

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Medikamentinis rinitas

Medicamental Rhinitis

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Viktorija Virbauskytė**, VI kursas, 18 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir
ginamas darbas

**Vilniaus universitetas
Medicinos fakultetas
Klinikinės medicinos institutas
Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų
klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Justinas Ivaška
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-06

Studento elektroninio pašto adresas: viktorija.virbauskyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	2
SUMMARY.....	3
ĮVADAS.....	4
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	5
KLINIKINIS BŪKLĖS APRAŠYMAS.....	6
FIZIOLOGINIAI IR PATOLOGINIAI VEIKIMO MECHANIZMAI.....	7
DIAGNOSTIKA.....	10
GYDYMO METODAI.....	11
PREVENCIJA.....	15
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	17
LITERATŪROS SĄRAŠAS	18

SANTRAUKA

Medikamentinis rinitas

XX a. plačiai pradėjus vartoti nosies gleivinės kraujagysles sutraukiančius vaistus, atsirado nauja su jų vartojimų susijusi būklė, vadinama medikamentiniu rinitu. Nepaisant neigiamo poveikio gyvenimo kokybei, tikslus ligos paplitimas yra neaiškus. Atlikus literatūros paiešką elektroninėse duomenų bazėse „Pubmed“ ir „The Cochrane Library“, įtrauktos paskutinių 10 metų publikacijos anglų ar lietuvių kalba, prieinamos Vilniaus universiteto tinkle, kuriose analizuojamos su medikamentiniu ar nealerginiu rinitu susijusios temos (n=66). Medikamentinis rinitas yra nealerginio, neinfekcinio rinito fenotipas, kuriam būdingi nosies simptomai be viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ar alerginio uždegimo požymių. Šią būklę sukelia simpatomimetinių aminų arba imidazolų vartojimas. Panašią būklę gali sukelti ir kokaino vartojimas. Medikamentinis rinitas kliniškai pasireiškia nosies obstrukcija, rinorėja ir su šiais simptomais susijusiomis pasekmėmis, tokiomis kaip anosmija, kserostomija, miego sutrikimai ir kt. Nors egzistuoja įvairios hipotezės, bandančios paaiškinti šios būklės galimus išsivystymo mechanizmus, tikslūs ląsteliniai mechanizmai išlieka neaiškūs. Histologinio tyrimo metu stebimas lėtinis nealerginis gleivinės uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų gleivinės epitelio degeneracija ir fibrozė. Diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais požymiais ir išsamia anamneze. Svarbi ir diferencinė diagnostika, siekiant atmesti kitas galimas etiologijas, pasireiškiančias nosies užgulimu. Gydymas dažniausiai prasideda nuo vietinio poveikio dekongestantų nutraukimo. Esant poreikiui vietoj jų skiriamas alternatyvus gydymas intranazaliniais kortikosteroidais arba antihistamininiais vaistais. Chirurginiai metodai, tokie kaip konchoplastika, taip pat gali būti svarstomi. Medikamentinis rinitas yra išvengiama būklė, todėl svarbus pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų švietimas, taip pat vaistinėlių įsitraukimas, siekiant veiksmingos būklės prevencijos.

Raktiniai žodžiai: dekongestantai, medikamentinis rinitas, nosies užgulimas

SUMMARY

Medicamental Rhinitis

The widespread use of nasal vasoconstrictors in the 20th century led to the development of a new condition called medicamental rhinitis, also known as *rhinitis medicamentosa*. Its exact prevalence remains uncertain despite its significant impact on quality of life. Pubmed and The Cochrane Library databases were searched for publications in English or Lithuanian from the last 10 years, available in the Vilnius University network, regarding medicamental or non-allergic rhinitis (n=66). Medicamental rhinitis is a phenotype of non-allergic, non-infectious rhinitis characterized by nasal symptoms, such as nasal obstruction, rhinorrhea and associated problems such as anosmia, xerostomia, sleep disturbances, etc., without signs of upper respiratory tract infection or allergic inflammation. This condition is caused by the use of sympathomimetic amines or imidazoles. A similar condition can be caused by the use of cocaine. While various hypotheses exist regarding the possible development mechanisms of this condition, precise cellular mechanisms remain unclear. Histological examination reveals chronic non-allergic mucosal inflammation, degeneration of the epithelium of the upper respiratory tract mucosa and fibrosis. The diagnosis is based on clinical signs and a detailed medical history. Differential diagnosis is also important to exclude other possible causes of nasal congestion. Treatment usually starts with discontinuing topical decongestants. If necessary, alternative treatment with intranasal corticosteroids or antihistamines is given instead. Surgical approaches such as turbinoplasty may also be considered. *Rhinitis medicamentosa* is a preventable condition, therefore education of patients and healthcare professionals, as well as the involvement of pharmacists, is important to effectively prevent the condition.

Keywords: decongestants, medicamental rhinitis, rhinitis medicamentosa, rebound congestion

IVADAS

Nuo tada, kai XIX amžiuje iš kininės efedros (*lot. Ephedra sinica*) krūmo lapų buvo išgautas pirmasis vazokonstriktorius – efedrinas – dekongestantus, su šia veikliąja medžiaga, pradėta naudoti plačiai visame pasaulyje peršalimų, bronchinės astmos, nosies užgulimo ir kitų ligų gydymui (1). Šių dienų visuomenėje nosies gleivinę sutraukiantys vaistai dėl savo lengvo prieinamumo bei efektyvaus veikimo tapo nepamainoma priemone greitai ir veiksmingai sumažinti nosies užgulimą ir diskomfortą sergant alerginiu rinitu, ūminiu ar lėtiniu rinosinusitu, nosies polipais ar viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis (2–4). Vis dėlto, kaip gerai žinomas šveicarų gydytojas ir filosofas Paracelsas (*ang. Paracelsus*) teigė – „nuodą nuo vaisto skiria tik dozė“ (5). Dėl dažno ir užsitęsusio vietinių dekongestantų vartojimo, iš pažiūros nekenksminga priemonė sukelia naują nepageidaujamą būklę, vadinamą medikamentiniu rinitu, pasireiškiančią gleivinės pažeidimo požymiais ir progresuojančia rinologine simptomatika (2,6,7). Šis nepageidaujamas reiškinys yra tikrų tikriausias paradoksas, kai vaistai, kurie turėtų palengvinti nosies užgulimą, tampa ilgalaikio diskomforto priežastimi.

Vienas pirmųjų apie galimą nepageidaujamą vietiskai veikiančių simpatomimetikų poveikį užsiminė N. Fox'as 1931 metais (7,8), tačiau didesnio dėmesio ši tema susilaukė tik 1944 metais, kai SM. Feinberg'as and S. Friedlaender'as, pastebėjo, jog dekongestantų vartojimas sukelia paradoksinį nosies užgulimą (*ang. rebound congestion*) (7,9,10). Tais pačiais metais B. Kully aprašė antrinį kraujagysles plečiantį šių vaistų poveikį (11,12). Po metų – 1946 m. – CF. Lake'as pirmasis panaudojo medikamentinio rinito (*lot. rhinitis medicamentosa*) terminą šiai būklei apibūdinti (12). Taip prasidėjo kryptingi medikamentinio rinito patofiziologijos, diagnostikos ir gydymo tyrimai, atvėrę kelią tolesnei šio sutrikimo supratimo ir gydymo pažangai.

Medikamentinio rinito paplitimo dažnis nėra iki galo aiškus. Kadangi dekongestantai yra lengvai prieinami be vaisto recepto ir daugeliu atveju greitai palengvina nosies užgulimą, jais savarankiškai besigydantys pacientai, kelia ypatingą iššūkį bandant tiksliai nustatyti medikamentinio rinito paplitimo dažnį (2). Manoma, kad sergamumas medikamentiniu rinitu tarp nosies obstrukciją patiriančių pacientų siekia 6 – 9 procentus (13). Nyderlanduose atlikto skerspjūvio tyrimo metu taikant anketinės apklausos metodą nustatyta, jog medikamentinio rinito paplitimas siekia 14 proc. visų apklaustųjų ir yra antras pagal dažnį nealerginio rinito fenotipas po idiopatinio rinito (39 proc.) (14). Dažniau šiuo rinito fenotipu serga jauni ir vidutinio amžiaus suaugusieji, dažnis vyrų ir moterų tarpe reikšmingai nesiskiria (3,13). Vis dėlto, daugelis šiuo metu prieinamų tyrimų yra atlikti su maža imtimi ir reikalingi išsamesni tyrimai, tiksliai su dekongestantų vartojimu susijusio rinito dažnio nustatymui.

Rinito simptomų sunkumas gali varijuoti nuo lengvo pobūdžio būklių, tokių kaip dirglumas, iki labiau sekinančių, tokių kaip nuovargis, knarkimas ar net miego apnėja (15). Be viršutinių kvėpavimo takų simptomų, rinitas turi neigiamos įtakos žmogaus gyvenimo kokybei, gali sumažinti našumą bei produktyvumą darbe ir mokykloje, paveikti socializaciją (15,16). Rinitas taip pat yra susijęs su lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip rinosinusitas (17). Pakartotiniai vizitai pas gydytoją lemia dideles finansines išlaidas ir laiko sąnaudas tiek pacientui, tiek valstybei (16,17). Svarbu didinti visuomenės informuotumą apie medikamentinį rinitą ir imtis tikslingų intervencinių informacinių priemonių, siekiant sumažinti šios lengvai išvengiamos ligos sukeltą naštą.

Šiuo baigiamuoju darbu siekiama išnagrinėti platų literatūros, susijusios su medikamentiniu rinitu, lobyną ir pateikti išsamią šios būklės klinikinio vaizdo, patofiziologinių mechanizmų, gydymo, prevencijos galimybių ir perspektyvų apžvalgą.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Mokslinių publikacijų paieška atlikta elektroninėse bibliografinėse medicininių duomenų bazėse „Pubmed“ (MEDLINE) ir „The Cochrane Library“. Paieškoje naudoti raktiniai žodžiai: *rhinitis medicamentosa*, *rebound rhinitis*, *nasal decongestant*. Atliekant šią ne sisteminę literatūros apžvalgą buvo atsižvelgta į PRISMA (*ang. Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analyses*) pateiktas rekomendacijas.

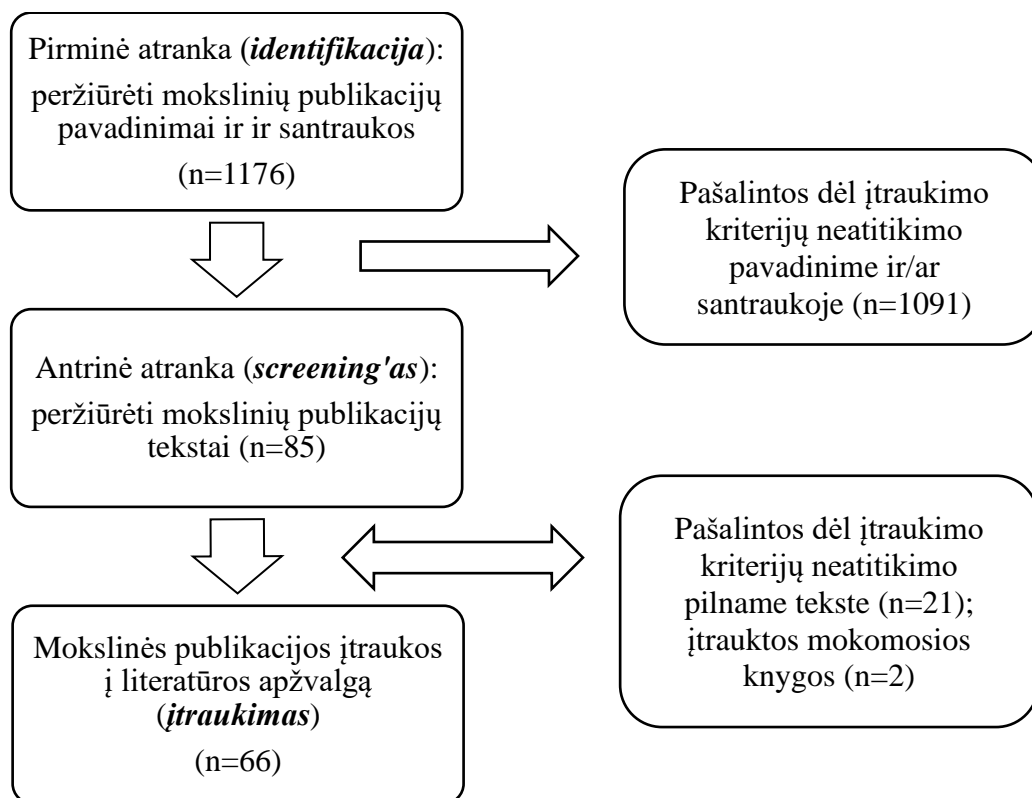
Į apžvalgą įtrauktos publikacijos atitinkančios visus toliau išvardintus kriterijus:

- 1) mokslinė publikacija paskelbta 2014 – 2024 m. laikotarpiu,
- 2) mokslinė publikacija parašyta lietuvių ar anglų kalba,
- 3) atvira prieiga prie publikacijos iš Vilniaus universiteto (VU) kompiuterinio tinklo,
- 4) publikacijoje minimas medikamentinis ar nealerginis rinitas.

Į apžvalgą neįtrauktos publikacijos, atitinkančios bent vieną iš toliau minimų kriterijų:

- 1) dublikatai,
- 2) mokslinės publikacijos senesnės nei 2014 m.,
- 3) mokslinės publikacijos parašytos ne lietuvių ar anglų kalba,
- 4) negauta prieiga prie viso teksto publikacijos iš VU kompiuterių tinklo.

Į duomenų bazes suvedus raktinius žodžius iš viso gautos 20354 publikacijos. Pirmame etape, pritaikius anksčiau minėtus kriterijus (publikacijos anglų ar lietuvių kalba, ne senesnės negu 10 metų, „Free full text“), atmesti 1176 straipsniai. Šiame etape taip pat atmesti duplikatai. Antrojo etapo metu, peržiūrėjus straipsnių pavadinimus ir perskaičius santraukas, įtrauktos 85 mokslinės publikacijos. Trečiajame etape perskaitytas ir išanalizuotas atrinktų publikacijų tekstas ir atmestos kriterijų neatitinkančios publikacijos (n=21). Į galutinę literatūros analizę įtrauktos 64 publikacijos ir du mokomieji vadovėliai iš Vilniaus universiteto bibliotekos.



1 pav. Publikacijų atrankos struktūrinė schema (ang. *Flow chart*)

KLINIKINIS BŪKLĖS APRAŠYMAS

Medikamentinis rinitas priklauso nealerginio, neinfekcinio rinito kategorijai (18,19). Šis terminas vartojamas, kai pasireiškia rinito simptomai, tačiau nėra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos požymių ar sisteminio alerginio uždegimo (nenustatomas imunoglobulino E sukeltas atsakas į alergenų poveikį) (16). Medikamentinis rinitas kliniškai manifestuoja rinologiniais simptomais, susijusiais su ilgalaikiu vietinio poveikio dekongestantų vartojimu (6,20). Dažniausiai pacientai skundžiasi nosies obstrukcija arba užgulimu (2,3,14,19,20). Drauge gali pasireikšti

čiaudulys, nosies varvėjimas (rinorėja) (3,4,14,21,22). Pacientai, kuriems pasireiškia stiprus nosies užgulimas, gali skųstis anosmija (uoslės netekimu), taip pat kserostomija (burnos džiuvimu), gerklės skausmu ar knarkimu (3,19,21), nes efektyviai nevykstant fiziologiniam kvėpavimui per nosį, žmogus priverstas kvėpuoti per burną (3,6). Dėl šios priežasties būdingi ir miego sutrikimai, tokie kaip sunkumas užmigti, prabudimai naktį ir kita (19). Kiti rinito simptomai, tokie kaip nosies niežulys, yra mažiau ryškūs sergant medikamentiniu rinitu (22,23). Svarbu atkreipti dėmesį, kad kartu su medikamentiniu rinitu gali būti ir kitų viršutinių kvėpavimo takų ligų, kurios pasireiškia šiai būklei nebūdingais simptomais (3). Pacientai, sergantys alerginiu rinitu, viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis ar kurių nosies pertvara yra iškrypusi, dažnai renkasi be vaisto recepto parduodamus vietinius nosies dekongestantus, todėl jiems kyla didesnė rizika susirgti medikamentiniu rinitu (2). *Avdeeva et al* atliktame tyrime nustatyta, jog nealerginiam rinitui būdingas sezoniškumas – alerginiu rinitu sergančių asmenų nusiskundimai buvo dažnesni žiedadulkių sezono metu, tuo tarpu nealerginiu rinitu sergančiųjų simptomų pasireiškimas buvo dažnesnis žiemą. Buvo iškelta hipotezė, jog dažnesnės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, sausas patalpų oras, taip pat temperatūrų skirtumai yra veiksniai, galimai susiję su nealerginiu rinitu (14). Didžioji dalis pacientų, nutraukus vietinio poveikio dekongestantų vartojimą, skundžiasi psichologine priklausomybe, pasireiškiančia nerimastingumu, galvos skausmu ir nerimu. Grįžtamasis nosies užgulimas išprovokuoja tuos pačius nosies užgulimo sąlygotus simptomus, dėl kurių pacientas ir pradėjo vartoti nosies purškalus – kserostomiją, knarkimą, nemigą ir kai kuriais atvejais kraujavimą iš nosies (19,21). Medikamentinis rinitas gali pasireikšti įvairiais simptomais, tačiau būdingiausi yra nosies užgulimas, rinorėja, taip pat sunkumas nutraukti vietinio poveikio dekongestantus.

FIZIOLOGINIAI IR PATOLOGINIAI VEIKIMO MECHANIZMAI

Nosies gleivinės kraujagyslinio tinklo reguliacija yra labai svarbi oro srauto kontrolei ir nosies užgulimo pojūčiui (6,24). Nosies pogleivyje gausu veninio akytojo audinio, kuris prisipildęs krauju išsiplėčia ir dėl to padidėja gleivinės apimtis (6,12). Šis audinys pasižymi savybe greitai keisti apatinės kriauklės apimtį, nes kraujas pirmiausia patenka ne į venules, o į akytus veninius ančius. Juos supa plonos lygiųjų raumenų skaidulos, inervuojamos autonominės nervų sistemos, kurios gali kraujagysles susiaurinti ar praplėsti (6). Venų rezginiai, kaip ir juos lydincios arteriolės, yra apsupti simpatinių nervinių skaidulų, su kuriomis juos jungia α ir β adrenerginiai receptoriai (3,24,25). β receptorių stimuliacija sukelia kraujagyslių išsiplėtimą (vazodilataciją), tuo tarpu nosies gleivinėje vyraujančių α – adrenerginių receptorių stimuliacija sukelia vazokonstrikciją (3,24). Sutrikus kraujagyslinio tinklo reguliacijai, vystosi patologiniai nosies gleivinės pakitimai.

Vaistų veikliosios medžiagos ir/ar jų gamyboje naudojami konservantai gali sukelti patologinę nosies būklę vadinamą medikamentiniu rinitu (18). Šis nealerginio, neinfekcinio rinito endotipas (14,18) paprastai atsiranda dėl vietinai naudojamų medikamentų, tokių kaip dekongestantai (6,18,21). Kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, kad kokainas gali sukelti panašią būklę dėl savo reikšmingo vazokonstriktinio poveikio nosies gleivinei (18,21). Vietiniai nosies užgulimą mažinantys vaistai (dekongestantai) gali būti simpatomimetiniai aminai arba imidazolai. Simpatomimetiniai aminai (pvz. efedrinas, pseudoefedrinas, fenilefrinas, benzedrinas, meskalinas ir kt.), imituoja autonominės nervų sistemos simpatinį poveikį per presinapsinį norepinefrino išsiskyrimą simpatiniuose nervuose (2). Norepinefrinas postsinaptiškai jungiasi su $\alpha - 1$ adrenoreceptoriais ir juos aktyvindamas sukelia kraujagyslių vazokonstrikciją. Simpatomimetiniai aminai taip pat pasižymi silpnu afinitetu β adrenerginiams receptoriams, todėl susilpnėjus α adrenerginų receptorių efektui, gali sukelti kraujagyslių išsiplėtimą (18). Imidazolai (pvz. oksimetazolinas, ksilometazolinas, nafazolinas, klonidinas) veikia per $\alpha - 2$ adrenerginį receptorius, postsinaptiškai simpatiniuose nervuose irgi sukeldami vazokonstrikciją (26), bet taip pat gali mažinti endogeninio noradrenalino kiekį per neigiamo grįžtamojo ryšio mechanizmą (27). Imidazolai sumažina kraujo tėkmę ir nosies užgulimą per neigiamą grįžtamąjį ryšį sumažindami endogeninio norepinefrino gamybą, tuo tarpu simpatomimetiniai aminai neturi įtakos kraujo tekmei. Dėl šio adrenerginų receptorių jautrumo skirtumo imidazolai veiksmingiau mažina gleivinės paburkimą, jiems būdingas stipresnis ir ilgiau trunkantis veikimas. 0,1 proc. ksilometazolino hidrochlorido poveikis pasireiškia per kelias minutes ir trunka iki 10 valandų, o 1 proc. fenilefrino poveikis pasireiškia per 15–20 minučių ir trunka 2–4 valandas (3,18).

Kartu su vietiniais dekongestantais vaistų gamyboje yra naudojami įvairūs konservantai, tokie kaip benzalkonijaus chloridas (BKC), kalio sorbatas, feniletilo alkoholis, chlorbutanolis, tiomersalis ir kiti (28). Dažniausiai naudojamas antimikrobinis konservantas – benzalkonijaus chloridas – daugelyje *in vitro* tyrimų parodė ciliotoksiškumą (29,30). 2014 metais J. Jiao ir kolegų paskelbtame tyrime nustatyta, kad *in vitro* 0,005 proc. ar 0,01 proc. koncentracijos BKC sukelia negrįžtamą ciliostazę žmogaus nosies epitelio ląstelių kultūrose (31). Nepaisant to, svarbu pažymėti, kad nors *in vitro* gauti duomenys kelia susirūpinimą dėl BKC saugumo, *in vivo* duomenys paprastai rodo, kad BKC yra saugus (30). Dėl šių priežasčių šio konservanto poveikis nosies gleivinei išlieka neaiškus ir reikalingi išsamesni tyrimai.

Konkretūs medikamentinio rinito patofiziologiniai mechanizmai taip pat iki galo nėra aiškūs (2,26). Egzistuoja įvairios hipotezės, bandančios paaiškinti šios būklės galimus išsivystymo mechanizmus (32). Viena iš hipotezių teigia, jog nosies užgulimo atsiradimą sąlygoja nosies gleivinės išemija. Intensyvi arteriolėse esančių $\alpha - 2$ adrenerginų receptorių stimuliacija vietiniais nosies

gleivinę sutraukiančiais vaistais sukelia lėtinę vazokonstrikciją, dėl kurios išsivysto intersticinė edema, sąlygota gleivinės išemijos (2,9,26,32). Vis dėlto, ši hipotezė nepaaiškina konkrečių ląstelių sekrecijos mechanizmų ir ląstelinio streso genų ir baltymų lygmenyje, lemiančių išemijos transformaciją į intersticinę edemą, todėl pirmoji hipotezė greičiau yra tik spekuliacija (3,7,25). Antrosios hipotezės pagrindas – grįžtamasis ryšys ir internalizacija (*ang. down – regulation*). Užsitęsęs vietinių dekongestantų vartojimui, pakartotinai stimuliuojami $\alpha - 2$ adrenerginiai receptoriai, dėl to sumažėja funkcionuojančių (jautrių) receptorių kiekis ir neigiamo grįžtamojo ryšio principu sumažinama endogeninio noradrenalino gamyba. Šie pokyčiai sukelia santykinę pogleivio sinusoidinių veninių rezginių išsiplėtimą – vystosi reaktyvi hiperemija ir edema (26). Šis procesas yra susijęs su sumažėjusiu jautrumu endogeniniams katecholaminams, ypač veikiantiems $\alpha - 1$ receptoriams. Adrenoreceptoriai tampa atsparūs nosies užgulimą mažinantiems preparatams, todėl reikia didesnės vaistų dozės tam pačiam vaisto efektui pasiekti. Šis fenomenas vadinamas tachifilaksija (*ang. tachyphylaxis*) (2,3,7,25,27,32). Trečioji hipotezė teigia, jog medikamentinį rinitą galima sukelti ilgiau už α trunkantis β adrenerginių receptorių aktyvumas. Pradėjus vartoti vietinius dekongestantus, yra stimuliuojami abiejų rūšių receptoriai, tačiau dėl nosies gleivinėje esančio didesnio α adrenerginių receptorių kiekio iš pradžių pasireiškia vazokonstriktinis vaisto poveikis – sumažėja nosies užgulimas. Ilgainiui vazokonstrikcija nyksta, tačiau β adrenerginių receptorių stimuliacija išlieka ir sukelia grįžtamąjį (*ang. rebound*) kraujagyslių išsiplėtimą (3,7,27,32). Paskutinioji hipotezė teigia, kad padidėjęs parasimpatinis aktyvumas, atsiradęs kaip apsauginis mechanizmas simpatomimetinių vaistų poveikiui, sąlygoja nosies gleivinės vazomotorinio tonuso pokyčius, dėl kurių padidėja kraujagyslių pralaidumas ir vystosi gleivinės edema, sąlygojanti grįžtamąjį nosies užgulimą (2–4,27). Histologiškai medikamentinis rinitas sukelia įvairius patologinius nosies gleivinės pokyčius, tokius kaip virpamojo epitelio degeneracija, lėtinis uždegimas ir fibrozė, kurie ilgainiui tampa negrįžtami (6,2,23). Vystantis ligai stebimas mažėjantis virpamojo epitelio ląstelių skaičius, jų struktūros pokyčiai, bazinio sluoksnio plyšimas (6). Taip pat stebimi pogleivio veniniuose rezginiuose esančio kapiliarų endotelio struktūriniai pokyčiai, sąlygojantys padidėjusį kraujagyslių pralaidumą. Visi šie veiksniai lemia intersticinės edemos vystymąsi (2). Su gyvūnais atliktuose tyrimuose aprašoma medikamentinio rinito sąlygota plokščialąstelinė metaplazija, taurinių ląstelių hiperplazija, uždegiminių ląstelių (limfocitų) infiltracija, padidėjęs plazminių ląstelių ir fibroblastų skaičius, padidėjusi epidermio augimo faktoriaus receptoriaus ekspresija (3,4,21). Vis dėlto, tyrimų su žmonėmis rezultatai yra nevienareikšmiai (3), todėl būtini išsamesni *in vivo* tyrimai. Nors mokslinėse publikacijose aprašomos įvairios medikamentinio rinito išsivystymo hipotezės, nei viena iš jų negali paaiškinti ryšio tarp priežasties (pvz. ląstelinio streso) ir pasekmės (pvz. edemos, kraujagyslių pralaidumo) (7). Geresniam medikamentinio rinito supratimui,

taip pat efektyvesniam gydymo parinkimui, būtini detalesni histologiniai, farmakokinetiniai ir patofiziologiniai šios būklės tyrimai.

DIAGNOSTIKA

Medikamentinio rinito diagnostika yra sudėtinga, nes šiuo metu nėra standartizuoto visuotinai priimto šios būklės apibrėžimo ir diagnostikos algoritmo (18,32). Diagnozė nustatoma remiantis klinika ir išsamia paciento anamneze, kadangi nėra medikamentiniam rinitui specifinių laboratorinių ar vaizdinių tyrimų (3,23). Nosies obstrukcija arba užgulimas yra dažniausia šios ligos klinikinė išraiška. Kiti rinito simptomai yra mažiau ryškūs (23). Diagnozuojant medikamentinį rinitą svarbūs šiuo metu ir ankščiau vartoti vaistai, ypač vietinio poveikio nosies gleivinę sutraukiantys purškalai, kuriuos galima įsigyti be vaisto recepto (6,18,23), nes būtent piktnaudžiavimas šiais vaistais dažnai išprovokuoja rinologinių simptomų atsiradimą (3,19). Kada tiksliai prasideda medikamentinis rinitas nėra aišku, o literatūroje pateikiamos prieštaringos nuomonės. Kai kurių šaltinių teigimu, ši būklė išsivysto labai greitai – ilgiau nei 3 – 5 dienas vartojant intranazalius dekongestantus (33). Kitų šaltinių duomenimis medikamentinis rinitas gali neišsivysti vartojant šiuos vaistus net iki 8 savaičių (19,26). Nei kumuliacinė intranazalių dekongestantų dozė, nei ekspozicijos laikotarpis, reikalingi medikamentiniam rinitui sukelti, nėra galutinai nustatyti (21). N. N. Carmel – Neiderman ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, kad medikamentiniu rinitu sergančių asmenų fizinio ištyrimo ir vaizdinių tyrimų rezultatai nesiskiria nuo kitų rinito formų (21). Fizinės apžiūros metu gali būti stebima paburkusi, eritemiška ar kai kada blyški nosies gleivinė. Ligai progresuojant ar sunkiais atvejais gleivinė tampa atrofiška ir atsiranda plutų (3,23). Medikamentiniam rinitui būdingi simptomai yra nespecifiniai ir gali pasireikšti sergant alerginiu ar infekciniu rinitu, taip pat sergant kitomis ligomis (4), todėl svarbu prieš nustatant diagnozę atmesti kitus galimus etiologinius veiksnius (19,33). Prienosinių ančių vaizdiniai tyrimai gali būti naudingi norint paneigti anatomines nosies obstrukcijos priežastis, tokias kaip nosies polipai, iškrypusi nosies pertvara, rinosinusitas *et cetera* (27). Svarbu paminėti, kad neretai skirtingų etiologijų rinitai gali transformuotis vienas į kitą ar egzistuoti vienu metu (16,23). Išsamus anamnezės surinkimas ir tinkamai parinkti tyrimai gali padėti diferencijuoti medikamentinį rinitą nuo kitų ligų (23). Medikamentinis rinitas diagnozuojamas esant užsitęsusiam nosies užgulimui, kai anamnezėje yra ilgalaikis vietinio poveikio dekongestantų vartojimas ir nėra kitos galimos rinito etiologijos.

GYDYMO METODAI

Medikamentinio rinito gydymas kelia ypatingą iššūkį, nes šiuo metu nėra visuotinai priimto, standartizuoto gydymo protokolo (2). Vis dėlto, literatūroje yra pateikiamos panašios rekomendacijos, suteikiančios tam tikro aiškumo gydymo parinkime, nors dėl jų efektyvumo ne visada sutariama. Daugelis specialistų kaip pirmą žingsnį medikamentinio rinito gydyme nurodo laipsnišką ar staigų intranazaliųjų dekongestantų vartojimo nutraukimą (2–4,19–21,34). Šis žingsnis yra svarbiausia gydymo dalis, nes visiškas intranazaliųjų dekongestantų vartojimo nutraukimas yra laikomas ligos išgydymo rodikliu (32). Svarbu informuoti pacientus apie galimą nosies užgulimo sustiprėjimą po vaistų nutraukimo, kad tai nebūtų interpretuojama kaip gydymo nesėkmė (3,21). Jei pacientui sunkiai sekasi nutraukti nosies gleivinę sutraukiančių vaistų vartojimą dėl stipraus simptomų pablogėjimo nutraukimo periodu, gali būti skiriami alternatyvūs vaistai nosies užgulimo mažinimui (3,4). Daugelyje literatūros šaltinių kaip pirmo pasirinkimo vaistai medikamentinio rinito gydymui siūlomi intranazaliniai kortikosteroidai (2,3,27,33,35,36). Ši vaistų grupė efektyviai mažina gleivinės edemą, taip pat pasižymi priešuždegiminiu poveikiu, todėl gali būti svarstoma kaip alternatyva intranazaliams dekongestantams (3,21,23,37). Neseniai „The Cochrane Library“ paskelbtoje metaanalizėje padaryta išvada, jog šie vaistai gali pagerinti pacientų vertinamą ligos sunkumą iki keturių savaičių vartojimo, tačiau šie įrodymai yra mažai patikimi (22). L. Lin ir kolegų paskelbtame tyrime nustatyta, kad gyvenimo kokybė, lyginant su placebo, buvo geresnė intranazaliuosius kortikosteroidus vartojančių asmenų grupėje po 1 mėnesio stebėjimo, tačiau šis skirtumas buvo vos pastebimas po 3 mėnesių (22,38). Tyrimų, kuriuose intranazaliniai kortikosteroidai būtų lyginami su kitais gydymo būdais, yra labai nedaug, taip pat nėra pakankamai patikimų įrodymų, kad šių vaistų vartojimas lyginant su placebo, iš tiesų sumažina nealerginiu rinitu sergančių pacientų subjektyviai vertinamų simptomų sunkumą bei gyvenimo kokybę. Dėl šių priežasčių sunku daryti objektyvias išvadas apie užtikrintą intranazaliųjų kortikosteroidų naudojimą medikamentinio rinito gydyme (21,22). Alternatyvus farmakologinis medikamentinio rinito gydymo pasirinkimas yra antihistamininiai vaistai (23,33). „The Journal of Allergy and Clinical Immunology“ paskelbtame straipsnyje, kuriame pateikiamos klinikinės praktikos rekomendacijos nealerginio rinito valdymui, siūloma pirmos eilės monoterapijam gydymui skirti antihistamininius vaistus (23). Šių vaistų efektyvumas grindžiamas priešuždegiminėmis savybėmis, kurios gali būti naudingos lėtinio uždegimo malšinime sergant medikamentiniu rinitu (33). Rekomenduojama rinktis vietinio poveikio antihistamininius vaistus vietoj geriamųjų dėl jų greitesnio veikimo, didesnio efektyvumo nosies užgulimo mažinime, saugumo ir retesnių pašalinių reiškinių (23). Prašant pacientui ar esant poreikiui, informavus apie galimas nepageidaujamas reakcijas, oraliniai antihistamininiai vaistai gali būti

skiriami, tačiau jų efektyvumas gydant nealerginį rinitą nėra patvirtintas (23,33). Jei pacientui sunkiai sekasi ar iš viso nepavyksta kontroliuoti rinito simptomų steroidų ar antihistamininių vaistų monoterapija, gali būti skiriama šių vaistų kombinacija, t.y. prie intranazalinio kortikosteroidinio vaisto pridedamas intranazalinis antihistamininis vaistas ir atvirkščiai (23,33). Kai kurių šaltinių duomenimis kombinuotas gydymas šiais vaistais yra efektyvesnis nei gydymas monoterapija (33). Pacientams, kurių rinorėjos pilnai kontroliuoti steroidų monoterapija nepavyksta, gali papildomai būti skiriamas ipratropiumo bromidas (22,23). Nustatyta, kad gydymas kombinuota anticholinerginio ir steroidinio vaisto terapija yra efektyvesnis mažinant rinorėjos sunkumą ir trukmę alerginio ir nealerginio rinito atvejais negu gydymas bet kuriuo iš šių medikamentu atskirai (23). Tiek intranazaliniai kortikosteroidai, tiek intranazaliniai antihistamininiai vaistai ar šių vaistų kombinacija yra pagrindinės farmakologinės intervencijos medikamentinio rinito gydyme.

Chirurginės intervencijos paprastai yra paskutinio pasirinkimo medikamentinio rinito gydymo metodas. Apie šį pasirinkimą dažniausiai svarstoma, kai pacientams nepadeda gydymas vaistais (19,33,39). Nosies užgulimas yra simptomas, kuris yra labiausiai atsparus medikamentiniam gydymui ir kuris turi didesnę įtaką paciento gyvenimo kokybei nei kiti rinologiniai simptomai (40). Neretai po refrakterišku vaistams nosies užgulimu slypi nosies ertmės struktūriniai pakitimai, be kurių korekcijos intranazalinių dekongestantų nutraukimas yra praktiškai neįmanomas (32). Vienas iš labiausiai naudojamų chirurginių metodų nosies užgulimui gydyti yra apatinės nosies kriauklės apimties mažinimo operacija (*ang. inferior turbinoplasty*) (21). Manoma, kad ilgalaikis vietinių dekongestantų vartojimas galimai sukelia lėtinį uždegimą, dėl kurio vystosi apatinės kriauklės gleivinės hipertrofija (21,32,41). Paburkusi ir sustorėjusi gleivinė mechaniškai sutrikdo aprūpinimą krauju ir imuninės sistemos funkciją šioje srityje, kas skatina vystytis uždegimą ir taip susidaro ydingas uždaras ciklas (21,32). Neseniai W. Li ir kolegų atlikto perspektyviojo kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad didžiajai daliai medikamentiniam gydymui refrakterišių pacientų simptomų pagerėjimas po operacinio gydymo (apatinės nosies kriauklės mažinimo operacijos su/be septoplastika/-os ar endoskopinės sinusų operacijos) išlieka vidutiniškai apie 3 metus (32). Svarbu paminėti, kad pacientai, kuriems anksčiau buvo atlikta nosies operacija nebuvo pašalinti iš šio tyrimo, tad sunku pasakyti ar pastebėtas klinikos pagerėjimas negali būti siejamas su prieš tai taikytu chirurginiu gydymu ar tiesiog natūraliu medikamentinio rinito ligos progresavimu (42). Nosies kriauklių mažinimo operacijos tikslas yra pagerinti kvėpavimą per nosį kuo mažiau pažeidžiant gleivinės funkciją, todėl pogleivinės operacinės technikos, tokios kaip radiodažnuminis nosies kriauklių apimties mažinimas (*ang. radiofrequency turbinate volume reduction*) yra pageidautinas pasirinkimas (6,40). Ši technika yra pagrįsta radio dažniu generuojamos energijos panaudojimu vietiškai pogleivyje, nepažeidžiant paviršinio gleivinės sluoksnio ir aplinkinių audinių (43). Gyjant

nekrozės plotą pakeičia fibroblastai – formuojasi fibrozinis audinys, ir dėl to mažėja nosies gleivinės audinio tūris (21,43). *Pecorari et al* nustatė, kad po radiodažnuminės nosies kriauklių apimties mažinimo operacijos ypač pagerėja nosies praeinamumas medikamentiniu rinitu sergantiems pacientams (40). Šios operacijos naudą patvirtino ir du neseniai atlikti skirtingų centrų tyrimai. *Carmel Neiderman. et al* ir I. Margulis su kolegomis nustatė, kad operuojant medikamentiniu rinitu sergančius pacientus šia technika, ne tik pagerėja pacientų gyvenimo kokybė, bet ir išnyksta ar reikšmingai sumažėja intranazalinių dekongestantų vartojimo poreikis (19,21). Kai kuriais atvejais apsunkinti kvėpavimą per nosį ir sustiprinti užgulimo pojūtį gali iškrypusi nosies pertvara. Dėl to, esant refrakteriškam vaistams nosies užgulimui, gali būti svarstoma apie septoplastiką (21). D. G. Srinivasan ir kolegų neseniai atliktame tyrime nustatyta, kad chirurginė iškrypusios nosies pertvaros korekcija po 6 mėnesių pagerina nosies obstrukciją geriau nei nechirurginis gydymas (44). Nors chirurginės intervencijos medikamentinio rinito gydyme gali padėti tam tikrai atvejais, jos yra susijusios su tam tikromis rizikomis, kaip jatrogeninis gleivinės pažeidimas (32). Dėl to sveikatos priežiūros specialistai drauge su pacientu turėtų pasverti galimas rizikas, žalą ir naudą, ir tik gerai viską apgalvoję, spręsti dėl operacinio gydymo taikymo.

Pastaruoju metu daugėja publikacijų, kuriose siūlomi ir tiriami įvairūs galimi medikamentinio rinito gydymo metodai. Vienas iš jų – stimuliacija kinetiniais virpesiais (*ang. kinetic oscillation stimulation*). Manoma, kad patofiziologiškai nealerginis rinitas yra susijęs su autonominės inervacijos disbalansu. Iškelta hipotezė, jog galbūt mechaninių virpesių, panašių į natūraliai nosyje vykstančią turbulenciją, taikymas gali ilgalaikėje perspektyvoje subalansuoti autonominę nervų sistemą ir taip sumažinti nosies gleivinės reakciją (45,46). J.E. Juto ir M. Axelsson dvigubai aklo, randomizuoto tyrimo metu nustatė, jog taikant žemo dažnio mechaninę vibraciją medikamentiniu rinitu sergantiems žmonėms, jau po vieno gydymo seanso sumažėjo subjektyvūs pacientų nurodomi rinologiniai simptomai lyginant su placebo gydytais pacientais. Gydymo efektas kai kuriais atvejais tęsėsi iki 2 savaičių (46). Subjektyvių simptomų pagerėjimą taikant šį gydymo metodą patvirtino ir 2023 metais *Sainio et al* atliktas prospektyvinis stebėjimo tyrimas. Šio tyrimo metu teigiamas gydymo efektas išliko net vienerius metus po procedūros mechaniniais virpesiais (45). Stimuliacija kinetiniais virpesiais gali būti svarstoma refrakteriško gydymui vaistais rinito atvejais (45,46). Ši procedūra neinvazyvi, pasižymi minimalia rizika, taip pat nenustatyta sunkių pašalinių reiškinių. Procedūra trunka trumpai ir yra greitesnė už kitas chirurgines intervencijas (45). Nors pirmieji rezultatai teikia vilčių, reikalingi išsamesni tyrimai, kurie padėtų geriau suprasti gydymo poveikį ir jį optimizuoti (46). Dažnai, sergant ne tik medikamentiniu, bet ir kitų tipų rinitu, rekomenduojamas nosies drėkinimas fiziologiniu arba hipertonišku nosies tirpalu (2,23,33). Nustatyta, kad kasdienė nosies irigacija jūros vandeniui ne tik pagerina gyvenimo kokybę, rinologinius simptomus, bet ir sumažina

vaistų vartojimą (47,48). Vis dėlto, teigiamas efektas pasireiškia plaunant nosį tik didelio tūrio (150 ml) hipertonišku druskos tirpalu. Plaunant nosį mažo tūrio tirpalu simptomų pagerėjimo nestebima (47). Saldiklis ksilitolis dėl savo antibakterinių savybių yra naudojamas dantų ėduonies paplitimo mažinimui, tačiau ši medžiaga taip pat pasižymi osmoreguliacinėmis savybėmis, todėl gali daryti įtaką skysčių kiekiui nosies gleivinėje. Su gyvūnais atlikto tyrimo metu nustatyta, kad ksilitolis, taip pat veiksmingai kaip steroidai, daro teigiamą įtaką medikamentinio rinito sukeltiems histopatologiniams parametrų, tokiems kaip patinimas, edema, epitelio ir blakstienėlių nykimas, plokščioji metaplazija (23). Hialurono rūgštis yra normalaus kvėpavimo takų sekreto, kuris drėkina ir sutepa viršutinių kvėpavimo takų gleivinę, dalis (49,50). Pastaruoju metu daugėja tyrimų, kurie analizuoja hialurono rūgšties poveikį kvėpavimo takų gleivinei. *Tratnjek et al* nustatė, kad hialurono rūgšties ir ksilometazolino kombinacija yra saugi. Nenustatyta cilio- ir citotoksiškumo – pažeidimų, būdingų medikamentinio rinito histologiniams pakitimams (49). Teigiamas poveikis medikamentinio rinito pažeistai gleivinei taip pat nustatytas naudojant hialurono rūgštį vietiskai be kitų sudedamųjų medžiagų (50). Raudonose aitriosiose paprikose randamas junginys kapsaicinas taip pat gali būti naudingas rinito gydymo būdas (23,33,51). Ši aktyvioji medžiaga sumažina C nociceptinų skaidulų laidumą, dėl to sumažėja parasimpatinis gleivinės hiperaktyvumas ir neuropeptidų išsiskyrimas. Tai savo ruožtu gali teigiamai veikti nosies užgulimo, rinorėjos ir postnazalinio drenažo simptomus (23,52). A. Gevorgyan ir kolegų atliktoje ir „The Cochrane Library“ paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje nustatyta, kad kapsaicinas gali būti naudojamas idiopatinio nealerginio rinito gydymui, o teigiamas efektas išlieka iki 36 savaičių po taikyto gydymo. Tačiau į šią apžvalgą įtrauktos tik kelios nedidelės apimties studijos, kuriomis buvo grįstas kapsaicino klinikinis efektyvumas, todėl gautos išvados yra mažo patikimumo (51). Taip pat trūksta tyrimų su kitais nealerginio rinito tipais sergančiais pacientais, jog būtų galima nustatyti šio junginio vartojimo efektyvumą medikamentinio rinito gydymui. Kitas alternatyvus medikamentinio rinito gydymo būdas yra akupunktūra. Tai yra viena pirmųjų medicinos praktikų, atsiradusi Kinijoje maždaug prieš 5000 metų, nors jos veikimo mechanizmas vis dar lieka neaiškus (23). *Feng et al* (53) ir *Zhou et al* (54) paskelbtose publikacijose nustatyta, kad alerginiu rinitu sergančiųjų gydymas akupunktūra gali būti efektyvi priemonė rinito simptomams valdyti ir gyvenimo kokybei gerinti. Vis dėlto, šių tyrėjų analizuotuose tyrimuose gauti rezultatai nepatvirtino akupunktūros taikymo klinikinės reikšmės rinito gydyme (23). Nors tyrimų su nealerginiu rinitu sergančiais pacientais trūksta, nė viename iki šiol atliktame tyrime nepastebėta rimtų nepageidaujamų rezultatų (54), todėl individualiais atvejais galėtų būti svarstoma apie šios praktikos saugų taikymą papildomai simptomų kontrolei. Literatūroje taip pat minima endonazalinė ultravioletinių spindulių terapija (fototerapija), intranazalinės botulino toksino A injekcijos, kromolino natrio druskos, erdosteinas, tačiau tikslus šių metodų veikimo mechanizmas ir poveikis

nealerginiu rinitu sergančių asmenų nosies gleivinei nėra aiškus (22,23). Nors tyrimai, analizuojantys naujus galimus medikamentinio rinito gydymo metodus, yra daug žadantys, jie yra mažos apimties ir būtini tolimesni, didesnės apimties tyrimai, siekiant išsiaiškinti tikrąjį šių gydymo metodų efektyvumą medikamentinio rinito gydyme.

PREVENCIJA

Literatūroje svarbus vaidmuo medikamentinio rinito prevencijoje teikiamas pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų švietimui (2,3,55). Geresnis visuomenės informuotumas apie piktnaudžiavimo vietiniais dekongestantais žalą gali sumažinti naujų ligos atvejų skaičių bei paskatinti pacientus laikytis gydymo režimo (2,9). Rekomenduojama, kad gydytojas, prieš skirdamas šiuos vaistus, supažindintų pacientą su piktnaudžiavimo intranazaliniais dekongestantais galimomis pasekmėmis ir akcentuotų, kad šie vaistai turėtų būti vartojami kuo trumpiau (3,55). Pacientai, kuriems jau buvo nustatytas medikamentinis rinitas, turėtų būti įspėti, kad pakartotinis trumpalaikis intranazalinio dekongestanto vartojimas, net ir metai po nutraukimo, gali sukelti medikamentinio rinito atsinaujinimą (3). Vis dėlto, nemaža dalis pacientų, net ir žinodami apie ilgalaikio intranazalinių dekongestantų vartojimo žalą, renkasi toliau piktnaudžiauti šiais vaistais (32,56). Tai kelia rimtą iššūkį medikamentinio rinito valdyme. S. Scheire ir kolegų atliktame kokybiniame tyrime, nustatyta, kad po bandymo nutraukti vietinio poveikio dekongestantų vartojimą, daugelis žmonių grįžta prie šių vaistų vartojimo, nes alternatyvūs gydymo būdai neduoda tokio paties efekto. Operacijos baimė, nepakankamas informuotumas apie jų turimą būklę ir alternatyvų gydymą, taip pat nereali lūkesčiai, susiję su intranazalinių steroidų vartojimo efektu, buvo įvardinti kaip realios dekongestantų nutraukimo kliūtys. Neretai pacientai sąmoningai slepia per didelį vartojimą nuo aplinkinių (57). Stiprus nosies užgulimas, ilga simptomų trukmė, miego sutrikimai, didelis kūno masės indeksas ir ankstesni bandymai riboti ar nutraukti vietinio poveikio dekongestantus yra įvardijami kaip galimo piktnaudžiavimo rizikos veiksniai (32,56). Sveikatos priežiūros specialistai turėtų tiksliai klausti pacientų apie dekongestantų vartojimą, taip pat atkreipti dėmesį į rizikos veiksnius turinčius pacientus, surinkti išsamią anamnezę ir atlikti detalią apžiūrą siekiant nustatyti galimą chirurginio gydymo poreikį arba pasiūlyti alternatyvius gydymo metodus (23,57). Komunikacija tarp paciento ir sveikatos priežiūros specialisto yra ypač svarbi medikamentinio rinito gydyme ir prevencijoje, todėl tiek pacientų, tiek sveikatos priežiūros specialistų švietimas turi būti svarbi šios ligos valdymo priemonė, siekiant efektyvios medikamentinio rinito kontrolės.

Didelė problema medikamentinio rinito valdyme yra lengvas vietinių dekongestantų prieinamumas (4,57). Dažnai pacientai savo iniciatyva, be gydytojo žinios, pradeda naudoti šiuos

vaistus dėl jų lengvo prieinamumo ir efektyvaus veikimo (9). Iš vienos pusės, galimybė lengvai įsigyti vietinio poveikio dekongestantų be vaisto recepto vaistinėse ar internetu suteikia pacientams prieigą prie efektyvaus simptomus mažinančio gydymo (9,35). Iš kitos pusės, asmenys gali gydytis šiais vaistais savarankiškai, nesant medicininėms indikacijoms ir/ar nesuprasdami galimo šalutinio poveikio bei rizikos, susijusios su ilgalaikiu ar per dideliu intranazaliųjų dekongestantų vartojimu (9,34,58). Nustatyta, kad pacientai dažniau prašo vaistinių preparatų su veikliosiomis medžiagomis (9), tuo tarpu vaistininkai dažniau rekomenduoja nefarmakologinį arba, jų manymų, tinkamesnį alternatyvų gydymą, pavyzdžiui, fiziologinį tirpalą ar intranazaliuosius steroidus. (9,59) E. Russo ir kolegų atlikto tyrimo bei kitų tyrimų metu pastebėta, jog dažniausiai vietinio poveikio dekongestantus įsigyja alerginiu rinitu sergantys asmenys (9), kai gydymo gairėse alerginiu rinitu sergantiems pacientams rekomenduojamas pirmos eilės nosies užgulimo gydymas yra intranazaliniai kortikosteroidai (60,61). Vis dėlto, šių vaistų prieinamumo ribojimas, nors ir sumažintų piktnaudžiavimą vietiniais dekongestantais (61), galėtų sukelti didelių nepatogumų juos pagal paskirtį tinkamai naudojančiams asmenims (62). Vaistininkų išitraukimas iš pacientų švietimą ir medikamentinio rinito valdymą galėtų pagelbėti anksti nustatant ir užkertant kelią piktnaudžiavimui vietinio poveikio gleivinę sutraukiančiais purškalais, rekomenduojant pacientams tinkamą ar mažiau kenksmingą gydymą (3,9,59), nes būtent vaistininkai neretai yra pirmieji, į kuriuos kreipiasi negalavimus pajutę žmonės (9,61).

Atsakingai vartojami vietiniai dekongestantai yra vertinga daugelio ligų gydymo priemonė dėl savo efektyvaus ir greito veikimo (26,57), todėl nerealu visiškai atsisakyti šių vaistų skyrimo ir vartojimo. Literatūroje nurodoma, kad vartojant intranazaliuosius dekongestantus drauge su intranazaliniais kortikosteroidais, sumažėja grįžtamasis nosies užgulimas (*ang. rebound congestion*), kuris atsiranda ilgai vartojant vietinio poveikio dekongestantus (23,26,35,36,63,64). Manoma, kad vietiniai dekongestantai pagerina nosies praeinamumą taip palengvindami steroidų patekimą į giliau esančius audinius, kur jie veikia priešuždegimiškai (26,36). *Kirtsreesakul et al* randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo metu nustatė, kad mometazono furoato ir oksimetazolino kombinacija lyginant su monoterapija yra efektyvesnė malšinant nosies simptomus, tokius kaip nosies užgulimas ir hiposmija, sergantiems nosies polipoze. Taip pat tyrėjai nustatė, kad nutraukus oksimetazolino vartojimą po 4 savaičių, nosies užgulimas neatsinaujina (26). *Thongngarm et al* atliktame tyrime, kuriame buvo naudota oksimetazolino ir didelių dozių budesonido kombinacija, pacientams nutraukus gydymą taip pat nepasireiškė grįžtamasis nosies užgulimas (36). E. Mehuys ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad piktnaudžiavimo intranazaliniais dekongestantais riziką gali sumažinti ne tik kartu vartojami steroidai, bet ir antihistamininių vaistų, fiziologinio tirpalo naudojimas (56). Pastarojo naudojimas palengvina rinologinius simptomus ir taip sumažina vietinio poveikio

dekongestantų vartojimo poreikį (47,48). Vietinio poveikio gleivinę sutraukiančių nosies purškalu naudojimas drauge su kitais medikamentais ar fiziologiniu/hipertoniniu nosies tirpalu gali būti efektyvus sprendimo būdas rinologinių simptomų kontrolei ir medikamentinio rinito prevencijai.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Medikamentinis rinitas yra išvengiama būklė, todėl labai svarbu, kad tiek sveikatos priežiūros specialistai, tiek pacientai žinotų ir suprastų kokias galimas komplikacijas piktnaudžiavimas dekongestantais gali turėti.
2. Kadangi intranazaliniai dekongestantai yra lengvai prieinami vaistinėse be vaisto recepto, svarbus yra ir farmacininko vaidmuo medikamentinio rinito valdymo kontrolėje. Kaip specialistas, išmanantis vaistų nepageidaujamus šalutinius reiškinius, ir pirmasis asmuo, kurio pacientas prašo patarimo pasireiškus viršutinių kvėpavimo takų simptomams, farmacininkas turėtų informuoti pacientus apie galimas užsitęsusio dekongestantų vartojimo komplikacijas ir rekomenduoti alternatyvų gydymą.
3. Dėl medikamentiniam rinitui specifinių laboratorinių ir vaizdinių tyrimų trūkumo, diagnostika remiasi išsamiu anamnezės surinkimu ir klinika. Taip pat svarbu apsvarstyti kitas galimas etiologijas ir jei yra neaiškumų, skirti tyrimus, paneigiančius jų egzistavimą.
4. Atsižvelgiant į standartizuoto gydymo trūkumą ir egzistuojančių pasirinkimų įvairovę, būtina taikyti į pacientą orientuotą klinikinę praktiką. Sveikatos priežiūros specialistas, skirdamas medikamentinio rinito gydymą, turėtų atsižvelgti į kiekvieno paciento individualų ligos pasireiškimą, esamas ligas, jo poreikius ir pageidavimus, norint pasiekti geriausią įmanomą gydymo efektą ir sumažinti ligos pasikartojimo riziką.
5. Intranazaliųjų kortikosteroidų ar antihistamininių vaistų monoterapija yra rekomenduojamos pirmos eilės farmakologinės intervencijos medikamentinio rinito gydyme, padedančios sumažinti rinologinius simptomus ir pagerinančios pacientų gyvenimo kokybę.
6. Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama prieš skiriant vietinio poveikio nosies gleivinę sutraukiančius vaistus apsvarstyti papildomo farmakologinio gydymo poreikį kombinacijoje su dekongestantais, siekiant išvengti medikamentinio rinito išsivystymo ir efektyvesnio jau išsivysčiusios būklės gydymo.
7. Chirurginis gydymas gali būti svarstomas kaip paskutinio pasirinkimo galimybė esant vaistams refrakteriškam medikamentiniam rinitui ar esant anatominių struktūrų patologijoms, nuodugniai įvertinus ir apsvarsčius alternatyvias gydymo galimybes.

8. Norint skirti tikslingą gydymą ir užtikrinti saugų intranazalinių dekongestantų vartojimą, labai svarbu suprasti medikamentinio rinito išsivystymą lemiančius patofiziologinius mechanizmus. Dėl šios priežasties būtini detalesni, didesnių apimčių patofiziologiniai, farmakologiniai ir histologiniai dekongestantų sukkelto rinito tyrimai.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zheng Q, Mu X, Pan S, Luan R, Zhao P. Ephedrae herba: A comprehensive review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *J Ethnopharmacol*. 2023 May 10;307:116153. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36641108/>
2. Zucker SM, Barton BM, McCoul ED. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Apr 12];160(3):429–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0194599818807891>
3. Wahid NWB, Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. *StatPearls* [Internet]. 2023 Sep 4 [cited 2024 Apr 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538318/>
4. Fowler J, Chin CJ, Massoud E. Rhinitis medicamentosa: a nationwide survey of Canadian otolaryngologists. *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2019 Dec 9 [cited 2024 Apr 12];48(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818321/>
5. Grandjean P. Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Apr 12];119(2):126–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214290/>
6. Lesinskas E. Ausų, nosies ir gerklės ligos. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2014. p. 47-59, 225-226. ISBN 978-609-459-363-5.
7. Cengiz B, Bostancıklioğlu M, Demir T, Karabulut H, Dokuyucu R, Ulaşlı M. Investigation of Cytotoxic Effects of Oxymetazoline on Lungs in a Rat Model of Rhinitis Medicamentosa. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2021 Jul 28 [cited 2024 Apr 12];14(4):658–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718303/>
8. Fox N. The chronic effect of epinephrine and ephedrine on the nasal mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1931 Jan 1;13(1):73–6.
9. Russo E, Giombi F, Paoletti G, Heffler E, Canonica GW, Pirola F, et al. Use, Abuse, and Misuse of Nasal Medications: Real-Life Survey on Community Pharmacist’s Perceptions. *J*

- Pers Med [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 12];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108966/>
10. Feinberg SM, Friedlaender S. Nasal congestion from frequent use of privityne hydrochloride. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1945 Aug 11 [cited 2024 Apr 12];128(15):1095–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/275337>
 11. Kully BM. The use and abuse of nasal vasoconstrictor medications. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1945 Feb 10 [cited 2024 Apr 12];127(6):307–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/272833>
 12. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis Medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(3):148–55.
 13. Rukhadze M, Gotua M, Gamkrelidze A. Drug-Induced Rhinitis. *Curr Treat Options Allergy* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Apr 12];3(1):69–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40521-016-0076-2>
 14. Avdeeva KS, Fokkens WJ, Segboer CL, Reitsma S. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study. *Allergy* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 12];77(7):2163–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15223>
 15. Alromaih S, Alsagaf L, Aloraini N, Alrasheed A, Alroqi A, Aloulah M, et al. Drug-Induced Rhinitis: Narrative Review. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2024 Apr 12]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01455613221141214?icid=int.sj-abstract.citing-articles.12>
 16. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2024 Apr 12];10(14):3183. Available from: [/pmc/articles/PMC8303640/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108966/)
 17. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Apr 12];70(5):474–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12573>
 18. Ivaška J. *Lėtinis neinfekcinis ir nealerginis rinitas*. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2016. ISBN 978-609-459-734-3
 19. Margulis I, Jrbashyan J, Bitterman-Fisher S, Feibish N, Stein N, Cohen-Kerem R. Rhinitis medicamentosa – comparing two treatment strategies: a retrospective analysis. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 12];1–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and->

- otology/article/abs/rhinitis-medicamentosa-comparing-two-treatment-strategies-a-retrospective-analysis/489F161559870C4C3BCD0EEF2728BF74
20. Li W, Misra S, Harvey RJ, Kalish L. Long-term treatment outcomes in refractory rhinitis medicamentosa managed with nasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Apr 12];14(3):630–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37449456/>
 21. Carmel Neiderman NN, Caspi I, Eisenberg N, Halevy N, Wengier A, Shpigel I, et al. Quality of life after radio frequency ablation turbinate reduction (RFATR) among patients with rhinitis medicamentosa & withdrawal from decongestant topical spray abuse. *Am J Otolaryngol*. 2023 Jul 1;44(4):103842.
 22. Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2024 Apr 12];2019(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010592.pub2/full>
 23. Dykewicz MS, Wallace D V., Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Oct 1;146(4):721–67.
 24. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015 Feb 1;132(1):31–4.
 25. Mortuaire G, De Gabory L, François M, Massé G, Bloch F, Brion N, et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: Nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013 Jun 1;130(3):137–44.
 26. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does Oxymetazoline Increase the Efficacy of Nasal Steroids in Treating Nasal Polyposis? <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4294> [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Apr 12];30(3):195–200. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2016.30.4294>
 27. Rhinitis Medicamentosa: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/995056-overview>
 28. Jiao J, Zhang L. Influence of Intranasal Drugs on Human Nasal Mucociliary Clearance and Ciliary Beat Frequency. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Apr 12];11(3):306. Available from: [/pmc/articles/PMC6439188/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3281188/)
 29. Tratnjek L, Kreft M, Kristan K, Kreft ME. Ciliary beat frequency of in vitro human nasal epithelium measured with the simple high-speed microscopy is applicable for safety studies of

- nasal drug formulations. *Toxicol In Vitro* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Apr 12];66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311434/>
30. Marple B, Roland P, Benninger M. Safety Review of Benzalkonium Chloride Used as a Preservative in Intranasal Solutions: An Overview of Conflicting Data and Opinions. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2024 Apr 12];130(1):131–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.otohns.2003.07.005>
 31. Jiao J, Meng N, Zhang L. The effect of topical corticosteroids, topical antihistamines, and preservatives on human ciliary beat frequency. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 12];76(3):127–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969737/>
 32. Li W, Misra S, Harvey RJ, Kalish L. Long-term treatment outcomes in refractory rhinitis medicamentosa managed with nasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Apr 12];14(3):630–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.23240>
 33. Sur DKC, Plesa ML. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Apr 12];98(3):171–6. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0801/p171.html>
 34. Schifano F, Chiappini S, Miuli A, Mosca A, Santovito MC, Corkery JM, et al. Focus on Over-the-Counter Drugs' Misuse: A Systematic Review on Antihistamines, Cough Medicines, and Decongestants. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 May 7 [cited 2024 Apr 12];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025478/>
 35. Neighbors CL, Salvador CF, Zhu B, Camacho M, Tsai P. Intranasal corticosteroid and oxymetazoline for chronic rhinitis: a systematic review. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2022 Jan 27 [cited 2024 Apr 12];136(1):8–16. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/abs/intranasal-corticosteroid-and-oxymetazoline-for-chronic-rhinitis-a-systematic-review/1D340B48D7497ED43285786BA85A71FD>
 36. Thongngarm T, Assanasen P, Pradubpongsa P, Tantilipikorn P. The effectiveness of oxymetazoline plus intranasal steroid in the treatment of chronic rhinitis: A randomised controlled trial. [cited 2024 Apr 12]; Available from: <http://www.apjai-journal.org>.
 37. McDonnell J, Weller K, Pien LC. Safety of Intranasal Steroids: an Updated Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Apr 12];20(11):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-020-00960-2>

38. Lin L, Lu Q, Tang XY, Dai F, Wei JJ. [Nasal irrigation for the treatment of vasomotor rhinitis: a pilot study]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2017 Jun 7 [cited 2024 Apr 12];52(6):446–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635218/>
39. Baraniuk JN, Shusterman DJ. Nonallergic Rhinitis: Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2024 Apr 12];36(2):1–481. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083104/>
40. Pecorari G, Riva G, Bartoli C, Ravera M, Dell’Era V, Barbero E, et al. Nasal Cytology in Radiofrequency Turbinate Volume Reduction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Apr 12];83(4):252–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677457/>
41. D R, D C, S K, NI A. Efficacy of Erb-Laser on Inferior Turbinate Hypertrophy: A Retrospective and Cohort Study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 12];56(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36304225/>
42. Cui X, Wang S, Wang L. Letter to the editor regarding “Long-term treatment outcomes in refractory rhinitis medicamentosa managed with nasal surgery.” *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 12];13(12):2262–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.23286>
43. Pelen A, Tekin M, Özbilen Acar G, Özdamar Oİ. Comparison of the effects of radiofrequency ablation and microdebrider reduction on nasal physiology in lower turbinate surgery. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2016 Nov 1;26(6):325–32.
44. Srinivasan DG, Hegde J, Ramasamy K, Raja K, Rajaa S, Ganesan S, et al. Comparison of the Efficacy of Septoplasty with Nonsurgical Management in Improving Nasal Obstruction in Patients with Deviated Nasal Septum - A Randomized Clinical Trial. *Int Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Apr 12];26(2):E226–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35602281/>
45. Sainio S, Blomgren K, Laulajainen-Hongisto A, Lundberg M. The effect of single kinetic oscillation stimulation treatment on nonallergic rhinitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 12];8(2):373–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37090861/>
46. Juto JE, Axelsson M. Kinetic oscillation stimulation as treatment of non-allergic rhinitis: an RCT study. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 12];134(5):506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24580125/>
47. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 Apr 26;2016(4).

48. Anapurapu S, Bonagoni A, Hooper W, Saaïd A, Durand N, Houee C, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of a novel seawater-based hypertonic solution in common cold patients. 2019 Sep 28;PA4587.
49. Tratnjek L, Simić L, Vukelić K, Knežević Z, Kreft ME. Novel nasal formulation of xylometazoline with hyaluronic acid: In vitro ciliary beat frequency study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023 Nov 1;192:136–46.
50. Topical hyaluronic acid in rhinitis medicamentosa: could our perspective be changed? - PubMed [Internet]. [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202563/>
51. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W. Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2024 Apr 12];2015(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010591.pub2/full>
52. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 12];133(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139494/>
53. Feng S, Han M, Fan Y, Yang G, Liao Z, Liao W, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Apr 12];29(1):57–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590322/>
54. Zhou F, Yan LJ, Yang GY, Liu JP. Acupoint herbal patching for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Apr 12];40(6):551–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754265/>
55. Alharthi AS, Alharthi SA, Altowairqi AF, Alswat SH, Alnofaie MF. Assessment of the Prevalence of the Use of Nasal Decongestants Among the General Population in Saudi Arabia. *Cureus* [Internet]. 2022 Nov 25 [cited 2024 Apr 12];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36579209/>
56. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, Van Hees T, Adriaens E, Christiaens T, et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 12];2(3):313–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811023/>

57. Scheire S, Germonpré S, Van Tongelen I, Mehuys E, Crombez G, Gevaert P, et al. The Indispensable Nasal Decongestant: Patients' Views and Perspectives on Nasal Decongestant Overuse. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023 Feb 1;11(2):602-609.e1.
58. Alkalash SH, Alsokani AM, Alrezqi AA, Alrashdi AA, Alzubaidi HA, Alfaqeh AH, et al. Utilization Pattern and Related Knowledge of Nasal Decongestants Among the General Population in Al-Qunfudah Governorate, Saudi Arabia: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Cureus [Internet]*. 2024 Jan 26 [cited 2024 Apr 12];16(1). Available from: </pmc/articles/PMC10894676/>
59. Mokhatrish MM, Almatrafi SD, Aldrees TM, Aldriweesh TA, Alghamdi FM, Al-Dosary AS, et al. Pharmacists' Attitudes Towards Long-Term Use of Nasal Decongestants: A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc [Internet]*. 2024 [cited 2024 Apr 12];17:1079. Available from: </pmc/articles/PMC10949306/>
60. Wojas O, Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Sybilski A, Lisiecka-Biełanowicz M, Samoliński B. The use of nasal over-the-counter agents in the evaluated Polish population. The underrated role of the pharmacist in patient education on medical treatment in patients with allergic rhinitis. *Postepy Dermatol Alergol [Internet]*. 2019 [cited 2024 Apr 12];36(5):524–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839768/>
61. Lombardi C, Musicco E, Rastrelli F, Bettoncelli G, Passalacqua G, Canonica GW. The patient with rhinitis in the pharmacy. A cross-sectional study in real life. *Asthma Res Pract [Internet]*. 2015 Dec [cited 2024 Apr 12];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965758/>
62. Finlay K, Stoecker C, Cunningham S. Willingness-to-accept pharmaceutical retail inconvenience: evidence from a contingent choice experiment. *PLoS One [Internet]*. 2015 May 29 [cited 2024 Apr 12];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024444/>
63. 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 [Internet]*. 2017 Jul 1 [cited 2024 Apr 12];47(7):856–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239057/>
64. Kumar RS, Jain MK, Kushwaha JS, Patil S, Patil V, Ghatak S, et al. Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate and Oxymetazoline Nasal Spray: A Novel First Fixed Dose Combination for the Management of Allergic Rhinitis with Nasal Congestion. *J Asthma Allergy [Internet]*. 2022 [cited 2024 Apr 12];15:783–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35712651/>