

УДК 616.211-002.1:615.281.9:615.03

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3\(49\)-1753-1761](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1753-1761)

Опришко Валентина Іванівна д.мед.н., професор кафедри фармакології, загальної та клінічної фармакології, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-8369-5439>

Дронов Сергій Миколайович канд.мед.н., доцент кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-7495-2835>

Слесарчук Владлена Юрївна канд.мед.н., доцент кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0001-8777-1243>

Кайдаш Світлана Петрівна асистент кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-3210-3560>

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО РИНОСИНУСИТУ

Анотація. Гострий риносинусит (ГРС) є поширеною хворобою та може бути поділений на гострий вірусний риносинусит та гострий бактеріальний риносинусит, йому часто передують вірусний риніт або звичайна застуда. Нами розглянуті механізми запалення, що лежать в основі вірусного риніту, гострого вірусного риносинуситу та гострого бактеріального риносинуситу, з урахуванням підходів комплексної фармакотерапії

Найчастіше при ГРС зустрічаються бактерії, що належать до «пекельної трійки» (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* та *M. catarrhalis*) та *S. Aureus*. Також при ГРС зустрічається й інші види стрептококів та анаеробних бактерій. Рауне та Benniger провели мета-аналіз 25 досліджень з мікробіології ГРС, в яких вивчається розповсюдженість бактерій, що найбільш часто зустрічаються у середній частині носового ходу та у гайморових пазухах. У гайморових пазухах містилось 26% *S. pneumoniae*, 28% *Haemophilus influenza*, 6% *M. Catarrhalis* та 8% *S. Aureus*.

На підставі шести досліджень, де клінічна невдача вважалась відсутністю повного одужання, спостерігалась достовірна різниця на користь антибіотиків, порівняно з плацебо, із загальні ВР 0,74 (95% ДІ 0,65-0,84) через 7-15 днів спостереження. Ні один з препаратів антибіотиків не був кращим за

інший. У цьому дослідженні дійшли висновку, що антибіотики мали невеликий терапевтичний ефект к пацієнтів із неускладненим ГРС в умовах загальної терапії із симптомами, що тривали більше семи днів. 80% пацієнтів, які приймали антибіотики, відчули покращення через два тижні. Спеціалістам потрібно зважувати невелику користь від лікування антибіотиками відносно потенційних небажаних ефектів як для кожного пацієнта окремо, так і у масштабах популяції.

Ключові слова: гострий риносинусит, фармакотерапія, ефективність лікування, антибіотикотерапія, клінічна фармакологія

Opryshko Valentyna Ivanivna Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacology, Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (068)857-53-54, <https://orcid.org/0000-0002-8369-5439>

Dronov Serhii Mykolayovych Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacology, Dnipro State Medical University, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-7495-2835>

Sliesarchuk Vladliena Yuriyivna Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacology, Dnipro State Medical University, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0001-8777-1243>

Kaidash Svitlana Petrivna Assistant of the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacology, Dnipro State Medical University, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-3210-3560>

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIBACTERIALS USED FOR THE TREATMENT OF ACUTE RHINOSINUSIS

Abstract. Acute rhinosinusitis (ARS) is a common disease and can be divided into acute viral rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis, often preceded by viral rhinitis or the common cold. We reviewed the mechanisms of inflammation underlying viral rhinitis, acute viral rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis, taking into account the approaches of complex pharmacotherapy

The most common bacteria in ARS are the “hell’s three” (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* and *M. catarrhalis*) and *S. Aureus*. Other types of streptococci and anaerobic bacteria are also found in ARS. Payne and Benniger conducted a meta-analysis of 25 studies on the microbiology of ARS, which examined the prevalence of bacteria most commonly found in the middle part of the nasal passage and in the maxillary sinuses. The maxillary sinuses contained 26% *S. pneumoniae*, 28% *Haemophilus influenza*, 6% *M. Catarrhalis* and 8% *S. Aureus*.

Based on six studies where clinical failure was defined as lack of complete recovery, there was a significant difference in favour of antibiotics compared with placebo, with an overall HR of 0.74 (95% CI 0.65-0.84) at 7-15 days of follow-up. No antibiotic was superior to the other. This study concluded that antibiotics had a small therapeutic effect in patients with uncomplicated ARS in the setting of general therapy with symptoms lasting more than seven days. 80% of patients receiving antibiotics experienced improvement after two weeks. Professionals need to weigh the small benefit of antibiotic treatment against the potential adverse effects, both for the individual patient and on a population scale.

Keywords: acute rhinosinusitis, pharmacotherapy, treatment effectiveness, antibiotic therapy, clinical pharmacology

Постановка проблеми. Гострий риносинусит (ГРС) є поширеною хворобою та може бути поділений на гострий вірусний риносинусит та гострий бактеріальний риносинусит, йому часто передують вірусний риніт або звичайна застуда. Нами розглянуті механізми запалення, що лежать в основі вірусного риніту, гострого вірусного риносинуситу та гострого бактеріального риносинуситу, з урахуванням підходів комплексної фармакотерапії.

Згідно із даними National Ambulatory Medical Care Survey у США риносинусит є п'ятим за поширеністю діагнозом, при якому призначають антибіотик. У 2020 р. риносинусит складав 9% та 21% всіх призначень антибіотик для дітей та дорослих відповідно, хоча використання антибіотиків при лікуванні легкого, помірного або неускладненого гострого риносинуситу (ГРС) у більшості рандомізованих клінічних дослідженнях не виявилось корисним та не рекомендується майже всіма клінічними рекомендаціями. Нещодавнє багатонаціональне дослідження в Азії довело, що надмірне вживання антибіотиків все ще представляє тривожну проблему для оториноларингологів та педіатрів [1].

Найбільш розповсюдженими вірусами, ізольованими при вірусному риніті та риносинуситі у дорослих, є риновіруси та коронавіруси. Вважається, що риновіруси нараховують приблизно 50% всіх застуд. До інших вірусів, ізольованих при звичайній застуді, відносяться віруси грипу, парагрипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус [2].

Найчастіше при ГРС зустрічаються бактерії, що належать до «пекельної трійки» (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* та *M. catarrhalis*) та *S. Aureus*. Також при ГРС зустрічається й інші види стрептококів та анаеробних бактерій. Payne та Benniger провели мета-аналіз 25 досліджень з мікробіології ГРС, в яких вивчається розповсюдженість бактерій, що найбільш часто зустрічаються у середній частині носового ходу та у гайморових пазухах. У гайморових пазухах містилось 26% *S. pneumoniae*, 28% *Haemophilus influenza*, 6% *M. Catarrhalis* та 8% *S. Aureus*.

Ці результати співвідносились із результатами стосовно середнього ходу та відповідно складали 34%, 29%, 11% та 14%. У дослідженні, в якому порівнювались носоглоткові посіви, взяті у дітей до та після введення пневмококової кон'югатної вакцини, Brook та Gober спостерігали зниження частоти виявлення *S. pneumonia* з 44% до 27% та збільшення частоти виявлення *Haemophilus influenza* з 37% до 44%, *S. pyrogenes* з 7% до 12% та *S. aureus* з 4% до 8%, при чому *M. Catarrhalis* змін виявлено не було (з 13% до 14%) [3, 4].

Основні фармакотерапевтичні підходи представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Лікування гострого риносинуситу за принципами доказової медицини [5]

Лікування	Рекомендації
Антибіотики	Так, лише при гострому бактеріальному риносинуситі
Топічні кортикостероїди	Так, лише при післявірусному риносинуситі
Топічні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	Так, лише при гострому бактеріальному риносинуситі
Системні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	Так, лише при гострому бактеріальному риносинуситі
Іригаційна терапія	Так, як симптоматичну терапію при всіх формах ГР
Фітотерапія	Так, при вірусному та післявірусному риносинуситі
Нестероїдні протизапальні препарати	Так, при вірусному та післявірусному риносинуситі
Парацетамол	Так, при вірусному та післявірусному риносинуситі
Індуктори інтерферону	Ні
Муколітики	Ні

Особлива увага приділяється використанню антибіотикотерапії. Так, для порівняння антибіотиків та плацебо або антибіотиків різних класів при лікуванні гострого гаймориту у дорослих нещодавно було проведено Кокранівське дослідження. У цей огляд було включено всього 59 досліджень: шість плацебо-контрольованих досліджень та 53 дослідження з порівняння антибіотиків різних класів або з порівняння різних режимів дозувань одного й того ж антибіотика. З них 5 досліджень, у яких взяв участь 631 пацієнт, надали дані стосовно порівняння антибіотиків із плацебо, де клінічна невдача враховувалась як відсутність одужання або покращення через 7-15 днів спостереження. У цих дослідженнях було виявлено невелику статистичну різницю на користь антибіотиків порівняно з плацебо із загальним фактором

ризик (відносний ризик - ВР) 0,66 (довірчий інтервал ДІ) 95% 0,44-0,98. Проте, клінічна достовірність результатів є сумнівною, також враховуючи, що показник одужання або покращення був високим як у групі плацебо (80%), так і в групі, що отримувала антибіотики (90%) [6].

На підставі шести досліджень, де клінічна невдача вважалась відсутністю повного одужання, спостерігалась достовірна різниця на користь антибіотиків, порівняно з плацебо, із загальні ВР 0,74 (95% ДІ 0,65-0,84) через 7-15 днів спостереження. Ні один з препаратів антибіотиків не був кращим за інший. У цьому дослідженні дійшли висновку, що антибіотики мали невеликий терапевтичний ефект к пацієнтів із неускладненим ГРС в умовах загальної терапії із симптомами, що тривали більше семи днів. 80% пацієнтів, які приймали антибіотики, відчули покращення через два тижні. Спеціалістам потрібно зважувати невелику користь від лікування антибіотиками відносно потенційних небажаних ефектів як для кожного пацієнта окремо, так і у масштабах популяції.

Хоча антибіотики при ГРС слід використовувати для деяких пацієнтів із суттєвою вірогідністю бактеріальної хвороби, іноді важко встановити точний клінічний діагноз. Короткостроковий курс терапії із використанням антибіотиків мав порівняльну ефективність відносно більш тривалого курсу терапії при ГРС. Скорочене лікування, зокрема, для пацієнтів без тяжкої хвороби та ускладнюючих факторів може призвести до меншої кількості небажаних ефектів, кращого дотримання пацієнтом режиму лікування, більш низьким показникам розвитку резистентності та до зменшення витрат.

У Кокранівському дослідженні, проведеному раніше, метою авторів було вивчити, чи призначаються антибіотики при ГРС, і якщо так, то які класи антибіотиків є найбільш ефективними. Первинні результати: а) клінічне одужання та б) клінічне одужання або покращення стану. Вторинні результати включали покращення рентгенограми, частота 51 рецидивів та припинення лікування через небажані ефекти [7].

Надмірне застосування антибіотиків було зафіксовано і в деяких країнах Європи, що безпосередньо призвело до підвищення частоти випадків протимікробної резистентності у Європі. Хоча таких даних щодо Азії ще немає, нещодавнє оглядове дослідження показало, що навіть при легкому ГРС (звичайна застуда) 87% ЛЗП, 83.9% отоларингологів та 70% педіатрів все ж рекомендують медичне лікування [8].

До найбільш поширених терапій першої черги, що призначаються, входять антигістаміни (39.2%), назальний деконгестант (33.6%) та антибіотики (29.5%). Антибіотики набагато частіше застосовували у якості терапії першої черги при помірному (45.9%) та тяжкому (60.3%) ГРС. Більше викликає тривогу те, що 13.6% учасників використовували більше двох класів антибіотиків для лікування навіть легкого ГРС. Глобальна загроза, встановлена резистентними мікроорганізмами, стала міжнародною проблемою

у сфері охорони здоров'я, результатом недбалого зловживання антибіотиками. Тому для початкової терапії необхідно використовувати засіб найвужчого спектру проти імовірних патогенів (*Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*) [9, 10].

Назальні деконгестанти широко застосовуються для лікування ГРС з метою зменшення застою та в очікуванні покращення вентиляції та відтоку з пазух, а також для симптоматичного полегшення застою у носі. Експериментальні дослідження з ефекту топічних декогестантів за допомогою КТ та знімків МРТ на остіальну проходимість та проходимість остіомеатального комплексу підтвердили виражений ефект на зменшення застою у нижній та середній носових раковинах та слизової оболонки інфудібулярної частини, але ефект на гратчасту та гайморову пазуху був відсутнім. Експериментальні дослідження заявляють про корисний протизапальний ефект ксилометазоліну та оксиметазоліну у вигляді зниження синтезу оксиду азоту та їх антиоксидантні властивості [11].

На відміну від попередніх досліджень (*in vitro*) присвячених впливу декогестантів на мукоциліарний транспорт, контрольоване клінічне дослідження (рівень доказовості II) Inanli та ін. заявляє про покращення мукоциліарного кліренсу *in vivo* через 2 тижні застосування 63 оксиметазоліну при ГБРС порівняно із флутиказоном, гіпертонічним розчином та сольовим розчином; воно не показало достовірного покращення порівняно із групою, до якої не застосовували звичайних назальних процедур. Також перебіг хвороби у групах достовірно не відрізнявся. Ці результати відповідають попередньому контрольованому дослідженню на дорослих із гострим гайморитом (рівень доказовості Ib), що не підтвердило якогось достовірного впливу декогестантів при додаванні до програми лікування пеніциліном стосовно щоденних показників оцінки симптомів головного болю, обструкції та оцінки пазух на рентгенограмі. Тому результати цього дослідження вказують на те, що зняття набряку отворів пазух не представляє первинну необхідність при лікуванні ГРС [12].

Однократна доза декогестанту (пероральний норефедрин, топічний оксиметазолін, пероральний псевдоефедрин, назальний ксилометазолін) можуть незначною мірою бути більш ефективними, ніж плацебо при зниженні застою через 3–10 годин у пацієнтів із вірусним риносинуситом. Лікування з деконгестантами не виявилось більш ефективним за натрію хлорид при додаванні до терапії антибіотиками та антигістамінами у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні стосовно риносинуситу у дітей (рівень переконливості Ib).

Проте, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало достовірний захисний ефект 14-денного курсу назального деконгестанту (у поєднанні із топічним будесонідом через 7 днів) для профілактики розвитку госпітального гаймориту у пацієнтів відділення

реанімації та інтенсивної терапії із штучною вентиляцією. Рентгенологічно підтверджений гайморит спостерігали у 54% пацієнтів у групі, що отримувала активне лікування та у 82% контрольних суб'єктів, відповідно, а інфекційний гайморит спостерігали у 8% та 20% груп, відповідно. Проте, клінічний досвід виступає за топічне застосування деконгестантів у середньому носовому ході при ГРС, але не за допомогою назального спрею або крапель для носа (рівень переконливості IV) [13].

Нещодавно було опубліковано систематичний огляд (Кокранівський аналіз) ефективності деконгестантів, антигістамінів та промивання носа у дітей із клінічним діагнозом ГРС. З 402 досліджень, знайдених за допомогою електронного та ручного пошуку, жодне не відповідало всім критеріям включення (будь-який з цих препаратів порівняно із плацебо або відсутністю препарату). Було зроблено висновок про відсутність обґрунтування для визначення ефективності використання антигістамінів, деконгестантів або промивання носа у дітей із ГРС. В іншому Кокранівському огляді розглядалась ефективність поєднань антигістамінів, декогестантів та анальгетиків у зменшенні тривалості та послабленні симптомів звичайної застуди у дорослих та дітей. Автори включили 27 РКД (5 117 учасників) з дослідження ефективності лікування звичайної застуди. У чотирнадцяти дослідженнях досліджували поєднання антигістаміну-декогестанту. Автори дійшли висновку, що згідно із сучасними доказами поєднання антигістамінів, декогестантів та анальгетиків мають деякий загальний позитивний ефект у дорослих та дітей старшого віку. Вони рекомендують зважувати користь по відношенню до ризику небажаних ефектів. Вони не виявили доказів ефективності у дітей молодшого віку [14].

Таким чином, в даний час зростає розуміння того, що для надання висококваліфікованої допомоги має прийматися до уваги думка пацієнтів. На додаток до визначення загальної серйозності симптомів ГРС за допомогою ВАШ, може реєструватися тяжкість окремих симптомів, що оцінюється за допомогою ВАШ або з використанням валідованих опитувальників на основі оцінці симптоматики. Показники результату за оцінкою пацієнту (PROMs) є інструментами оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя (HRQOL), що самостійно оцінюються та повідомляються безпосередньо пацієнтом. Вони, як правило, відносяться до однієї точки часу або чітко визначеного попереднього періоду, і, таким чином, в цій ситуації застосування терміну «оцінка результату» є неправильним [15].

При ГРС кращим вибором на сьогодні вважають пероральні форми препаратів захищеного амоксициліну (амоксицилін/клавуланова кислота), клінічна та бактеріологічна ефективність якого становить >90%. Макроліди є альтернативними препаратами, їх призначають за наявності на те вагомих підстав. При аналізі даних літератури, нами встановлено, що близько 20% пацієнтів, яким призначено макроліди, навіть при обґрунтованих показаннях,

мають ризик формування антибіотикорезистентності. Інші альтернативні препарати: цефалоспорины (перорально, парентерально), фторхінолони (ципро-флоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) — парентерально [5].

Висновки. Терміни лікування пацієнтів із бактеріальним риносинуситом та проведення антибактеріальної терапії як такої — досить різні. Остання вузькоспрямована на збудника. При запаленні у приносних пазухах застосування комплексного лікування з доведеною ефективністю дає змогу прогнозувати сприятливий результат щодо повноговилікування до 10-го дня терапії. Якщо цього не відбулося — є підстава переглянути діагноз.

Література:

1. Zoe A Walters , Ahmad R Sedaghat , Katie M Phillips. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis: The current state of knowledge // Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2022 Jul 20;7(4):935-942. doi: 10.1002/lio2.857.
2. Yang-Tuo Luo, Cheng-Rui Zhu, Bing He, Ai-Hui Yan, Hong-Quan Wei // Diagnostic and therapeutic strategies of acute invasive fungal rhinosinusitis // Asian J Surg. 2023 Jan;46(1):58-65. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.05.006.
3. Oghenefejiro Okifo, Amrita Ray, David A Gudis. The Microbiology of Acute Exacerbations in Chronic Rhinosinusitis - A Systematic Review // Front Cell Infect Microbiol. 2022 Mar 24;12:858196. doi: 10.3389/fcimb.2022.858196.
4. Lorenzo Drago, Lorenzo Pignataro, Sara Torretta Microbiological Aspects of Acute and Chronic Pediatric Rhinosinusitis // J Clin Med . 2019 Jan 28;8(2):149. doi: 10.3390/jcm8020149.
5. Попович В.І. Сучасна терапія гострого риносинуситу: 5 кроків профілактики антибіотикорезистентності // УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2 (124), Т. 1 – III/IV 2018. С. 54-56.
6. Sadia Janjua, Alexander G Mathioudakis, Rebecca Fortescue, Ruth Ae Walker, Sahar Sharif, Christopher Jd Threapleton, Sofia Dias. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst Rev. . 2021 Jan 15;1(1):CD013198.
7. Anneli Ahovuo-Saloranta, Ulla-Maija Rautakorpi, Oleg V Borisenko, Helena Liira, John W Williams Jr, Marjukka Mäkelä. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 11;(2):CD000243. doi: 10.1002/14651858.CD000243.pub3.
8. Aleksandra Baran, Aleksandra Kwiatkowska, Leszek Potocki. Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race // Int J Mol Sci. 2023 Mar 17;24(6):5777. doi: 10.3390/ijms24065777.
9. Magdalena Arcimowicz Acute sinusitis in daily clinical practice // Otolaryngol Pol. 2021 Aug 31;75(4):40-50. doi: 10.5604/01.3001.0015.2378.
10. Magdalena Arcimowicz Rational treatment of acute rhinosinusitis in the context of increasing antibiotic resistance // Otolaryngol Pol. 2024 Oct 1;78(6):1-11. doi: 10.5604/01.3001.0054.7506.
11. Catherine Butkus Small, Claus Bachert, Valerie J Lund, Augustine Moscatello, Anjali S Nayak, William E Berger. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis // Am J Med. . 2007 Apr;120(4):289-94. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.035.
12. Dana V Wallace. Treatment options for chronic rhinosinusitis with nasal polyps // Allergy Asthma Proc . 2021 Nov 1;42(6):450-460. doi: 10.2500/aap.2021.42.210080.
13. Anna Nowicka, Bolesław Samoliński. Is the use of intranasal glucocorticosteroids (inGCSs) in children safe? // Otolaryngol Pol . 2015;69(1):1-10. doi: 10.5604/00306657.1136130.

14. Piotr Rapiejko, Tomasz R Sosnowski, Jarosław Sova, Dariusz Jurkiewicz. Deposition of intranasal glucocorticoids--preliminary study // *Otolaryngol Pol.* 2015;69(6):30-8. doi: 10.5604/00306657.1184545.

15. Baumann D, Bachert C, Högger P. Dissolution in nasal fluid, retention and anti-inflammatory activity of fluticasone furoate in human nasal tissue ex vivo // *Clin Exp Allergy* . 2009 Oct;39(10):1540-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03306.x.

References:

1. Zoe, A Walters , Ahmad, R Sedaghat , Katie, M Phillips. (2022). Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis: The current state of knowledge. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022 Jul 20;7(4):935-942. doi: 10.1002/lio2.857 [in English].

2. Yang-Tuo, Luo, Cheng-Rui, Zhu, Bing, He, Ai-Hui Yan, Hong-Quan Wei (2023). Diagnostic and therapeutic strategies of acute invasive fungal rhinosinusitis. *Asian J Surg.* , 2023 Jan;46(1):58-65. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.05.006. [in English].

3. Ogheneferjiro, Okifo, Amrita, Ray, David, A Gudis. (2022). The Microbiology of Acute Exacerbations in Chronic Rhinosinusitis - A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol.* , 2022 Mar 24;12:858196. doi: 10.3389/fcimb.2022.858196. [in English].

4. Lorenzo, Drago, Lorenzo, Pignataro, Sara, Torretta (2019). Microbiological Aspects of Acute and Chronic Pediatric Rhinosinusitis. *J Clin Med.* , 2019 Jan 28;8(2):149. doi: 10.3390/jcm8020149. [in English].

5. Popovich, V.I. (2018). Suchasna terapija gostrogo rinosinusu: 5 krokiv profilaktiki antibiotikorezistentnosti [Modern therapy of acute rhinosinusitis: 5 steps to prevent antibiotic resistance]. *UKR. MED. ChASOPIS - UKR. MED. JOURNAL*, 2 (124), 1 – III/IV , 54-56 [in Ukrainian].

6. Sadia, Janjua, Alexander G, Mathioudakis, Rebecca, Fortescue, Ruth, Ae Walker, Sahar Sharif, Christopher Jd Threapleton, Sofia Dias (2021). Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* , 2021 Jan 15;1(1):CD013198. [in English].

7. Anneli, Ahovuo-Saloranta, Ulla-Maija, Rautakorpi, Oleg, V Borisenko, Helena Liira, John W Williams Jr, Marjukka Mäkelä (2014). Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014 Feb 11;(2):CD000243. doi: 10.1002/14651858.CD000243.pub3. [in English].

8. Aleksandra, Baran, Aleksandra, Kwiatkowska, Leszek, Potocki (2023). Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci.*, 2023 Mar 17;24(6):5777. doi: 10.3390/ijms24065777. [in English].

9. Magdalena, Arcimowicz (2021). Acute sinusitis in daily clinical practice. *Otolaryngol Pol.* , 2021 Aug 31;75(4):40-50. doi: 10.5604/01.3001.0015.2378. [in English].

10. Magdalena, Arcimowicz (2024). Rational treatment of acute rhinosinusitis in the context of increasing antibiotic resistance. *Otolaryngol Pol.*, 2024 Oct 1;78(6):1-11. doi: 10.5604/01.3001.0054.7506. [in English].

11. Catherine, Butkus Small, Claus Bachert, Valerie J Lund, Augustine Moscatello, Anjuli S Nayak, William E Berger (2007). Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Med.* . , 2007 Apr;120(4):289-94. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.035. [in English].

12. Dana, V Wallace (2021). Treatment options for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* , 2021 Nov 1;42(6):450-460. doi: 10.2500/aap.2021.42.210080. [in English].

13. Anna Nowicka, Bolesław Samoliński (2015). Is the use of intranasal glucocorticosteroids (inGCSs) in children safe? *Otolaryngol Pol.* , 2015;69(1):1-10. doi: 10.5604/00306657.1136130. [in English].

14. Piotr, Rapiejko, Tomasz R Sosnowski, Jarosław Sova, Dariusz Jurkiewicz (2015). Deposition of intranasal glucocorticoids--preliminary study. *Otolaryngol Pol.* , 2015;69(6):30-8. doi: 10.5604/00306657.1184545. [in English].

15. Baumann, D, Bachert, C, Högger P. (2009). Dissolution in nasal fluid, retention and anti-inflammatory activity of fluticasone furoate in human nasal tissue ex vivo. *Clin Exp Allergy* . , 2009 Oct;39(10):1540-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03306.x. [in English].