

## 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 رشته تخصصی بیماری‌های پوست محدود نمی‌شود. پزشکان عمومی، متخصصان داخلی، 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 آذر ۱۳۹۷ با در نظر گرفتن مقالات علمی منتشر شده تا انتهای سال ۲۰۱۸ میلادی تدوین کرد. گایدلاین فعلی، نسخه به‌روزرسانی شده راهنمای سابق است که با بررسی مقالات چاپ شده از آوریل سال ۲۰۱۸ تا آگوست ۲۰۲۲ تهیه شده است.

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

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۲۲

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۴): ۲۱۱-۲۴۲

**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.**

علیرضا فیروز<sup>۱،۲\*</sup>

منصور نصیری کاشانی<sup>۱</sup>

امیر هوشنگ احسانی<sup>۳</sup>

زهرا صفاریان<sup>۳</sup>

وحیده لاجوردی<sup>۳،۴</sup>

رضا رباطی<sup>۵</sup>

پروین منصوری<sup>۶</sup>

آرزو جم‌منش<sup>۷</sup>

امیرعلی جهانشاهی<sup>۷</sup>

الناز خسروانی<sup>۷</sup>

۱. مرکز تحقیقات و آموزش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. مرکز کارآزمایی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات بیماری‌های بولوز خودایمنی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. گروه پوست، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۶. مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۷. شرکت داروسازی دکتر عبیدی، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

علیرضا فیروز

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵

پست الکترونیک:

alifiruz@yahoo.com

تعارض منافع: تهیه این دستورالعمل توسط شرکت داروسازی دکتر عبیدی حمایت شده که سازنده Neotadin® و Airokast® در ایران است. هم‌چنین دکتر امیرعلی جهانشاهی، دکتر آرزو جم‌منش و دکتر الناز خسروانی، از کارکنان شرکت داروسازی دکتر عبیدی هستند.

## مقدمه

و درمان آن تنها به رشته تخصصی بیماری‌های پوست محدود نیست. پزشکان عمومی، متخصصین داخلی و

کهیر بیماری شایع و چالش‌برانگیزی است که با توجه به شیوع ۱ تا ۵ درصدی آن در جامعه، تشخیص

مسئولیت زمان‌بندی و انجام فعالیت‌های لازم را برای تدوین راهنمای مورد اشاره برعهده گرفت.

۴. مرور نظام‌مند متون پزشکی مرتبط: در نخستین گام، جست‌وجوی الکترونیک پایگاه داده‌های PubMed با کلیدواژه‌های «Urticaria، Guideline، Systematic review و Clinical trial» با فیلتر Title/Abstract در بازه زمانی آوریل سال ۲۰۱۸ لغایت آگوست سال ۲۰۲۲ میلادی انجام شد. از میان ۱۵۶ عنوان یافت‌شده، ۸۸ مقاله 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 ارائه بخش‌هایی که تدوین آن‌ها را برعهده داشتند اقدام کردند. هر بخش توسط تمامی اعضای کارگروه مورد بررسی قرار گرفته و بازخورد لازم به عضو تدوین‌کننده آن بخش ارائه شد.

۶. اعتباربخشی: به‌منظور اعتباربخشی راهنمای تدوین شده، نظر اعضای محترم هیأت ممتحنه آزمون دانش‌نامه تخصصی رشته 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 دریافتی انجام شد.

۷. انتشار: مقرر شد به‌منظور نشر راهنما، نسخه فارسی در فصل نامه علمی پژوهشی پوست و زیبایی و نسخه انگلیسی آن در فصل نامه Iranian Journal of Dermatology منتشر شوند. هر دو نشریه مورد اشاره به طور 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 به‌روز کردن مطالب راهنما اقدام کند. در راهنمای تدوین شده، پس از ارائه تعریف،

فوق تخصصین 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 ارائه راهبردهایی برای اداره 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 و یک نوبت هم آن‌را به‌روزرسانی کرد<sup>۱۹</sup>. همان‌طور که در این راهنما ذکر شده و با توجه به گذشت ۴ سال از تدوین قبلی و در دسترس بودن شواهد جدید، به‌روزرسانی این دستورالعمل ضروری بود.

## روش به‌روزرسانی

برای این هدف، فعالیت‌های زیر انجام گرفت:

- انتخاب موضوع: با مدنظر 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 بالقوه خدمات ارائه‌شده به بیماران را فراهم می‌آورد – موضوع «کهیر» با تمرکز بر انواع خودبه‌خودی و مزمن این بیماری انتخاب شد.
- مخاطبان: متخصصان بیماری‌های پوست که در کشور ایران به طبابت اشتغال دارند، به‌عنوان مخاطب اصلی این راهنمای عملی بالینی در نظر گرفته شدند.
- برنامه کار: برای به‌روزرسانی 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

کهپیر خودبه‌خودی (Spontaneous) که هیچ عامل مشخصی برای بروز ضایعات ندارد.

کهپیر خودبه‌خودی شایع‌ترین نوع کهپیر است که با بروز ناگهانی کهپیر در هر نقطه‌ای از بدن با / بدون آنژیوادم مشخص می‌شود. گرچه کهپیر خودبه‌خودی عموماً به صورت ناگهانی بروز می‌کند اما در بیشتر موارد امکان تشخیص عوامل تشدیدکننده (مانند گرما یا فشار ناشی از لباس) وجود دارد. بنابه تعریف، در صورتی که کهپیر (همراه / بدون آنژیوادم) بیش از شش هفته طول کشیده و حداقل ۲ بار در هفته بروز نماید، به آن کهپیر مزمن اطلاق می‌گردد. کهپیر حاد با یا بدون آنژیوادم با پایداری چند ساعت یا چند روز و عود طی ماه‌ها و سال‌ها نیز جزو گروه کهپیر خودبه‌خودی طبقه‌بندی می‌شود و کمتر از ۶ هفته طول می‌کشد. کهپیر مزمن به‌ندرت تهدیدی برای جان افراد محسوب می‌گردد، اما می‌تواند موجب 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.

**کهپیر القایی (Inducible) که عامل مشخصی سبب بروز ضایعات می‌شود.**

کهپیر القایی بر اثر یک یا چند محرک فیزیکی به وجود می‌آیند. برخلاف کهپیر خودبه‌خودی، در این موارد، کهپیر اساساً به‌دنبال قرار گرفتن در معرض محرکی خاص بروز می‌کند. در این موارد گاهی کهپیر همراه با تب، بی‌قراری و برخی دیگر از علائم سیستمیک تظاهر می‌کند. در صورت تشخیص محرک‌های مزبور ممکن است با تغییر در سبک زندگی فرد مبتلا، فراوانی میزان بروز کهپیر را به حداقل رسانده یا حتی از بروز آن پیشگیری کرد. شناخته‌شده‌ترین عوامل بروز این نوع کهپیر، عوامل مکانیکی و حرارتی می‌باشند. تظاهرات کهپیر در دوران کودکی و بزرگسالی مشابه است. ممکن است در یک بیمار بطور همزمان دو یا چند نوع کهپیر وجود داشته باشد.

طبقه‌بندی، سبب‌شناسی و پاتوژنز انواع کهپیر، نکات عملی مرتبط با تشخیص و درمان با تفصیل بیشتری مورد بحث قرار می‌گیرند.

## تعریف

کهپیر (urticaria)، مرکب از ضایعاتی قرمز رنگ، برآمده و خارش دار (wheal) گذرا به تنهایی یا همراه آنژیوادم است. ضایعات ذکر شده به‌دنبال اتساع عروق، افزایش جریان خون و افزایش نفوذپذیری رگ‌های خونی در پوست تظاهر نموده و دارای سه وجه مشخصند:

۱. شکل و اندازه متغیر به‌صورت تورم سطحی که تقریباً همیشه با اریتم همراه است.
  ۲. با احساس خارش و گاهی سوزش همراه می‌باشد.
  ۳. گذرا است و ظرف ۳۰ دقیقه تا ۲۴ ساعت پوست به وضع طبیعی برمی‌گردد.
- کهپیرها می‌توانند به صورت منفرد یا گروهی دیده شوند.

آنژیوادم، نتیجه افزایش موضعی نفوذپذیری رگ‌ها است که بیش‌تر در لب، دهان، حلق، پلک و اندام تناسلی رخ می‌دهد و دارای سه وجه مشخص است:

۱. تورم ناگهانی قرمز رنگ یا به رنگ پوست در لایه هایپودرم، بافت زیرپوستی یا غشاهای مخاطی
۲. گزگز، سوزش، سفتی و گاهی درد بیش از خارش
۳. از بین رفتن کندتر از ضایعات wheal (تا ۷۲ ساعت)<sup>۳۴</sup>.

## طبقه‌بندی بالینی

طبقه‌بندی کهپیر براساس تظاهرات بالینی بهتر از دسته‌بندی براساس علت بیماری است زیرا طبقه‌بندی براساس علت برای کهپیر امری بسیار دشوار است.

و هرگز به صورت خودبه خود ایجاد نمی‌شود. جذب پوستی یا مخاطی ماده حساسیت‌زا می‌تواند موجب بروز واکنش‌های موضعی یا سیستمیک شود. ممکن است کهیر تماسی در افرادی که حساسیت شدید مثل آنافیلاکسی گردد.

واسکولیت کهیری: این ضایعات از نظر بالینی به شکل کهیر بروز کرده ولی درحقیقت در نتیجه التهاب رگ‌های کوچک ایجاد می‌شوند که با بررسی آسیب‌شناسی مشخص می‌شود. ضایعات Wheal معمولاً ماندگاری طولانی دارند و ممکن است به جای خارش داربودن دردناک باشند و گاهی کبودی یا ازدیاد رنگدانه پس از التهاب برجای می‌گذارند. افتراق کهیر واسکولیتی از کهیر تأخیری فشاری ممکن است دشوار باشد. با این وجود کهیر واسکولیتی معمولاً همراه علائم عمومی از قبیل گرفتاری مفاصل، کلیه و همراهی بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای و مارکرهای التهابی باشد. انجام بیوپسی پوست برای تأیید تشخیص ضروری است.<sup>۳،۴</sup>

### سندرم‌های خود التهابی

سندرم‌های خود التهابی که با راش‌های کهیر مانند تظاهر پیدا می‌کنند عبارتند از:

#### Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (1) (CAPS)

که معمولاً در کودکی ظاهر می‌شود ولی فرم اکتسابی آن با شروع دیر رس نیز وجود دارد. CAPS مرکب از سه وضعیت همراه با هم است: سندرم خود التهابی فامیلیال سرمای (Familial Cold Auto Inflammatory Syndrome) سندرم Muckle Wells و اختلال التهابی مولتی سیستم با شروع نوزادی است.

#### ۲) سندرم Schnitzler

در مجموع این سندرم‌ها نادر بوده و تفاوت‌شان عمدتاً در درگیری ارگان‌هاست. اما معمولاً همراه تب، بی‌حالی و مقادیر بالای مارکرهای التهابی است.<sup>۵</sup>

### سندرم‌های دوره‌های مربوط به cryopyrin (موتاسیون‌های CIASI) اکتسابی سندرم Schnitzler

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. به جز مهارکننده‌های ACE، بلوک‌کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین II نوع ۱، مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز IV و مهارکننده پریسیلین نیز با احتمال کمتر باعث بروز آنژیوادم می‌شوند. گاهی این بیماران با درد شکم بدون آنژیوادم قابل مشاهده مراجعه می‌کنند. آنژیوادم بدون کهیر می‌تواند بدون علت شناخته شده (idiopathic) نیز رخ دهد.

کهیر تماسی: این نوع کهیر صرفاً در صورت جذب ماده محرک از راه پوست یا غشای مخاطی بروز می‌کند

#### جدول ۱: طبقه‌بندی بالینی کهیر

|   |
|---|
| کهیر خودبه‌خودی   |
| حاد (حداکثر تا ۶ هفته فعال بودن مداوم بیماری)   |
| مزمن (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 القایی (القای کهیر ناشی از تحریک فیزیکی)   |
| کهیر تأخیری ناشی از فشار درموگرافیسیم علامت‌دار آنژیوادم ارتعاشی  |
| کهیر کولینرژیک  |
| کهیر تماسی سرمای کهیر تماسی گرمایی  |
| 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 ارثی C1 esterase inhibitor  |
| کهیر تماسی (تماس با مواد حساسیت‌زا یا شیمیایی) واسکولیت کهیری (التهاب عروق که با نمونه برداری پوست مشخص می‌شود) |

## بار بیماری

بار کهیر مزمن برای بیماران، خانواده، دوستانشان، سیستم مراقبت بهداشت و جامعه قابل ملاحظه است. اطلاعات موجود نشانگر اثرات زیاد کهیر بر عملکرد و حس سلامتی افراد مبتلا است. مطالعه O'Donnell و همکاران<sup>۶</sup> نشان داد که معیارهای سلامت بیماران با کهیر مزمن قابل مقایسه با بیماران مبتلا به بیماری شریانی کرونری است. به علاوه وضعیت سلامت و رضایتمندی بیماران مبتلا به کهیر مزمن پایین تر از افراد سالم و بیماران با آلرژی تنفسی است. هزینه درمان کهیر مزمن برای بیماران و جامعه نیز قابل توجه است.<sup>۶</sup>

## سبب شناسی

اداره صحیح کهیرهای مزمن و حاد متناوب به شناخت کامل علائم بالینی، سبب شناسی بیماری، عوامل ایجادکننده و تشدیدکننده آنها نیازمند است. علی‌رغم تمام بررسی‌های انجام شده، در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد علت خاصی برای بروز کهیر مزمن یافت نمی‌شود. به همین دلیل، این نوع کهیر، کهیر ایدیوپاتیک (بدون علت شناخته شده) 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.

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 سبب شناسی بیماری در جدول ۲ ارائه شده است.<sup>۳،۴</sup>

## پاتوژنز

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، ماست سل‌های جلدی یا مخاطی هستند که در فرایند دگرانولاسیون، مواد واواکتیو 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 به سادگی قابل شناسایی بوده و معمولاً به آنتی‌هیستامین‌ها واکنش نشان می‌دهند، بررسی میزان التهاب در لایه‌های عمیق تر پوستی دشوارتر است و احتمالاً مکانیسم‌های بیشتری در رخداد آنها دخالت دارند. واسطه‌های التهابی متعددی موجب افزایش تراوش پذیرگی مویرگ‌های ریز و تراوش پلاسما و ایجاد ادم می‌شوند. بررسی آسیب شناختی نمونه‌های پوستی (biopsy) از ضایعات مربوط به کهیر خودایمن و کهیر مزمن ایدیوپاتیک نشان‌دهنده ارتشاح دور عروقی لنفوسیستهای CD4+، مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، بازوفیل و ائوزینوفیل‌ها) می‌باشد. این امر برخلاف نمونه برداری‌های انجام شده 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.<sup>۳،۴</sup>

جدول ۲: طبقه‌بندی سبب‌شناختی کهیر / آنژیوادم مزمن

| سبب‌شناسی بیماری                                | مکانیسم  | مثال‌ها  | بررسی‌ها   |
|---|--|--|--|
| بدون علت شناخته شده (۴۰-۵۰ درصد موارد)          | ناشناخته   |  | منفی   |
| خودایمی   | اتوانتی‌بادی خودبه خود IgG علیه گیرنده 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، مناسب همانند قطعات یخ، فعالیت درموگرافیسیم | آزمایش چالشی با محرک‌های مناسب همانند قطعات یخ، فعالیت بدنی و ... و کرایوگلوبین‌ها   |
| القاشده توسط دارو                               | کاهش متابولیسم کینین، تغییر سطح لوکوترین‌ها  | مهارکننده ACE (برای مورد آنژیوادم به تنهایی) و NSAIDها                               | بهبودی به دنبال 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 حال بالینی  |
| آلرژی   | کهیر تماسی آلرژیک با واسطه IgE   | لاتکس، حیوانات، علف‌ها، غذاها  | آزمایشات جلدی، IgE اختصاصی برای مواد آلرژی‌زا  |
| کمبود مهارکننده C1                              | الف: ژنتیک<br>ب: اکتسابی   | الف: نوع I و II آنژیوادم ارثی<br>ب: مربوط به پاراپروتئینمی                           | مهارکننده C1 و C4  |
| دگرانولاسیون ماستوسیت‌ها با واسطه‌ای غیر از IgE | بدون واسطه   | مواد مخدر و ACTH   | بهبودی به دنبال 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، ایمنوگلوبین‌ها، غربال‌گری بیماری‌های خودایمن، ANCA، C3 و نمونه‌برداری از پوست |
| اختلالات لنفوپرولیفراتیو                        | پاراپروتئینمی  | B cells لنفوم  | وجود پاراپروتئین در خون و ادرار  |
| افزودنی‌های غذایی (نادر)                        | ناشناخته   | سالیسیلات  | پاسخ به عدم مصرف و عود با مصرف مجدد  |

هیستامین هستند. آنتی‌بادی‌های IgG علیه گیرنده IgE بر روی ماستوسیت در ۶۰-۴۰ درصد موارد کهیر مزمن در کودکان و بزرگسالان یافت می‌شوند.

### کهیر مربوط به کمپلکس ایمنی

### کهیر ایمنونولوژیک

#### کهیر خودایمن

حداقل ۳۰٪ از بیماران دچار کهیر مزمن ایدئوپاتیک دارای اتوانتی‌بادی‌های آزادکننده

داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی‌ها (NSAID) و شبه آلرژن‌های موجود در برخی از غذاها (مانند سالیسیلات‌ها، رنگ‌های آزو و نگه دارنده‌های 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.<sup>۸</sup>

### تشخیص و ارزیابی

اساس تشخیص کهیر، بالینی است و انجام آزمون‌های تکمیلی تنها در موارد خاص بر پایه 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. در صورت شک به وجود آلرژی زمینه‌ای یا واسکولیت کهیری نکات ذکر شده در جداول ۴ و ۵ در ارزیابی حائز اهمیت است.

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

- ♦ عادی: معمولاً هر ضایعه کهیر ۲ تا ۲۴ ساعت طول می‌کشد.
- ♦ تماسی: تا ۲ ساعت باقی می‌ماند.
- ♦ فیزیکی: کهیرها ظرف یک ساعت ناپدید می‌شوند به جز کهیر تأخیری ناشی از فشار که ظرف ۶-۲ ساعت بروز کرده و طی 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<sup>۹،۱۰،۱۱</sup>.

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 ماست سل‌ها می‌شود. این آبشار التهابی بر اثر واکنش متقابل آنتی‌ژن آنتی‌بادی و تولید کمپلکس‌های ایمنی ایجاد می‌گردد (به‌عنوان نمونه در هیپاتیت B، EBV، C و سایر عفونت‌های ویروسی و برخی عفونت‌های انگلی).

### کهیر تماسی ناشی از آلرژی

اتصال IgE اختصاصی علیه آلرژن‌هایی مانند دستکش‌های لاتکس، تخم مرغ، 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. به ندرت تماس با برخی از مواد مانند سربیک اسید یا بنزو بیک اسید و ... می‌تواند به طور مستقیم با تأثیر بر جدار عروق و احتمالاً از طریق ترشح PGD2 باعث بروز کهیر شود.

### کهیر وابسته به کمپلمان

آنژیوادم مربوط به کمبود مهارکننده C1 استراز، بیشتر بر اثر کینین‌های ناشی از فعال‌سازی کمپلمان و تشکیل برادی کینین رخ داده و هیستامین نقش زیادی در ایجاد آن ندارد.<sup>۷</sup>

### کهیر غیرایمونولوژیک

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

جدول ۳: نکات مهم در شرح حال بالینی کهیر.

۱. زمان شروع بیماری
۲. تناوب و طول مدت فاکتورهای تحریک کننده کهیر
۳. تغییرات روزمره
۴. وقوع علائم در رابطه به روزهای آخر هفته، تعطیلات و تعطیلات خارج از کشور
۵. شکل، سایز و پراکندگی کهیر
۶. ارتباط با آنژیوادم
۷. علائم فردی بیماری؛ به عنوان مثال خارش و درد
۸. سابقه فردی یا خانوادگی کهیر، آتوپى
۹. سابقه 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، شباف‌ها، قطره‌های گوش یا چشم یا درمان‌های آلترناتیو)
۱۵. رابطه مشاهده شده با غذا
۱۶. رابطه مشاهده شده با قاعدگی
۱۷. عادات مربوط دخانیات (به خصوص استفاده از تنباکوی معطر شده یا شاه دانه‌ها)
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 ۲۰۲۲ اروپا استخراج شده است.<sup>۹</sup>

ارزیابی‌های تشخیصی

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

جدول ۴: آیا آلرژی زمینه‌ای وجود دارد؟

آیا کهیر فقط به صورت مکرر در عرض ۶۰ دقیقه (معمولاً ۲۰ دقیقه نخست) پس از خوردن 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 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؟ (به خصوص آسپرین، NSAIDها و داروهای مهارکننده (ACE)

جدول ۵: آیا واسکولیت کهیری وجود دارد؟

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؟

محرک ابزار بسیار مفیدی در تشخیص صحیح علت کهیر است. براساس یافته‌های این زمان بندی و نکات موجود در شرح حال بالینی، انجام آزمایشات ذیل ممکن است مفید باشد<sup>۱۰</sup>.

شمارش کامل سلول‌های خونی

یافته‌های این آزمایش می‌تواند سرنخی در رسیدن به تشخیص علت کهیر باشد. به عنوان 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 نشانه عفونت مزمن، واسکولیت یا پاراپروتئینمی باشد. CRP می‌تواند به عنوان نشانگر شدت بیماری یا پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد<sup>۱۱</sup>.

جدول ۶: بررسی‌های تشخیصی توصیه شده در انواع شایع کهیر.

| نوع             | زیر گونه                                   | آزمون‌های تشخیصی متداول (توصیه شده)             | آزمون‌های تشخیصی تکمیلی پیشنهادی برای شناسایی عوامل زمینه‌ای و رد کردن دیگر تشخیص‌های افتراقی   |
|-----------------|--|---|---|
| کهیر خودبه‌خودی | کهیر خودبه‌خودی حاد و دوره‌ای              | هیچ آزمونی توصیه نمی‌شود                        | نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.  |
|                 | کهیر خودبه‌خودی مزمن                       | CBC و ESR، CRP                                  | بررسی بیماری‌های عفونی مثل هلیکوبا کترپیلوری، اتوانتی‌بادی‌های فعال مانند (تست بازوفیل)، هورمون‌های تیروئید و اتوانتی‌بادی‌ها، آزمون‌های پوستی شامل آزمون‌های فیزیکی یا رژیم غذایی فاقد آلرژن، اندازه‌گیری سطح تریپتاز سرم، Autologous Serum Skin Test، قطع مصرف داروها (مثل NSAID) و بیوپسی از ضایعه |
| کهیر فیزیکی     | کهیر ناشی از سرما                          | آزمون چالش سرما با یخ، آب سرد و باد سرد         | CBC و ESR، CRP کرایوپروتئین‌ها، رد سایر بیماری‌ها به خصوص عفونت‌ها، نیاز به انجام هیچ آزمون تکمیلی نیست.  |
|                 | کهیر فشاری تأخیری                          | تست فشاری (برای ۱۰-۲۰ 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 قرار گرفتن در معرض آفتاب      | پرتو فرابنفش و نور مرئی با طول موج‌های مختلف    | رد کردن سایر بیماری‌های پوستی که با نور ایجاد می‌شود  |
|                 | کهیر درموگرافیک / کهیر ساختگی (factitious) | آزمون درموگرافیسیم                              | CBC و ESR، CRP  |
|                 | کهیر آکواژنیک                              | 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   |

### آزمایش کامل ادرار

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

### انگل‌شناسی

در صورت وجود اتوزینوفیلی توجیه نشده در خون یا سابقه 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 ضایعه کهیری بیش از ۲۴ ساعت باشد یا در معاینه 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 است.

نمونه لخته جمع‌آوری و در دمای ۳۷ درجه 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 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 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 آکواژنیک (ناشی از تماس با آب)

با غوطه‌ور کردن بدن در آب ۳۷ درجه سانتی‌گراد یا قراردادن حوله 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 بر حسب علائم بیمار نیاز به انجام برخی آزمایشات باشد. شکل ۱ به‌طور خلاصه رویکرد تشخیصی به کهیر و آنژیوادم را نشان می‌دهد.

### تشخیص کهیر در کودکان

اصول کلی تشخیصی کهیر در کودکان مشابه بالغین است. در مورد ارزیابی تشخیصی در کودکان باید بیماری‌های خودالتهاپی مانند CAPS مدنظر باشد<sup>۴۱۳</sup>.

## 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 مهارکننده 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 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 واسطه IgE نسبت به غذاها یا سایر آلرژن‌ها غیرمحمول است.

### 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 نشان‌دهنده 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



## 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 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.<sup>۱۵</sup>

اما بیماران معمولاً می‌توانند دز پایین آسپیرین را که برای خاصیت ضدانعقادی آن مصرف می‌شود، ادامه دهند. درحالی که مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده 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 تشدیدکننده کهیر مزمن شامل ناکوتیک‌ها (کدئین و مورفین)، داروهای ضدبارداری خوراکی، داروهای ضدافسردگی (مثل سیتالوپرام)، استاتین‌ها و نیز الکل می‌باشند.<sup>۱۷،۱۸</sup>

از مصرف NSAIDs در بیمارانی که کهیرشان با این گروه از داروها بدتر می‌شود اجتناب گردد.

در بیماران کهیر مزمن تحت درمان با NSAIDها در صورت تحمل و نداشتن ممنوعیت درمان به یک مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ تغییر پیدا کند. اما شواهدی به نفع مفیدبودن تغییر دز پایین آسپیرین به یک داروی آنتی‌پلاکت دیگر زمانی که به‌عنوان یک داروی آنتی‌ترومبوتیک مصرف می‌شوند وجود ندارد.

## 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، آستانه پاسخ به عامل محرک فیزیکی بسیار پایین بوده لذا کنترل کامل بیماری غیرممکن است.<sup>۱۳،۱۶</sup> در بیمارانی که درموگرافیسم 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 ایجادکننده 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 ریشه دندان، سینوس‌ها، کیسه صفرا، دستگاه ادراری و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری
- ♦ قارچ‌ها: عفونت‌های قارچی ناخن‌ها، کچلی پا، کاندیدا
- ♦ انگل‌ها: استرونتیلویئیدز، ژباردیوز، آمیبیاز و مایت‌ها. کرم‌های روده‌ای معمولاً آئوزینوفیلی هم ایجاد می‌کنند اما نداشتن آئوزینوفیلی، این عفونت‌ها را رد نمی‌کند.<sup>۱۹،۳</sup>

## فرآیندهای التهابی

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

ابتلا به زخم معده مستقل از عفونت هلیکوباکتر پیلوری با افزایش احتمال ابتلا به کهیر مزمن همراه است. این ریسک در میان زنان ۲۰ تا ۴۰ سال مبتلا به

(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 تشدیدکننده 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 نگه دارنده) نشان می‌دهند. تنها در صورتی که نقش یک ماده 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. 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 آلرژن و چه در مورد مواد آلرژن کاذب تنها پس از اینکه نقش آن‌ها در آزمون تحریکی دوسویه کور ثابت شد، توصیه می‌شود.<sup>۱۳</sup> کمبود ویتامین دی در مبتلایان به کهیر مزمن در مقایسه با گروه کنترل سالم بیشتر بوده و تجویز ویتامین دی در بهتر کردن شدت و مدت کهیر مؤثر می‌باشد. همچنین کمبود آهن و سطوح پایین فریتین با کهیر مزمن همراهی داشته و درمان فقر آهن می‌تواند در بیماران کهیر مزمن مفید واقع شود. بررسی روتین کمبود ویتامین دی توصیه نمی‌شود.<sup>۱۲</sup>

### عوامل محیطی

گرده 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

زخم معده بیشتر است. بنابراین در بیماران مبتلا به کهیر مزمن با علائم ناراحتی گوارشی زخم معده را باید در نظر داشت.<sup>۱۴</sup>

### دیس‌بیوز (dysbiosis) مجاری گوارشی

تغییر در جمعیت بسیاری از انواع باکتری‌های مدفوع در کهیر مزمن مشهود است. این تغییر می‌تواند موجب افزایش نفوذپذیری اپیتلیوم روده و جذب ترکیبات تحریک‌کننده سیستم ایمنی می‌گردد. مصرف پروبیوتیک‌ها در کنترل کهیر مزمن ممکن است مؤثر باشد پروبیوتیک‌ها می‌توانند به‌عنوان یک ادجوانت بی‌خطر و مؤثر در کهیر مزمن به کار روند. اضافه‌کردن پروبیوتیک به آنتی‌هیستامین‌ها باعث افزایش اثربخشی نسبت به گروهی که آنتی‌هیستامین به‌تنهایی دریافت کرده‌اند، نشده است، اما بیماران گروه اول کاهش بیشتری در شدت خارش و تعداد کهیر داشته‌اند.<sup>۲۰</sup>

### خودایمنی

در برخی از بیماران مبتلا به کهیر مزمن آنتی‌بادی فعال علیه زنجیره آلفای گیرنده IgE (FcεRI) وجود دارد. هر عاملی که این گیرنده‌ها را در دسترس آنتی‌بادی قرار دهد، باعث بروز واکنش‌های آنافیلاکتیکی شود. عوامل تشدیدکننده 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.<sup>۲۱</sup>

### 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.<sup>۲۱</sup>

### رژیم غذایی

مصرف نکردن مواد غذایی آلرژن کاذب  
مصرف نکردن مواد غذایی آلرژن کاذب

intrauterine device (IUD) گزارش شده است. تنش، افسردگی و اضطراب هم می‌توانند کهیر را ایجاد یا تشدید کنند<sup>۲۳-۲۶</sup>.

### کهیر تماسی

تماس با حیوانات و برخی مواد مانند لاتکس و هم چنین 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<sup>۲۳-۲۶</sup>.

### تغییرات هورمونی

شیوع کهیر مزمن در زنان بیشتر از مردان است. شدت کهیر در بعضی از زنان از تغییرات هورمون‌های جنسی در طی سیکل تخمدانی تبعیت می‌کند. در بسیاری از خانم‌ها کهیر در دوران پره منسچورال تشدید و با مصرف ocp بهتر می‌شود. در بعضی از موارد تشدید پره منسچورال کهیر مزمن با skin prick test مثبت با پروژسترون بهبودی قابل ملاحظه‌ای با مصرف آنالوگ‌های GnRH اتفاق می‌افتد<sup>۱۷،۱۸</sup>.

### درمان علامتی کهیر با آنتی‌هیستامین‌ها

واژه آنتی‌هیستامین عمدتاً به آگونیست‌های معکوس گیرنده H1 اطلاق می‌شود که با اتصال به گیرنده H1 مانع اتصال و عملکرد هیستامین می‌گردند. معمولاً این واژه، مهارکننده‌های گیرنده 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 دهه ۴۰ میلادی در درمان رینیت آلرژیک، کونژونکتیویت آلرژیک، کهیر، سرفه، سرماخوردگی و بی‌خوابی مصرف می‌شوند.

داروهای نسل اول نسبتاً چربی‌دوست بوده، لذا

امکان عبور آن‌ها از سد خونی مغزی وجود دارد و موجب خواب‌آلودگی می‌شود. علاوه بر اثرات خواب‌آور و آنتی‌کولینرژیک، با الکل و داروهای متعددی تداخل دارند. هم‌چنین با اثر در مرحله REM خواب، بر یادگیری و کارایی مغز (performance) تأثیر می‌گذارند. بنابراین توصیه می‌شود در بالغین و اطفال به مدت طولانی استفاده نشوند<sup>۴</sup>.

به دلیل عوارض بالقوه جدی آنتی‌هیستامین‌های نسل اول استفاده روتین آن‌ها در کنترل کهیر مزمن به‌عنوان خط اول درمان توصیه نمی‌شود و توصیه به افزایش دز این دسته از داروها نمی‌شود. در صورت استفاده از آن‌ها در درمان کهیر هیچ یک از آنتی‌هیستامین نسل ۱ مؤثرتر از سایر داروهای این گروه نبوده است. حداکثر غلظت این داروها پس از ۲ ساعت اتفاق می‌افتد<sup>۲۷</sup>.

### آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم

آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم نیز همانند آنتی‌هیستامین‌های نسل اول درحقیقت آگونیست‌های معکوس گیرنده H1 هستند. مشخصه این گروه نسبت حداقل دز سمی و دز درمانی دارو یا پنجره درمانی وسیع آن‌ها است. این امر، امکان استفاده از این داروها را با مقداری بیشتر از دز توصیه و پذیرفته‌شده آن‌ها در درمان کهیرهای مزمن فراهم می‌کند.

داروهای این گروه به میزان کمتری چربی‌دوست هستند و اغلب غیرخواب‌آور بوده یا 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 دس‌لوراتادین (Desloratadine)، سیتیریزین (Cetirizine)، فکسوفنادین (Fexofenadine) و لوراتادین (Loratadine) در ایران در دسترس پزشکان می‌باشد. داروی لووسیتیریزین (Levocetirizine) سابقاً در بازار

بنابراین به‌عنوان خط اول درمان کهیرخودبه‌خودی مزمن استفاده از یک آنتی‌هیستامین نسل دوم با دز استاندارد و به صورت منظم (نه فقط در صورت خارش یا منقطع) توصیه می‌شود و در صورت عدم پاسخ، افزایش دز (نه بیشتر از ۴ برابر) داده شود. انتخاب نوع دارو از بین آنتی‌هیستامین‌های نسل ۲ تفاوتی ندارد و استفاده از چند دارو نسل دو همزمان هم توصیه نشده است.<sup>۴</sup>

نام ژنریک، نام تجاری، اشکال دارویی و دز توصیه‌شده برای بزرگسالان آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده گیرنده H1 نسل دوم موجود در جدول ۷ و ویژگی‌های فارماکوکینتیک آن‌ها در جدول ۸ ارائه شده‌اند.

#### دس لوراتادین

این دارو متابولیت فعال لوراتادین است که به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود و تا ۲۴ ساعت

دارویی موجود بوده است. داروهای استمیزول (Astemizole) و ترفنادین (Terfenadine) به‌دلیل عوارض قلبی عروقی از جمله افزایش فاصله QT از بازار دارویی بسیاری از کشورها کنار گذاشته شده‌اند. اغلب آنتی‌هیستامین‌های نسل ۲ در کهیر مزمن بررسی شده‌اند و شواهد کافی برای استفاده از آن‌ها وجود دارد. همچنین افزایش دز تا ۴ برابر در صورت نیاز (off-label) و در حد تحمل بیمار و نداشتن کنتراندیکاسیون، توصیه می‌شود (شواهد بالینی موجود برای دس لوراتادین و لووسیتیزین در این خصوص بیشتر است). به‌جز میزولاستین که به‌دلیل کاردیوتوکسیسیته و اختلالات الکترولیتی در صورت استفاده توصیه به افزایش دز نمی‌شود، افزایش دز با افزایش تأثیر دارو در کنترل خارش ولی افزایش احتمال خواب‌لودگی همراه بوده است بنابراین در صورت افزایش دز باید به بیمار آگاهی داده شود.

جدول ۷: نام ژنریک و تجاری، اشکال دارویی و دز توصیه شده برای بزرگسالان در آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده گیرنده H1 نسل دوم ثبت شده در ایران (مرتب‌شده براساس حروف الفبا)

| نام ژنریک      | نام تجاری (تولیدکننده) | در دسترس بودن محصول با نام ژنریک | اشکال دارویی  | دز توصیه شده در بزرگسالان                           |
|----------------|------------------------|----------------------------------|---|---|
| Bilastine      | FAES pharma (spain)    | خیر                              | قرص ۲۰ میلی‌گرم                                     | ۲۰ میلی‌گرم روزی یک بار                             |
| Cetirizine     | Zyrtec (Pfizer)        | بلی                              | قرص ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی / شربت ۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر  | ۱۰ میلی‌گرم روزی یک بار                             |
| Desloratadine  | Clarinox (Merck)       | بلی                              | قرص‌های ۵ میلی‌گرمی شربت / ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر | ۵ میلی‌گرم روزی یک بار                              |
| Ebastine       |                        | خیر                              | قرص ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم                                | ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم روزی یک بار                       |
| Fexofenadine   | Telfast (Sanofi)       | بلی                              | قرص ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی‌گرمی                         | ۱۸۰ میلی‌گرم روزی یک بار یا ۶۰ میلی‌گرم روزی دو بار |
| Levocetirizine | Xyzal (Sanofi)         | بلی                              | قرص ۵ میلی‌گرمی                                     | ۵ میلی‌گرم روزی یک بار                              |
| Loratadine     | Claritin (Schering)    | بلی                              | قرص‌های ۵ میلی‌گرمی شربت / ۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر   | ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم روزی یک بار                        |
| Rupatadine     | RupalUriach Spain      | خیر                              | قرص ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم                                | ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم روزی یک بار                       |

جدول ۸: ویژگی‌های فارماکوکینتیک آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده گیرنده H1 نسل دوم ثبت شده در ایران (مرتب‌شده براساس حروف الفبا)

| نام دارو       | زمان حداکثر سطح سرمی (ساعت) | درصد فراهم زیستی | درصد اتصال به پروتئین | نیمه عمر (ساعت) | متابولیت فعال          | دفع                        |
|----------------|-----------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
| Cetirizine     | ۰/۵-۱/۵                     | ۷۰               | ۹۳                    | ۸/۳             | لووسترژین              | بیشتر از ۷۰٪ از طریق ادرار |
| Desloratadine  | ۳                           | ۱۰۰              | ۸۲ تا ۸۷              | ۲۷              | دس‌لوراتادین           | دفع ادراری، قابل اغماض     |
| Fexofenadine   | ۱ تا ۳                      | ۸۵               | ۶۰ تا ۷۰              | ۱۴/۴            | پیش‌داروی ترفنادین است | ۸۰٪ از طریق مدفوع          |
| 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     |

شکل خوراکی قادر به مهار علائم کهیر است که می‌تواند تا ۲۴ ساعت ادامه یابد. در صورت استفاده از دز توصیه شده، علائم آنتی‌کولینرژیک آن حداقل است. در مطالعات انجام شده خواب آلودگی بعد از دز توصیه شده 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 و البته مؤثرتر است. 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.<sup>۲۱-۲۳</sup>

#### فکسوفنادین

فکسوفنادین یک آگونیست معکوس گیرنده H1 است که مانند سایر آنتی‌هیستامین‌های نسل ۲ انتخابی عمل می‌کند و از لحاظ میزان عوارض جانبی با دارو نما مطابقت دارد. این دارو اگرچه از ترفنادین مشتق شده است اما برخلاف آن متابولیسم کبدی ندارد و تقریباً دست نخورده دفع می‌شود. فکسوفنادین عوارض آنتی‌کولینرژیک ندارد و مطالعات بسیاری روی انسان و حیوان بی‌خطری آن را از لحاظ عوارض قلبی عروقی نشان داده است فکسوفنادین عملکرد افراد را در رانندگی و سایر فعالیت‌هایی که نیاز به هوشیاری دارند

اثرات آن ماندگار است. انتاگونیست بسیار انتخابی رسپتورهای H1 محیطی هست و کاملاً غیر خواب‌آور است. در مطالعات درون‌تنی این دارو ۱۵-۱۵۰ برابر قدرت اتصال بیشتر به رسپتور H1 اثر بخشی بیشتری نسبت به لوراتادین دارد. ۶۳ درصد دس‌لوراتادین ۶ ساعت بعد از تجویز همچنان متصل به رسپتور H1 می‌باشد و این باعث طول اثر دارو شده است. در کهیر مزمن با ESR بالای ۲۰ یا آنتی‌بادی ضد تیروئید بالا نیاز به دز بالاتر برای پاسخ مناسب می‌باشد.<sup>۲۸</sup> دس‌لوراتادین عوارض آنتی‌کولینرژیک ندارد و مطالعات بسیاری روی انسان و حیوان بی‌خطری آن را از لحاظ عوارض قلبی - عروقی نشان داده است دس‌لوراتادین عملکرد افراد را در رانندگی و سایر فعالیت‌هایی که نیاز به هوشیاری دارند تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و سبب افزایش کیفیت زندگی افراد می‌شود. بی‌خطری این دارو در کودکان و افراد مسن مشخص شده است و نیاز به تعدیل دز دارو در این بیماران نیست. دس‌لوراتادین باعث ایجاد خواب آلودگی نمی‌شود و این اثر حتی در صورت استفاده از دزهای بیش‌تر از دز توصیه شده دارو (تا ۴ برابر) نیز مشاهده نمی‌گردد. این دارو هیچ‌گونه تداخل غذایی ندارد.<sup>۲۹،۳۰</sup>

#### ستیریزین

ستیریزین، متابولیت کربوکسیلیک اسید هیدروکسیزین می‌باشد. تک دز ۱۰ میلی‌گرمی دارو به

درافراد بالای ۶ سال با دز روزانه ۵ میلی گرم توصیه می شود<sup>۳۸</sup>.

### آنتاگونیست‌های گیرنده H2

اطلاعات کافی برای توصیه روتین یا اضافه کردن آنتی‌هیستامین H2 به H1 نسل دو در بیماران کهیر مزمن وجود ندارد ولی در بعضی موارد همراه با دیس پپسی ممکن است مؤثر باشد. به دلیل عوارض جانبی و تداخلات دارویی بیشتر سایمتیدین، فاموتیدین ارجح است<sup>۳۹</sup>.

### استروئید

استفاده از استروئید سیستمیک فقط برای درمان حملات حاد حداکثر با دز نیم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و برای حداکثر ۱۰ روز توصیه می شود و نیاز به taper کردن دارو نمی باشد<sup>۳۹</sup>.

### درمان موارد خاص

♦ اطفال یا کودکان: شیوع کهیر در اطفال ۱٪ با نسبت مساوی در دو جنس. ۷۸٪ موارد کهیر مزمن و ۲۲٪ کهیر فیزیکی است. آنتی‌هیستامین‌های H1 نسل اول در مقایسه با نسل دوم عوارض بیشتر و Safety profile کمتری دارند، بنابراین به‌عنوان خط اول درمان در کودکان مبتلا به کهیر توصیه نمی‌شوند. در بسیاری از کشورها کاربرد آنتی‌هیستامین‌های H1 نسل دوم در اطفال زیر سن ۶ ماه مجاز نیست. بیلاستین، دس‌لوراتادین، ستیریزین، روپاتادین، فکسوفنادین، لوراتادین و لووسیتیزین در اطفال مؤثر و بی‌خطر هستند. در انتخاب این آنتی‌هیستامین‌ها در کودکان سن و در دسترس بودن دارو باید در نظر گرفته شوند زیرا همه آن‌ها به صورت شربت یا قرص‌های قابل حل سریع در دسترس نیستند<sup>۴۰</sup>.

حداقل سن مجاز در کشورهای مختلف متفاوت است. تمام مراحل بعدی درمان باید به صورت فردی و با احتیاط در هر بیمار در نظر گرفته شوند. چون افزایش دز آنتی‌هیستامین‌ها و روش‌های درمانی دیگر

تحت تأثیر 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 دز دارو در این بیماران نیست. این دارو پس از مصرف خوراکی به سرعت 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. 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. از نظر بالینی، فکسوفنادین بر روی جذب ویتامین سی مؤثر بود و حدود ۳۰٪ موجب کاهش جذب آن می‌گردد<sup>۳۴ و ۳۵</sup>.

### لوراتادین

لوراتادین یک آنتی‌هیستامین نسل جدید از دسته پیریدین‌ها است که اثرات آنتی‌کولینرژیک، خواب‌آوری و سایر عوارض جانبی آن در محدوده دز توصیه شده به حداقل رسیده است. متابولیت فعال این دارو Desloratadine است. نیمه عمر 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 ۱۲ ساعت مهار می‌کند. تترانس برای این دارو نیز گزارش نشده است. 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<sup>۳۶-۳۸</sup>.

### لووسیتیزین

این دارو R-enantiomer ستیریزین و مهم‌ترین متابولیت آن بوده و میزان خواب‌آوری و عوارض آنتی‌کولینرژیک آن اندک است. برای درمان کهیر

در اطفال خیلی بررسی و مطالعه نشده‌اند. همچنین کاربرد دوره کوتاه کورتیکواستروئیدها  $1-5 \text{ mg/kg}$  به مدت ۵ روز که در الگوریتم توصیه شده است و باید فقط برای موارد محدود در کودکان به کار رود<sup>۴۰</sup>.  
مطالعات بیشتری برای تعیین سیر طبیعی بیماری، نسبت سود به زیان، اثرات مفید داروهای موجود و کاربرد بیولوژیک‌ها در درمان کهیر مزمن در اطفال مورد نیاز است<sup>۴۱</sup>.

### ملاحظات

۱. چنانچه حال کودک از نظر عمومی خوب نیست و یا مارکرهای التهابی بالا دارد از نظر بیماری Auto Inflammatory زمینه‌ای باید به روماتولوژیست یا متخصص بیماری‌های Auto Inflammatory ارجاع داده شود.
۲. از نظر عفونت انگلی کودک را باید بررسی و اگر مثبت است درمان شود. شواهد احتمالی وجود عفونت انگلی شامل ائوزینوفیلی، علائم گوارشی و مسافرت اخیر به کشورهای دیگر است.
۳. آنتی‌هیستامین‌های H1 مجاز در بچه‌های زیر ۱۲ سال، شامل ستیریزین - لووستیریزین - لوراتادین و روپاتادین هستند که در صورت نیاز زیر سن ۲ سال نیز قابل استفاده می‌باشند. مصرف دس‌لوراتادین از شش ماهگی و کلرفنیرامین از ۱ سالگی مجاز است.
۴. اطفال به عوارض جانبی مونته‌لوکاست به‌ویژه Dysphemia حساس‌تر از بالغین هستند.
۵. Omalizumab در انگلستان برای اطفال مجاز نیست ولی در کودکان زیر ۱۲ سال مبتلا به کهیر مزمن و کهیر Inducible با دز کمتر از  $150 \text{ mg}$  هر ۴ هفته و تا سن ۶ سالگی و حتی در موارد اندک در سنین پایین‌تر با موفقیت به‌کاررفته است<sup>۴۲</sup>.
۶. سیکلوسپورین با دز  $3-4 \text{ mg/kg}$  به‌صورت off-label به کار می‌رود.
۷. شواهد اندکی برای استفاده از فتوتراپی در اطفال

در دست است.  
۸. در یک مطالعه کوهورت با ۶۴ کودک مبتلا به کهیر مزمن (CINDU) با سن متوسط ۱۲/۵ سال، کهیر سرما و کولینرژیک شایع‌ترین نوع کهیر القایی می‌باشد. به‌طور کلی شیوع این نوع کهیر در بچه‌ها کم بوده و با افزایش در سطوح CD63 و مشکلات تیروئید همراه می‌باشد<sup>۴۳</sup>.

### بارداری و شیردهی

درمان کهیر در تمام زنان باردار ضرورت ندارد ولی ممکن است کیفیت زندگی فرد را تحت تأثیر قرار دهد. آنتی‌هیستامین‌های نسل ۲ به دلیل عدم خواب‌آوری خط اول درمان هستند. ستیریزین و لوراتادین انتخاب خوبی در بارداری و شیردهی هستند گروه B افزایش دز به ۴ برابر هر ۲ هفته برای کنترل کهیر ممکن است ضرورت داشته باشد.

در حاملگی و شیردهی آنتی‌هیستامین‌های نسل اول به دلیل عبور از شیر مادر توصیه نمی‌شود. در صورت وجود کهیر شدید، دوره کوتاه مدت ۳ روزه کورتیکواستروئیدهای خوراکی ممکن است ضرورت داشته باشد ولی ادامه استروئیدهای سیستمیک در حاملگی توصیه نمی‌شود. شواهد افزایش خطر آنومالی‌های مادرزادی با مصرف Omalizumab در زنان باردار در مقایسه با گروه کنترل مبتلا به کهیر در مطالعه کوهورت وجود ندارد<sup>۴۴-۴۵</sup>.

### کاربرد سایر داروها در کهیر مزمن

#### اومالیزومب

یک آنتی‌بادی IgG1 انسانی شده مونوکلونال است که با شناسایی قسمت FC در IgE و اتصال به آن سبب ایجاد یک کمپلکس هگزامریک IgE-Anti IgE می‌شود که توانایی اتصال گیرنده‌های FcεRI بر روی سلول‌های هدف را نداشته و از این طریق باعث کاهش سطح آزاد IgE در گردش خون و گیرنده‌های FcεRI بر روی سلول‌های بازوفیل و ماست‌سل‌ها می‌شود و

نمی‌شود ممکن است در زمان طولانی‌تری از شروع درمان این پاسخ مشاهده شود.

در درمان کهیر مزمن اومالیزوماب با دزهای ۳۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم مستقل از میزان IgE در سرم و وزن بیمار به طور زیرجلدی با فواصل ۲ تا ۴ هفته‌ای تزریق می‌شود. دز تأیید شده و زمان دوره درمان در کشورهای مختلف متفاوت است اما شواهد نشان داده‌اند که دز ۳۰۰ میلی‌گرم با فاصله هر ۴ هفته یکبار بهترین اثربخشی و کمترین عارضه دارویی را داشته است اما در بیمارانی که زودتر از فاصله ۴ هفته بین داروها دچار عود علائم می‌شوند می‌توان از دز ۱۵۰ میلی‌گرم به فواصل هر ۲ هفته بهره برد<sup>۵۰-۵۲</sup>.

طول مدت مشخصی برای ادامه درمان وجود ندارد، هرچند برخی از پزشکان پس از ۶ ماه درمان به بیمار استراحت داده و در صورت عود بیماری و شروع دوباره علائم درمان را مجدداً برای به دوره دیگر آغاز می‌کنند لذا در صورت قطع درمان و عود بیماری شروع مجدد درمان با اومالیزوماب بلامانع و اثربخش است<sup>۵۳،۵۴</sup>.

اومالیزوماب هم‌چنین در درمان کهیرهای فیزیکی مکانیکی از جمله کهیر کولینرژیک، کهیر ناشی از سرما، کهیر ناشی از قرار گرفتن در معرض آفتاب، کهیر ناشی از گرما، کهیر درموگرافیک / القایی و هم‌چنین کهیر فشاری تأخیری مؤثر واقع شده است<sup>۵۵-۵۸</sup>.

اومالیزوماب به‌عنوان دارویی ایمن شناخته شده است. میزان عوارض جانبی بین گروه‌های آزمایشی اومالیزوماب و دارونما مشابه و اکثراً خفیف و متوسط بودند. گرچه در بدو ورود دارو به بازار نگرانی‌های در مورد خطر بروز بدخیمی مربوط به مصرف دارو وجود داشت، شواهد موجود بیانگر آن است که چنین ارتباطی وجود ندارد<sup>۵۹</sup>.

اومالیزوماب ممکن است سبب افزایش ابتلا به عفونت‌های انگلی نماتودی شود اما شدت بیماری و پاسخ به درمان را در صورت ابتلای بیمار تغییری نمی‌دهد. به همین جهت توصیه می‌شود قبل از شروع

برطبق شواهد در درمان کهیر مزمن مقاوم به آنتی‌هیستامین‌ها عملکردی مؤثر و ایمن دارد<sup>۴۶،۴۷</sup>.

این دارو از سال ۲۰۱۴ برای درمان کهیر مزمن خودبه‌خودی مقاوم به آنتی‌هیستامین‌ها در بیماران بالای ۱۲ سال در اروپا و آمریکا تأیید شده است<sup>۴۷</sup>.

استفاده از اومالیزوماب میتواند باعث افزایش سطح total IgE (برخلاف سطح IgE آزاد) بین ۲ تا ۱۱ برابر شود که به علت افزایش نیمه عمر کمپلکس دارو و IgE ایجاد شده و عدم توانایی تفکیک IgE و نوع کمپلکس در هنگام اندازه‌گیری سطح IgE است<sup>۴۸،۴۹</sup>.

اثر درمان با اومالیزوماب در برخی از بیماران از هفته اول قابل رؤیت است ولی باید بیمار را مطلع کرد که ممکن است دارو بلافاصله تأثیر خود را نشان ندهد<sup>۴۸</sup>. معمولاً بهترین اثر درمانی و کاهش علائم بیماری ۳ ماه بعد از شروع درمان خود را نشان می‌دهد اما این اثر ممکن است گاهی تا ۶ ماه نیز به تأخیر بیافتد. معمولاً پس از ۶ ماه، افزایشی در اثر بخشی درمان مشاهده نمی‌شود.

از این رو در صورت عدم مشاهده پاسخ درمانی مناسب تا حداکثر ۶ ماه پس از شروع دارو بهتر است خط بعدی درمان آغاز شود<sup>۴۹</sup>.

مهمترین یافته‌ای که میتواند اثر بخش بودن دارو را قبل از شروع درمان نشان دهد بالابودن سطح IgE سرم است که با پاسخ به درمان سریعتر همراه است، هرچند در مواردی که سطح بالای IgE مشاهده

#### جدول ۹: مکانسیم اثر اومالیزوماب در درمان کهیر مزمن

۱. کاهش سطح آزاد و گیرنده‌های IgE
۲. کاهش آزادسازی مواد التهابی از ماست سل‌ها
۳. افزایش تعداد بازوفیل‌ها و اصلاح عملکرد گیرنده‌های IgE
۴. کاهش فعالیت اتوآنتی‌بادی‌ها بر علیه IgE و Fc $\square$ RI
۵. کاهش فعالیت و عملکرد IgE‌های غیر طبیعی
۶. کاهش اتصال و فعالیت اتوآنتی‌بادی‌های IgE علیه اتوآنتی‌ژن‌ها
۷. جلوگیری از آزادسازی مدياتورهای التهابی گوناگون
۸. کاهش تأثیر فعالیت سیستم انعقادی بر روی ایجاد کهیر

اومالیزوماب بررسی از نظر ابتلا به نماتودها و Strongyloides stercoralis انجام شود.<sup>۶۳-۵۹</sup>

در زمان استفاده از دارو نیازی به قطع اومالیزومب در صورت ابتلا به عفونت‌های پوستی، غیر پوستی، ویروسی یا قارچی و حتی انجام واکسیناسیون نمی‌باشد اما بهتر است یک بازه ۷ روز بین واکسیناسیون و تزریق اومالیزومب وجود داشته باشد تا عوارض احتمالی ناشی از استفاده از هر کدام از درمان‌ها از یکدیگر قابل افتراق باشد.<sup>۶۴،۶۷</sup>

یافته‌ای که نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار و مهم ابتلا به عفونت‌های تنفسی فوقانی در بیماران کهیر مزمن که اومالیزومب دریافت کرده‌اند وجود ندارد، از این رو در مواجهه با کووید بهتر است با توجه به شرایط بالینی بیمار تصمیم‌گیری شود.<sup>۶۵،۶۶</sup>

عارضه جانبی بسیار نادر اما حائز توجه، خطر آنفیلاکسی است که در ۰/۲-۰/۱٪ بیماران احتمال رخ دادن وجود دارد بخش قابل توجهی از این بیماران که دچار شوک آنفیلاکسی مربوط به اومالیزومب شدند، سابقه پیشین آنفیلاکسی نامربوط به اومالیزومب داشتند. شانس ایجاد آنفیلاکسی در تزریقات اول بالاتر بوده و در ادامه‌ی درمان کاهش می‌یابد به طوری که حدود ۴۰ درصد از موارد که دچار شوک آنفیلاکسی شده‌اند در ۳ تزریق اول بوده است، حدود ۳۰ درصد در تزریق ۴ام تا ۲۰ام و بقیه موارد بعد از بیستمین تزریق اتفاق افتاده است.<sup>۶۸،۶۹</sup>

از این رو توصیه می‌شود ۳ تزریق اول در یک مرکز درمانی و آمادگی برای مدیریت شوک آنفیلاکسی انجام شود و بیمار حداقل تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق پایش شود و پس از آن تزریق دارو را از نوبت ۴ام می‌توان در محیط منزل و با آموزش لازم به بیمار در مورد برخورد با شوک انجام داد.<sup>۷۰،۷۱</sup>

برای بیماران با کهیر مزمن انجام آزمایشات خونی پیش از تجویز دارو برای تعیین دز دارو و دفعات تجویز ضرورت ندارد.<sup>۷۲</sup>

اومالیزومب در دسته دارویی B قرار دارد و استفاده از اومالیزومب در بیماران باردار بدون خطر است و تا به امروز نشانه‌هایی از خطر تراژدن بودن و صدمه به جنین در مورد این دارو مشاهده نشده است.<sup>۷۳،۷۴</sup>

#### Ligelizumab

یک آنتی‌بادی مونوکلونال آنتی‌IgE است که تمایل به اتصال ۵۰ برابری به IgE نسبت به اومالیزومب دارد که در حال حاضر و در مطالعات فاز ۲ انجام شده درصد بهبودی بیشتر با اثربخشی طولانی‌تر را نسبت به اومالیزومب داشته است.<sup>۷۵،۷۶</sup>

هم‌چنین اخیراً مطالعات کوچکی اثربخشی Dupilumab را در درمان کهیر مزمن در بزرگسالان نشان داده‌اند. Mepolizumab و Reslizumab نیز در درمان کهیر مزمن با موفقیت همراه بوده‌اند و در حال حاضر کارآزمایی‌های بالینی برای اثر بخشی آن‌ها در کهیر مزمن در جریان است.<sup>۷۷</sup>

#### داروهای ایمونوساپرسیو

داروهای ایمونوساپرسیو اغلب در موارد کهیر مزمن مقاوم به درمان به کار می‌روند ولی اثر درمانی و خواص متفاوتی دارند.

#### متوترکسیت (Methotrexate [MTX])

اثرات ایمونومدولاتوری و ضدالتهابی دارد و احتمالاً اتوآنتی‌بادی‌های فانکشنال که در ۳۰٪ بیماران با کهیر مزمن خودبه‌خودی وجود دارد را کاهش می‌دهد.

MTX گاهی به‌عنوان درمان خط سوم کهیر مزمن به کار می‌رود ولی مطالعه مت‌آنالیز نشان داد که اضافه کردن MTX به آنتی‌هیستامین‌ها فایده‌ای برای کنترل کهیر مقاوم به درمان نداشته است. البته در این بررسی فقط ۲ مطالعه رندوم مت‌آنالیز انتخاب شده‌اند.<sup>۷۸</sup>

در یک مطالعه گذشته نگر در ۱۰ بیمار کهیر مزمن مقاوم به آنتی‌هیستامین‌ها و omalizumab، اضافه کردن MTX با دز ۱۵ mg در هفته تزریق زیرجلدی در طول مدت ۲/۴+۵۱ ماه سبب بهبود تکامل یا کنترل خوب کهیر مزمن در ۷۰٪ بیماران و

و کیفیت زندگی نشان داده است.<sup>۸۰</sup>

بیماران با تست‌های مثبت فعالیت بازوفیل (BAT) و ارزیابی آزادشدن هیستامین از بازوفیل (BHRA) پاسخ بهتری به درمان با سیکلوسپورین می‌دهند. دوره کوتاه‌تر کهیر و شدت اولیه بالاتر نیز دال بر پاسخ موفق به درمان با سیکلوسپورین هستند ولی هنوز بیومارکر آزمایشگاهی قابل اعتمادی برای همراهی با پاسخ خوب به سیکلوسپورین در دسترس نیست.<sup>۸۰</sup>

ممکن است با سیکلوسپورین عوارض جانبی شامل افزایش فشار خون، سمیت کلیوی، سردرد، تهوع، درد شکمی و عفونت‌ها بروز نماید لذا کنترل دقیق فشار خون، عملکرد کلیوی و سطوح خونی سیکلوسپورین هر ۶ هفته توصیه می‌شود.

#### آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین

از مونته لوکاست و زفیرلوکاست (zafirlukast) می‌توان به‌صورت کمکی به درمان کهیر مزمن خودبه‌خودی استفاده کرد. مونته‌لوکاست شواهد بیشتری دارد و معمولاً به‌کار می‌رود و قابلیت تحمل و پروفایل عوارض جانبی قابل قبولی دارد. از آنجاکه مفیدبودن اثرات آن‌ها مورد بحث است، منوترایی با این داروها توصیه نمی‌شود. درمان ترکیبی آن‌ها با آنتی‌هیستامین‌ها مؤثرتر از آنتی‌هیستامین‌ها به تنهایی است.<sup>۸۱ و ۸۲</sup>

#### عوامل ضدانعقاد و آنتی‌فیبرینولیتیک

بعضی مطالعات همراهی بین التهاب و فعال شدن انعقادی را درپاتوژنز کهیر مزمن خودبه‌خودی (CSU) مطرح کرده‌اند. اگرچه مکانیسم دقیق آبشار انعقادی در کهیر مزمن خودبه‌خودی نامعلوم است بعضی از گزارشات موردی و مطالعات کوچک نقش احتمالی داروهای ضدانعقاد و آنتی‌فیبرینولیتیک را در بیماران با کهیر مزمن مقاوم نشان داده‌اند. عوامل به‌کاررفته شامل هپارین، آنتی‌کواگولان‌های خوراکی و ترانگزامیک اسید هستند. از آنجاکه نتایج مطالعات متفاوت و اغلب حجم نمونه‌ها کم است فعلاً نقش مسیر انعقادی و داروهای

پاسخ نسبی در ۱۰٪ از بیماران شد. ۸۰٪ از بیماران دارو را به خوبی تحمل کردند. درنهایت به‌نظر می‌رسد که MTX به‌صورت تک‌درمانی یا درمان ترکیبی در بیماران مقاوم به omalizumab و آنتی‌هیستامین‌ها مفید باشد.<sup>۷۹</sup>

دوز مصرفی MTX در مطالعات ۲۵-۵ میلی‌گرم در هفته بوده است. با توجه به اینکه MTX پروفایل ایمنی بسیار بهتری از سیکلوسپورین دارد برای بیماران مقاوم به درمان ترکیبی omalizumab + آنتی‌هیستامین‌ها می‌تواند جایگزین سیکلوسپورین باشد.<sup>۷۸</sup>

#### سیکلوسپورین A

دومین دارو جایگزین در بیماران کهیر مزمن مقاوم به درمان است. سیکلوسپورین (CSA) A یک داروی ایمنوساپرسیو است که با مهار تولید سیتوکاین‌های التهابی مانع فعالیت سلول‌های T helper می‌شود. اتصال CSA و سیکلوفیلین سبب مهار فعالیت فسفاتاز کلسی‌یورین و کاهش ترجمه ژن‌های سیتوکاین TNF $\alpha$ ، 1L-3، 1L-4، 1L-2 و آزادشدن هیستامین، لکوترین و پروستاگلاندین توسط ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شود و سطوح سرمی 1L-5، L-2R1 و TNF $\alpha$  را کاهش می‌دهد.

در ۲۰-۱۵ درصد از بیماران کهیر مزمن مقاوم به آنتی‌هیستامین که به اومالیزوماب (OMA) پاسخ نمی‌دهند مؤثرترین داروی جایگزین که در مطالعات RCT با کنترل پلاسبو تأییدشده، سیکلوسپورین است. میزان پاسخ به دز مشخصه 4 mg/kg/day (۴ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز) سیکلوسپورین در افراد بالغ ۷۰٪-۶۰٪ است ولی بعضی مطالعات ۳۳٪-۲۶٪ را گزارش نموده‌اند. یک مطالعه متاآنالیز میزان پاسخ را ۵۴٪ یا ۶۶٪ و ۷۳٪ در هفته‌های ۴ و ۸ و ۱۲ نشان داده است.<sup>۸۰</sup>

یک مطالعه گذشته‌نگر از انگلستان برتری گروه درمان با اومالیزوماب در مقایسه با گروه درمان با سیکلوسپورین را بر اساس نظر پزشکان، DLQI، علائم

به کاررفته مورد تأیید نیست.<sup>۷۸</sup>

### داروهای ضدافسردگی

اثر ضدالتهابی و ایمنومودولاتوری این داروها در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است. داکسپین ضدافسردگی سه حلقه‌ای با اثرات آنتاگونیستی قوی برای گیرنده‌های H1 و H2 است و ماکزیمم پاسخ معمولاً در چند روز مشاهده می‌شود. یک مطالعه رندوم‌شده دوسوکور در ۵۰ بیمار با کهیر مزمن خودبه‌خودی داکسپین ۱۰ سه بار در روز را با دیفن هیدرامین ۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز مقایسه و برتری داکسپین در کنترل نسیبی یا کامل خارش و hives در ۷۴٪ بیماران در مقایسه با ۱۰٪ گروه دیفن‌هیدرامین را نشان داد. به علاوه اثرات خواب‌آوری داکسپین نیز کمتر از دیفن‌هیدرامین بود.<sup>۸۳</sup>

نقش آنتی‌دپرسانت‌ها در بیماران با کهیر مزمن خودبه‌خودی بدون مشکلات روحی روانی نامشخص است و مطالعات بالینی بزرگتری برای کسب شواهد بیشتر لازم است.

### سایر عوامل ضدالتهابی یا سرکوبگر ایمنی

داپسون: یک سولفون با اثرات ضد میکروبی است که ممکن است علائم کهیر مزمن خودبه‌خودی را بهبود بخشد. مکانیسم اثر آن از طریق تداخل با آزادسازی یا عملکرد آنزیم‌های لیزوزومال نوتروفیل، به مهار مهاجرت و چسبندگی آن‌ها و تصفیه واسطه‌های رادیکال‌های آزاد اکسیژن است.

مطالعات پلاسبو کنترل و مروری گذشته نگر اثرات مفید داپسون در کهیر مزمن خودبه‌خودی و اتوایمیون مزمن با زمان متوسط ۱/۱ ماه و پاسخ کامل (۵/۲) ماه را نشان داده‌اند ولی شواهد بیشتری لازم است.<sup>۸۵ و ۸۴ و ۷۸</sup>

سولفاسالازین: مشتق ضدالتهابی ۵ آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA) که با اثرات در کاهش سنتز لکوترین و پروستاگلاندین، تغییرات در آزادسازی آدنوزین، اثرات روی نوتروفیل‌ها، مهار دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها با واسطه TGF و اثرات

روی لنفوسیت‌های B در درمان کهیر خودبه‌خودی مزمن مؤثر است. افزودن سولفاسالازین در یک مطالعه گذشته‌نگر شامل ۳۹ بیمار کهیر مزمن مقاوم به درمان در سه ماه اول بهبود علامتی در ۸۴٪ از بیماران و بهبود کامل در ۵۲٪ در شش ماه اول و بهبود کامل علائم پس از قطع دارو را در ۳۵٪ به دنبال داشت. سردرد، تهوع، افزایش آنزیم‌های کبدی، لکوپنی و رابدومیولیز از عوارض مصرف سولفاسالازین هستند. در یک گزارش موردی درمان ترکیبی مایکوفنولات موپتیل و سولفاسالازین در کنترل کهیر مزمن مقاوم به درمان با سولفاسالازین به تنهایی مفید بود.<sup>۸۶</sup>

هیدروکسی کلروکین: در سال ۲۰۲۰ یک بررسی سیستماتیک با ۷ مطالعه و ۲۱۱ بیمار شواهدی با کیفیت متوسط از اثرات مفید هیدروکسی کلروکین در بهبودی علائم کهیر را نشان داد. گزارش موردی و یک کیس سری هم پاسخ درمانی خوب با هیدروکسی کلروکین را تأیید کرده‌اند. اگرچه شواهد اندک موجود نشانگر اثر مفید این دارو در برطرف کردن کهیر است مطالعات چند مرکزی با کنترل پلاسبو لازم است.<sup>۸۷</sup>

### سایر روش‌های درمانی و داروها

- ◆ H2 آنتاگونیست‌ها
- ◆ اینترفرون
- ◆ پلاسمافرز
- ◆ فتوتراپی
- ◆ IVIG/IGTV
- ◆ مایکوفنولات موپتیل
- ◆ تاکرولیموس خوراکی

شواهد اثرات مفید درمانی فوق در کهیر کم است ولی شاید در بعضی بیماران در شرایط بالینی لازم مفید باشند.

فتوتراپی شامل NBUVB، UVA و PUVA به مدت ۳-۱ ماه ممکن است همراه با درمان با آنتی‌هیستامین‌ها در کهیر مزمن و درموگرافیسیم کمک کند ولی مشکل سرطان‌زایی مدنظر باشد.<sup>۴۲</sup>

تعیین دز نهایی و سطوح cut-off ویتامین D مکمل الزامی است.<sup>۸۰</sup>

#### پیش‌بینی دوره کهیر مزمن و پاسخ به درمان

دوره بیماری، فعالیت آن و پاسخ به درمان در کهیر مزمن وابسته به مشخصات بالینی و مارکرهای آزمایشگاهی است. اگرچه هیچکدام پیشگیری قطعی نیستند ولی برای آگاه کردن بیماران از شدت و طول مدت احتمالی بیماریشان و انتظارات درمانی کمک می‌کنند. به‌عنوان مثال وجود همزمان کهیر مزمن Inducible، شدت بالای بیماری، بالابودن CRP و یا وجود آنژیوادم دال بر دوره طولانی کهیر خودبه‌خودی مزمن (CSU) و پاسخ ضعیف به درمان با آنتی‌هیستامین است.<sup>۱۱</sup>

تقریباً ۴۵٪ بیماران با کهیر خودبه‌خودی مزمن به آنتی‌هیستامین‌ها HI در دزهای مجاز پاسخ می‌دهند. ۲/۳٪ باقیمانده به افزایش دز پاسخ می‌دهند.

۲/۳٪ از پاسخ‌های منفی به آنتی‌هیستامین‌ها HI به omalizumab پاسخ می‌دهند و احتمالاً درصد مشابهی با هم پوشانی با سیکلوسپورین جواب خوب درمانی می‌دهند. اگرچه شواهدی کمتری برای سیکلوسپورین در دسترس می‌باشد. پاسخ‌های ذکر شده در بالا شامل موارد نسبی تا پاسخ کامل است. بنابراین در بسیاری از افراد مبتلا به CSU سرکوب کامل بیماری با این درمان‌ها به تنهایی ممکن نیست.

تقریباً ۵۰٪ از افراد مبتلا به CSU پس از ۶ ماه تا ۵ سال (شاید در صورت وجود آنژیوادم طولانی‌تر) بهبودی کامل پیدا می‌کنند و حدود ۲۰٪ هنوز پس از ۱۰ سال و ۱۰٪ پس از ۲۰ سال بیماری‌شان فعال است و این تداوم کهیر به‌ویژه برای افراد با کهیرهای inducible شدید که راهکارهای درمانی کمتر و اطلاعات کمتر درمانی داریم احتمالاً صدق می‌کند.<sup>۴۲</sup>

درمان‌هایی که نباید مصرف آن‌ها ادامه یابد (در RCT بی‌اثر بوده‌اند):

- ♦ ترانگزامیک اسید و سدیم کروموجلکات در کهیر خودبه‌خودی مزمن
- ♦ Nifedipine در درموگرافیسیم علامتی یا کهیر factitial
- ♦ کلشیسین و ایندومتاسین در کهیر فشاری تأخیری<sup>۴۲</sup> دلایل ناکافی برای توصیه درمان‌ها و تداخلات زیر:
- ♦ کلشی سین
- ♦ سیکلوفسفامید
- ♦ دی پردامول
- ♦ آنتاگونیست‌های اینترلوکین ۱ (IL-1) مثل anakinra
- ♦ تداخلات سایکولوژیک
- ♦ پیروسین
- ♦ آنتاگونیست‌های TNF
- ♦ وارفارین<sup>۴۲</sup>

#### ویتامین D و کهیر مزمن:

گزارشات متعددی همراهی تغییرات ویتامین D و بیماری‌های آلرژیک مثل آسم آلرژیک، رینوسینوزیت آلرژیک، اگزما، آتوپیک و آلرژی‌های غذایی را شرح داده‌اند. بعضی مطالعات نشانگر سطوح سرمی پایین‌تر ویتامین D در بیماران با کهیر خودبه‌خودی مزمن در مقایسه با گروه کنترل هستند. یک بررسی مروری سیستماتیک در ۲۰۱۸ نشان داد که شیوع فقر ویتامین D در بیماران کهیر خودبه‌خودی مزمن بیشتر است. مکانیسم‌ها ناشناخته است و به اثبات نرسیده‌اند. پیشنهاد شده است که بیماران با سطح سرمی پایین ویتامین D و کهیر مزمن شانس بیشتری برای بهبودی با تجویز مکمل‌های ویتامین D دارند.

دز بالای ویتامین D برای ۱۲-۴ هفته به‌عنوان درمان کمکی برای بیماران با کهیر خودبه‌خودی مزمن مقاوم به درمان و سطح سرمی پایین ویتامین D را می‌توان استفاده کرد. ولی مطالعات بیشتری برای

ضمیمه ۱: شاخص کیفیت زندگی در بیماری‌های پوستی<sup>۸۸</sup>

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

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

|  |                                    |                               |                             |                                      |
|--|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| ۱) در طول هفته گذشته، پوست شما چقدر خارش، ناراحتی، درد یا سوزش داشته است؟  | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۲) طول هفته گذشته، چقدر به‌خاطر مشکل پوستی خجالت کشیده یا دستپاچه و عصبی شده‌اید؟  | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۳) در طول هفته 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"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۴) در طول هفته گذشته، بیماری پوستی چقدر در نوع لباس‌هایی که می‌پوشید، تأثیر گذاشته است؟  | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۵) در طول هفته گذشته، پوست شما چقدر بر فعالیت‌های اجتماعی یا تفریحی‌تان اثر گذاشت؟   | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۶) در طول هفته گذشته، چقدر ناراحتی پوستی در انجام‌دادن ورزش برای شما مشکل ایجاد کرد؟   | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۷) در طول هفته گذشته، آیا مشکل پوستی مانع از کارکردن یا درس خواندن شما شد؟   | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| در سؤال بالا، اگر جواب «خیر» است، در طول هفته گذشته، چقدر پوست شما در کارکردن یا در سخنان مشکل ایجاد کرد؟                          | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۸) در طول هفته گذشته، ناراحتی پوستی چقدر در رابطه شما با همسر، دوستان نزدیک یا خویشاوندان مشکل ایجاد کرد؟                          | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۹) در طول هفته گذشته، پوست شما چقدر باعث ایجاد مشکل در رابطه جنسی با همسرتان شد؟   | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |
| ۱۰) در طول هفته گذشته، چقدر از مشکلات روزمره شما مثل به‌هم‌ریختن و کثیف‌کردن منزل یا تلف کردن وقت‌تان مربوط به درمان پوست‌تان بود؟ | خیلی زیاد <input type="checkbox"/> | زیاد <input type="checkbox"/> | کم <input type="checkbox"/> | هیچ (اصلاً) <input type="checkbox"/> |

(لطفاً بازبینی کنید که به همه سؤالات پاسخ داده باشید؛ با تشکر)

پرسش‌نامه 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 پرسش‌نامه 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. Firooz A, Lajevardi V, Mansouri P, et al. Management of urticaria: Iranian Society of Dermatology clinical practice guideline. *jdc* 2018; 9 (3):181-207.
2. Firooz A, Lajevardi V, Mansouri P, et al. Management of urticaria: Iranian society of dermatology clinical practice guideline. *Iran J Dermatology*. 2018; 21: 105-123.
3. Grattan C. Urticaria and Angioedema. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. China: Elsevier Saunders; 2017: 291-306.
4. Grattan CE, 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 Dec;157(6):1116-23. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08283.x.
5. 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 $\beta$  monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1311-6. doi: 10.1007/s10067-013-2481-2. Epub 2014 Feb 9.

6. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):89-104. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.011.
7. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2015 Aug 25; 5:30. doi: 10.1186/s13601-015-0074-7.
8. Lahti A. Non-immunologic contact urticaria. Springer Berlin Heidelberg; 2000.
9. Stratigos AJ. JEACP: The new EADV Journal comes to life. *JEADV Clinical Practice*. 2022 Mar; 1(1): 7-8.
10. 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 May;37(5): 631-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x.
11. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3): 734-66.
12. Maouia A, Youssef M, Leban N, et al. CRP relevance in clinical assessment of chronic spontaneous urticaria Tunisian patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Dec;36(4):387-392. doi: 10.1080/15569527.2017.1311338. Epub 2017 Apr 25.
13. 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.
14. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):128-31. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00023.x.
15. Godse KV. Chronic urticaria and treatment options. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):310-2. doi: 10.4103/0019-5154.57603.
16. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Indian J Med Sci*. 2008 Apr;62(4):157-62.
17. 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 Mar 14;185(1-2):155-60. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00584-x.
18. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci*. 2008 Nov;52(2):79-86. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.04.002. Epub 2008 May 16.
19. Mahesh PA, Kushalappa PA, Holla AD, et al. House dust mite sensitivity is a factor in chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005 Mar-Apr;71(2):99-101. doi: 10.4103/0378-6323.13993.
20. Yüksesal G, Sevimli Dikicier B, Koku Aydın B, et al. Investigation of intestinal microbiome in chronic spontaneous urticaria patients. *Int J Dermatol*. 2022 Aug; 61(8):988-994. doi: 10.1111/ijd.16054. Epub 2022 Jan 31.
21. Stadler BM, Pachlopnik J, Vogel M, et al. Conditional autoantibodies in urticaria patients: a unifying hypothesis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):150-2. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00031.x.
22. Podder I, Jaiswal S, Das A. Dietary strategies for chronic spontaneous urticaria: an evidence-based review. *Int J Dermatol*. 2023 Feb;62(2):143-153. doi: 10.1111/ijd.15988. Epub 2021 Nov 26.
23. Axéll T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta Odontol Scand*. 2001 Oct;59(5):315-9. doi: 10.1080/000163501750541192.

24. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Mar;83(3):428-36. doi: 10.2106/00004623-200103000-00017.
25. Malhotra SK, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Nov-Dec;74(6): 594-9. doi: 10.4103/0378-6323.45100.
26. Yang HY, Sun CC, Wu YC, Wang JD. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria-a case-control study. *J Formos Med Assoc.* 2005 Apr; 104(4):254-63.
27. Howarth PH. The choice of an H1- antihistamine for the 21st century. *Clinical & Experimental Allergy Reviews.* 2002 May; 2(1):18-25.
28. Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs.* 2003;63(19):2051-77. doi: 10.2165/00003495-200363190-00010.
29. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S, Julanon N. The treatment outcomes and dose de-escalation of desloratadine up-dosing in chronic spontaneous urticaria. *Int J Dermatol.* 2018 Apr;57(4):423-427. doi: 10.1111/ijd.13919. Epub 2018 Jan 30.
30. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Mar; 125(3):676-82. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047.
31. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2004 Jan;15(1):55-7. doi: 10.1080/09546630310013450.
32. 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 Oct;80(4):599-602. doi: 10.1016/0091-6749(87)90014-5.
33. Wood SG, John BA, Chasseaud LF, et al. The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. *Ann Allergy.* 1987 Dec;59 (6 Pt 2):31-4.
34. Russell TL, Stoltz ML, Bhargava VO, et al. Acute and subchronic dose tolerance of fexofenadine HCL in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996 Aug; 76(1): 96.
35. Mason J, Reynolds R, Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy.* 1999 Jul;29 Suppl 3:163-70; discussion 171-3. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3163.x.
36. Clissold SP, Sorkin EM, Goa KL. Loratadine. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1989 Jan;37 (1):42-57. doi: 10.2165/00003495-198937010-00003.
37. Kassem N, Roman I, Gural R, et al. Effects of loratadine (SCH 29851) in suppression of histamine-induced skin wheals. *Ann Allergy.* 1988 Jun;60(6):505-7.
38. 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 Oct;56(10):985-8. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00204.x.
39. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994 Dec;236(6):619-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x.
40. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J.* 2021 Jun 3;14(6):100546. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100546.

41. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: An Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Jun 6;20(8):31. doi: 10.1007/s11882-020-00929-1.
42. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH, et al; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021. *Br J Dermatol.* 2022 Mar;186(3):398-413. doi: 10.1111/bjd.20892.
43. Miles LM, Gabrielli S, Le M, et al. Clinical Characteristics, Management, and Natural History of Chronic Inducible Urticaria in a Pediatric Cohort. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):757-764. doi: 10.1159/000514757. Epub 2021 Apr 1.
44. Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 Feb;78(2):157-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63382-0.
45. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Sep;100(3):301-6. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70241-0.
46. 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: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan;135(1):67-75. doi: 10.1038/jid.2014.306.
47. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 2017 Apr;37(4):464-480. doi: 10.1002/phar.1915.
48. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017 Apr;72(4):519-533. doi: 10.1111/all.13083.
49. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):924-35. doi: 10.1056/NEJMoa1215372.
50. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol.* 2017 Feb 1;27(1):10-19. doi: 10.1684/ejd.2016.2905.
51. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioglu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):85-89. doi: 10.1016/j.alit.2017.05.003.
52. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al. Omalizumab Re-Treatment and Step-Up in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: OPTIMA Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jul-Aug;8(7):2372-2378.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.022.
53. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, et al. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jul;30 Suppl 5:25-32. doi: 10.1111/jdv.13697.
54. Kocatürk Göncü E, Curto L, Kızıldağ K, et al: The Need to Updose Omalizumab to reach Chronic Spontaneous Urticaria complete control, the experience from two Urticaria Centers in 26th EADV Congress. Geneva, Switzerland. 2017.
55. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018 Jul;179(1):210-212. doi: 10.1111/bjd.16379.

56. 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 Feb;141(2):638-649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032.
57. 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 Sep;140(3):864-867.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.043.
58. Maurer M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):870-873.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.042.
59. 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 Mar;141(3):1138-1139.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.018.
60. Ghazanfar MN, Thomsen SF: Omalizumab for Chronic Urticaria: Aftermarket Reports of Efficacy and Side Effects. *Current Dermatology Reports* 2017; 6:48-54.
61. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):404-6. doi: 10.1111/bjd.14540.
62. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):1059-1061.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047.
63. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007 Feb;37(2):197-207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650. x.
64. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24 Suppl 2: S21-S40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.
65. Walia S, Ivanic MG, Jafri ZA, et al. Assessing the Risk of Omalizumab Add-on Therapy for Chronic Idiopathic Urticaria during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Dec;14(12):64-65.
66. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 May 29;5(1):84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1.
67. Tomomatsu K, Oguma T, Baba T, et al. Effectiveness and Safety of Omalizumab in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicated by Chronic Bacterial Infection in the Airways. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(7):499-506. doi: 10.1159/000507216.
68. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Aug;117(2):115-20. doi: 10.1016/j.anai.2016.05.013.
69. Limb SL, Starke PR, Lee CE, et al. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1378-81. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.022.
70. Balbino B, Herviou P, Godon O, et al. The anti-IgE mAb omalizumab induces adverse reactions by engaging Fcγ receptors. *J Clin Invest*. 2020 Mar 2;130(3):1330-1335. doi: 10.1172/JCI129697.

71. Bergmann KC, Maurer M, Church MK, et al. Anaphylaxis to Mepolizumab and Omalizumab in a Single Patient: Is Polysorbate the Culprit? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020 Aug;30(4):285-287. doi: 10.18176/jiaci.0492.
72. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, et al. Israeli Forum for investigating and treating Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1743-45.
73. 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 Feb;135(2):407-12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025.
74. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, et al. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 May;31(5): e245-e246. doi: 10.1111/jdv.14034.
75. Jensen RK, Jabs F, Mieke M, et al. Structure of intact IgE and the mechanism of ligelizumab revealed by electron microscopy. *Allergy*. 2020 Aug;75(8):1956-1965. doi: 10.1111/all.14222.
76. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1321-1332. doi: 10.1056/NEJMoa1900408.
77. NCT03749135; A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Phase 2, 16-Week Treatment Study with a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. *ClinicalTrials.gov-National Library of Medicine (US)*: Bethesda, MA, USA, 2018. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03749135> (accessed on 20 April 2022).
78. Patil AD, Bingewar G, Goldust M. Efficacy of methotrexate as add on therapy to H1 antihistamine in difficult to treat chronic urticaria: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6): e14077. doi: 10.1111/dth.14077.
79. Unsel M. Safety of Methotrexate in Chronic Urticaria Unresponsive to Omalizumab. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021 Aug 7;20(4):500-504.
80. Hon KL, Li JTS, Leung AKC, et al. Current and emerging pharmacotherapy for chronic spontaneous Urticaria: a focus on non-biological therapeutics. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Mar;22(4):497-509. doi: 10.1080/14656566.2020.1829593.
81. Bubna AK. Leukotriene Antagonists in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2021 Sep-Oct;66(5):575. doi: 10.4103/ijd.IJD\_557\_18.
82. Mario Sánchez -Borges, Ignacio J, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological Treatment, Chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organization Journal* (2021) 14: 100546. Doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100546
83. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Apr;12(4):669-75. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70092-8.
84. Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y. Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol*. 2000 Jan-Feb;18(1):37-53. doi: 10.1016/s0738-081x(99)00093-0.
85. 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 Dermatol Venereol*. 2008 Apr;22(4):481-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02510.x.
86. Alyssa G Ashbaugh, Jenny E. Murdse. Recalcitrant urticaria controlled with a combination of mycophenolate mofetil and sulfa salazine. *International journal of women's Dermatology* 7(2021) 841-842

87. Sani I, Eko M, Chedid Y, et al. Re-evaluating the Effectiveness of Hydroxychloroquine on Urticaria: A Systematic Review. *Canadian Journal of Medicine*. 2020 Nov 1;2(1):23-32.
88. Stull D, McBride D, Tian H, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):1093-1101. doi: 10.1111/bjd.15454.

# Management of urticaria: Iranian Society of Dermatology clinical practice guideline

Alireza Firooz, MD<sup>1,2\*</sup>

Mansour Nassiri Kashani, MD<sup>1</sup>

Amirhoushang Ehsani, MD<sup>3</sup>

Zahra Saffarian, MD<sup>3</sup>

Vahide Lajevardi<sup>3,4</sup>

Reza Robati, MD<sup>5</sup>

Parvin Mansouri, MD<sup>6</sup>

Arezou Jammanesh, PharmD<sup>7</sup>

Amirali Jahanshahi, PhD<sup>7</sup>

Elnaz Khosravani, PharmD<sup>7</sup>

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, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences
4. Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Department of Dermatology, School of Medicine, Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences
6. Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7. Dr. Abidi Pharmaceutical Company, Tehran, Iran

Received: Jan 21, 2023

Accepted: Mar 13, 2023

Pages: 211-242

## 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 Dr. Abidi Pharmaceuticals which manufactures Neotadin® and Airokast® in Iran. In addition, Dr. Amirali Jahanshahi, Dr. Arezou Jammanesh & Dr. Elnaz Khosravani are employees of Dr. Abidi Pharmaceuticals.

Urticaria is a common and challenging skin disorder. Diagnosis and treatment of urticaria is not limited to the field of dermatology. General physicians, internal medicine specialists, 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 2018. The current guideline is the result of scientific papers that got published from April 2018 to August 2022.

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

