

تشخیص و درمان کهیر: راهنمای بالینی عملی انجمن متخصصین پوست ایران

کهیر از بیماری‌های شایع و چالش‌برانگیزی است که تشخیص و درمان آن تنها به رشته‌ی تخصصی بیماری‌های پوست محدود نمی‌شود. پزشکان عمومی، متخصصان آلرژی و ایمونولوژی بالینی نیز به‌طور شایعی با موارد این بیماری مواجه شده و درگیر تشخیص، درمان و پیشگیری از عود آن می‌شوند. با توجه به رسالت انجمن متخصصین پوست ایران در ارائه‌ی راهبردهایی برای اداره‌ی هرچه بهتر بیماران مبتلا به بیماری‌های پوستی، این انجمن با تشکیل کارگروهی نسبت به بررسی شواهد و دستورالعمل‌های موجود مرتبط و به‌دنبال آن تدوین راهنمای بالینی عملی تشخیص و درمان کهیر در ایران اقدام کرد.

کلیدواژه‌ها: کهیر، تشخیص، درمان، آنتی‌هیستامین‌ها، راهنمای بالینی

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۳/۰۸

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۴، دوره‌ی ۶ (۱): ۱-۲۲

نویسندگان این مقاله اعضای کارگروه تدوین راهنمای بالینی تشخیص و درمان کهیر انجمن متخصصین پوست در ایران هستند که اسامی آنان به‌ترتیب حروف الفبا، فهرست شده است.

دکتر زهرا حلاجی^۱
دکتر علیرضا خاتمی^۳
دکتر رضا رباطی^۴
دکتر حسن صیرفی^۱
دکتر علیرضا فیروز^۳
دکتر وحیده لاجوردی^۱
دکتر زهره مظفری^۷
دکتر پروین منصوری^۸
دکتر پدram مهران^۳
دکتر منصور نصیری کاشانی^۳

۱. گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون تاولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶. مرکز کارآزمایی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۷. شرکت Sanofi ایران، تهران، ایران
۸. مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر علیرضا خاتمی

تهران، خیابان طالقانی، نش خیابان شهید نادری، شماره‌ی ۴۱۵
پست الکترونیک:

akhatami@tums.ac.ir

تعارض منافع: این راهنمای بالینی عملی با حمایت مالی شرکت Sanofi ایران تدوین شد. این شرکت واردکننده‌ی داروی Telfast® است. هم‌چنین در زمان تدوین این راهنما، سرکار خانم دکتر زهره مظفری در استخدام شرکت Sanofi ایران بوده‌اند.

مقدمه

کهیر از بیماری‌های شایع و چالش‌برانگیزی است که با توجه به شیوع ۱ تا ۵ درصدی آن در جامعه، تشخیص و درمان آن تنها به رشته‌ی تخصصی بیماری‌های پوست محدود نیست. پزشکان عمومی، متخصصان آلرژی و ایمونولوژی بالینی نیز به‌طور شایعی با موارد این بیماری مواجه شده و درگیر تشخیص، درمان و پیشگیری از عود آن می‌شوند. با توجه به رسالت انجمن متخصصین پوست ایران در ارائه‌ی راهبردهایی برای اداره‌ی هرچه بهتر مبتلایان به بیماری‌های پوستی، این انجمن با تشکیل کارگروهی نسبت به بررسی شواهد و دستورالعمل‌های موجود مرتبط و به‌دنبال آن تدوین راهنمای بالینی عملی تشخیص و درمان کهیر در ایران اقدام کرد.

روش اجرا و تدوین راهنما

برای تدوین راهنمای مورداشاره، فعالیت‌های زیر انجام گرفت:

۱. **انتخاب موضوع:** با در نظر قراردادن بروز قابل توجه کهیر و مشکلات عدیده‌ای که برای مبتلایان ایجاد می‌کند و با توجه به آنکه با به‌روز کردن دانش پزشکان در باب به‌کارگیری روش‌های تشخیصی و درمان‌های دارویی نوین این بیماری براساس دسترس بودن آن‌ها در کشور که امکان اصلاح بالقوه‌ی خدمات ارائه‌شده به بیماران را فراهم می‌آورد، موضوع «کهیر» با تمرکز بر انواع خودبه‌خودی و مزمن این بیماری انتخاب شد.
۲. **مخاطبان:** متخصصان بیماری‌های پوست که در کشور ایران به طبابت اشتغال دارند به‌عنوان مخاطب اصلی این راهنمای عملی بالینی در نظر گرفته شدند.
۳. **برنامه‌ی کار:** برای تدوین راهنمای بالینی عملی تشخیص و درمان کهیر، انجمن متخصصین پوست ایران نسبت به تشکیل کارگروهی متشکل از اعضای

- هیأت علمی گروه‌ها و مراکز پژوهشی تخصصی بیماری‌های پوست اقدام نمود. این گروه مسئولیت زمان‌بندی و انجام فعالیت‌های لازم برای تدوین راهنمای مورد اشاره را عهده‌دار شد.
۴. **مرور نظام‌مند متون پزشکی مرتبط:** در نخستین گام جستجوی الکترونیک پایگاه داده‌ای PubMed با کلیدواژه‌های «urticaria» و «guideline» با فیلتر «title/abstract» در بازه‌ی زمانی ابتدای سال میلادی ۲۰۰۵ لغایت انتهای سال ۲۰۱۴ میلادی انجام شد. از میان ۳۱ عنوان یافت‌شده، راهنماهای مناسب انتخاب و به‌عنوان الگوی تدوین راهنمای مربوطه مورداستفاده قرار گرفتند. از اطلاعات موجود در منابع تخصصی و کتاب‌های مرجع رشته‌ی تخصصی بیماری‌های پوست نیز برای تدوین بهینه‌ی راهنما بهره گرفته شد.
۵. **تدوین راهنما:** پس از ارسال منابع ذکرشده به اعضای کارگروه مقرر شد نشست‌ها، در نخستین جمعه‌ی هر ماه برگزار شود تا اعضا نسبت به ارائه‌ی بخش‌هایی که تدوین آن‌ها را عهده‌دار بودند اقدام نمایند. هر بخش توسط تمامی اعضای کارگروه مورد بررسی قرار گرفته و بازخورد لازم به عضو تدوین‌کننده‌ی آن بخش ارائه می‌شد.
۶. **اعتباربخشی:** به‌منظور اعتباربخشی راهنمای تدوین‌شده، نظر اعضای محترم هیأت ممتحنه‌ی آزمون دانش‌نامه‌ی تخصصی رشته‌ی بیماری‌های پوست و مدیران محترم گروه‌های آموزشی پوست دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در خصوص پیش‌نویس متن نهایی راهنما، اخذ و اصلاحات مورد نیاز براساس بازخوردهای دریافت‌شده انجام گرفت.
۷. **انتشار:** مقرر شد به‌منظور نشر راهنما، نسخه‌ی فارسی آن در فصل‌نامه‌ی علمی - پژوهشی پوست و زیبایی و نسخه‌ی انگلیسی آن در فصل‌نامه‌ی Iranian Journal of Dermatology منتشر شوند. هر دو نشریه‌ی مورداشاره به‌طور بسیار گسترده‌ای

طبقه‌بندی بالینی^{۱-۳}

طبقه‌بندی کهیر براساس تظاهرات بالینی بهتر از دسته‌بندی براساس علت بیماری می‌باشد، زیرا طبقه‌بندی براساس علت برای کهیر امری بسیار دشوار است. علاوه بر این طبقه‌بندی براساس ویژگی‌های بالینی می‌تواند در درمان و مدیریت مناسب بیماری مفید واقع شود. معمولاً الگوهای مختلف کهیر را می‌توان براساس تظاهرات بالینی و در صورت نیاز، آزمون‌های چالشی (challenge tests) و نمونه‌برداری از پوست از یک دیگر افتراق داد (جدول ۱). تظاهرات کهیر در دوران کودکی و بزرگسالی مشابه است.

۱. **کهیر معمولی:** شایع‌ترین نوع کهیر است که با بروز ناگهانی کهیر در هر نقطه‌ای از بدن با یا بدون آنژیوادم مشخص می‌شود. گرچه کهیر معمولی عموماً به صورت ناگهانی و خودبه‌خودی بروز می‌کند اما در بیشتر موارد امکان تشخیص عوامل تشدیدکننده (مانند گرما یا فشار ناشی از لباس) وجود دارد. بنابه تعریف، در صورتی که کهیر (همراه یا بدون آنژیوادم) بیش از شش هفته طول بکشد به آن کهیر مزمن اطلاق می‌گردد. کهیر حاد با یا بدون آنژیوادم با پایداری چند ساعت یا چند روز و عود در طی ماه‌ها و سال‌ها نیز جزو گروه کهیر معمولی طبقه‌بندی می‌شود. کهیر مزمن به‌ندرت تهدیدی برای جان افراد محسوب می‌گردد، اما می‌تواند باعث ایجاد مشکلات عدیده‌ای برای بیمار شده و به‌طور قابل ملاحظه‌ای کیفیت زندگی بیماران را کاهش دهد. به‌گونه‌ای که این تأثیر حتی با بیماری‌های قلبی - عروقی قابل مقایسه است.

۲. **کهیر فیزیکی:** کهیرهای فیزیکی بر اثر یک یا چند محرک فیزیکی به‌وجود می‌آیند. برخلاف کهیر معمولی، در این موارد، کهیر اساساً به‌دنبال قرارگرفتن در معرض محرکی خاص بروز می‌کند. در صورت تشخیص محرک‌های مزبور ممکن است با تغییر در سبک زندگی فرد مبتلا فراوانی میزان بروز

در بین متخصصان پوست ایران که مخاطبان اصلی این راهنما هستند، توزیع می‌شوند.

۸. **به‌روزرسانی:** مقرر شد کارگروه تدوین، دو سال یک بار نسبت به به‌روز کردن مطالب راهنما اقدام کند. در راهنمای تدوین‌شده، پس از ارائه‌ی تعریف، طبقه‌بندی، سبب‌شناسی و پاتوژنز انواع کهیر، نکات عملی مرتبط با تشخیص و درمان با تفصیل بیشتری مورد بحث قرار می‌گیرند.

تعریف^{۱-۳}

کهیر (urticaria)، ضایعاتی قرمز رنگ، برآمده و خارش‌دار (wheal) است که به‌دنبال اتساع عروق، افزایش جریان خون و افزایش نفوذپذیری رگ‌های خونی در پوست تظاهر می‌کند. اندازه‌ی کهیر از چند میلی‌متر تا ضایعاتی به‌اندازه‌ی کف دست متغیر است. کهیرها می‌توانند به‌صورت منفرد یا گروهی دیده شوند. ویژگی اصلی کهیر، فعال شدن ماستوسیت‌ها است که منجر به آزادسازی هیستامین و برخی دیگر از واسطه‌های التهابی می‌شود. این امر به نوبه‌ی خود باعث ایجاد کهیر روی پوست و خارش شدید می‌گردد. آنژیوادم، نتیجه‌ی افزایش موضعی نفوذپذیری رگ‌ها می‌باشد که بیش تر در لب، دهان، حلق، پلک و اندام تناسلی رخ می‌دهد. تورم بافتی در آنژیوادم بیش تر از آنکه با خارش همراه باشد، دردناک است.

کهیر بیشتر لایه‌های سطحی پوست تا درم پاپیلاری را درگیر می‌کند، درحالی که آنژیوادم در لایه‌های زیر مخاطی و لایه‌ی رتیکولار درم رخ می‌دهد.

کهیر در ۵۰٪ موارد به‌تنهایی و در ۴۰٪ به‌همراه آنژیوادم بروز می‌کند. در ۱۰٪ درصد موارد نیز، آنژیوادم بدون کهیر رخ می‌دهد. تورم ناشی از کهیر به‌صورت ناگهانی بروز کرده، ظرف ۸ الی ۱۲ ساعت به حداکثر خود رسیده و تا ۲۴ ساعت رفع می‌گردد درحالی که تورم ایجادشده در آنژیوادم ممکن است چندین روز باقی بماند.

C1 esterase inhibitor بوده یا به دنبال مصرف داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (angiotensin converting enzyme [ACE]) ایجاد گردد. گاهی این بیماران با درد شکم بدون آنژیوادم قابل مشاهده مراجعه می کنند. آنژیوادم بدون کهیر می تواند بدون علت شناخته شده (idiopathic) نیز رخ دهد.

۴. کهیر تماسی: این نوع کهیر صرفاً در صورت جذب ماده‌ی محرک از راه پوست یا غشای مخاطی بروز می کند و هرگز به صورت خودبه خود ایجاد نمی شود. جذب پوستی یا مخاطی ماده‌ی حساسیت‌زا می تواند موجب بروز واکنش‌های موضعی یا سیستمیک شود. ممکن است کهیر تماسی در افرادی که دارای حساسیت شدید مثل آلرژی شدید به لاتکس هستند منجر به بروز آنافیلاکسی گردد.

۵. واسکولیت کهیری: این ضایعات از نظر بالینی به شکل کهیر بروز کرده ولی در حقیقت در نتیجه‌ی التهاب رگ‌های کوچک ایجاد می شوند که با بررسی آسیب‌شناسی مشخص می شود. واسکولیت کهیری می تواند نشانه‌ای از بیماری سیستمیک بوده و با درگیری مفصلی و کلیوی نیز همراه باشد.

۶. سندروم‌های خودالتهابی: بیماری‌هایی هستند که در آن‌ها کهیر همراه با تب، بی‌قراری و برخی دیگر از علائم سیستمیک تظاهر می کند. سندروم Muckle-Wells (MWS) که منجر به ناشنوایی حسی - عصبی و در مواردی آمیلوئیدوز کلیوی می شود از جمله‌ی این بیماری‌ها می باشد^۴. موارد ارثی معمولاً از دوران کودکی بروز می نمایند.

سبب شناسی^{۱-۳}

اداره‌ی صحیح کهیرهای مزمن و حاد متناوب به شناخت کامل علائم بالینی، سبب شناسی بیماری، عوامل ایجاد کننده و تشدید کننده‌ی آن‌ها نیازمند است. علی‌رغم تمام بررسی‌های انجام شده، در

کهیر را به حداقل رسانده یا حتی از بروز آن پیشگیری نمود. شناخته شده‌ترین عوامل بروز این نوع کهیر، عوامل مکانیکی و حرارتی می باشند.

۳. آنژیوادم: آنژیوادم بدون کهیر را باید از آنژیوادمی که همراه کهیر بروز می کند تفکیک نمود زیرا این پدیده می تواند نشانه‌ای از کمبود آنزیم

جدول ۱: طبقه بندی بالینی کهیر

کهیر معمولی
حاد (حداکثر تا ۶ هفته فعال بودن مداوم بیماری)
مزم (حداقل ۶ هفته فعال بودن مداوم بیماری)
دوره‌ای (حداقل ۶ هفته فعال بودن متناوب بیماری که هر حمله کم‌تر از ۶ هفته طول می کشد)
کهیر فیزیکی (القای کهیر ناشی از تحریک فیزیکی مکانیکی)
کهیر تأخیری ناشی از فشار
درموگرافیسیم علامت‌دار
آنژیوادم ارتعاشی
حرارتی
کهیر کولینرژیک
کهیر تماسی سرمایی
کهیر تماسی گرمایی
سایر موارد
کهیر آکواژنیک (ناشی از تماس با آب)
کهیر آفتابی
آنافیلاکسی ناشی از فعالیت بدنی
آنژیوادم بدون کهیر
بدون علت شناخته شده
ناشی از مصرف دارو
کمبود C1 esterase inhibitor
کهیر تماسی (تماس با مواد حساسیت‌زا یا شیمیایی)
واسکولیت کهیری (التهاب عروق که با نمونه برداری پوست مشخص می شود)
سندروم‌های خودالتهابی
ارثی
سندروم‌های دوره‌ای مربوط به cryopyrin (موتاسیون‌های CIASI)
اکتسابی
سندروم Schnitzler

این در حالی است که در اکثر افراد مبتلا به کهیر مزمن، آلرژی غذایی علت بیماری نیست و معمولاً می‌توان آن را براساس شرح حال بالینی بیمار کنار گذاشت. از جمله عوامل شایع در عود حملات کهیر مزمن عفونت‌های ویروسی و در برخی موارد تنش روانی (stress) می‌باشد. طبقه‌بندی نوع مزمن کهیر / آنژیوادم براساس سبب‌شناسی بیماری در جدول ۲ ارائه شده است.

۴۰٪ تا ۵۰٪ موارد علت خاصی برای بروز کهیر مزمن یافت نمی‌شود. به همین دلیل، این نوع کهیر، کهیر ایدیوپاتیک (بدون علت شناخته‌شده) نامیده می‌شود. اغلب اوقات مبتلایان به کهیر مزمن را به‌عنوان موارد بالینی آلرژی (احتمالاً ناشی از آلرژی غذایی) طبقه‌بندی کرده و تلاش می‌شود موادی را که این دسته از بیماران به آن‌ها آلرژی دارند، مشخص کنند.

جدول ۲: طبقه‌بندی سبب‌شناختی کهیر / آنژیوادم مزمن

سبب‌شناسی بیماری	مکانیسم	مثال‌ها	بررسی‌ها
بدون علت شناخته‌شده (۴۰٪ تا ۵۰٪ موارد)	ناشناخته		منفی
خودایمی	اتوآنتی‌بادی خودبه‌خود IgG علیه گیرنده‌ی IgE روی ماستوسیت‌ها یا پیوند IgE روی ماستوسیت	همراه با التهاب خودایمن تیروئید	ANA، اتوآنتی‌بادی‌های تیروئیدی، آزمایش سرم خودمشتق جلدی (Autologous skin test) (صرفاً برای تحقیق)
محرک‌های فیزیکی	آزادسازی مستقیم واسطه‌های شیمیایی از ماستوسیت‌ها	فعالیت بدنی، گرما، سرما، فشار، آب، آفتاب، درموگرافیسیم	آزمایش چالشی با محرک‌های مناسب همانند قطعات یخ، فعالیت بدنی و ... کرایوگلوبین‌ها
القاشده توسط دارو	کاهش متابولیسم کینین، تغییر سطح لوکوترین‌ها	مهارکننده‌ی ACE (برای مورد آنژیوادم به‌تنهایی)، NSAIDها	بهبودی به‌دنبال عدم مصرف (ممکن است هفته‌ها یا ماه‌ها طول بکشد.)
عفونت	فعال‌سازی کمپلمان و تشکیل کمپلکس ایمنی	انگل‌ها، EBV، هپاتیت B و C، سایر ویروس‌ها	سرولوژی براساس شرح حال بالینی
آلرژی	کهیر تماسی آلرژیک با واسطه IgE	لاتکس، حیوانات، علف‌ها، غذاها	آزمایشات جلدی، IgE اختصاصی برای مواد آلرژیک‌زا
کمبود مهارکننده C1	الف: ژنتیک ب: اکتسابی	الف: نوع I و II آنژیوادم ارثی ب: مربوط به پاراپروتئینی	مهارکننده‌ی C1، C4
دگرانولاسیون ماستوسیت‌ها با واسطه‌ای غیر از IgE	بدون واسطه	مواد مخدر، ACTH	بهبودی به‌دنبال عدم تماس
واسکولیت	التهاب رگ‌های کوچک، رسوب ایمنوگلوبولین و کمپلمان‌ها	واسکولیت کهیری	CBC, ESR، عملکرد کلیه، آزمایش کامل ادرار، آزمون عملکرد کبد، سرولوژی هپاتیت‌های B و C، الکتروفورز ایمنوگلوبولین‌ها، غربال‌گری بیماری‌های خودایمن، ANCA، C3، نمونه‌برداری از پوست
اختلالات لنفوپرولیفراتیو	پاراپروتئینی	لنفوم B cells	وجود پاراپروتئین در خون و ادرار
افزودنی‌های غذایی (نادر)	ناشناخته	سالیسیلات‌ها	پاسخ به عدم مصرف و عود با مصرف مجدد

پاتوزن ۱-۳

کهیر ایمونولوژیک

کهیر خودایمن

حداقل ۳۰٪ از بیماران دچار کهیر مزمن ایدیوپاتیک دارای اتوانتی‌بادی‌های آزادکننده‌ی هیستامین هستند. آنتی‌بادی‌های IgG علیه گیرنده‌ی IgE بر روی ماستوسیت در ۴۰٪ تا ۶۰٪ درصد موارد کهیر مزمن در کودکان و بزرگسالان یافت می‌شوند.

کهیر مربوط به کمپلکس ایمنی

تصور می‌شود که کهیر واسکولیتی و واکنش‌های کهیر ناشی از مصرف دارو یا فراورده‌های خونی (بیماری سرم) ناشی از ایجاد کمپلکس‌های ایمنی در مویرگ‌های خونی می‌باشد.

فعال‌سازی کمپلمان از طریق آنافیلاتوکسین C5a موجب افزایش آزادسازی هیستامین از ماست‌سل‌ها می‌شود. این آبشار التهابی بر اثر واکنش متقابل آنتی‌ژن - آنتی‌بادی و تولید کمپلکس‌های ایمنی ایجاد می‌گردد (به‌عنوان نمونه در هیپاتیت B و C، EBV، سایر عفونت‌های ویروسی و برخی عفونت‌های انگلی).

کهیر تماسی ناشی از آلرژی

اتصال IgE اختصاصی علیه آلرژن‌هایی مانند دستکش‌های لاتکس، تخم‌مرغ، بزاغ سگ و ... بر روی ماستوسیت‌های پوست می‌تواند موجب بروز کهیر تماسی، آنافیلاکسی و برخی از موارد کهیرهای حاد یا معمولی دوره‌ای شود که البته معمولاً آلرژی علت بروز کهیر مزمن در بزرگسالان نمی‌باشد.

کهیر وابسته به کمپلمان

آنژیوادم مربوط به کمبود مهارکننده‌ی C1 استراز، بیشتر بر اثر کینین‌های ناشی از فعال‌سازی کمپلمان و تشکیل برادی کینین رخ داده و هیستامین نقش زیادی در ایجاد آن ندارد.

کهیر غیرایمونولوژیک

دگرانولاسیون ماستوسیت‌ها و بازوفیل‌ها می‌تواند پس از قرارگیری در معرض برخی داروها (مانند

در بسیاری از موارد، علی‌رغم بررسی‌های جامعی که صورت می‌گیرد، هنوز نمی‌توان علت مشخصی را برای بروز کهیر ارائه کرد، لیکن می‌توان به برخی از علل خاص اشاره نمود.

مهمترین سلول دخیل در ایجاد کهیر، ماست‌سل‌های جلدی یا مخاطی می‌باشند که در فرایند دگرانولاسیون، مواد وازواکتیو از قبیل هیستامین آزاد می‌کنند. هیستامین به‌عنوان یکی از ترکیبات اصلی بروز کهیر و آنژیوادم شناخته می‌شود. سایر مواد واسطه‌ای مانند لوکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها که از غشای سلول‌ها منشأ می‌گیرند نیز متعاقباً آزاد شده و در فازهای ابتدایی و انتهایی واکنش‌ها با اثر بر بافت‌های سطحی نقش خود را ایفا می‌کنند.

با وجود آن‌که بعضی تظاهرات فعالیت ماستوسیت‌ها نظیر خارش و تورم به‌سادگی قابل شناسایی بوده و معمولاً به آنتی‌هیستامین‌ها واکنش نشان می‌دهند، بررسی میزان التهاب در لایه‌های عمیق‌تر پوستی دشوارتر است و احتمالاً مکانیسم‌های بیشتری در رخداد آن‌ها دخالت دارند. واسطه‌های التهابی متعددی موجب افزایش تراوش پذیری مویرگ‌های ریز و تراوش پلاسما و ایجاد ادم می‌شوند.

بررسی آسیب‌شناختی نمونه‌های پوستی (biopsy) از ضایعات مربوط به کهیر خود ایمن و کهیر مزمن ایدیوپاتیک نشان‌دهنده‌ی ارتشاح دور عروقی لنفوسیت‌های CD4+، مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، بازوفیل و ائوزنوفیل‌ها) می‌باشد. این امر برخلاف نمونه‌برداری‌های انجام‌شده از بیماران مبتلا به واسکولیت کهیری (کمتر از ۱٪ موارد) می‌باشد، که در آن‌ها تنها واسکولیت عروق کوچک (اغلب ناشی از تشکیل کمپلکس ایمنی) مشاهده می‌شود. البته، در برخی از بیماران فقط تغییرات مختصری به‌صورت التهاب سلول‌های اندوتلیال، تراوش گلبول‌های قرمز و در برخی موارد ارتشاح گلبول‌های سفید دیده می‌شود.

جدول ۴: آیا آلرژی زمینه‌ای وجود دارد؟^۵

آیا کهیر فقط به صورت مکرر در عرض ۶۰ دقیقه (معمولاً ۲۰ دقیقه‌ی نخست) پس از خوردن یک غذای خاص ایجاد می‌شود؟
آیا کهیر فقط پس از غذای خاص و فعالیت ورزشی پس از آن ایجاد می‌شود؟

آیا کهیر پس از تماس با لاتکس ایجاد می‌شود؟
آیا کهیر پس از تماس با آلرژن خاص که بیمار نسبت به آن‌ها حساس است (مثل گربه، اسب، گلتیدن روی چمن یا تماس با غذای خاص) رخ می‌دهد؟

آیا کهیر می‌تواند به دلیل یکی از داروهایی باشد که بیمار دریافت می‌کند؟ (به خصوص آسپرین/NSAIDها/داروهای مهارکننده‌ی ACE)

- ♦ کهیر فیزیکی: کهیرها ظرف یک ساعت ناپدید می‌شوند به جز کهیر تأخیری ناشی از فشار که ظرف ۲ الی ۶ ساعت بروز کرده و طی مدت ۴۸ ساعت از بین می‌رود؛
- ♦ واسکولیت کهیری: معمولاً این کهیرها چند روز باقی می‌مانند؛
- ♦ آنژیوادم: در صورت درمان نشدن، این پدیده ممکن است تا سه روز باقی بماند.

ارزیابی‌های تشخیصی^{۱۰۵}

خلاصه‌ای از روش‌هایی که در برخی مبتلایان به کهیر مورد استفاده قرار می‌گیرند در جدول ۶ ارائه شده است.

ثبت زمانی علائم

ثبت زمان بروز علائم پس از مواجهه با عوامل محرک ابزار بسیار مفیدی در تشخیص صحیح علت

جدول ۵: آیا واسکولیت کهیری وجود دارد؟^۵

آیا کهیر / آنژیوادم شدیدتر از معمول به نظر می‌رسد؟

آیا ضایعات بیشتر از ۲۴ ساعت طول می‌کشد؟

آیا ضایعات بیشتر از خارش داشتن، دردناک بوده یا در لمس حساس هستند؟

آیا در پوست بیمار شواهدی دال بر خون‌ریزی زیرپوستی نظیر پتشی، پورپورا یا کبودی دیده می‌شود؟

آیا بیمار علائم یا نشانه‌های زمینه‌ای مثل تب، خستگی، احساس کسالت و درد مفاصل دارد؟

کدئین) و سایر عوامل (مانند ماده‌ی حاجب مورد استفاده در پرتونگاری) بدون فعال‌سازی گیرنده IgE اتفاق افتد. مکانیسم ایجاد یا تشدید کهیر ناشی از آسپیرین، داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDها) و شبه آلرژن‌های موجود در برخی از غذاها (مانند سالیسیلات‌ها، رنگ‌های آزو و نگه‌دارنده‌های مواد غذایی) هم‌چنان نامشخص بوده، لیکن احتمالاً لوکوترین و آزادسازی هیستامین در ایجاد آن نقش دارند. اعتقاد بر این است که آنژیوادم ناشی از مهارکننده‌های ACE به دلیل مهار فرایند تجزیه کینین ایجاد می‌شود.

تشخیص و ارزیابی^{۱۰۵}

اساس تشخیص کهیر، بالینی است و انجام آزمون‌های تکمیلی تنها در موارد خاص بر پایه‌ی یافته‌های بالینی توصیه می‌شود. در بیش تر موارد کهیر حاد انجام هیچ‌گونه ارزیابی آزمایشگاهی ضرورت ندارد. در کهیر مزمن خفیف نیز معمولاً نیاز به انجام بررسی‌های آزمایشگاهی نیست. در شرح حال بالینی کهیر باید به نکات مذکور در جدول ۳ توجه داشت.^۶ در صورت شک به وجود آلرژی زمینه‌ای یا واسکولیت کهیری نکات ذکر شده در جداول ۴ و ۵ در ارزیابی حائز اهمیت است.^۵

طول مدت باقی‌ماندن ضایعات کهیری منفرد می‌تواند در تمایز الگوهای بالینی ذیل مفید واقع شود:

- ♦ کهیر عادی: معمولاً هر ضایعه‌ی کهیر ۲ تا ۲۴ ساعت طول می‌کشد؛
- ♦ کهیر تماسی: تا ۲ ساعت باقی می‌ماند؛

جدول ۳: نکات مهم در شرح حال بالینی کهیر

تناوب بروز علائم
شرایط عود و عوامل محرک
زمان‌بندی بروز و بهبود علائم
وجود درد و خارش
سابقه‌ی مصرف داروها
سابقه‌ی خانوادگی کهیر یا زمینه‌ی آتوپی

به تشخیص علت کپیر باشد. به‌عنوان مثال افزایش شمارش ائورینوفیل‌ها در عفونت‌های انگلی و واکنش‌های دارویی دیده می‌شود و در واسکولیت کپیری تعداد نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد.

کپیر است. براساس یافته‌های این زمان‌بندی و نکات موجود در شرح‌حال بالینی، انجام آزمایشات ذیل ممکن است مفید باشد.^۵

شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC)

یافته‌های این آزمایش می‌تواند سرخی در رسیدن

جدول ۶: بررسی‌های تشخیصی توصیه‌شده در انواع شایع کپیر^۵

نوع	زیرگونه	آزمون‌های تشخیصی متداول (توصیه‌شده)	آزمون‌های تشخیصی تکمیلی پیشنهادی برای شناسایی عوامل زمینه‌ای و رد کردن دیگر تشخیص‌های افتراقی
کپیر خودبه‌خودی	کپیر خودبه‌خودی حاد و دوره‌ای	هیچ آزمونی توصیه نمی‌شود	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست. بررسی بیماری‌های عفونی مثل هلیکوباکتر پیلوری
	کپیر خودبه‌خودی مزمن	CRP, ESR, CBC	بررسی افزایش حساسیت نوع یک (مانند RAST) اتوانتی‌بادی‌های فعال هورمون‌های تیروئید و اتوانتی‌بادی‌ها آزمون‌های پوستی شامل آزمون‌های فیزیکی رژیم غذایی فاقد آلرژن کاذب برای ۳ هفته اندازه‌گیری سطح تریپتاز سرم قطع مصرف داروها (مثل NSAIDها) Autologous Serum Skin Test بیوپسی از ضایعه
کپیر فیزیکی	کپیر ناشی از سرما	آزمون چالش سرما با یخ، آب سرد و باد سرد	CRP, ESR, CBC کرایوپروتئین‌ها رد سایر بیماری‌ها به‌خصوص عفونت‌ها
	کپیر فشاری تأخیری	تست فشاری (برای ۲۰-۱۰ دقیقه)	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
	کپیر ناشی از تماس با گرما	آزمون چالش گرما و آزمون تحریک با آب گرم	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
	کپیر ناشی از قرار گرفتن در معرض آفتاب	پرتو فرابنفش و نور مرئی با طول موج‌های مختلف	رد کردن سایر بیماری‌های پوستی که با نور ایجاد می‌شود.
	کپیر درموگرافیک / کپیر ساختگی (factitious)	آزمون درموگرافیسیم	CRP, ESR, CBC
	کپیر آکواژنیک	پوشیدن لباس‌های مرطوب در دمای بدن برای ۲۰ دقیقه	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
	کپیر کولینرژیک	ورزش و تحریک با دوش آب گرم	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
کپیر تماسی*	Prick/Patch Test	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.	
کپیر یا آنافیلاکسی ناشی از ورزش*	با توجه به شرح‌حال بیمار، انجام آزمون ورزش با / بدون غذا (قبل از دوش آب گرم).	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.	

* حتماً باید تحت‌نظر و در بیمارستان انجام شود.

Skin Prick Test

انجام این تست در تشخیص موارد مشکوک به کهیر آلرژیک یا کهیر تماسی کمک کننده است. در صورت منفی بودن این تست، واکنش آلرژیک با واسطه‌ی IgE نسبت به غذاها یا سایر آلرژن‌ها غیر محتمل است.

ارزیابی اختصاصی IgE

در کهیر آلرژیک انجام آزمایش (RAST) Radioallergosorbant test یا fluoroimmunoassay (CAP) chloramphenicol می‌تواند در شناسایی IgE اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های خاص کمک کننده باشد.

آزمون پوستی با سرم خود فرد (Autologous serum skin test)

در این روش سرم خود فرد به صورت داخل پوستی به وی تزریق می‌شود. واکنش مثبت به صورت کهیر و رنگ‌پریدگی موضعی نشان‌دهنده‌ی وجود اتوانتی‌بادی‌های در گردش ضدگیرنده‌های IgE موجود بر سطح ماست سل‌ها است. این روش به عنوان ابزاری تحقیقاتی بوده و به صورت گسترده انجام نمی‌شود. روش استاندارد طلایی برای تشخیص این آنتی‌بادی‌های فعال basophile histamine release assay می‌باشد که در مراکز معدودی قابل انجام است.

♦ کرایوگلوبولین:

نمونه‌ی لخته جمع‌آوری و در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به آزمایشگاه ارسال می‌شود. این آزمون در کهیر سرمایی ثانویه ممکن است مثبت باشد.

آزمون‌های چالشی (challenge tests):

این آزمون‌ها در تشخیص کهیرهای فیزیکی کمک کننده هستند و به طور خلاصه در ادامه توضیح داده شده‌اند.

♦ کهیر سرمایی:

قطعه‌ای یخ داخل کیسه پلاستیکی به مدت ۲۰ دقیقه روی سطح ساعد قرار داده می‌شود و پس از گرم شدن، ارزیابی پوست انجام می‌گردد.

CRP/ESR

افزایش ESR می‌تواند نشانه‌ی عفونت مزمن، واسکولیت یا پاراپروتئینمی باشد.

آزمایش کامل ادرار

در موارد عفونت ادراری به عنوان علت کهیر یا درگیری کلیه‌ی در واسکولیت کهیری ممکن است، خون یا پروتئین در ادرار مشاهده شود.

انگل شناسی

در صورت وجود آئوزینوفیلی توجیه‌نشده در خون یا سابقه‌ی مسافرت به مناطقی که انگل در آنجا شایع است، آزمایش مدفوع تازه یا در موارد خاص بررسی سرولوژی از نظر عفونت انگلی کمک کننده است.

بیوپسی پوست

در مواردی که مدت هر ضایعه‌ی کهیری بیش از ۲۴ ساعت باشد یا در معاینه‌ی بیمار، پتشی، پورپورا، حساسیت در لمس ضایعات دیده شود، انجام بیوپسی پوست ضروری است. وجود علائم سیستمیک مانند تب، درد یا التهاب مفصل یا باقی ماندن آثار ضایعات پس از بهبود، از دیگر معیارهای لزوم انجام بیوپسی پوست می‌باشند.

بررسی عملکرد تیروئید و اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید

در صورت همراهی کهیر مزمن با آنتی‌بادی‌های تیروئید در کودکان و بزرگسالان، احتمال کهیر خودایمنی مطرح می‌شود. معمولاً عملکرد تیروئید در این بیماران طبیعی است، اما پایش این گروه در طول زمان توصیه می‌شود.

کمپلمان سرم

در صورتی که همراه با آنژیوادم، کهیر نیز وجود داشته باشد، بررسی مهارکننده‌ی C1 ضرورتی ندارد. اما در موارد آنژیوادم بدون کهیر آزمون غربالگری آنژیوادم ارثی با اندازه‌گیری C4 و مهارکننده C1 (بررسی کمی و عملکردی) ضروری است. در واسکولیت کهیری C4 و C3 باید بررسی شوند. پیش‌آگهی واسکولیت کهیری همراه با هیپو کمپلمان‌تمی بدتر است.

♦ درموگرافیسیم:

با سایش ملایم پوست ارزیابی می‌شود. در صورتی مثبت است که کهیر حداکثر طی ۱۰ دقیقه ایجاد شود.

♦ کهیر آکوآژنیک (ناشی از تماس با آب):

با غوطه‌ور کردن بدن در آب ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد یا قراردادن حوله‌ی خیس دارای دمای یکسان با بدن به مدت چند دقیقه روی پوست انجام می‌شود.

♦ کهیر کولینرژیک:

با ورزش کردن در محیط گرم ارزیابی می‌شود.

به‌طور کلی، در بسیاری از مبتلایان به کهیر بررسی آزمایشگاهی خاصی توصیه نمی‌شود و تنها شاید برحسب علائم بیمار نیاز به انجام برخی آزمایشات باشد. شکل ۱ به‌طور خلاصه رویکرد تشخیصی به کهیر و آنژیوادم را نشان می‌دهد.^۵

درمان

در درمان هر بیمار مبتلا به کهیر باید دو رویکرد را در پیش گرفت: شناسایی و در صورت امکان حذف عوامل ایجادکننده یا تشدیدکننده که با توجه به آن که در بسیاری از بیماران، کهیر ایدیوپاتیک بوده این امر در بیشتر موارد امکان‌پذیر نیست؛ و درمان علامتی کهیر.

درمان علائم کهیر

الف) شناسایی و حذف عوامل ایجاد / تشدیدکننده‌ی کهیر

اولین قدم در درمان کهیر شناسایی و حذف عوامل ایجادکننده یا تشدیدکننده است. گروه قابل توجهی از بیماران کهیر مزمن و کهیر فیزیکی را توأمأ دارند که شناسایی آن‌ها در درمان درازمدت کهیر اهمیت دارد. در بیمارانی که کهیر فیزیکی دارند، با اتخاذ راهکارهای مناسبی می‌توان به درمان بیماری کمک کرد.^{۶،۷}

عفونت و غذاها

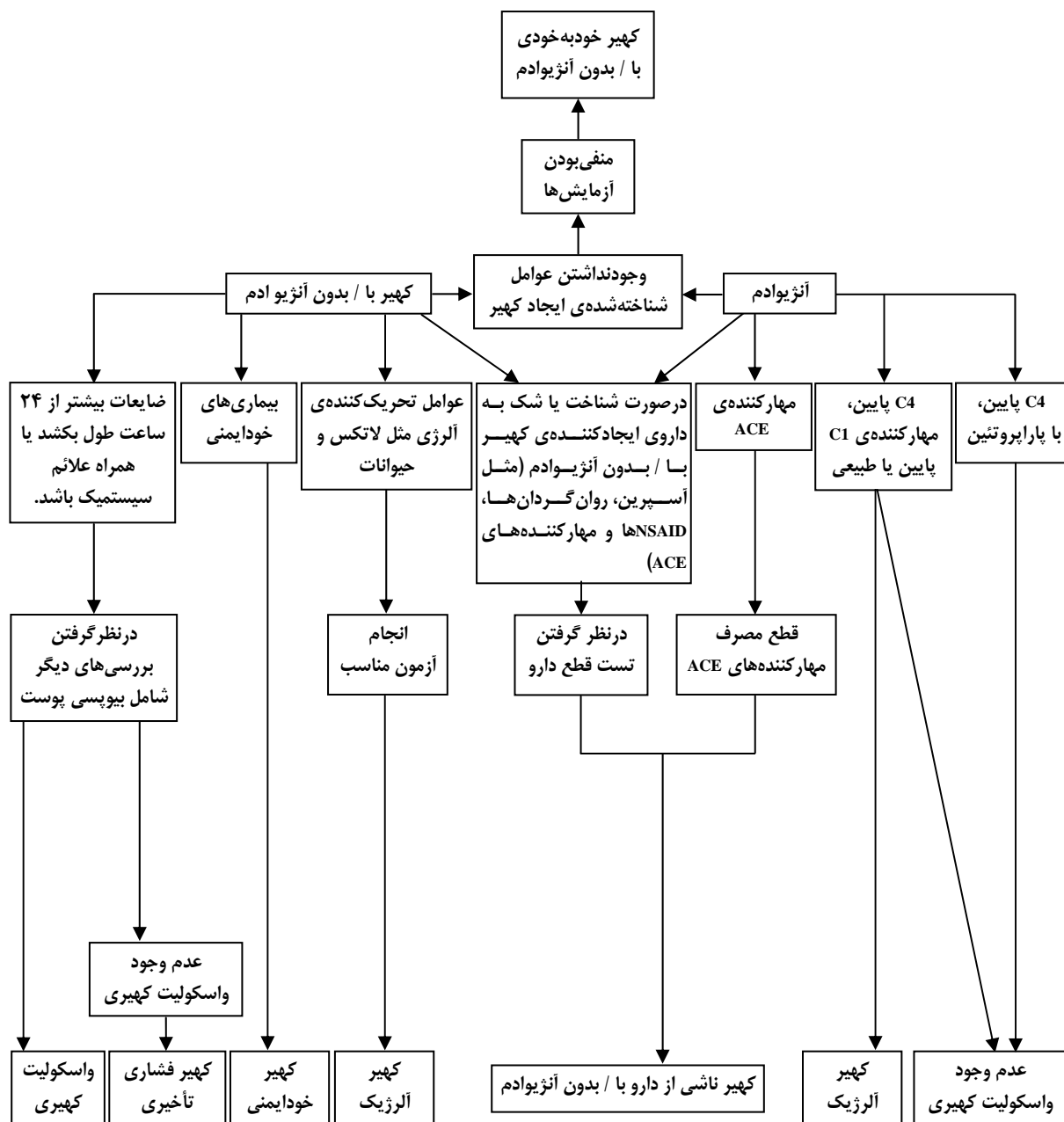
در کهیر معمولی حاد و مزمن، درمان عفونت‌ها یا بیماری‌های التهابی مانند گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری یا اجتناب از برخی مواد غذایی، افزودنی‌ها و داروها می‌تواند در برخی از بیماران مفید واقع شود.^{۹،۱۰} برخی عوامل مثل داروهای مسکن می‌توانند ضایعات کهیری جدید ایجاد کنند و هم‌چنین کهیر موجود را تشدید کنند. البته تأیید قطعی نقش این عوامل فقط پس از عود علائم به دنبال یک آزمون تحریکی دوسو-بویه کـــ (double-blind provocation test) امکان‌پذیر است.

تنش روانی (stress)

تنش‌های روانی می‌توانند باعث ایجاد یا تشدید خارش در برخی از موارد کهیر مزمن شوند^۸ بنابراین مشاوره‌ی روان‌پزشکی می‌تواند به برخی از بیماران کمک زیادی کند.

داروها

داروها اغلب باعث کهیر حاد می‌شوند اما می‌توانند در ایجاد کهیر مزمن هم نقش داشته باشند، اگر به دارویی مشکوک هستیم، باید مصرف آن را به کلی قطع کرده یا با دارویی از گروه دارویی متفاوتی جایگزین نمود. تا حد امکان بیمار باید از مصرف داروهای متعدد اجتناب نماید و داروهای غیرضروری حذف شوند. داروهایی که باعث واکنش‌های غیروابسته به IgE می‌شوند (مثل آسپیرین) هم می‌توانند ضایعات کهیری جدید ایجاد کنند و هم ضایعات قبلی را تشدید نمایند. آسپیرین در ۳۰٪ بیماران مبتلا به کهیر مزمن می‌تواند باعث تشدید بیماری شود، اما بیماران معمولاً می‌توانند دوز پایین آسپیرین را که برای خاصیت ضدانعقادی آن مصرف می‌شود، ادامه دهند. بنابر این در بیمارانی که کهیر مزمن دارند توصیه می‌شود آسپیرین و سایر NSAIDها مصرف نشوند.^{۱۰،۳}



شکل ۱: نمودار تشخیص کهیبر با / بدون آنژیوادم^۵

داروهای ضدافسردگی (مثل سیتالوپرام و استاتین‌ها) و نیز الکل می‌باشند^{۱۰-۱۲}.

عوامل فیزیکی

در بیماران مبتلا به کهیبر فیزیکی، شناسایی دقیق عامل فیزیکی مربوطه و خواص فیزیکی آن اهمیت دارد (جدول ۴). با این وجود در بسیاری از این بیماران، آستانه‌ی پاسخ به عامل محرک فیزیکی بسیار پایین

درحالی که مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین می‌توانند آنژیوادم ایجاد کنند، به‌ندرت باعث ایجاد کهیبر مزمن می‌شوند. با این وجود توصیه می‌شود بیماران مبتلا به کهیبر مزمن (با / بدون آنژیوادم) از مصرف این داروها اجتناب کنند. سایر داروهای تشدیدکننده‌ی کهیبر مزمن شامل نارکوتیک‌ها (کدئین، مورفین)، داروهای ضدبارداری خوراکی،

افزایش داده و باعث شوند این آنتی‌بادی کهیر ایجاد کند.^{۱۴}

بیماری‌های سیستمیک

کهیر مزمن می‌تواند با هیپرتیروئیدی یا هیپوتیروئیدی (تیروئیدیت هاشیموتو) همراه باشد. در برخی بیماران که اختلال تیروئید ندارند اما اتوانتی‌بادی دارند، درمان با لووتیروکسین ممکن است باعث بهبودی کهیر شود.^{۱۵}

رژیم غذایی

مصرف نکردن مواد غذایی آلرژن کاذب (pseudo-allergens) می‌تواند به بهبود کهیر مزمن کمک کند. البته باید از رژیم‌های غذایی شدید و غیرلازم هم اجتناب کرد مگر این که شواهد قابل قبولی برای آن وجود داشته باشد. باید توجه داشت که این مواد معمولاً تشدیدکننده‌ی کهیر هستند اما عامل آن نمی‌باشند.

برخی از بیماران کهیر مزمن واکنش‌های آلرژیک کاذب را به مواد غذایی یا مواد افزودنی خوراکی (شامل رنگ‌ها و مواد نگه‌دارنده) نشان می‌دهند. تنها در صورتی که نقش یک ماده‌ی غذایی در ایجاد کهیر ثابت شود، باید مصرف آن را محدود کرد.

در بیشتر مبتلایان به کهیر مزمن، انجام آزمون‌های آلرژی پوستی یا خونی کمکی به تشخیص بیماری نمی‌کند.^۷

رژیم غذایی فاقد مواد غذایی یا افزودنی آلرژن کاذب باید به مدت ۳ تا ۶ ماه ادامه یابد و معمولاً در ۵۰٪ این بیماران در طی این مدت علائم برطرف می‌شود. باید توجه داشت که اجتناب از مصرف مواد غذایی در افزایش حساسیت نوع I (آلرژی که در کهیر نادر است) در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت باعث بهبودی کهیر می‌شود اما در مورد مواد غذایی آلرژن کاذب این رژیم باید ۲ تا ۳ هفته ادامه یابد تا کهیر خوب شود. محدودیت غذایی چه در مورد مواد آلرژن و چه در مورد مواد آلرژن کاذب تنها پس از این که نقش آن‌ها در آزمون

بوده و لذا کنترل کامل بیماری غیر ممکن است.^{۱۶} در بیماران که درموگرافیسیم یا کهیر فشاری تأخیری دارند، اقدامات ساده‌ای مثل استفاده از کیف با بند پهن می‌تواند در پیشگیری از بروز علائم مفید باشد. در درمان کهیر سرمایی باید به دوری از تماس با باد سرد توجه داشت. در کهیر آفتابی شناسایی دقیق طول موج ایجادکننده‌ی کهیر اهمیت دارد تا بتوان ضدآفتاب و لامپ مناسب را برای بیمار انتخاب کرد.

عفونت‌ها

عوامل عفونی متعددی می‌توانند کهیر را ایجاد یا تشدید کنند:

- ♦ ویروس‌ها؛
- ♦ باکتری‌ها: عفونت‌های ریشه‌ی دندان، سینوس‌ها، کیسه‌ی صفرا، دستگاه ادراری و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری؛
- ♦ قارچ‌ها: عفونت‌های قارچی ناخن‌ها، کچلی پا، کاندیدا؛
- ♦ انگل‌ها: استرونیلویتیدوز، ژیلاردیوز، آمیبیاز و مایت‌ها. کرم‌های روده‌ای معمولاً آئوزینوفیلی هم ایجاد می‌کنند اما نداشتن آئوزینوفیلی، این عفونت‌ها را رد نمی‌کند.^{۱۷،۱۸}

فرآیندهای التهابی

بیماری‌های التهابی مزمن مانند گاستریت مزمن، ازوفازیت ناشی از ریفلاکس یا التهاب کیسه یا مجاری صفراوی هم می‌توانند عامل به‌وجود آمدن کهیر مزمن باشند.

خودایمنی

در برخی از بیماران مبتلا به کهیر مزمن آنتی‌بادی فعال بر علیه زنجیره‌ی آلفای گیرنده‌ی IgE (FCεRI) وجود دارد. هر عاملی که این گیرنده‌ها را در دسترس آنتی‌بادی قرار دهد، باعث بروز واکنش‌های آنافیلاکتیک می‌شود. عوامل تشدیدکننده‌ی غیر ایمنولوژیک کهیر می‌توانند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم تعداد این گیرنده‌های آزاد و در دسترس را

رینیت آلرژیک، کونژونکتیویت آلرژیک، کهیر، سرفه، سرماخوردگی و بی‌خوابی مصرف می‌شوند.^۶

آنتی‌هیستامین‌های H1 نسل اول به ۵ دسته‌ی دارویی تقسیم می‌شوند (جدول ۷).

داروهای نسل اول نسبتاً چربی‌دوست هستند، لذا امکان عبور آن‌ها از سد خونی مغزی وجود دارد که با اتصال به گیرنده‌های هیستامین موجود در سیستم عصبی موجب خواب‌آلودگی می‌شود. حداکثر غلظت این داروها پس از ۲ ساعت اتفاق می‌افتد و معمولاً به پروتئین‌ها متصل می‌شوند. متابولیسم آن‌ها معمولاً از طریق آنزیم سیتوکروم P450 کبدی اتفاق می‌افتد، بنابراین نیمه‌عمر آن‌ها در بیماران با نارسایی کبد و هم‌چنین بیمارانی که داروهای مهارکننده‌ی سیستم سیتوکروم P450 نظیر اریترومایسین و کتوکونازول دریافت می‌کنند، ممکن است طولانی‌تر شود.^{۱۹}

این داروها قادر به مهار علامتی کهیر می‌باشند. حداکثر مهار کهیر معمولاً پس از رسیدن به حداکثر غلظت خونی داروها اتفاق می‌افتد بنابراین به‌نظر می‌رسد آنتی‌هیستامین‌ها بهتر است به‌صورت مداوم استفاده شوند نه هر زمانی که نیاز باشد.^{۱۹}

امروزه استفاده از آنتی‌هیستامین‌های نسل اول (خواب‌آور) برای درمان کهیر به‌جز در موارد خاص توصیه نمی‌شود. عوارض جانبی آنتی‌هیستامین‌های نسل اول در جدول ۸ آمده است.

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم^{۱۹}

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم نیز همانند آنتی‌هیستامین‌های نسل اول درحقیقت آگونیست‌های

جدول ۷: گروه‌های اصلی آنتی‌هیستامین‌های نسل نخست و مثال‌هایی از هر گروه^۶

گروه دارویی	مثال
اتانول آمین	دیفن هیدرامین
پیریدین	سیپروهیتادین
فنتیازین	پرومتازین
آلکیل آمین	کلرفنیرامین
پیرازین	هیدروکسیزین

تحریکی دوسویه کور ثابت شد، توصیه می‌شود^{۱۵ و ۱۶}.

عوامل محیطی

گرده‌ی گیاهان، کپک‌ها، اسپرها، پشم حیوانات، مایت‌های گرد و خاک خانه و دود سیگار می‌توانند باعث تشدید کهیر مزمن شوند. کهیر ممکن است در دوران بارداری و قبل از قاعدگی تشدید شود. کهیر مزمن همراه با ایمپلنت‌های ارتوپدی، پروتز دندان، آمالگام مورداستفاده در پرکردن دندان و استفاده از intrauterine device (IUD) گزارش شده است. تنش، افسردگی و اضطراب هم می‌توانند کهیر را ایجاد یا تشدید کنند^{۱۸-۱۰ و ۱۵}.

کهیر تماسی

تماس با حیوانات و برخی مواد مانند لاتکس و هم‌چنین بعضی غذاها از طریق مکانیسم وابسته به IgE باعث پیدایش ضایعات کهیری در محل تماس می‌شوند. در این صورت اجتناب از تماس با این موارد باعث کنترل بیماری می‌گردد.^۵

ب) درمان علامتی کهیر

آنتی‌هیستامین‌ها

واژه‌ی آنتی‌هیستامین عمدتاً به آگونیست‌های معکوس گیرنده‌ی H1 اطلاق می‌شود که با اتصال به گیرنده‌ی H1 مانع اتصال و عملکرد هیستامین می‌گردند. معمولاً این واژه، مهارکننده‌های گیرنده‌ی H2 را دربرنمی‌گیرد. آنتی‌هیستامین‌ها به دو نسل قدیم (اول) و جدید (دوم) تقسیم می‌شوند. آنتی‌هیستامین‌های قدیمی تحت عنوان آنتی‌هیستامین‌های خواب‌آور نیز نامیده می‌شوند و به آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم، آنتی‌هیستامین‌های غیرخواب‌آور نیز می‌گویند.

آنتی‌هیستامین‌های نسل اول

این داروها از دهه‌های ۴۰ و ۵۰ میلادی وارد بازار شده و هنوز هم به‌عنوان داروهای بدون نسخه (over the counter [OTC]) به‌طور شایع در درمان

جدول ۸: عوارض جانبی آنتی‌هیستامین‌های نسل اول

دستگاه درگیر	مثال
سیستم عصبی مرکزی	خواب‌آلودگی، اختلال عملکرد شناختی، افزایش اشتها
گوارش	خشکی دهان، یبوست
ادراری - تناسلی	سوزش ادرار، اختلال نعوظ
قلبی	تاکی‌کاردی، آریتمی
سایر عوارض	دوبینی

معکوس گیرنده‌ی H1 هستند. مشخصه‌ی این گروه نسبت حداقل دوز سمی و دوز درمانی دارو یا پنجره‌ی درمانی وسیع آن‌ها است. این امر، امکان استفاده از این داروها را با مقداری بیشتر از دوز توصیه و پذیرفته‌شده‌ی آن‌ها در درمان کهیرهای مزمن فراهم می‌کند.

داروهای این گروه به میزان کمتری چربی‌دوست هستند و خواب‌آلودگی کمتری ایجاد می‌کنند. هم‌چنین عملکرد آن‌ها بسیار انتخابی است و نسبت به گروه نخست عوارض آنتی‌کولینرژیک کمتری داشته یا در برخی موارد این عوارض را ایجاد نمی‌کنند. از این دسته آنتی‌هیستامین‌ها داروهای فکسوفنادین (Fexofenadine)، لوراتادین (Loratadine)، ستریزین

(Cetirizine) و لووستریزین (Levocetirizine) در دسترس پزشکان است. داروهای ترفنادین (Terfenadine) و استامیزول (Astemizole) به دلیل عوارض قلبی - عروقی از جمله افزایش فاصله‌ی Q-T از بازار دارویی کنار گذاشته شده‌اند.

نام ژنریک، نام تجاری، اشکال دارویی و دوز توصیه‌شده برای بزرگسالان آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده‌ی گیرنده H1 نسل دوم موجود در ایران در جدول ۹ و ویژگی‌های فارماکوکینتیک آن‌ها در جدول ۱۰ ارائه شده‌اند.

فکسوفنادین

فکسوفنادین یک آگونیست معکوس گیرنده‌ی H1 است که مانند سایر آنتی‌هیستامین‌های نسل ۲ انتخابی عمل می‌کند و از لحاظ میزان عوارض جانبی با دارونما مطابقت دارد. این دارو اگر چه از ترفنادین مشتق شده است اما برخلاف آن متابولیسم کبدی ندارد و تقریباً دست‌نخورده دفع می‌شود. فکسوفنادین عوارض آنتی‌کولینرژیک ندارد و مطالعات بسیاری روی انسان و حیوان بی‌خطری آن‌را از لحاظ عوارض قلبی - عروقی نشان داده است.^{۱۹}

جدول ۹: نام ژنریک، نام تجاری، اشکال دارویی و دوز توصیه‌شده برای بزرگسالان آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده‌ی گیرنده‌ی H1 نسل دوم ثبت‌شده در ایران^{۱۹}

نام ژنریک	نام تجاری (تولیدکننده)	در دسترس بودن محصول با نام ژنریک	در دسترس بودن محصول با نام تجاری ثبت‌شده (Brand)	اشکال دارویی	دوز توصیه‌شده در بزرگسالان
Fexofenadine	Telfast (Sanofi)	بلی	بلی	قرص‌های ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی‌گرمی	۱۸۰ میلی‌گرم روزی یک بار یا ۶۰ میلی‌گرم روزی دو بار
Cetirizine	Zyrtec (Pfizer)	بلی	خیر	قرص‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی / شربت ۵ میلی‌گرم / میلی لیتر	۱۰ میلی‌گرم روزی یک بار
Levocetirizine (Sanofi)	Xyzal (Sanofi)	بلی	خیر	قرص ۵ میلی‌گرمی	۵ میلی‌گرم روزی یک بار
Loratadine	Claritin (Schering)	بلی	خیر	قرص‌های ۵ میلی‌گرمی / شربت ۵ میلی‌گرم / میلی لیتر	۱۰ میلی‌گرم روزی یک بار

جدول ۱۰: ویژگی‌های فارماکوکینتیک آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده‌ی گیرنده‌ی H1 نسل دوم ثبت‌شده در ایران^{۱۹}

نام دارو	زمان حداکثر سطح سرمی (ساعت)	درصد فراهم‌زیستی	درصد اتصال به پروتئین	نیمه‌عمر (ساعت)	متابولیت فعال	دفع
Fexofenadine	۱ تا ۳	۸۵	۶۰ تا ۷۰	۱۴/۴	پیش‌داروی ترفنادین است	از طریق مدفوع ۸۰٪
Cetirizine	۰/۵ تا ۱/۵	۷۰	۹۳	۸/۳	لووسترژین	بیشتر از ۷۰٪ از طریق ادرار
Levocetirizine	۰/۷۵	۷۷	۹۰	۱۱	متابولیت فعال ستریزین	دفع ادراری قابل اغماض
Loratadine	۰/۷ تا ۱/۳	-	۹۷/۱	۲ تا ۴	دس‌لوراتادین	دفع ادراری قابل اغماض

۸ تا ۱۱ ساعت بوده و گرچه اختلال عملکرد کبد و کلیه، تأثیر مهمی بر فارماکوکینتیک دارو ندارد، در بیماران با مشکلات مزمن کبد و کلیه تعدیل دوز دارو لازم است. اغلب دوز واحد خوراکی به مقدار ۱۰ میلی‌گرم علائم کهیر را برای ۱۲ ساعت مهار می‌کند. تولرانس برای این دارو نیز گزارش نشده است^{۱۹}.

گرچه لوراتادین اثراتی روی کانال‌های پتاسیمی دارد ولی سبب آریتمی قلبی نمی‌شود. این دارو با داروهای تأثیرگذار روی سیتوکروم P450 3A4 (CYP3A4) تداخل اثر ندارد. کاربرد اصلی این دارو در درمان کهیر مزمن است^{۲۴،۲۵}.

ستریزین

ستریزین متابولیت کربوکسیلیک اسید هیدروکسیزین می‌باشد. تک دوز ۱۰ میلی‌گرمی دارو به شکل خوراکی قادر به مهار علائم کهیر است که می‌تواند تا ۲۴ ساعت ادامه یابد. در صورت استفاده از دوز توصیه‌شده، علائم آنتی‌کولینرژیک آن حداقل است. در مطالعات انجام‌شده خواب‌آلودگی بعد از دوز توصیه شده در ۱۳/۷٪ بیماران مشاهده شد، درحالی که در گروه دارونما ۶/۳٪ بیماران این عارضه را تجربه کردند. در صورت استفاده از دوز بالاتر، فراوانی این عارضه بیشتر می‌شود. در بیماران با مشکلات مزمن کلیه یا کبد تعدیل دوز به میزان ۵ میلی‌گرم توصیه می‌شود.

فکسوفنادین عملکرد افراد را در رانندگی و سایر فعالیت‌هایی که نیاز به هوشیاری دارند تحت‌تأثیر قرار نمی‌دهد و سبب افزایش کیفیت زندگی افراد می‌شود. بی‌خطری این دارو در کودکان، مبتلایان به نارسایی کبد یا بیماری‌های کلیه و افراد مسن مشخص شده است و نیاز به تعدیل دوز دارو در این بیماران نیست. فکسوفنادین باعث ایجاد خواب‌آلودگی نمی‌شود و این اثر حتی در صورت استفاده از دوزهای بیش‌تر از دوز توصیه‌شده‌ی دارو نیز مشاهده نمی‌گردد. شواهدی که مقاومت به این دارو را تأیید کند، موجود نیست^{۲۰}.

این دارو پس از مصرف خوراکی به‌سرعت جذب شده و به‌طور چشم‌گیری سریع‌تر از لوراتادین عمل می‌کند. در طی ۱ تا ۳ ساعت به حداکثر غلظت خونی خود می‌رسد و تا ۲۴ ساعت اثرات آن ماندگار است^{۲۱}. شواهد علمی حاکی از آن است که مصرف خوراکی این دارو به میزان ۱۸۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز برای درمان کهیر مزمن موثر است^{۲۲}. از نظر بالینی، فکسوفنادین تداخل دارویی مهمی ندارد^{۲۳}.

لوراتادین

لوراتادین یک آنتی‌هیستامین نسل جدید از دسته‌ی پیریدین‌ها است که اثرات آنتی‌کولینرژیک، خواب‌آوری و سایر عوارض جانبی آن در محدوده‌ی دوز توصیه‌شده به حداقل رسیده است. نیمه عمر این دارو

ستریزین در درمان کهیر مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد. تداخل دارویی مهم و هم‌چنین عوارض سمیت قلبی در مورد این دارو گزارش نشده است.^{۲۸-۲۶ و ۱۹}

لووستریزین

این دارو R-enantiomer ستریزین و مهم‌ترین متابولیت آن بوده و به‌نظر می‌رسد از لوراتادین در مهار کهیر مؤثرتر باشد. میزان خواب‌آوری و عوارض آنتی‌کولینرژیک آن اندک است. برای درمان کهیر در افراد بالای ۶ سال با دوز روزانه ۵ میلی‌گرم توصیه می‌شود.^{۳۰ و ۳۱}

آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی H2

استفاده‌ی توأم از یک آنتی‌هیستامین مهارکننده‌ی H1 و یک آنتی‌هیستامین مهارکننده‌ی H2 مانند سایمیتیدین یا رانیتیدین احتمالاً تنها اثری مختصر دارد. مورد مصرف هم‌زمان این داروها در بیماری است که مشکلات گوارشی دارند و از استروئید نیز استفاده می‌کنند.^{۳۰ و ۱۹} در شکل ۲ خلاصه‌ی رویکرد درمانی به کهیر در قالب یک الگوریتم نمایش داده شده است.

مصرف آنتی‌هیستامین‌ها در موارد خاص

نارسایی کلیه

لازم است در بیماران با نارسایی کلیه، دوز ستریزین، لووستریزین و هیدروکسیزین نصف شود.^{۲۰ و ۱۹}

نارسایی کبد

در این بیماران مصرف کلرفنیرامین و هیدروکسیزین توصیه نمی‌شود.^{۲۰ و ۱۹}

بارداری و شیردهی

گرچه ثابت نشده است که آنتی‌هیستامین‌ها تراوژن باشند، ولی مصرف آن‌ها در سه ماهه اول بارداری توصیه نمی‌شود. هیدروکسیزین تنها آنتی‌هیستامینی است که براساس توصیه‌ی کارخانه سازنده، مصرف آن در مراحل اولیه‌ی بارداری ممنوع است. کلرفنیرامین که سوابق بی‌ضرری طولانی‌تری دارد، در این موارد توصیه می‌شود. گرچه بی‌ضرری لوراتادین و ستریزین در این دوران به اثبات نرسیده

ولی این دو دارو در گروه B قرار می‌گیرند، یعنی شواهدی مبنی بر آسیب به جنین در دوران بارداری در مورد آن‌ها وجود ندارد.^{۳۱ و ۳۲}

دوران کودکی

هیچ یک از آنتی‌هیستامین‌هایی که تا کنون مجوز گرفته‌اند در بچه‌های با سن ۱۲ سال یا بیشتر ممنوعیت مصرف ندارند. از آن‌جایی که دوز و محدودیت سنی برای هر یک از آنتی‌هیستامین‌ها در بچه‌های کمتر از ۱۲ سال متفاوت است، بهتر است پیش از تجویز دارو به اطلاعات مورد نیاز در این خصوص مراجعه شود.^۲

آنتی‌هیستامین‌های نسل اول

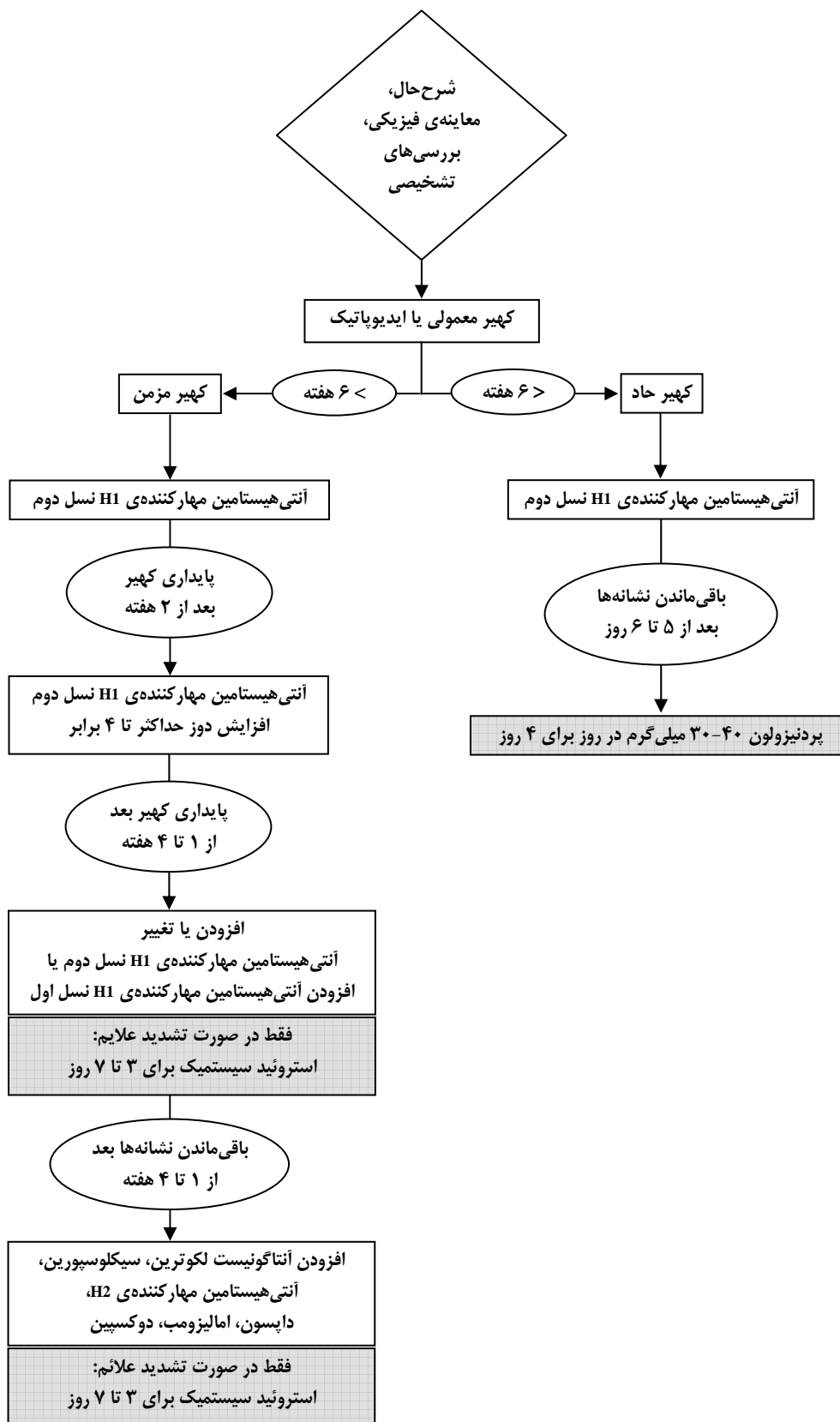
دیفن‌هیدرامین، هیدروکسیزین، پرومتازین، کلرفنیرامین برای مصرف در بچه‌ها مجوز دارند. کلرفنیرامین و هیدروکسیزین در بچه‌های زیر ۲ سال قابل مصرف هستند. گرچه بچه‌ها به اثرات خواب‌آوری دارو عادت می‌کنند اما ممکن است اختلال سایکوموتور منجر به آسیب‌رساندن به کودک و اختلال در تحصیل او شود. سیپروهیتادین به‌ویژه در کهیر سرمای بچه‌ها مؤثر است ولی سبب افزایش اشتها می‌شود.^{۱۹}

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم

ستریزین و لوراتادین در درمان بچه‌های بالای سن ۲ سال مجوز مصرف دارند. فکسوفنادین و لووستریزین در بچه‌های با سن بیشتر از ۶ سال مجوز مصرف دارد. مصرف ستریزین برای بچه‌های ۱ تا ۲ ساله با دوز ۰٫۲۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۲ بار در روز بی‌ضرر گزارش شده است.^{۱۹}

سایر داروها

این داروها خط آخر درمان کهیر مزمن می‌باشند و تنها در مواردی که به آنتی‌هیستامین‌ها با دوز کافی جواب نداده باشند، مصرف می‌شوند. درمورد میزان کارایی و نیز عوارض جانبی مصرف طولانی‌مدت آن‌ها اطلاعات کافی وجود ندارد و باید در این زمینه به بیمار توضیح کافی داده شود.



شکل ۲: الگوریتم درمان کهنیر

دوکسپین

دوکسپین یک داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای است که قابلیت آنتی‌هیستامینی دارد. ثابت شده است مصرف خوراکی آن در درمان کهیر شدید مؤثر است.^{۳۳}

سیکلوسپورین

پلی‌پپتیدی حلقه‌ای شامل ۱۱ اسید آمینه است، داروی سرکوب‌کننده‌ی ایمنی هومورال و عمدتاً ایمنی سلولی است و جهت درمان طیف وسیعی از واکنش‌های ایمنی از جمله رد پیوند آلوگرافت، حساسیت‌های تأخیری و بیماری پیوند علیه میزبان (Graft Versus Host Disease [GVHD]) مورد استفاده قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌های T به‌صورت انتخابی مهار می‌گردند و هم‌چنین تولید و آزادسازی لنفوکین‌ها از جمله IL 2 و T Cell Growth Factor (TCGF) توسط این دارو مهار می‌گردد. سیکلوسپورین به‌عنوان درمانی موفق جهت درمان کهیر مزمن، با مهار آزادسازی هیستامین، لکوترین C4 و دیگر واسطه‌های ماست‌سل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد.^{۳۴-۳۶}

داپسون

داپسون از مشتقات سولفون است که عملکرد ضد میکروبی و ضد التهابی دارد و بیش از ۶۰ سال است که در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های پوستی از جمله عفونت‌هایی مانند جذام کاربرد دارد. در ارتباط با کهیر، داپسون به‌تنهایی یا همراه با داروهای دیگر در درمان کهیر ایدئوپاتیک مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد.^{۳۷،۳۸}

امالیزوماب

امالیزوماب (Omalizumab)، آنتی‌بادی مونوکلونال IgG1 انسانی می‌باشد که به‌صورت انتخابی به IgE متصل می‌شود و مانع اتصال IgE به گیرنده‌های IgE سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شود. کاربرد اصلی این دارو در درمان آسم مقاوم به درمان است. هم‌چنین برای درمان بیماران با سن ۱۲ سال یا بیشتر که به کهیر مزمن ایدئوپاتیک مبتلا هستند و علائم آن‌ها با

مصرف آنتی‌هیستامین‌ها کنترل نمی‌شود، استفاده می‌گردد.^{۳۹}

Montelukast

یک آنتاگونیست گیرنده‌ی لکوترین است که در درمان کهیر ایدئوپاتیک مزمن استفاده می‌شود. مطالعات مختلف میزان اثربخشی آن را متفاوت گزارش کرده‌اند. براساس یک مطالعه‌ی تصادفی دوسویه کور که در آن اثربخشی دوز خوراکی روزانه ۱۰ میلی‌گرم آن با دس‌لوراتادین با دوز خوراکی روزانه ۵ میلی‌گرم و دارونما مقایسه شد، کارایی آن در درمان کهیر ایدئوپاتیک مزمن از دس‌لوراتادین کمتر بود.^{۴۰} در مطالعه‌ی جدیدتر، افزودن آن با دوز ذکر شده به یک آنتی‌هیستامین در مبتلایان به کهیر مزمن ایدئوپاتیک شدید مقاوم به درمان، باعث کاهش معنی‌دار علائم آن‌ها در مقایسه با دارونما شد.^{۴۱}

درمان‌های غیر دارویی و رویکردهای جایگزین

هنگامی که ضایعات کهیری ظاهر می‌شوند، استفاده از دوش ولرم و ترکیبات تسکین‌دهنده‌ی پوست مانند کرم یا محلول‌های حاوی ۰/۵٪ تا ۱٪ منتول یا کالامین و محلول کروتامیتون ۱۰٪ می‌توانند کمک‌کننده باشند. PUVA در درمان کهیر مزمن به‌کار رفته ولی نتایج موفقی به‌دنبال نداشته است. با توجه به شیوع علائم روان‌شناختی در بیماران کهیر مزمن به‌نظر می‌رسد استفاده از یک درمان مکمل برای مسائل روان‌شناختی بیماران لازم باشد.^{۴۱،۴۲}

تشکر و قدردانی

تهیه‌ی این راهنمای بالینی عملی با حمایت مالی شرکت Sanofi ایران انجام شد. اعضای کارگروه تدوین راهنما بر خود لازم می‌دانند از تمامی مسئولان شرکت Sanofi ایران به‌ویژه سرکار خانم دکتر آزاده بردبار و سرکار خانم دکتر الهام میر که در هماهنگی و فراهم‌آوردن شرایط لازم برای انجام تدوین این راهنما زحمات فراوانی را متحمل شدند،

تمامی مراحل تدوین این راهنما پشتیبانی نمودند
صمیمانه قدردانی می‌گردد.

قدردانی نمایند. هم‌چنین، از هیأت‌مدیره‌ی انجمن
متخصصین پوست ایران به‌ویژه جناب آقای دکتر
کامران بلیغی رئیس کمیته‌ی علمی انجمن که ما را در

References

1. Grattan CEH. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*. 3rd Ed. China. Elsevier Saunders, 2012; 291-306.
2. Grattan C, Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1116-23.
3. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-60.
4. Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, et al. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol* 2014 Feb 9. [Epub ahead of print]
5. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-65.
6. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pacific Allergy* 2012; 2:149.
7. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64: 1427-43.
8. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Management of urticaria: a consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc*; 2001; 6:128-31.
9. Godse KV. Chronic urticaria and treatment options. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 310-2.
10. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sciences* 2008; 62: 157.
11. André F, Veysseyre-Balter C, Rousset H, et al. Exogenous oestrogen as an alternative to food allergy in the aetiology of angioneurotic oedema. *Toxicology* 2003; 185: 155-60.
12. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Science* 2008; 52: 79-86.
13. Mahesh PA, Kushalappa PA, Holla AD, Vedanthan PK. House dust mite sensitivity is a factor in chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:99.
14. Stadler BM, Pachlopnik J, Vogel M, et al. Conditional autoantibodies in urticaria patients: a unifying hypothesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:150-2.
15. Axéll T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta Odontologica* 2001 59: 315-9.
16. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83: 428.
17. Malhotra S, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis

- and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74: 594-9;
18. Yang HY, Sun CC, Wu YC, Wang JD. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria-a case-control study. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 254-263.
 19. Wolverton SE, ed. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 3rd Ed. China. Elsevier, 2013.
 20. Russell T, Stolz M, Eller M, et al. Acute and subchronic dose tolerance of fexofenadine HCl in healthy male subjects (Abs p. 41). *British Society of Allergy and Clinical Immunology meeting*. Sept. 1996.
 21. Howarth PH. The choice of an H1-antihistamine for 21st century. *Clin Exp All Rev* 2002; 2:18-25.
 22. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;15:55-7.
 23. Mason J, Reynolds R, Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy*, 1999; 29,Supp3,163-70.
 24. Clissold SP, Sorkin EM, Goa KL. Loratadine, a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drug Eval* 1989;37:42-57.
 25. Kassem N, Roman I, Gural R, et al. Effects of loratadine (SCH 29851) in suppression of histamine-induced skin wheals. *Ann Allergy*. 1988;60:505-7.
 26. Juhlin L, de Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermographism, and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:599-602.
 27. Wood SG, John BA, Chasseaud LF, et al. The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. *Ann Allergy* 1987; 59:31-4.
 28. Clough GF, Boutsiouki P, Church MK. Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Allergy* 2001;56:985-8.
 29. Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [14C] levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:571-82.
 30. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
 31. Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:157-9.
 32. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301-6.
 33. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:867-73.
 34. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, et al. Dexamethasone and cyclosporine A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades by multiple mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:323-4.
 35. Sandimmune-Food and Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050573s039,050574s047,050625s053lbl.pdf [last accessed: May March 25, 2015]
 36. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, et al. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988;18:53-9.

37. Wolf R, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone: unapproved uses or indications Clin Dermatol 2000; 18: 37-53.
38. Engin B1, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008,22: 481-6.
39. Omalizumab (marketed as Xolair) Information. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103291.htm>. [Last Accessed: March 25, 2015]
40. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004 Sep;114: 619-25.
41. Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. Respir Med 2011;105 Suppl 1:S84-8.

Management of urticaria: Iranian Society of Dermatology clinical practice guideline

Zahra Hallaji, MD^{1,2}
 Alireza Khatami, MD, MSc(PH),
 MScMedEd³
 Reza Robati, MD^{4,5}
 Hassan Seirafi, MD^{1,2}
 Alireza Firooz, MD^{3,6}
 Vahideh Lajevardi, MD^{1,2}
 Zohreh Mozafari, MD⁷
 Parvin Mansouri, MD⁸
 Pedram Mehryan, MD³
 Mansour Nassiri-Kashani, MD³

1. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Clinical Trial Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7. Sanofi Pharmaceutical Company, Tehran, Iran
8. Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author:

Alireza Khatami, MD, MSc(PH),
 MScMedEd

No. 415, Taleqani Avenue, Tehran, Iran
 Email: akhatami@tums.ac.ir

Conflict of interest: This guideline has been sponsored by Sanofi in Iran which imports Telfast® to Iran. In addition, Dr. Zohreh Mozafari is an employee of Sanofi, Iran.

Urticaria is a common and challenging skin disorder. Its diagnosis and treatment is not limited to the field of dermatology. General physicians, and allergologists and clinical immunologists are also commonly involved in the management of urticaria patients.

One of the missions of the Iranian Society of Dermatology is to develop strategies to provide the best possible management for patients suffering dermatological conditions. To accomplish this mission, the Society assigned a committee to search and critically appraise the recent research evidence and available guidelines to develop a clinical practice guideline concerning diagnosis and treatment of urticaria.

Keywords: urticaria, diagnosis, treatment, antihistamines, clinical guideline

Received: May 10, 2015 Accepted: May 29, 2015

Dermatology and Cosmetic 2015; 6 (1): 1-22

The authors are Members of the Committee for Development of the Iranian Society of Dermatology Clinical Practice Guideline for Management of Urticaria