

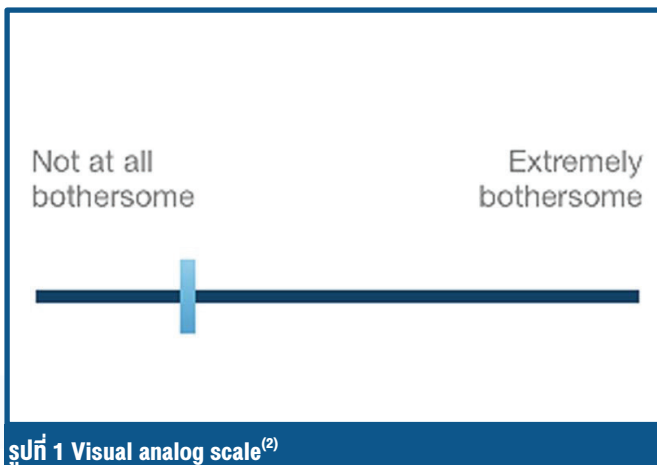
# UPDATE ON THE TREATMENT OF MODERATE/SEVERE ALLERGIC RHINITIS

รศ.บพ.ต่อพงษ์ กองงาม

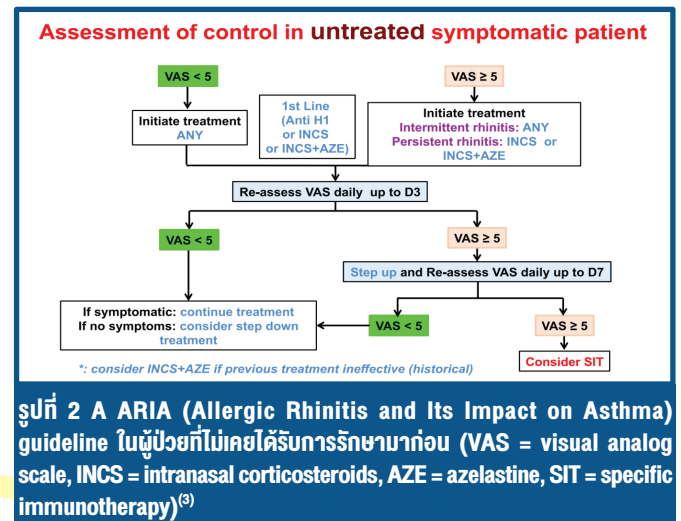
สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
มหาวิทยาลัยมหิดล



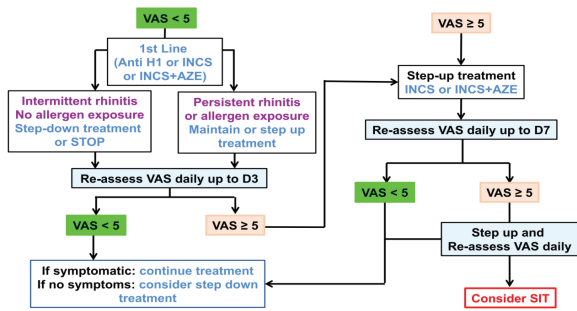
Allergic rhinitis (AR) แบ่งตามความบ่อยของอาการเป็น intermittent (อาการ < 4 วัน/สัปดาห์ หรือ < 4 สัปดาห์) และ persistent (อาการ > 4 วัน/สัปดาห์ และ > 4 สัปดาห์) AR แบ่งตามความรุนแรงของอาการเป็น mild (อาการไม่รบกวนกิจกรรมในชีวิตประจำวัน เช่น การเรียน, การทำงาน การออกกำลังกาย และการนอน) หรือ moderate/severe (อาการรบกวนกิจกรรมในชีวิตประจำวัน<sup>(1)</sup>) การประเมินความรุนแรงของ AR อาจพิจารณาจากอาการทางจมูกด้วย visual analog scale (VAS) โดยให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายบนเส้นตรงยาว 10 cm ดังรูป จุดปลายสุดทางซ้าย แทน “อาการไม่รบกวนผู้ป่วยเลย” และจุดปลายสุดทางขวา แทน “อาการรบกวนผู้ป่วยอย่างมาก” (รูปที่ 1)<sup>(2)</sup> VAS < 5 เป็นชนิด mild และ VAS ≥ 5 เป็นชนิด moderate/severe



Intranasal corticosteroids (INCS) เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย moderate/severe AR ตาม ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) guideline<sup>(3)</sup> (รูปที่ 2A, 2B)<sup>(3)</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นหลังใช้ INCS 1-2 วัน<sup>(4)</sup> อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพทางคลินิกของ INCS จะเกิดขึ้นเต็มที่ หลังใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ การศึกษาวิจัย INCS ส่วนใหญ่จะเทียบกับยาหลอก แม้ว่า INCS แต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาแตกต่างกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ใด ๆ ที่สามารถระบุความแตกต่างในด้านประสิทธิภาพทางคลินิกของ INCS ต่างชนิดกันได้<sup>(4, 5)</sup> INCS รุ่นใหม่ ๆ จึงเน้นไปที่คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ออกฤทธิ์เร็ว ใช้ง่าย และโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อย



### Assessment of control in treated symptomatic patient



รูปที่ 2 B ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) guideline ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาแล้ว (VAS = visual analog scale, INCS = intranasal corticosteroids, AZE = azelastine, SIT = specific immunotherapy)<sup>(3)</sup>

การศึกษาวิจัยพบว่าผู้ป่วย AR ร้อยละ 20 ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ แม้จะได้ยาที่เหมาะสมแล้ว<sup>(6)</sup> ปัจจัยที่อาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี มีดังนี้<sup>(6)</sup>

1. ปัจจัยด้านความรุนแรงของโรค (disease-related)
  - AR ชนิดรุนแรง (severe phenotype) ทำให้ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี
  - มีน้ำมูกเหนียวมาก หรือมี turbinate hypertrophy ทำให้ยาพ่นเข้าสู่โพรงจมูกได้ไม่ทั่วถึง
2. ปัจจัยด้านการวินิจฉัย (diagnosis-related)
  - วินิจฉัยโรคผิด
  - มีโรคหรือภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น ผนังกางจมูกคด ริดสีดวงจมูก ไส้หลอดลม
  - ภาวะ nasal hyperreactivity (NHR)
3. ปัจจัยด้านผู้ป่วย (patient-related)
  - ใช้ยาไม่สม่ำเสมอ หรือขาดยา
  - ใช้ INCS ผิดวิธี
  - ยังคงได้รับสารก่อภูมิแพ้ หรือสารระคายเคือง เช่น มลภาวะ ควันบุหรี่
  - การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนในขณะตั้งครรภ์ ทำให้ผู้ป่วย AR บางรายมีอาการมากขึ้นได้
  - ปัจจัยด้านพันธุกรรม

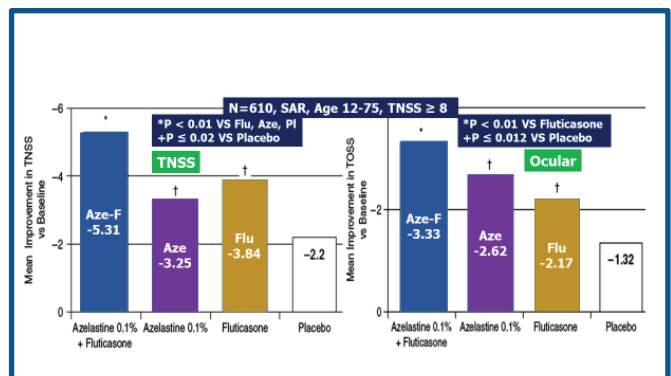
การศึกษาวิจัยแบบ meta-analysis พบว่าการเพิ่มขนาดยา INCS เป็น 2 เท่า ในการรักษาผู้ป่วย AR อายุ  $\geq 12$  ปี เป็นเวลา 2-6 สัปดาห์ มีประสิทธิผลลดอาการทางจมูกได้ดีกว่า INCS ขนาดยาปกติ<sup>(7)</sup> อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้ INCS ขนาด 2 เท่านานเกินไป เพราะอาจเกิดผลข้างเคียงได้ ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วย INCS การรักษาตาม ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) guideline<sup>(3)</sup> แนะนำให้ step-up ไปใช้ INCS + intranasal antihistamine (INAH) (ตารางที่ 1)<sup>(3)</sup>

|    |                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-sedating H<sub>1</sub>-antihistamine (oral, intranasal, and ocular)</li> <li>• Leukotriene receptor antagonists, or</li> <li>• Cromones</li> </ul> |
| T2 | Intranasal corticosteroid                                                                                                                                                                       |
| T3 | Intranasal corticosteroid + Intranasal azelastine                                                                                                                                               |
| T4 | Oral corticosteroid (short course & add-on)                                                                                                                                                     |
| T5 | Referral to a specialist & allergen immunotherapy                                                                                                                                               |

ตารางที่ 1 Treatment classification in patients with allergic rhinitis<sup>(3)</sup>

### การใช้ INCS ร่วมกับ intranasal antihistamine

การศึกษาวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง INCS และ INAH ในการรักษาผู้ป่วย AR สรุปว่ายาทั้ง 2 ชนิดช่วยลดอาการของโรคได้เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ INCS มีประสิทธิภาพเหนือกว่า INAH ขณะที่ INAH ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า<sup>(8)</sup> INCS จึงเป็นยาหลักในการรักษา moderate/severe AR ต่อมาการศึกษาวิจัยโดยให้ยา INAH (azelastine, Aze) ร่วมกับ INCS (fluticasone propionate, FP) พบว่าได้ประสิทธิผลในการรักษาดีกว่าการใช้ INCS หรือ INAH อย่างใดอย่างหนึ่ง<sup>(9)</sup> การศึกษาวิจัยเปรียบเทียบยา 3 ชนิด ได้แก่ INCS, INAH และ azelastine/fluticasone propionate (Aze/FP) ในผู้ป่วย seasonal AR (SAR) ชนิด moderate/severe อายุ 12-77 ปี พบว่าประสิทธิผลในการรักษาเรียงตามลำดับจากมากไปหาน้อยคือ Aze/FP > INCS > INAH<sup>(10, 11)</sup> (รูปที่ 3) การศึกษาวิจัยเปรียบเทียบ Aze/FP และ FP ในผู้ป่วย AR อายุ 6-12 ปีพบว่า Aze/FP มีประสิทธิผลในการรักษาดีกว่า FP<sup>(12)</sup> การศึกษาวิจัยโดยใช้ environmental exposure chamber พบว่า Aze/FP ออกฤทธิ์เร็วภายใน 5 นาที<sup>(3, 13)</sup> หลังให้ยา 2 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Aze/FP ร้อยละ 12.4 ควบคุมอาการทางจมูกได้ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ FP, azelastine และยาหลอกสามารถควบคุมอาการได้เพียงร้อยละ 9.3, 7.1 และ 4.2 ตามลำดับ<sup>(14)</sup> การศึกษาวิจัย Aze/FP ในผู้ป่วย perennial AR (PAR) อายุ 12-65 ปี ระยะเวลา 1 ปีพบว่า Aze/FP มีประสิทธิภาพดีกว่า FP<sup>(15)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า Aze/FP มีประสิทธิผลการรักษาดีกว่า INCS+antihistamine ชนิดกิน<sup>(8)</sup> ประสิทธิภาพของยาชนิดต่าง ๆ ในการบรรเทาอาการทางจมูกและตาในผู้ป่วย AR ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2<sup>(16)</sup>



รูปที่ 3 Efficacy of azelastine/fluticasone propionate compared with azelastine, fluticasone propionate and placebo ในผู้ป่วย moderate/severe seasonal allergic rhinitis (SAR)<sup>(10)</sup> (TNSS = total nasal symptom score, TOSS = total ocular symptom score)

|                   | Sneezing | Rhinorrhea | Nasal block | Nasal itching | Eye |
|-------------------|----------|------------|-------------|---------------|-----|
| INCS + INAH       | +++      | +++        | +++         | +++           | +++ |
| INCS              | +++      | +++        | ++          | ++            | ++  |
| INAH              | ++       | ++         | +           | ++            | 0   |
| Oral AH           | ++       | ++         | +           | +++           | ++  |
| LTRA              | 0        | +          | ++          | 0             | ++  |
| Oral decongestant | 0        | 0          | +           | 0             | 0   |
| IN decongestant   | 0        | 0          | ++++        | 0             | 0   |
| IN ipratropium    | 0        | ++         | 0           | 0             | 0   |

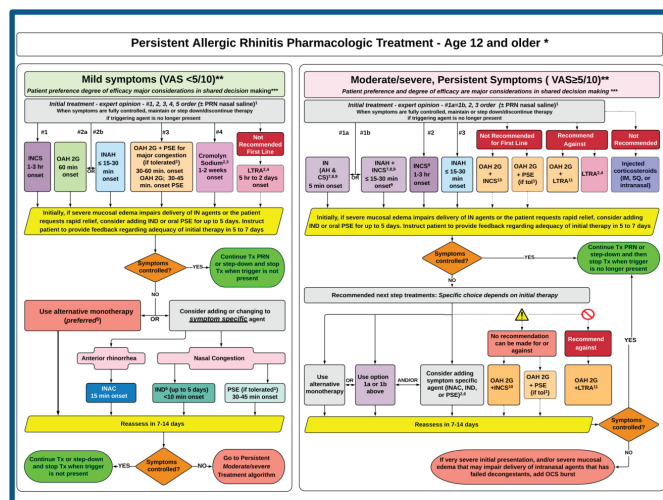
ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของยาชนิดต่าง ๆ ในการบรรเทาอาการทางจมูกและตา ในผู้ป่วย allergic rhinitis<sup>(16)</sup> (INCS = intranasal corticosteroids, INAH = intranasal antihistamine, AH = antihistamine, LTRA = leukotriene receptor antagonist, IN = intranasal, 0 = ไม่ได้ผล, ++++ = ได้ผลดีมาก)

## ข้อบ่งชี้

ในประเทศไทย Aze/FP 1 spray bid มีข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย moderated/severe PAR อายุ > 12 ปี ที่ใช้ INCS แล้วยังคงควบคุมอาการไม่ได้ หรือใช้รักษาผู้ป่วย moderated/severe SAR อายุ > 6 ปี แนวทางเวชปฏิบัติ Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update แนะนำให้ใช้ Aze/FP เป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วย moderate/severe persistent AR<sup>(17)</sup> (รูปที่ 4)

## ผลข้างเคียง

การศึกษาวิจัยความปลอดภัยของ Aze/FP 1 spray bid เทียบกับ FP 2 spray OD ระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วย AR 612 คน อายุ 12-73 ปี พบว่าผลข้างเคียงของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ไม่พบ mucosal ulceration หรือ nasal septal perforation และไม่พบการลดลงของ serum cortisol<sup>(18)</sup>



รูปที่ 4 การรักษา persistent allergic rhinitis ตามแนวทางเวชปฏิบัติ Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update<sup>(17)</sup>

(IN = Intranasal, INAC = Intranasal anticholinergic, INAH = Intranasal antihistamine, INCS = Intranasal corticosteroids, IN (AH & CS) = Intranasal antihistamine and corticosteroid administered by a single device, INAH+INCS = These two preparations administered by separate devices, IND = Intranasal decongestant, LTRA = Leukotriene receptor antagonist, OAH 2G = Oral antihistamine, 2<sup>nd</sup> generation, OCS = Oral corticosteroid, PSE = Pseudoephedrine, VAS = Visual analog scale)

## การรักษาโดยใช้ INCS ร่วมกับยาอื่น

### 1. การใช้ INCS ร่วมกับ intranasal decongestant (IND)

แม้การใช้ INCS ในผู้ป่วย AR จะได้ผลค่อนข้างดี อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายแม้จะได้รับการรักษาด้วย INCS อย่างเต็มที่แล้วยังมีอาการอยู่ โดยเฉพาะอาการคัดจมูก<sup>(19)</sup> จึงเป็นที่มาของการนำ IND มาใช้ร่วมกับ IND ที่มีใช้ในประเทศไทยคือ oxymetazoline ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ imidazole ออกฤทธิ์โดยจับกับ  $\alpha$ -adrenergic receptor ที่ผนัง arteriole บริเวณเยื่อบุโพรงจมูก มีระยะเวลาออกฤทธิ์นานประมาณ 12 ชั่วโมง<sup>(20)</sup> ผลข้างเคียงสำคัญของ IND คือภาวะ rebound nasal congestion หรือ rhinitis medicamentosa ซึ่งอาจเกิดขึ้น หากใช้ยาต่อเนื่องนานเกิน 5-7 วัน การศึกษาพบว่าการใช้ INCS ร่วมกับ oxymetazoline จะมีประสิทธิผลในการรักษา AR ดีกว่าการใช้ INCS อย่างเดียว โดยไม่พบว่าเกิด rhinitis medicamentosa<sup>(21, 22)</sup> การใช้ INCS ร่วมกับ IND มีส่วนเสริมประโยชน์ซึ่งกันและกันคือ IND ช่วยลดอาการคัดจมูก ทำให้ทางเดินหายใจเปิดกว้างขึ้น ทำให้ยา INCS เข้าไปจับกับ receptor บริเวณเยื่อบุโพรงจมูกได้ดีขึ้น ขณะที่ INCS ช่วยลดการอักเสบและป้องกันการเกิดภาวะ rhinitis medicamentosa<sup>(23, 24)</sup> รศ.นพ.ต่อพงษ์ ทองงาม และคณะ<sup>(25)</sup> ศึกษาวิจัยการใช้ INCS ร่วมกับ oxymetazoline ในผู้ป่วย chronic rhinitis อายุ ≥ 18 ปี จำนวน 50 คน ที่เคยใช้ INCS + antihistamine ชนิดกินแล้วยังมีอาการคัดจมูก ในการศึกษาในผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ INCS (BUD) (100 µg) 2 spray bid และกิน cetirizine 10 mg/day จากนั้นแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่มเพื่อรับยา 0.05% oxymetazoline 2 spray bid หรือยาหลอก โดยยังให้ยาทั้ง INCS และ cetirizine อยู่ เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ oxymetazoline มีอาการคัดจมูกลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นชนิด allergic ตอบสนองต่อการรักษาด้วย oxymetazoline ดีกว่ากลุ่ม non-allergic โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเกิด rhinitis medicamentosa แนวทางเวชปฏิบัติ Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update แนะนำให้ใช้ IND ได้ในช่วง 5 วันแรก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการคัดจมูกมากและสามารถใช้ IND ร่วมกับ INCS ได้ถึง 4 สัปดาห์<sup>(17)</sup> อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนแนะนำให้ใช้ IND ตามความจำเป็นเพื่อเพิ่ม nasal patency ซึ่งจะช่วยให้ INCS หรือ INCS + INAH เข้าสู่โพรงจมูกได้ดีขึ้น

### 2. การใช้ INCS ร่วมกับยาต่อไปนี้พบว่าไม่มีประสิทธิผลไม่ต่างจากการใช้ INCS เพียงอย่างเดียว

- INCS + antihistamine ชนิดกิน<sup>(26)</sup>
- INCS + leukotriene receptor antagonist (LTRA)<sup>(27)</sup>

## การรักษาด้วยวิธี allergen vaccine immunotherapy (AIT)

การศึกษาวิจัยแบบ meta-analysis ประกอบด้วย การศึกษา RCT (randomized controlled trial) SCIT (subcutaneous immunotherapy) 61 เรื่อง จำนวนผู้ป่วย 6,379 คน และ SLIT (sublingual immunotherapy) 71 เรื่อง จำนวนผู้ป่วย 13,636 คน พบว่าการรักษาทั้ง 2 แบบมีประสิทธิภาพลดอาการทางจมูกและตา และลดการใช้ยาได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(28)</sup>

กล่าวโดยสรุป INCS เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย moderate/severe AR หากยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ ควรคำนึงถึงปัจจัยที่อาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ได้แก่ การใช้ยาไม่สม่ำเสมอ, มีโรคหรือภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น โรคหืดทางจมูก ไซนัสอักเสบ Aze/FP มีข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย moderated/severe PAR อายุ > 12 ปี ที่ใช้ INCS แล้ว ยังควบคุมอาการได้ไม่ดี หรือใช้รักษาผู้ป่วย moderated/severe SAR อายุ > 6 ปี แนวทางเวชปฏิบัติ Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update แนะนำให้ใช้ Aze/FP เป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วย moderate/severe persistent AR

## References

1. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
2. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16-24.
3. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80 e3.
4. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):S144-9.
5. Stellato C, Aisuta 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.
6. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*. 2013;68(1):1-7.
7. Khatiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(1):72-8.
8. Benninger M, Farrar JR, Blais M, Chipps B, Ferguson B, Krouse J, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(1):13-29.
9. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):74-81.
10. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-73.
11. Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(4):324-32.
12. Berger W, Bousquet J, Fox AT, Just J, Muraro A, Nieto A, et al. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy*. 2016;71(8):1219-22.
13. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1726-32 e6.
14. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1282-9 e10.
15. Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(7):495-503.
16. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-89.
17. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrod DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
18. Berger WE, Shah S, Lieberman P, Hadley J, Price D, Munzel U, et al. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):179-85.
19. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Furukawa CT, Grossman J, LaForce CF, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(2):221-30.
20. Pritchard S, Glover M, Guthrie G, Brum J, Ramsey D, Kappler G, et al. Effectiveness of 0.05% oxymetazoline (Vicks Sinex Micromist(R)) nasal spray in the treatment of objective nasal congestion demonstrated to 12 h post-administration by magnetic resonance imaging. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(1):121-6.
21. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(2):102-8.
22. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):927-34.
23. Ferguson BJ, Paramasvaran S, Rubinstein E. A study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(3):253-60.
24. Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(1):19-24.
25. Thongngarm T, Assanasen P, Pradubpong P, Tantilipikorn P. The effectiveness of oxymetazoline plus intranasal steroid in the treatment of chronic rhinitis: A randomized controlled trial. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(1):30-7.
26. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489-511 e41.
27. Estelle R, deTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):155-61.
28. Dhamsi S, Numatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597-631.