

Clinical Practice Guideline 2558

แนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ (Urticaria/Angioedema)

จัดทำโดย

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย

ชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย

คณะผู้จัดทำขอสงวนสิทธิ์ในการนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมายโดยไม่ผ่านการพิจารณา

จากผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญในแต่ละกรณี

คณะกรรมการจัดทำ Clinical Practice Guideline โรคลมพิษแห่งประเทศไทย

ที่ปรึกษา:

ศาสตราจารย์นายแพทย์นภดล นพคุณ
ศาสตราจารย์นายแพทย์ปกิต วิชยานนท์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม
ศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รัชชรุ่งธรรม
ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจุงจิตร งามไพบูลย์

ประธาน:

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทันทน์

กรรมการ:

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ ก่อกิจ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอมรศรี ชุณหรัศมิ์
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ วนานุกูล
แพทย์หญิงวนิดา ลิ้มพวงานุรักษ์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุวัฒน์ เบญจพลพิทักษ์
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวาณี วิสุทธิเสวีวงศ์
พันเอกหญิงรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกอบกุล อุณหโชค
ดอกเตอร์นายแพทย์เวสรัช เวสสโกวิท
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรรณทิพา ฉัตรชาติ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเพ็ญพรรณ วัฒนไกร
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอรทัย พิบูลโกคานันท์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม

กรรมการและเลขานุการ:

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงปภาพิต ตูจันดา

ความนำ

แนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ/แองจิโออีดีมา เป็นความเห็นร่วมกันของกลุ่มแพทย์ที่ปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมพิษ/แองจิโออีดีมา เนื่องจากโรคลมพิษ/แองจิโออีดีมา อาจเกิดขึ้นได้เองหรือมีโรคอื่นอันเป็นสาเหตุร่วมด้วย ดังนั้น แนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ/แองจิโออีดีมาฉบับนี้ เป็นแนวทางสำหรับโรคลมพิษ/แองจิโออีดีมา ที่เกิดขึ้นได้เอง(spontaneous urticaria) เท่านั้น แนวทางที่วางไว้นี้เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับแพทย์ทั่วไปและแพทย์เฉพาะทางที่ดูแลผู้ป่วยโรคลมพิษในการดูแลรักษาผู้ป่วย มิใช่กฎหมายที่ต้องปฏิบัติตามที่เขียนไว้ทุกประการ ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยแต่ละรายมีปัญหาที่แตกต่างกัน การวางแนวทางการรักษานี้เป็นการสร้างมาตรฐานและพัฒนาการดูแลรักษาโรคลมพิษ/แองจิโออีดีมา เพื่อให้ประชาชนที่มาพบแพทย์ได้รับความมั่นใจว่าจะได้รับการดูแลรักษาที่ดี แนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษฉบับนี้ เป็นการปรับปรุงแนวทางการรักษาที่ได้จัดทำขึ้นฉบับแรก เมื่อปี พุทธศักราช 2552 เพื่อให้เนื้อหามีความทันสมัย

นิยาม

โรคลมพิษ คือ โรคหรือกลุ่มของโรคที่มีอาการทางผิวหนังที่มีลักษณะเป็นผื่นนูนและแดง (wheal and flare) และ/หรือมีการบวมใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) ซึ่งเกิดได้จากหลายปัจจัย อาจเกิดจากสาเหตุที่ร่างกายมีปฏิกิริยาต่อยา อาหาร การติดเชื้อ สิ่งกระตุ้นทางกายภาพ (physical) หรือโรคในระบบอื่นๆ ของร่างกาย แต่โดยส่วนใหญ่ยังไม่พบสาเหตุ

อาการและอาการแสดง

ผื่นลมพิษ (urticaria) มีลักษณะจำเพาะ คือ ผื่นบวมนูน แดง (wheal and flare) มีขนาดไม่แน่นอน อาจคล้ายตุ่มยุ้งหรือมดกัด หรืออาจมีลักษณะคล้ายแผนที่ เกิดขึ้นที่บริเวณใดของร่างกายก็ได้ บางรายอาจมีอาการบวมใต้ชั้นผิวหนังที่เรียกว่า แองจิโออีดีมา (angioedema) ร่วมด้วย ซึ่งชอบเกิดบริเวณเนื้ออ่อน เช่น หนังตา ริมฝีปาก เป็นต้น อาการมักเกิดขึ้นทันทีทันใด มีอาการคันเด่น แต่ละผื่นมักจะจางหายไปภายใน 24 ชั่วโมงโดยไม่เหลือร่องรอยภายหลังผื่นยุบ และผื่นมักจะเป็นๆ หายๆ และย้ายตำแหน่งไปเรื่อยๆ กรณีหากมีภาวะแองจิโออีดีมาาร่วมด้วย รอยโรคมักบวมอยู่นานเกินกว่า 24 ชั่วโมง และมีอาการเจ็บร่วมด้วย

อย่างไรก็ตามผื่นลมพิษในผู้ป่วยบางราย อาจเป็นอาการแสดงหนึ่งของภาวะ anaphylaxis ซึ่งอาจมีอาการแสดงที่อวัยวะอื่นได้ เช่น อาการแน่นหน้าอก หายใจไม่สะดวก เสียงแหบ หอบหืด ปวดท้องหรือท้องเดิน แน่นจมูก คอ บางรายอาจเกิดอาการเป็นลมหรือหมดสติจากความดันโลหิตต่ำหรือมีภาวะช็อคชัตเจน (anaphylactic shock)

โรคลมพิษแบ่งตามระยะเวลาที่เกิดขึ้นได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. **ลมพิษเฉียบพลัน (acute urticaria)** คือ มีอาการผื่นลมพิษ ต่อเนื่องกันไม่เกิน 6 สัปดาห์
2. **ลมพิษเรื้อรัง (chronic urticaria)** คือ มีอาการผื่นลมพิษอย่างน้อย 2 วันต่อสัปดาห์ ต่อเนื่องกันมากกว่า 6 สัปดาห์

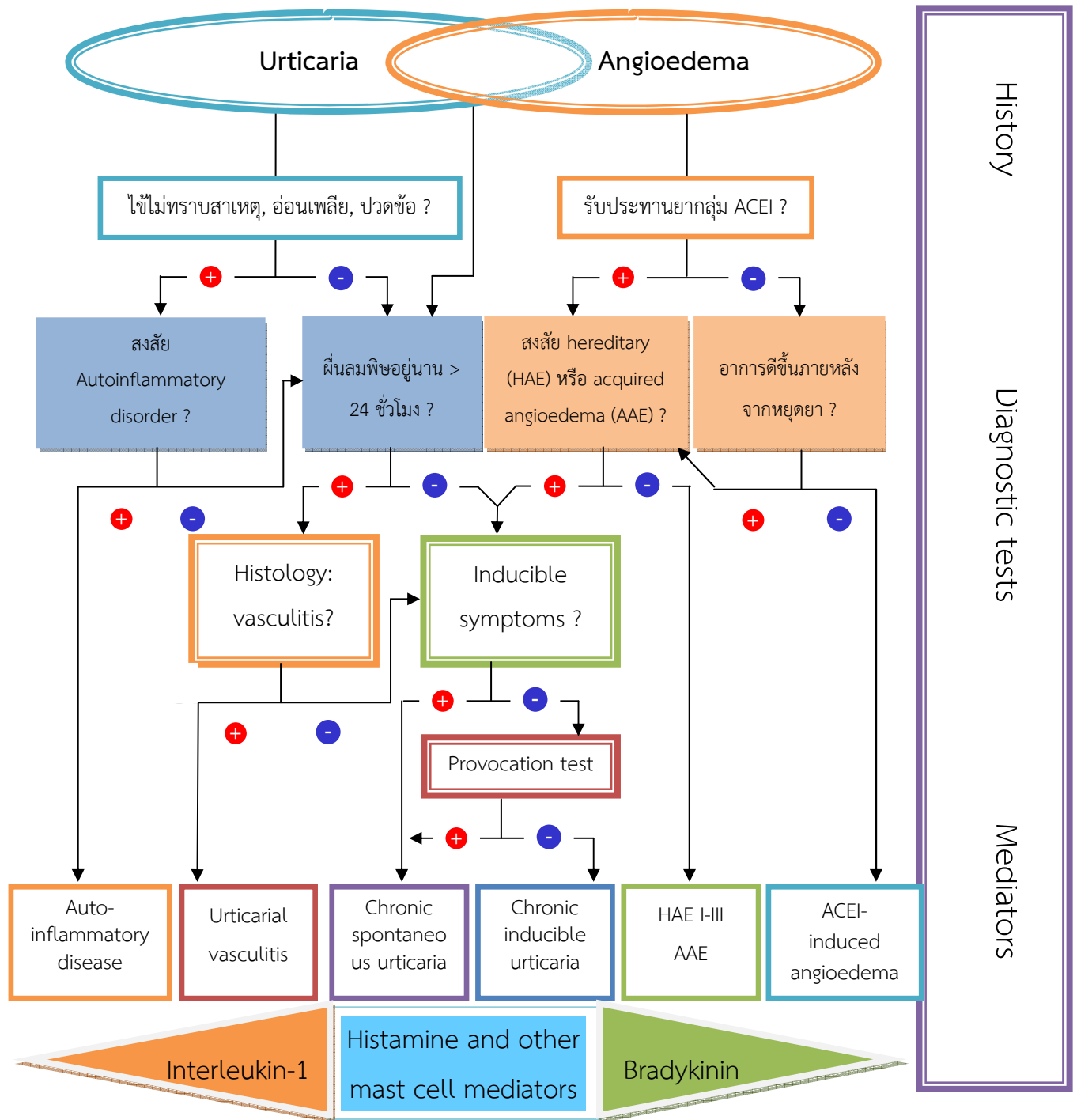
ตารางที่ 1 การจำแนกชนิดของโรคลมพิษ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (1) และ (2))

กลุ่ม	กลุ่มย่อย	ความหมาย
ผื่นลมพิษที่เกิดขึ้นเอง (Spontaneous urticaria)	• ผื่นลมพิษเฉียบพลัน (Acute spontaneous urticaria)	ผื่นลมพิษ และ/หรือ แองจิโออีดีมา เกิดต่อเนื่องกัน ไม่เกิน 6 สัปดาห์
	• ผื่นลมพิษเรื้อรัง (Chronic spontaneous urticaria)	ผื่นลมพิษ และ/หรือ แองจิโออีดีมา เกิดต่อเนื่องกัน มากกว่า 6 สัปดาห์
ผื่นลมพิษที่เกิดจากการกระตุ้นโดยปัจจัยทางด้านกายภาพ (Inducible urticaria or physical urticaria)	• Cold urticaria • Delayed pressure urticaria • Heat urticaria • Solar urticaria • Symptomatic dermographism • Vibratory angioedema • Aquagenic urticaria • Cholinergic urticaria • Contact urticaria	ปัจจัยกระตุ้น
		วัตถุเย็น อากาศเย็น น้ำเย็น ลมเย็น แรงกดในแนวดิ่ง จะทำให้เกิดผื่นบวมขึ้นภายในเวลาประมาณ 3-12 ชั่วโมง หลังถูกกระตุ้น ความร้อน แสงอัลตราไวโอเลต และ/หรือ แสงที่มองเห็นได้ แรงขีดข่วน (mechanical shearing forces) จะทำให้เกิดลมพิษภายใน 1-5 นาทีหลังถูกกระตุ้น แรงสั่นสะเทือน เช่น เครื่องชุดเจาะถนน (pneumatic hammer) จะทำให้เกิดรอยโรคภายใน 1-2 ชั่วโมง น้ำ อุณหภูมิในร่างกายที่เพิ่มสูงขึ้น สัมผัสกับสารที่ก่อให้เกิดลมพิษ

การวินิจฉัยโรค

อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อการวินิจฉัยโรค หาสาเหตุ ปัจจัยกระตุ้น ดังแสดงในแผนภูมิ 1 นอกจากนี้ บางรายอาจต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคที่สัมพันธ์กับโรคภูมิแพ้หรือ syndromes ที่มีอาการหรืออาการแสดงของผื่นลมพิษ และ/หรือแองจิโออีดีมา ดังตารางที่ 2

แผนภูมิ 1 การวินิจฉัยแยกโรค (เอกสารอ้างอิงหมายเลข (2) และ (3))



หมายเหตุ ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; HAE, hereditary angioedema; AAE, acquired angioedema

ตารางที่ 2 โรคที่มีความสัมพันธ์กับโรคลมพิษหรือ syndromes ที่มีอาการหรืออาการแสดงของผื่นลมพิษ และ/หรือแองจิโออีดีมา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (2))

โรคที่มีความสัมพันธ์กับโรคลมพิษ	
Maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa)	
Urticarial vasculitis	
Bradykinin-mediated angioedema (เช่น hereditary angioedema)	
Exercise-induced anaphylaxis	
Cryopyrin-associated periodic syndromes:	recurrent fever attacks, arthralgia or arthritis, eye inflammation, fatigue and headaches
-Muckle-Wells syndrome	
-Neonatal onset multisystem inflammatory disease	
-Familial cold autoinflammatory syndrome	
Schnitzler's syndrome:	monoclonal gammopathy, recurrent fever attacks, bone and muscle pain, arthralgia or arthritis, lymphadenopathy
Gleich's syndrome (episodic angioedema with eosinophilia):	IgM gammopathy, eosinophilia
Well's syndrome (eosinophilic cellulitis):	granulomatous dermatitis with eosinophilia

นอกจากการวินิจฉัยโรค และประเมินความรุนแรง บางรายอาจส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตามข้อบ่งชี้จากประวัติและการตรวจร่างกาย เพื่อหาสาเหตุผื่นลมพิษ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การสืบค้นและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรคลมพิษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีมีข้อบ่งชี้ หรือไม่
ตอบสนองต่อการรักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (2) และ (4))

การสืบค้น

ฝนลมพิษที่เกิดขึ้นเอง

(Spontaneous urticaria)

โรคลมพิษเฉียบพลัน

ไม่มี routine diagnostic tests (ยกเว้น ถ้าประวัติสงสัยอย่างมาก)

โรคลมพิษเรื้อรัง (CSU)

Differential blood count**, ESR**

หยุดยาที่สงสัย เช่น NSAID

อาจทำการตรวจเพิ่มเติม เช่น autologous serum skin test*, test สำหรับ

Helicobacter**, gastroscopy**, ANA**, D-Dimer*[†], ตรวจอุจจาระหา

พยาธิ**, การทดสอบผิวหนัง**, specific IgE**, ไทรอยด์ฮอร์โมน และ

autoantibodies** (ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี การตรวจ antibodies

ของไทรอยด์ ไม่จำเป็นต้องทำทกราย)

◆ ฝนลมพิษจากปัจจัยทางด้านกายภาพ

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Cold urticaria | Cold provocation test (ice cube, cold water) *, differential blood count**, ESR**, cryoglobulins** |
| 2. Delayed pressure urticaria | Pressure test* โดยใช้แท่งน้ำหนัวางบนต้นขาหรือหลัง ใช้น้ำหนัก 0.2- 1.5 กก./ตร.ซม. เป็นเวลา 10 และ 20 นาที หรือใช้ถุงทรายหนักข้างละ 6.8 กิโลกรัม (15 ปอนด์) เชื่อมต่อกันโดยใช้เชือกหรือวัสดุแถบกว้าง แล้ววางพาดบนไหล่ของผู้ป่วยในท่านั่งเป็นเวลา 15 นาที |
| 3. Heat urticaria | Warm arm bath* |
| 4. Solar urticaria | แสงอัลตราไวโอเลต และ visible light ในช่วงคลื่นต่าง ๆ* |
| 5. Symptomatic dermographism | ตรวจหา dermographism*, differential blood count** และ ESR** |
| 6. Vibratory angioedema | ใช้เครื่อง vortex วางบนท้องแขนหรือนิ้วมือเป็นเวลา 1-5 นาที* |
| 7. Aquagenic urticaria | ใช้ผ้าชุบน้ำที่อุณหภูมิห้อง วางบนท้องแขนนาน 20 นาที |
| 8. Cholinergic urticaria | Exercise จนเหงื่อออกหรือเริ่มเหนื่อย หรือ hot bath เป็นเวลา 15-20 นาที* |
| 9. Contact urticaria | มีสาเหตุได้ทั้งจาก immunologic และ nonimmunologic การวินิจฉัยหาสาเหตุ อาจต้องทำการทดสอบเช่น patch test, skin prick testing แนะนำให้ส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ |

หมายเหตุ * การสืบค้นเพื่อการวินิจฉัย

**** การสืบค้นเพื่อการหาสาเหตุ**

† ผู้ป่วย CSU บางราย อาจมีการกระตุ้น coagulation pathway ทำให้มีระดับ plasma D-Dimer สูงขึ้นได้

CSU, chronic spontaneous urticaria; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug;

ANA, antinuclear antibodies; ESR, erythrocyte sedimentation rate

อย่างไรก็ตาม ผื่นลมพิษทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรังส่วนใหญ่ ถึงแม้จะซ้กประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวแล้ว ก็มักตรวจไม่พบสาเหตุ

สำหรับ chronic spontaneous urticaria (CSU) ซึ่งไม่มีสาเหตุจากภายนอกนั้น spontaneous wheals อาจเกิดจากกลไกต่างๆ ภายในร่างกายเช่น

- ผู้ป่วยมี autoantibodies (IgG) ต่อ high-affinity IgE receptor (FcεRI) หรือ ต่อ IgE ซึ่งพบประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยในกลุ่ม CSU เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า autoimmune urticaria
- ผู้ป่วย CSU บางราย อาจมีการกระตุ้น coagulation pathway ทำให้มีระดับ plasma D-Dimer สูงขึ้นได้

แนวทางขั้นตอนในการสืบค้นผู้ป่วยโรคลมพิษ

แผนภูมิ 2 ขั้นตอนในการดูแลผู้ป่วยโรคลมพิษเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่



หมายเหตุ

- ในกรณีที่ผื่นเป็นมาก อาจพิจารณาให้ ยารับประทานสเตียรอยด์ เช่น prednisolone 20-30 มก. ต่อวัน โดยทั่วไปมักไม่เกิน 10 วัน
- ควรหลีกเลี่ยงยา หรือสารที่อาจกระตุ้นให้เกิดลมพิษ หรือทำให้ผื่นลมพิษกำเริบ เช่น aspirin, NSAIDs, codeine, morphine, ACEI เป็นต้น

หมายเหตุ NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ anaphylaxis*

ภาวะ anaphylaxis จะถูกวินิจฉัยเมื่อมีอาการ 1 ใน 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. อาการที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน (ภายในเวลาเป็นนาที หรือหลายชั่วโมง) อาการอาจเกิดขึ้นทางระบบผิวหนังหรือเยื่อหรือทั้งสองอย่าง เช่นมีลมพิษขึ้นทั่วตัว คัน ผื่นแดง หรือมีริมฝีปาก ลิ้น เพดานอ่อน หรือหนังตาบวม เป็นต้น
ร่วมกับ อาการอย่างน้อยหนึ่งอย่างดังต่อไปนี้
 - 1.1. อาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น หอบเหนื่อย หายใจมีเสียงหวีดจากหลอดลมที่ตีบตัน เสียงฮืดตอนหายใจเข้า (stridor) เสียงแหบ คัดจมูก น้ำมูกไหล มีการลดลงของการทำงานของปอด เช่น มีค่า peak expiratory flow (PEF) ลดลง ระดับออกซิเจนในเส้นเลือดลดลง เป็นต้น
 - 1.2. ความดันโลหิตลดลงหรือมีการล้มเหลวของระบบต่างๆ เช่น hypotonia (collapse) เป็นลม อุดจากระปัสสาวะรด เป็นต้น
2. มีอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ ดังต่อไปนี้ ในผู้ป่วยที่สัมผัสกับสารที่น่าจะเป็นสารก่อภูมิแพ้ (ภายในเวลาเป็นนาที หรือหลายชั่วโมง)
 - 2.1. มีอาการทางระบบผิวหนังหรือเยื่อ เช่น ผื่นลมพิษทั่วตัว คัน ผื่นแดง ปากลิ้นและเพดานอ่อนบวม เป็นต้น
 - 2.2. มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น หอบเหนื่อย หายใจมีเสียงหวีดจากหลอดลมที่ตีบตัน เสียงฮืดตอนหายใจเข้า (stridor) เสียงแหบ คัดจมูก น้ำมูกไหล มีการลดลงของ PEF ระดับออกซิเจนในเลือดลดลง เป็นต้น
 - 2.3. ความดันโลหิตลดลงหรือมีการล้มเหลวของระบบต่างๆ เช่น เป็นลม อุดจากระปัสสาวะรด เป็นต้น
 - 2.4. มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น
3. ความดันโลหิตลดลงหลังจากสัมผัสกับสารที่ผู้ป่วยทราบว่าแพ้มาก่อน (ภายในเวลาเป็นนาที หรือหลายชั่วโมง)
 - 3.1. ในเด็กให้ถือเอาความดัน systolic ที่ต่ำกว่าความดันปกติตามอายุ หรือความดัน systolic ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ของความดัน systolic เดิม*
 - 3.2. ในผู้ใหญ่ให้ถือเอาความดัน systolic ที่น้อยกว่า 90 mmHg หรือความดัน systolic ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ของความดัน systolic เดิม

* เกณฑ์กำหนดค่าความดัน systolic ที่ต่ำในเด็ก คือ

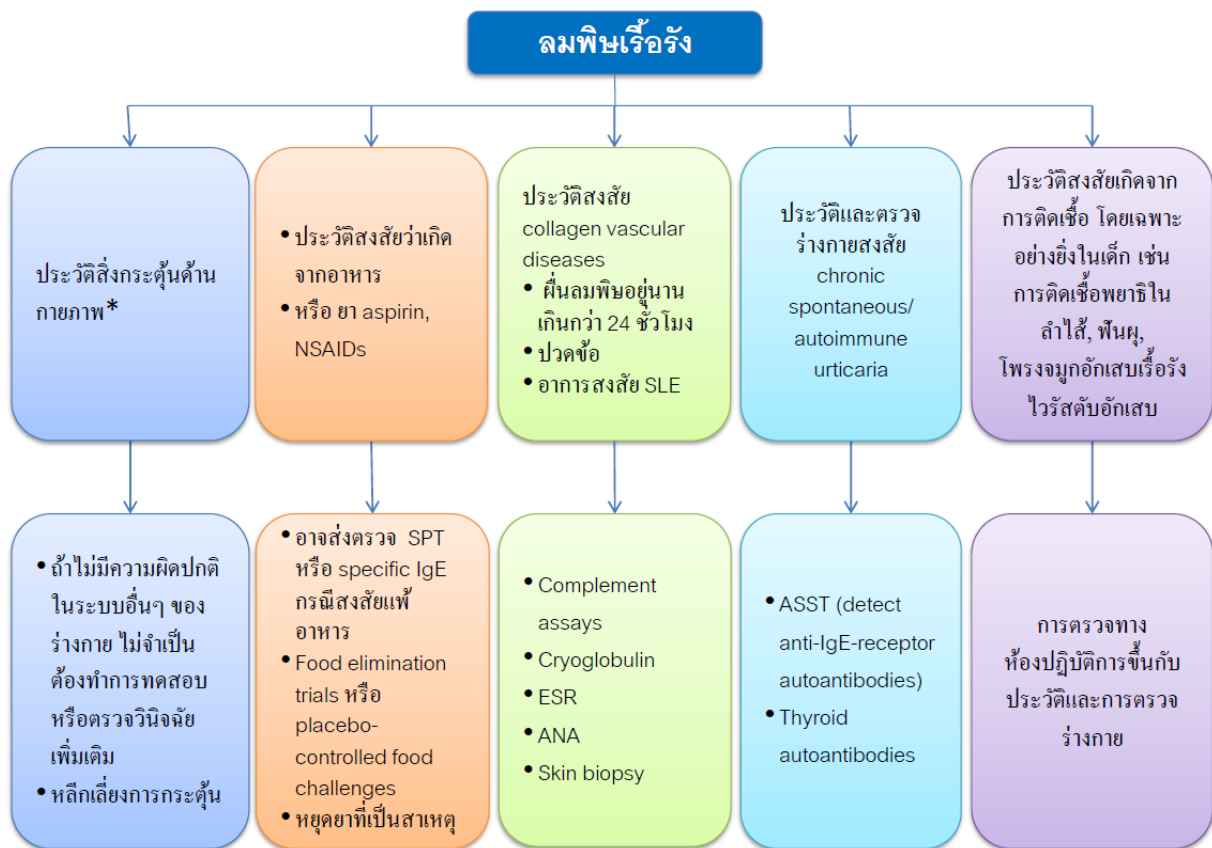
< 70 mmHg ในเด็กอายุ 1 เดือน-1 ปี

< 70 mmHg + (2 x อายุ) ในเด็กอายุ 1 – 10 ปี

< 90 mmHg ในเด็กอายุ 11-17 ปี

*แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดรุนแรง (Clinical Practice Guidelines for Management Anaphylaxis) ฉบับปี พ.ศ.2551 จัดทำโดย สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย ร่วมกับ สมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมเวชศาสตร์ฉุกเฉินแห่งประเทศไทย และสมาคมเวชศาสตร์ครอบครัวแห่งประเทศไทย

แผนภูมิ 3 ขั้นตอนในการสืบค้นผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (5) และ (6))



หมายเหตุ NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SLE, systemic lupus erythematosus;

SPT, skin prick testing; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibodies;

ASST, autologous serum skin testing

* ควรซักประวัติสิ่งกระตุ้นทางกายภาพ เช่น การขีดข่วนตัว อบอุ่น และไอร้อน

แนวทางในการดูแลผู้ป่วย

1. รักษาตามสาเหตุ

กำจัดสาเหตุ ถ้าหาสาเหตุพบและสามารถกำจัดได้ เช่น ผื่นลมพิษที่เกิดจากยา การหยุดยาลดเหตุจะทำให้ผื่นยุบลง ให้หลีกเลี่ยงหรือลดการสัมผัสปัจจัยต้นเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคลมพิษ เช่น เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

แผนภูมิ 4 แนวทางการรักษาลมพิษเรื้อรัง



หมายเหตุ Response rate ของยา H1-antihistamines = 45-50%, low-dose corticosteroids = 70-80%, ciclosporin = 70-80%, และ omalizumab = 70-80%

* NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

¹ ยาที่มีการศึกษาว่าเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาที่รับประทาน (ได้ถึง 4 เท่า) จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแต่ไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ ยา fexofenadine, desloratadine, levocetirizine, rupatadine และ bilastine ยาต้านฮิสตามีนบางชนิด การเพิ่มขนาดที่รับประทานอาจไม่ได้ผล (2, 7)

² หลักฐานด้านประสิทธิผลอยู่ในเกณฑ์ต่ำ แต่ในบางรายอาจได้ผล หากไม่ได้ผลหลังให้ยาไปแล้ว 2-4 สัปดาห์ควรพิจารณาหยุดยา

³ ควรส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ แนวทางการใช้ยา Omalizumab ดูเพิ่มเติมใน appendix II

1. การดูแลทั่วไปเพื่อลดความไวของผิวหนัง (Non-pharmacotherapy to minimize skin hyper-responsiveness)

1.1 การดูแลไม่ให้ผิวแห้ง แนะนำหมั่นทาครีมหรือโลชั่นที่เรื้อนน้ำหอมเพื่อให้ผิวชุ่มชื้นและลดความไวของผิวหนัง

1.2 หลีกเลี่ยงการกระตุ้นผิวหนัง ได้แก่ แนะนำให้หลีกเลี่ยงการเกา การขีดข่วน การใส่เสื้อรัด การสพหายหรือหัวของหนัก การขัดนวดตัว อบไอน้ำและไอร้อน การพอกขัดผิว การใช้น้ำหอม การโดนแดดจัด การอยู่ในที่ร้อนหรือหนาวมากเกินไป

2. การรักษาด้วยยา

2.1 ยาด้านฮิสตามีน (Antihistamines)

ยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 (H1-antihistamines) มักใช้ระงับอาการผื่นลมพิษได้ดี ยานี้มี 2 รุ่น ดังนี้

ก. ยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 รุ่นที่ 1 (First-generation or sedating antihistamines) ยาด้านฮิสตามีนชนิดนี้มีผลข้างเคียงเรื่องซึม, ง่วงนอน และปากคอแห้ง ควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุ หรือกรณีที่มีข้อห้ามใช้ได้แก่ ต่อมลูกหมากโต (benign prostate hypertrophy) ต้อหิน (glaucoma) โรคหืด เนื่องจากผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ ทำให้ EAACI/GA2LEN/DEF/WAO Guideline 2013 แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ ยกเว้นในกรณีที่ไม่มียา non-sedating antihistamines ให้เลือกใช้ (2) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า การให้ยา sedating antihistamines ก่อนนอน ร่วมกับยา non-sedating antihistamines นอกจากจะไม่เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคลมพิษเรื้อรังแล้ว ยังทำให้เกิดผลข้างเคียงคืออาการง่วงนอนในตอนกลางวันอีกด้วย (8) ยา sedating antihistamines มีหลายชนิดดังตารางที่ 5

ข. ยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 รุ่นที่ 2 (Second-generation or non-sedating antihistamines) (ตารางที่

6) เป็นยาที่มีฤทธิ์ยาว ผลข้างเคียงเรื่องง่วงนอนและปากคอแห้งน้อย ควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นอันดับแรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ต้องทำงานคุมเครื่องจักร ขับรถยนต์ ขึ้นที่สูง วัยเรียน และผู้สูงอายุ

ตารางที่ 5 ยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 รุ่นที่ 1 (First-generation or sedating antihistamines)

Drug	Pediatric dosage (mg/Kg/day)	Age approved	Adult dosage	Pregnancy category	Dose adjustment	Grades of evidence	Strength of recommendation
Chlorpheniramine *	0.35-2	1 ปี	4 มก. ทุก 4-6 ชม.	B	-	4	C*
Cyproheptadine	0.25	2 ปี	4 มก. ทุก 6-8 ชม.	B	กรณีการทำงานของ ตับบกพร่อง		
Diphenhydramine	5	2 ปี	25-50 มก. ทุก 4-6 ชม.	B	กรณีการทำงานของ ตับบกพร่อง		
Hydroxyzine*	1-2	6 เดือน	10 มก. ทุก 6 ชม.	C	กรณีการทำงานของ ตับบกพร่อง		

* ยาทั้งสองชนิดนี้ มี grades of evidence และ strength of recommendation ต่ำ เนื่องจากเป็นยาเก่าที่ใช้กันมานาน จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบน้อย อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาใช้ในการรักษาภาวะลมพิษเฉียบพลันในเด็ก

ตารางที่ 6 ยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 รุ่นที่ 2 (Second-generation or non-sedating antihistamines) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (2) และ (9))

Drug	Pediatric dosage		Age approved	Adult dosage	Dose adjustment	Pregnancy category	Grades of evidence*	Strength of recommendation*
	Age	Dose						
Cetirizine	2-6 ปี	2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 5 มก. วันละครั้ง	>2 ปี	10 มก. วันละครั้ง	การทำงานของตับ หรือไต บกพร่อง (Ccr<30 มล/นาที/1.73m ²)	B	1a	A
	>6 ปี	10 มก. วันละครั้ง						
Desloratadine	6-11 เดือน	1 มก. วันละครั้ง	>6 เดือน	5 มก. วันละครั้ง	การทำงานของไต บกพร่องรุนแรง (Ccr<30 มล/นาที/1.73m ²)	C	1a	A
	1-5 ปี	1.25 มก. วันละครั้ง						
	6-11 ปี	2.5 มก. วันละครั้ง						
	>12 ปี	5 มก. วันละครั้ง						
Fexofenadine	6 เดือน- < 2 ปี	15 มก. วันละ 2 ครั้ง	>6 เดือน	180 มก. วันละ ครั้ง หรือ 60 มก. ทุก 12 ชม	การทำงานของไต บกพร่อง (Ccr< 80 มล/นาที/1.73m ²)	C	1a	A
	2-11 ปี	30 มก. วันละ 2 ครั้ง						
	≥12 ปี	60 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 180 มก. วันละครั้ง						
Levocetirizine	> 6 ปี	5 มก. วันละครั้ง	>6 ปี	5 มก. วันละครั้ง	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มี ตับผิดปกติเพียงอย่างเดียว แต่ควรปรับ ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีทั้งตับและไตทำงาน ผิดปกติ (Ccr<50 มล/นาที/1.73m ²)	B	1a	A
Loratadine	2-12 ปี	5 มก. วันละครั้ง	>2 ปี	10 มก. วันละครั้ง	การทำงานของตับบกพร่อง	B	1a	A
	>12 ปี, >30 กก.	10 มก. วันละครั้ง						
Rupatadine	6-11 ปี (≥ 25 กก.)	5 มก. วันละครั้ง	>12 ปี (สูตรเม็ด) >6 ปี (สูตรน้ำ)	10 มก. วันละครั้ง	การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง (Ccr<30 มล/นาที/1.73m ²)	B	1a	A
Bilastine	>12 ปี	20 มก. วันละครั้ง	>12 ปี	20 มก. วันละครั้ง	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ทั้งผู้ป่วยตับบกพร่องและไตบกพร่อง	B	1a	A

หมายเหตุ *ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (9)

2.2 การรักษาด้วยยาอื่นๆ

• คอร์ติโคสเตอรอยด์ (Corticosteroids)

ควรพิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น prednisolone ในกรณีเป็นลมพิษเฉียบพลันที่เป็นรุนแรง (acute severe urticaria), serum sickness ที่เป็นรุนแรง, urticarial vasculitis และ delayed pressure urticaria ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แต่ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดรับประทานไม่ค่อยได้ผลใน physical urticaria อื่น ๆ

ข้อแนะนำ ไม่ควรใช้ prednisolone เป็นประจำหรือใช้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานในโรคลมพิษเรื้อรัง แต่อาจใช้เป็นระยะเวลานานๆ ในการรักษาการเห่อของผื่น (acute exacerbation) ในโรคลมพิษเรื้อรัง หรือใช้เป็นระยะเวลานานๆ เพื่อให้ผื่นลมพิษเรื้อรังที่ติดต่อการรักษาสงบลง

• การใช้ยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 และ 2 ร่วมกัน (H1- and H2-antihistamines)

พบว่า quality of evidence ของยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 2 (H2-antihistamines) ร่วมกับยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 (H1-antihistamines) ยังมีน้อย ประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วยลมพิษยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญบางราย ยังคงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาด้านฮิสตามีนชนิดที่ 1 เนื่องจากมีความปลอดภัยสูง, ราคาถูก และ อาจช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นบางราย เมื่อเทียบกับการให้ยา H1-antihistamine เดี่ยว ๆ ดังนั้นจึงแนะนำให้ลองให้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันในผู้ป่วยที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการให้ H1-antihistamines ทั้งนี้หากไม่ได้ผลในระยะเวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ ควรหยุดยา

• **Leukotriene receptor antagonist** มีการนำยา montelukast มาลองใช้ในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง (chronic urticaria) ที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้านฮิสตามีน พบว่า montelukast อาจมีผลช่วยในการรักษาผู้ป่วยโรคลมพิษที่มีภาวะ aspirin-sensitive ยานี้อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วย chronic urticaria บางรายเมื่อให้ร่วมกับยาด้านฮิสตามีน แต่ quality of evidence อยู่ในระดับต่ำ ดังนั้นหากใช้ montelukast นานกว่า 2-4 สัปดาห์แล้วไม่ได้ผล ควรหยุดยา

• **Ciclosporin** ขนาดยาที่ได้ผลในการรักษาผื่นลมพิษจากการศึกษาส่วนใหญ่ อยู่ในระหว่าง 2.5-5 มก./กก./วัน เนื่องจาก ciclosporin เป็นยาที่มีรายงานเรื่องผลข้างเคียงได้บ่อย ไม่ควรให้ยานานเกิน 3-6 เดือน และยังไม่ชัดเจนเพียงพอเกี่ยวกับการใช้นี้ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี

• **Omalizumab** มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยานี้ว่าได้ผลในการรักษาดีในผู้ป่วยลมพิษ ยานี้ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไปที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตามยานี้ยังมีราคาค่อนข้างสูง เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ควรส่งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (appendix II; แนวทางการรักษาด้วยยา omalizumab)

ตารางที่ 7 ยาที่เป็นการรักษาทางเลือกในการรักษาโรคลมพิษ(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (2) และ (9))

ยา	มีการศึกษาแบบ RCT โดยใช้ ยานิตเดียว	มีการศึกษาแบบ RCT โดยใช้ร่วมกับ non-sedating H1-antihistamines	มีการศึกษาแบบ RCT พบว่าไม่ได้ผลหรือผลยังขัดแย้งกัน	ไม่มี RCT (uncontrolled studies , case reports)	Grades of evidence*	Strength of recommendation *
Doxepin	X				3b	B
Ketotifen	X				3b	B
Montelukast	X				4	C
Nifedipine	X				4	C
PUVA	X				4	C
Warfarin	X				4	C
Ciclosporin		X			1a	A
Hydroxychloroquine		X			4	C
Montelukast		X			3b	B
Narrow band UVB		X			4	C
Omalizumab		X			1a	A
Stanozolol		X			3b	B
Cromolyn			X		4	C
Sedating H1-antihistamines + H2-antihistamines (cimetidine)			X		4	C
Sedating H1-antihistamines + terbutaline			X		4	C
Tranexamic acid			X		4	C
Dapsone				X	4	C
Corticosteroids				X	3b	B
Interferon				X	4	C
Intravenous immunoglobulins				X	4	C
Methotrexate				X	4	C
Plasmapheresis				X	4	D
Sulfasalazine				X	4	C

หมายเหตุ *ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (9) ; RCT, randomized controlled trial

3. การรักษาอื่นๆ

3.1 การใช้ยา calamine lotion ซึ่งเป็นแป้งน้ำผสม menthol เพื่อให้เย็น ใช้ทาบริเวณที่เป็นผื่นลมพิษช่วยลดอาการคัน ทำให้ผู้ป่วยไม่แกะเกาจนเกิดผิวหนังอักเสบจากการเกา อาจใช้แป้งเย็นหรือผ้าเย็นประคบบริเวณผื่นลมพิษที่คันก็ได้

3.2 การให้คำอธิบายถึงสาเหตุ กระบวนการเกิด การดำเนินโรค การพยากรณ์ของโรค การดูแลจิตใจและอารมณ์ของผู้ป่วย

ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังบางรายจะให้ประวัติว่า ความเครียดมีผลทำให้ผื่นเห่อและเป็นรุนแรงขึ้น เชื่อว่าอารมณ์อาจมีผลทำให้มีการเห่อของผื่นลมพิษ แต่ในทางกลับกัน โรคลมพิษก็อาจรบกวนจิตใจและอารมณ์ของผู้ป่วยได้มากเช่นกัน ซึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยก็ควรคำนึงถึงปัจจัยนี้ด้วย (holistic approach) ควรอธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าส่วนใหญ่โรคมักจะไม่รุนแรง จะช่วยให้ผู้ป่วยและญาติไม่วิตกกังวล สอนให้ผู้ป่วยทำใจสงบ ควบคุมจิตใจไม่ให้เร้าร้อนจะช่วยให้อาการของลมพิษสงบลงเร็วขึ้น

การส่งต่อผู้ป่วยให้ผู้เชี่ยวชาญ

ในกรณีแพทย์ทั่วไปที่ให้การรักษามาตามขั้นตอนที่แนะนำตาม guidelines แล้ว ยังไม่สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ แนะนำให้ส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

การพยากรณ์โรค

1. โรคลมพิษเฉียบพลัน ส่วนใหญ่มักจะหายเอง ในเวลาเป็นสัปดาห์ ส่วนใหญ่มักไม่เกิน 3 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยชาวไทยมีเพียงการศึกษาเดียวจากโรงเรียนแพทย์ พบว่า ประมาณ 1 ใน 5 หรือ ร้อยละ 21 เมื่อติดตามต่อไปจะกลายเป็นโรคลมพิษเรื้อรัง (10)

2. โรคลมพิษเรื้อรัง

ในผู้ใหญ่ ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษโดยไม่มีผื่นแองจิโออีดีมา โรคหายภายในเวลา 1 ปี ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่อาจมีผื่นเป็น ๆ หาย ๆ ต่อไปมากกว่า 20 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผื่นลมพิษร่วมกับแองจิโออีดีมาหรือมีแต่ผื่นแองจิโออีดีมาอย่างเดียว พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วย โรคคงอยู่นานกว่า 1 ปี และร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคเป็นนานกว่า 20 ปี โดยภาพรวมของลมพิษเรื้อรังในคนไทยนั้น ในระยะเวลา 1 ปี ประมาณ 1 ใน 3 หรือ ร้อยละ 34 มีโรคสงบ (remission) โดยระยะเวลาเฉลี่ยของโรคคือ 390 วัน

ในเด็ก ประมาณร้อยละ 50 มีอาการลมพิษอยู่นานเกิน 1 ปี (เฉลี่ย 16 เดือน) และพบว่าร้อยละ 19 โรคสงบภายใน 1 ปี

ภาคผนวก

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้จากประวัติและการตรวจร่างกาย เพื่อหาสาเหตุผื่นลมพิษ หรือในรายผื่นลมพิษเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาปกติ (first-line treatment ด้วยยาต้านฮิสตามีน) เช่น

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Complete blood count (CBC)
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- Stool examination
- Chest X-ray
- Sinus X-ray
- Antinuclear antibodies (ANA)
- D-dimer
- การทดสอบสำหรับ Helicobacter
- Gastroscopy
- Thyroid antibodies และ/หรือ thyroid function test: อาจทำในกรณีที่สงสัยว่าจะมีโรคของต่อมไทรอยด์ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง

เมื่อสงสัยภาวะ autoimmune urticaria

2. การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธีสะกิด (skin prick testing, SPT): เป็นการตรวจหาการแพ้ชนิด IgE-mediated ผลบวกจากการทดสอบนี้ เป็นการบ่งว่ามีผู้ป่วยมี allergen-specific IgE แต่ไม่ได้เป็นการวินิจฉัยว่าอาการทางคลินิกนั้นต้องเกิดจากการแพ้สารก่อภูมิแพ้เสมอไป สำหรับอาหาร การทดสอบที่ให้ผลลบมีความเชื่อถือ (negative predictive accuracy) ได้ มากกว่าร้อยละ 95 คือมักตัดภาวะ IgE-mediated reactions ออกไปได้ แต่ถ้าให้ผลบวกจะมี positive predictive accuracy น้อยกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับการทดสอบโดย double-blind, placebo-controlled food challenge ดังนั้นการแปลผลบวกของ SPT จึงควรทำด้วยความระมัดระวัง

SPT มีบทบาทน้อยในภาวะผื่นลมพิษเรื้อรัง มักจะทำในกรณีที่สงสัยหรือเพื่อยืนยันการแพ้อาหารหรือแพ้ยาที่กลไกผ่านทาง IgE ในภาวะ acute allergic urticaria มากกว่า

3. การวินิจฉัยการแพ้อาหาร

Gold standard ในการวินิจฉัยการแพ้อาหาร คือการทำ double-blinded, placebo-controlled food challenge เนื่องจากปฏิกิริยาต่ออาหาร อาจเกิดได้ทั้งจาก IgE-mediated และ non-IgE-mediated reaction

การวินิจฉัยการแพ้อาหารที่เป็น IgE-mediated reaction ทำได้โดย skin prick testing หรือ เจาะเลือดตรวจ serum specific IgE ซึ่งก็จะต้องระมัดระวังในการแปลผล สำหรับการตรวจ specific serum IgG ต่ออาหารนั้น ไม่มีประโยชน์ และทำให้การแปลผลผิดพลาดได้

4. การตรวจหา Autoantibodies ในเลือด เพื่อการวินิจฉัยในผู้ป่วยโรค chronic autoimmune urticaria มีหลายวิธี ได้แก่

4.1 In vivo test

- **Autologous serum skin testing (ASST)** เป็น screening test ที่มีประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุในผู้ป่วย chronic autoimmune urticaria การตรวจนี้มีความไวประมาณร้อยละ 70 และมีความจำเพาะร้อยละ 80 การทดสอบให้ผลบวกในร้อยละ 30-60 ของผู้ป่วย CSU แต่อย่างไรก็ตาม อาจไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษา

4.2 In vitro test ได้แก่

- **Basophil histamine release assay*** เป็นการตรวจหา functional autoantibodies ในซีรัมของผู้ป่วย การตรวจจะต้องใช้ fresh basophils จากคนปกติ
 - **Direct immunoassays*** วิธีนี้เป็นการตรวจหาทั้ง non-functional และ functional anti- FcεRI autoantibodies การตรวจเหล่านี้ได้แก่ Western blotting, immunoprecipitation, enzyme-linked immunosorbent assay, flow cytometry โดยใช้ chimeric cell lines ที่ express human FcεRI α
- * การตรวจเหล่านี้ ขณะนี้ยังทำได้เฉพาะในบางประเทศเท่านั้น และยังใช้ค่าใช้จ่ายสูง

Appendix I. ตารางแสดง grades of evidence และ strength of recommendation ที่ใช้อย่างอิงใน clinical practice guideline ฉบับนี้

Grades of evidence (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (9))

1a	Metaanalysis of RCT
1b	Single RCTs
2a	Systemic review of cohort studies
2b	Single cohort studies and RCTs of limited quality
3a	Systematic review of case control studies
3b	Single case control study
4	Case series, case cohort series or cohort studies of limited quality, expert committee opinion

RCT, randomized controlled trial

Classification of strength of recommendation (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (9))

Recommendation strength	Evidence grade
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Expert opinion

Appendix II แนวทางการรักษาด้วยยา Omalizumab

Omalizumab

ยา omalizumab ใช้สำหรับรักษาโรคภูมิแพ้เรื้อรังที่เกิดขึ้นเองที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพื้นฐานในผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุ 12 ปีขึ้นไป) การรักษาด้วยยา omalizumab จะต้องให้เสริมกับการรักษาด้วยยา H₁-antihistamines ในลักษณะ add on therapy

สำหรับการรักษาด้วยยา omalizumab (anti-IgE treatment) ผู้ป่วยต้องมีลักษณะตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยต้องอยู่ในการดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนังและ/หรือโรคภูมิแพ้
2. มีอายุ 12 ปีขึ้นไป
3. ได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมว่าไม่มีสาเหตุหรือปัจจัยกระตุ้นอื่นที่ทำให้เกิดโรคภูมิแพ้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น คือ complete blood count (CBC), ANA, และ urine analysis ให้ผลปกติ

ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญว่า [พิมพ์คำอ้างอิงจากเอกสาร หรือบทสรุปของจุดที่น่าสนใจ คุณสามารถจัดตำแหน่งกล่องข้อความได้ทุกที่ในเอกสาร ให้ใช้แท็บ 'เครื่องมือกล่องข้อความ' เพื่อเปลี่ยนแปลงการจัดรูปแบบของกล่องข้อความของคำอ้างอิงที่ตั้งมา]

4. และไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามขั้นตอนการรักษาที่อ้างอิงแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้แห่งประเทศไทย 2558 โดยสมาคมแพทยผิวหนังแห่งประเทศไทย สมาคมภูมิแพ้ โรคหืดและวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย และชมรมแพทยผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย จึงจะมีการพิจารณาให้ยา omalizumab

แผนภาพแนวทางการรักษาด้วยยา Omalizumab

วินิจฉัยว่าเป็นโรคลมพิษเรื้อรังที่เกิดขึ้นเอง (Chronic Spontaneous Urticaria)

รักษาด้วยยา nonsedating H₁-antihistamines ขนาดมาตรฐาน

ไม่สามารถควบคุมผื่นได้ หลังการรักษานาน ≥ 4 สัปดาห์

เพิ่มยา nonsedating H₁-antihistamines เป็น > 1 ชนิด หรือ
ยา modern second-generation H₁-antihistamines ขนาดสูง¹ (ได้ถึง 4 เท่าของขนาดที่ได้รับการรับรอง)

ไม่สามารถควบคุมผื่นได้ หลังการรักษานาน ≥ 4 สัปดาห์

ให้ยากลุ่ม H₂-antihistamines หรือ leukotriene receptor antagonists (LTRAs)
ร่วมกับยา H₁-antihistamines

ไม่สามารถควบคุมผื่นได้ หลังการรักษานาน ≥ 4 สัปดาห์

มี contraindications ต่อ systemic corticosteroids²

มี

ไม่มี

ให้ยา systemic corticosteroids ขนาด ≤ 10 มิลลิกรัมต่อวัน

ใช้ยาดูติดต่อกันนาน > 30 วัน หรือ
มีภาวะ corticosteroid dependence
ไม่สามารถลดปริมาณยาหรือหยุดยาได้

มี contraindications ต่อยา ciclosporin³ หรือมีข้อจำกัดอื่นในการใช้ยา ciclosporin⁴

มี

ไม่มี

ให้ยา ciclosporin ขนาด ≤ 3 มก./กก./วัน

คะแนน UAS7
≥ 16 คะแนน

มีภาวะ ciclosporin
treatment intolerance⁵

มีภาวะ ciclosporin dependence
คือไม่สามารถหยุดยาได้
หลังใช้ยานาน > 3 เดือน

ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คะแนน
UAS7 ลดลง <30% จากค่าเริ่มต้น หลัง
ได้รับยานาน ≥ 4 สัปดาห์)

พิจารณาให้ยา omalizumab⁶

หมายเหตุ (ให้อ้างอิงเอกสารกำกับยา)

¹ ยา modern second-generation non-sedating H1-antihistamines ที่มีการศึกษาว่า เมื่อมีการเพิ่มขนาดยาที่รับประทาน ถึง 4 เท่า จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแต่ไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ fexofenadine, rupatadine, desloratadine, และ levocetirizine

² Absolute contraindications ต่อยา systemic corticosteroids ได้แก่

- Systemic fungal infections
- Herpes simplex keratitis
- Hypersensitivity

Relative contraindications ต่อยา systemic corticosteroids ได้แก่

- Active tuberculosis or a positive tuberculin test (purified protein derivative [PPD])
- Active peptic ulcer disease (PUD)
- Recent anastomotic surgery
- Hypertension
- Depression or psychosis
- Diabetes mellitus (DM)
- Osteoporosis
- Cataracts and glaucoma

³ Absolute contraindications ต่อยา ciclosporin ได้แก่ (11)

- มีประวัติแพ้ยา ciclosporin
- มีประวัติฉีด live attenuated vaccines ภายในระยะเวลา 1-3 เดือนก่อนเริ่มยา และระหว่างได้รับยา ciclosporin
- Uncontrolled or severe hypertension [systolic blood pressure $\geq$ 180 mmHg และ/หรือ diastolic blood pressure $\geq$ 110 mmHg; แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไปพ.ศ. 2555]
- Serious infection
- Immune compromise

Relative contraindications ต่อยา ciclosporin ได้แก่

- ยาที่อาจจจะรบกวนเมตาบอลิซึมของยา ciclosporin หรือทำให้สมรรถภาพของตับแย่ลง
- การใช้ยา ciclosporin ร่วมกับยา methotrexate, phototherapy หรือ ยา immunosuppressive อื่นๆ

⁴ ข้อจำกัดอื่นในการใช้ยา ciclosporin

- ผู้สูงอายุ (อายุ $>$ 65 ปี)
- ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
- ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่น ที่มีผลต่อไต (nephrotoxic medications)
- ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อภายในร่างกาย
- ผู้ที่มีโรคตับ ควรจะมีการตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด
- ผู้ที่เป็นหรือมีประวัติว่าเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ ยกเว้น nonmelanoma skin cancer
- สตรีมีครรภ์ให้พิจารณาถึงประโยชน์ที่จะได้รับและความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นกับทารก ทั้งนี้ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ (category C)

- ยา ciclosporin สามารถตรวจพบในน้ำนม ดังนั้นในสตรีที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองควรตัดสินใจระหว่างการงดให้นมบุตร ด้วยตนเองหรือหยุดยา ทั้งนี้ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์
- เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพของยา ciclosporin การใช้ยาควรขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์
- การได้รับวัคซีนชนิด non-live vaccine อาจทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนลดลงได้

⁵ Ciclosporin treatment intolerance เช่น

- มีความดันโลหิตสูงหลังได้รับยา โดยมี systolic blood pressure >140 mmHg หรือ diastolic blood pressure >90 mmHg ติดต่อกันนาน 2 สัปดาห์

ข้อแนะนำการตรวจหน้าที่การทำงานของไตขณะได้รับยา ciclosporin

- ควรตรวจวัดระดับ serum creatinine ก่อนใช้ยาและตรวจทุกๆ 2 สัปดาห์ระหว่างใช้ยาในระยะ 3 เดือนแรกของการรักษา ถ้าหลังจากนั้นค่า serum creatinine ไม่เปลี่ยนแปลง ควรตรวจวัดระดับ serum creatinine เป็นระยะทุกๆ เดือน (12)
- ถ้าค่า serum creatinine เพิ่มขึ้น ให้ตรวจวัดอีก ใน 2 สัปดาห์ต่อมา ถ้ายังพบการเพิ่มขึ้นมากกว่า 30% ของค่าเริ่มต้น ถึงแม้ว่าค่า serum creatinine ที่ตรวจวัดได้ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ควรลดขนาดของยาลงประมาณ 25-50% หรือ 1 mg/kg/day นาน 4 สัปดาห์ และตรวจหาค่า serum creatinine อีกครั้ง หากค่า serum creatinine ไม่ลดลง ควรลดขนาดยาเพิ่มอีกประมาณ 25-50% หากค่า serum creatinine ยังคงไม่ลดลงควรพิจารณาหยุดยา²
- ภายหลังจากหยุดยา ciclosporin แล้ว ถ้าค่า serum creatinine ลดลง โดยมีค่าสูงกว่าค่าเริ่มต้นไม่เกิน 10% อาจพิจารณาให้ยาได้อีกครั้ง แต่ถ้าให้ยา ciclosporin อีกครั้งแล้วทำให้ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นเกิน 30% ของค่าเริ่มต้น ควรหยุดยา และไม่ควรให้ยานี้อีกต่อไป²

การให้การรักษาและการประเมินผู้ป่วยหลังได้รับยา omalizumab

ระยะแรก ควรเริ่มการรักษาด้วยขนาดยา 150 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ทำการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาที่ 4 สัปดาห์ ภายหลังจากได้รับการรักษา โดยใช้แบบประเมินอาการผื่นลมพิษตลอดระยะเวลา 7 วัน (UAS7) ทุกครั้ง 1 สัปดาห์ก่อนการให้ยา หากผู้ป่วยมีคะแนน UAS7 ลดลงมากกว่า 30% จากก่อนเริ่มการรักษา* ให้พิจารณาให้ยาต่อด้วยขนาดยาเท่าเดิมคือ 150 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์

แต่ถ้าถ้าประเมินผู้ป่วยหลังได้รับยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์แล้ว พบว่าไม่มี significant improvement (มีคะแนน UAS7 ลดลงน้อยกว่า 30% จากก่อนเริ่มการรักษา) ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 300 มิลลิกรัม และประเมินผู้ป่วยในอีก 4 สัปดาห์ถัดไป หากผู้ป่วยยังคงไม่มี significant improvement ต่อการรักษา (มีคะแนน UAS7 ลดลงน้อยกว่า 30% จากก่อนเริ่มการรักษา) จะถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ให้พิจารณาหยุดยา

ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อยา omalizumab ดี และสามารถลดยาอื่นๆ ได้ อาจพิจารณาลดขนาดยา omalizumab หรือเพิ่มระยะห่างของการบริหารยา จนหยุดยา omalizumab แนะนำให้พิจารณาทุก 3-6 เดือน

การให้ยาซ้ำหลังจากหยุดยา อยู่ที่ดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

*Complete response: มีคะแนน UAS7 ลดลงมากกว่า 90% จากก่อนเริ่มการรักษา

*Significant improvement: มีคะแนน UAS7 ลดลงอยู่ในช่วง 30 – 90% จากก่อนเริ่มการรักษา

วิธีการบริหารยา omalizumab

ขนาดยา omalizumab ที่ใช้ในโรคผื่นลมพิษเรื้อรังที่เกิดขึ้นเองคือ 150-300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น ตำแหน่งที่แนะนำคือ ต้นแขน (deltoid) หรือต้นขา (thigh) หลีกเลี่ยงบริเวณรอยโรคลมพิษ การรักษาด้วยยา omalizumab จะต้องให้เสริมกับการรักษาปัจจุบันของผู้ป่วยในลักษณะ add on therapy

มีรายงานภาวะ anaphylaxis และ anaphylactoid reactions หลังได้รับยาประมาณ 0.1% ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก และประมาณ 0.2% จากประสบการณ์การใช้ยาหลังออกสู่ตลาด ดังนั้นแนะนำให้ใน 3 ครั้งแรกของการฉีดยา ควรมีการเฝ้าระวังภาวะ anaphylaxis ในผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ชั่วโมงหลังฉีดยา และในการฉีดครั้งถัดไปให้มีการเฝ้าระวังเป็นเวลา 30 นาทีหลังฉีดยา

ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่แพ้ต่อยา omalizumab หรือส่วนประกอบอื่นๆของยานี้

ข้อควรระวัง

- ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร (Pregnancy Category B)
- ปฏิกริยาภูมิแพ้ รวมถึง anaphylaxis
- การติดเชื้อปรสิต (ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อหนอนพยาธิ)
- การฉีดวัคซีนชนิด live attenuated vaccines ควรฉีดวัคซีนภายหลังจากหยุดยา omalizumab อย่างน้อย 1-3 เดือน

ปฏิทินบันทึกอาการผื่นลมพิษ

Urticaria Activity Score 7 Diary

ปฏิทินบันทึกอาการผื่นลมพิษก่อนการรักษา สำหรับบันทึกอาการของท่านก่อนได้รับการรักษาและเพื่อประเมินการควบคุมอาการของโรคผื่นลมพิษเรื้อรัง

กรุณาทำบันทึกข้อมูลในปฏิทินนี้ **วันละ 1 ครั้งต่อเนื่องกัน 7 วัน** โดยตอบคำถามในหัวข้อ ดังต่อไปนี้

- วันนี้ท่านมีอาการผื่นลมพิษผื่นแดงเกิดขึ้นตามร่างกายบริเวณต่างๆปริมาณทั้งหมดกี่จุด
- วันนี้ท่านมีอาการคันที่เกี่ยวข้องกับผื่นลมพิษผื่นแดงที่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน รุนแรงมากน้อยอย่างไร

ถ้าท่านมี **อาการอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับผื่นลมพิษ** กรุณากรอกในช่องหมายเหตุ

วัน	วันที่บันทึก	1. จำนวนผื่นผื่นแดง				2. อาการคัน*				คะแนนรวม	หมายเหตุ
		0	1	2	3	0	1	2	3		
		ไม่มีผื่นใน 24 ชั่วโมง	<20 ผื่นใน 24 ชั่วโมง	20-50 ผื่นใน 24 ชั่วโมง	>50 ผื่นใน 24 ชั่วโมง หรือ เกิดผื่นหนาเป็นวง ขนาดใหญ่	ไม่มีอาการคัน	อาการคันน้อย	อาการคันปานกลาง	อาการคันมาก		
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
คะแนนรวม											

* คำอธิบายเพิ่มเติมเกี่ยวกับ “ระดับความรุนแรงของอาการคัน”

- คะแนน 0

ไม่มีอาการคัน
- คะแนน 1

อาการคันน้อย

(มีอาการระคายเคืองที่ผิวหนังเล็กน้อย ไม่ก่อให้เกิดความรำคาญและไม่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิต)
- คะแนน 2

อาการคันปานกลาง

(อาการคันก่อให้เกิดความรำคาญ และส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันหรือการนอนหลับบางเวลา)
- คะแนน 3

อาการคันมาก

(อาการคันก่อให้เกิดความรำคาญมากและส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันหรือการนอนหลับตลอดเวลา)

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง (13)

➤ ในช่วง 15 วันที่ผ่านมา ท่านถูกรบกวนจากอาการต่อไปนี้มากน้อยเพียงใด

1. อาการคัน

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

2. ผื่นลมพิษ

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

3. ตาบวม

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

4. ริมฝีปากบวม

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

➤ ในช่วง 15 วันที่ผ่านมา ผื่นลมพิษเป็นอุปสรรคต่อการใช้ชีวิตประจำวันของท่านในเรื่องดังต่อไปนี้มากน้อยเพียงใด

5. การทำงาน

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

6. กิจกรรมทางกายภาพ

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

7. การนอน

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

8. การพักผ่อนหย่อนใจ

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

9. การเข้าสังคม

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

10. การรับประทานอาหาร

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

➤ คำถามต่อไปนี้เป็นการสำรวจปัญหาหรือความยากลำบากที่ท่านมี (ในช่วง 15 วันที่ผ่านมา) ที่อาจเกี่ยวข้องกับโรคลมพิษ

11. ท่านมีปัญหานอนหลับยากหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

12. ท่านมักตื่นขึ้นมากกลางดึกหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

13. ท่านมักรู้สึกเพลียในตอนกลางวัน เพราะนอนหลับไม่พอในตอนกลางคืนหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

14. ท่านมีปัญหาเกี่ยวกับการจัดตั้งสมาธิกับสิ่งใดสิ่งหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

15. ท่านรู้สึกประหม่ากังวลหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

16. ท่านรู้สึกหดหู่หรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

17. ท่านต้องจำกัดการรับประทานอาหารหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

18. ท่านรู้สึกอายกับการมีอาการของโรคลมพิษที่ปรากฏบนร่างกายหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

19. ท่านรู้สึกอับอายที่ต้องปรากฏตัวในที่สาธารณะหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

20. ท่านมีปัญหาในการใช้เครื่องสำอาง (เช่น น้ำหอม ครีม โลชั่น เจลอาบน้ำ เครื่องแต่งหน้า) หรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

21. โรคลมพิษทำให้ท่านมีปัญหาในการเลือกเสื้อผ้าหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

22. โรคลมพิษจำกัดการเล่นกีฬาของท่านหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

23. ท่านถูกรบกวนจากผลข้างเคียงของยาที่ใช้รักษาโรคลมพิษหรือไม่

☐ ไม่เลย ☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ มาก ☐ มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-47.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-87.
3. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(10):971-8.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009;64(10):1417-26.
5. Wai YC, Sussman GL. Evaluating chronic urticaria patients for allergies, infections, or autoimmune disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(2):185-93.
6. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(5):631-50.
7. Sanchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, Rojo MI, Serrano C, Yanez A. Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up dosing in patients with chronic urticaria. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):33.
8. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, Kralimarkova T, Dimitrov V, Zuberbier T, et al. Night-time sedating H1 - antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):148-54.
9. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Euro Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045-60.
10. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26(1):1-9.
11. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:838-53.
12. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:949-72.
13. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Rujitharanawong C, Baiardini I, Braidó F. Minimal clinical important difference (MCID) of the Thai Chronic Urticaria Quality Questionnaire (CU-Q2oL). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2). DOI 10.12932/AP0674.34.2.2016.
14. Wedi B, Kapp A. Evidence-based therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(2):146-57.
15. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29(1):12-7.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009;64(10):1427-43.

17. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Papova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:676-82.
18. Grattan CEH, Humphreys. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007;157: 1116-23.
19. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for management of chronic urticaria and angio-edema. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:631-50.
20. Zuberbier T. Acute urticaria. In: Greaves MW, Kaplan AP, editors. *Urticaria and angioedema.* 1 st ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004. p. 141-7.
21. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol.* 1994;21:73-7.
22. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol.* 1969;81:588-97.
23. Volonakis M, Katsarou Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy.* 1992;69:61-5.
24. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:569-73.
25. Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: Current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:500-8.
26. Hide H, Hiragun T. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria and comparison with other countries. *Allergol Int.* 2012;61:517-27.
27. Chow SKW. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy.* 2012;2:149-60.
28. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64:1715-21.
29. Staevska M, Papov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Papova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:676-82.
30. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:508-14.
31. กนกวลัย กุลทันทน์. Physical urticaria. ใน: กนกวลัย กุลทันทน์, บรรณาธิการ. *โรคลมพิษ Urticaria.* กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2552. หน้า 181-250.
32. Aydogan K, Karadogan SK, Tunalı S, Saricaoglu H. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *Int J Dermatol.* 2012;51:98-103.
33. Engin B, Ozdermir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:247-51.
34. Kaplan AP. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4:326-331.