

## Współczesne postępowanie w ostrych zapaleniach nosa i zatok szczękowych we Francji wraz z przeglądem literatury – cz. II.

Current approaches to community-acquired acute maxillary rhinosinusitis or sinusitis in France and literature review – Part II.

JEAN-MICHEL KLOSSEK, CHRISTIAN CHIDIAC

Groupe d'Etude des Sinusites Infectieuses (GESI)  
Infectious Sinusitis Study Group (ISSG)

Przedruk z (Reprinted from): *Rhinology* 2001; suppl 17: 5-38

### Spis treści

1. Wprowadzenie
2. Metody
3. Definicje, kryteria diagnostyczne, epidemiologia, czynniki predysponujące
4. Badania diagnostyczne przeprowadzane w ostrym pozaszpitalnym zapaleniu nosa i zatok u dorosłych
5. Leczenie
6. Wnioski
7. Tabele i ryciny
8. Piśmiennictwo

### 5. Leczenie

#### 5.1. Czy antybiotykoterapia jest skuteczna w ostrym zapaleniu nosa i zatok?

Leczenie ostrego zapalenia nosa i zatok ma na celu zmniejszenie ciężkości i skrócenie czasu trwania objawów miejscowych i ogólnych oraz ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań miejscowych. Dane z kilku kontrolowanych badań, choć czasami rozbieżne, pozwalają odpowiedzieć na pytanie, czy antybiotyki są skuteczne w leczeniu objawowym. Odpowiedź na pytanie, czy antybiotyki zmniejszają chorobowość i śmiertelność związaną z ostrym zapaleniem nosa i zatok ustalono na pod-

stawie analizy danych historycznych, z okresu zanim leki te zostały wprowadzone do terapii (Sargnon, 1937; Eagleton, 1932).

##### 5.1.1. Przegląd literatury – wpływ antybiotyków na wyleczenie ostrego zapalenia nosa i zatok

Praca Lindbaeka i wsp. (1996a) wyróżnia się jako najwyższej jakości próba kontrolowana placebo (podwójnie ślepa próba z podwójnym placebo). Grupa dorosłych osób z objawami ostrego zapalenia nosa i zatok potwierdzonymi w badaniu tomografii komputerowej (TK) (całkowite zacielenie zatok, poziom płynu) została losowo podzielona na trzy podgrupy, otrzymujące leczenie odpowiednio: amoksycyliną, penicyliną V (V-cyliną) oraz placebo. Z 240 pacjentów z objawami klinicznymi zapalenia nosa i zatok do badania włączono jedynie 130 osób spełniających kryteria radiologiczne. Dane uzyskane w podgrupie 70 osób, u których w badaniu TK stwierdzono jedynie pogrubienie błony śluzowej, opublikowane zostały oddzielnie (Lindbaek i wsp., 1998). W podgrupie tej leczenie antybiotykami (penicyliną lub amoksycyliną) nie było bardziej skuteczne w porównaniu z placebo, w odniesieniu do czasu trwania objawów.

Wyniki otrzymane w grupie 130 pacjentów włączonych do badania wykazały, że antybiotykoterapia przynosi wyraźne korzyści w stosunku do objawów (ciężkości choroby i szybkości ich ustępowania), wyników badania

\* Przedrukowano za pozwoleniem *Rhinology* 2001; suppl 17: 5-38. Badanie sponsorowane przez Aventis Laboratory, France

\* Reprinted with kind permission from *Rhinology* 2001; suppl 17: 5-38. Sponsored by Aventis Laboratory, France

Tłumaczyła: dr med. Ewa Zamysłowska-Szmytko

TK oraz całkowitego czasu trwania choroby. Średni czas trwania choroby oceniany przez pacjenta i weryfikowany przez lekarza wynosił 9 dni w grupie leczonych amoksylicyną, 11 dni w grupie leczonych penicyliną V oraz 17 dni w grupie leczonych placebo.

- Badania Van Buchem i wsp. (1997) dały sprzeczne wyniki. W badaniu oceniano 272 pacjentów ze zmianami radiologicznymi spośród 488 osób kierowanych przez lekarza ogólnego z podejrzeniem zapalenia nosa i zatok. Ostatecznie oceniono 214 osób ze zmianami radiologicznymi, które podzielono losowo na dwie grupy - otrzymujących placebo lub amoksylicynę w dawce 750 mg trzy razy dziennie przez 7 dni w warunkach podwójnie ślepej próby. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do ustępowania dolegliwości pomiędzy grupami. Jednakże w badaniu tym nie oceniano czasu trwania choroby. Występowanie nawrotów choroby było podobnie częste w obu grupach (21% w grupie leczonych antybiotykami w stosunku do 17% w grupie placebo). Autorzy badania wysunęli wniosek, że początkowe leczenie ostrego zapalenia nosa i zatok powinno być jedynie objawowe, natomiast antybiotyki powinny się włączać, gdy objawy utrzymują się dłużej niż 14 dni.

- Randomizowane badanie z podwójną ślepą próbą przeprowadzone przez Stalmana i wsp. (1997a) oceniające skuteczność doksycykliny w stosunku do placebo nie kwalifikuje się do rekomendacji. W badaniu tym występowały błędy metodologiczne, takie jak brak potwierdzenia radiologicznego choroby, nieprawidłowy wybór antybiotyków oraz niepewne kryteria rozpoznania zapalenia zatok.

- W opublikowanym ostatnio randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym przez Hansena i wsp. (2000), oceniano skuteczność V-cyliny w grupie dorosłych pacjentów włączonych do badania na podstawie kryteriów klinicznych (ból) i badań laboratoryjnych (podwyższony poziom OB lub białka C-reaktywnego - CRP). Rozpoznanie bakteryjnego podłoża ostrego zapalenia nosa i zatok u tych osób jest wątpliwe z powodu braku wyników badań bakteriologicznych oraz sprecyzowania, czy ból występował jedno czy obustronnie. Nie kontrolowano również przyjmowania leków przeciwbólowych oraz nie obserwowano pacjentów po zakończeniu leczenia. Kryteriami skuteczności leczenia była ocena występowania bólu oraz punktacja ciężkości choroby. Dane uzyskane od 133 pacjentów wykazały, że ból ustąpił u znacznie większej liczby osób leczonych antybiotykami niż placebo, jednakże nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie wyleczonych pacjentów. Wyniki te ze względu na błędy metodologiczne nie mogą być jednak uznane za przekonujące.

- Stalman (1997b) w przeprowadzonej meta-analizie uwzględnił trzy badania oceny skuteczności antybio-

koterapii oparte na podwójnie ślepych próbach kontrolowanych placebo, przeprowadzone u chorych na ostre zapalenie nosa i zatok szczękowych. W pierwszym badaniu, obejmującym 140 pacjentów, porównywano leczenie piwampicyliną podawaną dwa razy dziennie po 700 mg z placebo (Norrelund, 1978). W drugim badaniu, obejmującym 76 pacjentów, porównywano działanie doxycykliny podawanej w dawce 200 mg/kg jeden raz dziennie z placebo (Rantanen, 1973). W trzecim badaniu, obejmującym 50 pacjentów, porównywano cyklacylinę podawaną trzy razy w łącznej dawce dobowej 500 mg również w stosunku do placebo (Gananca, 1973). Jedynie w badaniu Rantanen rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone radiologicznie, w badaniu Gananca stosowano bakteriologiczne potwierdzenie rozpoznania. Jedynie w ostatnim z badań wykazano, że leczenie antybiotykami jest skuteczniejsze niż placebo. Jednakże badania te są dość stare i przeprowadzono je na małych próbach, tak więc nie dostarczają pewnych przesłanek za lub przeciw stosowaniu antybiotyków w ostrym zapaleniu nosa i zatok szczękowych.

#### Podsumowanie

Z sześciu opublikowanych badań, w których porównywano skuteczność leczenia antybiotykami w stosunku do placebo, jedynie dwa - opublikowane ostatnio - spełniają kryteria przekonujących dowodów, jednakże dostarczają sprzecznych wyników. Szczególnie pierwsze badanie (Lindbaek i wsp. 1996a) wykazuje dużą dyscyplinę metodologiczną, zwłaszcza w odniesieniu do skali samooceny, wskazującej na rzeczywiste korzyści antybiotykoterapii w dwóch sytuacjach, w których diagnostyka zapalenia nosa i zatok była bardzo dokładna. Jednakże w obu badaniach skuteczność stosowania antybiotyków oceniana była w odniesieniu do ustępowania objawów, jednakże bez oceny (ze względu na ograniczoną liczbę badanych osób) czy antybiotykoterapia zapobiega miejscowym bądź okolicznym powikłaniom. Tak więc ocena skuteczności antybiotyków w zapobieganiu powikłaniom musi być przeprowadzona na podstawie porównań naturalnej historii przebiegu ostrego zapalenia nosa i zatok szczękowych przed i po wprowadzeniu antybiotyków do lecznictwa (Sargnon, 1937; Eagleton, 1932).

#### 5.1.2. Przegląd wytycznych światowych

##### 5.1.2.1. Efektywność a koszty

Czynniki ekonomiczne były brane pod uwagę w większości badań dotyczących ostrego zapalenia nosa i zatok, zwłaszcza że jest to choroba występująca często, a jej przebieg jest łagodny niezależnie od zastosowania lub nie antybiotykoterapii (de Bock i wsp., 1997; van Buchem i wsp., 1997; Brook, 1996).

### 5.1.2.2. Epidemiologia i nabyta odporność

Mimo że przyczyny zapaleń nosa i zatok są podobne na całym świecie, wrażliwość patogenów jest różna w różnych krajach. Wytyczne, nawet okresowo aktualizowane, nie mogą być przenoszone z jednego kraju do drugiego.

- Badanie Gwaltney i wsp. (1995)

Jako leczenie pierwszego rzutu rekomendowane jest leczenie sulfonamidami/trimetoprimem, dające 95% wskaźnik wyleczeń. Ze względu na rozwój oporności na te leki przez penicyliooporne szczepy *S. pneumoniae* zalecenie to nie może być stosowane we Francji.

Jako leczenie drugiego rzutu rekomendowany jest Loracarbef (nie zarejestrowany we Francji) z 93% odsetkiem wyleczeń, jednakże jest on podobnie nieskuteczny w stosunku do penicylioopornych szczepów *S. pneumoniae*, podobnie jak przeciw szczepom *H. influenzae*, zwłaszcza produkującym  $\beta$ -laktamazę.

- Wytyczne Międzynarodowej Rady Doradczej w zakresie Zapalenie Nosa i Zatok (*International Rhinosinusitis Advisory Board*) (Lund i wsp., 1997)

Główną zaletą tych wytycznych jest przejrzysty opis i klasyfikacja różnych obrazów klinicznych zapalenia nosa i zatok, co pozwala na uniknięcie niepotrzebnego lub szkodliwego leczenia. Z antybiotyków zalecane są w kolejności: amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefpodoksym, cefuroksym aksetyl, ciprofloksacyna i lewofloksacyna. Tylko trzy pierwsze leki są możliwe do zaakceptowania.

- Badania Beninger i wsp. (1997)

Autorzy przytaczają preparaty przeciwbakteryjne zalecane przez FDA (*Food and Drug Administration*) oraz Komisję Amerykańskiej Akademii Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi. Należą do nich: amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, azytromycyna, cefpodoksym, cefprozyl, cefuroksym, klarytromycyna, lewofloksacyna, loracarbef i sulfametaksazol-trimetoprim (ko-trymoksazol). Część tych antybiotyków nie nadaje się do stosowania we Francji.

- Badanie Gwaltney (1996)

Główna wartość tej pracy poglądowej polega na klasyfikacji objawów klinicznych pod kątem doboru odpowiedniego antybiotyku, odpowiedniego dawkowania oraz efektywnej jego penetracji do zatoki, hamującej aktywność patogenu odpowiedzialnego za rozwój choroby (tabela 7). Wyniki badania dostarczają najsilniejszych dowodów wskazujących, że odpowiednio dobrana terapia antybiotykiem jest wyraźnie bardziej skuteczna niż placebo.

- Badanie Brook i wsp. (2000)

To badanie dostarcza wskazówek leczenia zarówno osób dorosłych jak i dzieci. Proponowane są trzy poziomy terapii, biorące pod uwagę pojawiającą się oporność

Tabela 7. Ostre zapalenie nosa i zatok szczękowych: wpływ wyboru i dawkowania antybiotyków

	Liczba osób	Wyleczeni
Antybiotyki w odpowiednio dobranej dawce	300	92,7%
Antybiotyki w nieodpowiedniej dawce		64,6%
Stężenia antybiotyków		
>MIC	21	90%
<MIC	23	45%

według Gwaltney (1996)

patogenów na leczenie. Wytyczne te nie nadają się do zastosowania we Francji.

## 5.2. Czy cechy osobnicze wpływają na leczenie?

### 5.2.1. Wprowadzenie

W większości przypadków prowadzone jest leczenie empiryczne, biorące pod uwagę ciężkość początkowych objawów, rodzaj zajętej zatoki a także czynniki epidemiologiczne i indywidualne pacjenta, które mogą wpływać na rozpoznanie pozaszpitalnego ostrego zapalenia nosa i zatok szczękowych. Czynniki osobnicze, to znaczy wszystkie czynniki wewnątrzpochodne, które wyróżniają poszczególne osoby w populacji ogólnej, zmieniają podatność na infekcje dróg oddechowych oraz rokowanie w tych chorobach (Leophonte, 1992). W następnych rozdziałach opisano różne parametry mogące wpływać na wybór terapii, jak między innymi: wiek, stan odżywienia, przebyte choroby.

### 5.2.2. Wiek

Optymalne dawkowanie antybiotyków powinno jednocześnie zapewnić maksymalne działanie przeciwbakteryjne, minimalną toksyczność i najlepszy stosunek kosztów do efektywności. W infekcjach układu oddechowego u osób starszych najczęściej przepisywanymi antybiotykami były cefalosporyny i penicyliny (21% przypadków). Antybiotyki stosowane doustnie są równie dobrze przyswajane przez starszych jak i młodszych pacjentów (McCue, 1999).

Według Leistevuo i wsp. (1997) przy wyborze antybiotyku powinien być brany pod uwagę fizjologiczny spadek wydolności nerek, który występuje u osób starszych, nawet przy prawidłowym poziomie kreatyniny we krwi. W przypadku udokumentowanej niewydolności nerek niektóre chemioterapeutyki są przeciwwskazane lub ich dawki powinny być odpowiednio dostosowane (Stalam, 2000).

### 5.2.3. Stan odżywienia, cukrzyca, alkoholizm

Czynniki te nie wpływają w sposób swoisty na florę bakteryjną nosa, jednakże cukrzyca i alkoholizm wiążą się z częstszym występowaniem pałeczek Gram-ujemnych

(Mackowiak i wsp., 1979). Stan odżywienia odgrywa ważną rolę w określeniu ryzyka wystąpienia infekcji, a przede wszystkim ciężkości choroby, szczególnie u osób starszych i u dzieci. Wraz ze zmienionym stanem odżywienia wzrasta przyleganie niektórych bakterii Gram-ujemnych (*P. aeruginosa*) do śluzówki tchawicy i oskrzeli (Leophonte, 1992).

#### 5.2.4. Poprzedzające infekcje wirusowe a patologia zatok

Na podstawie badania obejmującego 2304 dzieci w wieku szkolnym wykazano, że alergia i infekcje wirusowe odgrywają główną rolę w rozwoju infekcji górnych dróg oddechowych (Porro i wsp., 1992).

Jamy zatok, podobnie jak ucho środkowe, przestrzenie powietrzne wyrostka sutkowatego oraz podgłośniowe drogi oddechowe, są zwykle pozbawione fory bakteryjnej. W rzeczywistości są one stale zanieczyszczane i swoją względną sterylność zawdzięczają aktywacji różnych immunologicznych mechanizmów obronnych, szczególnie miejscowej odpowiedzi immunologicznej.

Florę saprofityczną nosa mogą zmieniać infekcje sąsiadujących struktur oraz nieprawidłowy przepływ powietrza przez nos spowodowany przewlekłymi zapaleniami w zakresie głowy i szyi (alergiczne i niealergiczne zapalenie nosa, przewlekłe zapalenie nosa i zatok z polipami lub bez). Obrzęk i nadmiar wydzieliny stanowią rzeczywistą przeszkodę na drodze przepływu powietrza. Uważa się, że w wyniku zastoju wydzieliny występuje wzrost liczby bakterii i nadkażenie, choć brak jest danych epidemiologicznych potwierdzających tą hipotezę.

Polipowatość jest jedną z najważniejszych chorób przewlekłych powodujących niedrożność nosa. Badanie prospektywne przeprowadzone na grupie 115 pacjentów z polipami nosa wykazało u 65% osób kolonizację bakteryjną w zatokach szczękowych, głównie przez szczepki *H. influenzae* i *S. pneumoniae* (Majumdar, 1982). W wielu badaniach stwierdzono dominację bakterii beztlenowych w przypadku przewlekłego zapalenia nosa i zatok (Erkan i wsp., 1994; Klossek i wsp., 1998). Kolonizacja dróg oddechowych jest wynikiem oddziaływania upośledzenia swoistej i nieswoistej odpowiedzi odpornościowej ułatwiającej przedłużony kontakt mikroorganizmów z nabłonkiem oraz złożonych interakcji między komórkami nabłonka i mikroorganizmami (Niederman, 1994; Niederman 1990).

#### 5.2.5. Uzębienie

Zaniedbanie uzębienia, a szczególnie infekcje okołozębowe, zmieniają lokalną komensalną florę bakteryjną i stwarzają warunki do namnażania bakterii beztlenowych, istotnych w zębopochodnych zapaleniach nosa i zatok (Sundqvist, 1992).

#### 5.2.6. Atopia

Według niektórych badań epidemiologicznych alergia predysponuje do infekcji narządów nę objętych. Infekcje górnych dróg oddechowych są częstsze i mają cięższy i dłuższy przebieg u osób z alergią niż u osób bez alergii (Porro i wsp., 1992;). Przewlekłe zapalenie alergiczne może osłabiać działanie miejscowego układu immunologicznego. Zapalenie śluzówki dróg oddechowych prowadzi do nadmiernej sekrecji oraz osłabienia ruchów rzęsek, co zmniejsza drenaż i powoduje zatkanie ujść zatok (Porro i wsp., 1992; Minor i wsp., 1974). Co więcej, na komórkach nabłonka u osób alergicznych prezentowane są międzykomórkowe molekuly adhezyjne (ICAM-1). ICAM-1 jest naturalnym receptorem dla większości ludzkich rynowirusów (Grece i wsp., 1989). Przypuszcza się również, że większa wrażliwość na infekcje u osób z alergią wiąże się z indukowanym histaminą zahamowaniem czynności niektórych leukocytów (zmniejszona cytotoksyczność, chemotaksja neutrofilów oraz aktywność enzymów lizosomalnych) (Bury i wsp., 1992).

Jednakże nie znaleziono różnic między pacjentami z alergią i bez niej, ocenianymi pod kątem liczby wcześniej przebytych ostrych zapaleń nosa i zatok oraz interwencji chirurgicznych w przebiegu tych zapaleń. Również badania bakteriologiczne nie ujawniają różnic między tymi grupami osób (Savolainen, 1989). U alergików leczenie preparatami przeciwhistaminowymi w połączeniu ze standardową terapią skraca czas trwania niektórych mniejszych objawów zapalenia nosa i zatok (kichanie i świąd) (Braun i wsp., 1997a).

#### 5.2.7. Palenie papierosów oraz zanieczyszczenie środowiska

Według wiedzy autorów opracowania aktualnie nie ma wiarygodnych badań ani opracowań dotyczących zależności ostrych infekcji nosa i zatok od takich czynników jak bierne i czynne palenie papierosów czy czynników zewnętrznych, takich jak zanieczyszczenie powietrza. Jednakże u osób niepalących objawy uwidaczniają się w sposób bardziej ostry, gdy są one narażone na zanieczyszczenia środowiska (Benninger, 1999; Mannico i wsp., 1997).

#### 5.2.8. Interakcje leków

Bez szczegółowego wnikania w rozległą dziedzinę interakcji leków, prawdopodobnie niedocenianych przez lekarzy, istnieje kilka doniesień świadczących, że aspiryna zwiększa wrażliwość bakterii na aminoglikozydy (Aumercier, 1990), lecz obniża ich wrażliwość na cefalosporyny (Foulds i wsp., 1989). Podobnie działanie przeciwbakteryjne innych antybiotyków, jak chloramfenikol, tetracykliny i chinolony, może być modyfikowane przez salicylany (Rosner, 1985).

### 5.2.9. Podsumowanie

Wydaje się, że powtarzające się dane literaturowe pozwalają na uzyskanie ogólnej akceptacji następujących punktów:

- Na saprofityczną florę bakteryjną nosa i zatok mają wpływ takie czynniki, jak: zaawansowany wiek, cukrzyca oraz stan odżywienia, jednakże nie wpływają one na wystąpienie epizodów ostrego zapalenia nosa i zatok.
- Takie czynniki, jak infekcje wirusowe, palenie papierosów i zanieczyszczenie powietrza, nie są obecnie uznawane za czynniki promujące występowanie ostrego zapalenia nosa i zatok.

Można zatem uważać, że decyzja o przepisaniu antybiotyków zależy od ciężkości początkowych objawów choroby, danych epidemiologiczno-bakteriologicznych i w niektórych przypadkach – od indywidualnych czynników patofizjologicznych, które mogą zmieniać florę mikrobiologiczną (Kaliner, 1998a).

## 5.3. Antybiotykoterapia ostrego zapalenia nosa i zatok: ocena krytyczna

### 5.3.1. Wprowadzenie

Ostre zapalenie nosa i zatok oznacza infekcję jednej lub więcej jam zatok. W praktyce klinicznej termin „ostre zapalenie nosa i zatok” stosowany jest w odniesieniu do ostrego zapalenia nosa i zatok szczękowych, ostrego bakteryjnego zapalenia nosa i zatok, jak również pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia nosa i zatok (FDA, 1998). Mimo że niewiele badań dotyczyło porównania antybiotyków z placebo, to antybiotykoterapia jest usankcjonowaną metodą leczenia w codziennej praktyce lekarskiej (de Bock i wsp., 1997). W warunkach ambulatoryjnych wybór antybiotyku w przypadku ostrego zapalenia nosa i zatok oparty jest na ocenie prawdopodobieństwa występowania danego patogenu dla określonego obrazu klinicznego choroby. Taka sytuacja wynika z technicznych i praktycznych trudności z uzyskaniem wiarygodnej próbki bakteriologicznej, jak również podyktowana jest wygodą pacjenta oraz problemami z zapewnieniem optymalnych warunków dla przeprowadzania analiz (Inacudo, 1998; Parietti, 1998; Lund, 1997; Simonet i wsp., 1990).

Jednakże tak jak w przypadku infekcji dróg moczowych czy zapalenia ucha środkowego, empiryczne zastosowanie antybiotyków oparte jest na wiedzy uzyskanej na podstawie niewielu wysokiej jakości przeprowadzonych badań. Tego typu rygorystyczne badania służą do aktualizacji danych dotyczących częstości występowania i lekooporności patogenów odpowiedzialnych za wystąpienie ostrego zapalenia nosa i zatok (Gwaltney, 1996; Simonet i wsp., 1990; Evans i wsp., 1975).

Przy wyborze stosowanego antybiotyku należy brać pod uwagę rodzaje patogenów i ich wrażliwość na lek. Występowanie różnych bakterii różni się w zależności od zajętej zatoki. W większości badań nie uwzględniano jednak rodzaju zajętych zatok, co prowadziło do nadużywania antybiotyków o szerokim spektrum działania, dążąc do zapewnienia skuteczności w odniesieniu do wszystkich patogenów. Z innych czynników wpływających na wybór antybiotyku istotny jest obraz kliniczny, ciężkość objawów oraz zjadliwość bakterii (Pessey i wsp., 2001; Kaliner 1988a; Lund i wsp., 1997; Brook, 1996). Celem autorów opracowania jest krytyczna ocena literatury dotyczącej antybiotykoterapii ostrego zapalenia nosa i zatok, dobieranej głównie na podstawie kryteriów klinicznych, takich jak te opublikowane w 1998 roku przez FDA, czy w bardziej aktualnym opracowaniu klinicznej grupy doradczej (Brook i wsp., 2000) w postaci tabeli krytycznej oceny.

### 5.3.2. Metodyka

#### 5.3.2.1. Strategia badawcza

W bazie danych MEDLINE (PubMed) wyszukiwano artykuły stosując hasła „sinusitis AND (treatment OR drug therapy)” (*tłum.* zapalenie nosa i zatok i (leczenie lub terapia lekami)) oraz „maxillary sinusitis AND (treatment OR drug therapy)” (*tłum.* zapalenie zatok szczękowych i (leczenie lub terapia lekami)). Poszukiwania ograniczono do prób klinicznych u dorosłych, publikowanych w języku angielskim oraz do wytycznych praktycznych.

Z powodu niewielkiej liczby artykułów w wyznaczonym początkowo przedziale czasu (1995–2000), badaniami objęto dodatkowo wcześniejsze pięć lat, tj. oceniano artykuły publikowane w latach 1990–2000.

#### 5.3.2.2. Przegląd artykułów: kryteria wyboru danych

Dla zapewnienia systemu jakości oceny wiarygodności artykułu oparto się o tabelę krytycznego oszacowania. Tabela ta zawiera listę pytań, na które należy udzielić odpowiedzi „tak”, „nie” lub „NS – nie sprecyzowano”.

Punkty listy dotyczyły rodzaju badania (porównawcze, randomizowane, prospektywne), znaczenia ocenianych parametrów klinicznych, adekwatności wyboru leczonej populacji, teoretycznej wielkości próbki (liczby osób jaka powinna być brana pod uwagę), istotności statystycznej, istotności klinicznej, przeprowadzania analizy leczenia/wyleczenia, możliwości przeniesienia leczenia zastosowanego w danym badaniu do praktyki klinicznej.

Aby przegląd literatury mógł być wiarygodny, artykuły musiały dostarczać dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w grupie osób bez towarzyszących innych chorób. Do oceny włączono jedynie badania

porównawcze, randomizowane i prospektywne. Wyłączono badania, w których zastosowano antybiotyki niedostępne lub niedopuszczone do obrotu we Francji, jak również doniesienia publikowane jedynie w formie krótkich komunikatów lub wywiadów oraz dane nieopublikowane.

Ponadto, z przeglądu wyłączono prace przeprowadzone na heterogennych populacjach, np. wystąpienie cech ostrego zapalenia nosa i zatok u chorych z przewlekłymi zapaleniami tych struktur, współistnienie zapalenia nosa i zatok z zapaleniem oskrzeli etc.

### 5.3.3. Wyniki

#### 5.3.3.1. Badania kliniczne

Do oceny włączono jedynie prace porównawcze, w których stosowano leki dopuszczone do obrotu we Francji bądź które prawdopodobnie będą dopuszczone w najbliższej przyszłości. Łącznie oceniono 26 opracowań. Dotyczyły one głównie porównawczych, prospektywnych i randomizowanych badań wielośrodkowych. Wybrane artykuły zostały bardzo uważnie i kilkakrotnie przeczytane i usystematyzowane według wymienionych poprzednio punktów. Wyniki przedstawiono w tabelach od 8 do 13. Dane niejasne lub brak danych zaznaczono jako NS (nie sprecyzowane).

##### 5.3.3.1.1. Krytyczna ocena metod diagnostycznych

W tabeli 8 przedstawiono charakterystykę wszystkich badań ocenianych w zależności od kryteriów diagnostycznych.

#### • Kryteria kliniczne

W trzech badaniach autorzy wskazują, że pacjenci mieli objawy ostrego zapalenia nosa i zatok (Kaplan i wsp., 1999; Casiano, 1991; Noris, 1988). Opisane w protokole badawczym kryteria kliniczne zostały ściśle określone (w tabeli krytycznego szacowania wskazuje na to znak +) jedynie w przypadku czterech badań (Gehanno i wsp., 1996; von Sydow i wsp., 1995; Karma i wsp., 1991). Jednakże w większości badań diagnoza kliniczna oparta była na połączeniu dwóch lub więcej objawów zwykle opisywanych w literaturze (wskazanych przez znak + w tabeli) (Brook i wsp., 2000; FDA, 1998).

#### • Kryteria radiologiczne

W 22 z 26 prac opisano standardowe badanie rtg. W trzech z pozostałych doniesień nie przeprowadzono badania radiologicznego (Stalman i wsp., 1997a; Gehanno, 1996; Casiano, 1991), zaś w czwartym nie podano informacji na ten temat (Gehanno i wsp., 1990). Badania TK przeprowadzono w dwóch przypadkach (Adelglass i wsp., 1999; Par, 1998).

• W 11 prezentowanych pracach pobrano próbki w celu wykonania badań bakteriologicznych (Pessey i wsp., 2001; Kaplan i wsp., 1999; Gehanno i wsp., 1996b; von Sydow i wsp., 1995; Dubois i wsp., 1993; Camacho i wsp., 1992; Casiano, 1991; Karma i wsp., 1991; Gehanno i wsp., 1990; Marchi, 1990). Punkcja zatok została przeprowadzona w 6 z wymienionych badań, zaś wymazy z przewodu nosowego środkowego pobierano w 5 przypadkach.

Tabela 8. Krytyczna ocena metod diagnostycznych

	Bóle głowy, bóle: twarzą, zatok, okołoczołowa tkliwość uciskowa	Wyciek ropny z nosa, przedni lub tylni	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Kaszel	Gorączka	Rtg standardowe lub skany TK	Wymazy z przewodów nosowych (W) lub punkcja (P)
Von Sydow C, 1984 (Von Sydow i wsp., 1984)	±	+			+	rtg	0
Nord CE, 1988 (Nord 1988)	±	±				rtg	0
Gehanno P, 1990 (Gehanno i wsp., 1990)	Diagnoza kliniczna	NS	W				
Marchi E, 1990 (Marchi 1990)	±	±	±			rtg	P
Karma P, 1991 (Karma i wsp., 1991)	+	+				rtg	P
Casiano RR, 1991 (Casiano 1991)	Diagnoza kliniczna	0	P				
Camacho AE, 1992 (Camacho i wsp. 1992)	+	±			±	rtg	P
Calhoun KH, 1993 (Calhoun 1993)	±	±	±			rtg	0
Dubois J, 1993 (Dubois i wsp., 1993)	±	±				rtg	P
Von Sydow C, 1995 (Von Sydow i wsp., 1995)	+	+	+			rtg	P
Gehanno P, 1996 (Gehanno i wsp., 1996)	+	+				rtg	W
Gehanno P, 1996 (Gehanno 1996)	+	+				0	W
Haye R, 1996 (Haye i wsp., 1996)	±	±				rtg	0
Pessey JJ, 1996 (Pessey i wsp., 1996)	±	±	±		±	rtg	0
Stalman W, 1997 (Stalman i wsp., 1997a)	±	±	±	±		0	0
Adelglass J, 1998 (Adelglass i wsp., 1988)	±	±			±	rtg	0
Par C, 1988 (Par 1998)		+				TK	0
Lasko B, 1998 (Lasko i wsp., 1998)	±	±	±		±	rtg	0
Stefansson P, 1988 (Stefansson i wsp., 1998)	+	+	+			rtg	0
Adelglass J, 1999 (Adelglass i wsp., 1999)	±	±			±	rtg, TK	0
Kaplan I, 1999 (Kaplan i wsp., 1999)	Kliniczne rozpoznanie zapalenia zatok					rtg	P
Burke T, 1999 (Burke i wsp. 1999)	±	±	±	±		rtg	P w razie niepowodzenia
Henry DC, 1999 (Henry i wsp., 1999a)	±	±	±			rtg	0
Henry DC, 1999 (Henry i wsp., 1999b)	±	±	±	±	±	rtg	0

Podsumowując, chociaż wydaje się, że leczeni pacjenci rzeczywiście chorowali na ostre zapalenie nosa i zatok, porównywalność między badaniami jest obarczona błędem z powodu braku precyzyjnie zdefiniowanych i/lub wystandaryzowanych kryteriów diagnostycznych.

Dlatego też próba porównania wyników otrzymanych w różnych badaniach wydaje się ryzykowna.

### 5.3.3.1.2 Krytyczna ocena założeń badawczych

Wszystkie z 26 ocenianych badań były próbami randomizowanymi, jednakże metoda wyboru ośrodka leczenia (tj. wg centrów, przez organizacje usługowe, komputerowo, blokowo itd.) była określona jedynie w 9 badaniach (Pessey i wsp., 2001; Burke i wsp., 1999; Clifford i wsp., 1999; Lasko i wsp., 1998; Stalman i wsp., 1997a; Haye i wsp., 1996; Calhoun i wsp., 1992; Nord, 1988). Jedynie w 13 z 26 badań jasno przedstawiono sposób oszacowania wymaganej wielkości badanej próbki (Pessey i wsp., 2001; Burke i wsp., 1999; Clifford i wsp., 1999; Henry i wsp., 1999a; Henry i wsp., 1999b; Adelglass i wsp., 1998; Lasko i wsp., 1998; Stefansson i wsp., 1998; Pessey i wsp., 1996; von Sydow i wsp., 1995; Nord, 1988). W 19 badaniach stosowano podwójnie ślepią próbę (Pessey i wsp., 2001; Lasko i wsp., 1998; Stalman i wsp., 1997a; Gehanno, 1996; Haye i wsp., 1996; Pessey i wsp., 1996; von Sydow i wsp., 1995; Camacho i wsp., 1992; Casiano, 1991; Gehanno i wsp., 1990; Nord, 1988; von Sydow i wsp., 1984). W 11 badaniach stosowano jednoczesne leczenie preparatami zmniejszającymi obrzęk błony śluzowej nosa (Pessey i wsp., 2001; Adelglass i wsp., 1999; Burke i wsp., 1999; Clifford

i wsp., 1999; Adelglass i wsp., 1998; Pessey i wsp., 1996; von Sydow i wsp., 1995; Dubois i wsp., 1993; Karma i wsp., 1991; Gehanno i wsp., 1990; von Sydow i wsp., 1984). Nie we wszystkich pracach podano informacje o niestosowaniu leków niedozwolonych.

Czas leczenia sprecyzowany w protokole badania w przypadku konwencjonalnego leczenia wynosił około 10 dni (7-14 dni), z wyjątkiem azytromycyny, stosowanej jedynie przez 5 dni (Casiano i wsp., 1991) i 3 dni (Haye i wsp., 1996), a także sparfloksacyny podawanej przez 5 dni (Gehanno, 1996). Jednakże długość okresu leczenia nie zawsze była odnotowywana.

Opis wyników był często niewłaściwy w odniesieniu do wielu punktów:

- (i) Stosunek liczby leczonych do niewyleczonych był wyraźnie przedstawiony jedynie w 6 z 26 badań (Pessey i wsp., 2001; Adelglass i wsp., 1999; Clifford i wsp., 1999; Stefansson i wsp., 1998; Gehanno, 1996; Henry i wsp., 1999b; Pessey i wsp., 1996; von Sydow i wsp., 1995).
- (ii) Biorąc pod uwagę, że w omawianych badaniach zamierzano ocenić skuteczność teoretycznie silnych antybiotyków w leczeniu choroby o ostrym przebiegu, nie uważanej za poważną, jedynym końcowym parametrem oceny powinno być „wyleczenie kliniczne”; analiza z zastosowaniem parametrów „poprawy klinicznej” jest nieściśłością.
- (iii) Przydatna byłaby ocena chorych po zakończeniu leczenia. W większości badań (20 na 26) uwzględniono taką ocenę, jednakże często pacjenci nie zgłaszali się na wizytę kontrolną.

Tabela 9. Badania stosowania antybiotyków w przebiegu ostrego zapalenia nosa i zatok: krytyczna ocena metodologii

Opis badania (liczebność próby)	Czas (dni)	Podwójnie ślepa próba	Teoretyczne wyznaczenie wielkości próby	Opis losowego wyboru badanych	Analiza leczenia/wyleczenia	Nadzorowane leczenie zmniejszające przekrwienie śluzówek	Badania Tylko w trakcie choroby	Badania Powtarzane po zakończeniu choroby
Von Sydow C, 1984 (Von Sydow i wsp., 1984) Wieloośrodkowe Erytromycyna 500 mg 2 razy dziennie [32] V-cylina 1,6 g 2 razy dziennie [39]	NS	tak	NS	NS	NS	tak	czas zakończenia nie sprecyzowany	
Nord CE, 1988 (Nord 1988) Bakampicylina 800 mg 2 razy dziennie [142] Amoksycylina 500 mg 2 razy dziennie [138]	10	tak	tak	tak	NS	NS	tak	tak
Gehanno P, 1990 (Gehanno i wsp., 1990) Wieloośrodkowe Cefpodoksym proksetyl 200 mg 2 razy [123] Cefaklor 500 mg 3 razy dziennie [125]	9,9	tak	NS	NS	NS	tak	tak	nie
Marchi E, 1990 (Marchi 1990) Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 mg 2 razy dz. [61] Amoksycylina 1000 mg 2 razy dziennie [59]	14	nie	nie	NS	NS	NS	tak	tak, jeżeli brak poprawy
Karma P, 1991 (Karma i wsp., 1991) Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 mg 2 razy dz. [41] Amoksycylina 1000 mg 2 razy dziennie [37]	NS	nie	nie	NS	nie	tak	tak	tak
Casiano RR, 1991 (Casiano 1991) Wieloośrodkowe Azytromycyna przez 5 dni 500 mg (1 dzień), 250 mg (dni 2-5) [41] Amoksycylina 500 mg 3 razy dz., 10 dni [37]	5	tak	nie	NS	nie	NS	tak	nie
Camacho AE, 1992 (Camacho i wsp. 1992) Wieloośrodkowe Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. [157] Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [160]	10	tak	nie	tak	nie	NS	czas zakończenia nie sprecyzowany	

Opis badania (liczebność próby)	Czas (dni)	Podwójnie ślepa próba	Teoretyczne wyznaczenie wielkości próby	Opis losowego wyboru badanych	Analiza leczenia/wyleczeni	Nadzorowane leczenie zmniejszające przekrwienie błon śluzowych	Tylko w trakcie choroby	Badania Powtarzane po zakończeniu choroby
Calhoun KH, 1993 (Calhoun 1993) Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [70] Amoksylicyna 500 mg 3 razy dz. [72]	7-14	nie	nie	NS	NS	NS	tak	tak
Dubois J, 1993 (Dubois i wsp., 1993) Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [246] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [251]	14	nie	tak	NS	nie	tak	tak	tak
Von Sydow C, 1995 (Von Sydow i wsp., 1995) Wieloośrodkowe Cefpodoxym proksetyl 200 mg 2 razy dz. [143] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [143]	10	tak	tak	NS	tak	tak	tak	NS
Gehanno P, 1996 (Gehanno i wsp., 1996) Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [145] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [139]	10	nie	nie	tak	nie	NS	tak	tak
Gehanno P, 1996 (Gehanno 1996) Wieloośrodkowe Sparfloksacylna 200 mg (1 dzień 400 mg) [190] Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. [186]	5	tak	nie	NS	tak	NS	tak	tak
Haye R, 1996 (Haye i wsp., 1996) Wieloośrodkowe Azytromycyna 500 mg [221] Fenoksymetylopenicylina 1,3 g 3 razy dz. [217]	8	tak	nie	tak	nie	NS	tak	tak
Pessey JJ, 1996 (Pessey i wsp., 1996) Wieloośrodkowe Cefiksym 200 mg 2 razy dz. Cefiksym 200 mg 2 razy dz..	3	tak	tak	NS	tak	tak	tak	tak
Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg 3 razy dz	10							
Stalman W, 1997 (Stalman i wsp., 1997a) Badania we współpracy Doksycyklina 200 mg raz dz. [94] Placebo [98]	10	tak	tak	tak	NS	NS	tak	tak
Adelglass J, 1998 (Adelglass i wsp., 1988) Jednoośrodkowe Lewofloksacylna 500 mg dz. [108] Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [108]	14	pojedyncza	tak	NS	nie	tak	tak	tak
Par C, 1988 (Par 1998) Wieloośrodkowe Azytromycyna 500 mg dziennie [165] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [89]	3	nie	nie	NS	nie	NS	tak	tak
Lasko B, 1998 (Lasko i wsp., 1998) Wieloośrodkowe Lewofloksacylna 500 mg 1 raz dz. [252] Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [252]	10	tak	tak	tak	nie	NS	tak	tak
Stefansson P, 1988 (Stefansson i wsp, 1998) Wieloośrodkowe Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. [185] Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [185]	10	tak	tak	NS	tak	NS	tak	tak
Adelglass J, 1999 (Adelglass i wsp, 1999) Wieloośrodkowe Lewofloksacylna 500 mg dz. [306] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [309]	10-14	nie	nie	NS	tak	tak	tak	tak
Kaplan I, 1999 (Kaplan i wsp., 1999) Jednoośrodkowe Azytromycyna 500 mg dziennie [50] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [50]	3	nie	nie	NS	NS	NS	tak	tak
Burke T, 1999 (Burke i wsp. 1999) Moksyfloksacylna 400 mg dziennie [267] Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. [275]	10	tak	tak	tak	NS	tak	tak	tak
Henry DC, 1999 (Henry i wsp., 1999a) Wieloośrodkowe Sparfloksacylna 200 mg dziennie [252], dawka początkowa 400 mg Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [252]	10	tak	tak	NS	tak	NS	tak	tak
Henry DC, 1999 (Henry i wsp., 1999b) Wieloośrodkowe Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. [132] Amoksylicyna z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. [131]	10	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Clifford K, 1999 (Clifford i wsp., 1999) Wieloośrodkowe Ciprofloksacylna 500 mg 2 razy dz. [236] Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. [221]	10	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pessey JJ, 2001 (Pessey i wsp., 2001) Wieloośrodkowe Prystynamycyna 1 g 2 razy dz. [160] Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. [148]	8	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
	8							



Nieliczne są doniesienia, które mogą być podstawą oceny zależności między obrazem klinicznym a etiologią bakteryjną. Jedynie w przypadku trzech badań oszacowano zależność wyleczeń bakteriologicznych w odniesieniu do zastosowanego leczenia, również jedynie w czterech badaniach oceniono zależność między wyleczeniami klinicznymi w odniesieniu do etiologii bakteryjnej. Co więcej, dostępne dane oparte są na niewielkich próbach, co zmniejsza ich wagę (tabela 10 i 11).

### 5.3.3.2. Metaanaliza

Do przeglądu literatury włączono tylko jedną metaanalizę (de Bock i wsp., 1997). Jej celem było określenie najbardziej skutecznego antybiotyku w leczeniu ostrego zapalenia nosa i zatok u osób dorosłych i młodocianych oraz antybiotyku wykazującego najmniejsze działania uboczne (tabela 12).

Metaanaliza obejmowała 16 z 68 badań przeprowadzonych w okresie 1984-1985. Analiza wykazała, że

Tabela 10. Ostre zapalenie nosa i zatok: eradykacja bakteriologiczna

	Karma P (Karma i wsp., 1991)		Carmacho AE (Carmacho i wsp., 1992)		Casiano RR (Casiano 1991)	
	Klarytromycyna	Amoksycylina	Cefuroksym aksetyl	Amoksycylina z kwasem klawulanowym	Azytromycyna	Amoksycylina
<i>S. pneumoniae</i>	15 /15	14 /15	9 /9	15 /16	2 /2	-
<i>S. pyogenes</i>	-	2 /2	-	-	4 /4	1 /1
<i>S. aureus</i>	1 /1	-	3 /4	-	5 /5	2 /2
Gronkowce koagulazo-ujemne	-	-	-	-	6 /6	1 /1
Inne gronkowce	-	-	-	-	2 /2	-
<i>Haemophilus sp.</i>	14 /18	19 /21	17 /20	9 /12	-	-
<i>B. catarrhalis</i>	2 /2	-	-	-	1 /1	1 /1
Inne GNB	-	-	-	-	1 /1	1 /1
<i>Bacteroides sp.</i>	-	-	-	-	-	1 /1
Liczba patogenów	36	38	-	-	-	-
Liczba pacjentów	33	35	-	-	-	-
Wyleczeni (pacjenci)	29 /33	32 /35	-	-	-	-
Eradykacja (bakterii)	32 /36	35 /38	-	-	-	-

Tabela 11. Korzystne wyniki kliniczne w zależności od bakteryjnego czynnika etiologicznego

	Gehanno P. (Gehanno i wsp. 1996)		Gehanno P. (Gehanno i wsp. 1996b)		Dubois J. (Dubois i wsp. 1993)		Camacho AE. (Camacho i wsp. 1992)	
	Klarytromycyna	Amoksycylina z kwasem klawulanowym	Sparflokscyna	Cefuroksym aksetyl	Klarytromycyna	Amoksycylina z kwasem klawulanowym	Cefuroksym aksetyl	Amoksycylina z kwasem klawulanowym
<i>S. pneumoniae</i>	22 /25	29 /39	34 /38	36 /39	51 /55	38 /44	10 /11	18 /21
<i>Streptococcus sp.</i>	6 /10	7 /11	1 /3	-	2 /2	3 /3	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	14 /14	14 /18	30 /39	31 /37	7 /7	8 /11
<i>H. influenzae</i>	32 /38	21 /26	43 /51	32 /38	21 /24	23 /23	9 /11	3 /6
<i>Haemophilus sp.</i>	-	-	-	-	-	-	13 /14	7 /8
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-	13 /14	14 /14	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	1 /3	2 /3	-	-	-	-

Tabela 12. Ilorazy szans (OR) oraz przedziały ufności (CI) powrotu do zdrowia i częstości działań ubocznych różnych rodzajów antybiotyków. Wartości przedziałów CI podano w nawiasach

Rodzaj antybiotyku	Leczeni / wyleczeni		Sukces kliniczny		Działania uboczne	
	(N-R / N-T) <sup>a</sup>	OR (95% CI)	(N-R / N-T) <sup>a</sup>	OR (95% CI)	(N-R / N-T) <sup>a</sup>	OR (95% CI)
Penicyliny		1		1		1
Cefalosporyny	(132/132)	1,27 (0,74-2,19)	(225/210)	1,19 (0,65-2,21)	(384/330)	0,48 (0,14-1,44)
Tetracykliny		<sup>b</sup>		<sup>b</sup>		<sup>b</sup>
Makrolidy	(239/242)	0,87 (0,58-1,30)	(239/242)	1,56 (0,70-3,63)	(410/407)	0,83 (0,30-2,24)
Sulfonamidy		<sup>c</sup>		<sup>c</sup>		<sup>c</sup>
Zakres działania						
Szeroki		1		1		1
Wąski	(239/242)	0,87 (0,58-1,30)	(239/242)	1,56 (0,70-3,3)	(410/407)	0,83 (0,30-2,24)
Hamowanie β-laktamazy						
Nie		1		1		1
Tak	(114/122)	2,44 (1,27-4,81)	(188/167)	1,42 (0,50-4,18)	(205/213)	1,45 (0,34-7,07)
Skuteczność przeciwbakteryjna						
Nie		1		1		1
Tak	(406/407)	1,20 (0,89-1,62)	(511/515)	1,24 (0,75-2,05)	(842/850)	1,16 (0,58-2,32)

<sup>a</sup> N-R: liczba pacjentów w grupie odniesienia; N-T liczba pacjentów leczonych

<sup>b</sup> Brak bezpośredniego porównania między leczonymi tetracyklinami i penicylinami

<sup>c</sup> Brak dostępnych badań porównujących skuteczność sulfonamidów z innymi antybiotykami

antybiotyki z inhibitorami  $\beta$ -laktamazy wydają się dawać więcej wyleczeń klinicznych niż antybiotyki nie zawierające tych inhibitorów.

Autorzy wysunęli wnioski, że różnice w wyleczeniach klinicznych po zastosowaniu różnych ocenianych antybiotyków [ko-trimoksazol (sulfometaksazol-trimeroprim), amoksycylina, klarytromycyna, cefaklor, co-amoksiklaw (amoksycylina z kwasem klawulanowym), doksycyklina, loracarbef ceftibuten, cefuroksym aksetyl, cefpodoxym proksetyl, bakampicylina, cyklacylina, tetroksazylna (tetroksoprym z sulfadiazyną)] są bardzo małe, stąd racjonalne jest stosowanie najtańszego leczenia przeciwbakteryjnego.

Należy zaznaczyć, że wszystkie te badania były przeprowadzane w czasach, zanim oporność *S. pneumoniae* osiągnęła obecny poziom oraz przed pojawieniem się nowych chinolonów skutecznych w infekcjach pneumokokowych. Amerykańska Akademia Otolaryngologii oraz Chirurgii Głowy i Szyi uwzględniła informacje o tych uwarunkowaniach w swoich Wytocznych w sprawie leczenia przeciwbakteryjnego ostrego bakteryjnego zapalenia nosa i zatok (*Sinus and Allergy Health Partnership*, 2000).

#### 5.3.4. Krytyczna ocena wyników klinicznych

##### 5.3.4.1. Testowane antybiotyki

Oceniane były różne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, szczególnie te, które wykazywały działanie inhibicyjne w stosunku do wytwarzających  $\beta$ -laktamazę szczepów *Hemophilus*, takich jak: amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefuroksym aksetyl (cefalosporyna doustna drugiej generacji) oraz cefpodoxym proksetyl (cefalosporyna doustna trzeciej generacji).

Z głównych makrolidów oceniano klarytromycynę i azytromycynę. Badano również starsze chinolony (ciprofloksacyna) i nowsze chinolony antypneumokokowe (sparfloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna).

Ponadto, dostępne są również ograniczone dane dotyczące działania doksycykliny, amoksycyliny, penicyliny prokainowej, cefakloru oraz prystynamycyny.

##### 5.3.4.2. Skuteczność antybiotyków

Biorąc pod uwagę opisane wcześniej braki w metodologii oraz brak jednolitych kryteriów pozwalających na wiarygodne porównania badań przekrojowych, niemożliwe jest rozstrzygnięcie, czy któryś z omawianych antybiotyków lub ich klas wykazuje przewagę nad innymi. Niestety, w części badań nie przedstawiono jasnych zasad oceny wyleczeń, dotyczy to nawet badań kontrolnych po chorobie, ponieważ wyniki leczenia oceniane były jako „ogólne wyleczenie” lub „kliniczne wyleczenie”.

Przeprowadzane badania są zbyt nieliczne oraz obejmują zbyt małe próby, by pozwolić na wiarygodną ekstrapolację ich wyników – dotyczących skali poziomu eradykacji (tabela 10) i odpowiedzi klinicznej (tabela 11) – jako funkcji antybiotyk/odpowiadający patogen. Jednakże antybiotykoterapia wydaje się być wskazana w przypadkach o wyraźnie zaznaczonych objawach klinicznych ostrego bakteryjnego zapalenia nosa i zatok (konsensus ekspertów) (tabela 1).

##### 5.3.4.3. Antybiotykoterapia: wskazówki praktyczne

Ponieważ według aktualnej wiedzy nie wykazano wyższości żadnego z ocenianych antybiotyków, można przyjąć, że istnieje wiele chemioterapeutyków, które mogą zostać zlecone. Ostatnio w leczeniu zapalenia nosa i zatok zatwierdzone zostały chinolony o działaniu przeciwpneumokokowym (zgodnie z zaleceniami Francuskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Preparatów Leczniczych – *French Association for the Safety of Health Products*). Zgodnie z autoryzacją zaleceń marketingowych (opublikowanych w *Journal Officiel* – Francuski Dziennik Urzędowy, z dnia 8 września 2000, strona 1467) antybiotyki te powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w zapaleniach zatok czołowych, sitowych i klinowych (których nie dotyczy ten przegląd literatury) oraz jako leczenie drugiego rzutu w przypadku niepowodzeń w innych przypadkach ostrych zapaleń nosa i zatok potwierdzonych w badaniach bakteriologicznych i/lub radiologicznych.

Przegląd literatury oraz ustalenia ekspertów dają następujące wytyczne postępowania w przypadkach pozaszpitalnego ostrego zapalenia nosa i zatok u dorosłych, rozpoznawanego na podstawie obrazu klinicznego przez lekarzy ogólnych (tabela 1):

- Sytuacje wątpliwe:

Osoby dorosłe bez epizodów zapaleń nosa i zatok w wywiadzie, bez chorób współistniejących, kontekstu epidemii wirusowej, objawów występujących obustronnie (konsensus ekspertów):

- W okresie początkowym jedynie leczenie objawowe, bez antybiotykoterapii.
- Leczenie objawowe: leki obkurczające naczynia krwionośne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe.
- Jeżeli nie ma poprawy po 72 godzinach:
  - amoksycylina z kwasem klawulanowym
  - lub cefuroksym aksetyl
  - lub cefpodoxym proksetyl lub cefotiam heksetyl
  - lub prystynamycyna
- Sytuacje sugerujące infekcję bakteryjną:

Ropna wydzielina z nosa oraz charakterystyczny ból (pod oczami, wyzwalany przy obmacywaniu, narastający w ciągu dnia, przy pochylaniu się, bóle zębów żuchwy), występujący jednostronnie lub głównie jednostronnie, narastający przez co najmniej 48 do 72 godzin.

Tabela 13. Antybiotykoterapia w ostrym zapaleniu nosa i zatok: krytyczna ocena wyników klinicznych

	Opis badania	Zakończenie leczenia	Dalsza obserwacja pacjentów
Von Sydow C, 1984 (Von Sydow i wsp., 1984)	Wieloośrodkowe Erytromycyna 500 mg 2 razy dziennie V-cylina 1,6 g 2 razy dziennie	<u>Wyzdrowienie i poprawa stanu klinicznego</u> Erytromycyna 98% (46 /47) V-Cylina 91% (40 /44)	
Nord CE, 1988 (Nord 1988)	Bakampicylina 800 mg 2 razy dziennie Amoksycylina 500 mg 2 razy dz.	<u>Wyzdrowienie:</u> Amoksycylina 66,7% (92) Bakampicylina 60,2% (80)	<u>Wyzdrowienie</u> Amoksycylina 76,8% (109) Bakampicylina 72,5% (100)
Gehanno P, 1990 (Gehanno i wsp., 1990)	Wieloośrodkowe Cefpodoksym proksetyl 200 mg 2 razy dz. Cefaklor 500 mg 3 razy dziennie	<u>Kliniczne wyleczenie:</u> Cefpodoksym 84% Cefaklor 68% P=0,01	
Marchi E, 1990 (Marchi 1990)	Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. (70) Amoksycylina 1000 mg 2 razy dz. (160)	<u>Kliniczne wyleczenie:</u> Klarytromycyna 58% Amoksylina 49% <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Klarytromycyna 33% Amoskycylina 35%	<u>Oceniani pacjenci:</u> Klarytromycyna 47 Amoksycylina 40 <u>Wyleczenie</u> Klarytromycyna 78,9% Amoskycylina 85% <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Klarytromycyna 15,8% Amoskycylina 10%
Karma P, 1991 (Karma i wsp., 1991)	Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. (70) Amoksycylina 500 mg 3 razy dz	<u>Wyleczenie po 48 godzinach leczenia</u> Klarytromycyna 59% (19 /32) Amoksycylina 74% (26 /35) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Klarytromycyna 31% (10 /32) Amoksycylina 17% (6 /35)	6 tygodni <u>Wyleczenie</u> Klarytromycyna 83% (19 /23) Amoksycylina 85% (22 /26) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Klarytromycyna 4% (1 /23) Amoksycylina 0%
Casiano RR, 1991 (Casiano 1991)	Wieloośrodkowe Azytromycyna 250 mg (pierwsza dawka 500 mg) Amoksycylina 500 mg 3 razy dz.	<u>Wyleczenie</u> Azytromycyna 73,8% (17 /23) Amoksycylina 73,3% (11 /15) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Klarytromycyna 26,1% (6 /23) Amoksycylina 26,7% (4 /15)	NS
Camacho AE, 1992 (Camacho i wps. 1992)	Wieloośrodkowe Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz.	Nie określony czas badań od początku choroby <u>Kliniczny powrót do zdrowia</u> Cefuroksym aksetyl 67% (77 /115) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 62,9% (78 /124), NS <u>Eradykacja bakteriologiczna</u> 59,5% (22 /37) w stosunku do 66,7% (26 /39), NS	
Calhoun KH, 1993 (Calhoun 1993)	Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. (70) Amoksycylina 500 mg 3 razy dz.		<u>Kliniczny powrót do zdrowia</u> Klarytromycyna 73% (40) Amoksycylina 71% (43) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Klarytromycyna 18% (Calhoun 1993) Amoksycylina 18% (Gehanno i wsp.1996) <u>Poprawa radiologiczna</u> Klarytromycyna 45% (25) Amoksycylina 62% (38) <u>Poprawa w badaniach bakteriologicznych</u> Klarytromycyna 33%; Amoksycylina 30% (43) (Adelglass i wsp., 1998)
Dubois J, 1993 (Dubois i wsp., 1993)	Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. Maksymalnie do 14 dni	<u>Powrót do zdrowia</u> Klarytromycyna 64% (86 /132) Amoksylina z kwasem klawulanowym 67% (86 /128) <u>Eradykacja bakteriologiczna</u> 87% (115 /132) w stosunku do 90% (115 /128)	<u>Nawrót choroby:</u> 9% (12 /132) 4% (9 /128) <u>Nawrót choroby z nadkażeniem bakteriijnym:</u> 6% (7 /132) w stosunku do 3% (4 /128)
Von Sydow C, 1995 (Von Sydow i wsp., 1995)	Wieloośrodkowe Cefpodoksym proksetyl 200 mg 2 razy dz. Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz. Przez 10 dni		11-12 dni po leczeniu <u>Powrót do zdrowia w według analizy leczenia/wyleczeni</u> Cefpodoksym proksetyl 70% (130 dostępnych pacjentów) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 64% (128 pacjentów dostępnych) „Satysfakcjonujące” 93% w stosunku do 88% <u>Eradykacja według analizy leczenia/ wyleczeni</u> 87% w stosunku do 79%
Gehanno P, 1996 (Gehanno i wsp., 1996)	Wieloośrodkowe Klarytromycyna 500 md 2 razy dz. Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz.	<u>Kliniczny powrót do zdrowia</u> Klarytromycyna 86 /134 Amoksycylina z kwasem klawulanowym 77 /129	3 tygodnie po leczeniu <u>Nawrót choroby</u> Klarytromycyna: 4 Amoksycylina z kwasem klawulanowym: 1 <u>Powrót do zdrowia</u> Klarytromycyna 81,5% (108 /130) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 79,7% (102 /128), NS

	Opis badania	Zakończenie leczenia	Dalsza obserwacja pacjentów
Gehanno P, 1996 (Gehanno 1996)	Wieloośrodkowe Sparfloksacyna 200 mg dziennie (pierwsza dawka 400 mg) Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz.	„Sukces” Sparfloksacyna 87,6% Cefuroksym aksetyl 87,2%	<u>Powrót do zdrowia + poprawa według analizy leczenia/wyleczeni</u> Sparfloksacyna 79% (150 /190) Cefuroksym aksetyl 78,8% (124 /149), ns „Powrót do zdrowia oraz poprawa” według analizy leczenia/wyleczeni 80,3% (122 /152) vs.82,1% (119 /145)
Haye R, 1996 (Haye i wsp., 1996)	Wieloośrodkowe Azytromycyna 500 mg /dzień przez 3 dni Fenoksymetylopenicylina 1,3 g 3 razy dz przez 10 dni	<u>Powrót do zdrowia</u> Azytromycyna 58,2% (128 /220) Penicylina 51,4% (111 /214)	<u>Powrót do zdrowia</u> Azytromycyna 79,1% (174 /220) Penicylina 75,5% (163 /216)
Stalman W, 1997 (Stalman i wsp., 1997a)	Współpraca Doksycyklina 200 mg raz dziennie Placebo	Ograniczenie bólu twarzy Wznowienie codziennej aktywności NS	
Adelglass J, 1998 (Adelglass i wsp., 1988)	Jednoośrodkowe Lewofloksacyna 500 mg dz. Klarytromycyna 500 md 2 razy dz.	<u>Powrót do zdrowia</u> Lewofloksacyna 47,5% (48 /101) Klarytromycyna 53,9% (48 /89) „Sukces kliniczny” 96% (97 /101) w stosunku do 93,3% (83 /89)	„Sukces kliniczny” 79,2% (80) w stosunku do 76,4% (68)
Par C, 1988 (Par 1998)	Wieloośrodkowe Azytromycyna 500 mg Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz.	<u>Powrót do zdrowia</u> Azytromycyna 59,6% (90 /51) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 57,3% (47 /82) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Azytromycyna 27,8% (42 /151) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 35,4% (29 /82)	<u>Powrót do zdrowia</u> Azytromycyna 75% (102 /136) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 70,3% (52 /74) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Azytromycyna 12,5% (14 /136) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 13,5% (10 /74)
Lasko B, 1998 (Lasko i wsp., 1998)	Wieloośrodkowe Lewofloksacyna 500 mg raz dz. Klarytromycyna 500 md 2 razy dz.	<u>Powrót do zdrowia</u> Lewofloksacyna 40,8% (40 /98) Klarytromycyna 29% (27 /93) „Sukces kliniczny” Lewofloksacyna 93,9% (92) Klarytromycyna 93,5% (87)	
Stefansson P, 1988 (Stefansson i wsp, 1998)	Wieloośrodkowe Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. Klarytromycyna 500 md 2 razy dz.	<u>Powrót do zdrowia i poprawa</u> Cefuroksym aksetyl 91% (169 /171) Klarytromycyna 93% (172 /175)	Cefuroksym aksetyl 74% (137) Klarytromycyna 77% (143)
Adelglass J, 1999 (Adelglass i wsp, 1999)	Wieloośrodkowe Lewofloksacyna 500 mg dz. Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg/125 mg 3 razy dz.	<u>Powrót do zdrowia</u> Lewofloksacyna 58,4% (156 /267) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 58,6% (157 /268) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Lewofloksacyna 30% (80 /267) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 28,7% (77 /268)	<u>Nawrót choroby</u> Lewofloksacyna 2,1% (5 /233) Amoksycylina 3,9% (9 /231)
Kaplan I, 1999 (Kaplan i wsp., 1999)	Jednoośrodkowe Azytromycyna 500 mg Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz.	<u>Powrót do zdrowia</u> Azytromycyna 95% (44 /47) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 74% (35 /47) <u>Poprawa stanu zdrowia</u> Azytromycyna 5% (3 /47) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 26% (12 /47)	<u>Powrót do zdrowia</u> Azytromycyna 98% (42 /43) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 91% (42 /46)
Burke T, 1999 (Burke i wsp. 1999)	Wieloośrodkowe Moksyfloksacyna 400 mg dziennie Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz.	Moksyfloksacyna 90% (200 /223) Cefuroksym aksetyl 89% (209 /234)	Moksyfloksacyna 98% (181 /184) Cefuroksym aksetyl 98% (197 /202) <u>Nawrót choroby</u> Moksyfloksacyna 3 osoby Cefuroksym aksetyl 5 osób
Henry DC, 1999 (Henry i wsp., 1999a)	Sparfloksacyna 200 mg dziennie (pierwsza dawka 400 mg) Klarytromycyna 500 md 2 razy dz.	Sparfloksacyna 82,6% (190 /230) Klarytromycyna 82,1% (184 /224)	„Sukces kliniczny” 71,6% (141 /197) 68,6% (133 /194)
Henry DC, 1999 (Henry i wsp., 1999b)	Wieloośrodkowe Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz. Amoksycylina z kwasem klawulanowym 500 mg /125 mg 3 razy dz.	„Satisfakcjonująca odpowiedź” Cefuroksym aksetyl 85% (85) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 74% (75)	„Satisfakcjonująca odpowiedź” Cefuroksym aksetyl 85% (78) Amoksycylina z kwasem klawulanowym 67% (62)
Clifford K, 1999 (Clifford i wsp., 1999)	Wieloośrodkowe Ciprofloksacyna 500 mg 2 razy dziennie Klarytromycyna 500 md 2 razy dz.	„Ustąpienie choroby” Ciprofloksacyna 44% (119 /272) Klarytromycyna 52% (139 /267) „Poprawa stanu zdrowia” Ciprofloksacyna 40% (108 /272) Klarytromycyna 39% (103 /267)	„Ustąpienie choroby” Ciprofloksacyna 95% (187 /196) Klarytromycyna 91% (203 /223)
Pessey JJ, 2001 (Pessey i wsp., 2001)	Wieloośrodkowe Prystynamycyna 1 g 2 razy dziennie Cefuroksym aksetyl 250 mg 2 razy dz.	<u>Analiza leczenia/wyleczeni</u> Prystynamycyna 83,7% (134 /160) Cefuroksym aksetyl 82,7% (129 /148) <u>Przypuszczalna eradykacja</u> (dostępni pacjenci) Prystynamycyna 87,8% (79 /90) Cefuroksym aksetyl 93,5% (72 /77)	<u>Analiza leczenia/wyleczeni</u> Prystynamycyna 70% (112 /160) Cefuroksym aksetyl 75% (111 /148) <u>Przypuszczalna eradykacja</u> (dostępni pacjenci) Prystynamycyna 73,3% Cefuroksym aksetyl 85,7%

- Leczenie przeciwbakteryjne (wg konsensusu ekspertów):
    - amoksycylina z kwasem klawulanowym
    - lub cefuroksym aksetyl
    - lub cefpodoksym proksetyl lub cefotiam heksetyl
    - lub prystynamycyna
  - Jeżeli leczenie antybiotykiem pierwszego rzutu w ciągu 48-72 godzin nie jest skuteczne (wg konsensusu ekspertów):
    - Brak współpracy pacjenta (warunki socjalno-bytowe, choroby żołądkowo-jelitowe etc.)
    - W przypadku wystąpienia powikłań: kierowanie do specjalisty
    - Jeżeli brak jest poprawy pacjenta należy skierować do otolaryngologa w celu pobrania materiału do badania mikrobiologicznego w badaniu endoskopowym oraz skorygowania leczenia. W przypadku rzeczywistej oporności na leczenie antybiotykami pierwszego rzutu można przepisać ceftriakson lub chinolony o działaniu przeciwpneumokokowym.
    - Przypadki odzębowego zapalenia zatok szczękowych:
      - Zalecić wyleczenie zębów.
      - Przepisać antybiotyki:
        - amoksycylina z kwasem klawulanowym
        - prystynamycyna
- lub leczenie skojarzone:
- cefuroksym aksetyl lub cefpodoksym proksetyl z metronidazolem.

#### 5.3.4.4. Zalecane dawkowanie antybiotyków w leczeniu niepowikłanych pozaszpitalnych zapaleń nosa i zatok szczękowych (u osób dorosłych o przeciętnej wadze)

- Amoksycylina z kwasem klawulanowym: 1g /125 mg dwa razy dziennie.
- Cefuroksym aksetyl: 250 mg dwa razy dziennie
- Cefpodoksym proksetyl: 200 mg dwa razy dziennie
- Cefotiam heksetyl: 200 mg dwa razy dziennie
- Prystynamycyna: dwa razy dziennie po 500 mg
- Ceftriakson: 1g dziennie
- Chinolony przeciwpneumokokowe
  - Lewofloksacyna: 500 mg raz dziennie
  - Moksyflokscyna: 400 mg raz dziennie
- Antybiotyki przeciw bakteriom beztlenowym
  - Metronidazol: 500 mg trzy razy dziennie

#### 5.3.4.5. Środki przeciwbakteryjne stosowane miejscowo

Według ostatnich opracowań dotyczących antybiotyków stosowanych miejscowo (Goh i Goode, 2000) nie ma danych potwierdzających przydatność donosowych leków przeciwbakteryjnych w leczeniu ostrych zapaleń zatok szczękowych. Niemniej jednak autorzy ci donoszą, że przez wiele lat przeprowadzali irygacje nosa z zastosowaniem roztworu neomycyny-polimyksyny, wykazując, że roztwór ten jest absorbowany do krążenia w czasie 15 minut od podania i zanika po godzinie. Jednakże

nie przedstawili oni szczegółów dotyczących choroby i wyników leczenia, co ogranicza wiarygodność ich doniesienia. Miejscowe podawanie leków zyskało jedynie niewielką popularność (Sykes i wsp., 1986; Hkobayashi, 1992) i nie może być aktualnie zalecane.

## 5.4 Leczenie innymi preparatami niż antybiotyki

### 5.4.1. *Leki obkurczające naczynia błony śluzowej*

Leki te mogą być podawane drogą doustną lub donosowo. Mimo że ich skuteczność nie została oceniona w kontrolowanych badaniach, są one szeroko stosowane w kilku pierwszych dniach leczenia ostrego zapalenia nosa i zatok (Kaliner, 1998b). Co więcej, są one często stosowane jako leczenie wspomagające przy antybiotykoterapii. Brane zgodnie z zaleceniami, leki te mogą być bez problemów stosowane doraźnie przez krótki okres czasu (Lundberg, 1999). W istotny sposób poprawiają one drożność nosa, ułatwiają oczyszczanie śluzówki i zwiększają komfort pacjenta, szczególnie podczas snu. Mniej popularne jest stosowanie doustnych środków obkurczających naczynia krwionośne, choć ich skuteczność jest dobrze udokumentowana (Bertrand i wsp., 1996; Malm, 1994; Roth i wsp., 1977).

### 5.4.2. *Kortykosteroidy*

Glikokortykosteroidy mogą być stosowane ogólnie i miejscowo

- Doustne steroidy były szeroko stosowane ze wskazań otolaryngologicznych przez ostatnich piętnaście lat (De Corbiere, 1998; Cannoni i esp., 1990). Dwa ostatnie francuskie badania oceniające ich stosowanie w praktyce ogólnej wykazały, że wspomagające leczenie steroidami zalecane było u 40% dorosłych chorych (Ferrand i wsp. 2000; Pessey, 2001). Leki te są stosowane w celu zmniejszenia obrzęku i bólu (Torossian i wsp., 1997), jakkolwiek korzyści z ich stosowania nie zostały udokumentowane w kontrolowanych badaniach (Mygind, 1996).

Zapalenie jest fizjologiczną odpowiedzią błony śluzowej nosa i zatok na infekcję. W przypadku zalecenia kortykosteroidów powinny być one stosowane w dawce 1 mg/kg wagi ciała dziennie, w pojedynczej dawce przyjmowanej rano, przez okres od 3 do 6 dni. Z powodu braku danych z badań kontrolowanych, ze względów bezpieczeństwa uważa się, że kortykosteroidy powinny być przepisywane jedynie w przypadkach bakteryjnego zapalenia nosa i zatok z silnym bólem i obrzękiem błony śluzowej istotnie upośledzającym drożność przewodu nosowego środkowego. Bezpieczeństwo stosowania steroidów zostało ostatnio poddane w wątpliwość w wyniku badania przeprowadzonego na grupie 75 pacjentów,

w którym wykazano zahamowanie odpowiedzi nadnerczowej w następstwie krótkotrwałego leczenia tymi preparatami (Henzen i wsp., 2000). Wyniki te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach; jednakże już teraz powinny uświadomić lekarzom niedoceniane dotychczas ryzyko, związane ze stosowaniem kortykosteroidów. Optymalnym byłoby, gdyby w dalszych badaniach porównano kortykosteroidy ogólne, leki przeciwbólowe oraz leki obkurczające naczynia błony śluzowej i określono terapeutyczne znaczenie każdego z tych preparatów.

- Kortykosteroidy miejscowe

Mimo że według obowiązujących we Francji zaleceń (źródło: konsultanci medyczni) obecność infekcji wyklucza stosowanie donosowych steroidów, jednakże istnieją prace, w których oceniano przydatność tych leków w zapobieganiu nadkażeniom zatok w wirusowych zapaleniach nosa (Puhakka i wsp., 1998). Oceniano również ich skuteczność w ograniczaniu czasu trwania i nasilenia objawów w przypuszczalnie infekcyjnych przypadkach zapalenia nosa i zatok (bez identyfikowania patogenu) (Meltzer i wsp., 2000; Yilmaz i wsp., 2000). Badania oceniające korzyści ze stosowania miejscowych kortykosteroidów w zapaleniach nosa i zatok prowadzone są nadal.

#### 5.4.3 Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Nie ma danych pochodzących z kontrolowanych badań, które potwierdzałyby korzyści ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w ostrym zapaleniu nosa i zatok szczękowych. W badaniach, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kortykosteroidów oraz NLPZ jako leczenia uzupełniającego antybiotykoterapię (prystynamycyną), wykazano korzystniejsze wyniki leczenia prednizolonem (76,7% popraw w stosunku do 40% popraw przy stosowaniu kwasu niflumowego) (Cannoni i wsp., 1990). W innym badaniu lepsze wyniki leczenia uzyskano stosując nimesulid w porównaniu z naproksenem, dotyczyło to zarówno szybkości działania jak i zmniejszenia objawów ostrego niebakteryjnego zapalenia uszu, nosa i gardła; jednakże metodologia tych badań budzi zastrzeżenia (Nouri, 1993). Podobne wyniki otrzymano w drugim badaniu porównującym skuteczność nimesulidu i benzydaminu w zwalczaniu bólu związanego z zapaleniem uszu, nosa i gardła (Milvio, 1984). Oceniano również korzyści ze stosowania kwasu tiaprofenowego w stosunku do paracetamolu i placebo w łącznej terapii z amoksycyliną, wykazując wyraźniejsze zmniejszenie bólu i zatkania nosa w przypadku stosowania kwasu tiaprofenowego. Lek ten był dobrze tolerowany przez 90% pacjentów (Frachet i wsp., 1991).

#### 5.4.4. Mukolityki

Pomimo iż leki mukolityczne są szeroko stosowane w praktyce lekarskiej, nie ma danych popartych w kontrolowanych badaniach, które potwierdzałyby ich przydatność w leczeniu ostrego zapalenia nosa i zatok.

#### 5.4.5. Punkcja zatok

Zabieg chirurgiczny może przynieść ulgę w przypadku silnego bólu, nie poddającego się leczeniu farmakologicznemu bądź choroby odpornej na leczenie. Często zalecane są przepłukiwania zatok i ich drenaż przez cewnik założony na kilka dni po wykonaniu punkcji (Mann, 1981). W przypadkach powikłań drenaż chirurgiczny służy do usunięcia źródła infekcji oraz pobrania wydzieliny w celu wykonania badań bakteriologicznych przed włączeniem antybiotykoterapii.

#### 5.4.6. Inne leczenie

- Często stosowanymi lekami są środki przeciwbólowe, jednak ta grupa leków nie została oceniona pod kątem przydatności w omawianej chorobie. Często stosowanymi lekami są również środki przeciwgorączkowe. Paracetamol jest preferowany w stosunku do aspiryny, gdyż nie wpływa na krzepliwość krwi w przypadku punkcji zatok.
- Leczenie nebulizacją, która ma działanie mechaniczne, jest wciąż często zalecane mimo wysokich kosztów oraz braku badań wskazujących na ich przydatność w tej chorobie.
- Inne proponowane leczenie obejmuje akupunkturę (Pothman, 1982), homeopatię (Wiesener i wsp., 1989) oraz aromaterapię (Federspil i wsp., 1997). Żadne z badań dotyczących wymienionych sposobów leczenia nie kwalifikuje się do uwzględnienia w obecnym opracowaniu ze względu na braki metodologiczne i brak dokumentacji bakteriologicznej potwierdzającej występowanie ostrego bakteryjnego zapalenia nosa i zatok.
- W badaniu obejmującym 1325 osób oceniano działanie aerozolu fusafunginy podawanego w monoterapii, w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych (Samoliński i wsp., 1996). Jednakże preparat ten nie był nigdy oceniany w przypadkach ostrego zapalenia nosa i zatok szczękowych potwierdzonego posiewem bakteryjnym.

## 6. Wnioski

Grupa autorów raportu miała za zadanie dostarczyć informacji pomocnych klinicyście w rozpoznawaniu i leczeniu ostrego pozaszpitalnego zapalenia nosa i zatok szczękowych. Pojęcie „ostre pozaszpitalne zapalenie nosa i zatok szczękowych” stosowane było w stosunku

do wirusowej lub bakteryjnej infekcji zatok szczękowych u osób dorosłych o prawidłowej odporności immunologicznej. Kliniczne rozpoznanie tej choroby oparte jest na wywiadzie i badaniu przedmiotowym. Ostateczne rozpoznanie jest możliwe na podstawie posiewu materiału pobranego w czasie punkcji zatok, lecz badanie to jest niemożliwe do wykonania w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Dlatego też głównym problemem pozostaje opracowanie praktycznych sposobów identyfikacji osób z ostrym zapaleniem nosa i zatok pochodzenia bakteryjnego, co daje podstawy do włączenia antybiotykoterapii. Autorzy raportu zaproponowali hierarchię ważności dolegliwości i objawów chorobowych, pomocnych w określeniu bakteryjnego tła infekcji. Analiza danych z literatury potwierdza, że rozpoznanie niepowikłanego pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia nosa i zatok nie wymaga specjalistycznych badań oraz, że jedynie wywiad i badanie drożności nosa mają praktyczne znaczenie przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. Leczenie antybiotykami ma udowodnione korzyści u osób z bakteryjnym zapaleniem nosa i zatok, jednakże formalna identyfikacja tych osób jest niemożliwa w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej. Dane z literatury wskazują, że strategia leczenia powinna być opracowana z uwzględnieniem trzech typów obrazu klinicznego, odpowiadających wzrastającemu prawdopodobieństwu występowania infekcji bakteryjnej. Jeżeli obraz kliniczny jest wątpliwy, zaleca się leczenie środkami przeciwgorączkowymi, przeciwbólowymi oraz lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej na 48 godzin, po czym – jeżeli objawy nie zmniejszą się lub stan ulegnie pogorszeniu – należy włączyć antybiotyki. Odwrotnie – jednoznaczne objawy kliniczne wymagają antybiotykoterapii od samego początku choroby w celu szybszego zmniejszenia dolegliwości. Wybór antybiotyku zależy od rodzaju patogenu, którego z naj-

wiejszym prawdopodobieństwem można się spodziewać (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) i jego wrażliwości, biorąc pod uwagę fakt, że 30% szczepów *S. pneumoniae* oraz 30% szczepów *H. influenzae* produkujących  $\beta$ -laktamazę jest opornych na penicylinę G. Dane te nakazują wybór amoksycyliny z kwasem klawulanowym, aksetylu cefuroksymu, cefpodoksym proksetylu lub prystynamycyny. Nie ma wiarygodnych danych wskazujących na przydatność leczenia pomocniczego, z wyjątkiem leków obkurczających naczynia krwionośne. Leczenie kortykosteroidami, obecnie w trakcie oceny, jest prawdopodobnie korzystne, jednakże konieczne są bardziej rygorystyczne prace badawcze w tym zakresie.

Podsumowując, jedynie częściowo udało się odpowiedzieć na stawiane w raporcie pytania, głównie ze względu na niewystarczającą ilość danych. Dodatkowe pytania, w tym dotyczące częstości powikłań, wymagają powołania narodowego ośrodka nadzorującego, który mógłby identyfikować patogeny, cechy klinicznego wyliczenia i czynniki ryzyka. Dalsze badania, szczególnie dotyczące skuteczności leczenia, konieczne są w celu oceny, czy właściwe jest utrzymywanie jedynie leczenia objawowego przez 72 godziny przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. Jeżeli tak, można było by uniknąć nadużywania antybiotyków i związanego z tym zmniejszenia ich skuteczności; jeżeli zaś nie – bardziej skuteczne było by zastosowanie antybiotyków od chwili pojawienia się pierwszych objawów. Wszystkie organizacje zajmujące się opieką zdrowotną (rządowe autorytety w dziedzinach zdrowia, stowarzyszenia medyczne, przemysł farmaceutyczny) powinny współpracować dla zapewnienia bardziej skutecznego i precyzyjnie dobranego efektywnego leczenia, niż dostępne obecnie. Jeżeli nie podejmie się tego wysiłku, istniejące obecnie wątpliwości będą narastać, zwiększając brak zaufania pacjentów do lekarza.

## Piśmiennictwo

- Adelglass J, Jones TM., Ruoff G, Kahn JB, Wiesinger BA, Rielly-Gauvin K., Siu CO (1998) A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 18: 1255-1263.
- Adelglass J, DeAbate CA, McElvaine P, Fowler CL, LoCocco J, Campbell T (1999) Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin - clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 320-327.
- AHCPR (1999) Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research.
- April MM (1999) Management of chronic sinusitis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl*, 18,76-77.
- Aumercier M, Murray DM (1990) Potentiation of susceptibility to aminoglycosides by salicylate in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 5:786-791.
- Axelsson A, Brorson JE (1973) The correlation between bacteriological findings in the nose and maxillary sinus in acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope*, 83: 2003-2011.
- Axelsson A, Chidekel N (1972) Symptomatology and bacteriology correlated to radiological findings in acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 74: 118-122.
- Barry B, Ameline E, Thuong M, Brunel F, Pichelin C, Gehanno P (2000) Complications orbitaires des sinusites chez l'adulte. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 117: 19-25.
- Bauer WJ, Bockmeyer M, Mang WL (1983) Endoscopically controlled ultrasound diagnosis of the paranasal sinuses. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 62: 443-445.
- Benninger MS (1999) The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: a review of the literature. *Am J Rhinol* 13: 435-438.

11. Benninger MS, Anon J, Mabry RL (1997) The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 41-49.
12. Benson V, Marano MA (1998) Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995. *Vital Health Stat* 10: 1-428.
13. Berg O, Carenfelt C (1988) Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 105: 343-349.
14. Bergogne-Berezin E, Mariani-Kurdjan P, Doit C, Martin C, Bingen E, Lambert-Zechovsky N (1994) Flores pharyngées. Enquête épidémiologique de prévalence. *Presse med* 23: 1376-1380.
15. Bertrand B, Rombaux P, Eloy P, Reyckler H (1997) Sinusite d'origine dentaire. *Acta otolaryngol Belg* 51:315-322.
16. Bertrand B, Jamart J, Marchal JL, Arendt C (1996) Cetirizine and pseudoephedrine retard alone and in combination in the treatment of perennial allergic rhinitis: a double-blind multicentre study. *Rhinology* 34:91-96.
17. Binner WH, Schmidbauer M (1978) Fibre-optic transillumination of the sinuses: a comparison of the value of radiography and transillumination in antral disease. *Clin Otolaryngol* 3: 1-11.
18. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS (1991) Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 101: 56-64.
19. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, Czarlewski W, Bousquet J (1997a) Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 52: 650-655.
20. Braun JJ, Bourjat P, Gentine A, Koehl C, Veillon F, Conraux C (1997b) Sinusite caséuse: aspects clinique, radiologique, chirurgical, anatomopathologique, biochimique et mycologiques: a propos de 33 cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 114: 105-115.
21. Bridger RC (1980) Sinusitis: an improved regime of investigation for the clinical laboratory. *J Clin Pathol* 33: 276-281.
22. Brook I (1981) Aerobic and anaerobic bacterial flora of normal maxillary sinus. *Laryngoscope* 91: 931-934.
23. Brook I (1987) Pathogenicity and therapy of anaerobic bacteria in upper respiratory tract infections 6: 131-136.
24. Brook I (1996) Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol* 25: 249-256.
25. Brook I, Frazier EH, Foote PA (1996a) Microbiology of the transition from acute to chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol* 45: 372-375.
26. Brook I, Frazier EH, Foote PA (1997) Microbiology of chronic maxillary sinusitis: comparison between specimens obtained by sinus endoscopy and by surgical drainage. *J Med Microbiol* 46: 430-432.
27. Brook I, Gooch WM 3rd, Jenkins SG, Pichichero ME, Reiner SA, Sher L, Yamauchi T (2000) Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 182: 2-20.
28. Burke T, Villanueva C, Mariano H Jr, Huck W, Orchard D, Haverstock D, Heyd A, Church D (1999) Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther* 21: 1664-1677.
29. Burke TF, Guertler AT, Timmons JH (1994) Comparison of sinus x-rays with computed tomography scans in acute sinusitis. *Acad Emerg Med* 1: 235-239.
30. Bury TB, Corhay JL, Radermecker MF (1992) Histamine-induced inhibition of neutrophil chemotaxis and T-lymphocyte proliferation in man. *Allergy* 47: 624-629.
31. Calhoun KH, Hokanson JA (1993) Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Arch Fam Med* 2: 837-840.
32. Camacho AE, Cobo R, Otte J, Spector SL, Lemer CJ, Garrison NA, Miniti A, Mydlow PK, Giguere GC, Collins JJ (1992) Clinical comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of patients with acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Med* 93: 271-276.
33. Cannoni M, Sambuc R, San Marco JL, Auquier P, Gorget C, Chiarelli P (1990) Etude comparative de l'efficacité et de la tolérance de la prednisolone et de l'acide niflumique dans le traitement de la sinusite aiguë de l'adulte. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 107(4): 276-281.
34. Casiano RR (1991) Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Am J Med* 91: 27S-30S.
35. Chow A W, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS (1992) Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 15 Supp 1: S62-88.
36. Clary RA, Cunningham MJ, Eavey RD (1992) Orbital complications of acute sinusitis: comparison of computed tomography scan and surgical findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101: 598-600.
37. Clifford K, Huck W, Shan M, Tosiello R, Echols RM, Heyd A (1999) Double-blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108: 360-367.
38. Collins J (1997) Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10: 1-89.
39. Cuyler JP, Monaghan AJ (1989) Cystic fibrosis and sinusitis. *J Otolaryngol* 18: 173-175.
40. De Benedictis FM, Bush A (1999) Rhinosinusitis and asthma: epiphenomenon or causal association? *Chest* 115: 550-556.
41. De Bock GH, Dekker FW, Stoik J, Springer MP, Kievit J, van Houwelingen JC (1997). Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 50: 881-890.
42. De Corbiere S, Freche C (1998) Corticothérapie en ORL. Laryngite sous-glottique chez l'enfant, sinusite aiguë, polyposé nasosinusienne otite seromuqueuse. *Ann Med Interne (Paris)* 149: 508-511.
43. Decreton SJ, Clement PA (1981) Etude comparative endoscopie sinusienne et radiographie standard chez l'enfant. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 35: 77-82.
44. Demoly P, Dhivert-Donnadieu H, Godard P, Bousquet J, Michel FB (1998). Nez et sinus: relations anatomo-pathologique. *Allerg Immunol (Paris)* 30: 112-114.
45. Dessi P, Champsaur P, Paris J, Moulin G (1999) Radiologie de la sinusite de l'adulte: indications de la radiologie standard, Ct scan et IRM. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 120: 173-176.



46. Drakos PE, Nagler A, Or R, Naparstek E, Kapelushnik J, Engelhard D, Rahav G, Ne'eman D, Slavin S (1993) Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 12:203-208.
47. Druce HM (1992) Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol* 90: 436-441.
48. Dubin J, Darsonval V, Distel A, Harry P, Rieux D (1989) Sinusite due á intubation nasotracheale. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 110: 93-96.
49. Dubois J, Saint-Pierre C, Tremblay C (1993) Efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J* 72:804-810.
50. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C (1999) Quality of life in patients with rhinosinusitis. *J Otolaryngol* 128:108-111.
51. Eagleton A (1932) Les meningites en ORL. *Ann ORL, Paris* 957-959.
52. Elahi M, Frenkiel S, Fageen N (1997) Paraseptal structural changes and chronic sinus disease in relation to the deviated septum. *J Otolaryngol* 26: 236-240.
53. Erkan M, Aslan T, Ozcan M, Koc N (1994) Bacteriology of antrum in adults with chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 104: 321-324.
54. Evans FO Jr, Sydnor JB, Moore WE, Moore GR, Manwaring JL, Brill AH, Jackson RT, Hanna S, Skaar JS, Holdeman LV, Fitz-Hugh S, Sande MA, Gwaltney JM Jr (1975) Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med* 293: 735-739.
55. Fasquelle D, Dumas G, Alami M (1997) Epidemiologie des sinusites: etude de 326 prelevements realises de 1993 á 1996. *Med Mal Infect* 27: 792-799.
56. FDA (1998) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Acute bacterial sinusitis - Developing Antimicrobial Drugs for treatment - Draft guidance July 1998 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
57. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T (1997) Effects of standardized Myrtil in therapy of acute sinusitis results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinotologie* 76: 23-27.
58. Ferguson BJ (1995) Acute and chronic sinusitis. How to ease symptoms and locate the cause. *Postgrad Med* 97: 45-48, 51-52, 55-57.
59. Ferguson BJ, Johnson JT (1999) Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *Postgrad Med* 105: 55-58, 61, 64.
60. Ferrand P, Mercier C, Jankowski R, Giroud C, Dellamonica P, Pasquier C, Tournon D, Trinh A, Oriol V, Barbaza M (2000) Sinusites aiguës de l'adulte: prise en charge par les medecins generalistes. *L'enquete SINAIR. Le Concours Medical* 122 (41) 2974-2975.
61. Ferrie JC, Azais O, Vandermarcq P, Klossek JM, Drouineau J, Gasquet C (1991) X-ray computed tomographic study of the ethmoid and middle meatus. II. Radio-anatomy (axial incidence) and morphological variations. *J Radiol* 72: 477-487.
62. Fougeront B, Bodin L, Lamas G, Bokowy C, Elbez M (1990) Sinusites en reanimation: etudes prospectives. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 107: 329-332.
63. Foulds J, Murray DM, Chai T, Rosner JL (1989) Decreased permeation of cephalosporins through the outer membrane of *Escherichia coli* growth in salicylates. *Antimicrob Agents Chemother* 4: 412-417.
64. Frachet B, Genes N, Rezvani Y (1991). Efficacite et tolerance de l'acide traprofenique (Surgam) dans la sinusite aigue de l'adulte. Resultats d'une etude randomisee paracetamol versus placebo. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 108:364-369.
65. Gananca M, Trabulsi LR (1973) The therapeutic effects of cyclacillin in acute sinusitis: in vitro and in vivo correlations in a placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1: 362-368.
66. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M (1999) Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *Laryngoscope* 109: 939-944.
67. Gehanno P, Arbanas Redondo A, Gutton O (1982) Complications meningoencephaliques des sinusites: á propos de 29 cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 99: 231-235.
68. Gehanno P, Depondt J, Barry B, Simonet M, Dewever H (1990) Comparison of cefpodoxime proxetil with cefaclor in the treatment of sinusitis. *J Antimicrob Chemother*, 26 Suppl E: 87-91.
69. Gehanno P, Leophonte P, Mouton Y (1995) La colonisation microbienne des voies respiratoires. Ed John Libbey Eurotext, Paris.
70. Gehanno P, Berche P (1996) Sparfloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute purulent sinusitis. Sinusitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 37 Suppl A: 105-114.
71. Gehanno P, Barry B, Chauvin JP, Hazebrucq J (1996b) Clarithromycine versus amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement de la sinusite maxillaire aigue. *Pathol Biol (Paris)* 44:293-297.
72. Gehanno P, Goldstein F, Gutmann L, Klossek JM, Deschamps V, Dubrujeaud G, et le Groupe d'etude français (2000) Efficacite d'Augmentin 19/125 mg administre deux fois par jour dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës. *Med Mal Infect* 2000; 30: 703-713.
73. George D, Falk P, Meduri G, Leeper K, Wunderink P, Steere E (1998) Nosocomial sinusitis in patients in the medical intensive care unit: a prospective epidemiological study. *Clin Infect Dis* 27: 463-470.
74. Goh YH, Goode RL (2000) Current status of topical nasal antimicrobial agents. *Laryngoscope* 110: 875-880.
75. Goldbloom RB, Bittista RN (1986) The periodic health examination. Introduction. *Can Med Assoc J* 134:721-723.
76. Gordts F, Clement P, Buisseret T (1996) Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT population. *ORL* 58: 315-319.
77. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlcor CW, Kamarck ME, McClelland A (1989) The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cel* 156: 839-847.
78. Gwaltney JM (1992) Sinusitis. Principles and practise of infectious diseases, C. Livingstone ed., Mandell GJ, Bennet JB, Dolin K New York, 585-591.
79. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK (1994) Computed tomographic study of the common cold. *New Engl J of Medicine* 330: 25-30.
80. Gwaltney JM Jr, Jones JG, Kennedy DW (1995) Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 167: 22-30.

81. Gwaltney JM Jr (1996) Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 23: 1209-1223; quiz 1224-1225.
82. Gwaltney JM Jr, Savolainen S, Rivas P, Schenk P, Scheld WM, Sydnor A, Keyserling C, Leigh A, Tack KJ (1997) Comparative effectiveness and safety of cefdinir and amoxicillin-clavulanate in treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis. Cefdinir Sinusitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1517-1520.
83. Haapaniemi J, Suonilinen J, Salmivalli A, Tuominen J (1995) Prevalence of septal deviations in school-aged children. *Rhinology* 33: 1-3.
84. Halpern M, Schmier J, Richner R, Togias A (2000) Antimicrobial treatment patterns, resource utilization, and charges associated with acute sinusitis in asthma patients. *Am J Health Syst Pharm* 57: 875-881.
85. Hamory BH, Sande MA, Sydnor A Jr, Seale DL, Gwaltney JM Jr (1979) Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis. *J Infect Dis* 139: 197-202.
86. Hansen JG, Schmidt H, Grinstead P (2000) Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 18: 44-47.
87. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E (1995) Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *Bmj* 311: 233-236.
88. Haye R, Lingaas E, Hoivick H, Odegrad T (1996) Efficacy and safety of azithromycin versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 849-853.
89. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM (1999) Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 28: 717-722.
90. Henry DC, Moller DJ Jr., Adelglass J, Scheld WM, Jablonski CK, Zhang H, Talbot GH (1999a) Comparison of sparfloxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Sparfloxacin Multicenter AMS Study Group. *Clin Ther* 21: 340-352.
91. Henry DC, Sydnor A Jr, Settipane GA, Allen J, Burroughs S, Cobb MM, Holley HP Jr (1999b) Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Clin Ther* 21: 1158-1170.
92. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner V A (2000) Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 355: 542-545.
93. Herr RD (1991) Acute sinusitis: diagnosis and treatment update. *Am Fam Physician* 44: 2055-2062.
94. Hoover GE, Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips CD, Gross CW, Wheatley LM (1997) Chronic sinusitis: Risk factors for extensive disease. *J Allergy Clin Immunol* 100: 185-191.
95. Illum P, Jeppesen F, Langebaek E (1972) X-ray examination and sinuscopy in maxillary sinus disease. *Acta Otolaryngol* 74: 287-292.
96. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, Miniti A (1999) Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 279-282.
97. Incaudo GA, Wooding LG (1998) Diagnosis and treatment of acute and subacute sinusitis in children and adults. *Clin Rev Allergy Immunol* 16: 157-204.
98. Jackson RM, Rice DH (1987) Acute bacterial sinusitis and diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97: 469-473.
99. Jiang RS, Liang KL, Jang JW, Hsu CY (1999) Bacteriology of endoscopically normal maxillary sinuses. *J Laryngol Otol* 113: 825-828.
100. Jones N, Strobl A, Holland I (1997) A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin. Otolaryngol* 22: 47-51.
101. Jones RL, Violaris NS, Chavda SV, Pahor AL (1995) Intracranial complications of sinusitis: the need for aggressive management. *J Laryngol Otol* 109: 1061-1062.
102. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS (1988a) Bacteriological findings of acute maxillary sinusitis in young adults. *J Clin Microbiol* 26: 1919-1925.
103. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS (1988b) Macroscopic purulence, leukocyte counts, and bacterial morphotypes in relation to culture findings for sinus secretions in acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 26: 1926-1933.
104. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS (1989) Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 27: 2736-2743.
105. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN (1999) Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 104: 364-369.
106. Kaliner M (1998a) Medical management of sinusitis. *Am J Med Sci* 316(1): 21-28.
107. Kaliner M (1998b) Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc* 19: 181-184.
108. Kaliner M, Osguthorpe J, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis M (1999) Sinusitis: bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 99: 829-848.
109. Kankam CG, Sallis R (1997) Acute sinusitis in adults. Difficult to diagnose, essential to treat. *Postgrad Med* 102:253-258.
110. Kaplan I, Culig J, Oreskovic K, Matrapazovski M, Radosevic S (1999) Azithromycin versus amoxicillin/ clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol* 20: 7-11.
111. Karantanas AH, Sandris V (1997) Maxillary sinus inflammatory disease: ultrasound compared to computed tomography. *Comput Med Imaging Graph* 21: 233-241.
112. Karma P, Pukander J, Penttila M, Ylikoski J, Savolainen S, Olen L, Melen I, Loth S (1991) The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. *J Antimicrob Chemother* 27 Suppl A: 83-90.
113. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME (1985) Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol* 111: 576-582.
114. Klossek J, Ferrie J (1993) Explorations radiologiques des cavités sinusiennes et nasales, Editions techniques Eisevier, Paris, Oto-rhino-laryngologie 20: 422-A-10.
115. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P (1996) Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 110:847-849.

116. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Beutter P (1998) Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 112:1162-1166.
117. Klossek JM, C D (1994) Sinusites maxillaires. *Encycl Med Chir, Elsevier, ed., Paris Oto-rhino-laryngologie* 20-430-A-10.
118. Klossek JM, Ferrie JC (1999) Radiologie et pathologies nasosinusiennes. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 120: 167-172.
119. Klossek JM (2000) Les sinusites. 147 p., Edit Masson, Paris.
120. Kobayashi T, Baba S (1992) Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl* 14: 77-81.
121. Korchia D, Thomassin JM, Doris JM, Badier M (1992) Asthme et polypose. Efficacite et limites de l'ethmoidectomie endonasale: resultats ii propos de 70 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 109: 359-363.
122. Lacassin F, Longuet P, Perronne, C, Leport C, Gehanno P, Vilde JL (1993) Sinusite infectieuse et SIDA / Donnees cliniques et therapeutiques ii propos de 20 patients. *Presse Med* 22: 899-902.
123. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M (1998) Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 36: 2-6.
124. Lanza DC, Kennedy DW (1997) Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: S1-7.
125. Laranne JE, Penttila MA, Paakkala T A, Pukander JS, Karrna PH (1992) Diagnostic value of plain radiographs in chronic maxillary sinusitis: a comparison between radiological and endoscopic findings in 75 patients. *Rhinology* 30: 205-215.
126. Lasko B, Lau CY, Saint-Pierre C, Reddington JL, Martel A, Anstey RJ (1998) Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicentre, double-blind, randomized study. The Canadian Sinusitis Study Group. *J Int Med Res* 26: 281-291.
127. Leistevo T, Isoaho R, Klaukka T, Kivela SL, Huovinen P (1997) Prescription of antimicrobial agents to elderly people in relation to the type of infection. *Age Ageing* 26: 345-351.
128. Lemanske RF Jr (1998) A review of the current guidelines for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 101: S392-S396.
129. Leophonte P, Modai J (1992) Le poids du terrain. *Reperes sur les infections broncho-pulmonaires*. PIL edit, Paris 27-31.
130. Lichtenstein D, Biderrnan P, Meziere G, Gepner A (1998) The „sinusogram”, a real-time ultrasound sign of maxillary sinusitis. *Intensive Care Med* 24: 1057-1061.
131. Lindbaeck B, Johnsen U, Kaastad E, Dolvik S, Moll P, Laerum E, Hjortdahl P (1996) CT findings in general practice patients with suspected acute sinusitis. *Acta Radiol* 37: 708-713.
132. Lindbaeck M, Hjortdahl P, Johnsen UL (1996a) Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj* 313: 325-329.
133. Lindbaeck M, Hjortdahl P, Johnsen UL (1996b) Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 28: 183-188.
134. Little DR, Mann BL, Godbout CJ (2000) How family physicians distinguish acute sinusitis from upper respiratory tract infections: a retrospective analysis. *J Am Board Fam Pract*, 13: 101-106.
135. Llyod GA (1990) CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 104: 477-481.
136. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW Jr, Remy H, Fenton RS, Forte V, Balter M, Rotstein C, Craft C, Dubois J, Harding G, Schloss M, Miller M, McIvor RA, Davidson RJ (1997) A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Cmaj* 156 Suppl 6: S1-14.
137. Lund VJ (1997) Rhinosinusitis. *Br J Hosp Med* 57: 308-312.
138. Lund VJ, Gwaltney J, Baquero F, Echols R, Kennedy D, Klossek JM, Mackay I, Mann W, Ohnishi T, Stammberger H, Vining E, Wald E, Burrige S (1997) Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *International Rhinosinusitis Advisory Board Ear Nose Throat J* 76 (12 Suppl): 1-22.
139. Lundberg L, Isacson D (1999) The impact of over-the-counter availability of nasal sprays on sales, prescribing, and physician visits. *Scand J Prim Health Care* 17: 41-45.
140. Mackowiak PA, Martin RM, Smith JW (1979) The role of bacterial interference in the increased prevalence of oropharyngeal gram-negative bacilli among alcoholics and diabetics. *Am Rev Respir Dis* 120: 589-593.
141. Majumdar B, Buli PD (1982) The incidence and bacteriology of maxillary sinusitis in nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 96: 937-941.
142. Malm L (1994) Pharmacological background to decongesting and 11 anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 515:53-55. 11
143. Mann W, Gobel U, Pelz K, Jonas I (1981) Effect of treatment in maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 43: 274-279.
144. Mannino DM, Siegel M, Rose D (1997) Environmental tobacco smoke exposure in the home and worksite and health effects in adults: results from the 1991 National Health Interview. *Tobacco Control* 6: 269-305.
145. Marchi E (1990) Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of out-patients with acute maxillary sinusitis. *Curr Med Res Opin* 12: 19-24.
146. Maurer J, Vlad J, Knollmann F, Schroder R, Felix R (2000) The correlation between the CD4 count in HIV-positive patients and the radiological findings in diseases of the paranasal sinuses. *Dtsch Med Wochenschr* 125: 69-74.
147. McCaig LF, Hughes JM (1995) Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Jama* 273(3): 214-219.
148. McCue JD (1999) Antibiotic use in the elderly: issues and non issues. *Clin Infect Dis* 28: 750-752.
149. Meltzer EO (1998) Pharmacological treatment options for allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 28 Suppl 2: 27-36.
150. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR (2000) Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 106: 630-637.
151. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, HofTman SR, Obnisi T, Terrell JE, White PS (1997) Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 372-379.
152. Milvio C (1984) Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: a double blind controlled study with benzydamine. *J Int Med Res* 12: 327-332.

153. Minor TE, Baker JW, Dick EC, DeMeo AN, Ouellette JJ, Coben, M, Reed CE (1974) Greater frequency of viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings. *J Pediatr* 85: 472-477.
154. Mortimore S, Wormald PJ (1999) Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 639-642.
155. Moscovice I, Armstrong P, Sborrel S (1988) Health services research for decision: the use of the Delphi technique to determine health priorities. *J Health Polu Policy Law* 2: 388-410.
156. Mygind N (1996) Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 116: 164-166.
157. Nadel DM, Lanza DC, Kennedy DW (1999) Endoscopically guided sinus cultures in normal subjects *Am J Rhinol* 13: 87-90.
158. Niederman MS (1990) Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 5: 173-184.
159. Niederman MS (1994) The pathogenesis of airway colonization: lessons learned from the study of bacterial adherence. *Eur Respir J* 7: 1737-1740.
160. Nord CE (1988) Efficacy of penicillin treatment in purulent maxillary sinusitis. A European multicenter trial. *Infection* 16: 209-214.
161. Norrelund N (1978) Treatment of sinusitis in general practice. A controlled investigation of pivampicillin (Pondocillin). *Ugeskr Laeger* 140: 2792-2795.
162. Nouri E, Monti T (1993) Nimesulide granules for the treatment of acute inflammation of the ear nose throat. *Drugs* 46: 103-106.
163. Oppenheimer RW (1992) Sinusitis. How to recognize and treat it. *Postgrad Med* 91: 281-286, 289-292.
164. Orobello PW Jr, Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, Modlin JF, Naclerio RM (1991) Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:980-983.
165. Osguthorpe JD, Hadley JA (1999) Rhinosinusitis. Current concepts in evaluation and management. *Med Clin North Am* 83: 27-41.
166. Par C, De Grandt JB (1998) A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the sinusitis in adults. *J Intern Med Research* 26: 66-75.
167. Parietti C, Jankowski R (1998) Infections nasosinusiennes aigues de l'adulte. *Rev Prat* 48: 199-204.
168. Penttila M, Savolainen S, Kiukaanniemi H, Forsblom B, Jousimies-Somer H (1997) Bacterial findings in acute maxillary sinusitis-European study. *Acta Otolaryngol Suppl* 529: 165-168.
169. Pessey JJ, Reitz C, Los F (2000) Rhinosinuites aigues de l'adulte: enquete nationale sur les pratiques en medecine generale. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 121: 237-241.
170. Pessey JJ, Dubreuil C, Gehanno P, Artaz MA, Scheimberg A (1996) Efficacite et tolerance du cefixime en traitement de 10 jours ou de 4 jours d'amoxicilline-acide clavulanique dans les sinusites aigues de l'adulte. *Med Mai Infect* 26: 839-845.
171. Pessey JJ, Gehanno P, Dabemat H (2001) Pristinamycine versus cefuroxime axetil dans le traitement de la sinusite aigue de l'adulte. *MMI* 316: 417-424.
172. Peters E, Crater S, Phillips CD, Wheatley LM, Platts-Mills TA (1999) Sinusitis and acute asthma in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 118:372-374.
173. Pfliederer AG, Croft CB, Lloyd GA (1986) Antroscopy: its place in clinical practice. A comparison of antroscopic findings with radiographic appearances of the maxillary sinus. *Clin Otolaryngol* 11: 455-461.
174. Pitkaranta A, Arruda E, Malmberg H, Hayden FG (1997) Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 35: 1791-1793.
175. Poole MD (1999) A focus on acute sinusitis in adults: changes in disease management. *Am J Med* 106 (5A) 38S-47S; discussion 48S-52S.
176. Porro E, Calamita P, Rana I, Montini L, Criscione S (1992) Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 242: 111-120.
177. Pothman R, Yeh HL (1982) The effects of treatment with antibiotics, laser and acupuncture upon chronic maxillary sinusitis in children. *Am J Chin Med* 10: 55-58.
178. Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P, Leinonen M, Pulkkinen M, Suonpaa J, Mertsola J, Ruuskanen O (1998) Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 102: 403-408.
179. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B (1999) Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 104:79-84.
180. Rantanen T, Arvilommi H (1973) Double-blind trial of doxycycline in acute maxillary sinusitis. A clinical and bacteriological study. *Acta Otolaryngol* 76: 58-62.
181. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, Josephs S, Pung YH (1999) Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 103:408-414.
182. Rombaux P, Bertrand B, Eloy P (1997) Sinusitis in the immunocompromised host. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 51: 305-313.
183. Rosner JL (1985) Nonheritable resistance to chloramphenicol and others antibiotics induced by salicylates and other chemotactic repellents in *Escherichia coli* K-12. *Proc Natl Acad Sci USA* 24: 8771-8774.
184. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E (1994) Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 103:209-213.
185. Roth RP, Cantekin EI, Blueston O. Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 235-242.
186. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, Leguillou IL, Bodin L, Khac TD, Marsault C (1994) Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 776-783.
187. Sarnolinski B, Zawisza E, Kaminski J, Kargul M (1996) Evaluation de l'efficacite et de la tolerance de la fusafungine au cours des infections respiratoires hautes. *Medical Science Monitor* 2: 650-656.
188. Sargnon G (1937) Complications orbitaires, fluxions orbitaires d'origine naso-sinusiennes. *Ann ORL Paris* 870-872.
189. Savolainen S, Ylikoski J, Jousimes-Somer H (1987) Predictive value of nasal bacterial culture for etiological agents in acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 25: 49-55.
190. Savolainen S (1989) Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 44: 116-122.

191. Savolainen S, Ylikoski J, Jousimies-Somer H (1989) Differential diagnosis of purulent and non-purulent acute maxillary sinusitis in young adults. *Rhinology* 27: 53-61.
192. Savolainen S, Jousimies-Somer H, Karjalainen J, Ylikoski J (1997a) Do simple laboratory tests help in etiologic diagnosis in acute maxillary sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 529: 144-147.
193. Savolainen S, Pietola M, Kiukaanniemi H, Lappalainen E, Salminen M, Mikkonen P (1997b) An ultrasound device in the diagnosis of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 529: 148-152.
194. Scheld WM, Sydnor A Jr, Farr B, Gratz JC, Gwaltney JM Jr (1986) Comparison of cyclacillin and amoxicillin for therapy for acute maxillary sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 350-353.
195. Settipane RA (1999) Complications of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 20:209-213.
196. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoberg D, Ibanez JM, Hampel B, Sommerauer B (2000) A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med* 94: 337-344.
197. Simonet M, Gehanno P, Ichou F, Yeron M (1990) Etude bacteriologique de la sinusite aigue de l'adulte. *Med Mai Infect* 20: 91-96.
198. Sinus and allergy health partnership (2000) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123 Suppl 3A: S1-32.
199. Slavin RG (1997) Nasal polyps and sinusitis. *Jama* 278: 1849-1854.
200. Soderstrom M, Blomberg J, Christensen P, Hovelius B (1991) Erythromycin and phenoxymethylpenicillin (penicillin Y) in the treatment of respiratory tract infections as related to microbiological findings and serum C-reactive protein. *Scand J Infect Dis* 23: 347-354.
201. Stalam M, Kaye D (2000) Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North* 14: 357-369.
202. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA (1997a) The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract* 47: 794-799.
203. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA (1997b) Maxillary sinusitis in adults: an evaluation of placebo-controlled double-blind trials. *Fam Pract* 14: 124-129.
204. Stammberger H, Posawetz W (1990) Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 247: 63-76.
205. Stefansson P, Jacovides A, Jablonicky P, Sedani S, Staley H (1998) Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 36: 173-178.
206. Su WY, Hung SY, Tsai WF (1983) Bacteriological study in chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 93: 931-934.
207. Sundqvist G (1992) Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol* 7:257-262.
208. Sveinbjornsdottir S, Gudmundsson S, Briem H (1991) Oropharyngeal colonization in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 959-963.
209. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ (1986) Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 2: 359-360.
210. Tarp B, Fiirgaard B, Christensen T, Jensen JJ, Black FT (2000) The prevalence and significance of incidental paranasal sinus abnormalities on MRI. *Rhinology* 38: 33-38.
211. Teatini G, Simonetti G, Salvolini U, Masala W, Meloni F, Rovasio S, Dedola GL (1987) Computed tomography of the ethmoid labyrinth and adjacent structures. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 239-250.
212. Tiedjen KU, Becker E, Heimann KD, Knorz S, Hildmann H (1998) Value of B-image ultrasound in diagnosis of paranasal sinus diseases in comparison with computerized tomography. *Laryngorhinotologie* 77: 541-546.
213. Torossian F, Giard A, Cereja F (1997) Digital thermography for the evaluation of the effect of betamethasone in the treatment of acute sinusitis. Preliminary study. *Presse Med* 26: 1482-1487.
214. Triglia JM, Belus JF, Dessi P, Noirclerc M, Cannoni M (1993) Manifestations sinusiennes de la mucoviscidose. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 110: 98-102.
215. Turner BW, Cail WS, Hendley JO, Hayden FG, Doyle WJ, Sorrentino N, Gwaltney JM Jr (1992) Physiologic abnormalities in the paranasal sinuses during experimental rhinovirus colds. *J Allergy Clin Immunol* 90: 474-478.
216. Vaidya AM, Chow JM, Stankiewicz JA, Young MR, Mathews HL (1997) Correlation of middle meatal and maxillary sinus cultures in acute maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 11: 139-143.
217. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW (1978) Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 298: 1108-1111.
218. Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF (1997) Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 349: 683-687.
219. Van Duijn NP, Brouwer HJ, Larnberts H (1992) Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography. *BMJ* 305: 684-687.
220. Verschraegen G, Mione S (1998) Difficulties in interpretation of culture results in sinusitis. *Rhinology* 36: 55-58.
221. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS (2000) Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 370-373.
222. Von Sydow C, Axelsson A, Jensen C (1984) Treatment of acute maxillary sinusitis. Erythromycin base and phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Rhinology* 22: 247-254.
223. Von Sydow C, Savolainen S, Soderqvist A (1995) Treatment of acute maxillary sinusitis-comparing cefpodoxime proxetil with amoxicillin. *Scand J Infect Dis* 27: 229-234.
224. Wald ER (1998) Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 316: 13-20.
225. Westergren V, Lundblad L, Hellquist HB, Forsum U (1998) Ventilator-associated sinusitis: a review. *Clin Infect Dis* 27: 851-864.
226. Wiesenauer M, Gaus W, Bohnacker U, Haussler S (1989) Efficiency of homeopathic preparation combinations in sinusitis. Results of a randomized double blind study with general practitioners. *Arzneimittelforschung* 39: 620-625.

227. Williams JW Jr, Simel DL, Roberts L, Samsa GP (1992) Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 117: 705-710.
228. Wurzer H, Heppt W, Weidauer H, Rosen-Wolff A, Hartmann M (1995) Rhinosinusitis in AIDS patients. *Laryngorhinootologie* 74: 188-190.
229. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gurakan B (2000) Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 256-259.
230. Ylikoski J, Savolainen S, Jousimies-Somer H (1989a) Bacterial flora in the nasopharynx and nasal cavity of healthy young men. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 51: 50-55.
231. Ylikoski J, Savolainen S, Jousimies-Somer H (1989b) The bacteriology of acute maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 51: 175-181.
232. Yousem D, Kennedy D, Rosenberg S (1991) Ostiomeatal complex risk factors for sinusitis: CT evaluation. *J. Otolaryngol* 20: 419-424.
233. Yousem DM (1993) Imaging of sinonasal inflammatory disease. *Radiology* 188: 303-314.

## Od tłumacza

Przykłady preparatów handlowych leków dostępnych w Polsce, których nazwy międzynarodowe podano w tekście:

amoksylicyna z kwasem klawulanowym:	Amokiklav, Augmentin, Curam, Ramoclav	fusafungina:	Bioparox
azytromycyna:	Sumamed	klarytromycyna:	Fromilid, Klacid
bakampicylina:	Ambacamp, Ambaxin	kwas niiflumowy:	Actol, Donalgin, Nifluril
benzydamina:	Benalgin, Oxinazin, Tantum	kwas tiaprofenowy:	Surgam
cefaklor:	Ceclor, CEK, Vercef	lewofloksacyna:	Tavanic
ceftibuten:	Cedax	moksyflokscyna:	Avelox
ceftriakson:	Biotrakson, Lendacin i inne	nimesulid:	Aulin
cefuroksym aksetyl:	Zinnat, Bioracef	piwampicylina:	Pivampicillin, Maxifen, Pondocil
cefuroksym (sól sodowa):	Zinacef, Curoxime	prystynamycyna:	Piostacin
ciprofloksacyna:	Cifran, Cipropol, Ciprobay, Quintor	tetroksoprym z sulfadiazyną:	Tibirox
cyklacylina:	Calthor, Ultracillin	sulfametaksazol-trimetoprim:	Biseptol, Bactrim, Septtrin
fenoksymetylopenicylina:	V-cylina, Oспен, Taropen		