

נזלת כרונית - קווים מנחים קליניים 2010

תקציר:

נזלת כרונית היא אחת המחלות הכרוניות הנפוצות ביותר: היא פוגעת בכ-40% מהאוכלוסייה וגורמת לתחלואה, לסבל ולפגיעה משמעותית באיכות החיים. נזלת כרונית קשורה במינעד רחב של מחלות וסיבוכים, כגון: גנחת הסימפונות, הפרעה בנשימה דרך האף, דלקות בלוע ובגתות (סינוסים), הפרעות בשינה, אובדן ריכוז ופגיעה בתפקוד בעבודה ובלמידים. מאמר זה מלווה את הוצאתם לאור של "קווים מנחים לנזלת כרונית", שחברו על ידי צוות מומחים לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, ורופאי א"ג. נייר העמדה נסמך על קווים מנחים שפורסמו בעולם, אך מותאם לתנאים ולטביבה הרפואית בישראל ומופץ לכל הרופאים על ידי ההסתדרות הרפואית. קווים מנחים קליניים (Clinical guidelines, Practice parameters) חיוניים לעדכון הידע; טיוב איכות הטיפול בחולים; שיפור התקשורת בין דיסציפלינות רפואיות; חינוך רפואי; הנחיות מקצועיות לקופות החולים; והגנה על העוסקים במקצוע הרפואה מפני תביעות משפטיות.

אבנר רשף¹
מונה כידון ייקוביץ'¹
רענן כהן כרם²
מנחם רתם³
יהודה רוט⁴
ננסי אגמון-לוי⁵
יצחק ברוורמן⁵
רון אלישר⁶

חברי הוועדה לקווים מנחים מטעם האיגוד לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית והחוג לרינולוגיה - איגוד רופאי אף, אוזן גרון ומנתחי ראש צוואר
1 מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
2 מרכז רפואי כרמל, חיפה
3 מרכז רפואי העמק, עפולה
4 מרכז רפואי וולפסון, חולון
5 מרכז רפואי הלל יפה, חדרה
6 מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים

מילות מפתח:
:KEY WORDS

נזלת כרונית; נזלת אלרגית; גנחת, קווים מנחים קליניים.
Chronic rhinitis; Allergic rhinitis; asthma; Clinical guidelines; Management of chronic rhinitis

לנזלת כרונית, שחובר על ידי צוות מומחים לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית ורופאי א"ג. נייר העמדה נסמך על קווים מנחים שפורסמו בעולם [6-10], אך מותאם לתנאים ולטביבה הרפואית בישראל.

הגדרות: נזלת (Rhinitis) מוגדרת על ידי אחד או יותר משלושה תסמינים: גודש באף (Nasal congestion), הפרשה מימית (Rhinorrhea), גרד והתעטשויות (Itching, Sneezing). תסמינים נלווים הם: כאבי ראש, אובדן חוש הריח, דלקת לחמיות, מחנק וקוצר נשימה, הפרעות בשינה, בריכוז ובתפקוד. אבחנה של נזלת אלרגית (להלן נ"א, Allergic rhinitis) מחייבת הוכחת רגישות לאלרגן נשאף סביבתי. נזלת לא-אלרגית (להלן נל"א, Rhinopathy, Non-allergic rhinitis, NAR, Vasomotor rhinitis) מתבטאת בגודש באף ובפרשה מימית, ומושפעת מקור, חום, לחות וחומרים נדיפים או מגרים.

האבחנה נקבעת בדרך השלילה, כאשר אין רגישות לאלרגן רלבנטי [11]. נזלת עונתית (Seasonal) או כזו התלויה בפריחה עונתית (קדחת השחת, Hay fever) וכל-שנתית (Perennial), מסתמנת במרבית חודשי השנה. הפורום העולמי ARIA [7,6] מגדיר נזלת על פי תדירות התסמינים (Chronic persistent) - תסמינים ביותר מארבעה ימים בשבוע הנמשכים יותר מארבעה שבועות; Intermittent - פחות מארבעה ימים בשבוע או פחות מארבעה שבועות). כן מקובלת הגדרה על פי חומרת המחלה (Mild) - התסמינים אינם מפריעים, אינם פוגעים בשינה, בפנאי או בתפקוד בעבודה ובלמידים; Moderate to Severe - התסמינים מפריעים ופוגעים באופן משמעותי).

שכיחות בעולם ובישראל: נזלת כרונית מהווה גורם מרכזי לתחלואה בעולם וכרוכה בהוצאות ניכרות על תרופות, באובדן ימי עבודה וימי לימוד, ובפגיעה משמעותית באיכות החיים. שכיחות המחלה היא כ-40% במבוגרים וילדים [1-4]. במחקר ISAAC שנערך בילדים עד גיל 14 שנים ב-120 מדינות, התלוננו 29% מהילדים על נזלת בשנה האחרונה [12]. קדחת השחת נדירה בקרב ילדים מתחת לגיל חמש שנים, אך שכיחותה עולה בגיל ההתבגרות ומגיעה לשיאה בגילים 15-25 שנים. מרבית (80%) החולים בארה"ב מאובחנים לפני גיל 18 שנים, וחציון (Median) גיל הופעת המחלה הוא 23 שנים [1]. בישראל לא נערך סקר מקיף על שכיחות הנזלת, אך במחקר ISAAC A שבו נכללו מעל ל-11,000 ילדי בית ספר, דווח על נ"א ב-10.7%

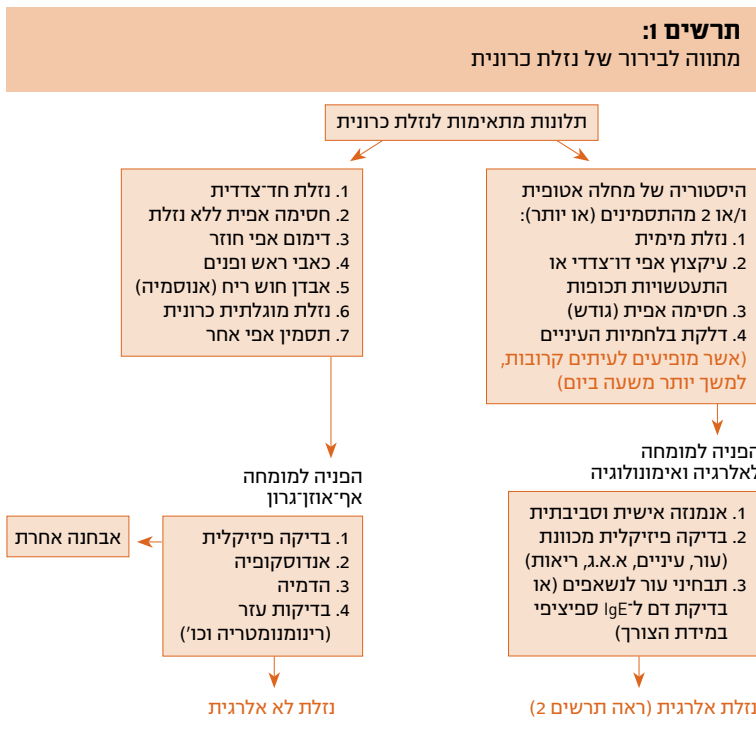
"העורכים החכמים קוראים ל'סקרופיל' נזילה ול'קטר' יצרו שם חדש, הדומה לשמו בלשונות אירופה, והוא קטרון. אך פירוש נזילה לפי השימוש בכל ספרות הרפואה בעברית הוא 'קטר', ועשוהו הסופרים לפי לשון ערבית, שגם בה יקראו לזה נְזֵלָה. רק שלפי דעתנו טוב היה לתת להשם הזה צורה אחרת מעט, והיא צורת כל שמות המחלות בלשון עברית, כפי אשר התברר לנו, והוא משקל פְעֻלָת, שחפת, צרעת, וכו', וכן גם פה נְזֵלָת, והייתה אז המלה מיוחדת לשם מחלה, מה שאין כן נזילה, שהיא שם הפעולה בכלל"

[אליעזר בן יהודה, 'הצבי', התרמ"ט 1888, מדור 'הספרות והלשון']

הקדמה

נזלת היא תסמין שכיח ביותר: 95% מהאוכלוסייה מקנחים את אפם לפחות ארבע פעמים ביום, ומגיבים בהפרשה מימית או בהתעטשות לגירויים אקלימיים כגון אוויר קר או אבק. בנוסף, מחזוריות פיזיולוגית גורמת לכל אדם לחסימה לסירוגין של נחירי האף ולתגובות של גודש והתעטשות, או לנזלת בעת שינוי תנוחה או חשיפה לגורמים חיצוניים (ריחות, אוכל מתובל וחס) [1]. נזלת טבעית ('פיזיולוגית') נבדלת מנזלת תסמינית מתמשכת, הגורמת לתחלואה, לסבל ולפגיעה משמעותית באיכות החיים. נזלת כרונית היא אחת המחלות הנפוצות ביותר והחמישית בשכיחותה בארה"ב. חולי נזלת אלרגית פונים פי 1.8 יותר לרופאים, וההוצאות לטיפול כפולות ממחלות שכיחות אחרות [2].

נזלת כרונית קשורה במינעד רחב של סיבוכים, כגון: גנחת אלרגית, הפרעה בנשימה דרך האף, דלקות בלוע ובגתות הפנים (סינוסים), הפרעות בשינה, אובדן ריכוז ופגיעה בתפקוד בעבודה ובלמידים [3]. קווים מנחים קליניים (Clinical guidelines, Practice parameters) חיוניים לצורך עדכון הידע; טיוב איכות הטיפול בחולים; שיפור התקשורת בין דיסציפלינות רפואיות; חינוך רפואי; הנחיות מקצועיות לקופות החולים; והגנת העוסקים במקצוע הרפואה מפני תביעות משפטיות. מאמר זה מלווה את הוצאתם לאור של "הקווים המנחים



מהיהודים וב-6% מהערבים [14,13]. שכיחות הנזלת במועמדים לצה"ל מקרב עולי אתיופיה עמדה בין השנים 2003–2004 על 14.8 לכל 1,000 לעומת 92.1 בילידי ישראל ו-130.5 ביוצאי חבר העמים [15].

תורשה וסביבה: בעשורים האחרונים מסתמנת מגמת עלייה בשכיחות נזלת כרונית במדינות המתועשות. שיעורי התחלואה שונים באופן משמעותי בין עמים ומדינות – עובדה המעידה על שוני בחשיפה הסביבתית ובהבדלים חברתיים-כלכליים. אלו הובילו ל'תיאוריית ההיגיינה', המסבירה את העלייה בשכיחות מחלות אלרגיות בירידה בשיעור הזיהומים הנרכשים עקב חיסונים, שיפור ההיגיינה, וטיפול באנטיביוטיקה [16].

נזלת כרונית, איכות חיים ותחלואה נלווית

נ"א חופפת למחלות אטופיות אחרות כגנחת הסימפונות ודרמטיטיס אטופית [17]. תחלואה משנית כוללת: פוליפים באף, רינוסינוסיטיס ודלקת נסיובת של האוזן התיכונה. פגיעה בחוש הריח נמצאה ב-47.2% מהחולים, במתאם ישיר עם דרגת חומרתה. כן הוכח קשר בין פגיעה בחוש הריח, אנדונוזיה ודכאון. הפרעות שינה קושי להירדם, נחירות ותסמונת דום נשימה בשינה. שיעור של 70%–80% מהחולים בנזלת אלרגית כרונית או עונתית, סובלים מתופעות כמו ירידה באיכות השינה, עייפות כרונית, וכן ירידה בתפקודי היומיום, בהישגים בעבודה ובלימודים [6]. בקרב ילדים נצפים שינויים דיסמורפיים במבנה הפנים ופגיעה בתפקוד הקוגניטיבי. תלמידים הלוקים בנזלת כרונית ואלה הנוטלים נוגדי-היסטמינים, נופלים ב-70% וב-40% בהישגיהם מתלמידים אחרים, בהתאמה. כושר העבודה נפגע ב-45%–30% מהחולים התסמיניים.

הפרעות בהתנהגות ובכישורים חברתיים: שיעור של 28.1% מהילדים האלרגיים בגילם 4–7 שנים לוקים באי שקט ובהפרעות התנהגות בעונת הפריחה, בהשוואה ל-6% בקרב ילדים בריאים. דיכאון וחרדה מיוחסים להפרעות בשינה ולפגיעה בכישורים הקוגניטיביים [4].

בעשור האחרון פותחו מדדי איכות חיים מתוקפים (HRQoL) למחלות אלרגיות וכרוניות, וישומם של מדדים אלה מוכיח פגיעה משמעותית באיכות החיים. אבחון וטיפול מתאים משפרים הן את תסמיני המחלה והן את איכות החיים [18]. התחלואה בנזלת (בפרט על רקע אלרגי) קשורה בקשר הדוק עם מחלות אחרות: גנחת הסימפונות, נזלת כרונית בכלל ונ"א בפרט קשורות בשכיחות מוגברת של גנחת הסימפונות. שיעור של כ-38% מחולי נ"א לוקים בגנחת, ולפחות 78% מחולי הגנחת לוקים בנזלת אלרגית [7–9].

נ"א וגנחת מבטאות מינעד המשכי של תסמונת אלרגית בדרכי הנשימה. לשתיהן רקע גנטי ואפידימולוגי משותף והן מייצגות תהליך דלקתי הכולל את מערכת האפיתל והאנדותרל של הריאות לאורך כל מערכת הנשימה, העליונה והתחתונה. מדדי דלקת בריריות האף והסינוסים (איאוזנופילים משופעלים, מתווכים כימיים) נמצאים במיתאם עם סמני דלקת ותומכים ב"One disease–One Airway". הבנת הקשר בין המחלות הללו הביאה לשינוי בגישה הטיפוליות והאבחונית. בקווים המנחים של ARIA מודגש הצורך בהערכה יסודית של נ"א בחולי גנחת, ובטיפול בגודש באף ובנזלת [6,7]. גם אנו מעודדים תפיסה זו, ומציעים לבצע הערכה של גנחת בחולים עם נ"א ותסמיני גנחת, ולהעניק להם טיפול משולב.

רינוסינוסיטיס חדה וכרונית: נזלת כרונית ורינוסינוסיטיס הן מחלות הקשורות לעיתים קרובות זו בזו, מופיעות בילדים ובמבוגרים כאחד, וכרוכות בהוצאות תקציביות גדולות. הדלקת האלרגית תורמת לגודש ולהפרעה בניקוח במכלול (קומפלקס) האוסטאומויאטלי, ונמצא כי 84% מהחולים ברינוסינוסיטיס הם אלרגיים [19]. אומנם ב-75%

מהחולים האלרגיים מודגמת התעבות רירית הסינוסים לאחר חשיפה לאלרגנים, אך לא הוכח שקדחת השחת גורמת לשכיחות גבוהה יותר של דלקת גתות הפנים [20].

הנטל הכלכלי: נזלת כרונית היא המחלה החמישית בשכיחותה בארה"ב מבחינת העומס הכלכלי (ביקורי רופא, תרופות, מעבדה, היעדרות מעבודה ואובדן כושר). בשנת 2002, הוצאה הלאומית בארה"ב על נזלת וסיבוכיה הייתה 11.6 מיליארד דולר. ההערכה בארה"ב היא, כי כ-10,000 ילדים נעדרים מדי יום מבתי הספר ו-3.5

■ **נזלת כרונית ואלרגית ולא אלרגית) היא מחלה נפוצה הגורמת לתחלואה, סבל, פגיעה באיכות החיים והוצאות כספיות גבוהות של מערכת הבריאות.**

■ **נזלת כרונית קשורה במינעד רחב של מחלות וסיבוכים, כגון: גנחת אלרגית, דלקות לוע וגתות הפנים (סינוסיטיס), הפרעות בנשימה מהאף, הפרעות בשינה, אובדן ריכוז, ופגיעה קשה בתפקוד בעבודה ובלימודים.**

■ **"נזלת כרונית - קווים מנחים 2010" הוא נייר עמדה שחובר בהסכמה (Consensus paper) על ידי צוות מומחים לאלרגיה ואימונולוגיה, ורפואת אף-א.ג.**

הסבל היומיומי והפגיעה באיכות החיים, ואף להפחתת ריגוש לאלרגניים סביבתיים [21]. בין הצמחים האלרגנים בישראל: עצים (כגון: ברוש, ערער, אלון, אלה, זית, פקאן), דגניים, דשאים תרבותיים

חוסמי לויקוטריאנים (Leukotrien-receptor Antagonists, LTRA): יעילותם הוכחה בחולים עם נ"א עונתית, ושילובם עם נוגדי-היסטמינים יעיל יותר מאשר כל אחת מהתרופות בנפרד. עם זאת, הם פחות יעילים מסטרואידים לתוך האף [24].

אימונותרפיה (Immunotherapy, Allergen-specific vaccination): הטיפול ממושך (3-5 שנים), אך מפחית את הריגוש האימונולוגי הייחודי והוכיח את יעילותו בנ"א [25-27], מביא לשיפור משמעותי בתסמינים ומפחית את הצורך בתרופות, במהלך הטיפול ולאחר סיומו. שיטה זו יעילה בעיקר עם אלרגן יחיד (Monotherapy) [28]. הטיפול כרוך בהשפעות לוואי מקומיות ומערכתיות; עם זאת, במקרים נדירים הוא עלול לגרום להלם אנפילאקטי, ולכן אינו מומלץ בחולים עם גנחת קשה ובלתי יציבה, עם מחלת לב כללית פעילה או תחת משטר תרופתי של חוסמי ביתא ו-ACE. הוועדה ממליצה שהטיפול יינתן אך ורק על ידי מומחה למחלות אלרגיות, במתקן רפואי הערוך ומצויד לטיפול מיידי באנפילקסיס.

טיפולים עתידיים - אימונותרפיה תת-לשונית (Sub-Lingual Immunotherapy-SLIT): מאחר שאין עדיין נתונים מספיקים באשר ליעילותו ובטיחותו של טיפול זה, או מהו היקף העלויות הכספיות הנדרשות לכך, הוועדה אינה ממליצה על הכנסתה של אימונותרפיה תת-לשונית לטיפול שגרתי בישראל.

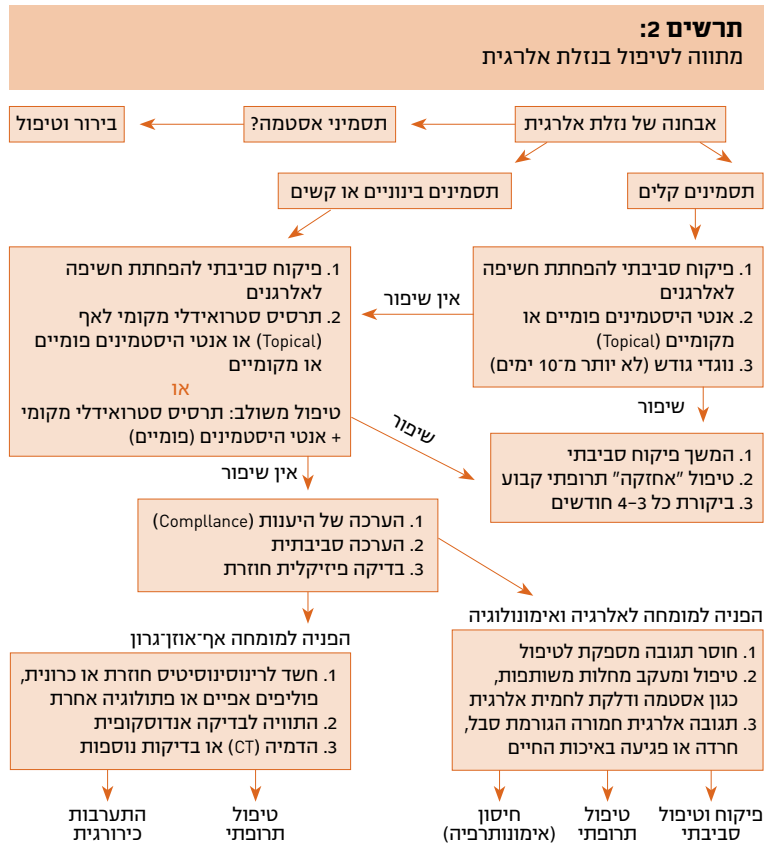
נוגדנים ל-IgE (Omalizumab): במחקרים קליניים הודגמה יעילותם כטיפול בנזלת אלרגית עם גנחת אלרגית בינונית וקשה. **ניתוחים:** נזלת כרונית היא תהליך דלקתי והטיפול העיקרי בה שמרני. אך חולי נזלת כרונית עשויים להפיק תועלת מניתוחי אף במצבים שבהם יש חסימה באף על רקע אנטומי-מבני, כגון: סטיית מחיצת האף; הגדלת הקונכיות התחתונות או התיכונות; פוליפים באף; ורינוסינוסיטיס נשנית או כרונית, ללא הטבה בטיפול שמרני. הגישה הניתוחית המקובלת היא כריתת חלקית ומוגבלת, כדי לשפר את מעבר האוויר ולהפחית (זמנית) את מסת הרירית המעובה. בילדים ומתבגרים צעירים יש לשקול גם את סילוק האדנואידים.

Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS): הוא ניתוח המאפשר תצפית של פתחי הגתות והרחבתם. בשיטה זו ניתן גם לנקות את הרירית מפטרת ומוגלה. לאחרונה הוצע טיפול בצנתר בלון שאינו גורם נזק לרקמות. שיעורי ההצלחה המידיים של הניתוח הם 80%-90%, אך כ-40% מהחולים נזקקים עדיין לתרופות, והלוקים בפוליפים נזקקים לניתוח נוסף, שבו שיעור ההצלחה מגיע לכ-78% [30,29].

מחבר מכתב: אבנר רשף
 היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה
 מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
טלפון: 052-6667177
פקס: 03-5305356
דוא"ל: areshef@sheba.health.gov.il

ביבליוגרפיה

1. Nathan RA, The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007; 28:3-9.
 2. Schatz M, Zeiger RS, Chen W & al, The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 101:240-7.
 3. Hellings P W & Fokkens W J, Allergic rhinitis and its impact on



עשבוניים ושיחים (מלחית, כתלית יהודה, לענה). **בירור ואבחון:** בתרשים 1 מובאות המלצותינו לבירור תלונות של נזלת כרונית. בתרשים 2 מובאים הטיפולים התרופתיים והאחרים המומלצים על ידי הוועדה.

נוגדי היסטמינים (נ"ה) - נ"ה מהדור השני (Non-sedating antihistamines): אלו הם מעכבים ברירניים (Selective) של היסטמין ברקמות המטרה, אשר אינם גורמים לרדימות או להפרעות קוגניטיביות, והם בעלי מקדם בטיחות גבוה ופעילות ממושכת (עד 24 שעות) [22]. נ"ה במתן לתוך-האף (Topical), או לעיניים יעילים להפחתת תסמיני נזלת עונתית וכל-שנתית. לאחרונה נמצא, כי טיפול ב-Azelastine לתוך האף יעיל גם לטיפול בנ"א.

מפחיתי גודש: מקלים על גודש וחסימת האף. מומלצים רק לתקופות קצרות, בשילוב עם נוגדי-היסטמינים. מחייבים זהירות בילדים מתחת לגיל שנה (אזהרת FDA). נגזרות של אפדרין אינן מומלצות לחולים עם מחלות כלי דם או יתר לחץ תוך עיני. אין מקום לטיפול רצוף ארוך טווח בהזלפה מקומית של תרופות אלה, מחשש לתופעות השישנות (Rebound) או לסיבוכים אחרים. נוגדי-כולינרגים מקומיים (Topical anticholinergic) יעילים בחולים עם נ"א רב-שנתית. איפרטרופיום ברומיד מפחית הפרשות, אך אינו מונע גרד, חסימה של האף ועיטוש. קורטיקוסטרואידים לתוך האף (Intranasal corticosteroids): הוכחו כטיפול היעיל ביותר בנזלת כרונית. הסיכון להשפעות לוואי מערכתיות נמוך, והם הטיפול המועדף כקו ראשון בנזלת אלרגית בינונית וקשה [23].

קורטיקוסטרואידים מערכתיים (Systemic corticosteroids, פומיים או בהזרקה): אינם מומלצים לטיפול בנזלת אלרגית. ניתן לטפל בהם לתקופות קצרות בחולים עם נזלת אלרגית קשה ועמידה, או עם פוליפים הירפרלסטיים באף ובגתות הפנים (סינוסים).

- otorhinolaryngology. *Allergy*, 2006; 61: 656-664.
4. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ & al, Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117:158-62.
 5. Muliol J, Maurer M & Bousquet J, Sleep and allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008; 18:415-9.
 6. Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T & al, Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis- an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy*, 2010; 65: 1212-21.
 7. Brozak JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE & al, Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 466-76.
 8. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R & al, BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 2008; 38:19-42.
 9. Thomas M, Yawn BP, Price D & al, EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Resp J*, 2008; 17:79-89.
 10. Costa DJ, Bousquet PJ, Ryan D & al, Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care. *Prim Care Resp J*, 2009; 18: 250-7.
 11. Kaliner MA, Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy. *WAO Journal*, 2009; 2:98-101.
 12. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B & al, Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006; 368(9537):733-43.
 13. Romano-Zelenkha O, Graif Y, Garty BZ & al, Trends in the prevalence of asthma symptoms and allergic diseases in Israeli adolescents: results from a national Survey 2003 with comparison with 1997. *J Asthma*, 2007; 44: 365-9.
 14. Graif Y, Garty BZ, Livne I & al, Prevalence and risk factors for allergic rhinitis and atopic dermatitis among schoolchildren in Israel: results from a national study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004; 92 245-9.
 15. Farfel A, Green MS, Shochat T & al, Trends in specific morbidity prevalence in male adolescents in Israel over 50 year period and the impact of recent immigration. *IMAJ*, 2007; 9:149-52.
 16. McGeady SJ, Immunocompetence and allergy. *Pediatrics* 2004;113(4 Suppl):1107-13.
 17. Cirillo I, Pistorio A, Tosca M & Ciprandi G, Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy*, 2009; 64:439-44.
 18. Franzke N, Schafer K, Jost K & al, A new instrument for the assessment of patient-defined benefit in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2010; Dec doi: 10.1111/j. 1398-9995/2010/02515.x.
 19. Fokkens W, Lund V, Bachert C & al, EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps: Executive Summary. *Allergy*, 2005;60:583-601.
 20. Naclerio RM, deTineo ML & Baroody FM, Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997;123:193-196.
 21. van Weel C, General practitioners' central role in management of asthma and allergic rhinitis. *Allergy*, 2008; 63:1005-07.
 22. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E & al, First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 11: s835-42.
 23. Garris C, Shah M, D'Souza & Stanford R, Comparison of corticosteroids in relation to concomitant use and cost of other prescription medications to treat allergic rhinitis symptoms. *Clin Drug Invest*, 2009; 29:515-26.
 24. Wilson AM, O'byrne PM & Parameswaran K, Leukotrien receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 2004; 116: 338-344.
 25. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S & al, Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*, 2007; 62:943-8.
 26. Bousquet J, Lockey R & Malling HJ, Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 102(4 pt 1):558-62.
 27. Durham SR, Walker SM, Varga EM & al, Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 1999; 341:468-75.
 28. Sheikh A, Durham S, Calderon MA & al, Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD001936.
 29. Chen YL & Huang HM, Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*, 2008;118:1270-4.
 30. Huang TW & Cheng PW, Changes in nasal resistance and quality of life after endoscopic microdebrider-assisted inferior turbinoplasty in patients with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006;132:990-3.