

แนวทางการดูแลโรคภูมิแพ้ฉบับพัฒนา
(Redesigned guideline of Allergy Care)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกียรติกรหญิงสิรินุช พลະภิญโญ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เกียรติกรณัฐวุฒิ ลีลาภานก

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ทราบถึงพยาธิสภาพและความสำคัญของโรคภูมิแพ้
- เพื่อให้ทราบถึงวิธีการวินิจฉัยและจำแนกโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และผื่นลมพิษอย่างถูกต้อง
- เพื่อให้เข้าใจหลักการดูแลรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และผื่นลมพิษในร้านยา
- เพื่อให้เข้าใจหลักการเลือกยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานและยาสเตียรอยด์พ่นจมูก

บทคัดย่อ

โรคภูมิแพ้ (allergic diseases) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานไวผิดปกติเมื่อสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมหรือสารต่าง ๆ ซึ่งเป็นหนึ่งในโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศต่าง ๆ รวมถึงประเทศไทย โดยโรคภูมิแพ้ที่พบบ่อย ๆ คือโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และผื่นลมพิษ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้มีอาการเด่น ๆ คือ คันจมูก จาม น้ำมูกไหล คัดจมูก และอาจมีอาการภูมิแพ้ทางตาร่วมด้วย ในขณะที่ผื่นลมพิษจะมีผื่นนูนแดงและคันเป็นลักษณะเด่น โดยแนวทางการรักษาทั้งสองนั้นได้แนะนำให้ใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานรุ่นที่ 2 เป็นลำดับแรก โดยพิจารณาเลือกตัวยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจากประสิทธิผล (efficacy) ความปลอดภัย (safety) วิธีใช้ยาเอื้อให้เกิดการร่วมมือในการใช้ยา (adherence) และราคาสมเหตุผลหรือเหมาะสมกับเศรษฐกิจฐานะของผู้ป่วย

คำสำคัญ

โรคภูมิแพ้, ยาต้านฮิสตามีน, จมูกอักเสบภูมิแพ้, ผื่นลมพิษ, second generation antihistamine

โรคภูมิแพ้ (allergic diseases)

โรคภูมิแพ้ (allergic diseases) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานไวผิดปกติเมื่อสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมหรือสารต่าง ๆ ที่พบในชีวิตประจำวัน เช่น ไรฝุ่น ซากแมลงสาบ รังแคจากสัตว์เลี้ยง เชื้อรา กล้วยาอาหาร เป็นต้น มีปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมหรือสารก่อภูมิแพ้ (allergen) เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค ซึ่งภูมิแพ้เป็นโรคที่เกิดได้กับผู้ป่วยทุกเพศ ทุกวัย และมีอาการหลากหลาย ได้แก่ อาการจาม คัน คัดจมูก น้ำมูกไหล เยื่อบุตาอักเสบ ไอ เหนื่อย แน่นอก หอบ หายใจมีเสียงวี๊ด ผื่นแดงคัน ลมพิษ ผิวแห้งลอก ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการนำเป็นอาการเพรีย ปวดศีรษะ ไม่มีแรง หรือผู้ป่วยบางรายมีอาการแพ้รุนแรงเฉียบพลันที่เรียกว่า anaphylaxis ซึ่งมีโอกาสเสียชีวิตได้ [1] ผู้ป่วยแต่ละรายมีอาการแสดงเด่นแตกต่างกัน ทั้งนี้โรคภูมิแพ้เป็นคำเรียกรวมของโรคที่มีอาการเกี่ยวเนื่องกัน ได้แก่ เยื่อบุตาอักเสบ (allergic conjunctivitis), จมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis), หืด (allergic asthma), ผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ (atopic dermatitis) และแพ้อาหาร (food allergy) [2,3] นอกจากนี้ภาวะภูมิแพ้ยังสัมพันธ์กับภาวะผื่นลมพิษเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ (chronic idiopathic urticaria) [4] อีกด้วย โดยพยาธิสภาพร่วมของโรคภูมิแพ้เริ่มจากการที่สารก่อภูมิแพ้เข้าสู่ร่างกายโดยวิธีการสูดดม การสัมผัสกับผิวหนัง หรือการรับประทาน ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ผ่านกระบวนการอักเสบและการทำงานของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ ซึ่งมีสารเคมีในร่างกายที่สำคัญ คือฮิสตามีนที่หลั่งมาจาก mast cell และ basophil ส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย โดยยาแก้แพ้หรือยาด้านฮิสตามีนจะไปจับกับตัวรับฮิสตามีนแบบ inverse agonist เพื่อลดการหลั่งฮิสตามีนที่อวัยวะต่าง ๆ จึงนำมาใช้เป็นตัวยาหลักในการรักษาและยาบรรเทาอาการสำหรับอาการโรคภูมิแพ้ได้ อย่างไรก็ตามพยาธีกำเนิดในรายละเอียดของแต่ละโรคแตกต่างกันไป [1, 5]

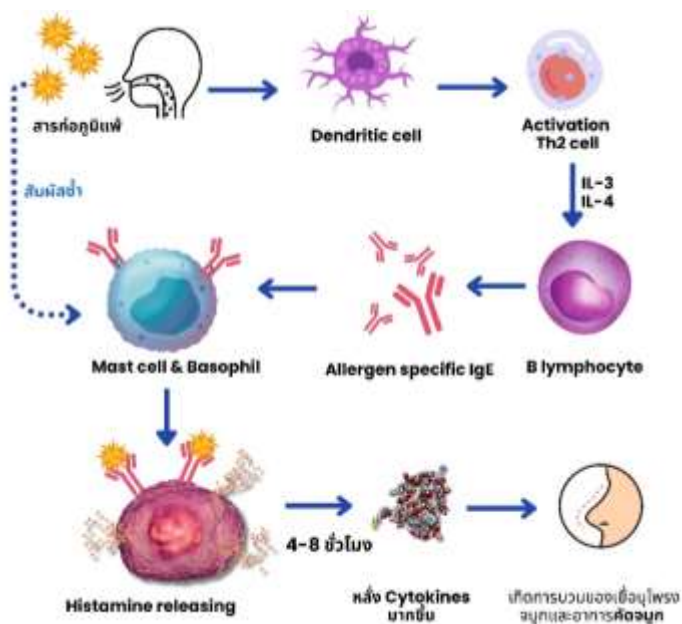
โรคภูมิแพ้เป็นหนึ่งในโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศต่าง ๆ รวมถึงประเทศไทย เนื่องจากอาการของโรคอาจมีเพียงเล็กน้อย เป็น ๆ หาย ๆ หรือรุนแรงจนถึงแก่ชีวิต รวมถึงมีผลกระทบในการดำรงชีวิตทั้งด้านสุขภาพ จิตใจและการเข้าสังคม [6-8] ปัจจุบันแนวโน้มจำนวนของผู้โรคภูมิแพ้เพิ่มมากขึ้น World Allergy Organization ประเมินการผู้ป่วยภูมิแพ้ทั่วโลกมากถึงร้อยละ 10-40 [9] ความชุกของผู้ป่วยโรคหืด โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคภูมิแพ้ผิวหนัง คิดเป็น 20, 18 และ 10 รายต่อประชากร 100 ราย [7] ดังนั้นเภสัชกรจึงจำเป็นต้องตระหนักถึงความสำคัญของโรคภูมิแพ้และรับทราบข้อมูลการรักษาโรคภูมิแพ้ที่ทันสมัย บทความนี้มุ่งเน้นการประเมินโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และลมพิษซึ่งเป็นอาการภูมิแพ้ที่พบบ่อยในบริบทของเภสัชกรชุมชน

จมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis)

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ คือ อาการเยื่อโพรงจมูกอักเสบจากปฏิกิริยาทางภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ (allergen) เข้าสู่ร่างกาย มีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินแบบ IgE-mediated และกระบวนการอักเสบ (inflammation) ที่บริเวณเยื่อโพรงจมูก มีอาการแสดงทั้งทางจมูก (nasal symptoms) และบริเวณอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จมูก (non-nasal symptoms) [10, 11]

- อาการทางจมูก (nasal symptoms) ประกอบด้วย 4 อาการหลัก ได้แก่ 1) อาการจาม 2) อาการคันจมูก 3) อาการคัดแน่นจมูก 4) น้ำมูกไหล ผู้ป่วยมีอาการเหล่านี้ 2 อาการขึ้นไป
- อาการบริเวณอื่น ๆ ที่ไม่จำเพาะ เช่น ภูมิแพ้ทางตา คันตา ตาแดง ลมพิษ อาการหอบเหนื่อย หายใจไม่สุด หูอื้อ เสียงในหู ปวดศีรษะ มุมปากอักเสบ เป็นต้น

พยาธิสภาพหลักของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้เกิดจากการแพ้แบบ hypersensitivity type I เมื่อสารก่อภูมิแพ้ในสิ่งแวดล้อมมาสัมผัสกับเซลล์เยื่อโพรงจมูก สารก่อภูมิแพ้จะถูกเสนอต่อ CD4⁺ T cells ทำให้เกิดกระบวนการ proliferation และสร้าง cytokines ต่าง ๆ เช่น interleukin (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-13 และการสร้าง immunoglobulin E (IgE) ไปจับกับ high affinity receptor บนผิวของ mast cell และ basophil เรียกว่ากระบวนการ sensitization ต่อไปเมื่อร่างกายได้รับสารก่อภูมิแพ้ ระยะแรก (early-phase response) mast cell และ basophil จะ degranulate ผ่านการทำงานของ IgE-FcεRI complex ส่งผลให้ histamine และเอนไซม์อื่น ๆ เช่น leukotriene และ prostaglandin ถูกหลั่งออกมาอย่างรวดเร็ว โดยสาร histamine จะส่งผลหลักให้เกิดภาวะของเหลวรั่วออกจากหลอดเลือดในโพรงจมูก อาการเด่นของผู้ป่วยในระยะนี้คือ คัน น้ำมูกไหลและจาม ในผู้ป่วยบางรายอาจพบอาการคัดแน่นจมูกร่วมด้วย จากนั้น 4-8 ชั่วโมงต่อมา หรือระยะ late-phase response ร่างกายจะสร้าง cytokines ต่าง ๆ ที่ตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบเรื้อรังเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีเยื่อโพรงจมูกบวมและอาการคัดจมูก (รูปที่ 1) [12, 13]



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (ดัดแปลงมาจาก Rahim, N.A., et al. 2021)

[12]

การบริหารเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในร้านยา

การบริหารทางเภสัชกรรมในบริบทร้านยา เริ่มจาก 1) การซักประวัติเพื่อประเมินแยกโรค 2) การค้นหาสาเหตุหรือปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้หรือกระตุ้นให้อาการมีความรุนแรง 3) ประเมินประเภทและความรุนแรงของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ 4) แผนการรักษาหรือการเลือกจ่ายยา

การประเมินเพื่อแยกโรค

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้นั้นมีอาการคล้ายกับโรคในระบบทางเดินหายใจอื่นที่พบบ่อยในชุมชน สามารถแยกโรคได้จากการซักประวัติ ทั้งอาการไข้ อาการทางจมูก และอาการร่วมอื่น ๆ แนวทางการประเมินอาการโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้สำหรับเภสัชกรชุมชนตามคำแนะนำของ ARIA/EAACI/FIP[14] สรุปตามตารางที่ 1 กล่าวโดยสรุปคือ อาการที่บ่งชี้ว่าน่าจะเป็นจมูกอักเสบภูมิแพ้ ได้แก่ น้ำมูกใสไหลปริมาณมาก จาม คันจมูก คัดจมูก และตาแดง และอาการที่บ่งชี้ว่าไม่น่าจะเป็นจมูกอักเสบภูมิแพ้ ได้แก่ ปวดใบหน้า เลือดกำเดาไหลหรือไอเป็นเลือด น้ำมูกเป็นหนองหรือเมือกเหนียวข้น น้ำมูกไหลลงคอโดยไม่มีน้ำมูกไหลออกจมูก สูญเสียการได้กลิ่น และเจ็บหน้าอก

ตารางที่ 1 แนวทางการประเมินอาการจมูกอักเสบภูมิแพ้สำหรับเภสัชกรชุมชน[14]

หัวข้อ	จมูกอักเสบภูมิแพ้	หวัด	COVID-19
ระยะเริ่มต้นของอาการ	หลังสัมผัสสารก่อภูมิแพ้	1-4 วันหลังติดเชื้อ	5-14 วันหลังติดเชื้อ
ความยาวนานของอาการ	ไม่กี่วันจนถึงหลายเดือน ขึ้นกับการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้	5-10 วัน	10-14 วันในกรณีอาการไม่รุนแรง หรือหลายสัปดาห์ในกรณีมีอาการรุนแรง
ความสัมพันธ์กับฤดูกาล	พบได้ทุกช่วงเวลา ขึ้นกับปริมาณสารก่อภูมิแพ้	มักพบในฤดูหนาว	ไม่ขึ้นกับฤดูกาล
อาการบ่งชี้	- น้ำมูกใสไหลเป็นน้ำ - จาม (ซ้ำ ๆ) - คันจมูก - คัดจมูก - ตาแดง - ในรายที่อาการรุนแรง อาจสูญเสียการได้กลิ่น	- เจ็บคอ - คัดจมูกรุนแรง - น้ำมูกไหล - จาม - ไม่คันจมูก ไม่คันตา - สูญเสียการได้กลิ่น	- สูญเสียการได้กลิ่นและการรับรสเฉียบพลัน - ไข้ สั่น - ไอ - เพลีย - ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ - หายใจลำบาก - ปวดศีรษะ

		- ในรายที่อาการรุนแรง อาจมีอาการทางดวงตา ทั้งสองข้าง	- เจ็บคอ - น้ำมูกไหล - คลื่นไส้ อาเจียน - ท้องเสีย
อาการที่บ่งชี้ว่าเป็นภาวะ อื่น	- อาการข้างเดียว (unilateral symptoms) - คัดจมูกโดยไม่มีอาการอื่นร่วม - ปวดหน้า - ไอเป็นเลือด - เลือดกำเดาไหล - น้ำมูกเป็นมูกหรือหนอง - น้ำมูกใสไหลจากจมูกข้างเดียวและอาการแฉ่ง เมื่อก้มหน้า - น้ำมูกเหนียวข้นไหลลงคอ โดยไม่มีน้ำมูกไหลออก จมูก - กลืนลำบาก - สูญเสียการได้กลิ่นอย่างเดียว หรือร่วมกับอาการมี ไข้ - เจ็บหน้าอก		-
ความถี่ของอาการ	มีอาการบ่งชี้ 2 อาการ ขึ้นไปนานกว่า 1 ชั่วโมง เกือบทุกวันในช่วงที่มี ภาวะจมูกอักเสบภูมิแพ้	-	-

สาเหตุหรือปัจจัยการเกิดโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ [15]

1. ปัจจัยหลัก ได้แก่ พันธุกรรม โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้จะมี immune response gene ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายผิดปกติ และ gene ที่ผิดปกตินี้สามารถถ่ายทอดไปยังลูกและหลานได้
2. ปัจจัยที่เป็นสาเหตุโดยตรง ได้แก่ สิ่งที่ทำให้ผู้ป่วยแพ้หรือสารก่อภูมิแพ้ (allergen) ซึ่งสิ่งที่อยู่ในอากาศหรือ aeroallergen มักเป็นต้นเหตุของอาการผิดปกติที่พบบ่อย (รูปที่ 2)
3. ปัจจัยส่งเสริม สิ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากขึ้น เช่น ภาวะติดเชื้อ การสัมผัสสารระคายเคืองต่าง ๆ (direct irritants) เช่น ควันบุหรี่ กลิ่นฉุน หรือปัจจัยทางกายภาพอื่น ๆ เช่น การออกกำลังกาย การเปลี่ยนอุณหภูมิอย่างรวดเร็ว



รูปที่ 2 สารก่อภูมิแพ้ที่มักเป็นต้นเหตุของอาการแพ้

(ดัดแปลงมาจาก <https://www.drshrepathakent.com/nasal-allergies-and-allergy-proofing/>)

ประเภทและความรุนแรงของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

การประเมินโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในร้านยาอาศัยประวัติของผู้ป่วยและการสังเกตผู้ป่วยประกอบกัน [10, 11, 16] จากประวัติอาการของผู้ป่วยสามารถแบ่งโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ออกเป็น 2 ชนิด [10, 11] ได้แก่

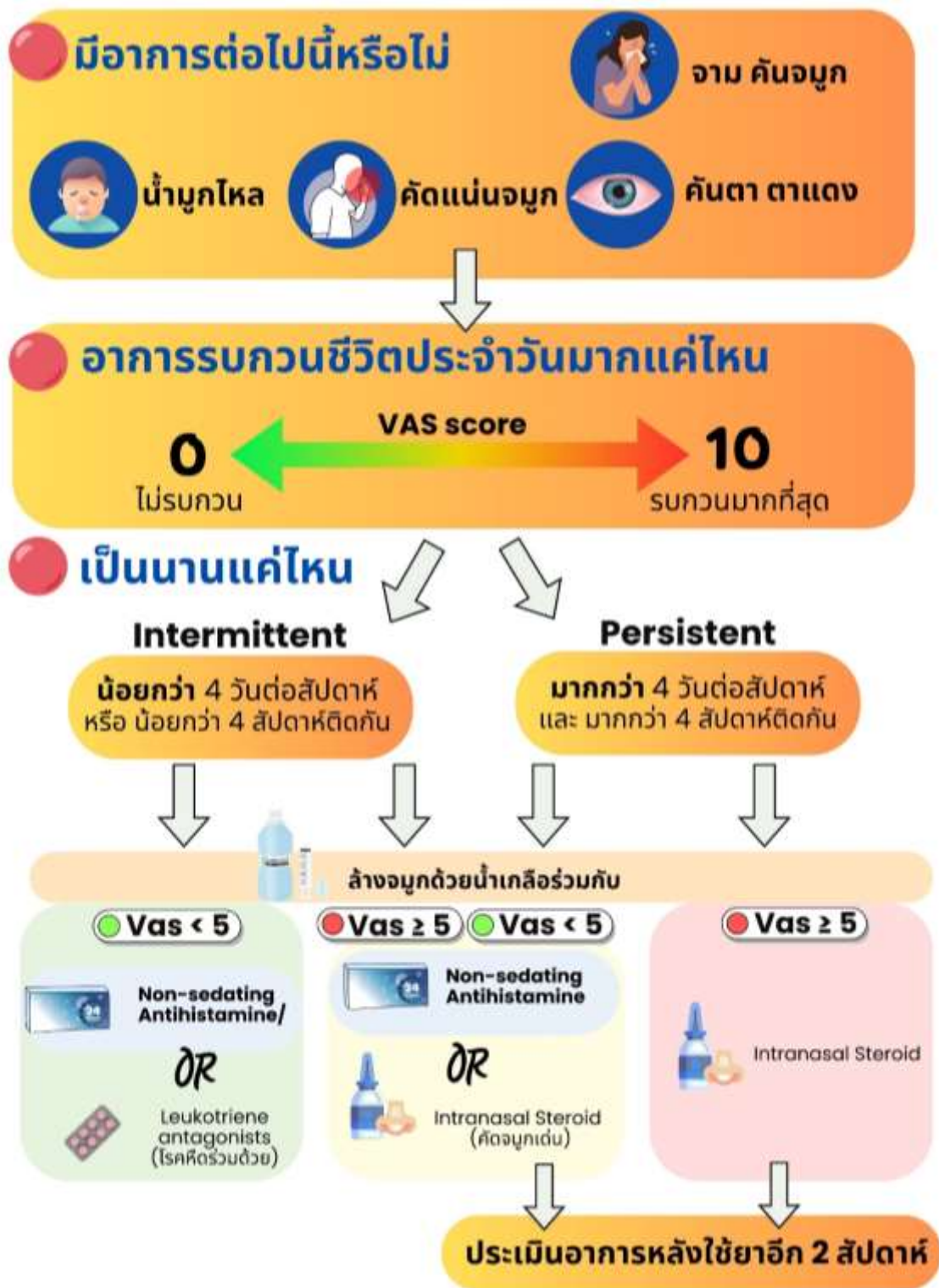
1. Intermittent AR (IAR) หรืออาการเป็นช่วง ๆ หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการน้อยกว่า 4 วันต่อสัปดาห์ หรือมีอาการติดต่อกันน้อยกว่า 4 สัปดาห์

2. Persistent AR (PAR) หรืออาการคงที่ หมายถึง มีอาการมากกว่า 4 วัน ต่อสัปดาห์ และ มีอาการติดต่อกันนานกว่า 4 สัปดาห์

จากนั้นประเมินความรุนแรงด้วย visual analog scale หรือ VAS (ตั้งแต่ 0 คือไม่มีอาการ ไปจนถึง 10 มีอาการรุนแรงมากจนรบกวนชีวิตประจำวัน) ว่ามีอาการมากหรือน้อยเพียงใด

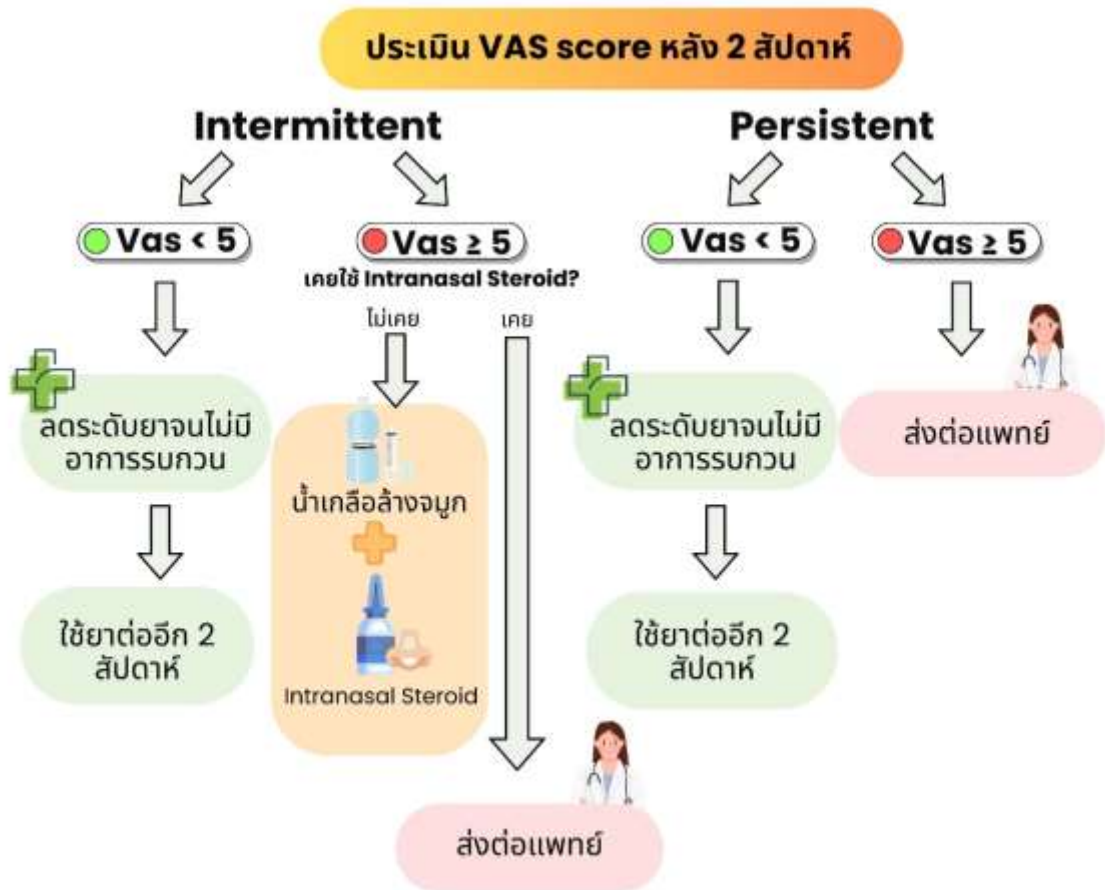
แผนการรักษาหรือการเลือกใช้ยา

แผนการรักษาสำหรับผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้ประกอบด้วยคำแนะนำในการปฏิบัติตัวเพื่อหลีกเลี่ยงหรือกำจัดสารก่อภูมิแพ้ อันเป็นสาเหตุ และการรักษาโดยวิธีการล้างจมูกด้วยน้ำเกลือ ร่วมกับการใช้ยา โดยพิจารณาตามความถี่และความรุนแรงของอาการเด่น หากผู้ป่วยมีอาการเล็กน้อยคือมีคะแนน VAS น้อยกว่า 5 และมีอาการน้ำมูกไหล จามและคันเด่น แนะนำให้เลือกใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน หากมีอาการรุนแรงมากจนรบกวนชีวิตประจำวันคือ มีคะแนน VAS มากกว่า 5 แนะนำให้เลือกใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน หรือ intranasal steroids (INS) โดยเลือกใช้ INS ในผู้ป่วยที่มีอาการคัดจมูกเด่น ปัจจุบันพบผู้ป่วยที่มีอาการภูมิแพ้ที่ตาร่วมด้วยมากขึ้น แนะนำให้เลือกใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานซึ่งช่วยลดอาการภูมิแพ้ทางตาหรือใช้ร่วมกับ INS หรือพิจารณาเพิ่มขนาดยา INS เป็น 2 เท่าของขนาดปกติ [17] (รูปที่ 3) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) guideline ซึ่งเป็นแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่ใช้ทั่วโลก แนะนำยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานเป็นลำดับแรกเนื่องจากใช้ง่ายและออกฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว [18] หลักจากเริ่มใช้ยาแนะนำให้ติดตามอาการของผู้ป่วยทุก 2 สัปดาห์ [17]



รูปที่ 3 แนวทางการดูแลโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

(ดัดแปลงจาก แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565)) [17]



รูปที่ 4 แนวทางการดูแลโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (ต่อ)

(ดัดแปลงจาก แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565)) [17]

โรคลมพิษ (urticaria)

โรคลมพิษเป็นกลุ่มอาการผิดปกติของผิวหนังที่พบได้บ่อย มีลักษณะอาการหลัก ได้แก่ ผื่นบวมที่ผิวหนัง (wheal) ไม่มีขุย, ผื่นแดง (flare) ขอบเขตชัดเจน กระจายตามตัว แขน ขาหรือบริเวณใบหน้า ร่วมกับอาการคัน ผื่นมักเกิดขึ้นและหายไปอย่างรวดเร็วภายใน 24-48 ชั่วโมง โดยไม่เหลือร่องรอยใด ๆ ไว้ แต่อาจย้ายไปมีผื่นใหม่ ๆ ที่อื่น ๆ ของร่างกาย ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนังบวมชนิดรุนแรงที่เรียกว่าภาวะ angioedema ซึ่งเป็นอาการที่จำเป็นต้องส่งผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โรคลมพิษแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ 1) ลมพิษเฉียบพลัน มีอาการผื่นลมพิษต่อเนื่องกันไม่เกิน 6 สัปดาห์ และ 2) ลมพิษเรื้อรัง มีอาการผื่นลมพิษอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์โดยเป็นต่อเนื่องกันนานกว่า 6 สัปดาห์ ลมพิษเรื้อรังแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ลมพิษชนิดที่มีปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ เช่น ความร้อน ความเย็น แสงแดด น้ำ อุณหภูมิในร่างกายที่สูงขึ้น แรงกดต่าง ๆ หรืออาการที่มีการนูนคันตามรอยขีด หรือรอยกดทับที่เรียกว่า dermographism อีกกลุ่มเป็นลมพิษเรื้อรังที่ไม่ทราบปัจจัยกระตุ้นที่เรียกว่า chronic spontaneous urticaria (CSU) โดยที่

เป้าหมายการรักษาลมพิษ คือ การควบคุมอาการต่าง ๆ ของโรคลมพิษได้อย่างสมบูรณ์ คือ ไม่มีอาการของโรคลมพิษ ได้แก่ ผื่นนูน รอยบวมแดงหรืออาการคัน

เนื่องจากโรคลมพิษเกิดจากการกระตุ้นตัวรับฮิสตามีน (H1 receptors) ที่ผิวหนังเป็นหลัก ทำให้เกิด

อาการแพ้ ผื่น บวม แดง คัน ดังนั้นยาต้านฮิสตามีนจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษา โดยแนวทางในการรักษาโรคลมพิษในปัจจุบันยึดตาม 2022 EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI หรือแนวทางการดูแลโรคลมพิษ 2558 แนะนำให้ใช้ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ชนิดรับประทานเป็นทางเลือกแรกในการรักษาทั้งลมพิษเฉียบพลันและเรื้อรัง เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ายา กลุ่มนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยเริ่มใช้ยาในขนาดปกติต่อเนื่อง 2-4 สัปดาห์ หากอาการลมพิษไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮิสตามีนขนาดปกติ



¹หากมีการศึกษาเมื่อมีการเพิ่มขนาดรับประทานถึง 4 เท่า จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโดยไม่เพิ่มอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ Bilastine, Desloratadine, Fexofenadine, Levocetirizine และ Rupatadine

a) สามารถเพิ่มขนาดการรักษาจนเป็น 4 เท่าจากขนาดปกติได้ b) เปลี่ยนชนิดของยาต้านฮิสตามีน โดยให้ยาต่อเนื่องและติดตามอาการทุก 2-4 สัปดาห์ (รูปที่ 5) [19-21]

รูปที่ 5 แนวทางการซักประวัติและการรักษาโรคลมพิษ

(ดัดแปลงจากแนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ 2558, สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย ชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย) [21]

การเลือกยาต้านฮิสตามีนในการรักษาภูมิแพ้

ยาต้านฮิสตามีนที่กล่าวถึงในบทความนี้หมายถึงยาที่ทำให้ตัวรับของสาร histamine subtype 1 อยู่ในสถานะที่ไม่ active มากกว่าในรูป active จึงลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เกิดจาก histamine กลไกดังกล่าว เรียกว่า inverse H₁ receptor agonist [22] จากกลไกดังกล่าวยาต้านฮิสตามีนจึงเป็นยาหลักสำหรับรักษาโรคภูมิแพ้โดยเฉพาะการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และลมพิษ [19, 20] รวมถึงเป็นการรักษาเสริมสำหรับอาการแพ้อาหาร ยา หรือสารเคมี (เนื่องจากภาวะแพ้อาหารสามารถทำให้เกิดภาวะแพ้รุนแรงจนตลอดลมตีบ จึงใช้ epinephrine เป็นการรักษาหลัก) [23] ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565) และ คำแนะนำระดับนานาชาติจาก The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) [17, 24] รวมถึงแนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ 2558 และ The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria [19, 21] **แนะนำเลือกใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานรุ่นที่ 2 (second generation antihistamine)** และ **หลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านฮิสตามีนรุ่นแรกหรือชนิดทำให้ง่วง (sedating antihistamine)** เนื่องจากยาสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองและทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะอาการง่วงซึม รวมถึงอาการข้างเคียงจากการยับยั้งตัวรับ cholinergic เช่น อาการตาแห้ง ปากคอแห้ง และปัสสาวะขัดซึ่งพบได้มากในผู้สูงอายุ นอกจากนี้ยาบางตัวในรุ่นแรกมีรายงานการเกิด arrhythmia และ QT prolongation จึงเป็นที่มาของการพัฒนายาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานรุ่นที่ 2 [25] ทั้งนี้การพิจารณาเลือกใช้ยาต้านฮิสตามีนสำหรับผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และลมพิษ มุ่งเน้นให้ได้ผลการรักษาที่ถูกต้อง เหมาะสมและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแต่ละราย

ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานรุ่นที่ 2 หรือ ชนิดไม่ทำให้ง่วงที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ bilastine, cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine และ rupatadine ซึ่งยาทุกตัวมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และโรคลมพิษ การพิจารณาเลือกตัวยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายนั้นพิจารณาจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพ (efficacy) ความปลอดภัย (safety) เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย วิธีใช้ยาเอื้อให้เกิดการร่วมมือในการใช้ยา (adherence) และราคาสมเหตุสมผลหรือเหมาะสมกับเศรษฐฐานะของผู้ป่วย (cost) [26]

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ที่จัดเป็นยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานรุ่นที่ 2 ในอุดมคติ คือ ยาออกฤทธิ์เร็ว มีวิธีการบริหารยาอย่างง่ายและสะดวก รับประทานเพียงวันละครั้ง ด้านประสิทธิผลการรักษายาทุกตัวให้ผลการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้และลมพิษดีกว่ายาหลอก แสดงในตารางที่ 2

ด้านความปลอดภัย มีข้อควรระวัง สำหรับพิจารณาเลือกตัวยาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่

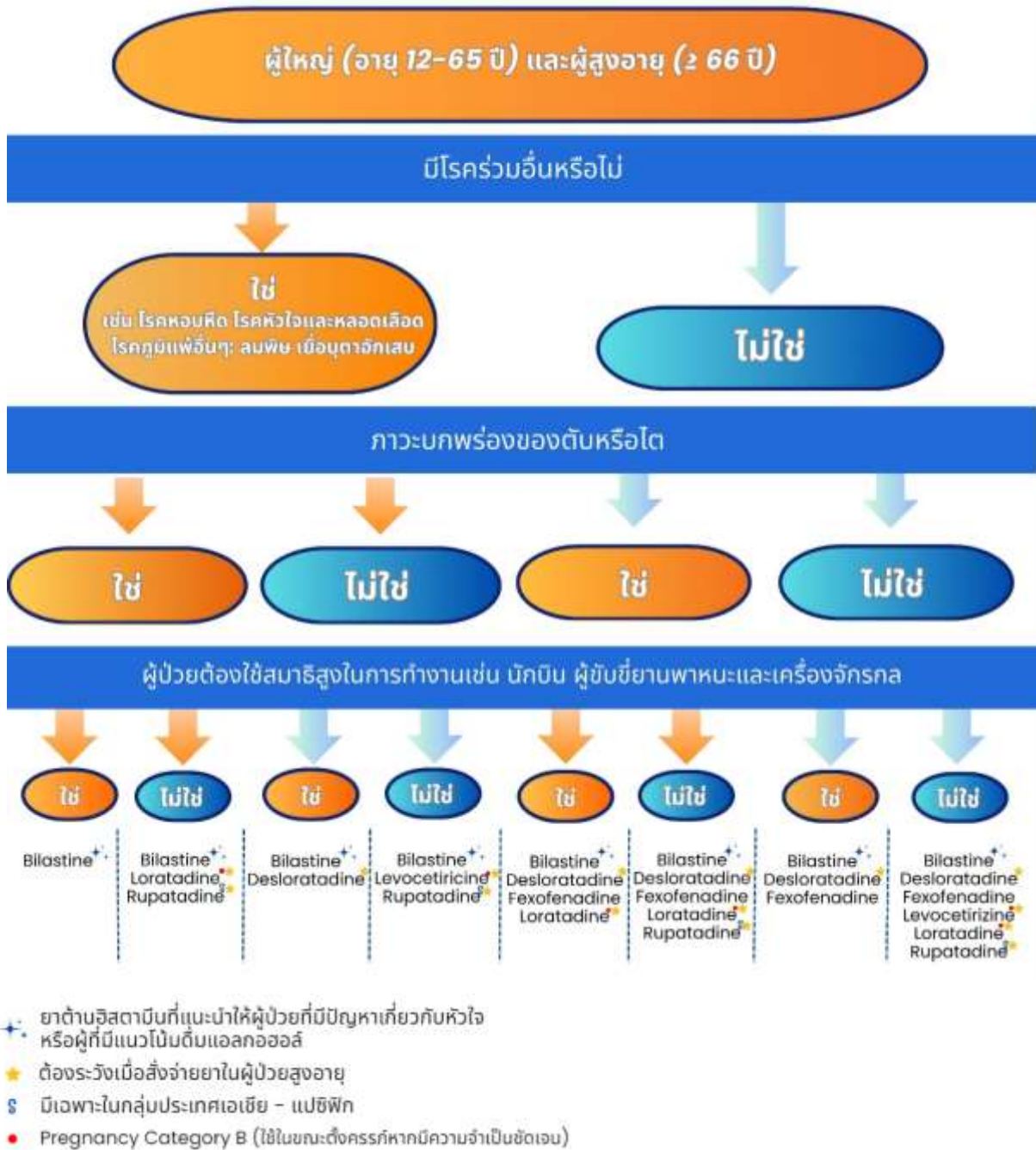
1. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง จากข้อมูลการผ่านเข้าสู่สมองของตัวยาแต่ละชนิด พบว่ายาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ใหม่ ได้แก่ bilastine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, และ rupatadine จับกับตัวรับฮิสตามีนในสมองน้อยกว่ายาต้านฮิสตามีนรุ่นแรก ส่งผลให้ยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงเรื่องง่วงนอนและกระทบต่อ psychomotor performance น้อยหรือไม่มีผลเลย ตัวอย่างเช่น bilastine เป็นตัวยาที่ไม่ผ่านเข้าสู่สมอง [27] จึงมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อยที่สุด จึงไม่มีผลกระทบต่อ psychomotor performance จึงไม่กระทบต่อการทำกิจกรรมประจำวัน [28] รวมถึงแนะนำให้พิจารณาเป็นตัวเลือกสำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 หรือ 65 ปี ที่มีความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม
2. การเลือกใช้ยาสำหรับนักบินหรือผู้ป่วยที่ต้องทำงานที่มีความเสี่ยงสูง พิจารณายาที่มีผลข้างเคียงเรื่องง่วงนอนน้อย ทั้งนี้ตัวยาที่แนะนำสำหรับนักบิน ได้แก่ bilastine, desloratadine, fexofenadine และ loratadine ซึ่งตัวยาทั้ง 4 ชนิด ได้รับความกำหนดไว้ในหลักเกณฑ์การใช้เวชภัณฑ์ในผู้ปฏิบัติงานบนเครื่องบินของญี่ปุ่น [17]
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติ เช่น โรคตับ โรคไต การทำงานของหัวใจผิดปกติ การใช้ยาขณะตั้งครรภ์ (ข้อมูลแสดงในตารางที่ 2)
4. สตรีที่ให้นมบุตร แนะนำเลือกใช้ desloratadine, fexofenadine หรือ loratadine เนื่องจากมีการศึกษาระดับยาในน้ำนมซึ่งพบว่ามีปริมาณน้อยมากที่ขับออกทางน้ำนม [17]
5. ข้อควรระวังเมื่อใช้ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ร่วมกับยาอื่น เช่น loratadine ร่วมกับ amiodarone พบว่า amiodarone มีผลยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยา loratadine อาจทำให้เกิด QT prolongation และ Torsades de Pointes ได้, การใช้ rupatadine ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors เนื่องจากมีผลเพิ่มระดับยา rupatadine มากถึง 10 เท่า ข้อมูลผลิตภัณฑ์แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน เป็นต้น [29, 30] นอกจากนี้ยาต้านฮิสตามีนอาจมีผลกดระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยานอนหลับ มีเพียงยา bilastine และ rupatadine ที่มีข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ร่วมกับยานอนหลับ[31]
6. ข้อควรระวังเมื่อใช้ยาต้านฮิสตามีนรุ่นที่ 2 ร่วมกับอาหาร เช่น การรับประทาน fexofenadine ร่วมกับ น้ำผลไม้ (grapefruit, apple, orange) ทำให้ bioavailability ของ fexofenadine ลดลงประมาณ 36%, การรับประทาน rupatadine ร่วมกับ grapefruit juice ทำให้ rupatadine เพิ่มขึ้น 3.5 เท่า แนะนำให้เลี่ยงการใช้ร่วมกัน, การรับประทาน bilastine ร่วมกับอาหาร ทำให้ bioavailability ของ bilastine ลดลงประมาณ 30% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก แนะนำให้รับประทานยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือปรับรับประทานยาพร้อมหรือหลังอาหารในผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาได้ไม่ดี [32]

ด้านความร่วมมือในการใช้ยา

ผู้ป่วยสามารถใช้ยากลับนี้ได้สะดวกเนื่องจากแนะนำให้บริหารยาวันละ 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องคำนึงถึงขนาดของเม็ดยา เช่นผู้ป่วยที่มีภาวะกลืนลำบาก นอกจากนี้ราคายาเป็นข้อมูลอีกส่วนหนึ่งที่ควรพิจารณาควบคู่ไปด้วยกัน

ชื่อยา	ความเร็วการออกฤทธิ์ (ชั่วโมง) [28, 29]	ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (ชั่วโมง) [28, 29]	ประเมินประสิทธิภาพ [41]	ไม่ต้องการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ [27]	ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต [27, 30]	การใช้ยาในผู้ที่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ [31, 32]	การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ [33]	รับประทานร่วมกับแอลกอฮอล์ [34, 35]	รับประทานยาพร้อมกับยานอนหลับได้ [35, 36]
Bilastine	0.5	24	Excellent	✓	✓	✓	N/A	✓	✓
Cetirizine	1	24	Good	ปรับขนาดยา	ปรับขนาดยา	✓	✓	อาจมีผลกดประสาทส่วนกลาง	N/A
Desloratadine	2	24	Fair / Good	N/A	ปรับขนาดยา	✓	✓	✓	N/A
Fexofenadine	2	24	Excellent	✓	✓	✓	N/A	✓	N/A
Levocetirizine	1	24	Excellent	ปรับขนาดยา	ปรับขนาดยา	✓	✓	N/A	N/A
Loratadine	2	24	Good	ปรับขนาดยา	✓	✓	✓	✓	N/A
Rupatadine	2	24	Good	✗	✗	✓	N/A	✓	✓

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคุณสมบัติและเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานรุ่นใหม่ [27-36]



รูปที่ 6 แนวทางการเลือกใช้ยาต้านฮิสตามีน

(ดัดแปลงจาก Recto, M. T., Gabriel, M. T., Kulthanan, K., Tantilipikorn, P., Aw, D. C. W., Lee, T. H., ... & Canonica, G. W. (2017). Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. Clinical and molecular allergy) [41]

การพิจารณาเลือกใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก

ปัจจุบันมียาสเตียรอยด์พ่นจมูก 7 ชนิด ได้แก่ Beclomethasone dipropionate (BDP), Budesonide (BUD), Triamcinolone acetonide (TAA), Fluticasone propionate (FP), Mometasone furoate (MF), Fluticasone furoate (FF) และ Ciclesonide (CIC) ซึ่งยาดังกล่าวจะดูดซึมเข้ากระแสเลือดน้อย อย่างไรก็ตาม ยาก็ตาม ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกรุ่นใหม่ ได้แก่ FP, MF, FF, CIC มีฤทธิ์จำเพาะที่บริเวณเยื่อโพรงจมูกสูง เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ด้านประสิทธิภาพเปรียบเทียบความสามารถของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดในการจับกับตัวรับสเตียรอยด์ พบว่า FF จับกับตัวรับสเตียรอยด์ได้ดีที่สุด รองลงมาคือ MF, FP, BDP, CIC, BUD และ TAA ตามลำดับ ทั้งนี้ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงอาจแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยา (แสดงในตาราง 3) แต่จากการศึกษาพบว่ายาสเตียรอยด์พ่นจมูกที่ต่างชนิดกัน มีผลต่อการลดอาการของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ได้ไม่แตกต่างกัน [17]

ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก	ข้อบ่งชี้การใช้ตาม FDA	ระยะเวลาที่ใช้ในการออกฤทธิ์	อายุ	Pregnancy Category	Recommended dosage
Beclomethasone dipropionate; BDP 42 µg per spray	AR and NAR	24 ชม.	≥ 6 ปี	C	Age 6–12 y: 1 spray per nostril BID up to 2 sprays per nostril BID Age > 12 y: 1 or 2 sprays per nostril BID
Budesonide; BUD 32 µg per spray	AR and NAR	10 ชม.	≥ 6 ปี	B	Age ≥ 6 years: 2 sprays per nostril BID or 4 sprays per nostril in the morning
Triamcinolone acetonide; TAA 55 µg per spray	Seasonal and perennial AR	12-16 ชม.	≥ 2 ปี	C	Age 2-5 y: 1 spray per nostril OD Age 6-11 y: 2 sprays per nostril OD Age ≥12 y: 2 sprays per nostril OD or BID
Fluticasone propionate; FP 50 µg per spray	AR and NAR	12 ชม.	≥ 4 ปี	C	Age 4 y to adult: 1 spray per nostril OD Adult: 2 sprays per nostril OD
Mometasone furoate; MF 50 µg per spray	Seasonal and perennial AR, nasal polyps	12 ชม.	≥ 2 ปี	C	Age 2-11 y: 1 spray per nostril OD Age ≥12 y: 2 sprays per nostril OD Age ≥18 y with polyps: 2 sprays per nostril BID
Fluticasone furoate; FF 27.5 µg per spray	Seasonal and perennial AR	8 ชม.	≥ 2 ปี	C	Age 2-11 y: 1-2 sprays per nostril OD Age >11 y: 2 sprays per nostril OD
Ciclesonide; CIC 50 µg per spray	Seasonal and perennial AR	1 ชม.	≥ 6 ปี	C	Age ≥6 y: 2 sprays per nostril OD

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่าง ๆ

(ดัดแปลงมาจากแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565)) [17]

กล่าวโดยสรุป คือ การเลือกใช้ยาด้านตัวรับฮิสตามีน-1 (histamine-1 receptor) ไม่ว่าจะสำหรับโรคภูมิแพ้ชนิดใดก็ตาม ควรเลือกยาที่ผ่านเข้าสมองได้น้อยโดยพิจารณาจากค่าความสามารถต่อการจับกับตัวรับฮิสตามีน-1 ในสมองเป็นหลัก และพิจารณาปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยยาด้านฮิสตามีนชนิดใหม่ จะมีคุณสมบัติโดยรวมที่ดีกว่าและเหมาะสมมากกว่าที่จะใช้เป็นยาแรกสำหรับการรักษาโรคภูมิแพ้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะเยื่อโพรงจมูกอักเสบและลมพิษที่ผิวหนัง

เอกสารอ้างอิง

1. Aldakheel, F.M., Allergic Diseases: A Comprehensive Review on Risk Factors, Immunological Mechanisms, Link with COVID-19, Potential Treatments, and Role of Allergen Bioinformatics. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. 18(22).
2. Wang, J., et al., Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023. 8(1): p. 138.
3. Edwards-Salmon, S.E., et al., Increasing Prevalence of Allergic Disease and Its Impact on Current Practice. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 2022. 10(3): p. 278-284.
4. Cascone, N., et al., The Impact of Allergic Disease in Adults with Chronic Idiopathic Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019. 143(2): p. AB75.
5. Bachert, C., The role of histamine in allergic disease: re-appraisal of its inflammatory potential. *Allergy*, 2002. 57(4): p. 287-96.
6. Savouré, M., et al., Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy*, 2022. 12(3): p. e12130.
7. Gutowska-slesik, J., B. Samolinski, and E. Krzych-Fałta, The increase in allergic conditions based on a review of literature. *Postepy Dermatol Alergol*, 2023. 40(1): p. 1-7.
8. Katel, P., et al., Pattern of Aeroallergen Sensitization and Quality of Life in Adult Thai Patients With Allergic Rhinitis. *Front Allergy*, 2021. 2: p. 695055.
9. Pawankar, R., et al., WAO white book on allergy: update 2013. World Allergy Organization, 2013. 248.
10. Seidman, M.D., et al., Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015. 152(1 Suppl): p. S1-43.

11. Bousquet, J., et al., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008. 63 Suppl 86: p. 8-160.
12. Rahim, N.A., et al., Anti-Allergic Rhinitis Effects of Medicinal Plants and Their Bioactive Metabolites via Suppression of the Immune System: A Mechanistic Review. *Front Pharmacol*, 2021. 12: p. 660083.
13. Nur Husna, S.M., et al., Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Frontiers in Medicine*, 2022. 9.
14. Lourenço, O., et al., Management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy Pocket guide 2022. *Clinical and Translational Allergy*, 2022. 12(10): p. e12183.
15. Wang, D.Y., Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? *Ther Clin Risk Manag*, 2005. 1(2): p. 115-23.
16. Silva, M., et al., Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*, 2007. 29(2): p. 253-60.
17. สมาคมแพทย์โรคจมูก, แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565). *Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022. 23(1).
18. Bousquet, J., et al., Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020. 145(1): p. 70-80.e3.
19. Zuberbier, T., et al., The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 2022. 77(3): p. 734-766.
20. Sabroe, R.A., et al., British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021*. *British Journal of Dermatology*, 2022. 186(3): p. 398-413.
21. สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย ชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาโรคลมพิษ 2558.
22. Simons, F.E.R., Advances in H1-Antihistamines. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(21): p. 2203-2217.

23. Boyce, J.A., et al., Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(6 Suppl): p. S1-58.
24. Bousquet, J., et al., The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Approach of Value-Added Medicines: As-Needed Treatment in Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022. 10(11): p. 2878-2888.
25. Panel, B.t.A.G.S.B.C.U.E., American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. n/a(n/a).
26. The Patient Care Process for Delivering Comprehensive Medication Management (CMM): Optimizing Medication Use in Patient-Centered, T.-B.C.S.C.i.P.C.R.T. July 2018.
27. Kawauchi, H., et al., Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(1).
28. Papadopoulos, N.G. and T. Zuberbier, The safety and tolerability profile of bilastine for chronic urticaria in children. *Clin Transl Allergy*, 2019. 9: p. 55.
29. Bartra, J., et al., Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006. 16 Suppl 1: p. 29-36.
30. Atar, S., et al., Torsades de pointes and QT prolongation due to a combination of loratadine and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003. 26(3): p. 785-6.
31. Montoro, J., et al., H1 antihistamines and benzodiazepines. Pharmacological interactions and their impact on cerebral function. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013. 23 Suppl 1: p. 17-26.
32. Association, A.P., Drug information handbook with international trade names index. 2022.
33. Simon, F.E.R. and K.J. Simons, H1 Antihistamines: Current Status and Future Directions. *World Allergy Organization Journal*, 2008. 1(9): p. 145-155.
34. Antonijuan, R., et al., Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*, 2017. 33(1): p. 129-136.

35. Criado, P.R., et al., Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol*, 2010. 85(2): p. 195-210.
36. Olasinska-Wisniewska, A., J. Olasinski, and S. Grajek, Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014. 31(3): p. 182-6.
37. Cataldi, M., et al., Cardiac safety of second-generation H1-antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*, 2019. 49(12): p. 1615-1623.
38. Pfaller, B., et al., Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy*, 2022. 77(3): p. 798-811.
39. Pasko, P., et al., Second generation H1 - antihistamines interaction with food and alcohol—A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017. 93: p. 27-39.
40. Popescu, F.D., H1 antihistamines and driving. *J Med Life*, 2008. 1(3): p. 262-8.
41. Recto, M. T., Gabriel, M. T., Kulthanan, K., Tantilipikorn, P., Aw, D. C. W., Lee, T. H., ... & Canonica, G. W. (2017). Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clinical and molecular allergy*, 15, 1-12.