

تشخیص و درمان کهیر: به‌روزرسانی 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. انجمن متخصصین پوست ایران راهنمای بالینی تشخیص و درمان کهیر ایران را در بهار ۱۳۹۴ با در نظر گرفتن مقالات علمی منتشر شده تا انتهای سال ۲۰۱۴ میلادی تدوین کردند. گایدلاین فعلی نسخه‌ی به‌روزرسانی شده‌ی راهنمای سابق است که با بررسی مقالات چاپ‌شده از ابتدای سال ۲۰۱۵ تا آگوست ۲۰۱۸ تهیه شده است.

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

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۱۲ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۲۱

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۷، دوره‌ی ۹ (۳): ۲۰۷-۱۸۱

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

دکتر علیرضا فیروز^{۱و۲}

دکتر وحیده لاجوردی^{۳و۴}

دکتر پروین منصوری^۵

دکتر منصور نصیری کاشانی^۱

یاسمن نوروزی^۶

دکتر فرهاد هنجنی^{۷و۸}

۱. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. مرکز کارآزمایی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون تاولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵. مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶. شرکت دارویی نوارتیس‌آگ، تهران، ایران

۷. گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۸. مرکز تحقیقات مولکولی پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر علیرضا فیروز

تهران، خیابان طالقانی، شماره‌ی ۴۱۵

پست الکترونیک:

alifiruz@yahoo.com

تعارض منافع: این راهنمای بالینی عملی با حمایت مالی شرکت دارویی نوارتیس‌آگ ایران تدوین شد. این شرکت واردکننده‌ی داروی Xolair® است. هم‌چنین در زمان تدوین این راهنما، سرکار خانم یاسمن نوروزی در استخدام شرکت دارویی نوارتیس ایران بوده‌اند.

مقدمه

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، جست‌وجوی الکترونیک پایگاه داده‌های PubMed با کلیدواژه‌های «urticaria»، «guideline» و «clinical و systematic review» با فیلتر «title/abstract» در بازه‌ی زمانی ابتدای سال ۲۰۱۵ میلادی لغایت انتهای ماه آگوست سال ۲۰۱۸ میلادی انجام شد. از میان ۱۵۹ عنوان یافت‌شده، ۴۷ مقاله‌ی مناسب انتخاب و در به‌روزرسانی راهنمای مربوطه مورد استفاده قرار گرفتند.

۵. تدوین راهنما: پس از ارسال منابع ذکر شده به اعضای کارگروه، اعضا نسبت به ارائه‌ی بخش‌هایی که تدوین آن‌ها را عهده‌دار بودند اقدام نمودند. 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 موردنیاز براساس بازخوردهای دریافتی انجام شد.

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.

کهیر بیماری 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^{۱،۲}. همان‌طور که در این راهنما ذکر شده و با توجه به گذشت ۳ سال از تدوین راهنما و در دسترس بودن شواهد جدید، به‌روزرسانی راهنما ضروری بود.

روش به‌روزرسانی

برای این هدف، 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 به‌روزرسانی راهنمای بالینی

طبقه‌بندی بالینی^{۳-۵}

طبقه‌بندی کهیر براساس تظاهرات بالینی بهتر از دسته‌بندی براساس علت بیماری است زیرا طبقه‌بندی براساس علت برای کهیر امری بسیار دشوار است. براساس علت، کهیر مزمن را به دو دسته می‌توان تقسیم کرد: (۱) Inducible که عامل مشخصی سبب بروز ضایعات می‌شود و (۲) Spontaneous که هیچ عامل مشخصی برای بروز ضایعات ندارد. 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 یک‌دیگر 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 / بدون آنژیوادم مشخص می‌شود. گرچه کهیر معمولی عموماً به‌صورت 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 / بدون آنژیوادم) بیش از شش هفته طول بکشد و حداقل ۲ بار در هفته بروز نماید، به آن کهیر مزمن اطلاق می‌گردد. کهیر حاد با یا بدون آنژیوادم با پایداری چند ساعت یا چند روز و عود طی ماه‌ها و سال‌ها نیز جزو گروه کهیر معمولی طبقه‌بندی می‌شود و کمتر از ۶ هفته طول می‌کشد. 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.

هر دو نشریه‌ی مورد اشاره به‌طور بسیار گسترده‌ای در بین متخصصان پوست ایران که مخاطبان اصلی این راهنما هستند، توزیع می‌شوند.

۸. به‌روزرسانی: مقرر شد کارگروه تدوین، سه سال یک بار نسبت به به‌روزر 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^{۳-۵}

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 به اندازه‌ی 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 است که بیش‌تر در لب، دهان، حلق، پلک و اندام تناسلی رخ می‌دهد. تورم بافتی در آنژیوادم بیش‌تر 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٪ موارد به همراه آنژیوادم بروز می‌کند. در ۱۰٪ 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.

جدول ۱: طبقه‌بندی بالینی کهیر

کهیر معمولی
حاد (حداکثر تا ۶ هفته فعال بودن مداوم بیماری)
مزمّن (حداقل ۶ هفته فعال بودن مداوم بیماری به میزان حداقل ۲ بار در هفته)
دوره‌ای (حداقل ۶ هفته فعال بودن متناوب بیماری که هر حمله کم‌تر از ۶ هفته طول می‌کشد)
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 آکواژنی (ناشی از تماس با آب)
کهیر آفتابی
آنافیلاکسی ناشی از فعالیت بدنی
آنژیوادم بدون کهیر
بدون علت شناخته‌شده
ناشی از مصرف دارو
کمبود C1 esterase inhibitor
کهیر تماسی (تماس با مواد حساسیت‌زا یا شیمیایی)
واسکولیت کهیری (التهاب عروق که با نمونه‌برداری پوست مشخص می‌شود)
سندرم‌های خودالتهابی
ارثی
سندرم‌های دوره‌ای مربوط به cryopyrin (موتاسیون‌های CIASI)
اکتسابی
Schnitzler سندرم

۲. کهیر فیزیکی: کهیرهای فیزیکی بر اثر یک یا چند محرک فیزیکی به وجود می‌آیند. برخلاف کهیر معمولی، در این موارد، کهیر اساساً به دنبال قرار گرفتن در معرض محرکی خاص بروز می‌کند.

- در صورت تشخیص محرک‌های مزبور ممکن است با تغییر در سبک زندگی فرد مبتلا، فراوانی میزان بروز کهیر را به حداقل رسانده یا حتی از بروز آن پیشگیری کرد. شناخته‌شده‌ترین عوامل بروز این نوع کهیر، عوامل مکانیکی و حرارتی می‌باشند.
۳. آنژیوادم: آنژیوادم بدون کهیر را باید از آنژیوادمی که همراه کهیر بروز می‌کند تفکیک کرد زیرا این پدیده می‌تواند نشانه‌ای از کمبود آنزیم C1 esterase inhibitor بوده یا به دنبال مصرف داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (angiotensin converting enzyme [ACE]) ایجاد گردد. گاهی این بیماران با درد شکم بدون آنژیوادم قابل مشاهده مراجعه می‌کنند. آنژیوادم بدون کهیر می‌تواند بدون علت شناخته‌شده (idiopathic) نیز رخ دهد.
۴. کهیر تماسی: این نوع کهیر صرفاً در صورت جذب ماده‌ی محرک از راه پوست یا غشای مخاطی بروز می‌کند و هرگز به صورت خودبه‌خود ایجاد نمی‌شود. جذب پوستی یا مخاطی ماده‌ی حساسیت‌زا می‌تواند موجب بروز واکنش‌های موضعی یا سیستمیک شود. ممکن است کهیر تماسی در افرادی که حساسیت شدید مثل آلرژی شدید به لاتکس دارند، 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 می‌شوند که با بررسی آسیب‌شناسی مشخص می‌شود. واسکولیت کهیری می‌تواند نشانه‌ای از بیماری سیستمیک بوده و با درگیری مفصلی و کلیوی نیز همراه باشد.
۶. سندرم‌های خودالتهابی: بیماری‌هایی هستند که در آن‌ها کهیر همراه با تب، بی‌قراری و برخی دیگر از علائم سیستمیک تظاهر می‌کند. سندرم Muckle-Wells (MWS) که منجر به ناشنوایی حسی - عصبی و در مواردی آمیلوئیدوز کلیوی

دسته از بیماران به آن‌ها آلرژی دارند، مشخص کنند. این در حالی است که در اکثر افراد مبتلا به کهیر مزمن، آلرژی غذایی علت بیماری نیست و معمولاً می‌توان آن‌را 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.

پاتوژنز ۳-۵

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 کرد. مهم‌ترین سلول دخیل در ایجاد کهیر،

می‌شود، از جمله‌ی این بیماری‌ها می‌باشد.^۶ موارد ارثی معمولاً از دوران کودکی بروز می‌نمایند.

سبب‌شناسی ۳-۵

اداره‌ی صحیح کهیرهای مزمن و حاد متناوب به شناخت کامل علائم بالینی، سبب‌شناسی بیماری، عوامل ایجادکننده و تشدیدکننده‌ی آن‌ها نیازمند است. علی‌رغم تمام بررسی‌های انجام‌شده، در ۴۰-۵۰ درصد 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

جدول ۲: طبقه‌بندی سبب‌شناختی کهیر / آنژیوادم مزمن

سبب‌شناسی بیماری	مکانیسم	مثال‌ها	بررسی‌ها
بدون علت شناخته‌شده (۴۰-۵۰ درصد موارد)	ناشناخته		منفی
خودایمی	اتوانت‌پیدی خودبه‌خود IgG علیه گیرنده‌ی IgE روی ماستوسیت‌ها یا پیوند IgE روی ماستوسیت	همراه با التهاب خودایمن تیروئید	
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 ... و کرایوگلوبین‌ها
القاشده توسط دارو	کاهش متابولیسم کینین، تغییر سطح لوکوترین‌ها	مهارکننده‌ی ACE (برای مورد آنژیوادم به‌تنهایی) و 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	سروولوژی براساس حال بالینی
آلرژی	کهیر تماسی آلرژیک با واسطه‌ی IgE	لاتکس، حیوانات، علف‌ها، غذاها	آزمایشات جلدی، IgE اختصاصی برای مواد آلرژیک‌زا
کمبود مهارکننده‌ی C1	الف: ژنتیک ب: اکتسابی	الف: نوع I و II آنژیوادم ارثی ب: مربوط به پاراپروتئینمی	مهارکننده‌ی C1 و C4
دگرانولاسیون ماستوسیت‌ها با واسطه‌ای غیر از IgE	بدون واسطه	مواد مخدر و 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، سروولوژی، هپاتیت‌های B و C، الکتروفورز، ایمنوگلوبولین‌ها، غربال‌گری بیماری‌های خودایمن، ANCA، C3، و نمونه‌برداری از پوست
اختلالات لنفوپرولیفراتیو افزودنی‌های غذایی (نادر)	پاراپروتئینمی ناشناخته	لنفوم B cells سالیسیلات	وجود پاراپروتئین در خون و ادرار پاسخ به عدم مصرف و عود با مصرف مجدد

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 است. 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 (به عنوان نمونه در هپاتیت 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 نیست. به‌ندرت تماس با برخی از مواد مانند سربیک اسید یا بنزویک اسید و ... می‌تواند به‌طور مستقیم با تأثیر بر جدار عروق و احتمالاً از طریق ترشح PGD2 باعث بروز کهیر شود.

کهیر وابسته به کمپلمان

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

کهیر غیرایمونولوژیک

دگرانولاسیون ماستوسیت‌ها و بازوفیل‌ها پس از قرارگیری در معرض برخی داروها (مانند کدئین) و سایر عوامل (مانند ماده‌ی حاجب مورد استفاده در پرتونگاری) می‌تواند بدون فعال‌سازی گیرنده‌ی IgE اتفاق افتد. مکانیسم ایجاد یا تشدید کهیر ناشی از

ماست‌سل‌های جلدی یا مخاطی هستند 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 خودایمن و کهیر مزمن ایدیوپاتیک نشان‌دهنده‌ی ارتشاح دور عروقی لنفوسیت‌های CD4+، مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، بازوفیل و ائوزینوفیل‌ها) 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.

کهیر ایمونولوژیک

کهیر خودایمن

حداقل ۳۰٪ از بیماران دچار کهیر مزمن ایدیوپاتیک دارای اتوآنتی‌بادی‌های آزادکننده‌ی هیستامین هستند. آنتی‌بادی‌های IgG علیه گیرنده‌ی IgE بر روی ماستوسیت در ۶۰-۴۰ درصد موارد کهیر مزمن در

جدول ۳: نکات مهم در شرح حال بالینی کهیر

۱. زمان شروع بیماری
۲. تناوب و طول مدت فاکتورهای تحریک کننده‌ی کهیر
۳. تغییرات روزمره
۴. وقوع علائم در رابطه به روزهای آخر هفته، تعطیلات و تعطیلات خارج از کشور
۵. شکل، سایز و پراکنندگی کهیر
۶. ارتباط با آنژیوادم
۷. علائم فردی بیماری؛ به عنوان مثال خارش و درد
۸. سابقه‌ی فردی یا خانوادگی کهیر، آتوپی
۹. سابقه‌ی حساسیت، عفونت، بیماری‌های داخلی یا علل دیگر
۱۰. بیماری‌های روان تنی یا بیماری‌های روان پزشکی
۱۱. ایمپلنت‌های جراحی و رخدادهایی حین عمل جراحی، به عنوان مثال بعد از بی‌حسی موضعی
۱۲. مشکلات شکمی یا روده‌ای
۱۳. تحریک توسط محرک‌های فیزیکی یا ورزش کردن
۱۴. استفاده از داروها (مثل NSAIDها، تزریقات، ایمنی‌سازی، هورمون‌ها، مسهل‌ها، شیاف‌ها، قطره‌های گوش یا چشم یا درمان‌های آلترناتیو)
۱۵. نسبت مشاهده شده با غذا
۱۶. نسبت مشاهده شده با قاعدگی
۱۷. عادات مربوط دخانیات (بخصوص استفاده از تنباکو یا معطر شده یا شاهانه‌ها)
۱۸. نوع شغل و کار
۱۹. تفریحات
۲۰. استرس
۲۱. کیفیت زندگی در رابطه با کهیر مزمن و تأثیر آن بر عواطف شخص
۲۲. درمان‌های سابق و پاسخ به این درمان‌ها
۲۳. روش‌ها و نتایج تشخیص‌های سابق
* اطلاعات این جدول از گایدلاین کهیر مزمن ۲۰۱۴ اروپا استخراج شده است ^{۷۸}

جدول ۴: آیا آلرژی زمینه‌ای وجود دارد؟^{۸۹}

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، غلتیدن روی چمن یا تماس با غذای خاص) رخ می‌دهد؟
آیا کهیر می‌تواند به دلیل یکی از داروهایی باشد که بیمار دریافت می‌کند؟ (بخصوص آسپرین، NSAIDها و داروهای مهارکننده‌ی ACE)

آسپرین، داروهای ضدالتهاپی غیر استروئیدی (NSAIDها) و شبه‌آلرژن‌های 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 تجزیه‌ی کینین ایجاد می‌شود.

تشخیص و ارزیابی^{۷۵،۴،۳۸}

اساس تشخیص کهیر، بالینی است و انجام آزمون‌های تکمیلی تنها در موارد خاص بر پایه‌ی یافته‌های بالینی توصیه می‌شود. در بیشتر 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^{۹۰}.

در صورت شک به وجود آلرژی زمینه‌ای یا واسکولیت کهیری نکات ذکر شده در جداول ۴ و ۵ در ارزیابی حائز اهمیت است^{۸۱}.

طول مدت باقی ماندن 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.
- ♦ 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.

جدول ۵: آیا واسکولیت کهیری وجود دارد؟^۸

آیا کهیر / آنژیوداما 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 کهودی دیده می‌شود؟
آیا بیمار علائم یا نشانه‌های زمینه‌ای مثل تب، خستگی، احساس کسالت و درد مفاصل دارد؟

ارزیابی‌های تشخیصی^{۳۰۸}

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 کهیر است. براساس یافته‌های این زمان‌بندی و نکات موجود در شرح حال بالینی، انجام آزمایشات ذیل ممکن است مفید باشد.^۸

شمارش کامل سلول‌های خونی

یافته‌های این آزمایش می‌تواند سرنخی در رسیدن به تشخیص علت کهیر باشد. به‌عنوان مثال افزایش شمارش ائورینوفیل‌ها در عفونت‌های انگلی و واکنش‌های دارویی دیده می‌شود و در واسکولیت کهیری تعداد نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد.

CRP/ESR

افزایش ESR می‌تواند نشانه‌ی عفونت مزمن، واسکولیت یا پاراپروتئینمی باشد. CRP می‌تواند به‌عنوان نشانگر شدت بیماری یا پاسخ به درمان مورد

جدول ۶: بررسی‌های تشخیصی توصیه‌شده در انواع شایع کهیر

نوع	زیرگونه	آزمون‌های تشخیصی متداول (توصیه‌شده)	آزمون‌های تشخیصی تکمیلی پیشنهادی برای شناسایی عوامل زمینه‌ای و ردکردن دیگر تشخیص‌های افتراقی
کهیر خودبه‌خودی	کهیر خودبه‌خودی حاد و دوره‌ای	هیچ آزمونی توصیه نمی‌شود	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
کهیر خودبه‌خودی	کهیر خودبه‌خودی مزمن	CRP, ESR, CBC	بررسی بیماری‌های عفونی مثل هلیکوباکتریلوری، 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 و بیوپسی از ضایعه
	کهیر ناشی از سرما	آزمون چالش سرما با یخ، آب سرد و باد سرد	CRP, ESR, CBC، کرایوپروتئین‌ها، رد سایر بیماری‌ها به‌خصوص عفونت‌ها
کهیر فیزیکی	کهیر فشاری تأخیری	تست فشاری (برای ۲۰-۱۰ دقیقه)	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
	کهیر ناشی از تماس با گرما	آزمون چالش گرما و آزمون تحریک با آب گرم	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.
	کهیر ناشی از فرارگرفتن در معرض آفتاب	پرتو فرابنفش و نور مرئی با طول موج‌های مختلف	ردکردن سایر بیماری‌های پوستی که با نور ایجاد می‌شود
	کهیر درموگرافیک / کهیر ساختگی (factitious)	آزمون درموگرافیسیم	CRP, ESR, CBC
	کهیر آکوآژنیک	پوشیدن لباس‌های مرطوب در دمای بدن برای ۲۰ دقیقه	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست
کهیر کولینرژیک	ورزش و تحریک با دوش آب گرم	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست	
کهیر تماسی *	Prick/Patch Test	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست	
کهیر یا آنافیلاکسی ناشی از ورزش *	با توجه به شرح حال بیمار، انجام آزمون ورزش با / بدون غذا (قبل از دوش آب گرم)	نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست	

*:??????

استفاده قرار گیرد^{۱۰،۱۱}.

آزمایش کامل ادرار

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

انگل‌شناسی

در صورت وجود ائوزینوفیلی 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 کمک‌کننده 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 باقی‌ماندن آثار ضایعات پس از بهبود، از دیگر معیارهای لزوم انجام بیوپسی پوست است.

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 مهارکننده‌ی C1 (بررسی کمی و عملکردی) ضروری است. در واسکولیت کهیری C4 و C3 باید بررسی شوند. پیش‌آگهی واسکولیت کهیری همراه با هیپوکمپلمانتمی بدتر است. اندازه‌گیری کمپلمان‌ها در تشخیص موارد مشکوک به

کهیر آلرژیک یا کهیر تماسی کمک‌کننده است. در صورت منفی‌بودن این تست، واکنش آلرژیک با واسطه‌ی IgE نسبت به غذاها یا سایر آلرژن‌ها غیرمحتمل است.

ارزیابی اختصاصی IgE

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

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

در این روش سرم خود فرد به‌صورت داخل پوستی به وی تزریق می‌شود. واکنش مثبت به‌صورت کهیر و رنگ‌پریدگی موضعی نشان‌دهنده‌ی وجود IgE اتوانتی‌بادی‌های در گردش ضدگیرنده‌های بر سطح ماست‌سل‌ها است. این روش به‌عنوان ابزاری تحقیقاتی بوده و به‌صورت 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 لخته‌ی 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 کمک‌کننده هستند و به‌طور خلاصه در ادامه توضیح داده شده‌اند.

کهیر سرمایی

قطعه‌ای یخ داخل کیسه‌ی پلاستیکی به‌مدت ۲۰ دقیقه روی سطح ساعد قرار داده می‌شود و پس از گرم‌شدن، ارزیابی پوست انجام می‌گردد.

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. اما 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.^۸

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 (با توجه به آنکه در بسیاری از بیماران کهیر ایدیوپاتیک بوده این امر امکان‌پذیر نیست) و درمان علامتی 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 توأم 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^{۱۳ و ۱۴}.

عفونت و غذاها

در کهیر معمولی حاد و مزمن، درمان عفونت‌ها یا بیماری‌های التهابی مانند گاستریت ناشی از هلیکوباکترپیلوری یا اجتناب از برخی مواد غذایی، افزودنی‌ها و داروها می‌تواند در برخی از بیماران مفید واقع شود^{۱۴ و ۱۵}. 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 به‌دنبال یک آزمون تحریکی دوسویه کور (double-blind provocation test) امکان‌پذیر است.

تنش روانی (Stress)

تنش‌های روانی می‌توانند باعث ایجاد یا تشدید خارش در برخی از موارد کهیر مزمن شوند^{۱۳}، 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 آن‌را به کلی قطع کرده یا با دارویی از گروه دارویی متفاوتی جایگزین کرد. 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) 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، بنابراین در بیمارانی که کهیر مزمن دارند توصیه می‌شود آسپیرین و سایر NSAIDها مصرف نشوند^{۱۵ و ۱۶} اما بیماران معمولاً می‌توانند دز پایین آسپیرین را که برای خاصیت ضدانعقادی آن مصرف می‌شود، ادامه دهند. درحالی‌که مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین می‌توانند آنژیوادم ایجاد کنند، به‌ندرت باعث ایجاد کهیر مزمن می‌شوند. با این وجود توصیه می‌شود بیماران مبتلا به کهیر مزمن (با / بدون آنژیوادم) از مصرف این داروها اجتناب کنند. سایر داروهای تشدیدکننده‌ی کهیر مزمن شامل نازکوتیک‌ها (کدئین و مورفین)، داروهای ضدبارداری خوراکی، داروهای ضدافسردگی (مثل سیتالوپرام)، استاتین‌ها و نیز الکل می‌باشند^{۱۷-۱۵}.

عوامل فیزیکی

در بیماران مبتلا به کهیر 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 بوده لذا کنترل کامل بیماری غیرممکن است^{۱۵}. در بیمارانی که درموگرافیسزم 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 و 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: استرونتیلوئیدوز، ژiardیوز، آمیبیاز و مایت‌ها. کرم‌های روده‌ای معمولاً آئوزینوفیلی هم ایجاد می‌کنند اما نداشتن آئوزینوفیلی، این عفونت‌ها را رد نمی‌کند^{۱۸}.

فرآیندهای التهابی

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

خودایمی

در برخی از بیماران مبتلا به کهیر مزمن آنتی‌بادی فعال 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 غیرایمونولوژیک کهیر می‌توانند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم تعداد این گیرنده‌های آزاد و در دسترس را افزایش داده و باعث شوند این آنتی‌بادی کهیر ایجاد کند^{۱۹}.

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^{۱۹}.

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 اینکه شواهد قابل قبولی برای آن وجود داشته باشد. باید توجه داشت که این مواد معمولاً تشدیدکننده‌ی کهیر هستند اما عامل آن نیستند. 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^{۱۲}.

رژیم غذایی فاقد مواد آلرژن کاذب باید به مدت ۳ تا ۶ ماه ادامه یابد و معمولاً در ۵۰٪ این بیماران طی این مدت علائم برطرف می‌شود. باید توجه داشت که اجتناب از مصرف مواد آلرژن در کهیر ناشی از افزایش حساسیت نوع I (که 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

شده و هنوز هم به‌عنوان داروهای بدون نسخه (over the counter [OTC]) به‌طور شایع در درمان رینیت آلرژیک، کونژونکتیویت آلرژیک، کهیر، سرفه، سرماخوردگی و بی‌خوابی مصرف می‌شوند.^۹ آنتی‌هیستامین‌های H1 نسل اول به ۵ دسته‌ی دارویی تقسیم می‌شوند (جدول ۷). داروهای نسل اول نسبتاً چربی دوست 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.^{۲۴}

این داروها قادر به مهار علامتی کهیر می‌باشند. حداکثر مهار کهیر معمولاً پس از رسیدن به حداکثر غلظت خونی داروها اتفاق می‌افتد بنابراین به نظر می‌رسد آنتی‌هیستامین‌ها بهتر است به‌صورت مداوم استفاده شوند نه هر زمانی که نیاز باشد.^{۲۴}

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

جدول ۷: گروه‌های اصلی آنتی‌هیستامین‌های نسل نخست و مثال‌هایی از هر گروه^۹

گروه دارویی	مثال
اتانول‌آمین	دیفن هیدرامین
پیریدین	سپرووهپتادین
فنوتیازین	پرومتازین
آلکیل‌آمین	کلرفنیرامین
پیرازین	هیدروکسیزین

آلرژن و چه در مورد مواد آلرژن کاذب تنها پس از اینکه نقش آن‌ها در آزمون تحریکی دوسویه‌کور ثابت شد، توصیه می‌شود.^{۳۰،۳۹}

عوامل محیطی

گرده‌ی گیاهان، کپک‌ها، اسپری‌ها، 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 مورد استفاده در پرکردن دندان و استفاده از intrauterine device (IUD) گزارش شده است. تنش، افسردگی و اضطراب هم می‌توانند کهیر را ایجاد یا تشدید کنند.^{۲۳-۲۵}

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.^۸

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

جدول ۸: عوارض جانبی آنتی‌هیستامین‌های نسل اول

مثال	دستگاه درگیر
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

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم^{۲۴}

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم نیز همانند آنتی‌هیستامین‌های نسل اول در حقیقت آگونیست‌های معکوس گیرنده‌ی H1 هستند. مشخصه‌ی این گروه نسبت حداقل دز سمی و دز درمانی دارو یا پنجره‌ی درمانی وسیع آن‌ها است. این امر، امکان استفاده از این داروها را با مقداری بیشتر از دز 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)، لووس—تریزین (Levocetirizine) و دسلوراتادین (Desloratadine) در ایران در دسترس پزشکان است. داروهای ترفنادین (Terfenadine) و استمیزول (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 دز 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 اگرچه 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^{۲۴}.

فکسوفنادین عملکرد افراد را در رانندگی و سایر فعالیت‌هایی که نیاز به هوشیاری دارند تحت‌تأثیر قرار

جدول ۹: نام ژنریک و تجاری، اشکال دارویی و دز توصیه‌شده برای بزرگسالان در آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده‌ی گیرنده‌ی H1 نسل دوم ثبت‌شده در ایران

نام ژنریک	نام تجاری (تولیدکننده)	در دسترس بودن محصول با نام ژنریک	در دسترس بودن محصول با نام تجاری ثبت‌شده (Brand)	اشکال دارویی	دز توصیه‌شده در بزرگسالان
Fexofenadine	Telfast (Sanofi)	بلی	بلی	قرص ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی‌گرمی	۱۸۰ میلی‌گرم روزی یک بار یا ۶۰ میلی‌گرم روزی دو بار
Cetirizine	Zyrtec (Pfizer)	بلی	خیر	قرص ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی / شربت ۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر	۱۰ میلی‌گرم روزی یک بار
Levocetirizine	Xyzal (Sanofi)	بلی	خیر	قرص ۵ میلی‌گرمی	۵ میلی‌گرم روزی یک بار
Loratadine	Claritin (Schering)	بلی	خیر	قرص‌های ۵ میلی‌گرمی / شربت ۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر	۱۰ میلی‌گرم روزی یک بار
Desloratadine	Clarinex (Merck)	بلی	خیر	قرص‌های ۵ میلی‌گرمی / شربت ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر	۵ 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 فراهم زیستی	درصد اتصال به پروتئین	نیمه‌عمر (ساعت)	متابولیت فعال	دفع
Fexofenadine	۱ تا ۳	۸۵	۶۰ تا ۷۰	۱۴٫۴	پیش‌داروی ترفنادین است	۸۰٪ از طریق مدفوع
Cetirizine	۰٫۵-۱٫۵	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	۰٫۷-۱٫۳	-	۹۷٫۱	۲ تا ۴	دس‌لوراتادین	دفع ادراری، قابل اغماض
Desloratadine	۳	۱۰۰	۸۲ تا ۸۷	۲۷	دس‌لوراتادین	دفع ادراری، قابل اغماض

۱۲ ساعت مهار می‌کند. تلسانس برای این دارو نیز گزارش نشده است.^{۲۴} 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.^{۲۹،۳۰}

ستیریزین

ستیریزین، متابولیت کربوکسیلیک اسید هیدروکسیزین می‌باشد. تک دز ۱۰ میلی‌گرمی دارو به شکل خوراکی قادر به مهار علائم کهیر است که می‌تواند تا ۲۴ ساعت ادامه یابد. در صورت استفاده از دز توصیه‌شده، علائم آنتی‌کولینرژیک آن حداقل است. در مطالعات انجام‌شده خواب‌آلودگی بعد از دز توصیه‌شده در ۱۳٫۷٪ بیماران مشاهده شد، در حالی که در گروه دارونما ۶٫۳٪ بیماران این عارضه را تجربه کردند. در صورت استفاده از دز بالاتر، فراوانی این عارضه بیشتر می‌شود. در بیماران با مشکلات مزمن کلیه یا کبد تعدیل دز به میزان ۵ میلی‌گرم توصیه می‌شود. ستیریزین در درمان کهیر مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد. تداخل دارویی مهم و هم‌چنین عوارض سمیت قلبی در مورد این دارو گزارش نشده است.^{۲۵-۳۱}

لووسترژین

این دارو R-enantiomer ستیریزین 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

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 دز دارو در این بیماران نیست. فکسوفنادین باعث ایجاد خواب‌آلودگی نمی‌شود و این اثر حتی در صورت استفاده از دزهای بیش‌تر از دز توصیه‌شده‌ی دارو نیز مشاهده نمی‌گردد. شواهدی که مقاومت به این دارو را تأیید کند، موجود نیست.^{۲۵} این دارو پس از مصرف خوراکی به‌سرعت جذب شده و به‌طور چشم‌گیری سریع‌تر از لوراتادین عمل می‌کند. طی ۱ تا ۳ ساعت به حداکثر غلظت خونی خود می‌رسد و تا ۲۴ ساعت اثرات آن ماندگار است.^{۲۶} شواهد علمی حاکی از آن است که مصرف خوراکی این دارو به میزان ۱۸۰ میلی‌گرم یک بار در روز برای درمان کهیر مزمن مؤثر است.^{۲۷} از نظر بالینی، فکسوفنادین تداخل دارویی مهمی ندارد.^{۲۸}

لوراتادین

لوراتادین یک آنتی‌هیستامین نسل جدید از دسته‌ی پیریدین‌ها است که اثرات آنتی‌کولینرژیک، خواب‌آوری و سایر عوارض جانبی آن در محدوده‌ی دز توصیه‌شده به حداقل رسیده است. متابولیت فعال این دارو desloratadine است. نیمه‌عمر این دارو 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 دز دارو لازم است. اغلب دز واحد خوراکی به مقدار ۱۰ میلی‌گرم علائم کهیر را برای

افراد بالای ۶ سال با دز روزانه ۵ میلی گرم توصیه می شود^{۳۴،۳۵}.

دسلوراتادین

این دارو متابولیت فعال لوراتادین است که به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شود و از نظر کارایی و عوارض جانبی مشابه لوراتادین است.

مصرف آنتی هیستامین ها در موارد خاص

نارسایی کلیه

لازم است در بیماران با نارسایی کلیه، دز ستیریزین، لووستیریزین و هیدروکسیزین نصف شود^{۴،۲۴}.

نارسایی کبد

در این بیماران مصرف کلرفنیرامین و هیدروکسیزین توصیه نمی شود^{۴،۲۴}.

بارداری و شیردهی

گرچه ثابت نشده است که آنتی هیستامین ها تراژوئن باشند، ولی مصرف آن ها در سه ماهه اول بارداری توصیه نمی شود. هیدروکسیزین تنها آنتی هیستامینی است که براساس توصیه های کارخانه سازنده، مصرف آن در مراحل اولیه بارداری ممنوع است. کلرفنیرامین که سوابق بی ضرری طولانی تری دارد، در این موارد توصیه می شود. گرچه بی ضرری لوراتادین و ستیریزین در این دوران به اثبات نرسیده ولی این دو دارو در گروه B قرار می گیرند، یعنی شواهدی مبنی بر آسیب به جنین در دوران بارداری در مورد آن ها وجود ندارد^{۳۵،۳۶}.

دوران کودکی

هیچ یک از آنتی هیستامین هایی که تا کنون مجوز گرفته اند در بچه های با سن ۱۲ سال یا بیشتر ممنوعیت مصرف ندارند. از آن جایی که دز و محدودیت سنی برای هر یک از آنتی هیستامین ها در بچه های کمتر از ۱۲ سال متفاوت است، بهتر است پیش از تجویز دارو به اطلاعات مورد نیاز در این خصوص مراجعه شود^۳.
دیفن هیدرامین، هیدروکسیزین، پرومتازین و

کلرفنیرامین برای مصرف در بچه ها مجوز دارند. کلرفنیرامین و هیدروکسیزین در بچه های زیر ۲ سال قابل مصرف هستند. گرچه بچه ها به اثرات خواب آوری دارو عادت می کنند اما ممکن است اختلال سایکوموتور منجر به آسیب رساندن به کودک و اختلال در تحصیل او شود. سیپروهپتادین به ویژه در کهیر سرمایی بچه ها مؤثر است ولی سبب افزایش اشتها می شود^{۲۴}.

ستیریزین و لوراتادین در درمان کهیر بچه های بالای ۲ سال مجوز مصرف دارند. فکسوفنادین و لووستیریزین در بچه های بزرگ تر از ۶ سال مجوز مصرف دارد. مصرف ستیریزین برای بچه های ۱ تا ۲ ساله با دز ۰/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۲ بار در روز بی ضرر گزارش شده است^{۲۴}.

سایر داروها

این داروها در خط آخر درمان کهیر مزمن قرار می گیرند و تنها در مواردی که به آنتی هیستامین ها با دز کافی جواب نداده باشند، مصرف می شوند. درم ورد میزان کارایی و نیز عوارض جانبی مصرف طولانی مدت آن ها اطلاعات کافی وجود ندارد و باید در این زمینه به بیمار توضیح کافی داده شود^{۳۷،۳۸}.

آنتاگونیست های گیرنده ی H2

استفاده ی توأم از یک آنتی هیستامین مهارکننده ی H1 و یک آنتی هیستامین مهارکننده ی H2 مانند سایمیتیدین یا رانیتیدین احتمالاً تنها اثری مختصر دارد. تنها مورد مصرف هم زمان این داروها در بیماران است که مشکلات گوارشی دارند و از استروئید نیز استفاده می کنند^{۲۳،۲۴}.

داکسپین

داکسپین یک داروی ضدافسردگی سه حلقه ای است که قابلیت آنتی هیستامینی دارد. ثابت شده است مصرف خوراکی آن در درمان کهیر شدید مؤثر است^{۳۹}. داکسپین با دزهای ۱۰ تا ۲۵ یه بار در روز تجویز می شود^{۴۰}.

سیکلوسپورین

می‌شود. دز تأییدشده و زمان دوره‌ی درمان در کشورهای مختلف متفاوت است اما شواهد نشان داده‌اند که دز ۳۰۰ میلی‌گرم بهترین اثربخشی را دارد و شانس کنترل علائم بیماری با حداقل ۳ بار تزریق بالا می‌رود.^{۵۰} اومالیزومب هم‌چنین در درمان کهیرهای فیزیکی مکانیکی^{۵۳ و ۵۴} از جمله کهیر کولینرژیک^{۵۵}، کهیر ناشی از سرما^{۵۶}، کهیر ناشی از قرار گرفتن در معرض آفتاب^{۵۷}، کهیر ناشی از گرما^{۵۸}، کهیر درموگرافیک / القایی^{۵۹} و هم‌چنین کهیر فشاری تأخیری^{۶۰} مؤثر واقع شده است. در صورت قطع درمان و عود بیماری شروع مجدد درمان با اومالیزومب بلامانع و اثربخش است^{۶۱ و ۶۲}.

اومالیزومب به‌عنوان دارویی ایمن شناخته شده است. میزان عوارض جانبی بین گروه‌های آزمایشی اومالیزومب و دارونما مشابه و اکثراً خفیف و متوسط بودند^{۴۵-۴۷}. گرچه در بدو ورود دارو به بازار نگرانی‌های در مورد خطر بروز بدخیمی مربوط به مصرف دارو وجود داشت^{۶۳}، شواهد موجود بیانگر آن است که چنین ارتباطی وجود ندارد^{۶۴-۶۶}. عارضه‌ی جانبی بسیار نادر اما حائز توجه، خطر آنافیلاکسی است که در ۰٫۱ تا ۰٫۲٪ بیماران احتمال رخ‌دادن وجود دارد^{۶۷}. بخش قابل توجهی از این بیماران که دچار شوک آنافیلاکسی مربوط به اومالیزومب شدند، سابقه‌ی پیشین آنافیلاکسی نامربوط به اومالیزومب داشتند و علت وقوع آن مشخص نیست^{۶۷}. تزریق اومالیزومب حتماً باید توسط فردی آموزش‌دیده و در محلی با تجهیزات پزشکی مناسب انجام شود تا در صورت بروز علائم آنافیلاکسی برای درمان آن اقدام کند.

برای بیماران با کهیر مزمن انجام آزمایشات خونی پیش از تجویز دارو برای تعیین دز دارو و دفعات تجویز ضرورت ندارد^{۵۱}. اومالیزومب در دسته‌ی دارویی B قرار دارد و استفاده از اومالیزومب در بیماران باردار بدون خطر است و تا به امروز نشانه‌ای از خطر تراژدن بودن و صدمه به جنین در مورد این دارو مشاهده نشده است^{۶۸-۷۰}.

پلی‌پپتیدی حلقه‌ای شامل ۱۱ اسید آمینه است که 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 T Cell Growth Factor, IL2 (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^{۴۱-۴۳}. سیکلوسپورین در دسته‌ی دارویی C قرار دارد و به‌صورت ۳ تا ۵ mg/kg در روز در ۲ دز منقسم تجویز می‌شود^{۴۴}.

اومالیزومب

اومالیزومب یک آنتی‌بادی IgG1 انسانی شده مونوکلونال است که به‌طور انتخابی اتصال IgE و گیرنده‌های IgE سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها را مختل می‌کند و بر طبق شواهد در درمان کهیر مزمن مقاوم به آنتی‌هیستامین‌ها عملکردی مؤثر و ایمن دارد^{۴۵-۴۹}. این دارو از سال ۲۰۱۴ برای درمان کهیر مزمن خودبسته‌خودی (Chronic Spontaneous Urticaria) مقاوم به آنتی‌هیستامین‌ها در بیماران بالای ۱۲ سال در اروپا و آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است. اثر درمان با اومالیزومب در برخی از بیماران از هفته‌ی اول قابل رؤیت است^{۵۰} ولی باید بیمار را مطلع کرد که ممکن است دارو بلافاصله تأثیر خود را نشان ندهد^{۵۱}.

در درمان کهیر مزمن اومالیزومب با دزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم - مستقل از میزان IgE در سرم و وزن بیمار^{۵۲} - به‌طور زیرجلدی با فواصل ۴ هفته‌ای تزریق

دایسون

دایسون از مشتقات سولفون است که عملکرد ضد میکروبی و ضد التهابی دارد و بیش از ۸۰ سال است که در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های پوستی از جمله عفونت‌هایی مانند جذام کاربرد دارد. در ارتباط با کهیر، دایسون به تنهایی یا همراه با داروهای دیگر در درمان کهیر ایدئوپاتیک مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد.^{۷۱،۷۲} تجویز دایسون با ۱۰۰ میلی‌گرم در روز شروع شده و دز آن به تدریج و براساس جواب‌دهی به درمان پایین آورده می‌شود.

Montelukast

یک آنتاگونیست گیرنده‌ی لکوترین است که در درمان کهیر ایدئوپاتیک مزمن استفاده می‌شود. مطالعات مختلف میزان اثربخشی آن را متفاوت گزارش کرده‌اند. در یک مطالعه‌ی تصادفی دوسویه‌ی کور اثربخشی ۲ دز روزانه ۵ و ۱۰ میلی‌گرم آن همراه با Levocetirizine روزانه ۱۰ میلی‌گرم مقایسه شد که کارایی دو روش درمانی به یک اندازه بود اما میزان خواب‌آلودگی و کیفیت زندگی در گروه اول بهتر بود.^{۷۳} در مطالعه‌ی جدیدتر، افزودن آن با دز 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.^{۷۴} مونتلوکاست به صورت ۱۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شود.^{۴۴}

داروهای متفرقه

در مواردی که کهیر مزمن به درمان‌های ذکر شده فوق مقاوم باشد، بیمار دچار عوارض جانبی شده باشد یا کنتراندیکاسیون مصرف داشته باشد، می‌توان از داروهای زیر استفاده کرد؛ اگرچه شواهد قوی در مورد کارایی آن‌ها وجود ندارد: آزاتیوپرین، مایکوفنولات موفتیل، متوترکسات، هیدروکسی کلروکین، IVIG و سولفاسالازین.^{۳۷}

درمان‌های غیر دارویی و رویکردهای جایگزین

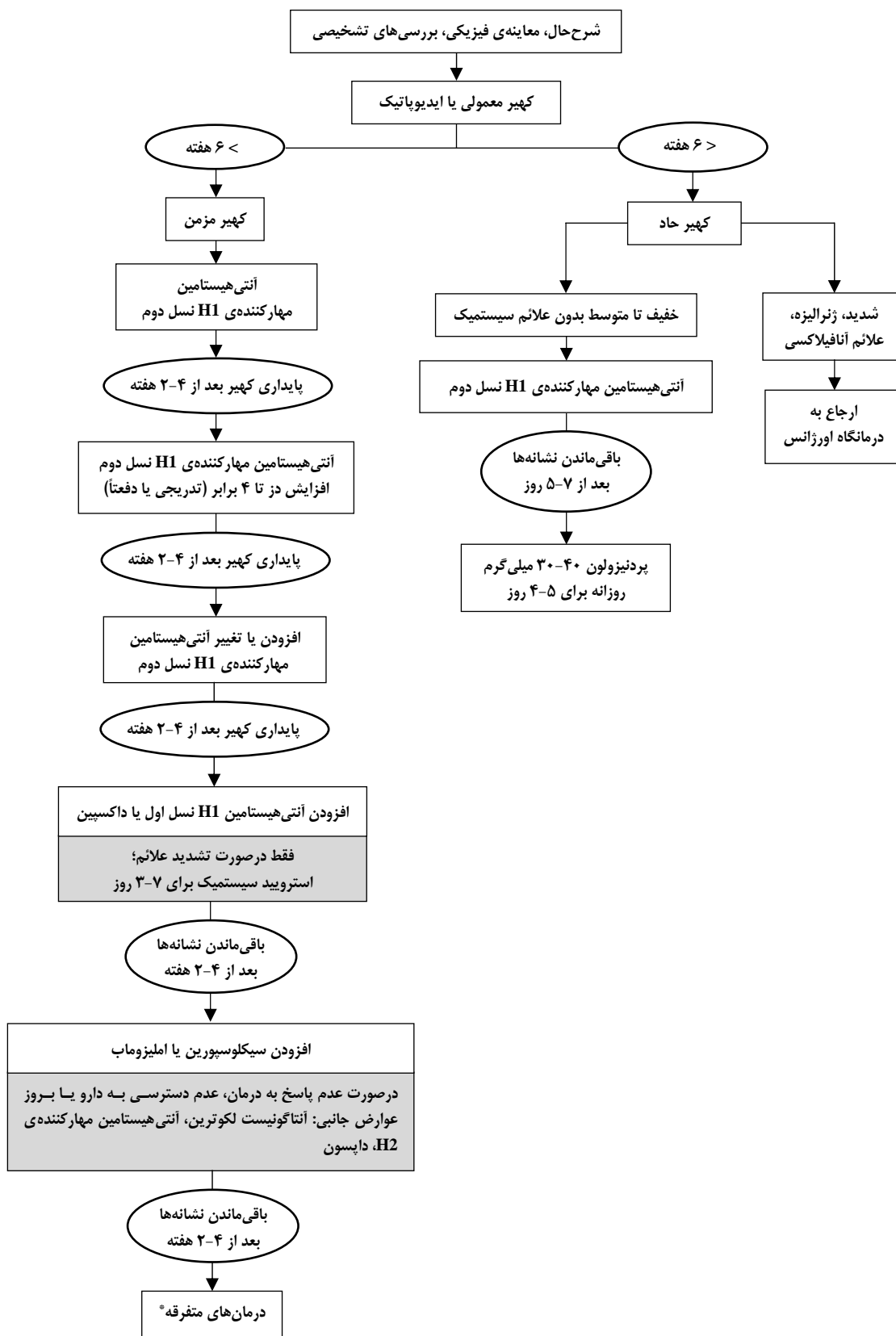
هنگامی که ضایعات کهیری ظاهر می‌شوند، استفاده از دوش ولرم و ترکیبات تسکین‌دهنده‌ی پوست مانند کرم یا محلول‌های حاوی ۰/۵٪ تا ۱٪ منتول یا کالامین و محلول کروتامیتون ۱۰٪ می‌توانند کمک‌کننده باشند. PUVA در درمان کهیر مزمن به کاررفته ولی نتایج موفق‌تری به دنبال نداشته است، اما پاسخ به NBUVB بهتر بوده است.^{۷۵} با توجه به شیوع علائم روان‌شناختی در بیماران کهیر مزمن به نظر می‌رسد استفاده از یک درمان مکمل برای مسائل روان‌شناختی بیماران لازم باشد.^{۲۴،۷۶} در شکل ۲ خلاصه‌ی رویکرد درمانی به کهیر در قالب یک الگوریتم نمایش داده شده است.

ارزیابی پاسخ به درمان

با توجه به ازمان این بیماری و تغییر شدت آن طی زمان بهتر است از یک معیار کمی جهت بررسی شدت بیماری و پاسخ به درمان استفاده کرد. رایج‌ترین ابزارها برای این منظور پرسش‌نامه‌ی Dermatology Life Quality Index (DLQI) و Urticaria Activity Score over 7 Days (UAS7) است.^{۷۷} (ضمیمه‌ی ۱).

تشکر و قدردانی

تهیه‌ی این راهنمای بالینی عملی با حمایت مالی شرکت Novartis انجام شد. اعضای کارگروه تدوین راهنما بر خود لازم می‌دانند از تمامی مسئولان بخش مدیکال شرکت Novartis به‌ویژه سرکار خانم دکتر لاله آتش‌بارآذر که در هماهنگی و فراهم‌آوردن شرایط لازم برای انجام تدوین این راهنما زحمات فراوانی را متحمل شدند، قدردانی نمایند.



شکل شماره ۲: نمودار درمان کپیر

* هیدروکسی کلروکین، متوترکسات، مایکوفنولات موفتیل، آزاتیوپرین، سولفاسالازین، nUVB، IVIG

ضمیمه ۱: شاخص کیفیت زندگی در بیماری‌های پوستی

نام و نام خانوادگی: شماره‌ی بیمارستانی: تاریخ: امتیاز:
آدرس: تشخیص:

هدف از این پرسش‌نامه، سنجش این موضوع است که مشکل پوستی شما، طی هفته‌ی گذشته چقدر بر روی زندگی‌تان تأثیر گذاشته است. لطفاً یکی از گزینه‌ها را علامت بزنید.

۱) در طول هفته‌ی گذشته، پوست شما چقدر خارش، ناراحتی، درد یا سوزش داشته است؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	هیچ <input type="checkbox"/>
۲) در طول هفته‌ی گذشته، چقدر به‌خاطر مشکل پوستی خجالت کشیده یا دستپاچه و عصبی شده‌اید؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	هیچ <input type="checkbox"/>
۳) در طول هفته‌ی گذشته، بیماری پوستی شما چقدر مانع از رفتن به خرید یا رسیدگی به کارهای منزل یا حیاط شد؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>
۴) در طول هفته‌ی گذشته، بیماری پوستی چقدر در نوع لباس‌هایی که می‌پوشید، تأثیر گذاشته است؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>
۵) در طول هفته‌ی گذشته، پوست شما چقدر بر فعالیت‌های اجتماعی یا تفریحی‌تان اثر گذاشت؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>
۶) در طول هفته‌ی گذشته، چقدر ناراحتی پوستی در انجام‌دادن ورزش برای شما مشکل ایجاد کرد؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>
۷) در طول هفته‌ی گذشته، آیا مشکل پوستی مانع از کارکردن یا درس‌خواندن شما شد؟	بلی <input type="checkbox"/>	خیر <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>	
در سؤال بالا، اگر جواب «خیر» است، در طول هفته‌ی گذشته، چقدر پوست شما در کارکردن یا درس‌خواندن مشکل ایجاد کرد؟	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	هیچ <input type="checkbox"/>	
۸) در طول هفته‌ی گذشته، ناراحتی پوستی چقدر در رابطه‌ی شما با همسر، دوستان نزدیک یا خویشاوندان مشکل ایجاد کرد؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>
۹) در طول هفته‌ی گذشته، پوست شما چقدر باعث ایجاد مشکل در رابطه‌ی جنسی با همسرتان شد؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>
۱۰) در طول هفته‌ی گذشته، چقدر از مشکلات روزمره‌ی شما مثل به‌هم‌ریختن و کثیف‌کردن منزل یا تلف‌کردن وقت‌تان مربوط به درمان پوست‌تان بود؟	خیلی زیاد <input type="checkbox"/>	زیاد <input type="checkbox"/>	مقدار کمی <input type="checkbox"/>	ارتباطی نداشت <input type="checkbox"/>

لطفاً بازبینی کنید که به همه‌ی سؤالات پاسخ داده باشید؛ با تشکر.

پرسش‌نامه‌ی زیر را طی ۷ روز متوالی پر کنید. پاسخ‌تان به پزشک شما کمک می‌کند که پی‌ببرد تا چه حد کهیر مزمن شما فعال است. لطفاً نمره‌ای که به تعداد کهیر شما و میزان خارش شما مربوط می‌شود را هر روز برآورد کنید و علامت بزنید. لطفاً حتماً پرسش‌نامه‌ی پرشده‌تان را برای ویزیت بعدی به همراه داشته باشید.

حاصل جمع روزانه ارزیابی کهیر							میزان خارش در روز				شدت کهیر در روز				تاریخ		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز اول		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز دوم		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز سوم		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز چهارم		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز پنجم		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز ششم		
۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۰	۱	۲	۳	۰	۱	۲	۳	روز هفتم		
							عدد ارزیابی کهیر طی هفت روز:										
ارزیابی کهیر طی هفت روز:																	
ارزیابی فعالیت کهیر																	
خارش							کهیر							نمره			
وجود ندارد							وجود ندارد							۰			
کم (وجود دارد اما آزاردهنده نیست)							کم (کمتر از ۲۰ التهاب در ۲۴ ساعت)							۱			
متوسط (آزاردهنده است اما در فعالیت‌های روزانه اختلال ایجاد نمی‌کند)							متوسط (۲۰ الی ۵۰ التهاب در ۲۴ ساعت)							۲			
شدید (خارش شدید که کاملاً آزاردهنده است و برای خواب و فعالیت‌های روزمره مشکل ایجاد می‌کند)							شدید (بیشتر از ۵۰ التهاب در ۲۴ ساعت یا مناطق بزرگ پوشیده‌شده از التهاب)							۳			

References

1. Hallaji Z, Khatami A, Robati R, et al. Management of urticaria: Iranian society of dermatology clinical practice guideline. *J Dermatology Cosmet*. 2015; 6(1): 1-22.
2. Firooz A, Hallaji Z, Khatami A, et al. Management of urticaria: Iranian society of dermatology clinical practice guideline. *Iran J Dermatology*. 2015; 18(3): 81-96.
3. Grattan C. Urticaria and Angioedema. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, eds. *Dermatology*. 3rd ed. China: Elsevier Saunders; 2012: 291-306.
4. Grattan C, Humphreys F, And, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines & Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007; 157(6): 1116-23.
5. Grattan C, Sabroe R, Greaves M. Chronic Urticaria. *J Am Acad Dermatology*. 2002; 46: 645-60.
6. Kocatürk E, Can P, Akbas P, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guideline: A prospective controlled study. *J Dermatol Sci*. 2017; 87: 60-9.
7. 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*. 2015; 34(7): 1311-6.
8. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(5): 631-50. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x.
9. Chow SKW. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2(2): 149-60. doi:10.5415/apallergy.2012.2.2.149.
10. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria: The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018; 73(7): 1393-1414. doi:10.1111/ijlh.12426.
11. Maouia A, Youssef M, Leban Net al. CRP relevance in clinical assessment of chronic spontaneous urticaria Tunisian patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017; 36(4): 387-92.
12. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009; 64(10): 1427-43. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x.
13. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Management of urticaria: A consensus report. *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2001; 6(2): 128-31. doi:10.1046/j. 0022-02x.2001.00023.x.
14. Godse K. Chronic Urticaria and Treatment Options. *Indian J Dermatol*. 2009; 54(4): 310-2.
15. Yadav M, Rishi J, Nijwan S. Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Indian J Med Sci*. 2008; 62(4): 157-62.
16. André F, VeyseyreBalter C, Rousset H, et al. Exogenous oestrogen as an alternative to food allergy in the aetiology of angioneurotic oedema. *Toxicology*. 2003; 185 (1-2):155-60.
17. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci*. 2008; 52(2): 79-86.
18. 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(2): 99-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394382>.

19. Stadler BM, Pachlopnik J, Vogel M, et al, Miescher S. Conditional autoantibodies in urticaria patients: A unifying hypothesis. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2001; 6(2): 150-52. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.00031.x.
20. Axél T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta Odontol.* 2001; 59: 315-9.
21. Hallab N, Merritt K, Jacobs J. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Jt Surg.* 2001; 83 (428-36).
22. 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 (6): 594-9.
23. Yang H, Sun C, Wu Y, Wang J. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria-a case-control study. *J Formos Med Assoc.* 2005; 104 (4): 254-63.
24. SE W, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* 3rd ed. China: Elsevier; 2013.
25. Russell T, Stolz M, Eller M, Al. E. Acute and subchronic dose tolerance of fexofenadine HCl in healthy male subjects (Abs p. 41). *Br Soc Allergy Clin Immunol Meet Sept.* 1996.
26. Howarth P. The choice of an H1-antihistamine for 21st century. *Clin Experimental Allergy Rev.* 2002; 2(1): 18-25.
27. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15 (1): 55-7.
28. Mason J, Reynolds R, Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(3): 163-70.
29. Clissold S, Sorkin E, Goa K. Loratadine, a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1989; 37(1): 42-57.
30. Kassem N, Roman I, Gural R, et al. Effects of loratadine (SCH 29851) in suppression of histamine-induced skin wheals. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 1988; 60(6): 505-7.
31. Juhlin L, de Vos C, Rihoux J-P. Inhibiting effect of cetirizine on and 481804nduced wheals and flares , experimental urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80: 599-602.
32. Wood S, John B, Chasseaud L, Yeh J, Chung M. The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. *Annu Allergy.* 1987; 59: 31-4.
33. Clough G, Boutsiouki P, Church M. Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Allergy.* 2001;56 (10): 985-8.
34. Conn H, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994; 236(6): 619-32.
35. Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 1997; 78: 157-9.
36. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100(3): 301-6. doi:10.1016/S0091-6749 (97)70241-0.
37. Holm J, Ivyanskiy I, Thomsen S. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat.* 2018; 29(1): 80-97.
38. Rutkowski K, Grattan C. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(6): 710-18.
39. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78(5): 867-73. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749%2886%2990232-0.

40. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 133(5): 1270-7.e66. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.036.
41. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, et al. Dexamethasone and cyclosporin a suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades by multiple mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 107(1-3): 323-4. doi:10.1159/000237015.
42. USA Food and Drug Administration A. Sandimmune. http://www.accessdata.fda.gov/%0D%0A drugsatfda_docs/label/2013/050573s039,050574s04,050625s0531bl.pdf %0D%0A. Accessed March 25, 2015.
43. 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(1): 53-9.
44. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(2): 149-58. doi:10.2340/00015555-2496.
45. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013; 368: 924-35.
46. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(1): 101-9.
47. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines. *J Invest Dermatol* 2015; 135(1): 67-75.
48. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1): 202-9.
49. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(6): 1742-50.e4.
50. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2): 474-81.
51. Genentech USA Inc, Novartis Pharmaceuticals Corporation. Xolair highlights of prescribing information. 2017: 1-27. http://www.gene.com/download/pdf/xeloda_prescribing.pdf.
52. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H 1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(3): 567-73.
53. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2): 638-49.
54. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 154(2): 177-80.
55. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008; 63(2): 247-9.
56. Metz M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(3): 864-7.

57. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008; 63(11): 1563-5.
58. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010; 65(7): 931-2.
59. Maurer M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Agric Urban Entomol*. 2017; 140(3): 870-3.
60. Bindslev-jensen C, Skov P. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. 2010; 65(1): 138-9.
61. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(3): 1138-9.
62. Martin M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatology*. 2014; 150(3): 288-90.
63. Fernandez C, Busse W, Reisner C, Gupta N. Clinical data do not suggest a causal relationship between omalizumab therapy and cancer. *Proc Amreican Thorac Soc*. 2005; 2: A359.
64. Sussman G, Hébert J, Gooderham M, et al. Safety and tolerability of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: Results from the OPTIMA study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(3).
65. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(3).
66. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(6): 788-97.
67. Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, et al. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6): 1734-6.e4.
68. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(2): 407-12.
69. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017; 31(5):e245-e246.
70. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med*. 2015: 26805.
71. Wolf R, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone: unapproved uses or indications *Clin Dermatol*. *Clin Dermatol*. 2000;18(1): 37-53.
72. Engin B, 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 Dermatology Venereol*. 2008; 22(4): 481-6.
73. Sarkar T, Sil A, Pal S, et al. Letter in response to “Effectiveness and safety of levocetirizine 10 mg versus a combination of levocetirizine 5 mg and montelukast 10 mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5 mg: A double-blind, randomized, controlled trial” by Sarkar et al. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol*. 2017; 84(5): 561-8.
74. Kosnik M, Subic T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respir Med*. 2011; 105 (SUPPL. 1):S84-S88.

75. Bishnoi A, Parsad D, Vinay K, Kumaran M. Phototherapy using narrowband ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A is beneficial in steroid-dependent antihistamine-refractory chronic urticaria: a randomized, prospective observer-blinded comparative study. *Br J Dermatol.* 2017; 176(1): 62-70.
76. Chow FJ, Mackauer M. Host discrimination and larval competition in the aphid parasite *Ephedrus californicus*. *Entomol Exp Appl.* 1986; 41(3): 243-54.
77. Stull D, McBride D, Tian H, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2017; 177(4): 1093-101.
78. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014; 69(7).

Management of urticaria: Iranian Society of Dermatology clinical practice guideline

Alireza Firooz, MD^{1,2}
Vahideh Lajevardi, MD^{3,4}
Parvin Mansouri, MD⁵
Mansour Nassiri-Kashani, MD¹
Yasaman Norouzi, MSc⁶
Farhad Handjani, MD^{7,8}

1. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Clinical Trial Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Novartis Pharma Services AG, Iran Branch, Tehran, Iran
7. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
8. Molecular Dermatology Research Center, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author:

Alireza Firooz, MD

No. 415, Taleqani Ave, Tehran, Iran
Email: alifiruz@yahoo.com

Conflict of interest: The preparation of this guideline has been sponsored by Novartis Pharma Services AG, Iran Branch which imports Xolair® to Iran. In addition, Yasaman Norouzi is an employee of Novartis Pharma Services AG, Iran Branch.

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

Iranian Society of Dermatology developed a clinical practice guideline concerning diagnosis and treatment of urticaria that was published in 2015. The current guideline, with respect to scientific papers that got published from 2015 to August 2018, is the update it.

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

Received: Nov 29, 2018 Accepted: Dec 12, 2018

Dermatology and Cosmetic 2018; 9 (3): 181-207

All authors are shared first author.