

알레르기 비염의 약물치료

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
조 규 섭

Pharmacotherapy of Allergic Rhinitis

Kyu-Sup Cho, MD

Department of Otorhinolaryngology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

ARIA Guideline 2008

알레르기 비염은 알레르겐에 의한 염증반응이 가장 핵심적인 병인이므로 약물 치료가 중요하다. 알레르기 비염에 사용 가능한 약제는 경구 및 국소용 비강 항히스타민제, 국소용 비강 스테로이드제, 류코트리엔 길항제, 국소용 비강 비만세포안정제, 경구 및 국소용 비강 충혈억제제(decongestant), 국소용 비강 항콜린제 등이 있으며 ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification에 따라 사용하는 약제에 조금씩 차이가 있다. 맑은 비루, 발작적으로 발생하는 재채기, 비강 내 소양감, 코막힘 중 2가지 이상의 증상이 하루에 1시간 이상 보통 나타날 경우 알레르기 비염을 의심할 수 있으며 ARIA guideline에 따라 분류하여 그 중증도를 파악하여야 한다. 알레르기 비염은 2가지의 큰 기준으로 분류한다(Table 1). 첫 번째 기준이 증상의 지속 기간에 따른 Intermittent/Persistent이고 두 번째 기준이 증상의 경중에 따른 Mild/Moderate to severe이다. Intermittent의 경우 증상이 있는 기간이 일주일 중 4일 미만 또는 4주 미만의 연속된 증상이 있는 경우이며, Persistent는 일주일에 4일 이상 증상이 있고 연속적으로 4주 이상 증상이 지속

되는 경우로 정의하였다. 증상의 경중을 나타내는 기준 중 Mild는 알레르기 비염의 증상으로 인해, 수면장애, 일상생활 장애, 학교 또는 직장 생활 장애가 없어야 하며, 증상이 있더라도 그 증상이 일상에 문제를 일으키지 않는 정도로 정의된다. Moderate/severe의 경우 수면장애, 일상생활 장애, 학교생활 장애 중 한 가지 이상이 심한 불편을 느끼는 정도를 의미한다. 2008년 ARIA guideline에 의하면 경증 간헐성(intermittent+mild) 알레르기 비염의 경우 경구용 항히스타민제 또는 국소용 비강 항히스타민제를 사용하며, 필요시 추가적으로 충혈억제제 혹은 류코트리엔 길항제를 사용할 수 있다. 경증 지속성(persistent+mild) 또는 중등도-중증 간헐성(intermittent+moderate/severe) 알레르기 비염의 경우 경구용 항히스타민제 또는 국소용 비강 항히스타민제를 사용할 수 있고 추가적으로 충혈억제제, 혹은 류코트리엔 길항제, 국소용 비강 스테로이드제 등을 사용할 수 있다. 지속성(persistent) 분류에 해당하는 경우는 2~4주간의 치료 기간 후 치료 반응에 대한 재평가가 필요하며 증상의 호전이 있는 경우 동일한 약제를 1개월간 추가로 사용하도록 권장하고 반대로 치료 실패 시에는 한 단계 높은 분류인 중등도/중증 지속성(persistent+moderate/severe) 알레르기 비염에 준한 치료를 시행한다. 가장 증상이 오래 지속되면서 중한 분류인 중등도/중증 지속성 알레르기 비염의 경우, 경증의 경우와는 다르게 국소용 비강 스테로이드제를 가장 우선적인 순서의 약제로 고려하여야 한다. 그 후 항히스타민제 또는 류코트리엔 길항제를 사용할

교신저자 : 조규섭, 602-739 부산광역시 서구 아미동 1가 10 부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-8783 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : ckssmj@hanmail.net

Table 1. Classification of allergic rhinitis according to ARIA

1. 'Intermittent' means that the symptoms are present <4 days a week
Or for <4 consecutive weeks
2. 'Persistent' means that the symptoms are present More than 4 days a week
And for more than 4 consecutive weeks
3. 'Mild' means that none of the following items are present :
Sleep disturbance
Impairment of daily activities, leisure and/or sport
Impairment of school or work
Symptoms present but not troublesome
4. 'Moderate/Severe' means that one or more of the following items are present :
Sleep disturbance
Impairment of daily activities, leisure and/or sport
Impairment of school or work
Troublesome symptoms

수 있다. 약물 치료를 시작한지 2~4주 후에는 환자의 증상을 추적 관찰하여 재평가가 이루어져야 하며 증상 호전이 있을 경우 한 단계 아래 분류에 해당하는 치료를 1개월간 추가로 지속한다. 증상 호전이 없을 경우에는 진단에 대한 재확인, 환자의 약물 치료에 대한 순응도, 감염 혹은 다른 원인에 대한 평가 등의 과정을 거친 후에 그 결과에 따라 적절한 추가적인 약물 사용을 Fig. 1와 같이 고려한다.¹⁾ 국소용 비강 스테로이드제의 용량을 증가시키거나 재채기, 비강 내 소양감이 심한 경우 항히스타민제를, 비루가 심한 경우 국소용 비강 항콜린제를 추가할 수 있고, 코막힘이 심한 경우 충혈억제제 혹은 경구용 스테로이드제를 단기간 추가 사용하며 증상의 호전이 없을 경우 수술적인 치료도 고려해 볼 수 있다.

알레르기 비염과 더불어 알레르기성 결막염이 동반된 경우 경구용 혹은 점안 항히스타민제 혹은 점안 cromone 제제의 사용이 매우 효과적일 수 있다. 또한 중등도-중증 또는 지속성 알레르기비염 환자에서는 반드시 친식에 대한 평가가 필요하다. 2008년에 개정된 ARIA guideline에 따른 단계적 치료방법에 언급된 약들의 성인 및 소아, 계절성 및 통년성 알레르기비염에 대한 유용성을 근거중심의학(evidence-based medicine)을 기준으로 요약하면 표(Table 2)와 같다.²⁻⁷⁾

알레르기 비염의 치료 약제

경구용 항히스타민제

경구용 항히스타민제는 콧물, 재채기, 코 가려움에 효과적이며, 코막힘에는 효과가 적다. 특히 알레르기 결막염이 동반된 비염 환자에서 경구용 항히스타민제는 눈, 코에 모두 효과적이므로 임상적으로 유용하다. 2세대 항히스타민제 중 Fexofenadine, Desloratadine, Cetirizine은 염증에 관련된 매개물질의 분비를 억제함으로써 항염증 효과를 보이기도 하였으며, 항히스타민제의 사용 중 내성이 생기는 경우는 보고된 바가 없다. 1세대 항히스타민제는 진정(sedation)이나, 행동장애, 항콜린성 효과를 보이는데, 이러한 효과가 때로는 도움이 되기도 하지만(진정효과로 밤에 수면을 유도하거나, 항콜린 효과로 비루의 감소) 대개는 부작용을 일으키는 경우가 많다. 1세대 항히스타민제의 가장 중요한 부작용은 중추신경계의 H1-수용체에 작용하여 나타나는 진정작용, 공간인지기능 저하인데, 학교생활이나 직장생활에서 수행능력을 떨어뜨릴 뿐 아니라, 자동차 사고나 항공 사고, 산업재해 발생에도 관련이 있다. 1세대 항히스타민제를 복용하는 경우 비록 환자 본인이 주관적인 졸리움 등의 증상을 느끼지 못하더라도 수행능력을 저하시킬 수 있다. 다른 중추신경계 작용 약제(알코올, 진정제, 최면제, 항우울제)와 병용하는 경우 이러한 수행능력 저하가 더욱 악화될 수도 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 1세대 항히스타민제의 진정효과를 줄이기 위해, 아침에는 2세대 항히스타민제를 투여하고 저녁에 1세대 항히스타민제를 투여한다고 하더라도, 저녁에 투여한 1세대 항히스타민제로 인해 다음날 주간 졸리움이나 수행능력 저하가 나타날 수 있다.¹¹⁻¹⁶⁾ 이는 항히스타민제와 항히스타민제 대사물의 반감기가 길며, 혈장에서보다 표적 장기에서 그 효과가 더 오래 지속되기 때문이다. 결과적으로 알레르기 비염의 치료에서 1세대 항히스타민제 부작용인 진정작용 및 수행능력 감소를 피하기 위해 아침에는 2세대 항히스타민제를, 저녁에는 1세대 항히스타민제를 처방하는 용법은 추천되어지지 않는다.¹⁷⁾ 1세대 항히스타민제의 항콜린, 항무스카린성 효과로 구강건조증, 안건조증, 변비, 배뇨곤란, 빈맥, 발기부전 등이 나타날 수 있다. 그러므로 당뇨병,

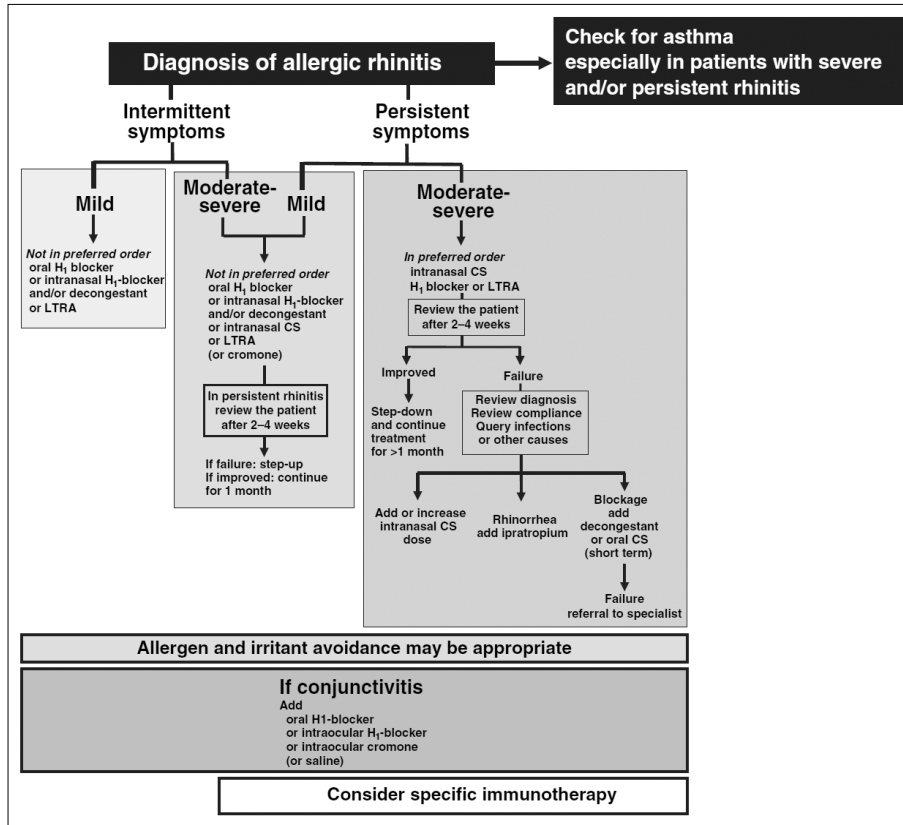


Fig. 1. Updated ARIA recommendations, management of rhinitis.

녹내장, 전립선 비대, 심장 질환이 있는 환자에게 처방할 때는 주의를 요한다. 1세대 항히스타민제의 항콜린성 작용은 2세대 항히스타민제나 국소용 비강 스테로이드 제에도 불구하고 비루가 지속되는 환자에서 도움이 될 수 있지만, 전신적인 항콜린 작용을 보이는 경구용 제제 보다는 전신작용이 적은 국소 제제가 더욱 선호된다.

2세대 항히스타민제에는 Loratadine (Clarityne), Cetirizine (Zyrtec), Levocetirizine (Xyzal), Fexofenadine (Allegra), Ebastine (Ebastel), Azelastine (Azeptine), 등이 있다. 지방 불용성으로 blood brain barrier (BBB) 를 쉽게 통과하지 않으며, 중추신경계의 H₁-수용체에 대한 결합력이 약하여 진정작용이 적은 편이다. 2세대 항히스타민제 중에서도 각 약제의 진정효과에는 다소의 차이가 있다. Fexofenadine, Loratadine, Desloratadine 은 일반적인 추천용량에서는 진정작용을 야기하지 않

며,^{8,10} Fexofenadine의 경우 FDA 추천용량보다 고용량을 사용하더라도 진정작용이 나타나지 않는다.^{8,18} 그러나 Loratadine과 Desloratadine은 추천용량을 초과하여 사용하는 경우 진정작용을 야기할 수 있으며,^{14,19} Cetirizine과 비강내 Azelastine은 추천용량에서도 진정작용을 야기할 수 있다.¹⁰ 하지만 대부분의 2세대 항히스타민제의 진정 효과는 1세대 항히스타민제보다는 약한 것으로 나타났다.⁸

2세대 항히스타민제 중 다른 제제들보다 특별하게 우수한 효과를 보이는 약제는 없었으며,^{20,21} 최근의 메타 연구에서 Ebastine이 Loratadine보다 계절성 알레르기 비염에서 증상 점수(symptom score)를 감소시키는 효과가 우수한 것으로 나타났다.²² 2세대 항히스타민제는 항콜린성 효과가 적으므로 당뇨병, 녹내장, 전립선비대, 심장질환이 있는 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수

Table 2. Level of evidence of different pharmacotherapy in allergic rhinitis (ARIA 2008)

Pharmacotherapy	Seasonal AR		Perennial AR		Persistent AR
	Adults	Children	Adults	Children	
H1-antihistamine					
Oral	A	A	A	A	A
Intranasal	A	A	A	A	No data
Intraocular	A	A	B	B	No data
Glucocorticoid					
Intranasal	A	A	A	A	No data
Oral	A	B	B	B	No data
Cromones					
Intranasal	A	A	A	B	No data
Intraocular	A	A	B	B	No data
Antileukotriene	A	A over 6 year			No data
Decongestant					
Intranasal	C	C	C	C	No data
Oral	A				No data
Oral+H1-antihistamine	A	B	B	B	No data
Anticholinergic					
Anti-IgE	A	A over 12 years		A over 12 years	No data

있다. Cetirizine, Fexofenadine, Azelastine을 제외한 약물들은 cytochrome P-450 경로를 통하여 대사되므로 간 기능의 이상이나, cytochrome P-450 활동을 방해하는 약물은 항히스타민제의 반감기를 지연시킬 수 있다. 이러한 약물로는 Itraconazole, Ketoconazole과 같은 항진균제, Macrolide계 항생제, Ciprofloxacin 등이 있으며, 많은 양의 자몽주스와 함께 복용하는 경우도 cytochrome P-450을 억제할 수 있으므로 주의를 요한다. Cetirizine은 신장을, 그리고 Fexofenadine은 담도를 통해서 대사, 배출된다.

국소용 비강 항히스타민제

현재 국내에서 시판중인 국소용 비강 항히스타민제는 Azelastine(Azeptin nasal spray) Levocabastine(Livostin nasal spray)이 있으며, 경구용 항히스타민제처럼 알레르기 및 비알레르기 비염의 첫 번째 치료 제제로 사용된다. 비강 내 항히스타민제는 비루, 재채기, 소양감 등의 알레르기 증상을 완화시켜주며,^{23,24)} 경구용 2세대 항히스타민제와는 달리 비폐색도 임상적으로 유의하게 호전시키는 것으로 나타났다.^{25,26)} 계절성 알레르기 비염

의 치료에서 비강 내 항히스타민제는 경구용 2세대 항히스타민제보다 그 효과가 같거나 더욱 우수하다. 그러나 비강 내 항히스타민제는 위장관을 통해 전신적인 흡수가 일어날 수 있기 때문에, Azelastine의 경우 약 48시간동안 피부반응을 억제시킬 수 있다. 그리고 국소용 비강 항히스타민제는 알레르기 비염의 치료효과가 국소용 비강 스테로이드제보다는 떨어진다.²⁷⁾ 흔한 부작용으로는 쓴 맛(19.7%), 진정 작용(11.5%) 등이 보고되어 있다.

국소용 비강 스테로이드제

스테로이드제는 알레르기 비염의 치료에 있어서 현재 까지 알려진 약제 중 가장 효과적이지만 전신적으로 장기간 투여 시 심각한 부작용이 발생할 수 있으므로 일상적인 알레르기 비염의 치료에는 권장되지 않는다. 국소용 비강 스테로이드제는 경구용 혹은 주사용 스테로이드제의 전신적 부작용을 피할 수 있으며, 전신적 투여 못지 않게 알레르기 비염의 증상 조절에 매우 효과적이다. 2008년 ARIA에서 제시된 알레르기비염의 치료 지침에 의하면 국소용 비강 스테로이드제는 중증도-중증의 지속적 알레르기비염의 일차 치료 약제이며, 중증도-중증의 간

혈적, 경증의 지속적 알레르기비염에서 경과에 따라 사용할 수 있는 약제로 분류되어 있다. 경증의 간헐적 알레르기비염의 일차 선택 약제인 경구용 항히스타민제에 비해 알레르기비염의 증상 조절 효과가 더 우수하다고 알려져 있다.¹⁾

국소용 비강 스테로이드제는 알레르기 후기 반응 동안 비강 점막 내로의 호산구, 호중구, 림프구 등의 염증 세포의 유입 감소와 염증 세포들로부터 염증 매개 물질들의 분비를 억제시켜서 항 염증작용을 일으킨다.²⁸⁾

현재까지 미국 FDA 공인을 받은 여덟 가지의 국소용 비강 스테로이드제 Triamcinolon acetonide(TAA), Flunisolide hemihydrate, Budesonide, Beclomethasone Dipropionate (BDP), Ciclesonide, Fluricasone propionate(FP), Mometasone furoate(MF), Fluticasone furoate(FF) 중 현재 국내에서는 TAA, Budesonide, FP, MF, 그리고 FF의 다섯 가지 성분이 시판되고 있다(Table 3).

국소용 비강 스테로이드제는 성분에 따라 lipophilicity (지방친화성), bioavailability(생체이용률), potency(역가) 등에 차이를 보이며, 지방친화성과 생체이용률과 같은 약동학적 특징이 전신과 국소(수용체) 부위의 약물 농도를 결정한다.^{28,29)} 국소용 비강 스테로이드제는 알레르기 비염의 코막힘, 코가려움증, 재채기 및 콧물을 줄이는데 효과적이다.³⁰⁾ 알레르기 비염 환자의 90%에서 증상이 개선되며, 특히 코막힘의 개선 효과는 경구용 항히스타민제^{31,32)}나 비만세포 안정제³³⁾보다 우수하다. 국소용 비강 스테로이드제가 현재까지 알려진 알레르기 치료 약제 중 가장 효과적이라는 것은 이미 증명되었지만 2008년 ARIA에서 제시된 알레르기 비염의 치료 지침에 의하면 국소용 비강 스테로이드제를 중증도-중증, 지속적 알레르기 비염의 일차 치료 약제로 권장하고 있다. 이것은 아마도 아직까지 심각한 전신 부작용이 보고된 바는 없지만 장기간 연구결과가 부족한 시점에서 국소용 비강 스테로이드제를 모든 경우의 1차 약제로 사용하지 말고 신중하게 사용하자는 의미로 생각된다. 최근에는 일부 국소용 비강 스테로이드제(MF, FF)가 알레르기 안증상에 대해서도 항히스타민제와 동일한 효과를 보인다고 보고되었다.³⁴⁾

국소용 비강 스테로이드제의 약동학적, 약력학적 특징

은 부작용을 최소화하면서 국소 항 염증작용을 증가시키는데 주안점을 두고 개발되었다. 개발된 국소용 비강 스테로이드제 간에 어느 정도 약동학적, 약력학적 차이가 있음에도 불구하고 현재까지 보고된 연구에 의하면 약제에 따른 임상효과에는 차이가 없는 것으로 되어 있다. 그것은 아마도 알레르기비염의 증상을 경감하는데 필요한 항 염증효과의 정도는 낮아서 현재 개발된 모든 약제의 역량만으로도 쉽게 조절되거나 glucocorticoid receptor의 포화가 일어나기 때문으로 생각된다.^{35,36)}

비강용 스테로이드 사용의 가장 흔한 국소 부작용은 국소 자극 증상이다.^{37,38)} 알레르기 비염환자는 비과민성이 존재하므로 처음 사용시 재채기가 심해질 수 있으나 지속적으로 사용하면 수 일 내에 없어진다. 그 외 비강 내 작열감, 건조감, 가피, 코피 등이 나타나기도 한다. 드물게 비중격 천공이 보고되기도 하였는데 이는 건조감, 가피 등과 그로 인한 코 후비기가 원인이 될 수 있으며, 분무 시 비중격에 대한 외상과 스테로이드제의 혈관수축작용이 복합적으로 작용하여 발생한 것으로 생각된다.³⁹⁾ 처음 국소용 비강 스테로이드제가 도입되었을 때 장기간 사용으로 인한 점막의 위축이나 변화소견의 발생을 우려하였으나 통년성 알레르기 비염 환자에서 5년간 치료 후 시행한 비강 점막 생검에서 그런 소견은 관찰되지 않았다.^{40,41)} 또한 국소용 비강 스테로이드제의 사용으로 인한 바이러스나 세균감염이 비강과 부비동에서 증가한다는 보고도 없다.

부신 기능과 소아의 성장에 대한 그 동안의 보고들을 모두 종합해 보면 치료용량의 국소용 비강 스테로이드제가 HPA axis에 영향을 주지 않았으며 소아의 최종 성장에도 영향을 미치지 않았다.⁴²⁾ 특히 최근에 개발된 약제(MF, FP, FF, ciclesonide)는 약동학적 연구에서 전신적인 흡수가 거의 없는 것으로 보고되었다. 따라서 현재까지는 치료용량의 국소용 비강 스테로이드제의 전신적인 부작용은 미미한 것으로 받아들여지고 있다. 그러나 전체 사용량을 고려하면 천식 치료를 동시에 받는 환자들에 있어서는 전신적으로 흡수되는 스테로이드의 용량이 증가할 수 있으므로 주의를 요한다.⁴³⁾

국소용 비강 스테로이드제 사이에 약제에 따른 임상 효과의 차이는 없는 것으로 알려져 있기 때문에 어떤 제제를 어떻게 사용하느냐는 가격, 환자의 기호도, 사용방법

Table 3. 국내에서 시판되는 국소용 비강 스테로이드제

약품명	상품명 및 회사명	효과발현 시간	HPA억제용량 (배/1회 용량)	사용량
Budesonide	풀미코트 비액 (유한양행) Pulmicort nasal aqua 테소나비액 (한림제약) Desona nasal spray 나리타점비액 (삼천당제약) Narita nasal spray	12-36시간	4배	성인 및 6세 이상 소아 : 비공당 4분무, 1일 1회 또는 비공당 2분무, 1일 2회 성인 및 12세 이상 소아 : 비공당 2분무, 1일 2회 또는 비공당 4분무, 1일 1회 6-11세 : 비공당 1분무, 1일 2회 또는 비공당 2분무, 1일 1회 성인 및 12세 이상 소아 : 비공당 2분무, 1일 2회 또는 비공당 4분무, 1일 1회 6-11세 : 비공당 1분무, 1일 2회 또는 비공당 2분무, 1일 1회
Fluticasone Propionate	후릭소나제 코약 (GSK) Flixonase nasal spray	12시간-수일	8배	성인 및 12세 이상 소아 : 비공당 2분무, 1일 1회 4-11세 : 비공당 1분무, 1일 1회
Triamcinolone Acetonide	나자코트 비액 (한독약품) Nasacort AQ	24시간	16배	성인 및 12세 이상 소아 : 비공당 2분무, 1일 1회 6-11세 : 비공당 1분무, 1일 1회
Mometasone Fluorate	나조넥스 나잘스프레이 (유한양행/Schering-Plough) Nasonex nasal spray	7-35.9시간	20배	성인 및 12세 이상 소아 : 비공당 2분무, 1일 1회 3-11세 : 비공당 1분무, 1일 1회
Fluticasone Furoate	아바미스 나잘스프레이 (GSK) Avamys nasal spray	8시간	20배	성인 및 12세 이상 소아 : 비공당 2분무, 1일 1회 2-11세 : 비공당 1분무, 1일 1회

에 따라 결정 되어야 하고 궁극적으로는 환자의 순응도를 최대화할 수 있어야 하므로 가장 중요한 것은 사용방법에 대한 철저한 교육이다.

일반적으로 다음과 같은 방법으로 투여할 것을 권한다.

Step 1. 중립 자세에서 고개를 똑바로 한다.

Step 2. 콧물이 있는 경우는 투여 전에 코를 풀어 코 안을 깨끗하게 한다.

Step 3. 기구의 끝을 조심스럽게 코 안에 삽입한다.

Step 4. 기구의 방향이 내측인 비중격을 향하지 않고 동측 눈의 외측 눈꼬리를 가리키는 방향을 보도록 외측으로 향하도록 한다(가능하다면 왼쪽 비강에 삽입할 때는 오른손을 사용하고 오른쪽 비강에 삽입할 때는 왼쪽 손을 사용하면 도움이 된다).

Step 5. 반대측 코구멍을 가볍게 막고 정해진 용법과 용량에 따라 분무한다.

Step 6. 분무하면서 가볍게 들이마시고 약 5~10초 가량 숨을 멈추고 나서 입으로 숨을 쉰다.

Step 7. 손을 바꾸고 반대편 콧속에 상기와 같이 반복하여 분무 투여한다.

국소용 비강 스테로이드제는 투여직후 효과를 바로 나

타내지 못한다는 단점이 있어 1~2회 분무 후에 효과가 없다고 자의로 중단하는 환자도 흔히 있는데 이러한 문제를 환자에게 꼭 알려주어야 한다. 효과를 보기까지의 시간은 국소용 비강 스테로이드제의 종류에 따라 짧게는 12시간 이내에서부터 길게는 수일이 걸릴 수도 있다. 최근에 새로 개발된 약제들은 비교적 빨리 효과를 보인다 (Table 3).⁴⁴⁾ 그러나 대부분의 국소용 비강 스테로이드제가 최대 효과를 나타내는 데는 수일을 요하므로 최소 5~7일간의 지속적 사용 후 효과를 판단해야 한다는 점을 반드시 교육해야 한다. 그 외에도 국소 스테로이드제의 무효원인은 다양하며 그때 마다 해결 방법을 환자에게 사전에 알려주어야 한다(Table 4).

국소용 비강 스테로이드제를 2~4주 사용한 뒤 증상이 좋아진 환자는 용량 또는 횟수를 줄여서(step-down) 한달 정도 더 사용한다. 증상 조절에 실패했다면 환자의 순응도와 다른 동반 원인이 있는지를 다시 한번 평가하면서 국소용 비강 스테로이드제의 용량을 증가시키든지, 가려움증과 재채기가 심하면 경구용 항히스타민제를 추가하든지, 코막힘이 심하면 경구용 스테로이드나 혈관수축제를 단기간 사용할 수 있다.⁴⁵⁾ 국소용 비강 스테로

Table 4. 국소용 비강 스테로이드제의 무효원인

원인	치치법
스테로이드제에 반응하지 않는 다른 치료법 질환	
막힌 코에 분무	혈관수축제의 사용, 수술
즉시 효과 기대	환자 교육(최소 3일 투여)
전신적 부작용에 대한 두려움	매우 드물
국소 부작용(딱지, 출혈)	연고제 도포, 타제형으로 전환
분무 직후 재채기	계속 분무로 해결
의사지시 불이행	환자 교육, 부모 관심

이드제를 얼마나 오랜 기간 동안 사용해야 하는 지는 환자마다 달라서 정답이 없다.⁴⁶⁾

국소용 비강 스테로이드제는 작용 개시 시간이 늦다는 단점이 있으므로 초기에는 경구용 항히스타민제를 병용하면 더 큰 효과를 얻을 수 있고, 코가 심하게 막혀 있어 약제가 도달하지 못하는 경우는 단기간 국소 코 점막수축제와 병용하여 코막힘 증상을 개선시킨 후 사용하여야 더 좋은 효과를 볼 수 있다. 일반적으로 국소용 비강 스테로이드제 사용량의 증가를 권하지는 않지만 화분증 환자에서 꽃가루가 비산하는 시기에는 단기간 사용해 볼 수 있다. 이때는 한번에 사용하는 용량을 늘이기 보다는 하루 1번에서 2번으로 분무 간격을 줄이는 것이 더 효과적인 것으로 되어 있다.⁴⁷⁾ 계절성 알레르기 환자에서 예방적으로도 사용할 때는 꽃가루가 비산하는 시점보다 2~4주 전에 사용하기 시작해야 하고 시점이 끝난 뒤 2주까지 사용이 권장된다.⁴⁴⁾

여러 가지의 인자들이 환자의 선호도에 영향을 줄 수 있으므로 국소용 비강 스테로이드제를 선택할 때는 아래 사항을 자세히 점검하는 것이 좋다(Table 5).⁴⁹⁾

경구 및 전신적 스테로이드제

경구 및 근육 주사로 사용되는 스테로이드제 역시 그 작용 기전은 국소용 비강 스테로이드제와 유사하다. 경구용 스테로이드제는 지속되는 난치성의 심한 비염의 증상이 있거나 다른 기타 약제에 반응을 보이지 않는 경우, 특히 단기간의 경구용 스테로이드제가 효과적인 비용중을 동반한 환자에서 사용되어야 한다.^{48,49)} 그러나 전신적인 스테로이드제의 반복적인 투여 혹은 장기간의 사용은 부신기능을 억제하여 근위축이나 지방 과사 등의 전

Table 5. 국소용 비강 스테로이드제의 선택을 위한 점검 사항

Confirm a working diagnosis of AR
Encourage allergen avoidance
Define patient profile
Airway patency
Obstruction (anatomic vs pathophysiological)
Septal deviation
Polyps
Inflammation
Side effects or tolerance of current product (if applicable)
Preference for particular product features
Wet vs dry
Taste/odor vs no taste/odor
Speed of onset of action
Recommended frequency of use
Device type-MDI vs spray bottle
Likelihood of adherence
Consider needs of younger patients
More rapid onset (impatience)
Once-or twice-daily dosing (privacy)
Access to products
Local availability
Insurance requirements
Financial concerns
Use patient profile to select appropriate product
Instruct patient in correct use of chosen product

신적인 부작용을 일으키기도 한다. 따라서 단기간만 사용하거나 가능한 경우 비강 내 제제로 대체하는 것이 바람직하다.

비갑개 내 스테로이드 주사는 종종 사용되어지고 있다. 부작용은 일반적으로 경미하지만 드물게, 해면정맥동혈전으로 인한 영구적 시각소실이 0.006%의 환자에서 보고된 바 있다.⁵⁰⁻⁵²⁾

류코트리엔 길항제

류코트리엔은 세포막의 구성 성분인 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 5-lipoxygenase 경로를 통하여 만들어지는 대사 산물이며, 분자 구조 내에 cysteine 잔재 유무에 따라 cysteine을 가지지 않는 leukotriene B₄ (LTB₄)와 cysteine을 갖고 있어 cysteinyl leukotrienes (cysLT)로 통칭되는 LTC₄, LTD₄, LTE₄ 등으로 나누어진다. cysLT의 수용체에는 1형 cysLT 수용체(cysLT₁)와 2형 cysLT 수용체(cysLT₂)가 있다. 대부분의 알레르기 염증 반응은 cysLT₁에 의해 일어나며 기관지 평활근의 수축, 호산구의 화학주성 및 염증반응에 관여

Table 6. 국내에서 시판되는 류코트리엔 길항제

약품명	상품명 및 회사명	제형	사용량
Montelukast	Singulair (한국엘에스디)	Granules	6개월-2세 소아 : 4 mg, 1일 1회
		Chewable tablets	2-5세 소아 : 4 mg, 1일 1회 6-14세 소아 : 5 mg, 1일 1회
		Tablets	성인 및 15세 이상 소아 : 10 mg, 1일 1회
Pranlukast	Onon (동아제약)	Syrup	1세 이상 소아 : 35 mg/kg 1일 2회,
		Capsule	성인 : 1회 2 cap (112.5 mg/cap), 1일 2회
Zafirlukast	Accolate (한국아스트라제네카)	Tablets	성인 및 12세 이상 소아 : 20 mg, 1일 2회

하는 다른 매개 물질의 분비 증가, 점액 분비의 증가, 혈관 투과성의 증가 및 혈관 확장에 의한 혈류 증가로 비점막 종창 등을 유발한다. 류코트리엔 길항제에는 Zafirlukast(Accolate), Pranlukast(Onon), Montelukast(Singulair) 등이 있다(Table 6).

복용 시간은 알레르기 비염만 있는 경우는 환자의 상태에 따라 투약 시간을 정하면 되지만 천식과 알레르기 비염이 같이 있는 환자는 저녁에 복용하는 것이 좋다. 현재까지 FDA 승인을 받은 약은 Montelukast, Zafirlukast이며, 알레르기 비염 치료제로 FDA 승인을 받은 약은 Montelukast가 유일하다. 그간 알레르기 비염의 치료에 있어 류코트리엔 길항제의 효과에 대한 연구는 대부분 Montelukast에 대해 시행되었으며, Montelukast는 처음에는 천식 치료제로 개발되었으나 현재는 알레르기 비염 치료제로 사용 빈도가 증가하고 있는 약물이며 작용기전은 면역세포, 호흡 점막 내에 있는 평활근이나 혈관 내피에 존재하는 cysLT₁ 수용체를 차단함으로써 cysLT의 기능을 억제시키는 역할을 한다. 류코트리엔 길항제는 경증 지속성 알레르기비염의 1차 치료제로 사용이 가능하며, 단독으로 혹은 항히스타민제와 병합하여 사용할 수 있다. 류코트리엔은 코점막의 감각신경을 자극하지는 않으므로 코가려움이나, 재채기에는 영향을 미치지 않는다. 다수의 연구에서 류코트리엔 길항제는 계절성 및 통년성 알레르기비염 환자의 비증상을 유의하게 호전시켰다.⁵³⁾ 항히스타민제와 비교하였을 때 효과는 서로 큰 차이가 없었으며,⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 비강내 국소 스테로이드제 보다는 효과가 떨어진다.^{57,58)} 항히스타민제와 류코트리엔 길항제를 병용하는 경우 각 약제를 단독으로 사용할 때 보다 그 효능이 우수하며, 비강 내 국소 스테로이드와 비교해도 동등한 효과를 나타냈다.^{57,59,60)} 알레르기 비염 환자의 약 40%

에서 천식이 동반되는 것을 고려해볼 때, 류코트리엔 길항제의 단독 혹은 병합 요법은 상기도 및 하기도의 알레르기 질환에서, 특히 천식이 동반된 알레르기비염 환자에서 매우 임상적으로 유용하게 사용될 수 있다.⁶¹⁾

국소용 비강 비만세포안정제

국소용 비강 비만세포안정제인 크로몰린제제(Clesin nasal solution)는 조기 및 후기 알레르기 반응을 억제하며, 알레르기비염의 증상을 호전시킨다. 특히 눈과 관련된 증상에 효과적이다. 부작용은 비점막의 자극증상, 재채기, 좋지 않은 맛 등이 있을 수 있으나, 전신적인 흡수가 거의 없어서 매우 안전하고 내성이 생기지 않는다. 2세 이상의 소아와 성인에서는 2% 크로몰린 비강용 약제가 권장된다. 그러나 항염증 효과는 비강용 스테로이드제보다 약하다. 적절한 증상의 개선 효과를 얻기 위해서는 치료 초반에 하루 4회의 분무가 필요하며, 증상의 호전이 나타나면 사용 횟수를 줄일 수 있다.

비강 충혈억제제(Decongestants)

국소용과 경구용이 있는데 국소용은 Epinephrine, Phenylephrine, Oxymetazoline, Xylometazoline(Otrivin) 등이 있고, 경구용은 Pseudoephedrine(Sudafed)이 있으며, 코점막 혈관의 수축을 통해서 점막의 종창과 이로 인한 코막힘에 효과가 있다. Phenylephrine은 위장관에서 광범위하게 대사되기 때문에 Pseudoephedrine보다 효과가 떨어진다.⁶²⁾ 국소용의 경우는 사용 후 5~10분 후에, 경구용인 경우는 복용 후 30분 후에 코막힘 증상이 호전된다.

경구용 충혈억제제 단독으로는 코막힘 증상에만 제한된 효과를 보이므로 경구용 항히스타민제와의 병용 투여

로 알레르기 비염의 주요 증상들을 함께 조절할 수 있으며, 이를 위한 복합 제제들이 상용화되어 있으며, 대표적인 것이 Fexofenadine+Pseudoephedrine (Allegra-D), Cetirizine+Pseudoephedrine (Cirrus), Ebastine+Pseudoephedrine (Rinoebastel) 등이 있다. 경구용 충혈억제제의 부작용으로는 중추신경계의 자극으로 인한 불면, 긴장, 불안, 진전 등의 증상과 심계항진, 혈압상승 등을 보일 수 있다. 때로는 경구용 충혈억제제가 추천용량에서도 부정맥, 불면, 과잉 행동 등을 야기하는 경우가 있는데, 주의력결핍 과잉행동장애 환아와 같이 중추신경계 자극제 약물을 복용하는 경우 그러한 위험성이 증가된다.⁶³⁾ 그러므로 6세 미만의 환아에서 경구용 비충혈억제제를 사용할 때에는 위험성과 이익을 주의깊게 고려하여 사용해야 한다. 고혈압, 갑상선기능항진증, 심장질환, 부정맥, 당뇨병, 녹내장, 전립선비대 환자와 1세 이하의 소아, 60세 이상의 성인, 임신부에서는 처방을 제한하는 것이 권장된다. 경구용 충혈억제제는 증상이 호전되면 중단하는 것이 좋다.

국소용 충혈억제제는 Phenylephrine과 같은 Catecholamine제제와, Oxymetazoline이나 Xylometazoline과 같은 Imidazoline 제제가 있다. 이들은 비혈관 수축을 일으켜 비폐색 및 비부종을 감소시키지만 소양감, 재채기, 비루에는 영향을 없다.⁶⁴⁾ 국소용 충혈억제제의 부작용은 국소 자극감, 작열감, 재채기, 코 및 목의 건조감을 야기하는 것이다. 1주일 이상 사용할 경우에는 내성과 반동충혈(rebound congestion)이 생길 수 있고, 약물성 비염(rhinitis medicamentosa)이 발생할 수 있으므로 단기간(1주 이내)만 사용해야 한다. 약물성 비염에 대한 연구는 아직 부족하고, 그 병태생리도 완전히 파악되지 못하고 있지만 국소용 비충혈억제제는 혈관수축을 일으켜, 비점막의 분비를 감소시키고, 비섬모운동을 억제시킨다. 초기의 비충혈 완화효과는 즉각적이고 매우 극적이지만, 반동충혈에서는 약을 사용해도 반응을 보이지 않게 되어 비폐색감이 점차 증가하게 된다. 국소 비충혈억제제의 지속적인 사용으로 인한 약물성비염의 발생 시기에 관해서는 아직 명확히 연구된 바 없다. 3~4일 만에 반동충혈이 발생한 경우도 보고되었으며, 4~6주간의 사용에도 반동충혈이 나타나지 않은 보고도 있다.⁶⁵⁻⁶⁷⁾

국소용 비강 항콜린제

대표적인 제제인 Ipratropium bromide (Atrovent, Rhinivent)는 국소용 비강 항콜린제 중 가장 많이 연구가 이루어진 제제이다. 비루에 특히 효과적이므로 다른 약물 치료로 잘 조절이 되지 않는 비루에 대해 추가적인 처방을 고려해 볼 수 있다.⁶⁸⁾ 비루외의 다른 비증상에는 효과를 나타내지 못한다. Ipratropium bromide는 비강점막에서 전신적으로 흡수가 적어 전신적인 부작용은 드물며,⁶⁹⁾ 발생할 수 있는 부작용으로는 국소적인 자극증상, 건조감, 코피 등이 있다. 이 약제는 장기간 사용해도 코 점막에 미치는 영향이 미미하며, 코의 생리적인 기능 (후각, 섬모가격격횡수, 섬모운동, 코의 공기상태)을 변화시키지 않는 것으로 나타났다.⁷⁰⁾ 국소용 비강 내 Ipratropium bromide와 항히스타민제의 병용은 부작용 없이 서로 각 약제의 효능을 증가시키며,⁶⁸⁾ 국소용 비강 스테로이드제와 병용하는 경우 각 약제의 단독 투여보다 추위 혹은 식사로 인한 비염(gustatory rhinitis)의 치료에서 그 효능과 안정성이 더욱 우수한 것으로 나타났다.⁷¹⁾

Anti-immunoglobulin E 치료

Omalizumab은 알레르기 비염의 치료에 효과를 나타내지만, 천식이 동반된 경우에서만 사용할 수 있도록 FDA에서 승인이 되어있다. Omalizumab은 흡입된 공기 중 항원에 대한 기도의 반응성을 감소시키는 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며,⁷²⁾ 알레르기성 천식에서 circulating IgE를 감소시키는 것으로 나타났다.^{73,74)} 계절성 및 통년성 알레르기 비염을 지닌 환자에서 Omalizumab을 사용한 후 비증상 및 안증상의 유의한 감소가 나타났고, 삶의 질도 호전되었다.⁷⁵⁾ 그러나 Omalizumab이 현재까지 나와 있는 비염치료제보다 우수한 효과를 나타내진 않았다. 그러므로 치료의 비용을 고려할 때 천식이 동반되지 않은 알레르기 비염 환자에서의 사용은 비용-효과 측면에서 효과가 떨어진다고 할 수 있다. 알레르기 면역치료와 달리 Omalizumab이 투약을 중지한 후 알레르기 비염의 자연 경과를 변화시키는 지에 대한 증거는 없다.

결론

결론적으로 알레르기 비염에 대한 약물 치료는 약물의

효력과 안전성, 비용-효과의 측면, 환자의 선호도, 치료의 목적, 알레르기 비염의 조절 정도와 심한 정도, 그리고 동반 질환 등을 고려하여야 한다. 알레르기 비염의 기간과 증상의 중증도에 따라 단계적인 접근이 필요하며, 각각의 환자에게 가장 적절한 치료 방법을 찾기 위한 맞춤형 접근이 중요하다고 할 수 있다.

중심 단어 : 알레르기 · 비염 · 약물치료.

본 연구는 2010년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

REFERENCES

- 1) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen)*. *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
- 2) Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. *Clinical guidelines: developing guidelines*. *BMJ* 1999; 318(7183): 593-6.
- 3) Custovic A, Wijk RG. *The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA (2) LEN)*. *Allergy* 2005; 60 (9): 1112-5.
- 4) Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, Kemp J, Lockey RF, Niggemann B, et al. *ARIA update: I. Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (5): 1054-62.
- 5) Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, et al. *Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GALEN)*. *Allergy* 2006; 61 (9): 1086-96.
- 6) Bonini S, Bonini M, Bousquet J, Brusasco V, Canonica GW, Carlsen KH, et al. *Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN*. *Allergy* 2006; 61 (6): 681-92.
- 7) Passalacqua G, Durham SR. *Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (4): 881-91.
- 8) Shamsi Z, Hindmarch I. *Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios*. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15 (S1): S3-30.
- 9) Hindmarch I. *Psychometric aspects of antihistamines*. *Allergy* 1995; 50 (24 Suppl): 48-54.
- 10) Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, et al. *First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (5): S835-42.
- 11) Hindmarch I, Parrott AC. *A repeated dose comparison of the side effects of five antihistamines on objective assessments of psychomotor performance, central nervous system arousal and subjective appraisals of sleep and early morning behaviour*. *Arzneimittelforschung* 1978; 28 (3): 483-6.
- 12) Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Repperger DW, Martin ME. *Objective antihistamine side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine*. *Ann Allergy* 1991; 67 (4): 448-54.
- 13) Klein GL, Littlejohn T 3rd, Lockhart EA, Furey SA. *Brompheniramine, terfenadine, and placebo in allergic rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77 (5): 365-70.
- 14) Mason J, Reynolds R. *The systemic safety of fexofenadine HCl*. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (suppl): 163-70.
- 15) Alford C, Rombaut N, Jones J, Foley S, Idzikowski C, Hindmarch I. *Acute effects of hydroxyzine on nocturnal sleep and sleep tendency the following day: a C-EEG study*. *Hum Psychopharmacol* 1992; 7: 25-35.
- 16) Kay G, Plotkin K, Quig MB, Al E. *Sedating effects of AM/PM antihistamine dosing with evening chlorpheniramine and morning terfenadine*. *Am J Managed Care* 1997; 3: 1843-8.
- 17) Simons FE. *The eternal triangle: benefit, risk, and cost of therapeutic agents*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77 (5): 337-40.
- 18) Vermeeren A, O'Hanlon JF. *Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (3): 306-11.
- 19) Bradley CM, Nicholson AN. *Studies on the central effects of the H1-antagonist, loratadine*. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32 (4): 419-21.
- 20) Slater JW, Zechin AD, Haxby DG. *Second-generation antihistamines: a comparative review*. *Drugs* 1999; 57 (1): 31-47.
- 21) Meltzer EO. *Evaluation of the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis*. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (9): 1170-6.
- 22) Ratner P, Falques M, Chuecos F, Esbri R, Gispert J, Peris F, et al. *Meta-analysis of the efficacy of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138 (4): 312-8.
- 23) Horak F, Ziegelmayer UP, Ziegelmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al. *Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy*. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (1): 151-7.
- 24) LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE. *Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (2): 154-9.
- 25) Ratner PH, Findlay SR, Hampel F Jr, van Bavel J, Widlitz MD, Freitag JJ. *A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (5): 818-25.
- 26) LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, Chu TJ, Kraemer MJ, Widlitz MD, et al. *Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76 (2): 181-8.
- 27) Yanez A, Rodrigo GJ. *Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis*. *Ann Allergy*

- Asthma Immunol* 2002;89 (5):479-84.
- 28) Derendorf H, Meltzer EO. *Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy* 2008;63 (10):1292-300.
 - 29) Blaiss MS, Benninger MS, Fromer L, Gross G, Mabry R, Mahr T, et al. *Expanding choices in intranasal steroid therapy: summary of a roundtable meeting. Allergy Asthma Proc* 2006;27 (3):254-64.
 - 30) Orgel HA, Meltzer EO, Bierman CW, Bronsky E, Connell JT, Lieberman PL, et al. *Intranasal flucortinbutylin patients with perennial rhinitis: a 12-month efficacy and safety study including nasal biopsy. J Allergy Clin Immunol* 1991;88 (2):257-64.
 - 31) Bronsky EA, Dockhorn RJ, Meltzer EO, Shapiro G, Boltansky H, LaForce C, et al. *Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol* 1996;97 (4):915-21.
 - 32) Chandra RK, Puri S, Cheema PS. *Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. Clin Allergy* 1985;15 (6):517-22.
 - 33) Welsh PW, Stricker WE, Chu CP, Naessens JM, Reese ME, Reed CE, et al. *Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. Mayo Clin Proc* 1987;62 (2):125-34.
 - 34) Baroody FM, Shenaq D, Detineo M, Wang J, Naclerio RM. *Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. J Allergy Clin Immunol* 2009;123 (6):1342-8.
 - 35) Corren J. *Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? J Allergy Clin Immunol* 1999;104 (4 Pt 1):S144-9.
 - 36) Stellato C, Atsuta J, Bickel CA, Schleimer RP. *An in vitro comparison of commonly used topical glucocorticoid preparations. J Allergy Clin Immunol* 1999;104 (3 Pt 1):623-9.
 - 37) Blaiss MS, Benninger MS, Fromer L, Gross G, Mabry R, Mahr T, et al. *Expanding choices in intranasal steroid therapy: summary of a roundtable meeting. Allergy Asthma Proc* 2006;27 (3):254-64.
 - 38) Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. *The safety of intranasal steroids. Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129 (6):739-50.
 - 39) Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, et al. *Techniques of intranasal steroid use. Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;30 (1):5-24.
 - 40) Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. *Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118 (5):648-54.
 - 41) Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. *A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23 (1):69-73.
 - 42) Boner AL. *Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (1 Suppl):S32-9.
 - 43) Ulmer H. *Efficacy and safety of mometasone furoate, alone or with concomitant medications, for perennial and seasonal allergic rhinitis. Presented at: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting, San Diego CA; 2007. p.23-7.*
 - 44) Meltzer EO. *Intranasal steroids: managing allergic rhinitis and tailoring treatment to patient preference. Allergy Asthma Proc* 2005;26 (6):445-51.
 - 45) Mygind N, Andersson M. *Topical glucocorticosteroid in rhinitis: clinical aspects. Acta Otolaryngol* 2006;126 (10):1022-9.
 - 46) Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al. *Allergic rhinitis management pocket reference 2008. Allergy* 2008;63 (8):990-6.
 - 47) Kirtsreesakul V, Chansaksung P, Ruttanaphol S. *Dose-related effect of intranasal corticosteroids on treatment outcome of persistent allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139 (4):565-9.
 - 48) Van Cauwenberge P, Van Hoecke H, Vandebulcke L, Van Zele T, Bachert C. *Glucocorticosteroids in allergic inflammation: clinical benefits in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and otitis media. Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25 (3):489-509.
 - 49) Joos GF, Brusselle GG, Van Hoecke H, Van Cauwenberge P, Bousquet J, Pauwels RA. *Positioning of glucocorticosteroids in asthma and allergic rhinitis guidelines (versus other therapies). Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25 (3):597-612.
 - 50) Saunders WH. *Surgery of the inferior nasal turbinates. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91 (4 Pt 1):445-7.
 - 51) Gill BS. *Intraturbinate use of steroids in nasal allergy. J Laryngol Otol* 1966;80 (5):506-10.
 - 52) Martin PA, Church CA, Petti GH Jr, Hedayi R. *Visual loss after intraturbinate steroid injection. Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128 (2):280-1.
 - 53) Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95 (6):551-7.
 - 54) Van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, Ratner PH, Menten J, et al. *Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. Allergy* 2003;58 (12):1268-76.
 - 55) Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. *Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. Clin Exp Allergy* 2002;32 (7):1020-8.
 - 56) Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. *Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Med* 2004;116 (5):338-44.
 - 57) Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. *Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol* 2002;109 (6):949-55.
 - 58) Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E, et al. *Fluticasone propionate nasal*

- spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005;128 (4): 1910-20.
- 59) Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Dempsey OJ, Lipworth BJ. Antiasthmatic effects of mediator blockade versus topical corticosteroids in allergic rhinitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (4 Pt 1):1297-301.
- 60) Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31 (1):61-8.
- 61) Polos PG. Montelukast is an effective monotherapy for mild asthma and for asthma with co-morbid allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006;15 (5):310-1.
- 62) Kanfer I, Dowse R, Vuma V. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13 (6 Pt 2):116S-28S: discussion 143S-46S.
- 63) Pentel P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA* 1984; 252 (14):1898-903.
- 64) Togias A, Naclerio RM, Proud D, Baumgarten C, Peters S, Creticos PS, et al. Mediator release during nasal provocation: a model to investigate the pathophysiology of rhinitis. *Am J Med* 1985;79 (6A):26-33.
- 65) Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope* 1997;107 (1):40-3.
- 66) Petruson B. Treatment with xylometazoline (Otrivin) nose-drops over a six-week period. *Rhinology* 1981;19 (3):167-72.
- 67) Watanabe H, Foo TH, Djazaeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. *Rhinology* 2003;41 (3): 167-74.
- 68) Grossman J, Banov C, Boggs P, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Druce H, et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95 (5 Pt 2):1123-7.
- 69) Wood CC, Fireman P, Grossman J, Wecker M, MacGregor T. Product characteristics and pharmacokinetics of intranasal ipratropium bromide. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95 (5 Pt 2):1111-6.
- 70) Ohi M, Sakakura Y, Murai S, Miyoshi Y. Effect of ipratropium bromide on nasal mucociliary transport. *Rhinology* 1984;22 (4):241-6.
- 71) Bonadonna P, Senna G, Zanon P, Cocco G, Dorizzi R, Gani F, et al. Cold-induced rhinitis in skiers: clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray: a randomized controlled trial. *Am J Rhinol* 2001;15 (5):297-301.
- 72) Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155 (6): 1828-34.
- 73) Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18 (2):254-61.
- 74) Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1):87-90.
- 75) Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100 (1):110-21.