приема врачом анализировались жалобы пациента, его общее состояние. Проводилось эндоскопическое исследование полости носа, при котором оценивалось количество и характер отделяемого, состояние слизистой оболочки полости носа (отек, гиперемия и т. д.). Указанные изменения оценивались исследователем в баллах по десятибалльной шкале. Контрольная компьютерная томография проводилась через 1 год после начала наблюдения.

Рисунок 1. Динамика изменения количества гнойного отделяемого в среднем и общем носовых ходах на фоне проводимой терапии у больных с одонтогенным синуситом (средние значения)



РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АДЕКВАТНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО СИНУСИТА

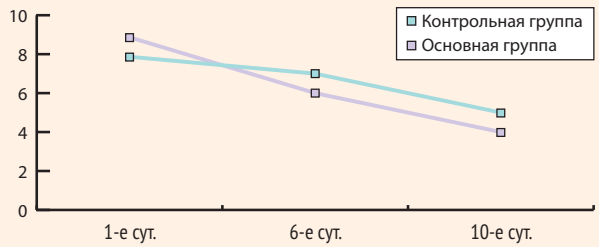
На фоне проводимого лечения результаты при различных формах хронического гнойного синусита значительно отличались. В группе больных с одонтогенным синуситом результаты лечения в обеих группах нельзя назвать удовлетворительными.

Как видно из *рисунков 1* и *2,* положительная динамика у больных с одонтогенным поражением была крайне медленной, и ее нельзя признать удовлетворительной в обеих группах. То же касается и данных, полученных при пункции околоносовых пазух у данных пациентов, – на 3-е и 6-е сут. при промывании сохранялось гнойное отделяемое в достаточном количестве, чтобы признать лечение неэффективным с клинической точки зрения. Это следует отнести и к бактериологической эффективности лечения – стерильность синуса не была достигнута ни в одном случае.

В этой связи все больные с одонтогенным синуситом были исключены из исследования, им было предложено хирургическое лечение.

У группы больных с полипозно-гнойным синуситом на фоне лечения отмечена четкая положительная динамика выраженности всех симптомов синусита, тяжесть всех без исключения симптомов уменьшилась уже после первой недели терапии (*рис. 3*). Уже к 7-му дню лечения все симптомы гнойного синусита полностью исчезли у 5 больных основной группы и у 3 больных контрольной, а к 10-м сут. – у всех больных основной группы и у 6 контрольной, у 1 пациента контрольной группы хотя и отмечено улучшение, но к 6-му дню наблюдения сохранялось слизисто-гнойное отделяемое при пункции в/ч пазухи, а к 10-му – слизисто-гнойное отделяемое в среднем носовом ходу. К 30-му дню у данного больного отмечено обострение гнойного синусита. В основной группе признаков обострения синусита к 30-му дню наблюдения отмечено не было ни у одного больного. Кроме того, к этому времени в основной группе отмечена явная положительная динамика со стороны полипозного поражения слизистой оболочки носа. Помимо высокой клинической эффективности лечения, в обеих группах отмечена и высокая бактериологическая эффективность, которая, однако, в основной группе была несколько выше.

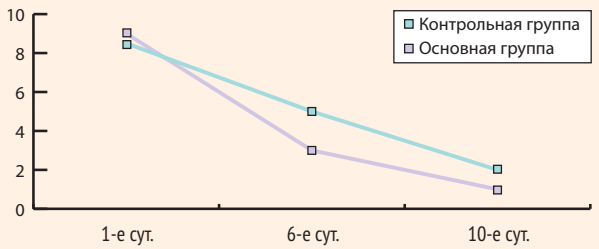
Рисунок 2. Динамика изменения состояния слизистой оболочки полости носа (отек, гиперемия) на фоне проводимой терапии у больных с одонтогенным синуситом (средние значения)



Следует отметить, что в группе пациентов с полипозно-гнойным синуситом в течение всего периода наблюдения оценка динамики изменений в состоянии слизистой оболочки полости носа, связанных с гнойным процессом, была затруднена из-за полипозных изменений.

В обеих группах пациентов с гнойно-гиперпластической формой хронического синусита у всех больных также уже после 1-й нед. лечения отмечалась выраженная положительная динамика (*рис. 4, 5*). К 10-м сут. присутствие слизисто-гнойного отделяемого в среднем носовом ходу отмечалось лишь у 1-го пациента основной и у 3 пациентов контрольной группы, у этих же пациентов на 6-е сут. при пункции пораженной в/ч пазухи отмечалось наличие в промывной жидкости слизисто-гнойных сгустков. К 30-м сут. наблюдения у 1 пациента основной и 1 пациента контрольной группы свободного слизисто-гнойного или гнойного отделяемого в полости носа выявить не удалось, воспалительные изменения со стороны слизистой оболочки полости носа также отсутствовали. У 2 пациентов контрольной группы через 1 мес. после начала наблюдения отмечен рецидив заболевания, в связи с чем больные были исключены из исследования. В основной группе у пациента 62 лет (ИБС, стеросклеротический кардиосклероз, сахарный диабет 2-го типа) через месяц лечения при контрольном осмотре выявлен кандидоз глотки, который впоследствии подтвержден бактериологически – больной исключен из исследования.

Рисунок 3. Динамика изменения количества гнойного отделяемого в среднем и общем носовых ходах на фоне проводимой терапии у больных с полипозно-гнойным синуситом (средние значения)



Анализируя полученные данные, можно отметить, что динамика исчезновения патологических симптомов обострения синусита в обеих группах была примерно одинаковой в течение первой недели лечения, хотя и более выражена в основной группе. Однако к 30-м сут. наблюдения все признаки воспалительного процесса в основной группе были уже купированы. Бактериологическая эффективность также была высокой в обеих группах, хотя и несколько выше в основной. Недостаточная эффективность проводимой терапии к 10-му дню лечения отмечена у 1 пациента (5,6%) основной группы и у 3 – контрольной (15,8%). Рецидив патологического процесса к 30-му дню наблюдения отмечен у 2 пациентов контрольной группы, в основной группе рецидивов не было.

Отдаленные результаты лечения прослежены у 51 пациента. Сроки наблюдения составили 1 год. Результаты лечения оценивались через 0,5 года и 1 год после включения пациентов в исследование. Обострением хронического синусита считалось развитие гнойного воспаления в любой из околоносовых пазух.

У 3 пациентов с полипозно-гнойным синуситом в контрольной группе и у 3 пациентов в основной при контрольных осмотрах отмечался рост полипов или увеличение полипозных изменений слизистой оболочки. Эти случаи при отсутствии жалоб у больного и гнойных выделений как обострение не расценивали. У 1 пациента в основной группе через 0,5 года наблюдений отмечено появление полоски гноя в среднем носовом ходу с обеих сторон, при пункции в/ч пазухи с обеих сторон получено слизисто-гнойное отделяемое, при бактериологическом исследовании выявен *Staphylococcus aureus*. В контрольной группе через 0,5 года наблюдений обострение гнойного синусита отмечено у 2 пациентов. Через 1 год обострение бактериального воспаления в околоносовых пазухах было выявлено еще у одного пациента в контрольной группе, у остальных обнаружено увеличение выраженности полипозного процесса. В основной группе обострений синусита отмечено не было. У 3 пациентов полипозные изменения слизистой прогрессировали, у остальных 5 оставались на прежнем уровне или несколько регрессировали.

Среди больных с гнойно-гиперпластической формой синусита в контрольной группе за первые 0,5 года наблюдений рецидив отмечен в 6 случаях, в основной группе – у 2 пациентов. За последующие 0,5 года обострение гнойного процесса зарегистрировано еще у 2 пациентов основной и у 4 пациентов контрольной группы. У всех больных наличие обострения подтверждено рентгенологически, пункциями пораженной пазухи и бактериологическими исследованиями. Видовой состав микрофлоры, вызвавшей обострение синусита, существенно не отличался от флоры, которая была получена при первичном обращении (*рис. 6*). Какой-либо явной зависимости между длительностью хронического синусита и возникновением обострения бактериального воспаления выявить не удалось. У всех 4 пациентов в основной группе, у которых наблюдался рецидив, имелись выраженные комплексные аномалии строения внутриносовых структур. Характерно, что в обеих группах обострения развивались у пациентов с наиболее значительным поражением околоносовых пазух по данным компьютерной томографии.

Таким образом, по результатам анализа результатов лечения в ближайшем и отдаленном периоде лечение оказалось эффективным у 42,8% (3) пациентов в контрольной группе и у 88,9% (8) пациентов в основной группе с полипозно-гнойным синуситом. В группе с гной-

Рисунок 6. Видовой состав микрофлоры, полученной из пораженной пазухи при обострении синусита

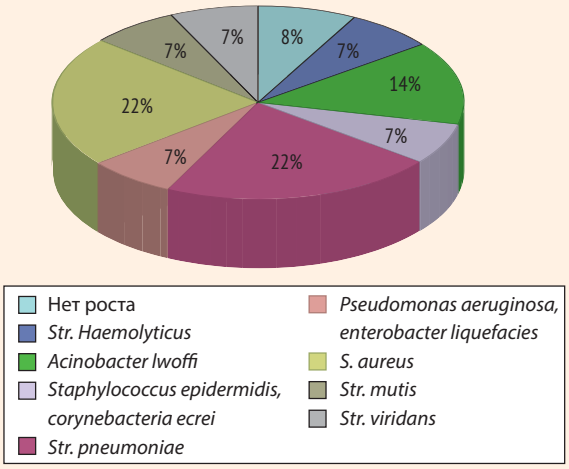


Рисунок 4. Динамика изменения количества гнойного отделяемого в среднем и общем носовых ходах на фоне проводимой терапии у больных с гнойно-гиперпластическим синуситом (средние значения)

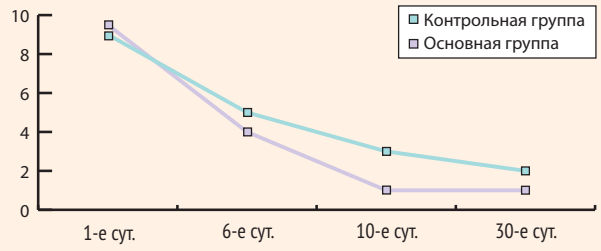
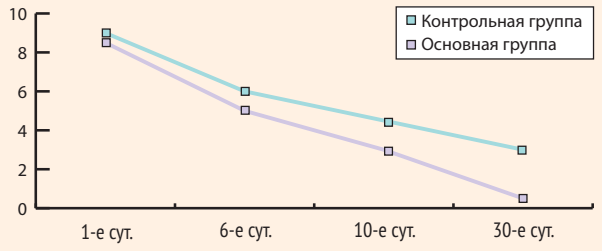


Рисунок 5. Динамика изменения состояния слизистой оболочки полости носа (отек, гиперемия) на фоне проводимой терапии у больных с гнойно-гиперпластическим синуситом (средние значения)



но-гиперпластическим синуситом лечение оказалось эффективным в контрольной – у 36,8% (7) пациентов, в основной группе у 72,2% (13) пациентов.

При контрольной (через 1 год) компьютерной томографии околоносовых пазух у пациентов без рецидивов бактериального воспаления отрицательной динамики рентгенологической картины не отмечено, за исключением 3 пациентов с полипозным процессом в основной группе и 3 пациентов в контрольной, у которых наблюдалось увеличение выраженности полипозного процесса и, как следствие, снижение пневматизации околоносовых пазух, более выраженное в контрольной группе. У 9 пациентов основной группы и 2 пациентов контрольной группы с гнойно-гиперпластическим процессом не было зафиксировано в течение года ни одного обострения, рентгенологически наблюдалась положительная динамика (в виде увеличения пневматизации околоносовых пазух, уменьшения утолщения слизистой оболочки). У остальных 5 пациентов контрольной и 4 основной групп какая-либо рентгенологическая динамика отсутствовала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя все вышеизложенное, можно отметить, что эффективность консервативной терапии гнойного синусита значительно зависит от его формы. Так, как показали наши исследования, обе схемы консервативной терапии, применяемые нами, оказались абсолютно неэффективны при одонтогенном поражении. При использовании Моксифлоксацина в сочетании с Назонексом при терапии полипозно-гнойного и гнойно-гиперпластического процессов отмечена более быстрая динамика исчезновения симптомов обострения бактериального синусита, чем при монотерапии Моксифлоксацином. Эффективность комплексной терапии в раннем периоде составила 100% при полипозно-гнойном синусите и 94,4% при гнойно-гиперпластическом процессе в отличие от монотерапии, которая продемонстрировала эффективность в 85,7 и 89,5% соответственно.

При купировании обострения с использованием монотерапии Моксифлоксацином уже через 0,5 года при полипозно-гнойном поражении эффективность лечения снизилась до 57,1%, а при гнойно-гиперпластическом синусите – до 57,9%, через год – до 42,8 и 36,8% соответственно. При купировании обострения бактериального воспаления в околоносовых пазухах предложенным нами сочетанием антибиотика и топического стероида эффективность лечения оставалась более высокой и составила через 0,5 года 88,9% при полипозно-гнойном синусите и 83,3% – гнойно-гиперпластическом процессе. Через год эффективность лечения при полипозном поражении осталась прежней, а при гиперплазии снизилась до 72,2%, хотя и оставалась достаточно высокой. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов основной группы с гнойно-гиперпластической формой синусита, у которых наблюдался рецидив, отмечались выраженные изменения анатомии внутриносовых структур, которые, возможно, и снизили эффективность терапии.

Нежелательные явления от проводимого лечения наблюдались в одном случае – у пациента 62 лет во время лечения на фоне декомпенсации течения сахарного диабета развилось кандидозное поражение глотки. Во всех остальных случаях предложенная нами схема купирования обострения хронического синусита пациентами переносилась хорошо.

Хочется отметить, что эффективность хирургического лечения синуситов, проведенного по различным методикам, по данным различных авторов, составляет от 80 до 90% [3, 19]. Эти данные не намного отличаются от эффективности применяемой нами методики – 72,2–88,9%.

Таким образом, комплексную терапию с использованием респираторных фторхинолонов вместе с топическими стероидами следует признать эффективным методом лечения полипозно-гнойной и гнойно-гиперпластической форм хронического синусита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А. С. Острый и хронический риносинусит. А. С. Лопатин, В. П. Гамов. М.: МИА, 2011: 46.
2. Оториноларингология: Нац. рук. Под ред. В. Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 936.
3. Лопатин А.С. Материалы ежегодной традиционной осенней конференции украинского медицинского научного общества оториноларингологов «Лор-онкология и хирургия головы и шеи» 18-20 сентября 2005.
4. Кречиков В., Эйдельштейн И. Активность левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении ципрофлоксацин-нечувствительных нозокомиальных штаммов, продуцентов b-лактамаз расширенного спектра (ESBL). *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.,* 2001, 3. Приложение 1: 23.
5. Buxbaum A, Jones M, Klossek JM, Arvis P and study group. Moxifloxacin versus trovafloxacin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a multinational, double-blind, randomised study. - 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid, 2000, Poster.
6. Quintiliani R, Owens RJr, Grant E. Clinical role of fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections. Infect Dis Clin Pract, 1999, 8(1): 28-41.
7. Bebear CM, Renaudin H, Boudjadja A, Bebear C. In vitro activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone against mycoplasmas. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42: 703-4.
8. Blondeau J, Fass R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41: 1818-24.
9. Losaetal E, Woodcock J, Andrews J, Boswell F, Brenwald N, Wise R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41: 101-6.
10. Duffy L, Kempf M, Crabb D, Wall W, Herrington J. In vitro activity of moxifloxacin and six other new antimicrobials against Mycoplasma pneumoniae. Proceedings of the 39th ICAAC†; 1999: 252, Sep 26-29; San Francisco.
11. Ullmann U, Schubert S, Krausse R. Comparative in-vitro activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis. *J Antimicrob Chemother,* 1999, 43(C): 33-6.
12. Gomez-Lus R, Adrian F, del Campo R, et. al. Comparative in vitro bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of Legionella spp. *Int J Antimicrob Agents,* 2001, 18: 49-54.
13. Cohen R. The antibiotic treatment of acute otitis media and sinusitis in children. Diagn Microbiol Infect Dis, 1997, 27: 49-53.
14. Gwaltney JM. Acute community-acquired sinusitis. Clin. Infect. Dis. 1996, 23: 12091223.
15. Hampel B. Clinical needs in the millennium - rhinosinusitis - the role of moxifloxacin. - 1st Intern. Moxifloxacin Symp., Berlin,1999, Ed. Mandell L. Springer-Verlag, 2000: 174-177.
16. Klossek JM, Arvis P and study group. Moxifloxacin versus trovafloxacin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a multinational, double-blind, randomised study. - 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid, 2000, Poster.
17. Stierna P. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. Diseases of the sinuses: diagnosis and management. Hamilton, Ontario: B.C. Decker. 2001: 35-46.
18. Brannan MD, Seiberling V, Cutler DL et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997, 97: 198.
19. Lund VJ, Kennedy DW. Ann Otol Rhinol Laringol, 1995, 167(h): 17-21.