

14. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;59:461-472
15. Marshall GD. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:303-309
16. Mygind H. Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 1996; 116, 164-166.
17. Mygind N et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S16-25
18. Mygind N, Dahl R, Bisgaard H. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 2000;20
19. Nacleiro R. Clinical manifestations of the release of histamines and other inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S382-385
20. Perlea S, Perlea V. Alergia la animalele de companie. *Infomedica* 2001;4(86):17-19
21. Platts-Mills T. Hypersensitivity-Tzpe I. În Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology* 6th ed. Mosby, 2001. p 324-344
22. Radu JR. Alergenii. În Radu JR. *Alergii reaginice*, ed. Amaltea, 1998. p 7-37
23. Ricketti AJ. Allergic rhinitis. In Grammer LC, Greenberger PA. *Patterson's Allergic Diseases*, 6th ed. Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002
24. Sarafoleanu C. *Rinologie*, Editura medicală, 2003, p 284-355
25. Silviu Albu "Rinosinuzitele", Editura Medicală Națională, 2001, p. 75
26. Skoner D. Allergic rhinitis: Definitions, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S2-8

ROLUL REMEDIILOR MEDICALE ÎN TRATAMENTUL RINOSINUZITEI ALERGICE

Eusebiu Sencu, Ruslan Eșanu, Carolina Vorotilă, Andrei Panfil

USMF "Nicolae Testemițanu", Clinica O.R.L., IMSP SCR

Summary

The role of medical remedy to treat allergic rhinosinusitis

This theoretical study evaluating notions of etiopathogenesis, clinical diagnosis, clinical and paraclinical and therapeutic medical and surgical treatment presents the results in the management of allergic rhinosinusitis facing selective speciality literature. A correct and intense, medication treatment sometimes in combination with surgical treatment improves the quality of life and the specific symptoms.

Rezumat

Acest studiu teoretic cu evaluarea noțiunilor de etiopatogeneză, diagnostic clinic, paraclinic și clinico-terapeutic prezintă rezultatele tratamentului medicamentos și chirurgical în managementul rinosinuzitei alergice confruntate cu literatura selectivă de specialitate. Tratamentul medicamentos corect și intens, uneori la necesitate asociat cu cel chirurgical, oferă rezultate bune în ceea ce privește calitatea vieții și ameliorarea simptomatologiei.

Actualitatea temei

Rinosinuzita alergică (RSA) este un proces inflamator a mucoasei nazale și a pituitarei sinusurilor paranazale, declanșată de Ig E-mediată, care se caracterizează prin obstrucție, rinoree, strănut, prurit nazal, susținută de inhalarea unui antigen specific (alergen).

Este o afecțiune cu implicații clinice și sociale deosebite a secolului XXI din cauza prevalenței înalte inclusiv, și afectarea modului normal de viață, iar tratamentul este îndelungat și deseori se asociază cu alte patologii de tipul astmului bronșic. Poate evalua atât independent cât și asociat. Incidența acestei boli este în deplină creștere, plasându-se în ierarhia maladiilor

organelor O.R.L printre primele locuri. Studiile epidemiologice au arătat, că rinosinuzita alergică reprezintă un factor de risc în ceea ce privește apariția și declanșarea ulterioară a astmului bronșic în 32-64% din cazuri și aproximativ 25-30% din cazurile cu polipoză rinosinuzală. Aproximativ 25-30 % din cazuri se asociază cu asmul bronșic, iar circa 12 % cu intoleranța la aspirină. Incidența bolii în Europa este de 10-15%, în SUA de 15-20%, iar în țările nordice afectează 25% din populație.

Scopul lucrării

Studierea rinosinuzitei alergice cu evaluarea noțiunilor de etiopatogeneză, diagnostic clinic și paraclinic, tratamentul medicamentos și chirurgical, confruntate cu sursele bibliografice selective

Factorii de risc: poluare, expunerea la alergene, statusul socio - economic ridicat, zona geografică, grupul etnic și factorul genetic

Fiziopatogenia

La producerea HS I participă 3 elemente:

- alergenul, care este de fapt un Ag banal, frecvent întâlnit în natură, l-a care populația normală rămâne asimptomatică
- celule efectoare, mastocitele și bazofilele pacientului, care sunt normale.
- Ig E sintetizată în exces. De fapt sinteza în exces a Ig E este singurul element patologic fiind determinată genetic.

Principalele evenimente din cursul răspunsului inflamator sunt:

- eliberarea mediatorilor sintetizați de novo de către celule rezidente ale mucoasei nazale (mastocite, bazofile, limfocite, macrofage, celule glandulare seroase și mucoase, celule piriforme),
- producerea efectelor locale tisulare,
- atragerea și infiltrarea cu celule inflamatorii adiționale (eozinofile),
- recrutarea și creșterea supraviețuirii acestor celule (scăderea apoptozei), responsabile de închiderea cercului vicios a inflamației [1].

Primul pas în declanșarea mecanismelor rinosinuzitei alergice îl constituie sensibilizarea care poate fi urmată de o perioadă variabilă de latență. Utilizarea testelor de provocare nazală cu alergene sau mediatori proinflamatori au demonstrat că răspunsul alergiei are două faze, una precoce și alta tardivă care diferă între ele prin tipul celulelor și a mediatorilor implicați.

Sensibilizarea

Mucoasa respiratorie este expusă la cantități de ordin al pico/nanogramelor de polen, fecale acariene, epiteliilor (animale, diverse proteine. Numai o parte dintre persoanele expuse se sensibilizează.

Faza precoce și tardivă

Faza precoce a răspunsului alergic apare rapid, la câteva minute, de la reexpunerea antigenilor. Tabloul clinic este dominat de strănut, prurit, rinoree, mai puțin de obstrucție nazală, celula cheie este mastocitul [38]. Mastocitele dețin un rol esențial în răspunsul alergic prin eliberarea mediatorilor preformați. În momentul interacțiunii se produce această reacție dintre alergen și Ig E alergen-specifică fixate pe suprafața mastocitelor. Se produce degranularea lor și eliberarea de histamine, leucotriene și prostaglandine.

Mediatorii menționați sunt responsabili de producerea răspunsului alergic precoce și tardiv.

Faza tardivă a răspunsului alergic apare la circa 4-6 ore de la provocarea cu alergen, fiind consecința unui răspuns inflamator. Tabloul clinic acestei faze poate fi indistinctibil față de cea din faza precoce, dar mult mai frecvent este dominată de obstrucția nazală.

Dezvoltarea rinitei alergice conduce la constituirea sinuzitei alergice. Ca rezultat a inflamației provocate de alergia nazală are loc un proces inflamator concomitent de afectare a

pituitarei rinosinuzale. Acest fapt n-e permite cu certitudine să vorbim nu numai de alergia nazală dar și de cea sinuzală. Este argumentat de a folosi termenul de rinosinuzită alergică înlocuind termenul de rinită alergică. Calea finală de dezvoltare a rinosinuzitei alergice o prezintă edemul mucoasei nazale, care provoacă obstrucția complexului ostiomeatal, inclusiv, staza retrogradă endosinuzală a mucusului, hipoxia tisulară locală, scăderea activității ciliare, vasodilatația și transudația plasmatică în spațiul extracelular. Se constituie un mediu ideal în care se intensifică proliferarea tulpinilor bacteriene sau virale. Edemul pituitarei nazale provoacă și reducerea fluxului aerian nazal, reducere, care produce importante perturbări în cadrul fiziologiei normale ale complexului ostiomeatal.

Clasificarea rinosinuzitelor alergice

Actualmente este recomandată clasificarea rinosinuzitelor alergice în forme intermitente și persistente. Fiecare dintre aceste forme poate evalua cu un tablou clinic ușor sau moderat/sever:

Intermitente, cu simptome prezente:

-mai puțin de 4 zile/săptămână

-mai puțin de 4 săptămâni

Persistente, cu simptome prezente:

-mai mult de 4 zile/săptămână

-mai mult de 4 săptămâni

Ușoare, dacă nu se asociază:

-tulburări ale somnului

-perturbarea activităților cotidiene; hobby-uri, sport

-perturbarea activităților școlare, a muncii

-simptome deranjante

Moderate/severe, dacă apar:

-tulburări ale somnului

-perturbarea activității cotidiene, hobby-uri, sport

-perturbarea activității școlare, a muncii

-simptome deranjante [38].

Simptomatologia

Rinoreea) provocată de alergii se prezintă de obicei sub forma unui lichid clar și filant, limpede și care nu e vâcos, dar poate deveni vâcos, închis la culoare sau galben, dacă se dezvoltă o infecție nazală sau a sinusurilor paranazale. Poate surveni la intervalul de 3 minute de la expunerea la alergen. Rinoreea poate fi sub formă de secreție abundentă, purulentă, galbenă sau verzuie. Secrețiile nazale care se preling pe pereții posteriori ai faringelui determină senzația de prurit. Poate declanșa o tuse cronică în timp ce pacientul, încearcă să-și elibereze faringele de secreții. Lacrimare abundentă și prurit ocular Algie sau senzație de presiune la nivelul sinusurilor, pe care el o acuză ca algia la nivelul obrazilor și a incisivilor este deseori cauzată de inflamația sinusului maxilar.

În cazul rinosinuzitei alergice intermitente (RSAI), pruritul, strănutul, rinoreea, lacrimarea și mâncărimea ochilor sunt obișnuite. De obicei, aceste simptome apar în anumite perioade ale anului.

În cazul rinosinuzitei alergice persistente (RSAP), congestiile nazale și picăturile postnazale sunt simptomele cel mai des întâlnite, chiar dacă mai apare strănutul și rinoreea. Aceste simptome apar în general pe durata întregului an. Se pot manifesta toate simptomele sau numai câteva din ele. Simptomele pot apărea în mai puțin de 5 minute de la expunerea la alergen, sau poate dura mai mult timp ca să se dezvolte (în mod tipic de la 3 la 6 ore).

Simptomele care se dezvoltă într-un interval mai mare de timp includ: un nas înfundat, posibil acompaniat de respirația nazală anevoioasă, provocate de inflamație și congestie a pituitarei nasului și a sinusurilor paranazale. Acesta, este simptomul cel mai des întâlnit la copii, posibil să fie, singura acuză.

Altele: cefalee, fotosensibilitate, iritabilitate, fatigabilitate (lipsa energiei), somn alterat, respirație pe gură din cauza nasului infundat, halenă, tuse cronică, afecțiuni ale sinusurilor paranazale și ale tubei lui Eustachio, senzație de presiune în ureche sau deficiente auditive (ale auzului), disconfort sau alergie facială, dureri dentare, cearcăne "ochi vânați" datorat alergiilor, acțiunea de frecare frecventă a nasului, care poate provoca escoriații (răni superficiale) pe suprafața nasului (escoriații alergice).

Simptomele RSA durează, de obicei, toată viața, chiar dacă unele simptome și gradele de gravitate pot varia. Simptomele pot deveni mai grave în anumite momente, dar sensibilitatea la alergen se poate pierde pe măsura ce se înaintează în vârstă.

După simptomatologia dominantă, pacienții cu RSA se clasifică în două categorii: una formată din cei cu expresie mai accentuată a rinoreei și a strănutului, iar cea de a doua, având obstrucția nazală drept simptom major.

Persistența simptomelor tot timpul anului sugerează etiologie nonalergică sau prezența unui alergen persistent (acarieni, gândaci de bucătărie, animale de companie).

Pentru a determina gradul severității RSA, este necesar de a concretiza frecvența, severitatea, durata, persistența sau intermitența simptomelor. Interferența cu activitățile cotidiene, tulburările de memorie sau de concentrare, alterarea performanței școlare la locul de muncă, afectarea somnului, indică boală severă cu impact asupra calității vieții.

Examenul fizic

Examinarea clinică a pacientului trebuie să includă nasul, urechile, cavitatea bucofaringiană, ochii, toracele și pielea. În plus, determinarea tensiunii arteriale trebuie să fie obligatorie, deoarece unele medicamente utilizate în tratamentul rinosinuzitelor pot produce o mărire a acesteia [17, 38].

Rinoscopia anterioară oferă informații numai în cazul în care căile aeriene sunt libere; dacă obstrucția nazală este accentuată, examinarea se face după aplicarea locală a unui decongestiv-fenilefrina 1%. Se urmăresc: colorația mucoasei, tipul secreției, anomaliile anatomice, gradul de răspuns al edemului la decongestiv.

Defectele structurale frecvent întâlnite (deviația de sept nazal, crestele septale, RSP și hipertrofia de cornete) pot întreține o rinosinuzită. Asocierea semnelor de conjunctivită (eritem, chemozis, prurit și lacrimare) pledează pentru RSA.

Teste alergologice

Testele alergologice au ca scop depistarea alergenului implicat în declanșarea unei reacții alergice. Se folosesc în mod uzual două tipuri de teste: teste cutanate și teste serologice.

Teste imagistice

Testele imagistice ale sinusurilor paranazale, precum radiografiile standart, scanările CT și RMN nu pot depista RSA în mod direct, dar pot evalua prezența unor afecțiuni coexistente. O puncție de aspirație a conținutului sinusurilor maxilare, care va fi urmată de o cultură obținută din secrețiile intrasinuzale pentru a depista bacterii sau fungii care cauzează afecțiunea.

Testul de clearance muco-ciliar:

Se folosește, în cazul pacienților cu secreții abundente a infecțiilor frecvente de tract superior, rinoree cronică la copil [13]. Biopsia și examinarea microscopică electronică pot fi utile în cazuri selecționate.

Rinomanometria

Rinomanometria este o tehnică care măsoară fluxul de aer intranasal. Testul furnizează o estimare a congestiei nazale sau obstrucționare datorită polipilor nazali și altor cauze. În dezvoltarea rinosinuzitelor există o interacțiune stringentă cu anatomia locală, cu funcția muco-ciliară și reactivitatea mucoasei respiratorii prin răspunsul imun al gazdei. Complexul ostiomeatal este primul afectat și neapărat contribuie la dezvoltarea rinosinuzitei. Factori locali și sistemici determină edemul și inflamația mucoasei urmate de hipertrofia acestei arii.

Tratamentul rinosinuzitelor alergice cuprinde: măsuri de control al mediului, tratament medicamentos, imunoterapie specifică cu alergeni și chirurgia ORL, care trebuie folosită ca măsură adjuvantă în cazuri selectate.

Tratamentul medicamentos cuprinde: antihistaminice antireceptor HI, decongestive nazale, glucocorticosteroizi, cromone; anticolinergice și antileucotriene [33].

Tabel 4 Efectele tratamentului medicamentos asupra simptomelor rinosinuzitelor alergice

	Strănut Prurit	Rinoree	Obstrucție nazală	Hiposmie
Cromone	+	+	+ / -	-
Antihistaminice	+++	++	+ / -	-
Ipratropium bromid	-	+++	-	-
Decongestive topice	-	-	+++	-
GCS topici	+++	+++	++	+
GCS sistemici	+++	+++	+++	++

GCS= glucocorticosteroizi [38].

Primele trei grupe medicamentoase se pot administra sub formă orală sau topică, iar cromonele și anticolinergicele numai sub formă topică. Administrarea intranasală are certe beneficii: debut rapid de acțiune, concentrație înaltă realizată direct la nivelul organului țintă, efecte adverse minime.

Antihistaminice

Antihistaminicele orale de generația a II-a sunt considerate prima linie de tratament (atunci când sunt disponibile) în RSA, [10] însoțind sau nu glucocorticoterapia intranasală în formele dominate de obstrucție. Datorită efectelor lor sistemice, sunt preferate în cazul asocierii altor boli alergice: astm bronșic, conjunctivita alergică, dermatita atopică.

Antihistaminicele topice sunt indicate în formele ușoare/moderate de RSA, neînsoțite de altă patologie alergică. Sunt reprezentate de azelastina și levocabastina.

- Decongestive produc vasoconstricție cu diminuarea edemului pitiutarei nazale și ameliorarea obstrucției nazale [21]. Decongestivele topice (oximetazolina, xilometazolina) sunt eficiente în tratamentul obstrucției nazale din RSA și nonalergice; însă nu acționează asupra celorlalte simptome. Datorită riscului dezvoltării rinitis medicamentosa, uzul lor trebuie strict limitat la un interval mai mic de 10 zile. Se utilizează cu prudență la copii (datorită indexului terapeutic îngust), la femeile gravide (traversează placentă).

Preparatele medicamentoase orale, care conțin o combinație de decongestiv (frecvent pseudoefedrina) și un antihistaminic de generația II (acrivastina, cetirizina, loratadina, fexofenadine) produc o ameliorare rapidă a simptomatologiei, dar nu acționează semnificativ asupra procesului inflamator subiacent.

Glucocorticosteroizi

Introducerea modalității de administrare intranasală a glucocorticosteroizilor a contribuit spectaculos la indexul terapeutic al acestora. Rezervat inițial celei de a doua linii de tratament, poziția lor a fost reevaluată, la momentul actual este considerată medicație de prima intenție în formele moderat/severe ale RSAI și RSAP [10,17].

Din punct de vedere clinic, glucocorticosteroizii acționează asupra tuturor simptomelor din rinită, inclusiv a obstrucției nazale; acest fapt îi face deosebit de utili în RSAP dominate de obstrucție nazală. În numeroase metaanalize efectuate, eficacitatea lor s-a dovedit egală sau superioară antihistaminicelor în tratamentul RSAI și RSAP [10]. Datorită debutului lent al acțiunii și efectul maxim este evident după câteva zile/săptămâni de administrare [17]. Când pitiutara nazală este foarte congestionată și glucocorticosteroidul nu ajunge ușor la nivelul acesteia, este indicată administrarea unui decongestiv topic sau utilizarea orală a unui glucocorticosteroid, nu mai mult de o săptămână, urmate de glucocorticoterapie inhalatorie.

Pentru a obține rezultate optime, glucocorticosteroidii trebuie folosiți în mod regulat, iar în caz de RSAI, tratamentul trebuie început cu 3-4 săptămâni anterior debutului sezonului de polen [10].

Eficacitate: budesonid = mometazona = fluticazona > beclometazona.

Corticoterapia sistemică nu va fi folosită niciodată ca prima linie de tratament în abordarea terapeutică a rinosinuzitelor alergice/nonalergice [10]; ea rămâne rezervată cazurilor nerespensive în tratamentul efectuat; este utilă în sevrajul pacienților dependenți de decongestive topice, în rinitele severe cu obstrucție nazală completă și în cazul asocierii RSP.

Cromone

Cromoglicatul disodic și nedocromilul sodic acționează ca stabilizatoare mastocitare prin mecanisme incomplet stabilite (blocarea canalelor de calciu de la nivelul membranei mastocitare, inhibiția fosfodiesterazei, blocarea fosforilării oxidative; în plus, nedocromilul inhibă activarea eozinofilelor, neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor, mastocitelor) [17, 1].

Anticolinergice

Cu debut rapid de acțiune (15-30 minute), iar pacientul nu dezvoltă tahifilaxie [50]. Este utilizată în rinosinuzitele alergice și nonalergice, rinita idiopatică a vârstnicului, infecțiile tractului respirator superior, la doze de 120-320 micrograme pe zi, în 3-6 administrări cotidiene.

Antileucotriene

Rolul jucat de leucotriene în patogenia RSA este insuficient conturat. În prezent există doar câteva studii despre efectele antileucotrienelor în RSA/RSP, permițând concluzii preliminare mai degrabă speculative despre modalitatea concretă în care aceste medicamente vor influența tratamentul bolilor menționate [32]. Este improbabil ca ele să devină competitori ai antihistaminicelor, însă combinația celor două grupe medicamentoase pare mai eficace decât monoterapia cu oricare dintre produși.

Utilizarea combinației antihistaminic/antileucotrienă la pacienții cu RSA și astm bronșic poate aduce beneficii ambelor boli, antihistaminicul predominant rinosinuzitei, iar antileucotriena astmului [32].

Imunoterapie specifică cu alergene

Imunoterapia specifică cu alergene, folosită ca metodă standard de tratament, a împlinit 90 de ani de existență [24]; deși practică, în tot acest interval, extensiv și cu rezultate satisfăcătoare atât pentru pacient, cât și pentru medic, dovezile științifice ale eficienței sale, susținute de metode de laborator și de studii dublu-orb placebo controlate, au fost ferm conturate abia în ultimele 1-2 decenii.

Indicațiile imunoterapiei specifice cu alergene sunt [10,17]:

- pacienți cu rinosinuzită/conjunctivită/astm bronșic determinate de polenuri, acarienii din praful de casă, părul de pisică;
- pacienți insuficient controlați de terapia farmacologică convențională;
- pacienți la care farmacoterapia produce efecte adverse greu de tolerat ;
- pacienți care nu doresc farmacoterapie.

Tratament chirurgical

Nu aduce beneficii în formele lipsite de complicații ale rinosinuzitelor alergice și nonalergice, dar este util în câteva condiții. Indicațiile pentru chirurgia rino-sinuzală se vor baza întotdeauna pe insuficiența tratamentului medicamentos adecvat și pe relevanța clinică sau funcțională a variantelor anatomice sau a bolilor [10].

a) rinosinuzita alergică intermitentă

Poate fi utilizată oricare dintre opțiunile terapeutice: Forma ușoară:-antihistaminic oral sau intranasal, decongestiv intranasal (nu mai mult de 10 zile, decongestiv oral (nu se recomandă la copii).

Nu este necesară glucocorticoterapia sistemică; nu se recomandă injectarea intranasală de GCS (efecte adverse severe).

Forma moderată/severă: antihistaminic oral sau intranasal, antihistaminic oral plus decongestiv, glucocorticosteroid și cromonă.

b) rinosinuzita alergică persistentă

Poate fi utilizată oricare dintre opțiunile terapeutice. În forma ușoară de boală nu este necesară glucocorticoterapia sistemică; nu se recomandă injectarea intranasală de GCS (efecte adverse severe).

Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni. Dacă după acest interval pacientul nu mai are simptome, continuă tratamentul pe termen lung (cu scăderea dozei de glucocorticosteroid, dacă s-a ales această variantă terapeutică) în cazul rinosinuzitei alergice persistente, iar în cazul RSAI pe durata sezonului de polen.

În cazul formei moderate/severe de boală pe prima linie de tratament este întotdeauna GCS topic.

Vaccinul acționează la nivelul sistemului imunitar, dând naștere unor răspunsuri pozitive și rapide împotriva RSA. Keith Carter, cel care a creat vaccinul, susține că acesta acționează rapid și este mai ușor de administrat în comparație cu tratamentele recomandate momentan – preparate injectabile, tablete și spray-uri. "Rinosinuzita alergică are un impact profund negativ asupra oamenilor, iar vaccinul este o armă care conduce sigur la o stare de bine".

Prevenire

Singura măsură preventivă cunoscută în prezent este evitarea tabagismului (activ sau pasiv). Fumul de tutun irită căile respiratorii, creînd un teren propice apariției bolilor respiratorii.

Măsuri pentru reducerea frecvenței și intensității simptomelor

Reducerea expunerii la alergeni, polen și mucegaiuri.

Factorii ce pot agrava simptomele: fumul de țigară, parfumurile, poluarea industrială, curenții de aer și variațiile mari de temperatură.

Concluzii

1. Etiopatogeneza rinosinuzitei alergice este multifactorială, iar prezența simptomatologiei se datorește inflamației locale rinosinuzale.
2. Tratamentul rinosinuzitei alergice este anevoios, care impune o strategie complexă de abordare de la caz la caz, prin măsuri de control al mediului ambiant, tratament medicamentos topico-sistemic, deseori necesită imunoterapie specifică cu alergeni și ca măsură adjuvantă de tratament în cazuri selectate, trebuie folosită intervenția chirurgicală.
3. Pentru un tratament mai efektiv sunt necesare în continuare studii fundamentale și epimidiologice mai aprofundate, inclusiv, și studierea corelațiilor dintre rinosinuzita alergică și alte boli alergice.

Bibliografie

1. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Wollmer P, Persson CGA. Allergic and nonallergic rhinitis. In Busse WW, Holgate ST. Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, 1995. p 145-155
2. Ayars G. Nonallergic rhinitis. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2000;20
3. Baldwin R. Rhinitis medicamentosa (An approach to treatment). J Med Assoc State Ala 1977;47:33-35
4. Baroody FM, Nacelero RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. Allergy 2000;55:17-27
5. Bartlez J, Fergusson W, Moodz A, Wells AU, Kolbe J. Normal adult values, diurnal variation, and repeatability of nasal nitric oxide measurement. Am J Rhinol 1999;13:401-405
8. Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S32-39
7. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. Drug Saf 1994;10:5-17
8. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:147-336

9. Bush RK, Wood RA, Eggleston PA. Laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;54:1130-1141
10. Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55:116-134
11. Caversaccio M., Hartnell A., Colnan d., Jose P., Maskay I., et al. The role of ch mokines in nasal polyps. //Schweiz Med. Wochenssch., 2000,125 (Suppl.5): 92-5.
12. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmini S, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-979
13. Corren J. Allergic rhinitis: Treting the adult. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S610-615
14. Custovic A, Green R, Taggard SC, Pickering CA, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places II: dog and cockroach allergens in dust and mine, cat, dog and cockroach in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1246-1252
15. Druce HM. Allergic and nonallergic rhinitis. In Middleton E, Reed CE, Ellis FE. *Allergy: Principles and Practice*, 5th ed. Mosbz, 1998. p 1005-1016
16. Fokkens WJ. Antigen-presenting cells in nasal allergy. *Allergy* 1999;54:1130-1141
17. Gillam SJ, Jarman B, White P, et al. Ethnic differences in consultation rates in urban general practice. *Br Med J* 1989;299:953-957
18. Jarvis D; Lucznaska C, Chinn S, Burnez P. The association of smoking with sensitization to common enviromental allergens: resulrs from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1998;104:934-940
19. Li J. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2000;20
20. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;59:461-472
21. Marshall GD. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J Allergz Clin Immunol* 2000;106:303-309
22. Mygind H. Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis-acta *Otolaryngol* 1996: 116, 164-166.
23. Myging N et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S16-25
24. Mygind N, Dahl R, Bisgard H. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 2000;20
25. Nacleiro R. Clinical manifestations of the release of histamines and other inflamatorz mediators. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S382-385
26. Perlea S, Perlea V. Alergia la animalele de companie. *Infomedica* 2001;4(86):17-19
27. Platts-Mills T. Hypersensitivity-Tzpe I. În Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology* 6th ed. Mosby, 2001. p 324-344
28. Radu JR. Alergenii. În Radu JR. *Alergii reaginice*, ed. Amaltea, 1998. p 7-37
29. Ricketti AJ. Allergic rhinitis. In Grammer LC, Greenberger PA. *Patterson's Allergic Diseases*, 6th ed. Lippincott, Williams, & Willkins, 2002
30. Sarafoleanu C. *Rinologie*, Editura medicală, 2003, p 284-355
31. Settipane R, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 2001;86:494-504
32. Silviu Albu “Rinosinuzitele”, Editura Medicală Națională, 2001, p. 75
33. Skoner D. Allergic rhinitis: Definitions, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S2-8
34. Solomon W, Platts-Mills T. Aerobiology and Inhalant Allergens. In Middleton E, Reed C, Ellis E. *Allergy: Priciples and Practice*, 5th ed. Mosby, 1998. p 367-403