

ТЕРАПИЯ РИНОСИНУСИТА: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

В статье представлены аспекты медикаментозной терапии риносинуситов с точки зрения патогенеза заболевания. Показано, в каких случаях требуется назначение системной антибактериальной терапии, обоснован выбор оптимального антибиотика с учетом современной ситуации с антибиотикорезистентностью и чувствительностью. Автор приводит данные одного из последних исследований, в котором доказано, что чувствительность пневмококка и гемофильной палочки к амоксициллину и амоксициллин/клавуланату составляет 100%, что определяет их назначение в качестве препаратов первой линии терапии острого бактериального риносинусита и обострения хронического риносинусита. В статье содержится информация о клинических исследованиях последних лет и новых тенденциях медикаментозного лечения хронического риносинусита с применением интраназальных глюкокортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов и моноклональных антител.

Ключевые слова: риносинусит, амоксициллин, Амосин®.

V.V. SHILENKOVA, MD, Prof.
Yaroslavl State Medical University
RHINOSINUSITIS THERAPY: PRESENT AND FUTURE

The article presents the aspects of medical therapy of rhinosinusitis from the point of view of the disease pathogenesis. It is shown in which cases the indication of a systemic antibacterial therapy, the choice of optimal antibiotic given the current situation with antibiotic resistance and sensitivity is required. The author cites one recent study, which proved that the sensitivity of pneumococcus and Haemophilus influenzae to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate is 100%, which defines their indication as first-line drugs for treatment of acute bacterial rhinosinusitis and acute exacerbation of chronic rhinosinusitis. The article provides information about clinical research in recent years and new trends of medical treatment of chronic rhinosinusitis with the use of corticosteroids, antileukotriene drugs and monoclonal antibodies.

Keywords: rhinosinusitis, amoxicillin, Amosin®.

На Всемирном конгрессе оториноларингологов в Париже, состоявшемся в июне 2017 г., Дэвид Кеннеди, один из известных американских ученых, начиная лекцию, посвященную перспективам развития ринологии, обратился к аудитории с, казалось бы, простым вопросом: «Можно ли вылечить риносинусит?» И действительно, возможно ли излечить эту болезнь? Попробуем разобраться.

Итак, что такое риносинусит? Согласно современным представлениям о данном заболевании, под риносинуситом понимают воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП), которое неизменно сопровождается вовлечением в патологический процесс полости носа. Известно, что риносинусит чаще всего протекает с поражением нескольких пазух одновременно: выделяют гайморит (воспаление в верхнечелюстных пазухах), фронтит (воспаление лобных пазух), этмоидит (воспаление клеток решетчатого лабиринта), сфеноидит (воспаление клиновидных пазух).

Существующие многочисленные классификации риносинусита, как правило, отличаются громоздкостью и часто ставят практикующего врача в тупик при попытке совместить клинику заболевания у конкретного больного с той или иной формой болезни. Поэтому в настоящее время выделяют три формы заболевания в зависимости от продолжительности клинических симптомов: *острый риносинусит (ОРС)* – при длительности болезни менее 12

нед. и полном прекращении симптоматики после выздоровления; *рецидивирующий риносинусит*, характеризующийся наличием от 1 до 4 эпизодов острого риносинусита в год с периодами полного здоровья между ними не менее 8 нед.; *хронический риносинусит (ХРС)* – при персистенции симптомов болезни более 12 нед.

Как ОРС, так и ХРС могут протекать по-разному. Хотя клинический профиль заболевания в целом остается относительно стабильным и включает четыре симптома: затруднение носового дыхания (или ощущение заложенности носа), непрозрачные (в т. ч. гнойные) выделения из носа, головную (или лицевую – в области проекции ОНП) боль и расстройство обоняния вплоть до полной его потери [1, 2]. ОРС может быть следствием вирусной агрессии, в большинстве случаев – риновирусов, а может изначально иметь бактериальную этиологию. В этом случае ведущими микроорганизмами, вызывающими воспалительный процесс в ОНП, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Вирусный риносинусит по своей сути является продолжением банальной простуды и, как правило, протекает в легкой форме, без осложнений и более чем в 80% случаев завершается выздоровлением без какого-либо специфического лечения [3, 4]. Для бактериального риносинусита характерны лихорадка до 38°C и выше, выраженный болевой синдром, причем больше с одной стороны, окрашенные выделения из носа и гнойный секрет в носовых

ходах, также преимущественно односторонние, изменения в лабораторных показателях крови (ускоренное СОЭ и повышенный уровень СР-белка), наличие так называемой «второй волны» заболевания – ухудшение симптоматики после исходно более легкой фазы болезни. Течение бактериального риносинусита не ограничивается, в отличие от вирусного, 10–14 днями, а продолжается более длительный срок. Поэтому задача оториноларинголога состоит в том, чтобы ускорить процесс выздоровления пациента и избежать возможных осложнений заболевания. Как максимально быстро решить эту проблему?

Прежде всего необходимо провести эрадикацию возбудителя. Исходя из современных представлений о микробиоте и нестерильности ОНП, эрадикацию необходимо осуществлять с учетом всех имеющихся в настоящее время данных об антибиотикотерапии и резистентности микроорганизмов. Согласно Евразийским клиническим рекомендациям 2016 г. [5], принято разделять антибиотики, рекомендуемые для лечения инфекций верхних дыхательных путей, не на две, а на три линии терапии. При этом как препарат первой линии позиционируется антибиотик, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей, максимально безопасный для пациента. Антибиотик второй линии должен быть активным в отношении основных возбудителей, применяться при высокой вероятности резистентности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях и в сложных клинических ситуациях. Последние возможны при риносинусите, поскольку это заболевание не исключает распространение воспаления на соседние с ОНП органы (например, небные миндалины, среднее ухо), а также развитие более грозных осложнений – орбитальных и внутричерепных. И, наконец, антибиотики третьей линии применяются в случаях анафилаксии на препараты пенициллинового ряда, прежде всего на бета-лактамы. Таким образом, использование макролидов для лечения респираторных инфекций крайне ограничено. В Евразийских клинических рекомендациях советуют также ограничить при ОРС назначение еще одного класса антибиотиков – фторхинолонов, что связано с растущей резистентностью к ним и низким профилем безопасности. Безусловно, этот момент касается преимущественно амбулаторной практики.

Течение бактериального риносинусита не ограничивается, в отличие от вирусного, 10–14 днями, а продолжается более длительный срок. Поэтому задача оториноларинголога состоит в том, чтобы ускорить процесс выздоровления пациента и избежать возможных осложнений заболевания

Таким образом, спектр назначаемых при бактериальном ОРС антибиотиков весьма ограничен. Одно из последних исследований антибиотикорезистентности, проведенное на Украине, показало, что чувствительность

S. pneumoniae и *H. influenzae* к амоксициллину, амоксициллин/клавуланату, цефтриаксону и левофлоксацину составляет 100%, к цефалоспоринолу – 95,5%, к макролидам (азитромицину, кларитромицину) – всего 88,1% [6]. Высокая чувствительность причинно-значимых бактерий к амоксициллину и защищенным пенициллинам определяет назначение их как препаратов первой линии в терапии бактериального ОРС.

В настоящее время доказано, что деконгестанты оказывают лишь симптоматический эффект и предназначены для улучшения носового дыхания, если такая потребность у пациента имеется

Амоксициллин российского происхождения – Амосин® (Amosin, «Синтез», Россия) – антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, аэробных грамотрицательных бактерий *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella spp.* При пероральном приеме Амосин® быстро и практически полностью (на 93%) всасывается из желудочно-кишечного тракта, что обеспечивает его высокую концентрацию в плазме. Прием пищи и кислая среда желудка не оказывают влияния на абсорбцию препарата. Амосин® имеет широкие показания, начиная от инфекций верхних и нижних дыхательных путей, среднего уха и заканчивая инфекциями мочеполовой системы, кожи и мягких тканей, желудочно-кишечного тракта (в т. ч. сепсисом). Формы выпуска препарата различны: капсулы, таблетки, порошки для приготовления суспензии, что определяет возможности использования препарата Амосин® у различных категорий пациентов и повышает их комплаентность.

Итак, бактериальный ОРС является показанием для назначения антибактериальной терапии, и спектр используемых антибиотиков, предназначенных для эрадикации возбудителя, определен. Проблема состоит в том, что до сих пор не существует четких критериев дифференцировки вирусного и бактериального воспаления. Наши финские коллеги провели когортное исследование с участием 50 пациентов с ОРС. Бактериальная природа риносинусита была подтверждена микробиологическим исследованием аспирата, полученного при пункции верхнечелюстных пазух. В качестве биомаркеров бактериального воспаления были исследованы уровень С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и лейкоцитов в сыворотке крови, а также оксида азота в назальном секрете. На 2–3 сут от начала заболевания статистически значимое повышение уровня СРБ и снижение уровня назального оксида азота отмечались только в 52% и 66% случаев соответственно [7]. Остальные маркеры оказались клинически незначимыми. В связи с этим при решении вопроса о назначении антибиотика пациенту с ОРС, вероятнее всего, не стоит ориентироваться только на лабораторные показатели. Следует учитывать клинику и тяжесть

течения заболевания, наличие осложнений, сопутствующей патологии, фоновых заболеваний.

Следующий вопрос, который требует обсуждения, касается муколитических препаратов. В достаточно серьезном зарубежном исследовании было показано, что добавление муколитика к стандартной антибактериальной терапии ОРС не влияет на ее успех [8]. Поэтому до сих пор целесообразность назначения муколитиков при ОРС остается спорной. А вот эффективность интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), напротив, доказана в многочисленных исследованиях. В 2016 г. в одном из авторитетных международных журналов вышла статья итальянского оториноларинголога Дезидерио Пассали и его коллег «Мометазона фуората назальный спрей: системный обзор», в которой авторы проанализировали 344 статьи, посвященные использованию ИнГКС в ринологии, из них 300 работ полностью удовлетворяли критериям достоверности и приемлемости. На примере мометазона фуората (Назонекс) продемонстрирован высокий уровень контроля симптомов риносинусита, что обуславливает эффективность топических стероидов с присвоением им уровня доказательности **1a** [9].

С 2007 г. Европейским консенсусом по риносинуситам и назальным полипам (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) ИнГКС рекомендованы как препараты выбора для адьювантной терапии в сочетании с системными антибиотиками при неосложненном бактериальном ОРС средней и тяжелой степени, а при легких формах заболевания, без признаков бактериальной инфекции, – в виде монотерапии. Интересно, что с недавнего времени ИнГКС включены и в российские стандарты оказания специализированной медицинской помощи при данном заболевании. Применение ИнГКС оправданно ввиду их мощного противовоспалительного действия, которое обеспечивается благодаря пассивной диффузии препарата в цитоплазму клеток слизистой оболочки полости носа, взаимосвязи с глюкокортикостероидными рецепторами, активации белков, обладающих противовоспалительным эффектом, торможению образования провоспалительных пептидов, а также снижению клеточной инфильтрации, проницаемости сосудов и секреции слизи в зоне воспаления [10].

И, наконец, еще одно лекарственное назначение при ОРС, которое требует обсуждения, – топические сосудосуживающие препараты. В настоящее время доказано, что деконгестанты оказывают лишь симптоматический эффект и предназначены для улучшения носового дыхания, если такая потребность у пациента имеется. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях наши зарубежные коллеги показали, что добавление топического деконгестанта к системной антибиотикотерапии не ускоряет регрессию клинических и томографических признаков риносинусита и не влияет на состояние слизистой оболочки ОНП и их естественных соустьев [11]. Применение сосудосуживающих препаратов должно быть крайне ограниченным и определяться четкими показаниями (заложенность носа) в связи с возможным развитием так называемого медикаментозного ринита, который является

следствием длительной ишемии, вызванной интенсивной стимуляцией α_2 -адренорецепторов, и расстройством нервной регуляции слизистой оболочки полости носа, приводящим к тахифилаксии [12–14].

Бактерии, определяющие этиологию обострения ХРС, не отличаются от таковых при ОРС. Поэтому перечень системных антибиотиков, предназначенных для купирования гнойного обострения ХРС, в т. ч. протекающего с полипами, такой же, как и при ОРС

Итак, схемы лечения ОРС разработаны. Что касается терапии ХРС, то здесь имеется больше вопросов, чем ответов. ХРС нельзя назвать распространенным заболеванием – им страдает не более 10% популяции. Крупномасштабное исследование, проведенное в Европе в 2011 г., показало, что ХРС без полипов болеет 10,9% населения, а полипоз носа встречается лишь у 4% [15]. До сих пор не существует единого мнения о причинах развития ХРС. Ученые пытались связать патогенез болезни с анатомическими дефектами внутриносовых структур и ОНП, цилиарной недостаточностью эпителия полости носа, изменением микробиоты пазух, аллергией, непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, наследственностью, состоянием иммунологического статуса организма, эндокринными заболеваниями, ларингофарингеальным рефлюксом и даже курением [1].

Современные исследования показали, что патогенез ХРС гораздо сложнее, чем ранее предполагалось. Росту полипов в полости носа и пазухах способствует воспалительная реакция, протекающая по типу Th2-воспаления и напрямую связанная с продукцией интерлейкинов IL-5, IL-4, IL-13, IL-32, тимостромального лимфопротейна, индукцией тканевой эозинофилии и локальной синтеза IgE. Напротив, воспалительная реакция второго типа, характеризующаяся экспрессией трансформирующего ростового фактора (Transforming growth factor beta, TGF- β), тканевой нейтрофилией, активацией дендритных клеток и фиброзом тканей, завершается формированием ХРС, протекающего с гнойным воспалением в ОНП без роста полипов.

Ранее считалось, что ХРС чаще всего требует хирургического лечения. Сейчас мнение ринологов изменилось на диаметрально противоположное. В одном из серьезных контролируемых зарубежных исследований было показано, что проведение медикаментозного лечения (в исследовании использовались ИнГКС) оказывает такой же эффект, как и оперативные вмешательства на ОНП [16]. В настоящее время предпочтение в большей степени отдается консервативной терапии ХРС. При этом спектр рекомендуемых препаратов включает системные антибиотики, ИнГКС, антилейкотриеновые препараты и моноклональные антитела.

Известно, что вирусная этиология ХРС до сих пор не подтверждена, а бактерии, определяющие этиологию обострения заболевания, не отличаются от таковых при

ОРС. Поэтому перечень системных антибиотиков, предназначенных для купирования гнойного обострения ХРС, в т. ч. протекающего с полипами, такой же, как и при ОРС [17, 18]. Тем не менее следует учитывать, что для ХРС характерно длительное, персистирующее течение, часто обусловленное образованием биопленок колоний микроорганизмов, что определяет резистентность к стандартным антибиотикам. В связи с этим поиск новых подходов к терапии ХРС остается актуальным на протяжении уже не одного десятилетия.

В 2016 г. в Cochrane Database of Systematic Reviews вышло сразу несколько обзоров крупнейших клинических исследований, посвященных целесообразности медикаментозной терапии ХРС. В одном из них приведен анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (293 пациента) и изучена эффективность длительных курсов (в течение 10–12 нед.) системной антибиотикотерапии. В 3 исследованиях использовались макролиды, в 1 – тетрациклин, еще в 1 – антибиотик из группы цефалоспоринов. Авторы анализа не обнаружили веских доказательств эффективности длительного применения системных антибиотиков. Более того, заметный эффект был отмечен лишь к концу 3-месячного курса приема антибиотиков, причем только макролидов. Спустя еще 3 мес. различий с плацебо не установлено. Кроме того, авторы подчеркнули, что назначение антибиотиков длительно потенциально может быть связано с неблагоприятными последствиями, включающими желудочно-

кишечные расстройства и аллергические реакции [19]. С учетом таких веских аргументов применение длительных курсов антибактериальной терапии при ХРС следует считать спорным и требующим дальнейших серьезных исследований.

Большой популярностью при терапии ХРС пользуются глюкокортикостероиды (ГКС). В EPOS 2012 г. опубликованы результаты 38 клинических исследований достаточно высокого уровня. Все они посвящены изучению эффективности ИнГКС при ХРС в общей сложности у 3532 пациентов, в т. ч. и у детей. Только в 2 исследованиях различий с плацебо не обнаружено [1]. Однако представленный в 2016 г. анализ 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (2738 пациентов) показал, что ИнГКС в большей степени эффективны при полипозном риносинусите, чем при ХРС без полипов. В 13 исследованиях подчеркивался высокий уровень носовых кровотечений у пациентов, принимающих ИнГКС длительно [20]. При этом убедительных доказательств того, что какой-либо топический стероид более эффективен, чем другой, не представлено. Неясно также, приводит ли применение более высоких доз ИнГКС к лучшему эффекту [21].

Исследований в отношении антилейкотриеновых средств при ХРС в настоящее время недостаточно, и результаты их весьма сомнительны. В одном из них авторы провели оценку эффективности двух препаратов из группы антилейкотриенов – Зилеутона и Зафирлукаста, получив значимую регрессию клинических симптомов у



АМОСИН®

(амоксициллин)

Обладает широким спектром антибактериального действия

Показания

- инфекции органов дыхания; – инфекции ЛОР-органов;
- инфекции мочеполовой системы; – гинекологические инфекции;
- инфекции органов ЖКТ; – инфекции кожи и мягких тканей

15 лет на отечественном рынке!

Амосин® выпускается в следующих формах и дозировках
 - таб. №250 №10(№20), таб. №500 №10(№20), капс. 250 №20
 однодозовые пакеты типа "саше" (для детей и взрослых) - 125, 250 и 500 мг.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО "ПОЛЛО"
 (г. Курган (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru)
 Производство: ОАО "Синтез" (г. Курган)

72% пациентов, в т. ч. с полипозом носа. Однако эндоскопически положительная динамика отмечена лишь в 50% случаев [22]. В 2008 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования, в котором показано, что добавление антилейкотриенового препарата в комплексную терапию пациентов с полипозным риносинуситом, получавших одновременно короткие курсы системного ГКС и длительное, в течение 8 нед. назначение ИнГКС, обеспечивает лучший эффект по сравнению с эффектом гормонотерапии. Тем не менее на конечный результат лечения это не повлияло [23].

Одним из перспективных направлений ринологии в недалеком будущем может стать применение моноклональных антител, в частности анти-IgE-антител (примером является Омализумаб), антиинтерлейкин-5-антител (анти-IL-5, Меполизумаб, Реслизумаб) и ингибиторов IL-4 и IL-13 (антиинтерлейкин-4 и -13 антитела, Дупилумаб). Между тем клинических исследований в отношении моноклональных антител на сегодняшний момент крайне недостаточно. Так, по использованию Омализумаба при

ХРС насчитывается не более трех исследований, и они крайне малочисленны по количеству пациентов. В одном из них зафиксированы уменьшение размеров полипов и положительная динамика со стороны ОНП на компьютерных томограммах [24]. По использованию анти-IL-5 опубликованы результаты 2 рандомизированных двойных плацебо-контролируемых исследований, в которых отмечалось уменьшение размеров назальных полипов, хотя через 6 мес. после лечения вновь наблюдалось нарастание симптоматики болезни [25, 26]. Самое крупное исследование выполнено в отношении Дупилумаба с участием 60 взрослых пациентов с ХРС с полипами и без полипов, в нем показано, что добавление Дупилумаба к ИнГКС обеспечивает лучший эффект по сравнению с эффектом плацебо [27].

Таким образом, медикаментозная терапия риносинуситов требует особого внимания и персонализированного подхода в каждом конкретном случае с учетом формы заболевания, клиники, тяжести течения и наличия сопутствующей патологии.



ЛИТЕРАТУРА

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(23): 1-298.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 54(8): 72-112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
- Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 135: 496-506. doi: 10.1016/j.otohns.2006.06.1254.
- Blin P, Blazejewski S, Lignot S, Lassalle R, Bernard MA, Jayles D et al. Effectiveness of antibiotics for acute sinusitis in real-life medical practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2010, 70(3): 418-428.
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016: 144.
- Feshchenko Y, Dzyublik A, Pertseva T, Bratus E, Dzyublik Y, Gladka G, Morrissey I, Torumkuney D. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–2013 in Ukraine. *J. Antimicrob Chemother*, 2016, 71(1): 63-69. doi:10.1093/jac/dkw068.
- Autio TJ, Koskenkorva T, Leino TK, Koivunen P, Alho OP. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2017, 127(2): 55-61. doi: 10.1002/lary.26344.
- Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Aydin S, Kilic G, Guler N, Oguz F, Sidal M. Effectiveness of erdoesteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr*, 2010, 99(4): 585-589. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01646.x.
- Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*, 2016, 11: 18. doi: 10.1186/s40248-016-0054-3.
- Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит: методическое пособие. М., 2002. 68 с.
- Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tönnesson 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, 515: 57-64.
- Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med*, 2005, 4: 21-29.
- Passali D, Salerni L, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5: 783-790. doi: 10.1517/14740338.5.6.783.
- Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118: 1017-1018. doi:10.1016/j.jaci.2006.06.018.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J et al. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*, 2011, 66: 1216-1223. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
- Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *The Laryngoscope*, 2004, 114 (5): 923-930. doi:10.1097/00005537-200405000-00027.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 155-212. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.029.
- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA, Anon J, Denneny J, Emanuel I, Levine H. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(3): 1-32.
- Head K, Chong LY, Piroomchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 4: CD011994. doi: 10.1002/14651858.CD011994.pub2. www.cochranelibrary.com.
- Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 4: CD011996. doi: 10.1002/14651858.CD011996.pub2. www.cochranelibrary.com.
- Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 4: CD011993. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2. www.cochranelibrary.com.
- Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *J ENT*, 2000, 79 (1):18-20.
- Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139(5): 682-687. doi: 10.1016/j.otohns.2008.07.010.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, Van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 110-116. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
- Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, Van Cauwenberge P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5): 1133-1141. doi:10.1016/j.jaci.2006.05.031.
- Gevaert P, Van Bruene N, Cattaeert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Ruyck N, Blomme K, Sousa AR, Marshall RP, Bachert C. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5): 989-995. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
- Bachert C, Mannert L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016, 315 (5): 469-479. doi: 10.1001/jama.2015.19330.