

# 대한천식알레르기학회 알레르기비염 진료지침: 파트 1. 약물치료의 업데이트

김민지,<sup>1,\*</sup> 강성윤,<sup>2,\*</sup> 양승이,<sup>3</sup> 이일환,<sup>4</sup> 류광희,<sup>5</sup> 김미애,<sup>6</sup> 이상민,<sup>2</sup> 김현정,<sup>7</sup> 박도양,<sup>8</sup> 이용주,<sup>9</sup> 김동규,<sup>4,10</sup> 김도현,<sup>11</sup> 전영준,<sup>12</sup> 박상철,<sup>13</sup> 김봉성,<sup>14</sup> 정수지,<sup>15,16</sup> 이현중,<sup>17</sup> 김호빈,<sup>18</sup> 최정희,<sup>15,16</sup> 최길순,<sup>19</sup> 양현중,<sup>20</sup> 김수환<sup>11</sup>

<sup>1</sup>세종충남대학교병원 소아청소년과, <sup>2</sup>가천대길병원 호흡기알레르기내과, <sup>3</sup>한림대학교 성심병원 소아청소년과, <sup>4</sup>한림대학교 춘천성심병원 이비인후과, <sup>5</sup>삼성서울병원 이비인후과, <sup>6</sup>차의과대학교 분당차병원 호흡기알레르기내과, <sup>7</sup>고려대학교 예방의학과, <sup>8</sup>아주대학교병원 이비인후과, <sup>9</sup>연세대학교 용인세브란스병원 소아청소년과, <sup>10</sup>한림대학교 의료인공지능센터, <sup>11</sup>가톨릭대학교 서울성모병원 이비인후과, <sup>12</sup>의정부을지대학교병원 이비인후과, <sup>13</sup>한림대학교 강남성심병원 이비인후과, <sup>14</sup>강릉아산병원 소아청소년과, <sup>15</sup>한림대학교 동탄성심병원 호흡기알레르기내과, <sup>16</sup>한림대학교의료원 알레르기임상병연구소, <sup>17</sup>리앤홍 이비인후과의원, <sup>18</sup>인제대학교 상계백병원 소아청소년과, <sup>19</sup>고신대학교 복음병원 알레르기내과, <sup>20</sup>순천향대학교 서울병원 소아청소년과

## KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines: Part 1. Update in pharmacotherapy

Minji Kim,<sup>1,\*</sup> Sung-Yoon Kang,<sup>2,\*</sup> Song-I Yang,<sup>3</sup> Il Hwan Lee,<sup>4</sup> Gwanghui Ryu,<sup>5</sup> Mi-Ae Kim,<sup>6</sup> Sang Min Lee,<sup>2</sup> Hyun-Jung Kim,<sup>7</sup> Do-Yang Park,<sup>8</sup> Yong Ju Lee,<sup>9</sup> Dong-Kyu Kim,<sup>4,10</sup> Do Hyun Kim,<sup>11</sup> Young Joon Jun,<sup>12</sup> Sang Chul Park,<sup>13</sup> Bong-Seong Kim,<sup>14</sup> Soojie Chung,<sup>15,16</sup> Hyun Jong Lee,<sup>17</sup> Hyo-Bin Kim,<sup>18</sup> Jeong-Hee Choi,<sup>15,16</sup> Gil-Soon Choi,<sup>19</sup> Hyeon-Jong Yang,<sup>20</sup> Soo Whan Kim<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Chungnam National University Sejong Hospital, Sejong; <sup>2</sup>Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; <sup>4</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>5</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>6</sup>Department of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam; <sup>7</sup>Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul; <sup>8</sup>Department of Otolaryngology, Ajou University School of Medicine, Suwon; <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin; <sup>10</sup>Institute of New Frontier Research, Division of Big Data and Artificial Intelligence, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>11</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; <sup>12</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck surgery, Uijeongbu Eulji Medical Center, Eulji University, Uijeongbu; <sup>13</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck surgery, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul; <sup>14</sup>Department of Pediatrics, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung; <sup>15</sup>Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong; <sup>16</sup>Allergy and Clinical Immunology Research Center, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; <sup>17</sup>Lee and Hong ENT Sleep and Cosmetic Center, Seongnam; <sup>18</sup>Department of Pediatrics, Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; <sup>19</sup>Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan; <sup>20</sup>Pediatric Allergy and Respiratory Center, Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

The prevalence of allergic rhinitis (AR) and the socioeconomic burden associated with the medical cost and quality of life of AR have progressively increased. Therefore, practical guidelines for the appropriate management of AR need to be developed based on scientific evidence considering the real-world environment, values, and preferences of patients and physicians. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology revised clinical guidelines for AR to address key clinical questions of the management of AR. Part 1 of the revised guideline covers the pharmacological management of patients with AR in Korea. Through a meta-analysis and a systematic review, we made 4 recommendations for AR pharmacotherapy, including intranasal corticosteroid (INCS)/intranasal antihistamine combination therapy, oral antihistamine/INCS combination therapy, leukotriene receptor antagonist treatment in AR patients with asthma, and prophylactic treatment for patients with pollen-induced AR. However, all recommendations are conditional because of the low or very low evidence of certainty. Well-designed and strictly executed randomized controlled trials are needed to measure and report appropriate outcomes. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:117-125)

**Keywords:** Allergic rhinitis, Asthma, Guideline, Drug, Pharmacotherapy

Correspondence to: Gwanghui Ryu <https://orcid.org/0000-0002-3251-399X>  
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea  
Tel: +82-2-3410-3577, Fax: +82-2-3410-3879, Email: ghryu379@gmail.com

Co-correspondence to: Sang Min Lee <https://orcid.org/0000-0002-9568-2096>  
Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea  
Tel: +82-32-458-2713, Fax: +82-32-469-4320, Email: sangminlee77@naver.com

\*These authors contributed equally to this study as co-first authors.

Received: April 14, 2023 Revised: May 31, 2023 Accepted: June 8, 2023

© 2023 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## 서론

알레르기비염은 흡입 알레르겐에 의해 발생하는 코 점막의 면역 글로불린 E (IgE) 매개 염증성 질환으로서 콧물, 코막힘, 재채기, 코 가려움증 등의 증상을 유발한다. 알레르기비염은 전 세계적으로 가장 흔한 알레르기질환 중 하나이며 국내 성인 5명 중 1명, 청소년 3명 중 1명이 앓고 있는 것으로 추정된다.<sup>1,2</sup> 알레르기비염의 유병률은 점진적으로 증가하는 추세이며 이에 따른 사회경제적 부담을 안겨주고 있다. 국민건강보험공단에서는 2015년에서 2019년까지 알레르기비염 환자 수는 15,057,265명에서 16,103,366명으로, 이로 인한 의료비는 1조 3,520억 원에서 1조 7,110억 원으로 크게 증가했다고 보고하였다.<sup>3</sup> 아울러 알레르기비염의 경제적 부담은 천식 및 만성폐쇄성폐질환과 유사하며 알레르기비염으로 인한 생산성 손실은 천식 및 만성폐쇄성폐질환보다 오히려 높다.<sup>4</sup>

알레르기비염은 낮은 수면의 질, 주간 졸음 및 피로, 과민성, 우울증, 인지 또는 신체 기능 손상을 포함하여 삶의 질에 악영향을 미치며 근무나 수업 일수의 감소, 그리고 학습능률과 작업효율을 저하시키기도 한다.<sup>5</sup>

따라서 알레르기비염의 적절한 치료를 통해 증상, 삶의 질, 학교 및 직장 성과를 개선하고 사회경제적 부담을 크게 줄일 수 있다. 알레르기비염 치료를 위한 여러 임상진료 지침이 개발되었으나 그 적용에 상당한 차이가 있고, 많은 의사들이 현재 알레르기비염 지침에 만족하지 못하고 있다.<sup>6</sup> 환자 및 의사의 실제 환경, 가치관, 선호도 등을 고려하고, 보다 과학적 근거를 기반한 알레르기비염 치료를 위한 진료지침 개발의 필요성이 대두되어 대한천식알레르기학회에서는 기존 가이드라인<sup>7</sup>을 개정하게 되었다.

이 진료지침은 효과적인 치료를 촉진하면서도 치료 관련 위험을 줄이기 위해 근거 수준을 제공하고 이점을 명시함으로써 국내에서 알레르기비염 환자를 관리하는 의사를 돕기 위한 목적으로 개발되

었다. 이 가이드라인의 대상은 알레르기비염 환자를 관리하는 일차 진료의와 알레르기 전문의를 포함한다. 또한 약물적 및 비약물적 치료를 모두 포괄하고 있으나 알레르기비염에 대한 진단적 접근과 다른 유형의 비염(예: 비알레르기성, 혈관운동성 및 감염성 비염)의 치료는 이 지침에서는 다루지 않는다.

이 가이드라인은 두 부분으로 구성되어 있는데 파트 1은 기본적인 방법론과 함께 약물 치료에 대한 권고 사항들을 다루고 파트 2는 알레르기비염의 비약물 치료를 다룬다.

## 본론

이 가이드라인은 신규 개발 과정으로 만들어졌는데 주요 질문에 대한 선별된 문헌의 체계적 검토와 분석, 종합 및 근거 요약 결과에 기반한 권고 사항으로 구성된다. 대한천식알레르기학회의 이 가이드라인 개발위원회에는 내과, 이비인후과, 소아과를 전문으로 하는 다양한 알레르기 및 면역학 전문가들이 위원으로 포함되었다. 위원들은 주요 질문 작성, 문헌 검색, 체계적 검토, 데이터 추출, 증거 종합 및 권고 사항 도출에 참여했다. 각 주요 질문을 검토하고 답을 작성하기 위해 질문당 최소 2명의 위원회 구성원이 지정되었다. 방법론 전문가가 가이드라인 개발 전 과정에 걸쳐 위원들을 조율하고 지도했다. 모든 위원회 구성원은 잠재적인 이해 상충은 없으며 지침 개발의 새로운 프로세스에 대한 자세한 내용은 부록에 요약되어 있다(부록: Supplementary Material 1).

## 핵심질문과 권고안

알레르기비염의 약물치료에 대한 핵심질문과 권고안을 Table 1에 요약하였고 각 권고안에 대한 구체적인 근거를 아래에 기술하였다.

**Table 1.** Summary of recommendations for pharmacological management of allergic rhinitis

Key questions	Recommendations	Quality of evidence	Strength of recommendation
Is INCS/INAH combination therapy more effective than INCS monotherapy for symptom relief in patients with AR?	We suggest an INCS/INAH combination therapy in patients with AR who show inadequate therapeutic effects with INCS monotherapy.	Low quality	Conditional
Is OAH/INCS combination therapy more effective for relieving symptoms than INCS monotherapy in patients with AR?	We suggest that, in patients with AR, either OAH/INCS combination therapy or INCS monotherapy can be selected, considering the patient's values and preferences as well as the benefits and harms of treatment.	Low quality	Conditional
Do LTRAs reduce rhinitis-related symptoms and medication use in AR patients with asthma?	We suggest LTRA treatment for improving rhinitis-related symptoms in AR patients with asthma.	Low quality	Conditional
Is prophylactic treatment before the start of pollen dispersal more effective for relieving symptoms than treatment after the onset of symptoms in patients with pollen-induced AR?	For patients with pollen-induced AR, we suggest prophylactic treatment that commences 2 weeks before pollen dispersal in consideration of the patient's values and preferences as well as the benefits and harms of treatment.	Very low quality	Conditional

INCS, intranasal corticosteroid; INAH, intranasal antihistamine; AR, allergic rhinitis; OAH, oral antihistamine; LTRA, leukotriene receptor antagonists.

**핵심질문 1: 알레르기비염 환자에서 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법은 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법보다 증상 완화에 더 효과적인가?**

**1. 배경**

현재까지 국내외 알레르기비염 진료지침에서는 경증 간헐성 알레르기비염 환자에서는 항히스타민제를 추천하고 있으며, 중증 혹은 지속성 알레르기비염 환자에서는 비강 내 코르티코스테로이드 투여를 우선적으로 권장하고 있다.<sup>5</sup> 그러나 이러한 치료에도 불구하고 환자들의 증상이 조절되지 않는 경우가 빈번하며 약물 치료에 대한 순응도가 낮은 경우도 적지 않다.<sup>8</sup> 또한 통년성 알레르기비염 환자에서 비강 내 코르티코스테로이드의 효과는 약제 투여를 시작하지 수일 내에 나타나지만 수 주가 지나서야 최대의 약물 효과에 도달한다.<sup>9</sup> 최근 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법이 알레르기비염 치료에서 새로운 대안으로 추천되고 있다.<sup>5,10</sup> 이 핵심질문에서는 이러한 알레르기비염 환자(population)에서 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법을 치료법(intervention), 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법을 대조법(comparison), 그리고 알레르기비염 증상 및 삶의 질 점수를 치료의 결과(outcome)로 설정하여 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법과 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법의 치료효과와 부작용을 비교하였다.

**2. 권고안**

환자에게 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법과 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법 중 하나를 선택\*하여 치료할 수 있다. (CONDITIONAL, Low)

\*환자의 가치와 선호도, 이득과 위험을 고려한다.

**3. 근거 요약**

총 19,685편의 연구 중에 19,643편의 연구가 제목과 초록 검토 수준에서 제외되었다. 나머지 42편의 연구에 대해서 적정성(eligibility) 여부를 검토하였고 29편의 연구가 전문 수준에서 제외되었다. 최종적으로 13편의 무작위배정 시험대조군 연구(randomized controlled study)에서 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법과 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법을 비교한 것으로 확인되었다.<sup>11-23</sup> 이 중 10편의 무작위배정 시험대조군 연구에서 총코증상점수(total nasal symptom score, TNSS), 총증상점수(total symptom score, TSS), 총결막염점수(total ocular symptom score, TOSS), 알레르기비결막염 환자의 삶의 질(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaires, RQLQ)을 포함한 치료효과를 메타분석을 통해 두 치료 간에 비교하였고 12편의 무작위배정 시험대조군 연구에서 치료로 인한 이상사례(treatment emergent ad-

verse events, TEAEs), 미각이상(dysgeusia), 비출혈(epistaxis), 중대한 이상사례(serious adverse events, SAEs)를 포함한 부작용을 메타분석을 통해 두 치료 간에 비교하였다.<sup>24</sup>

7편의 연구에서 TNSS가 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법을 시행한 환자군에서 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법을 시행한 군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였으나 95% 신뢰구간의 상한은 Melzer 등이 제시한 minimal clinically important difference (MCID)의 -0.28보다 근소한 차이로 컸다 (mean difference [MD], -0.44; 95% confidence interval [CI], -0.61 to -0.27;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 8\%$ ).<sup>11,12,14,18,21,24</sup> 또한 2편의 연구에서는 병합요법과 단독요법에서 TOSS를 비교하였는데 병합요법이 단독요법에 비하여 유의한 개선 효과를 보고하였다(MD, -0.62; 95% CI, -1.05 to -0.19;  $P = 0.005$ ;  $I^2 = 36\%$ ).<sup>12,14,24</sup> 4편의 연구에서 병합요법이 단독요법에 비하여 RQLQ가 유의하게 개선되었지만 MCID인 -0.5보다 낮지는 않았다(MD, -0.24; 95% CI, -0.42 to -0.06;  $P = 0.009$ ;  $I^2 = 79\%$ ).<sup>11,12,14,15,24</sup> 한편, 인도와 러시아에서 시행한 3편의 연구에서는 병합요법과 단독요법에서 TSS의 유의한 개선 효과를 보이지 못했다(MD, -0.66; 95% CI, -2.02 to 0.71;  $P = 0.34$ ;  $I^2 = 98\%$ ).<sup>15,19,22,24</sup>

TEAEs는 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해서 빈번하게 발생하였으나(relative risk [RR], 1.52; 95% CI, 1.28-1.81;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 1\%$ ).<sup>11-14,16,24</sup> 두 치료 모두 TEAEs의 발생 빈도는 낮은 수준이었다(병합요법: 1,000명 중 131명, 단독요법: 1,000명 중 93명). 특히 비강분무제가 목뒤로 넘어가면서 일시적으로 발생하는 미각 이상(dysgeusia)은 병합요법에서 단독요법에 비해서 빈번하게 발생하였으나(RR, 7.40; 95% CI, 3.60-15.23;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ).<sup>11,12,14,16,19,21,24</sup> 두 치료 모두 미각 이상의 발생 빈도는 낮은 수준이었다(병합요법: 1,000명 중 19명, 단독요법: 1,000명 중 3명). 한편 비강 내 코르티코스테로이드의 부작용으로 알려진 비출혈의 발생 빈도는 병합요법과 단독요법이 유의한 차이가 없었으며(RR, 0.97; 95% CI, 0.55-1.69;  $P = 0.91$ ;  $I^2 = 0\%$ ), 두 치료 모두 비출혈의 발생 빈도는 낮은 수준이었다(병합요법: 1,000명 중 17명, 단독요법: 1,000명 중 18명).<sup>12,14,16,19,22,24</sup> 또한 비중격 천공은 병합요법과 단독요법을 비교한 모든 연구에서 보고되지 않았다. 중대한 이상사례(SAEs)의 발생 빈도는 병합요법과 단독요법 사이에 유의한 차이가 없었으며(RR, 1.91; 95% CI, 0.46-7.99;  $P = 0.37$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 두 치료 모두 중증 부작용의 발생 빈도는 매우 낮은 수준이었다(병합요법: 1,000명 중 2명, 단독요법: 1,000명 중 0.4명).<sup>11-14,16,21,24</sup> 구체적인 중대한 이상사례는 병합요법에서 총 4건 보고되었는데, 이 중 2건은 자연유산과 위염/위궤양으로 해당 연구의 연구자들은 병합요법과 관련이 없는 것으로 판단하였고, 나머지 2건은 구체적으로 그 내용과 병합요법과의 관련성이 보고되지 않았다. 한편 단독요법에서 보고된 중증 부작용은 총 1건으로 편도 농양이었으며 해당 연구의 연구자들은 단독요법과 관련이 없

는 것으로 판단하였다.

4. 제언

13편의 무작위배정 시험대조군 연구에 대해서 메타분석을 시행한 결과 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해서 증상을 완화하고 삶의 질을 개선하는 치료 효과가 유의하게 더 크지만 의사나 환자가 느낄 정도로 임상적인 차이는 아니었으며 미각 이상을 포함한 부작용의 발생 빈도도 더 높은 것으로 나타났다. 따라서 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법으로 증상이 조절이 되지 않는 환자에서 이득과 위해 간 균형을 고려하여 비강 내 코르티코스테로이드/항히스타민제 병합요법을 시행할 것을 권고한다.

**핵심질문 2: 알레르기비염 환자에서 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법은 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법보다 증상 완화에 더 효과적인가?**

1. 배경

현재까지 국내의 알레르기비염 진료지침에서는 중증 혹은 지속성 알레르기비염 환자에서 비강 내 코르티코스테로이드 투여를 우선적으로 권장하고 있으며 경증 간헐성 알레르기비염 환자에서는 항히스타민제를 추천하고 있다. 하지만 실제 임상에서는 비염의 발생 빈도와 중증도에 상관없이 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법을 흔히 사용하고 있다. 이 핵심질문에서는 이러한 알레르기비염 환자(population)에서 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법을 치료법(intervention), 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법을 대조법(comparison), 그리고 알레르기비염 증상, 삶의 질 점수, 부작용을 결과(outcome)로 설정하여 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법과 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법의 치료효과와 부작용을 비교하였다.

2. 권고안

환자에게 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법과 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법 중 하나를 선택\*하여 치료할 수 있다. (CONDITIONAL, Low)

\*환자의 가치와 선호도, 이득과 위해를 고려한다.

3. 근거 요약

총 19,123편 중 19,094편의 연구가 제목과 초록 검토 수준에서 제외되었다. 나머지 29편의 연구에 대해서 적정성(eligibility) 여부를 검토하였고 21편의 연구가 전문 수준에서 제외되었다. 최종적으로 8편의 무작위배정 시험대조군 연구에서 비강 내 코르티코스테로

이드와 경구 항히스타민제 병합요법과 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법을 비교한 것으로 확인되었다.<sup>15,25-32</sup>

이 중 6편의 무작위배정 시험대조군 연구에서는 TNSS, TOSS, RQLQ를 포함한 치료효과를 메타분석을 통해 두 치료 간에 비교하였고, 4편의 무작위배정 시험대조군 연구에서 TEAEs, 졸림(sleepiness), 입마름(dry mouth) 증상을 포함한 부작용을 메타분석을 통해 두 치료 간에 비교하였다.

TNSS는 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법을 시행한 환자군에서 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법을 시행한 군에 비하여 통계적으로 유의한 개선 효과를 보이지 못했다(standard mean difference [SMD], -0.16; 95% CI, -0.40 to 0.07;  $P=0.16$ ;  $I^2=0\%$ ). 다만 Du 등<sup>33</sup>이 5편의 연구에서 총코증상점수 내 개별 증상(코막힘, 코가려움증, 재채기, 콧물)에 대한 치료 효과를 메타분석을 통해 확인해 보았을 때 코막힘, 코가려움증, 재채기에 대해서는 병합요법과 단독요법이 유의한 차이를 보이지 않았으나 콧물 증상 개선에 유의한 효과가 있는 것(95% CI, -0.07 to 0.00;  $I^2=0\%$ ;  $P$  for overall effect < 0.05)으로 확인되었다.

한편 4편의 연구에서 RQLQ 점수는 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법이 유의한 개선 효과를 보이긴 하였지만(SMD, -0.26; 95% CI, -0.51 to -0.02;  $P=0.04$ ;  $I^2=78\%$ )<sup>15,26,28,30</sup> 그 차이가 임상적으로 의미가 있는 차이의 기준인 -0.50을 초과하지는 않았다.<sup>34</sup> TOSS는 1편의 연구에서 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해 통계적으로 유의한 개선 효과를 보이지 못했다.

TEAEs는 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해서 빈번하게 발생하였으나(risk ratio, 1.34; 95% CI, 0.74-2.43;  $P=0.30$ ;  $I^2=66\%$ ), 두 치료 모두 TEAEs 발생 빈도는 높지 않았고(병합요법: 1,000명 중 346명, 단독요법: 1,000명 중 258명), 두 치료군 간의 통계적 유의한 차이도 확인되지 않았다. 분석에 사용된 4편의 연구 모두에서 중대한 이상사례(serious adverse events, SAEs)는 보고되지 않았다.

졸림 증상은 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해 유의하게 증가(병합요법: 1,000명 중 67명, 단독요법: 1,000명 중 3명)되는 것으로 확인되었다(risk ratio, 6.41; 95% CI, 1.28-32.14;  $P=0.02$ ,  $I^2=9\%$ ). 입마름 증상도 2편의 연구에서 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법군이 높은 빈도(병합요법: 1,000명 중 16명, 단독요법: 1,000명 중 0명)로 발생되었으나 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법과 통계적으로 유의하게 다르지 않았다(risk ratio, 3.02; 95% CI, 0.32-28.58;  $P=0.33$ ,  $I^2=0\%$ ).

#### 4. 제언

8편의 무작위배정 시험대조군 연구에 대해서 메타분석을 시행한 결과, 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해서 알레르기비염과 알레르기결막염 증상을 통계적으로 유의하게 완화시키지 못했으나 RQLQ를 개선하는 치료 효과가 있고 알레르기 비염의 여러 증상 중 콧물 증상에 효과적이라는 결론을 도출하였다. 또한 비강 내 코르티코스테로이드를 사용하더라도 2시간 이내 치료 효과가 나타나기 어려운 점을 감안한다면<sup>40</sup> 속효성 경구 항히스타민제를 추가함으로써 빠른 치료효과를 기대할 수 있다.

TEAEs와 입마름 증상의 발생 빈도는 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법이 비강 내 코르티코스테로이드 단독요법에 비해 높게 보고되지만 통계적인 유의성이 확인되지 않고 약제 사용에 따른 발생률도 낮은 수준이라는 결론에 도달하였다. 다만 졸립 증상은 병합요법이 단독요법에 비해 위해가 발생할 가능성이 유의하게 높았다. 또한 입상의 약제 선정과 처방 시 치료 순응도를 반드시 고려해야 한다. 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 병합요법은 투여 방법도 각각 다르기 때문에 약제 투약에 따른 환자의 순응도가 떨어질 수 있다. 따라서 최근 근거자료, 부작용의 가능성과 환자 순응도에 기초하여 비강 내 코르티코스테로이드와 경구 항히스타민제 동시에 투여하는 경우에는 각 약제에 대한 환자의 만족도와 순응도를 평가하고 각 환자의 실제 약물 사용을 반영하는 맞춤형 치료를 구현하는 것이 권장된다.

#### 핵심질문 3: 천식이 동반된 알레르기비염 환자에서

**류코트리엔수용체 길항제의 투여는 비염 증상을 완화시키고 비염치료제의 약물 요구량을 낮출 수 있는가?**

##### 1. 배경

시스테인일 류코트리엔(cysteinyl leukotriene)은 평활근 수축, 기도 부종, 염증 세포 침윤 및 점액 과다분비를 유도하며 알레르기비염 및 천식을 유발하는 중요한 매개체 중 하나이다.<sup>35</sup> 몬테루카스트(montelukast), 프랜루카스트(pranlukast), 재퍼루카스트(zafirlukast)를 포함한 류코트리엔 수용체 길항제는 시스테인일 류코트리엔 수용체를 억제하는 기전을 통해 비염이나 천식 치료에 자주 이용되며 대부분의 천식 환자는 알레르기비염을 동반하고 있고, 알레르기비염 환자의 10%~40%에서 천식을 동반한다.<sup>36</sup> 알레르기비염과 천식을 동시에 치료하는 약제는 류코트리엔 수용체 길항제가 유일하기 때문에 이 핵심질문을 통해 천식이 있는 알레르기비염 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제가 효과적이고 안전한지 여부를 검토하고자 한다.

##### 2. 권고안

천식이 동반된 알레르기비염 환자에게 비염 증상 개선을 위해 류코트리엔 수용체 길항제 사용을 선택\*적으로 권고한다. (CONDITIONAL, Low)

\*환자의 가치와 선호도, 이득과 위해를 고려한다.

##### 3. 근거 요약

문헌들의 제목과 초록을 검토한 후 총 19,110편 중 19,047편의 연구가 제목과 초록 검토 수준에서 제외되었다. 나머지 63편 연구에 대해서 적정성(eligibility) 여부를 검토하였고 60편의 연구가 전문 수준에서 제외되었다. 최종적으로 3편의 무작위배정 이중맹검 위약-대조군 연구만이 메타분석을 위해 최종 선정되었다.<sup>37-39</sup> 이 연구들을 통해 낮-총코증상점수(Daytime TNSS)와 밤-총코증상점수(Nighttime TNSS)의 변화를 분석했다.

메타 분석 결과에 따르면 류코트리엔 수용체 길항제 치료는 위약보다 낮-총코증상점수를 유의하게 감소시켰다(MD, -0.44; 95% CI, -0.63 to -0.25;  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). 또한 밤-총코증상점수도 위약군과 비교하여 류코트리엔 수용체 길항제 치료 후 유의하게 감소했다(MD, -0.21; 95% CI, -0.35 to -0.07;  $P = 0.0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

3편의 연구 모두에서 두통이 가장 흔한 이상반응이었고, 인후통, 소화불량, 비출혈, 발진, 요통이 그 뒤를 이었다.<sup>37-39</sup> 반면에 3편의 위약 치료군 연구 모두에서 중증이상반응(SAE)은 보고되지 않았다.

그러나 이러한 낮은 부작용 발생률에도 불구하고 시판 후 감시에서는 류코트리엔 수용체 길항제 사용과 젊은 성인의 자살 위험 사이의 연관성을 시사한 결과가 보고되었고 2020년 3월 미국식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)은 몬테루카스트에 의해 유발되는 심각한 신경정신과적 부작용(예: 초조, 우울증, 수면 문제, 자살 충동 및 행동)의 위험을 경고했다.<sup>40</sup> 그러나 후속 사례 통제 연구에서는 혼란 변수를 조정한 후 류코트리엔 수용체 길항제와 정신과적 부작용 사이에 유의미한 연관성이 없다고 보고했다.<sup>41</sup>

##### 4. 제언

GINA (Global Initiative for Asthma) 보고서에 따르면 류코트리엔 수용체 길항제는 흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid)를 사용할 수 없는 경증 지속성 천식 환자의 초기 조절제로 사용할 수 있다. 그러나 천식 치료에서 류코트리엔 수용체 길항제는 흡입형 코르티코스테로이드보다 항염증 효과나 급성천식 악화를 예방하는 효과가 적다.<sup>36</sup> 반면에 천식과 비염이 동반된 환자에게 류코트리엔 수용체 길항제는 두 질환의 증상을 동시에 조절할 수 있는 장점이 있다.

메타 분석에서 천식이 있는 알레르기비염 환자에서 류코트리엔 수용체 길항제를 사용하면 위약에 비해 낮-총코증상점수와 밤-총코증상점수가 모두 유의하게 감소했다. 그러나 분석에 포함된 연구

수는 적었고 증상 감소 정도도 작았다. 또한, 류코트리엔 수용체 길항제 사용은 정신과적 부작용에 대한 우려와 관련이 있어 비강 내 코르티코스테로이드를 1차 치료제로 사용할 수 없어 류코트리엔 수용체 길항제 사용이 필요한 경우는 위해-이득 균형을 신중하게 고려할 것을 권고한다.

**핵심질문 4: 꽃가루에 의해 증상이 유발된 알레르기비염 환자에서 증상이 발생하기 전 꽃가루 유행 시작시기에 약물 치료를 미리 시행한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 증상 조절이 잘 되는가?**

**1. 배경**

꽃가루 유발성 알레르기비염 환자에서 증상 예방 목적으로 봄철 꽃가루 유행시기 이전에 예방적 약물치료가 종종 시행되고 있다. 하지만 예방적 약물치료의 시작 시점이나 치료 약물에 대한 국내외 지침이 없는 실정이며, 예방적 약물치료가 효과에 대한 적절한 평가가 이루어진 바가 없다. 경구 항히스타민제, 류코트리엔 수용체 길항제, 비강 내 코르티코스테로이드와 비강 내 항히스타민제와 같은 알레르기비염 치료제들의 예방적 치료효과를 위약(placebo)과 비교하였을 때, 증상 점수는 유의한 개선을 보였다. 하지만, 꽃가루 유발성 알레르기비염 환자(population)에서 예방적 치료를 시행한 경우(intervention)와 증상 발생 이후 약물치료를 시작한 경우(comparison)에 대해 증상 조절 정도(outcome)에 대해서는 충분히 검증되지 않았다. 이 핵심질문에서는 예방적 치료가 꽃가루 유발성 알레르기비염 환자의 증상 완화에 더 효과적인지를 검토해 보았다.

**2. 권고안**

꽃가루에 의한 알레르기비염 환자에게 봄철 꽃가루 유행시기 2주 전부터 치료약제를 투약하면 꽃가루 농도가 최고에 달하는 시기(유행 후 3-4주)의 비염 증상을 경감시킬 수 있으므로 예방적 약물치료를 선택\*적으로 권고한다. (CONDITIONAL, Very Low)

\*환자의 가치와 선호도, 이득과 위해를 고려한다.

**3. 근거 요약**

꽃가루 유발성 알레르기비염 환자를 대상으로 꽃가루 유행 시작시기에 미리 약물치료를 시행한 경우와 꽃가루 유행 시작 이후 약물 치료 효과를 분석한 연구는 총 9편이었다.<sup>42-50</sup> 9편 중 7편의 논문은 일본 삼나무(Japanese cedar)에 대한 알레르기가 있는 환자를 대상으로 하였고,<sup>43,44,46,50</sup> 1편은 편백나무(cypress),<sup>42</sup> 1편은 자작나무(birch)<sup>45</sup>에 대한 알레르기비염 환자를 대상으로 하였다. 6개의 연구는 경구 항히스타민제에 대한 효과를 분석하였으며,<sup>45-50</sup> 2개는 류코트리엔 수용체 길항제,<sup>42,44</sup> 1개는 비강 내 코르티코스테로이드<sup>43</sup>에 대해 보고하였다. 이 중에서 경구 항히스타민제에 대한 총증상점수(total symptom score)를 보고한 5개의 연구와 각각의 증상

점수(재채기, 콧물, 코막힘)에 대해 보고한 3개의 연구에 대한 메타 분석을 시행하였다. 비염증상(콧물, 코막힘, 간지러움, 재채기, 일상 생활의 어려움 등)에 대해서는 0-3점 또는 0-4점의 척도로 보고하였다.

모든 연구에서 꽃가루 유행 시작 전에 경구 항히스타민제를 투약한 경우 그렇지 않은 군과 비교하여 꽃가루 유행 시기에 증상의 정도가 경미하였으며, 특히 꽃가루 유행 초반기에 증상의 차이가 크게 나타났고 후반기로 갈수록 두 군의 증상 점수는 비슷하였다. 총증상점수를 보고한 5편의 연구에 대해 메타분석을 시행한 결과 꽃가루 유행 시작 후 3-4주에 증상 개선 정도가 가장 컸으며(MD, -0.65; 95% CI, -1.38 to 0.08), 그 효과는 유행 후반기로 갈수록 감소하였다. 재채기의 경우 전치료군에서 꽃가루 유행 1-2주 후(MD, -0.31; 95% CI, -0.55 to -0.08), 3-4주 후(MD, -0.48; 95% CI, -0.86 to -0.08)에 증상 경감 효과가 있는 것으로 확인되었으며, 그 효과의 크기는 총증상점수와 마찬가지로 유행 후반기에는 감소하였다. 콧물 증상은 꽃가루 유행 초기(1-2주)에 전치료군에서 증상경감 효과가 가장 큰 것으로 나타났으며(MD, -0.56; 95% CI, -1.17 to 0.06) 그 이후의 시기에는 비슷한 정도의 증상 경감 효과를 보였다. 코막힘 증상 역시 전치료군에서 꽃가루 유행 1-2주 후(MD, -0.76; 95% CI, -1.54 to 0.02), 3-4주 후(MD, -0.81; 95% CI, -1.52 to -0.10)에 증상 경감 효과가 있는 것으로 확인되었다.

5편의 논문에서 약물 이상반응에 대한 내용을 보고하였다.<sup>43-46,49,50</sup> 비강 내 코르티코스테로이드 연구에서는 보고된 부작용이 없었다.<sup>43</sup> 류코트리엔 수용체 길항제를 투약한 1명에서 졸림 현상이 있었으나, 꽃가루 유행 시기 전/후 치료 그룹 중 어떤 그룹에 속한 환자인지 명시되어 있지 않았다.<sup>44</sup> 경구 항히스타민제 치료 시에는 졸림, 입마름 증상을 호소하였다.<sup>45,46,49,50</sup> 기존에 보고된 경구 항히스타민제 관련 메타분석 논문 중에서 cetirizine과 위약에서 졸림 증상을 비교한 메타분석 논문의 결과에 의하면, 위약과 비교하여 약 2.5배 정도 졸림 증상이 발생할 가능성이 높았다(risk ratio, 2.52; 95% CI, 1.78-3.57).<sup>51</sup> Fexofenadine과 위약을 비교하였을 때 부작용의 발생 빈도는 차이가 없는 것으로 보고하였다.<sup>52,53</sup> 이에 의하면 꽃가루 유행 시기 전 치료를 시작한 경우 약물 투약 기간이 2주 정도 길어서 이에 의한 부작용 발생 빈도가 증가할 수 있겠으나, 졸림 등의 증상은 경미한 부작용에 속하며 발생 빈도는 비교적 낮은 수준이라 할 수 있겠다.

꽃가루 유행 시기 이전에 경구 항히스타민제,<sup>54-58</sup> 류코트리엔 수용체 길항제,<sup>55,59</sup> 비강 내 코르티코스테로이드<sup>54,60</sup>와 같은 치료약제를 투여한 경우 꽃가루 유행 시기 이후에 치료를 시작한 경우보다 꽃가루 유행 이후 증상이 경미한 것으로 보고하였다. 하지만 이 중 어떤 약제가 우월한가에 대해서는 그 효과가 충분히 검증되지 않았다.

#### 4. 제언

분석에 포함된 9편의 연구는 꽃가루 유발성 알레르기비염 환자를 대상으로 하였으나, 모든 연구가 일본에서 시행된 결과이며 대부분 일본삼나무 알레르기비염 환자를 대상으로 하였다. 따라서 해당 결과를 모든 꽃가루 유발성 알레르기비염 환자에게 일반화할 수 있는 가능성은 제한적이다. 그러나 알레르기비염 치료에 있어 발병 전 2주 정도 미리 약물 치료를 하는 것은 비용에 큰 차이가 나지 않으며 예방 치료를 통해 증상 경감의 효과를 얻을 수 있으므로, 증상이 없음에도 약물을 투여하는 것에 대한 이득과 부작용을 고려하여 예방적 약물치료를 선택적으로 권고한다.

### 결론

이 진료지침은 알레르기비염을 치료하는 의사들에게 도움을 주고자 치료 효과와 안전성에 대한 근거를 체계적으로 고찰하여 개발되었다. 이 지침의 파트 1에서는 약물치료와 관련하여 비강 내 코르티코스테로이드/비강 내 항히스타민제 병합요법, 비강 내 코르티코스테로이드/경구 항히스타민제 병합요법, 천식이 동반된 알레르기비염에서 류코트리엔수용체 길항제 투여, 그리고 꽃가루에 의해 증상이 유발된 알레르기비염에서 예방적 약물치료와 관련된 4가지 권고안을 도출하였으나 근거 수준이 낮거나 매우 낮아서 환자의 선호도와 가치 등 여러 변수들을 고려하여 선택적으로 적용하도록 권고하였으며, 근거 수준을 상향하기 위해서는 연구 설계가 적절한 양질의 무작위배정 임상시험이 더욱 필요하다. 또한 국내 알레르기비염 진료에 좀 더 적합한 진료지침을 제작하기 위해서는 국내의 역학과 임상적인 상황, 그리고 기존 지식과 실제 진료 간 차이를 반영한 연구들이 필요하다. 그리고 이러한 연구들이 보도될 때마다 진료지침은 지속적으로 업데이트 될 예정이다. 이 지침의 Part 2에서는 알레르기비염의 비약물치료에 대해서 다룬다.

### 부록

Supplementary Material 1은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-11-117-s003.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

### 감사의 글 및 알림(ACKNOWLEDGMENTS)

이 비염진료지침은 대한천식알레르기학회의 연구비 지원을 받아서 제작되었습니다. 이 지침 제작에 참여하신 대한천식알레르기학회 비염연구팀의 모든 선생님들에게 감사드립니다.

이 논문은 AAIR 잡지에 1차 출판된 Allergy Asthma Immunol Res 논문(<https://doi.org/10.4168/aa.2023.15.1.19>)의 2차 출판물로 AAIR/AARD 잡지 편집장과 저자들의 2차 출판 허가를 득하였음.

### REFERENCES

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Prevalence of allergic disease and allergen-specific IgE positive rate in adults [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited 2022 Mar 5]. Available from: [https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub04/sub04\\_04\\_02.do](https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub04/sub04_04_02.do).
2. Korea Disease Control and Prevention Agency [Internet]. 17th Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey, 2021 [cited 2022 May 5]. Available from: [https://www.kdca.go.kr/yhs/home.jsp?id=m03\\_02](https://www.kdca.go.kr/yhs/home.jsp?id=m03_02).
3. National Health Insurance Service. Healthy lifestyle information [Internet]. Wonju: National Health Insurance Service; 2020 [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://www.nhis.or.kr/nhis/together/wbhaec06700m01.do?mode=view&articleNo=138660&article.offset=0&articleLimit=10>.
4. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, Kim JW, Nam GH, Hong SK, et al. Burden of respiratory disease in Korea: an observational study on allergic rhinitis, asthma, COPD, and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8:527-34.
5. Brożek 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;140:950-8.
6. Yang HJ, Kim YH, Lee B, Kong DY, Kim DK, Kim MA, et al. Unmet primary physicians' needs for allergic rhinitis care in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:265-71.
7. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Clinical diagnostic guidelines for management of allergic rhinitis [Internet]. Seoul: Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2015 [cited 2015 Dec 5]. Available from: <https://www.allergy.or.kr/content/member/file/allergic2015.pdf>.
8. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
9. Bende M, Carrillo T, Vóna I, da Castel-Branco MG, Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on nasal peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:617-23.
10. Bousquet J, Schünemann 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;145:70-80.e3.
11. 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;100:74-81.
12. 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; 105:168-73.
13. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerman RO Jr, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:221-9.
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;129:1282-9.e10.
15. Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. The effectiveness of the combination of azelastine hydrochloride and mometasone furoate for the intrana-

- sal application in the patients presenting with seasonal allergic rhinitis. *Vestn Otorinolaringol* 2017;82:44-7. Russian.
16. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:630-8.e3.
  17. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, Caracta CF, Tantry SK. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:261-72.
  18. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:171-8.e2.
  19. Dalvi RG, Havle AD, Khairmode GS, Vihapure GM, Shedge SA. Comparative study of topical treatment in allergic rhinitis using azelastine and fluticasone in a combination versus fluticasone propionate alone. *J Krishna Inst Med Sci Univ* 2019;8:21-8.
  20. ClinicalTrials.gov. A proof of concept study to assess effect of fluticasone furoate (FF)/levocabastine fixed dose combination (FDC) compared with levocabastine and FF alone in subjects with allergic rhinitis (AR) [Internet]. Vienna: GlaxoSmithKline; 2013 [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01957202>.
  21. ClinicalTrials.gov. Bepotastine besilate-corticosteroid nasal spray combination compared to placebo, bepotastine besilate nasal spray, and corticosteroid nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis [Internet]. Irvine (CA): Bausch & Lomb Incorporated; 2012 [cited 2013 Jul 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578278>.
  22. Havle AD, Pincha N, Prabhune SC. Topical treatment using antihistaminic, steroid and a combination of both in allergic rhinitis - a double-blind randomized controlled trial. *Int J Pharm Sci Res* 2020;11:1917-21.
  23. ClinicalTrials.gov. 3 Month safety study of dymista nasal spray and fluticasone propionate in children 4-11 years of age with allergic rhinitis [Internet]. Stockholm County: Meda Pharmaceuticals; 2015 [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794741>.
  24. Kim M, Ryu G, Kang SY, Kim MA, Yang SI, Lee IH, et al. Intranasal antihistamine and corticosteroid to treat allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2022;77:3436-40.
  25. Navarro A, Valero A, Rosales MJ, Mullol J. Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:363-9.
  26. Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:676-84.
  27. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:259-67.
  28. Kim CH, Kim JK, Kim HJ, Cho JH, Kim JS, Kim YD, et al. Comparison of intranasal ciclesonide, oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:158-66.
  29. Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32:669-74.
  30. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC Jr, Howland WC 3rd, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998;47:118-25.
  31. Simpson RJ. Budesonide and terfenadine, separately and in combination, in the treatment of hay fever. *Ann Allergy* 1994;73:497-502.
  32. Anolik R; Mometasone Furoate Nasal Spray With Loratadine Study Group. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:264-71.
  33. Du K, Qing H, Zheng M, Wang X, Zhang L. Intranasal antihistamine is superior to oral H1 antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:589-96.e3.
  34. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:843-5.
  35. Dahlén SE. Cysteinyl leukotrienes as common mediators of asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy Rev* 2003;3:69-73.
  36. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2021 [Internet]. Fontana (WI): Global Initiative for Asthma; 2021 [cited 2023 Mar 1]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
  37. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
  38. 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;128:1910-20.
  39. Katial RK, Oppenheimer JJ, Ostrom NK, Mosnaim GS, Yancey SW, Waitkus-Edwards KR, et al. Adding montelukast to fluticasone propionate/salmeterol for control of asthma and seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:68-75.
  40. US Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [Internet]. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2020 [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
  41. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:385-93.e12.
  42. Li L, Wang R, Cui L, Guan K. Efficacy of montelukast as prophylactic treatment for seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2018;97:E12-6.
  43. Yoshimura T, Umibe A, Anazawa U, Kessoku H, Takaishi S, Hachisu T, et al. Efficacy of dexamethasone cipeclate nasal spray in the early treatment of seasonal allergic rhinitis. *Jibi Inkoka Tembo* 2013;56:221-8.
  44. Yatomi M, Kitamura K, Shimizu M, Otsuka K, Suzuki M. Evaluation of prophylactic treatment of Japanese cedar pollinosis with montelukast in 2012. *Jibi Inkoka Tembo* 2014;57:73-81.
  45. Watanabe AK. Prophylactic treatment with an anti-allergic agent (DAR-EN<sup>®</sup>) for patients with birch pollinosis. *Pract Odontol* 2000;93:419-24.
  46. Takagi SN, Suzuki M, Ito H, Murakami S, Nishimura J, Nakamura Y, et al. The effect of prophylactic treatment by cetirizine hydrochloride in patients with Japanese cedar pollinosis. *Pract Odontol* 2000;93:879-85.
  47. Ohta N, Sakurai S, Yoshitake H, Aoyagi M. The effect of prophylactic treatment with fexofenadine on Japanese cedar pollinosis. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 2006;99:501-8.
  48. Ohta N, Akatsuka N, Saito F, Aoyagi M. The effect of prophylactic treatment with bepotastine in patients with Japanese cedar pollinosis. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 2002;95:531-7.

49. Inagawa SN, Kamazawa T, Sunagawa H, Sato K, Tanigawa T, Nakayama M, et al. The efficacy of prophylactic administration for the treatment of Japanese cedar or Japanese cypress pollinosis. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 2006;99:143-50.
50. Hayashi S, Takeuchi K, Yuta A, Tatematsu M, Yoshimura E, Kobayashi M, et al. Prophylactic treatment with olopatadine hydrochloride for cedar pollenosis. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 2004;97:655-62.
51. Du Q, Zhou Y. Placebo-controlled assessment of somnolence effect of cetirizine: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:871-9.
52. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braido F, Gómez RM, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:1-15.
53. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1083-92.
54. Svensson C, Andersson M, Greiff L, Blychert LO, Persson CG. Effects of topical budesonide and levocabastine on nasal symptoms and plasma exudation responses in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:367-74.
55. Kurowski M, Kuna P, Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004;59:280-8.
56. Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK, Malling HJ, Mygind N. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:768-72.
57. Dolovich J, Moote DW, Mazza JA, Clermont A, PetitClerc C, Danzig M. Efficacy of loratadine versus placebo in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;73:235-9.
58. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, Marchesi E, Canonica GW. Protective effect of loratadine on specific conjunctival provocation test. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;96:344-7.
59. Hashiguchi K, Okubo K, Wakabayashi K, Tanaka N, Watada Y, Suematsu K, et al. The assessment of the optimal duration of early intervention with montelukast in the treatment of Japanese cedar pollinosis symptoms induced in an artificial exposure chamber. *J Drug Assess* 2012;1:40-7.
60. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, Kaiser H, Melamed J, Pedinoff A, et al. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:724-31.