الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية وأمان الليفوسيتريزين 10 ملغ مقارنة بمشاركة ليفوسيتريزين 5ملغ مع مونتيلوكاست 10 ملغ في الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين 5ملغ

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

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

إعداد طالبة الدراسات العليا

ميريام سهيل نجّار

إشراف:

م. د. نعمات الصغير

رئاسة:

أ. د. أيهم بدران

2021

كلمة شكر

أتوجه بجزيل الشكر والامتنان لمشرفتي الكريمة الأستاذة الدكتورة نعمات الصغير على ما بذلته من جهد واهتمام كبيرين لإتمام هذا البحث، وكذلك أعضاء لجنة الحكم الأستاذة كندة الشوا والأستاذة منال محمد على توجيهاتهم القيمة ورقي تعاملهم والشكر موصول لرئيس القسم الدكتور أيهم بدران وجميع الأساتذة الأكارم أعضاء الهيئة التدريسية عرفاناً لهم بالجميل وتقديراً لمحبتهم وعطائهم.

الإهداء

إلى من كانوا لي قدوة وسند وغمروني بمحبتهم وتشجيعهم على طول الدرب

أمي.... أبي.... زوجي.... إخوتي.... أصدقائي

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
ملخص البحث باللغة العربية	**11**
الجزء التمهيدي :الإطار العام للبحث	**12**
الجزء الأول :أدبيات البحث	**14**
الفصل الأول الشرى	**14**
التعريف	**14**
الوبائيات	**14**
الاستعداد الجيني	**15**
الآلية المرضية والسببيات	**15**
التصنيف	**23**
التظاهرات السريرية	**31**
العوامل المفاقمة	**32**
المضاعفات	**35**
سير المرض والإنذار	**35**
الموجودات النسيجية	**35**
التشخيص التفريقي	**36**
مقاربة المريض	**37**

التشخيص	**42**
العلاج	**46**
لمحة عن مضادات الهيستامين	**54**
إضاءات على ليفوسيتريزين	**57**
إضاءات على المونتيلوكاست	**59**
الجزء الثاني :منهج البحث	**62**
الفصل الأول : مجتمع البحث و المنهج العلمي المعتمد	**62**
الفصل الثاني : الدراسة الإحصائية	**69**
الإحصاء الوصفي	**69**
الإحصاء التحليلي	**72**
الفصل الثالث :مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية	**99**
محدوديات الدراسة	**104**
التوصيات	**105**
المراجع	**106**
الملاحق	**124**
الملخص باللغة الانكليزية	**126**

فهرس الجداول (القسم النظري)

العنوان	رقم الصفحة
الجدول (1): توزع مستقبلات الهيستامين ووظيفتها	17
الجدول (2) الآليات المرضية لتشكل الانتبارات والوذمة الوعائية	22
الجدول (3) يوضح تصنيف الشرى المحرض	29
الجدول (4): الأغذية الغنية بالأمينات الفعالة حيوياُ	33
الجدول (5): مشعر فعالية الشرى UAS7	38
الجدول (6) الاستقصاءات في الشرى المزمن	40
الجدول (7)التصنيف الكيميائي والوظيفي لمضادات الهيستامين	55
الجدول(8): تصنيف ومقارنة بين مضادات الهيستامين الجيل الأول والثاني	56

فهرس الأشكال الترسيمية (القسم النظري)

العنوان	رقم الصفحة
الشكل الترسيمي (1): الوسائط المتحررة من نزع تحبب الخلية البدينة المفعلة.	16

الشكل الترسيمي رقم (2): محرضات نزع تحبب الخلايا البدينة.	19
الشكل الترسيمي (3) أسباب الشرى المزمن	25
الشكل (4): الانتبار	32
الشكل(5): الوذمة الوعائية	32
الشكل التوضيحي (6): الموجودات النسيجية في الشرى التلقائي	36
الشكل (7): مدة الانتبار قد تكون مفيدة بالتشخيص المبدئي للشرى	42
الشكل(8):اختبار ASST إيجابي	45
الشكل (9): تدبير الشرى المزمن الاعتيادي و المحرض	48
الشكل(10):آلية عمل مضادات اللوكوترينات	59

فهرس الجداول (القسم العملي)

العنوان	رقم الصفحة
الجدول (1) يوضح توزع عينة الدراسة بالمجموعتين حسب الجنس	70

الجدول (2) يوضح توزع العينة حسب العمر بالمجموعتين	71
الجدول (3) قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة تقييم زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة لمشعر الحكة	73
الجدول (4) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الأولى	75
الجدول (5) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الثانية	76
الجدول (6): مقارنة مشعر الحكة بين المجموعتين خلال فترة الدراسة	78
الجدول(7): قيم المتوسط والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة لمشعر الانتبارات	81
الجدول (8): نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الانتبار ضمن المجموعة الأولى	83
الجدول (9) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الانتبار ضمن المجموعة الثانية	85

الجدول (10): مقارنة مشعر الانتبار بين المجموعتين خلال فترة الدراسة	87
الجدول(11): قيم المتوسط والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة للمشعر المركب	89
الجدول (12) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الأولى	91
الجدول (13) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الثانية	92
الجدول (14): مقارنة المشعر المركب بين المجموعتين خلال فترة الدراسة	93
الجدول (15): التأثيرات الجانبية غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين	95
الجدول (16): النسب المئوية للتأثيرات الجانبية غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين	97
الجدول(17): الاختبار كاي مربع على تكرارات الآثار الجانبية الكلية حسب تعديل فيشر للعينات الصغيرة	98

فهرس المخططات البيانية (القسم العملي)

العنوان	رقم الصفحة

المخطط البياني (1) يوضح توزع عينة الدراسة بالمجموعتين حسب الجنس	71
المخطط البياني (2): يوضح توزع العينة حسب العمر في المجموعتين	72
لمخطط البياني (3): تبدل مشعر الحكة بين المجموعتين خلال فترة الدراسة	80
المخطط البياني (4): تبدل مشعر الانتبار بين المجموعتين خلال فترة الدراسة	88
المخطط البياني (5): تبدل المشعر المركب بين المجموعتين خلال فترة الدراسة	94
المخطط البياني (6): مقارنة التأثيرات الجانبية غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين	96

ملخص البحث باللغة العربية

هدف البحث: فعالية وأمان الليفوسيتريزين 10 ملغ مقارنة بمشاركة ليفوسيتريزين 5 ملغ مع مونتيلوكاست 10 ملغ في الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين 5 ملغ.

المواد والطرائق: شملت هذه الدراسة 51 مريض شرى مزمن تراوحت أعمارهم بين 19–60 سنة وزعوا عشوائياً على مجموعتين متساويتين (27 مريض بالمجموعة الأولى و24 مريض بالمجموعة الثانية) لتلقي العلاج بليفوسيتريزين 10 ملغ أو ليفوسيتريزين 5ملغ مع مونتيلوكاست 10 ملغ مرة يومياً لمدة 4 أسابيع وتم تقييم مشعر شدة الحكة ومشعر عدد الانتبارات والمشعر المركب (مجموع المشعرين السابقين) بعد 1,2,3,4 أسابيع من العلاج بالإضافة للآثار الجانبية.

النتائج: أدت المعالجة بكل من الليفوسيتريزين وحده أو بالمشاركة مع المونتيلوكاست إلى انخفاض هام إحصائياً في شدة الحكة وعدد الانتبارات منذ الأسبوع الأول وخلال كامل الدراسة ($p<0.05$) لكن كانت الفروق بين المجموعتين من حيث المشعرات السريرية هامة إحصائياً بالأسبوع الثاني بالنسبة لعدد الانتبارات وبالأسبوع الثاني والرابع بالنسبة للمشعر المركب، كما كانت الآثار الجانبية أقل بمجموعة المشاركة.

الخلاصة: أظهرت الدراسة وجود تفوق طفيف بمشاركة الليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست على الليفوسيتريزين وحده في ضبط أعراض الشرى المزمن.

الجزء التمهيدي :الإطار العام للبحث

1.المقدمة: Introduction

يعد الشرى مرضاً شائعاً نسبياً غالباً هو أكثر شيوعاً عند النساء وقد يظهر في أي عمر، الذروة العمرية تعتمد على العامل المسبب، وغالباً من الصعب إثبات العامل المسبب وربطه بالشرى.

الشرى مصطلح يصف الانتبارات المتكررة مع وجود وذمة عرقية مرافقة أو بدونها، حيث تكون الانتبارات حاكة، وردية اللون أو شاحبة، متوذمة بالأدمة السطحية، تمتلك توهجاً حمامياً محيطاً بها، كما يشمل هذا المصطلح الشرى الحاد والمزمن.

قد تتراوح الآفات بالقطر من عدة ميليمترات إلى سنتيمترات عدة ، وبالعدد من بضع آفات إلى الكثير منها.

يعاني مرضى الشرى المزمن من معدلات عالية من القلق والاكتئاب والاضطرابات الجسدية، حيث يتأثر نصفهم بواحد على الأقل من هذه الحالات.

إن معالجة الشرى تتضمن تداخلات دوائية وأخرى غير دوائية. يجب أن يتم إرشاد المرضى حول المسببات الشائعة، العلاجات، إنذار المرض والابتعاد عن العوامل المفاقمة.

مضادات الهيستامين H1 تعتبر هي حجر الأساس في علاج مرضى الشرى، لكن لا تحدث الاستجابة عند جميع المرضى، فقط 40% من المراجعين للعيادات سيحدث لديهم شفاء تام بالجرعة المسموحة، و في حالات الشرى المعند على العلاج نقوم بزيادة الجرعة إلى حدّ أربعة أضعاف، حيث يوجد خصائص أخرى مضادة للأرجية والالتهاب يمكن الاستفادة منها بهذه الجرعات العالية، لكن لا يوجد دليل مباشر يؤكد هذا التأثير.

في حال فشلت الجرعات العالية من مضادات الهيستامين في ضبط الأعراض يمكن عندها اللجوء إلى علاجات بديلة مثل العوامل المضادة للالتهاب، مثبطات المناعة، العوامل البيولوجية وغيرها.

أظهرت إحدى الدراسات الحديثة أن إدخال مضادات مستقبلات اللوكوترين (LTRA) قبل زيادة جرعة الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1 يسيطر على المرض ويقلل من الآثار الجانبية الناجمة عن زيادة جرعة مضادات الهيستامين في الحالات المعندة مما يستوجب المزيد من الدراسات التجريبية السريرية و من هنا تنبع أهمية دراستنا لتقييم إمكانية استخدام مضادات مستقبلات اللوكوترين (LTRA) باكراً في الحالات المعندة من الشرى المزمن، كعلاج آمن وفعال من جهة، ومن جهة أخرى لتفادي رفع جرعة مضادات الهيستامين وما يترتب عليه من آثار جانبية.

2.هدف البحث: OBJECTIVE

دراسة فعالية الليفوسيتريزين 10 ملغ مقارنة بمشاركة ليفوسيتريزين 5ملغ مع مونتيلوكاست 10 ملغ في الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين 5ملغ حسب مقياس UAS7 ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

3.السؤال البحثي: THE RESEARCH QUESTION

ما هو مدى فعالية وأمان إضافة دواء المونتيلوكاست إلى الليفوسيتريزين5ملغ في علاج في الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين5ملغ؟

4. الفرضية البحثية: THE RESEARCH HYPOTHESIS

فرضية العدم: تعتبر إضافة دواء المونتيلوكاست إلى الليفوسيتريزين 5 ملغ مماثلةً لفعالية الليفوسيتريزين 10 ملغ في علاج الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين 5 ملغ أي لا يوجد فروق هامة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

الفرضية البديلة: لا تعتبر إضافة دواء المونتيلوكاست إلى الليفوسيتريزين 5 ملغ مماثلاً لفعالية الليفوسيتريزين

10 ملغ في علاج في الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين 5 ملغ أي يوجد فروق هامة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

5. أهمية البحث: IMPOTANCE OF THIS RE SEARCH

البحث عن الخيار العلاجي الأفضل لعلاج الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين5ملغ بحيث يحقق فعالية عالية في السيطرة على المرض مع أدنى حد للتأثيرات الجانبية وبحيث يكون سهل الاستخدام وقليل التكلفة.

6. محدوديات البحث: LIMITATIONS OF THIS RESEARCH

- ✓ تقييم الحكة في دراستنا تم بشكل شخصي.
- ✓ تعقيد إمراضية الشرى وكذلك ميله للهجوع العفوي إضافة إلى وجود اختلافات فردية في استقلاب مضادات الهيستامين والاستجابة.
- ✓ الصعوبة البالغة في تقييم التأثير المركن كونه شخصياً بشكل كبير.

الجزء الأول :أدبيات البحث

الفصل الأول الشرى

1- التعريف: (1)

الشرى مصطلح يصف الانتبارات المتكررة مع وجود وذمة عرقية مرافقة أو بدونها، كما يشمل هذا المصطلح الشرى الحاد والمزمن.

الانتبارات حاكة، وردية اللون أو شاحبة، متوذمة بالأدمة السطحية، تمتلك توهجاً حمامياً محيطاً بها.

قد تتراوح الآفات بالقطر من عدة ميليمترات إلى سنتيمترات عدة ، وبالعدد من بضع آفات إلى الكثير منها.

العلامة المميزة بالشرى هي ظهور الانتبارات و اختفاؤها بسرعة خلال 1- 24 ساعة.

الوذمة العرقية هي تورم يظهر أعمق في الأدمة والنسيج تحت الجلد أو تحت المخاطيات، قد تؤثر أيضاً على البلعوم وبشكل نادر بالأمعاء وذلك في الوذمة العرقية الوراثية.

تميل المناطق المصابة لأن تكون بلون الجلد أو وردية اللون، مؤلمة أكثر منها حاكة، مساحتها أكبر وحدودها أقل وضوحاً من الانتبارات، وغالباً تستمر 2-3 أيام (أكثر من 72 ساعة).

2- الوبائيات:

2-1- الانتشار:

يعد الشرى مرضاً شائعاً نسبياً حيث يقدر معدل الانتشار مدى الحياة lifetime prevalence حوالي 9٪.(2)(3)

ثلث المرضى يعانون من الانتبارات والوذمة الوعائية معاً، 30 ٪ إلى 40 ٪ يعانون من انتبارات معزولة، و10٪ إلى 20٪ يعانون من وذمة وعائية معزولة. (4)(5)

كما يختلف انتشاره حسب الجمهرة المدروسة. لكن بشكل تقريبي فإن 15-20% من الناس سيعانون هجمة شرى حاد في فترة ما من حياتهم بينما 5.1% منهم سيطورون شرى مزمن. (6) (7)

2-2- العمر:

الشرى مرض منتشر في جميع أنحاء العالم وقد يظهر في أي عمر، الذروة العمرية تعتمد على العامل المسبب، وغالباً من الصعب إثبات العامل المسبب وربطه بالشرى.

يتظاهر الشرى التلقائي الحاد عادة في الطفولة، لكن ذروة حدوث الشرى التلقائي المزمن تكون بين العقدين الرابع والخامس. (8)

2-3- الجنس:

غالباً هو أكثر شيوعاً عند النساء بنسبة 2: 1 ويُعرف بالشرى العفوي المزمن ولكن يختلف هذا التوزع بأشكال الشرى الفيزيائي المختلفة، على سبيل المثال كتوبية الجلد وشرى البرد أكثر شيوعاً عند الإناث أما شرى الضغط المتأخر فهو أكثر شيوعاً عند الذكور. (8)

3- الاستعداد الجينيGenetic predisposition: (9)

ظهر ارتباط قوي مؤخراً بين نشاط إفراز الهيستامين من الخلايا الأسسة in vitro و HLA-DR4 والأليل المرتبط به DQ8 في مرضى الشرى المزمن الذين عندهمASST(Autologous serum skin test) إيجابية. أولئك الذين لديهم ASST سلبي لا يختلفون عن الشواهد controls.

4- الآلية المرضية والمسببات: (10)

تعد الآلية المرضية للشرى المزمن معقدة ومتعددة العوامل، و المفاهيم الحديثة حول هذه الإمراضية خاصة من حيث دور العملية الالتهابية وجهاز التخثر والفعالية المناعية الذاتية ،وكذلك العوامل الخارجية كالإنتانات والأدوية أدت أيضاً إلى إيجاد العديد من البدائل العلاجية والتي دخل بعضها حيز التطبيق و بعضها الآخر ما زال رهن الأبحاث الواعدة.

تظهر الانتبارات الشروية كنتيجة لزيادة النفوذية الوعائية موضعياً في الجلد والتي تنجم عن عدة آليات خلوية وجزيئية تقوم بها الخلايا المناعية الالتهابية ووسائطها الفعالة وعائياً vasoactive mediators.

4-1- دور الخلية البدينة:

A- توزع الخلايا البدينة وتنوعها:

الخلية البدينة هي خلايا مناعية التهابية تشتق من نقي العظم وتهاجر إلى أنسجة الجسم المختلفة ومنها الجلد، وتعد الخلايا الأساسية في كل من الشرى الحاد و المزمن، وهي تختلف بأنماطها واستجابتها للمحرضات وهذا

يفسر لما لا نشاهد الأعراض الجهازية المشاهدة في التأق عند تفعيل الخلايا البدينة في مرضى الشرى. (10) (11)

تحتوي غالبية الخلايا البدينة الموجودة بالجلد ومخاطية الأمعاء على تريبتاز Tryptase وكيماز Chymase، بينما تحتوي الخلايا البدينة في جدران الأسناخ الرئوية ومخاطية الأنف فقط على تريبتاز.

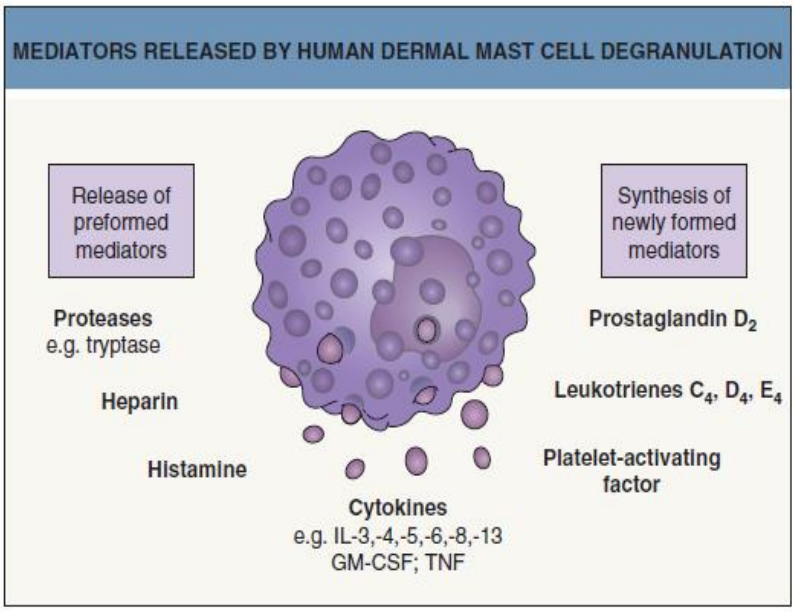
تبدي أنواع الخلايا البدينة المختلفة الموجودة بالجلد والمخاطيات والأسناخ الرئوية ألفة عالية للـIgE وتحمل مستقبلات عالية الألفة له، ولذلك فهي قادرة على التدخل بالارتكاسات المناعية المعتمدة على الـIgE .(12)

توجد أدلة متناقضة حول عدد الخلايا البدينة بالجلد في مرضى الشرى المزمن، لكن يوجد إجماع على أن إزالة تحبب الخلايا البدينة تحدث كاستجابة لمحرضات معينة مثل حقن الكودائين Codeine في الأدمة (13)، وبالتالي يحدث إزالة تحبب الخلايا البدينة وتحرير وسائطها بشكل أكبر عند مرضى الشرى (14).

تحتوي حبيبات الخلايا البدينة وسائط عديدة أهمها الهيستامين .

وتقسم الوسائط المتحررة من الخلية البدينة المفعلة إلى قسمين كما في الشكل الترسيمي (1):

- وسائط مصنعة مسبقاً already performed ومخزنة ضمن حبيبات إفرازية أهمها histamine،heparin،protease والتي تلعب دور البادىء priming للارتكاس الأرجي وتسبب حدوث الانتبارات.
- وسائط مستحدثة بعد التفعيل مثل البروستاغلاندينات واللوكوترينات والتي تسهم في حدوث الطور الالتهابي المتأخر، أي تعزيز العملية الالتهابية وبالتالي إطالة أمد الانتبارات.



الشكل الترسيمي (1): الوسائط المتحررة من نزع تحبب الخلية البدينة المفعلة.

الوسائط قبل الالتهابية المُصَنَعة مسبقاً وحديثاً كلاهما يطلقان من الخلايا البدينة.(18)

يزداد التصنيع والإفراز عبر تحريض مستقبلات IgE على سطح الخلايا البدينة. يتم اصطناع البروستاغلاندينات Prostaglandins(PG) واللوكوترينات Interleukins ابتداءً من حمض الأرشيدونيك Arschidonic acid المشتق من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي، PGE2 يمتلك خواص مثبطة لإزالة تحبب الخلايا البدينة وبالتالي له دور وقائي في الشرى. (15)

وسنتحدث بشيء من التفصيل عن الهيستامين كونه الوسيط الأهم في الارتكاس الشروي.

الهيستامين هو الأمين الفعال حيوياً BIOGENIC AMINE الرئيسي في الخلايا البدينة والأسسة.

يصنع من الحمض الأميني histidine ويخزن في الحبيبات الإفرازية، وعند حدوث نزع التحبب degranulation يتحرر وينتشر بسرعة ويسبب تأثيرات مباشرة وقوية موسعة للأوعية vasodilative ومقلصة للعضلات الملس smooth muscle spasmogenic.

يؤدي حقن الهيستامين ضمن الأدمة إلى إحداث استجابة ثلاثية triple response of lewis والمكونة من حمامى مركزية خلال ثوان (توسع شعري شريني) تتبع بوهيج محيطي flare (توسع وعائي متواسط بالببتيدات العصبية ناجم عن منعكس عصبي axon reflex) وانتبار مركزي (ناجم عن الوذمة وزيادة النفوذية الوعائية)، والذي يبلغ ذروته خلال 15 دقيقة.

يزيد الهيستامين ،TNF،IL8 التعبير عن جزئيات الالتصاق على الخلايا البطانية، وبالتالي تحريض هجرة الخلايا الالتهابية (الحمضات، العدلات، الأسسات، التائيات المساعدة T–helper 0) من الدوران إلى مواقع الانتبارات. (16)

يؤدي الهيستامين تأثيراته البيولوجية من خلال التفاعل مع مستقبلاته H1–H2–H3–H4 ، حيث يوضح الجدول (1) توزعها وتأثيراتها البيولوجية (17)

الجدول (1): توزع مستقبلات الهيستامين ووظيفتها(17)

المستقبل	H1	H2	H3	H4
التوزع	العصبونات العضلات الملس الوعائية السبيل الهوائي الخلايا البطانية والظهارية العدلات،الحمضات،اللمفاويات	العصبونات العضلات الملس الوعائية السبيل الهوائي الخلايا البطانية والظهارية العدلات،الحمضات،اللمفاويات	الحمضات العصبونات الخلايا المتغصنة الوحيدات	تعبير عالٍ في نقي العظم والخلايا المولدة للدم. العدلات

	الخلايا الكبدية	الخلايا الكبدية		الحمضات الأسسات اللمفاويات
الوظيفة بشكل عام	زيادة الحكة الألم،التوسع الوعائي زيادة النفوذية الوعائية تبيغ، هبوط ضغط، صداع تسرع قلب، تضيق قصبي	زيادة الإفراز الهضمي المعدي زيادة النفوذية الوعائية تبيغ،هبوط ضغط، تسرع قلب، تضيق قصبي	زيادة الحكة بشكل مستقل عن الخلايا البدينة زيادة الاحتقان الأنفي	وظيفة مستقبلات H3 نفسها بالإضافة إلى تمايز الخلايا النقوية
الوظيفة في الجهاز العصبي المركزي	تنظيم النوم، اليقظة، الشهية، الحرارة، العواطف، التصرفات، الذاكرة، التعلم	تنظيم عصبي غدي Neuroendocrine	إنقاص تحرر الهيستامين، الدوبامين، السيروتونين، الأستيل كولين، النورادرينالين	غير محددة

B- إزالة تحبب الخلايا البدينة:

الارتباط المتصالب بين اثنين أو أكثر من مستقبلات IgE المتجاورة High affinity IgE(FCERI) receptor على سطح الخلية البدينة سيحرض ارتباط حبيباتها مع غشاء الخلية البدينة، وبالتالي تحرير محتويات هذه الحبيبات وهوما يعرف بإزالة التحبب.

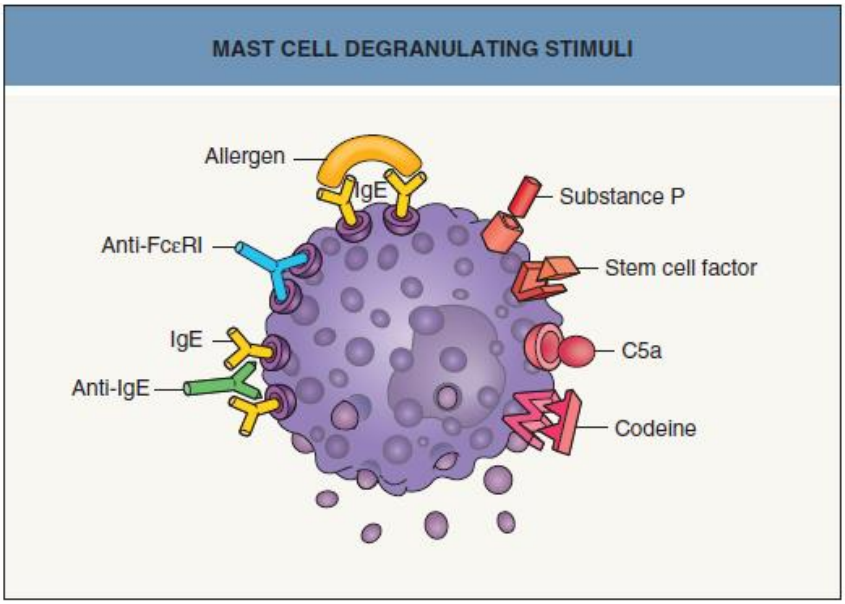
تتضمن ارتكاسات فرط الحساسية العاجلة ارتباط المؤرج مع مستقبلات خاصة موجودة على الـ IgE.

يوجد العديد من المحرضات المناعية المعروفة تؤدي إلى إزالة التحبب وتعمل عبر مستقبلات الـ igE ومنها الأضداد المضادة لل IgE (anti IgE) والأضداد المضادة لمستقبلات ال IgE (anti FCERI).

لا تمتلك جميع الأضداد المناعية فعالية، أي ليست جميعها قادرة على تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة أو الأسسات (18)

بسبب العثور على anti IgE و anti FCERIعند مرضى مصابين بأمراض أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية، كما عثر عليها عند أشخاص أصحاء، لذلك فإن دور هذه الأضداد في الآلية المرضية للشرى ما زال موضع جدل (19).

المحرضات غير المناعية مثل الأفيونات، c5a،المادة P قادرة أيضاً على إزالة تحبب الخلايا البدينة عبر الارتباط مع مستقبلات خاصة بها مستقلة عن FCER .(18) كما هو موضح في الشكل الترسيمي رقم (2).



الشكل الترسيمي رقم (2): محرضات نزع تحبب الخلايا البدينة. المنبهات المناعية والمنبهات غير المناعية قادرة على إطلاق الوسائط (18)

بالعودة إلى الخلايا البدينة فإنها تتفعل بإحدى طريقتين:

- **التفعيل المناعي الأرجي:** ويسمى أيضاً التحسيس ب IgE أي IgE sensititization ، وهو سبيل التفعيل الكلاسيكي للخلايا البدينة حيث يرتبط مؤرج ما allergen مع IgE النوعي المرتبط مع المستقبلات عالية الألفة على سطح الخلايا البدينة مما يسبب نزع تحبب الخلايا البدينة وتحرر الوسائط الالتهابية. (20)

تم العثور على أضداد IgE في مصل 30–50% من مرضى الشرى العفوي المزمن، كما يحمل 10% من مرضى الشرى المزمن في مصلهم أضداداً وظيفية موجهة ضد القطعة FC من الـIgE(21).

- **التفعيل غير المناعي:** يشمل آليات عدّة:

✓ محررات الهيستامين: هي مواد قادرة على تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة بآلية غير مناعية أي غير معتمدة على IgE ،وقد يحدث هذا منذ التعرض الأول.

تتضمن أدوية مثل ال codeine,morphine أو صادات مثل polymyxin, vancomycin أو عوامل الإحصار العصبي مثل itraconium، كذلك وسائط التباين الشعاعي radio contrast media وبعض الأغذية كالطماطم، الفريز، الأناناس، الكيوي، المكسرات.... (22)

- ✓ الارتكاسات الأرجية الكاذبة Pseudo allergic reaction:

تتضمن أسبابها المضافات الغذائية والأصبغة وكذلك بعض الأدوية وعلى رأسها الأسبرين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية من خلال تثبيط سبيل Cyclo-oxygenase أي cox1pathway لاستقلاب حمض الأراشيدونيك مما يؤدي من جهة إلى توليد اللوكوترينات E4,D4,C4 التي تطلق الشلال الالتهابي محدثة الشرى، ومن جهة أخرى تثبيط إنتاج prostaglandine E2 الذي يؤدي دوراً مثبطاً لنزع تحبب الخلايا البدينة. (23)

إذاً الخلايا البدينة والخلايا الأسسة هي الخلايا المستجيبة effector cells الرئيسية المشاركة في تطوير الآفات الشروية.(24) ورغم ذلك فإن الدراسات لم تظهر وجود زيادة في أعداد الخلايا البدينة في الجلد عند مرضى الشرى المزمن لكنها تبدي فرط تحرر للهيستامين خلال المرض الفعال والذي يزول في فترات الهجوع. (25)

4-2- دور الأسسات:

إن العديد من الملاحظات تدعم دور الخلايا الأسسة في الإمراضية لكن حتى الآن الصورة حول دورها في الشرى المزمن معقدة وملتبسة. (26)

4-3- دور الكريات البيض:

أصبحت أهمية الكريات البيض في الآلية الإمراضية أكثر وضوحاً من السابق.

يكون عدد الحمضات، العدلات واللمفاويات طبيعياً في الدم المحيطي، لكن هذه الخلايا تظهر غالباً في الخزعة المأخوذة من الانتبارات العفوية.

قد تسهم الحمضات في استمرارية الانتبارات عبر توليد اللوكوترين C4,D4,E4 وعبر تحرير بروتينات حبيباتها السامة بما فيها major basic protein (MBP) والتي يمكن أن تحرر الهيستامين من الأسسات.

أما وظيفة العدلات واللمفاويات في الشرى فلم يتم تفسيرها بعد. (18)

4-4- دور الأعصاب:

تحرر المادة P (substance P) والببتيدات العصبية الأخرى الهيستامين من الخلايا البدينة في الزجاج، وقد تحرض انتبارات وتوهج flare عند حقنها ضمن الأدمة في جلد الإنسان.

يحرض vasoactive intestinal polypeptide (VIP) ارتكاساً انتبارياً في مرضى الشرى المزمن أشد من أي ببتيد عصبي آخر لكن علاقته بالشرى لا تزال غير مؤكدة. (18)

4-5- دور المتممة:

اقتُرح دور المتممة في إطلاق الهيستامين المتواسط بالأضداد in autoantibody-mediated histamine release من خلال التوضيح أن إزالة المتممة decomplementation لمصل مريض الشرى عن طريق التسخين تسبب في فقدان النشاط الوظيفي على الخلايا الأسسة في بعض الأمصال وليس كلها. (27)

4-6- دور الأضداد:

كما ذكرنا سابقاً عُثِرَ على أضداد الـ IGE في مصل 30-50% من مرضى الشرى العفوي المزمن، كما يحمل 10% من مرضى الشرى المزمن في مصلهم أضداداً وظيفية موجهة ضد القطعة FC من الIGE (21).
يحرض ارتباط الأضداد مع الخلايا البدينة تفعيل المتممة عبر توليد الذيفان التأقيc5a والذي يحرض ويضخم بدوره عملية إزالة التحبب. (28)

5- التصنيف:

يصنف الشرى حسب الآلية الإمراضية وحسب مدة الأعراض وحسب وجود محرض.

- **التصنيف حسب الآلية الإمراضية:**

5-1- الشرى المعتمد على الخلايا البدينة:

A- تعريفه:

هو الشرى الذي يحدث فيه ارتباط متصالب للقطع Fab من الـ IgE الموجودة على سطح الخلايا البدينة مع مؤرجات موجودة في الدوران أو الجلد، كما هو موضح في الشكل الترسيمي (2).
وهو مسؤول بشكل مؤكد عن بعض حالات الشرى الحاد والنوبي، لكنه ليس السبب في حالات الشرى المزمن المستمر عند البالغين. (18)

B- أمثلة عن هذا النمط:

1- شرى التَّماس الناجم عن التَّماس مع اللاتكس Latex.

2- كتوبية الجلد، شرى البرد، شرى الشمس حيث يوجد دور ل IgE بالآلية المرضية فيها (18).

3- الشرى الكولينرجي (29).

4- الشرى العفوي: الحدثية البادئة له غير معروفة لكن قد تتضمن تسرب البلازما بسبب عوامل موضعية مثل الحرارة أو الضغط مما يسمح بخروج الأضداد خارج الأوعية أو خروج المستضدات التي ترتبط بالـ IgE، وهذا سيؤدي في النهاية لتفعيل مستقبلات الـ IgE وإزالة تحبب الخلايا البدينة، وبالتالي حدوث استجابة شروية (30).

يوجد فرضية شائعة حول المضافات الغذائية والسالسيلات الطبيعية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في حدوث الشرى عبر تحويل سبيل استقلاب حمض الارشيدونيك من إنتاج البروستاغلاندين إلى إنتاج اللوكوترين. من غير المعروف بعد كيف يسهم هذا التحول في حدوث الشرى، لكن من المعروف أن حقن اللوكوترينات C4,E4,D4 تسبب انتبارات عبر تأثيرها المباشر على الأوعية الدموية الصغيرة.

أظهرت بعض الدراسات على الفئران تأثيراً مثبطاً ل PGE2 على إزالة تحبب الخلايا البدينة (31).

بشكل عام قد يفاقم الأسبرين الشرى في 30% من مرضى الشرى المزمن (32)، لكن الحساسية للأسبرين كمسبب للشرى أقل شيوعاً من المؤرجات الغذائية (18).

أظهرت بعض الدراسات أن الابتعاد عن المؤرجات الغذائية أعطت نتائج مشجعة (33).

ويشكل فهم الشرى مجهول السبب تحدياً سريرياً للطبيب، حيث من المهم اعتبار الشرى مشكلة متعددة العوامل، وإن البحث عن العوامل المفاقمة لا يقل أهمية عن البحث عن الأسباب (18).

يوضح الجدول (2) الآليات المرضية لتشكل الانتبارات والوذمة الوعائية في الشرى المعتمد على الخلايا البدينة علماً أنه من الصعب تحديد الآلية المرضية الدقيقة في كل حالة شرى والعديد من الحالات تبقى مجهولة السبب (18).

الجدول (2) الآليات المرضية لتشكل الانتبارات والوذمة الوعائية

الآليات المرضية لتشكل الانتبارات والوذمة الوعائية العرقية:
1 - مجهول السبب.
2- مناعي: • أضداد موجهة ضد FCERI أو IgE • معتمد على IgE (أرجي) • معتمد على المعقدات المناعية • معتمد على المتممة والكينين Kinin(عوز مثبط c1 esterase)

3- غير مناعي:

- عوامل تحرر محتويات الخلية البدينة بشكل مباشر (مثل الأفيونات)
- محرضات فعالة وعائياً (مثل لدغ الحشرات)
- أسبرين، مضادات التهاب لا ستيروئيددية NSAIDS، مؤرجات كاذبة غذائية
- مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACEI

5-2- الشرى غير المعتمد على الخلايا البدينة:

A- تعريفه:

هي حالات لا يشمل فيها الشرى الخلايا البدينة أو الهيستامين، وهذا النمط من الشرى بحاجة لاهتمام خاص لأن سيره وتدبيره مختلف عن باقي أنماط الشرى (18). وقد اقترح أن التسبب في المرض يشمل إطلاق البروستاغلاندين من البشرة بدلاً من إطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة. (34)

B- أمثلة عن هذا النمط:

1- من الأمثلة الشائعة تطوير شرى التماس مع حمض السوربيك، وحمض سيناميك، وألدهيد سيناميك، ونيكوتين الميتيل، أوثنائي ميتيل سلفوكسيد. (35)

لا تستجيب هذه الحالات لمضادات الهيستامين، بل تستجيب للأسبرين (Aspirin) ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.(36)

2- المتلازمات الدورية المترافقة مع الكريوبيرين Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS):

يطور المرضى غالباً آفات شروية مع أعراض جهازية كالحمى وهي التي تساعد في تميزه عن الشرى العفوي المزمن. يتحسن المرضى بشكل ملحوظ بالعلاج ب Anakinra وهومعاكس لمستقبل IL1(37)، كما يفيد العلاج ب Canakinumab وهو ضد وحيد النسيلة مضاد ل IL-1B (38).

- **التصنيف حسب مدة الأعراض:**
- الشرى الحاد تستمر فيه الأعراض أقل من 6 أسابيع.
- الشرى المزمن تستمر فيه الأعراض أكثر من 6 أسابيع.

- الشرى المتقطع أو النوبي (يمكن أن يندرج أيضاً ضمن تعريف الشرى المزمن):

هذا التصنيف يمكن أن يفيد في وصف سلوك المرض السريري وإمكانية تحديد الآلية الإمراضية، وكذلك في مقاربة المرض من حيث الاستقصاءات والعلاجات المطلوبة (39).

تبدأ كل حالات الشرى كحالات حادة بعضها سيتحول للإزمان بعد 6 أسابيع، و مصطلح الشرى المزمن يطلق فقط على حالات الشرى المستمر الذي يظهر على الأقل مرتين في الأسبوع دون علاج.

يطلق على حالات الشرى التي تظهر بتواتر أقل من ذلك وتستمر لفترة طويلة بأنها متكررة أو نوبية، وارتباط هذا النمط مع العوامل البيئية أكبر من الأنماط الأخرى. (40) (41)

- التصنيف حسب العامل المحرض:

غالباً ما تكون أسباب الشرى مجهولة عند مراجعة المريض الأولى للطبيب، لذلك فإن أكثر تصنيف عملي يعتمد على الموجودات السريرية أكثر من اعتماده على المسببات.

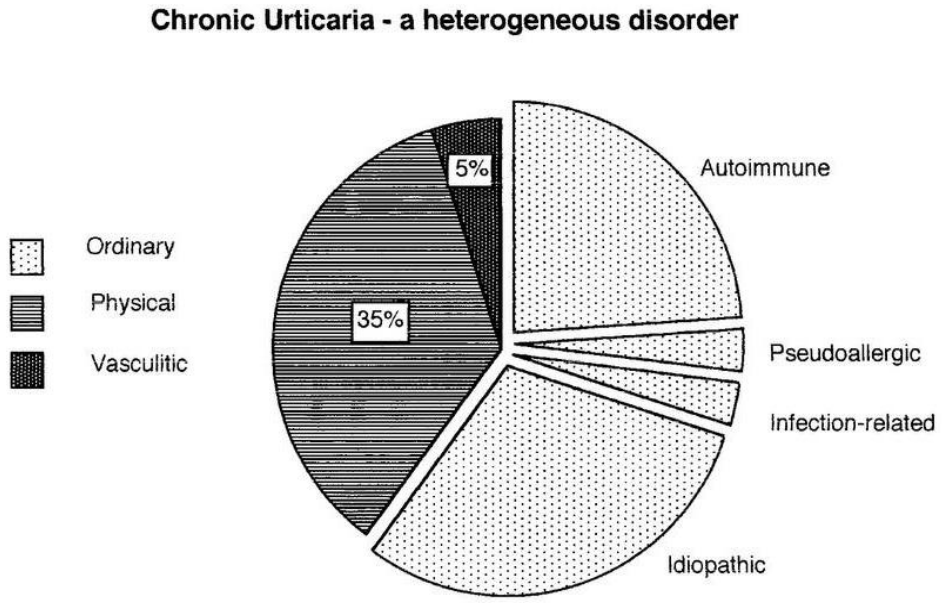
ويمكن أن تعدّ أغلب حالات الشرى العفوي SPONTANEOUS URTICARIA أنها تتبع سلوكاً معتاداً (انتبارات تظهر وتختفي وقد تترافق مع وذمة عرقية) بغض النظر عن المسببات والمدة إلا بحال وجود محرض فيزيائي، أو دليل على التهاب أوعية أو تماس مع عامل خارجي.

نظراً لأن أغلب حالات الشرى المزمن لا يمكن كشف عامل محرض نوعي لها فإن مصطلحات الشرى المزمن Chronic urticaria، الشرى التلقائي المزمن Chronic spontaneous urticaria،

والشرى المزمن مجهول السبب Chronic idopathic urticaria تستخدم في الأدب الطبي على سبيل الترادف. (42)

وبالتالي يدعى الشرى بمجهول السبب عند عدم إمكانية تحديد سبب للشرى العفوي، لكن استخدام هذا التصنيف بشكل مباشر لكل حالات الشرى المزمن غير مقبول، لأن نسبة هامة من المرضى يمكن أن تُعزى أعراضهم الآن إلى المناعة الذاتية. أيضاً يجب فصل حالات الوذمة العرقية غير المترافقة مع انتبارات عن الأنماط الأخرى من الشرى لأن بعض هؤلاء المرضى سيكون لديهم وذمة عرقية عائلية أو عوز مثبط c1esterase مكتسب، أو ارتكاس دوائي (ACEI,NSAIDS) وهؤلاء يتم تدبيرهم بشكل مختلف.

ما يقارب 50% تبقى مع ذلك غير مفسرة بعد تقييم الشرى المناعي الذاتي. من المحتمل أن تكون ردود الفعل تجاه المضافات الغذائية والأمراض، بما في ذلك الانتانات المزمنة، مسؤولة فقط عن نسبة صغيرة من الحالات (الشكل الترسيمي 3).



الشكل الترسيمي (3) أسباب الشرى المزمن(43)

يتم تقسيم الشرى حسب وجود عامل محرض إلى: (18)

1- الشرى العفوي التلقائي أوالاعتيادي

2- الشرى المحرض

- **الشرى العفوي:**

قد تحدث هذه الحالة في أي عمر ويكون الشرى الحاد شائعاً في الأطفال الصغار المصابين بالتهاب جلد تأتبي، بينما تكون ذروة حدوث الشرى المزمن في العقد الرابع، حيث تظهر العديد من الانتبارات الحاكة مختلفة الأحجام في أي مكان من الجسم وتختفي خلال 2-24 ساعة دون أن تترك كدمات، بينما الوذمة العرقية قد تدوم لمدة 72 ساعة عندما تكون حادة.

قد تظهر الانتبارات في أي وقت لكنها غالباً تظهر مساءً أو تكون موجودة عندما يستيقظ المريض.

الانزعاج يكون على أشده في المساء وقد يعيق النوم مما يزيد بالتالي من قلق المريض.

يحدث تراجع واضح في نوعية حياة المريض، ويتضمن ذلك نظرة المريض لذاته، علاقاته الجنسية، تفاعله مع المجتمع، وقد تذكر النساء تفاقم الحالة قبل الطمث.

تظهر الأعراض العامة (تعب، تعرق، عرواءات، آلام مفصلية، آلام عضلية وعسر هضم) مع الهجمات الحادة، لكن وجود التهاب مفاصل وحمى يجب أن يلفت انتباه الطبيب لوجود تفسير آخر وهو التهاب الأوعية الشروي أو متلازمة SCHNIZLER أو متلازمة MUCKLE–WELL (18)

المرافقات: يترافق الشرى التلقائي المزمن مع أمراض الدرق المناعية الذاتية (44) وأمراض مناعية أخرى بما فيها البهاق، السكري المعتمد على الأنسولين، التهاب المفاصل الرثياني وفقر الدم الوبيل.(45)

يوجد ترافق محتمل بين وجود الملوية البوابية في المعدة والشرى المزمن، حيث لوحظ ارتفاع تواتر شفاء مرضى الشرى عند معالجة الملوية البوابية. (46)

بينما بالنسبة للإنتانات التنفسية العلوية، ففي دراسة على 339 مريض شرى مزمن سجل وجود التهاب لوزات أو التهاب جيوب عند 50% منهم (47)، كما كشفت أضداد للعقديات عند 10–42% من المرضى (48). سجل وجود حمل أنفي عالٍ من العنقوديات المذهبة عند مرضى الشرى المزمن، لكن لا يوجد دراسات على تأثير العلاج بالصادات الجهازية على سير الشرى المزمن (49) . وعلى الرغم من أن انتشار الإنتانات لا يختلف عند مرضى الشرى المزمن عنه في الجمهرة العامة فإن العديد من التقارير أظهرت حدوث تحسن في الشرى بعد معالجة الإنتان. (48)

وجدت بعض الدراسات وجود أضداد في المصل لليرسينيا أو انتان مستمر بها عند 39%، 31% من مرضى الشرى المزمن على الترتيب، وفي العديد من الحالات حصل هجوع للشرى بعد المعالجة المناسبة بالصادات مثل Quinolone, trimethoprime, sulfamethaxazol (50)

كما تم الإبلاغ عن الالتهاب الرئوي الميكوبلازما والالتهابات الطفيلية بشكل شائع عند الأطفال (51).

هناك دليل على وجود دور للإنتان بالمتبرعمة الكيسية Blastocystis hominis (52) والجيارديا giardia lamblia (53)، حيث أظهرت دراسات وجود طفيليات في البراز عند 35% من مرضى الشرى أغلبها بالمتبرعمة الكيسية، وبشكل أندر وصف دور الطفيليات الأخرى مثل الشعرينية trichinella والمشعرات المهبلية trichomonas vaginalis.(54)

وقد تظهر الانتبارات الخطية نتيجة هجرة الديدان مثل الأسطوانيات والملقوات، كما ترافق وجود أضداد السهمية الكلبية TOXOCARA CANIS مع وجود الشرى المزمن لكن العلاقة بينهما غير مثبتة (55)

دور الطفيليات معروف في الشرى ونجد في جميع الحالات تقريباً ترافقه مع ارتفاع الحمضات مخبرياً.(56)

الإنتانات الطفيلية مثل الأسطوانيات المعوية هي سبب غير شائع للشرى في البلدان النامية لكنها قد تكون مشكلة كبيرة في الأماكن المتوطنة.(57)

بالنسبة للفطور fungi لا يوجد دليل حالياً على ارتباط المبيضات مع الشرى المزمن لكن رغم ذلك يجب علاجها بحال وجود استعمار فموي أو هضمي بها. (58)

إن الآلية التي يمكن فيها للإنتان أن يحرض أو يفاقم الشرى المزمن لا تزال غير واضحة، واقترحت لها نظريات عدة :

- ✓ آلية مباشرة ناجمة عن العامل الممرض:

  حيث تطلق الملوية البوابية مثلاً أنزيمات مثل اليورياز والفوسفوليباز وذيفانات تستطيع تحفيز المتممة وإطلاق الشلال الالتهابي. (59)

- ✓ آلية غير مباشرة تعتمد على وجود تشابه جزئي بين العوامل الممرضة وأنسجة المضيف، مما قد يطلق ألية مناعية ذاتية تقود لحدوث الشرى المزمن، ويدعم هذه الفرضية إيجابية اختبار حقن الجلد بالمصل الذاتي مع الإنتان بالملوية البوابية والذي أصبح سلبياً بعد علاج الإنتان وكذلك ترافق وجود أضداد الدرق (أي فعالية مناعية ذاتية) مع إيجابية تلوينات الملتوية (60)

لا يوجد دليل واضح على زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة في الشرى المزمن التلقائي، (61)على الرغم من أن دراسة واحدة أظهرت ضعف الخطر، خاصة بالنسبة للأورام الدموية. (62)

يقسم الشرى العفوي إلى حاد ومزمن:

A- الشرى العفوي الحاد:

- أرجي: يمكن أن يعدّ أي دواء، طعام، مواد غريبة من نقل الدم أو عن طريق الاستنشاق أو التماس مؤرجاً محتملاً.

من المؤرجات المحتملة:

- ✓ الإنتانات: فيروسية – جرثومية – طفيلية.
- ✓ الأطعمة: حليب البقر– البيض – المكسرات – الحبوب
- ✓ اللدغ: مثل لدغ النحل
- ✓ منتجات الدم
- ✓ اللقاحات
- ✓ التماس مع مواد غريبة مثل اللاتكس

علماً أن الشرى الحاد له عوامل مسببة في < 50٪ من الحالات وعند وجودها، فإنَّ المثيرات الأكثر شيوعاً هي الإنتانات والأدوية وعدم تحمل الطعام. (63)

مع كون إنتانات الجهاز التنفسي العلوي هي السبب الأكثر شيوعًا (40٪)، تليها التفاعلات الدوائية (9.2٪)، وعدم تحمل الطعام (0.9٪). (64)

قد لا تكون الارتكاسات الشروية للطعام بحد ذاته وإنما لمكوناته مثل البهارات، الحبوب، وبشكل نادر قد تظهر الارتكاسات الأرجية للطعام فقط عندما تتم ممارسة التمارين الرياضية بعده، حيث لا يسبب أي من الطعام أو التمارين شرى بشكل منفرد. (65)

في الحالات الحادة من المهم استبعاد التأق في وجود أعراض تنفسية أو معدية معوية أو عصبية أو دموية.

- لا أرجي:

تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة بآلية لا مناعية وقد يظهر بعد التعرض الأول، ومن الأمثلة عليه تناول المورفين، الكودئين، والصادات مثل البوليميكسين والفانكومايسين. وقد تسبب مواد التباين الشعاعي تأقاً لا أرجياً. (66)

ترتبط شدة الارتكاس عادة بجرعة التعرض، وقد تسببها الأدوية مثل الأسبرين والـ NSAIDS وذلك عن طريق تثبيط سبيل Cox1 لاستقلاب الأرشيدونيك أسيد (67)

قد تحتوي الأطعمة أيضاً على أمينات فعالة وعائياً (بما فيها الهيستامين)، ومن هذه الأطعمة (الأجبان، السمك، اللحوم المعالجة، الطماطم، الأناناس، الأفوكادو) أو مواد محررة للهيستامين مثل الفريز. (68)

B- الشرى العفوي المزمن:

1- مجهول السبب: كان يعدُّ أغلب مرضى الشرى المزمن مجهول السبب قبل اكتشاف دور المناعة الذاتية عند بعض المرضى.

وتقترح التجارب السريرية أن الشرى المزمن هو مرض متعدد العوامل وأنه يوجد دور هام في الآلية الإمراضية لنشاط المريض اليومي وتعرضه للمحرضات الخارجية.(66)

2- أرجي: نادراً ما تكون الأرجية المتواسطة بال IgE مسؤولة عن حالات الشرى العفوي المزمن إلا عند الأطفال بأعمار باكرة عندما يسبب طعام مؤرج مجهول انتبارات متكررة على مدى أسابيع حتى يتم التعرف عليه وسحبه. (66)

3- مناعي: يعتمد مفهوم الشرى المناعي على أدلة قوية (69)، لكن لا يوجد اختبارات سهلة يمكن إجراؤها بالعيادات للكشف عنه، لذلك يجب إجراء المزيد من الأبحاث لإيجاد وسائل لتحديد المرضى الذين يمتلكون أضداداً فعالة، وبالتالي هم أكثر قابلية للاستجابة للأدوية المثبطة للمناعة. (66)

4- أرجي كاذب: قد تفاقم المضافات الغذائية، الساليسيلات الطبيعية، الأمينات، الشاي الأخضر والكحول شرى مزمن عفوي موجود مسبقاً عند 30% من المرضى، لكن نادراً ما تكون المسبب الرئيسي في الشرى المزمن (70) (71)

5- دور الإنتانات: يختلف دور الإنتانات الجرثومية مثل الإنتانات السنية، إنتانات الجيوب والسبيل البولي التناسلي بين الدراسات المختلفة (66)

- **الشرى المحرض (الشرى الفيزيائي):**

الشرى المزمن المحرض يمثل مجموعة فرعية من الشرى المزمن، حيث يتم تحفيز الشرى عن طريق منبهات محددة (وهي موضحة في الجدول رقم (3)) بدلاً من حدوثه تلقائياً، وهو الأشد تأثيراً على نوعية الحياة من كل أنماط الشرى ولاسيما شرى الضغط المتأخر والكولينرجي (72)

قد يطور مرضى الشرى المحرض علامات وأعراض جهازية أثناء اختبار التحريض provocation testing، مثل الدوخة، والدوار، والقيء والإسهال، وحتى الصدمة التأقية. (73)

ويمكن أن يكون لدى المريض نفسه أكثر من نوع من الشرى المحرض، كما يمكن أن يترافق الشرى المحرض مع الشرى التلقائي المزمن. (74)

تظهر الانتبارات في مرضى الشرى الفيزيائي خلال دقائق من التحريض وغالباً تتراجع خلال ساعتين.

بعض أنماط الشرى الفيزيائي مثل شرى الضغط المتأخر و كتوبية الجلد المتأخرة تتطور بعد عدة ساعات من التحريض، وتستمر لمدة 24 ساعة أو أكثر.(18)

تتوضع الانتبارات غالباً بمكان التحريض، لكن في بعض الحالات يجب أن يقوم المحرض الفيزيائي بتأثير جهازي (مثل رفع حرارة الجسم أو خفضها) لإحداث شرى ارتكاسي، وهكذا فقد يحرض ارتفاع حرارة الجسم شرى كولينرجي، كما يحرض انخفاض حرارة الجسم شرى ارتكاسي للبرد، وهنا تظهر العديد من الانتبارات الصغيرة منتشرة على مناطق واسعة من الجسم و تشاهد الوذمة العرقية في جميع أنماط الشرى الفيزيائي ما عدا كتوبية الجلد العرضية، وتظهر الوذمة العرقية الاهتزازية على شكل تورمات تحت الجلد دون انتبارات.(18)

وقد نشاهد العديد من أشكال الشرى الفيزيائي مترافقة عند المريض نفسه ومن المترافقات الشائعة:

1- كتوبية الجلد العرضية مع الشرى الكولينرجي (18)

2- شرى البرد مع الشرى الكولينرجي(18)

3- شرى الضغط المتأخر مع كتوبية الجلد المتأخرة (18)

4- شرى الضغط المتأخر مع الشرى الكولينرجي(18)

يوجد بعض الأنماط النادرة من الشرى الفيزيائي مثل شرى البرد المتأخر العائلي (18)

الجدول (3) يوضح تصنيف الشرى المحرض (18)

تصنيف الشرى المحرض:
1- شرى محرض بمسبب ميكانيكي:

- ✓ كتوبية الجلد

  مباشرة إما بسيطة أو عرضية

  متأخرة

- ✓ شرى ضغط متأخر
- ✓ وذمة عرقية اهتزازية

  وراثية

  مكتسبة

2- شرى محرض بتغيرات درجة الحرارة

a. حرارة (شرى تماس حراري)

b. برودة (شرى تماس بالبرد)

I. بدئي

II. ثانوي (بروتينات قرية)

3- شرى محرض بالتعرق والتوتر

A. شرى كولينرجي cholinergic

B. شرى أدرينارجي adrenergic

C. شرى محرض بالتمارين

شرى تماس حراري

شرى تماس بالبرد

تأق محرض بالتمارين

تأق محرض بالتمارين والغذاء

4- شرى التماس

5- شرى شمسي
6- شرى ماء

إذا لم يكن هناك عامل محرض فإن العملية تسمى الشرى العفوي المزمن، بين هذه المجموعة الفرعية يوجد 30٪ إلى 40٪ من المرضى بأضداد ذاتية مما يشير إلى أساس المناعة الذاتية.

سيتم تصنيف هذه الحالات على أنها شرى المناعة الذاتية المزمنة Chronic autoimmune urticaria (European guidelines) أو الشرى المزمن المرتبط بالأجسام المضادة antibody-associated chronic urticaria (US guidelines) (75).

6- التظاهرات السريرية:

يتظاهر الشرى المزمن بلطخات حمامية تتطور إلى انتبارات مكونة من مناطق وذمية مرتفعة وردية اللون أو شاحبة مع توهج بالمحيط (كما في الشكل 4) أكثر من ستة أسابيع، وبشكل نادر قد تتشكل فقاعات إذا كانت الوذمة شديدة (76) وقد تظهر الانتبارات في أي مكان من الجسم بما فيها الفروة، الراحتين والأخمصين.

تكون الآفات حاكة بشدة بأحجام مختلفة تتراوح من بضع ميلليمترات إلى عدة سنتيمترات وبأشكال مختلفة. يميل المرضى للفرك أكثر من الحك لذلك من غير المعتاد أن نجد تسحجات، لكن قد يحدث أحياناً تكدم والذي يشاهد بشكل خاص على الفخذين (76)

تكون الانتبارات عابرة بأغلب الحالات لعدة ساعات ثم تختفي دون أن تترك أي أثر، وتظهر انتبارات أخرى في مناطق جديدة من سطح الجسم (77).

قد تسوء الآفات مساءً أو قبل الدورة الطمثية، ويترافق الشرى التلقائي المزمن في 50% من الحالات مع وذمة عرقية، بينما يشكو 10% من المرضى من وذمة عرقية بدون انتبارات (78).

الوذمة العرقية هي تورمات عميقة بلون الجلد نفسه وتحدث بشكل أكثر شيوعاً في الوجه (الأجفان والشفتين) كما في الشكل (5)، لكنها قد تصيب أي منطقة في الجسم كالأذنين، الرقبة، اليدين، القدمين والمنطقة التناسلية.

قد يصيب التورم أيضاً المخاطيات كالمخاطية الشدقية، اللسان والبلعوم، لكن الإصابة الحنجرية نادرة لحسن الحظ. (79)

تبين أن مرضى الشرى المناعي الذاتي الذين يملكون الأضداد الذاتية يميلون إلى الإصابة بمرض أكثر شدة. (80)



الشكل (4): الانتبار هو تورم سطحي بالأدمة، عادة يكون شاحب بالوسط مع توهج أحمر محيط(43)



الشكل(5): الوذمة الوعائية هي وذمة عميقة بالجلد و الأغشية المخاطية ليست محددة جيداً وقد لا تظهر تبدل باللون عن الجلد المحيط غير المصاب (43)

7- العوامل المفاقمة:

لا يمكن تحديد مسبب نوعي الشرى المزمن إلا أنه من الممكن تحديد العديد من العوامل المفاقمة والتي قد يساعد تجنبها على تقليل الهجمات، ومن بينها:

- ✓ **الضغط والحرارة:** يذكر المريض عادة أن الانتبارات تحدث تحت الملابس الضيقة أو بعد فرط التدفئة، رغم أن اختبارات تحريض الشرى الفيزيائي تكون سلبية. (39)
- ✓ **الأدوية:** ذكرنا سابقاً أنَّ الأسبرين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية تستطيع تحريض الشرى بآلية غير أرجية. إن نسبة المرضى الذين لديهم شرى فرط الحساسية للأسبرين تتراوح من 20–30% في دراسات مختلفة (67)، ويجب التركيز على هذه الأدوية أثناء استجواب المريض خاصة أن العديد منها متاح دون وصفة طبية، وبالتالي قد لا يذكرها المريض من تلقاء نفسه. إن مثبطات الأنزيم القالبة للأنجيوتنسين تسبب وذمة عرقية معزولة بشكل أكثر شيوعاً من الشرى (81)
- ✓ **المضافات الغذائية food additives وبعض الأطعمة:**

إن أكثر المضافات الغذائية المتهمة شيوعاً هي الأصبغة مثل tartazine والأصبغة الأخرى، بينما تكون الحساسية للمواد الحافظة مثل benzoate ومضادات الأكسدة مثل sulphite أقل شيوعاً.

يقترح الأدب الطبي أن حذف الأطعمة الغنية بالهيستامين والأمينات الحيوية الأخرى الموضحة في الجدول (4) يقدم بعض التحسن في أعراض الشرى المزمن، بينما يكون الدليل ضعيفاً بالنسبة للمضافات الغذائية. كما يقترح بعضهم أن التحسن المذكور الناجم عن الحمية في بعض الدراسات قد يكون غير حقيقي وناجماً عن تأثير الغفل placebo effect (83) (82)

الجدول (4): الأغذية الغنية بالأمينات الفعالة حيوياُ

اللحوم والأغذية البحرية: لحم الخنزير، السردين، الأسماك المدخنة
البيض والحليب ومشتقاته خاصة الجبن
الفواكه: برتقال، موز، أناناس، عنب، فريز
الخضار: بندورة، سبانخ، فاصوليا
مشروبات: الشاي الأخضر، الشوكولا، الكاكاو، القهوة، النبيد

حوالي 20 ٪ من مرضى الشرى العفوي المزمن لديهم اختبار وخز إيجابي positive prick testing لمسببات الحساسية الغذائية، والأكثر شيوعاً هو البندق، البطاطا، التفاح، دقيق الشوفان، لحم الخنزير، لحم البقر، والمأكولات البحرية. في < 2٪ من الحالات تم تأكيد حساسية الغلوبولين المناعيE (IgE). (84) (85).

والخلاصة أن الحمية الخالية من المضافات الغذائية عند مرضى الشرى المزمن تبدو غير واقعية وصعبة التطبيق، وقد تفضي إلى اختلاطات تغذوية خاصة عند الأطفال، ومن جهة أخرى لا يوجد دليل قوي على فعاليتها نظراً لافتقار الدراسات المضبوطة بالغفل، لذلك من الأفضل مقاربة تأثير الأطعمة بشكل إفرادي عند كل مريض اعتماداً على قصته السريرية ومحاولة تحديد الأطعمة المتهمة إن وجدت وتجنبها بعينها بدلاً من تطبيق الحميات الشاملة (83) (82)

- ✓ **الإنتانات:** تحدثنا عنها بالتفصيل و دورها ما يزال محط جدل
- ✓ **الهرمونات الجنسية:** (86)

تستطيع الهرمونات الجنسية تعديل وظيفة الخلايا المناعية والالتهابية بما فيها نزع تحبب الخلايا البدينة مما يفسر تأثير التموج في مستويات الهرمونات الجنسية على تفاقم الشرى، حيث يتأثر الأخير بالحمل، الطمث،menopause، مانعات الحمل والمعالجات الهرمونية المعيضة.

ذُكر وجود ارتكاسات فرط حساسية للهرمونات الأنثوية داخلية وخارجية المنشأ، كما لوحظ انخفاض المستويات المصلية لديهيدروايبي أندروسترون سلفات DHEA–S عند مرضى الشرى المزمن.

يمكن أن يسوء الشرى قبل الطمث، لكن إذا كان يحدث قبل الطمث فقد يشير هذا إلى الحساسية للبروجسترون أو بشكل أندر الحساسية للأستروجين على قاعدة مناعية ذاتية.

يهجع الشرى المزمن عادة خلال الثلث الأخير للحمل، لكنه يميل للنكس بعد الولادة.

- ✓ **الشدة النفسية:**

يعاني مرضى الشرى المزمن العفوي من معدلات عالية من القلق والاكتئاب والاضطرابات الجسدية، حيث يتأثر نصفهم بواحد على الأقل من هذه الحالات. (87)

بالإضافة إلى ذلك يبدو أن الاعتلال النفسي المصاحب هو عامل إضافي في ضعف نوعية الحياة لدى مرضى الشرى المزمن العفوي (88)، ولكن من غير المؤكد ما إذا كان التوتر والقلق العاطفي هو سبب أو نتيجة للشرى المزمن العفوي. (89)

وقد فسرتها إحدى الدراسات من خلال التأثير على المحور الوطائي النخامي الكظري، حيث لوحظ عند بعض المرضى وجود استجابة أقوى للهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH القادر على تفعيل الخلايا الأسسة، وكذلك مستويات أعلى من هرمون cortisol وهو من هرمونات الشدة، لكن التفسير الكامل لدور العوامل النفسية يحتاج مزيداً من الأبحاث. (89)

8- المضاعفات:

لا يوجد مضاعفات طويلة الأمد للشرى المزمن، لكن قد يستمر المرض لعقود.

المشكلة الأساسية هي حدوث وذمة عرقية في البلعوم، لكن لحسن الحظ لم يتم التبليغ عن حالات اختناق في الشرى التلقائي المزمن. (66)

9- سير المرض والإنذار:

إن معدلات هجوع الشرى المزمن بعد 5 إلى 10 سنوات يتنوع بشكل كبير بين الدراسات ويتراوح من 10-60% (90)، والقليل فقط من هذه الدراسات أوضح تأثير المعالجة على سير المرض.

يمكن للشرى المزمن أن يستمر أسابيع وأشهر وحتى سنوات، وغالباً تكون شدة المرض أعظمية في البداية ثم تتضاءل تدريجياً لاحقاً.

قد تدوم الهجمات لعدة ساعات أو أيام ويمكن أن تكون شديدة جداً، ولا يوجد أي طريقة للتنبؤ بمدة الهجمات البدئية.

عندما لا يتم تشخيص الحالات المزمنة فقد تستمر لعدة أسابيع أو أشهر أو حتى سنوات، كما قد تكون على شكل هجمات متقطعة تستمر لعقود، والهجمات أشد عند البدء ثم تخف شدتها تدريجياً مع الوقت.

قد تظهر آفات جديدة يومياً أو على فترات زمنية غير منتظمة، ويمكن أن يحدث تفاقم دوري مُسبَّب بإنتان أو باستخدام الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDS. (66)

يحدث تحسن عفوي غالباً حتى بغياب التشخيص أو العلاج المناسب (91)، وقد أظهرت إحدى الدراسات السير الطويل والمزمن لشرى البرد. (92)

تقترح الدراسات حول الشرى المزمن عند الأطفال أن مدة المرض لديهم قد تكون أطول، حيث 30% من المرضى احتاجوا إلى العلاج حتى بعد 5 سنوات من بدء المرض. (93)

10- الموجودات النسيجية:

تختلف التبدلات النسيجية وفقاً لعمر الانتبارات والسبب المحرض لها، لكنها بشكل عام لا نوعية.

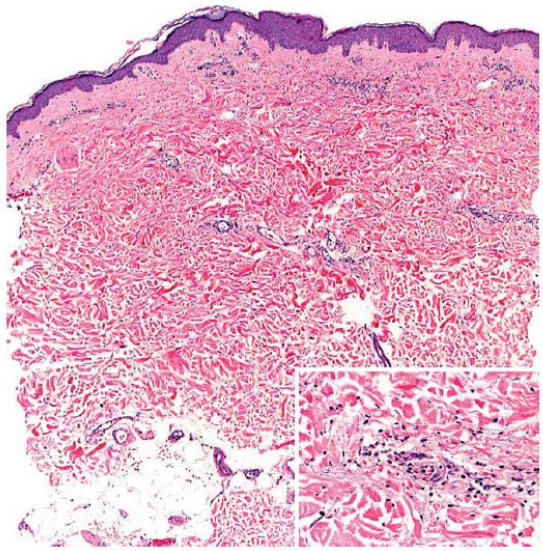
نشاهد توسعاً بالأوعية الدموية و اللمفية، وذمة في الأدمة، رشاحة حول الأوعية مكونة من لمفاويات، حمضات، عدلات و أسسات. (94)

العدلات بارزة بشكل خاص في الشرى الحاد على عكس شرى الضغط المتأخر، حيث تتكون الرشاحة الرئيسية من الحمضات في الأدمة الشبكية.(95)

تبدي الوذمة الوعائية نتائج مماثلة؛ لكن الإصابة تشمل الأدمة الشبكية والأنسجة تحت الجلد. (96)

يقترح بعضهم أن المرضى الذين تسيطر لديهم رشاحة الحمضات أو العدلات قد لا يستجيبون على مضادات الهيستامين وربما يستجيبون للمشاركة مع علاجات أخرى مثل الدابسون و الكولشيسين أو مضادات مستقبلات اللوكوترين. (97)

تجرى الخزعة بحال استمرت الانتبارات لأكثر من 24 ساعة لنفي التهاب الأوعية الشروية الذي يمتاز بوجود تكسر للنوى Leukocytoclasia (98)، أو شرى الضغط المتأخر الذي تكون فيه الرشاحة عادة أكثف مع تواجد العدلات في الانتبارات الباكرة وامتداد الحمضات عميقاً إلى الشحم في الانتبارات الباكرة والمتأخرة. (99)



الشكل التوضيحي (6): الموجودات النسيجية في الشرى التلقائي (18)

11- التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي كل حالات الجلدية التي تتظاهر بمركب شروي ومنها: لدغ الحشرات، المرحلة قبل الفقاعية من الفقاعاني الفقاعي، التهاب الجلد التماسي الحاد في الأجفان، الاندفاعات الدوائية الشروية، الشرى الصباغي والحمامى عديدة الأشكال. (18)

نادراً ما يشكل الشرى مشكلة بالتشخيص حيث أن الانتبارات مميزة بطبيعتها العابرة وبالبشرة السليمة المحددة لها، لكن يجب الانتباه إلى المتلازمات الالتهابية الذاتية التي تترافق فيها الانتبارات الشروية مع تظاهرات أخرى، وأهمها:

- متلازمة Muckle–wells: تتظاهر بانتبارات متكررة، حرارة، صمم حسي عصبي، التهاب مفاصل وداء نشواني. (100)
- متلازمة shnitzler: تتظاهر بانتبارات مزمنة، اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة IgM مع تظاهرات أخرى مثل آلام مفصلية وعظمية، ضخامة كبد وطحال، ضخامة عقد لمفية وارتفاع سرعة تثفل. (101)

12- مقاربة المريض:

تتضمن مقاربة مريض الشرى المزمن سلسلة من الخطوات التي تبدأ بأخذ القصة المرضية وتحديد شدة المرض وأثره على حياة المريض. وبناء على ما سبق يتم إجراء الاستقصاءات المناسبة حسب حالة كل مريض واتخاذ التدابير العلاجية.

12-1- أخذ القصة المرضية: (102)

إن القصة المرضية المفصلة أساسية من أجل تأكيد التشخيص من جهة خاصة أن الانتبارات لا تكون عادة موجودة عند فحص المريض، ومن جهة أخرى من أجل محاولة تحديد العوامل المسببة أو المفاقمة إن وجدت. يجب أن تتضمن المعلومات بدء المرض و مدته و سيره و تواتر الأعراض وشدتها. إن الانتبارات التي تستمر أكثر من 24 ساعة قد تقترح التهاب أوعية شروي أو شرى الضغط المتأخر، لكن يمكن أن تحدث أيضاً في سياق الشرى التلقائي المزمن. يتنوع شكل الانتبارات و حجمها بشكل كبير ولا يكون عادة ذا أهمية في تحديد نوع الشرى باستثناء الانتبارات الصغيرة وحيدة الشكل التي تستمر فترة قصيرة وهي وصفية للشرى الكولينرجي والانتبارات الخطية المميزة لكتوبية الجلد.

يجب الانتباه إلى حدوث الوذمة العرقية خاصة إذا أصابت البلعوم الفموي وأدت إلى صعوبات في البلع أو التنفس، لكن لحسن الحظ فإن الاختناق نادر في الشرى المزمن. يجب الاستعلام عن وجود أعراض جهازية مرافقة للانتبارات كالوهن، الصداع، الآلام المفصلية أو البطنية.

من المهم أيضاً السؤال عن وجود عوامل محرضة بما فيها العوامل الفيزيائية كالحرارة والبرد والضغط الموضعي والاحتكاك وكذلك الترافق مع إنتانات حادة أو أطعمة، رغم أن الأخيرة نادراً ما تكون سبباً للشرى المزمن.

يجب ألا يغيب عن ذهننا الاستفسار الدقيق عن أدوية المريض خاصة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والتي قد لا يذكرها المريض من تلقاء نفسه.

بالنسبة للقصة العائلية فمن المفيد التركيز على وجود تأتب وذمة عرقية أو أمراض مناعية ذاتية لدى الأقارب.

12-2- تقييم فعالية المرض وتصنيف الشدة:

يمكن قياس شدة الشرى العفوي وفق مقياس نشاط الشرى Urticaria Activity Score (UAS7)، وهو نظام قياس بسيط موحد و معتمد، مؤلف من 42 نقطة، حيث يقيم الحكة و الانتبارات من خلال إجراء المريض لتقييم ذاتي self-evaluation لأعراضه يومياً، ويكون UAS7 هو مجموع مقاييس الأعراض لمدة 7 أيام متتالية، وبالتالي يأخذ قيم من 0 إلى 42 كحد أعظمي. (103)

أيضاً تم وضع مقياس لنوعية الحياة عند مرضى الشرى المزمن.(104)

إن التوصيات الحديثة تنصح باستخدام UAS لتقييم شدة المرض والاستجابة على العلاج في كلا الممارسة السريرية العلمية والأبحاث التجريبية

الجدول (5): مشعر فعالية الشرى UAS7 (105)

المقياس	الحكة	الانتبارات
0	لا يوجد	لا يوجد
1	خفيفة: لا تشكل مشكلة للمريض	خفيفة: أقل من 20 انتبار /24 ساعة
2	متوسطة: لا تتداخل مع النشاطات اليومية أو النوم	متوسطة: بين 20-50 انتبار /24 ساعة
3	شديدة: تتداخل مع النشاطات اليومية و/أو النوم	شديدة: أكثر من 50 انتبار /24 ساعة

12-3- تقييم تأثير المرض على نوعية الحياة Quality of life:

إن الشرى المزمن يقوض نوعية الحياة عند المرضى بشكل جدي نتيجة لأعراضه المزعجة التي قد تستمر لسنوات وعدم إمكانية التنبؤ بأوقات الهجمات إضافة إلى اضطرابات النوم والآثار الجانبية لمضادات الهيستامين (106)،

كما أن معظم المرضى يكونون في سن العمل مما يؤثر سلباً على إنتاجيتهم ويفضي إلى أعباء اقتصادية واجتماعية.

يعاني مرضى الشرى المزمن بشكل شائع من الصداع التوتري والآلام العضلية الليفية Fibromyalgia، كما أن انتشار الاضطرابات النفسية مثل الاكتئاب والهيستريا يكون عالياً عندهم. (107) (108)

إن المشعر العام لجودة الحياة في الأمراض الجلدية Dermatology quality of life index DLQI صالح ومعتمد لتقييم جودة الحياة عند مرضى الشرى المزمن (109)، كما طورت استبيانات خاصة بالشرى المزمن chronic urticarial quality of life questionnaire والذي يتكون من 23 بنداً تستقصي الحكة، الانتبارات، مظهر المريض، اضطرابات النوم والمزاج، التأثير على النشاطات اليومية وغيرها. (110)

ذكرت دراسة منشورة عام 2011 أن ضرر جودة الحياة كان أكبر فيما المرض مستمر لأكثر من سنة وبحال وجود الوذمة العرقية، وأيضاً إذا كان الشرى عند مرضى إناث، وعند مستويات التعليم العالية. (111)

إن التوصيات الحديثة تفيد بأن تقييم نوعية الحياة أساسي عند مرضى الشرى المزمن من أجل تقدير تطور المرض وفعالية العلاج (112)

12-4- الاستقصاءات investigation: (113) (114)

إن الاستقصاءات الموسعة العشوائية أصبحت غير منصوح بها، حيث غالباً ما تكون نتائجها طبيعية ونادراً ما تفيد في تحديد السبب، كما أنها لا تملك تأثيراً على المعالجة، وبدلاً من ذلك يجب أن تكون الاستقصاءات موجهة بالقصة المرضية الدقيقة والفحص السريري، كما هو موضح في الجدول (6)

إن التقييم المبدئي للشرى المزمن حسب التوصيات الحديثة يقتصر على تعداد الدم الكامل complete blood count وسرعة التثفل ESR مع البروتين الارتكاسي CRP أو بدونه وحسب نتائجها يمكن التوسع في الاستقصاءات الأخرى، فمثلاً وجود فقر دم مع نقص لمفاويات قد يدعو للبحث عن ذئبة حمامية جهازية، كما أن ارتفاع حمضات الدم قد يقود للبحث عن أمراض طفيلية.

اختبار وخز الجلد skin prick test، والذي يتم بحقن كمية ضئيلة من المؤرج تحت الجلد، محدود القيمة كون الأرج للطعام نادر في الشرى المزمن خاصة في حال وجود أعراض يومية أو شبه يومية، لكن يمكن أخذه بالحسبان في الشرى المزمن المتقطع وبوجود قصة مرضية موجهة.

إن دور الاضطرابات الدرقية والإنتانات مختلف عليه، لذلك يجرى المسح الخاص بها حسب حالة المريض والتوجه السريري. عند الشك بالشرى الفيزيائي يمكن إجراء اختبارات التحريض مثل اختبار مكعب الثلج ice cube test لتحري شرى البرد أو خدش الجلد بلطف لتحري كتوبية الجلد.

الجدول (6) الاستقصاءات في الشرى المزمن(114)

شرى مزمن مستجيب لمضادات الهيستامين	تعداد دم كامل سرعة تثفل ESR أو بروتين ارتكاسي CRP
غير مستجيب لمضادات الهيستامين(حسب التوجه السريري)	◉ وظائف الدرق ◉ أضداد الدرق الذاتية ◉ تحري الملتوية البوابية: المستضد البرازي أو اختبار البولة في النفس ◉ المتممة C4 في حال وذمة عرقية دون انتبارات ◉ معايرة D-Dimer ◉ معايرات تقييم المناعة الذاتية في المصل

خزعة الجلد غير نوعية وتجرى لنفي التهاب الأوعية الشروي، ويجب أن تؤخذ من الآفات الحديثة.

سنتحدث قليلاً عن بعض اختبارات تقييم الفعالية المناعية الذاتية.

<u>أولاً: اختبار حقن الجلد بالمصل الذاتي:</u>

(ASST) Autologous Serum Skin Test

هو اختبار يجرى in vivo ويقيس وجود ارتكاس للذات يتجلى بحدوث انتبارات حاكة كرد فعل على الحقن ضمن الأدمة لمصل مأخوذ من المريض ذاته أثناء فعالية الشرى بعد إيقاف مضادات الهيستامين لعدة أيام. (115)

خطوات إجراء الاختبار:

1- جمع الدم في أنبوب عقيم دون مواد حافظة.

2- ترك الدم يتخثر بدرجة حرارة الغرفة ثم تثفيل العينة 450-500g بدرجة حرارة الغرفة لمدة عشر دقائق.

3- امسح الوجه الأمامي للذراع بمادة مطهرة مع تجنب الرسغ والجلد الذي كان عليه انتبارات خلال 48 ساعة الماضية، واترك مسافة 3-5 سم بين نقاط الحقن الثلاثة (الشاهد الإيجابي، الشاهد السلبي، المصل الذاتي).

4- طبق حقن الأدمة باستخدام إبرة 27G:

- 0.05 مل محلول ملحي (شاهد سلبي).

- وخز الجلد بمحلول يحتوي هيستامين بتركيز 10 ملغ/مل.
- 0.05 مل مصل ذاتي غير ممدد.

5- انتظر لمدة 30 دقيقة.

6- علّم حواف الانتبارات بقلم وتأكد من حدوث ارتكاس إيجابي على الهيستامين.

7- احسب وسطي القطر العمودي للارتكاس للمصل الذاتي والمحلول الملحي.

8-يعدُّ الاختبار إيجابياً إذا كان:

متوسط قطر الانتبار الناجم عن حقن المصل الذاتي – متوسط قطر الانتبار الناجم عن حقن المحلول الملحي >أو= 1.5 مم.

يجب التشديد على أن وجود الارتكاس للذات لا يعني بالضرورة أن الشرى مناعي ذاتي ولكنه مؤشر على وجود تفعيل إضافي للخلايا البدينة من خلال أضداد ذاتية موجودة في مصل المريض. (116)

ثانياً: اختبار حقن الجلد بالبلازما الذاتية:

Autologous Plasma Skin Test (APST)

إن حدوث ارتكاس على الحقن ضمن الأدمة للبلازما الذاتية يشير إلى وجود أضداد ذاتية تستهدف عوامل تخثر، وبالتالي تفعيل شلال التخثر وزيادة إنتاج الثرومبين، وكذلك تحريض عملية حل الفيبرين بشكل معاوض مما يؤدي إلى ارتفاع ال D-Dimer (117).

في دراسة منشورة عام 2009 على 200 مريض شرى مزمن كانت إيجابية ASST و APST تساوي 37.5%، 43% على الترتيب (118)، بينما وجدت دراسة أخرى أن APST لا يتفوق في حساسيته على ASST (119).

ثالثاً: معايرة فعالية المصل المحررة للهيستامين:

(HRA) Serum histamine releasing activity

والذي يجرى بتعريض مصل مريض الشرى المزمن in vitro إلى خلايا أسسة مقطوفة من معطٍ حي ويشير إلى وجود أضداد ذاتية وظيفية محررة للهيستامين بآلية معتمدة على المتممة C5a (120).

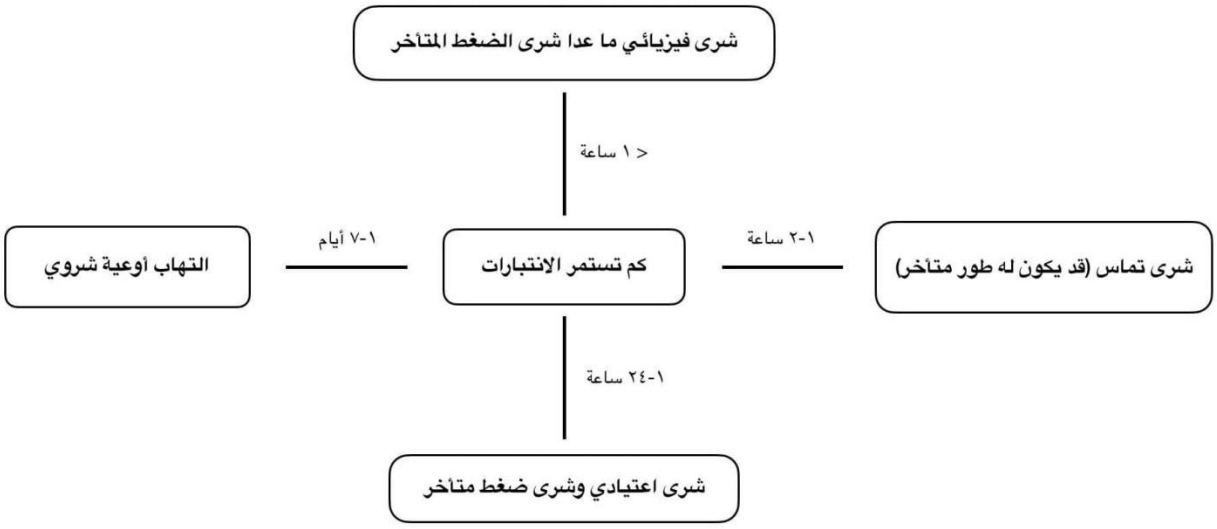
يعتبر HRA المعيار الذهبي لتحري وجود أضداد ذاتية وظيفية في الشرى المزمن، لكن العديد من العوامل تجعله محدود الأهمية وصعب التفسير منها:

- اعتماده على سلوك أسسات مأخوذة من معط سليم والتي يمكن أن تتفعل بواسطة السيتوكينات مثل IL3 وليس فقط الأضداد الذاتية. (121)
- عدم وجود توافق بين نتائجه ونتائج ASST. (121)
- إيجابيته عند بعض الشواهد الأصحاء. (121)

13- التشخيص:

القصة المرضية المفصلة أساسية في كل مريض شرى ويجب أن تشمل مدة المرض، تواتر الهجمات، مدة بقاء الآفات المفردة، الأمراض المرافقة، العلاجات السابقة، الارتكاسات المعروفة، القصة الشخصية والعائلية، النشاطات المهنية والترفيهية وتقييم تأثير المرض على نوعية حياة المريض.

قد يكون زمن البدء ومدة استمرار الانتبارات الفردية مفيِّداً جداً في الوصول إلى التشخيص الأولي (الشكل 7). (122)



الشكل (7): مدة الانتبار قد تكون مفيدة بالتشخيص المبدئي للشرى (43)

عادة ما تكون الاندفاعات الشروية ليوم واحد ويختفي في اليوم التالي، في حين أن الطفوح الشروية مثل التهاب الأوعية الشروية وبعض الطفوح الدوائية يستمر عادة عدة أيام.

يظهر الشرى الفيزيائي عادة في غضون 10 دقائق من التعرض للمسبب ويصبح أكثر وضحاً خلال ساعة، باستثناء شرى الضغط المتأخر الذي يظهر بشكل مميز بعد عدة ساعات من الضغط المستمر delayed pressure urticaria ويستمر ليوم واحد على الأقل.

يظهر شرى التماس Contact urticaria في غضون 10 إلى 30 دقيقة من التعرض للمادة الملامسة وتدوم لمدة ساعتين تقريباً.

عادة ما تختفي انتبارات الشرى العفوي ordinary urticaria بعد 2 إلى 24 ساعة.

قد يشير التوزع إلى نوع الشرى فوقوعه في الراحتين والاخمصين وأسفل الظهر يدل على أنه شرى الضغط المتأخر أما عندما تنحصر الآفات على الجلد المعرض للضوء فتدل على أنه الشرى الشمسي،كما يمكن أن تكون مورفولوجيا الإنتبارات مفيدة في الشرى الفيزيائي، مثل الآفات الخطية لكتوبية الجلد أوالانتبارات الحطاطية الصغيرة بالشرى الكولينرجي والشرى المائي.

وقد وجد أن أخذ قصة المريض المفصلة مع تعداد دم كامل وسرعة التثفل تحقق جودة عالية بالتشخيص. (122)

غالباً ما يتم تصنيف التهاب الأوعية الشروية في تصنيفات الشرى لأن الآفات قد لا يمكن تمييزها شكلياً ولكن يجب، بشكل صحيح، عدّها نمطاً من التهاب الأوعية الدموية في الأوعية الدموية الصغيرة. وعادة ما تستمر الإنتبارت لعدة أيام، وقد تظهر كدمات، وتميل إلى الحرق بدلاً من الحكة ووقد يفيد تمييز الآفات الفردية ومطالبة المرضى بمراقبة مدتها في التفريق بين الشرى والتهاب الأوعية الدموية الشروية (UV). ومع ذلك، فإن 50٪ من حالات التهاب الأوعية الدموية الشروية (UV) قد تظهر مع آفات عمرها أقل من 24 ساعة، مما يجعل عدم الاستجابة لمضادات الهيستامين التقليدية هو عامل التمايز الرئيسي. لكن تأكيد التشخيص يكون عن طريق خزعة الجلد. (123)

لا ينبغي إغفال الفحص العام للأمراض الجهازية المصاحبة، مثل خلل عمل الغدة الدرقية واضطرابات المناعة الذاتية الأخرى، حيث وجد أن أضدادًا ذاتية مضادة لـ FcRI في 38٪ من 281 مريضاً مصاباً بالشرى المزمن وفي مصل 39٪ من مرضى الفقاع الشائع، و36٪ مصابين بالتهاب الجلد والعضلات، و20٪ مصابين بالذئبة الحمامية الجهازية (SLE)، و13٪ يعانون من الفقاعاني الفقاعي. (124)

يجب إجراء فحص سريري كامل بحثاً عن وجود انتبارات وتكدم أو أي علامات متبقية تدل على فرفرية وتزرق شبكي أو أي علامات جهازية لكن غالباً ما تغيب الأعراض الجهازية في الشرى.

الاستقصاءات يجب أن تكون موجهة وفق الدلائل المشاهدة بالفحص السريري وقد تتضمن فحص دم، خزعة جلدية (تؤخذ من المرضى الذين تستمر آفاتهم أكثر من 24 ساعة).

تجرى اختبارات التحمل للشرى الفيزيائي، المضافات الغذائية، الأدوية، كما تجرى بشكل غير شائع اختبارات جلدية للأرجية وقياس الأضداد المناعية الذاتية المحررة للهيستامين (125)

لا يحتاج المرضى الذين يستجيبون على مضادات الهيستامين لاستقصاءات إضافية غالباً (18).

في المرضى الذين يعانون من انتبارات معزولة مرتبطة بالحمى أو آلام المفاصل والعظام أو التوعك العام يجب عدّ أمراض المناعة الذاتية أو التهاب الأوعية الشروي بمثابة تشاخيص بديلة. (126) (127)

13-1- تشخيص الشرى الحاد: (18)

يمكن تأكيد تشخيص الشرى الحاد الناتج عن ارتكاسات متواسطة بال IgE بواسطة اختبار الوخز الجلدي Skin prick test وقياس أضداد ال IgE النوعية، ويجب تفسير نتائج كلا الفحصين وفق السياق السريري.

بشكل عام، لا يلزم إجراء أي عمل تشخيصي diagnostic work-up في تقييم الشرى الحاد.

13-2- تشخيص الشرى المزمن:

لا يوجد فحص روتيني مطلوب في أغلب المرضى ذوي المرض الخفيف المستجيبين على مضادات الهيستامين.

نجري فحوص للمرضى غير المستجيبين على مضادات الهيستامين مع مرض شديد، وتتضمن تعداد دم كامل مع التفاصيل. على سبيل المثال يمكن أن يدل ارتفاع الحمضات على وجود طفيليات في الأمعاء، ويدل ارتفاع سرعة التثفل على وجود التهاب أوعية شروي.

يجب أن يؤخذ بالحسبان إجراء اختبار أضداد الدرق المناعية مع وظائف الدرق بحال وجود دلائل سريرية على إصابة في الغدة الدرقية و يمكن أن تُجرى تحاليل للتحري عن الطفيليات في الأمعاء بحال كان الفحص السريري موجهاً لذلك.

على الرغم من أن مصطلح الشرى المناعي الذاتي في ازدياد ويطلق على المرضى الذين لديهم أضداد مناعية ذاتية وظيفية في المصل، لكن لا يزال هناك خلاف حول عدّه تشخيصاً مؤكداً بسبب نقص وجود التحاليل السريعة وذات المصداقية المؤكدة له.

13-3-تشخيص الشرى المناعي الذاتي:

تعدُّ مقايسة إطلاق الهيستامين من الخلايا الأسسة The basophil histamine release assay حالياً "المعيار الذهبي" للكشف عن الأضداد الذاتية الوظيفية في مصل مرضى الشرى المزمن.

المقايسة المناعية: لايدل قياس أضداد anti-FCERI وأضداد anti-IgE بالضرورة على كمية الهيستامين المتحررة من الخلايا البدينة والأسسة، حيث تم حُدِّدت أضداد وظيفية وغير وظيفية بواسطة ELISA و Western blot.(18)

اختبار حقن الجلد بالمصل الذاتي Autologous serum skin test (ASST): يمكن إثبات وجود ارتكاس مناعي على شكل انتبارات ووهيج موضَّع استجابة لحقن المصل الذاتي ضمن الأدمة، ويوفر ذلك دليل على وجود أضداد مناعية ذاتية وظيفية (128)

وينفي الاختبار السلبي وجود الأضداد المناعية الذاتية، وبذلك يعطينا دلائل هامة. (129)

يعد ASST (الشكل 8) حالياً أفضل اختبار سريري في الجسم الحي للكشف عن نشاط إطلاق الهيستامين in vitro، حيث يكون الاختبار إيجابياً عندما نحصل على استجابة على شكل انتبار وردي أكبر من اختبار جلدي شاهد مجاور بمحلول ملحي عادي.

يحتوي ASST على حساسية تقارب 70٪ ونوعية 80٪ عند قراءته على أنه انتبار1.5 مم أو أكبر من الشاهد المحقون بسيروم ملحي في 30 دقيقة. (130)



الشكل(8):اختبار ASST إيجابي على شكل انتبار وردي أكبر من اختبار جلدي شاهد مجاور بمحلول ملحي عادي. لاحظ التشابه مع الانبتار العفوي في الحفرة المرفقية (43)

14- العلاج:

إن معالجة الشرى تتضمن تداخلات دوائية وأخرى غير دوائية. يجب أن يتم إرشاد المرضى حول المسببات الشائعة، العلاجات، إنذار المرض والابتعاد عن العوامل المفاقمة مثل الحرارة، التوتر النفسي، الكحول ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDS) خاصة الأسبرين الذي يفاقم الشرى عند 25-30% من المرضى (علماً أنه في حالة فرط الحساسية الفورية للأسبرين أو أحد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تتطور الأعراض بسرعة بعد التعرض للدواء). (131)

وتشمل الأدوية الأكثر شيوعاً مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من فئة البيرازولون (ميتمازول) pyrazolone class (metimazole)، وحمض الخل (ديكلوفيناك) acetic acid (diclofenac)، أومشتقات حمض البروبيونيك (إيبوبروفين)propionic acid derivatives (ibuprofen) . (132)

بالإضافة إلى تطبيق المرطبات كعلاج مثل Menthol 1% التي تساعد على تهدئة الحكة. (133)

علماً أنه قد تكون هذه الإجراءات كافية عند بعضهم، لكن يحتاج أغلب المرضى إلى تدخل إضافي بما فيها استخدام الأدوية الجهازية.

من المهم إقناع المرضى بأن الشرى المزمن ليس مرضاً أرجياً خاصة أن العديد منهم يملك قناعة محتومة بأن الطعام هو المسبب للمرض مما يجعلهم يتبعون حميات صارمة قد تقود لتأثيرات ضارة. (134)

تهدف جميع العلاجات الدوائية إلى إنقاص تحرر وسائط الخلايا البدينة، حيث تنتج معظم أعراض الشرى عن تأثيرات الهيستامين على مستقبلاته.

وهذه العلاجات يمكن تقسيمها إلى خط أول، ثاني وثالث.

14-1-الخط الأول:

- مضادات الهيستامين H1:

هي حجر الأساس في علاج مرضى الشرى، لكن لا تحدث الاستجابة عند جميع المرضى، فقط 40% من المراجعين للعيادات سيحدث لديهم شفاء تام بالجرعة المسموحة.

تقلل مضادات الهيستامين الحكة والانتبارات على الرغم من أنها قد لا تسبب شفاء كاملاً. يجب أن تؤخذ مضادات الهيستامين بجرعة يومية ويعتمد التواتر على عمرها النصفي، أي يجب ألا تؤخذ فقط عندما يشعر المريض بالأعراض وإنما بشكل منتظم يوميا، وبالتالي يجب استخدامها بشكل مستمر والأدلة تدعم أمان استخدامها لسنوات عديدة. (135)

كقاعدة عامة مضادات الهيستامين آمنة ولديها القليل جداً من التأثيرات الجانبية المهمة وتقسم إلى جيل أول (مركن) وجيل ثانٍ (غير مركن أو تأثيره المركن بالحد الأدنى) بالإضافة لمشتقاتهما ومعاكسات H2.

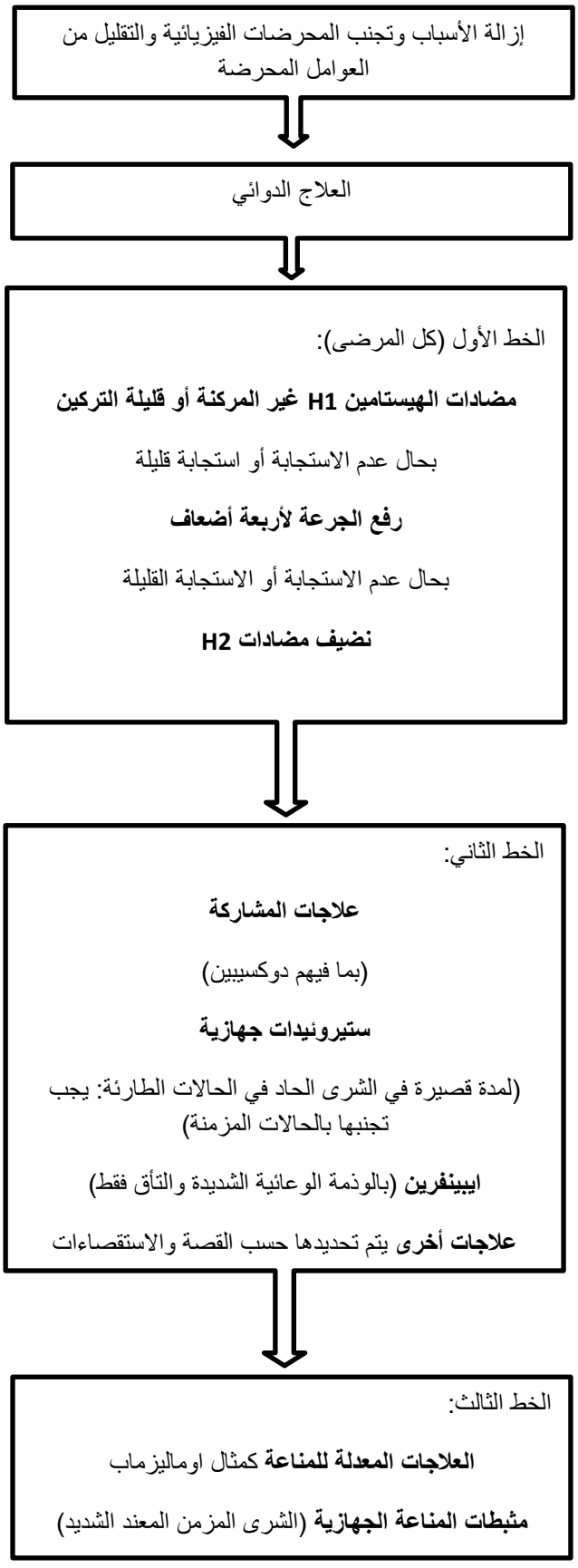
- مضادات الهيستامين الجيل الأول:

على الرغم من أن مركبات الجيل الأول منخفضة الكلفة مقارنة بالجيل الثاني إلا أنها تملك تأثيرات بارزة مضادة للمستقبلات الكولينرجية إضافة إلى تأثيرها المركن للجهاز العصبي المركزي الذي يستمر حتى 12 ساعة، بينما تستمر تأثيراتها المضادة للحكة 4-6 ساعات (136)، لذلك يمكن تناوله ليلاً ومشاركته مع مضاد هيستامين غير مركن نهاراً إذا كان المريض يعاني من مشاكل نوم بسبب الشرى.
كما أنها تسبب العديد من التداخلات الدوائية والجرعات العالية منها قد تكون قاتلة،
لذلك يوجد توصيات مهمة ضد استعمال مضادات الهيستامين H1 المركنة كعلاج وحيد في مرضى الشرى المزمن. (18)
يمكن أن يؤثر هذا الجيل على أداء المهام في اليوم التالي مثل قيادة المركبات والعمل بالآلات، أو يقلل القدرة على التركيز في العمل أو المدرسة. (18)

- مضادات الهيستامين الجيل الثاني:

تعدُّ الخط الأول في علاج الشرى المزمن نظراً لامتلاكها تأثيرات جانبية أقل ومدة تأثير أطول، وهي تحقق ضبطاً متوسطاً إلى جيد للأعراض عند 55%من المرضى. (137)
بشكل عام فإن جميع مضادات الهيستامين فعالة في إنقاص شدة الحكة لكنها أقل فعالية في إنقاص عدد الانتبارات وحجمها (138)
هذا الجيل تحمله جيد من قبل المريض وأغلب مرضى الشرى يحتاجون جرعة فموية واحدة فقط يومياً، يوجد اختلافات صغيرة بين مضادات الهيستامين الجيل الثاني عندما يتم أخذها بالجرعات المرخصة لها، ويوجد إجماع على زيادة الجرعة إلى حدّ أربعة أضعاف في حالات الشرى المعند على العلاج (72)، حيث يوجد خصائص أخرى مضادة للأرجية والالتهاب يمكن الاستفادة منها بهذه الجرعات العالية، لكن لا يوجد دليل مباشر يؤكد هذا التأثير.
في حال فشلت الجرعات العالية من مضادات الهيستامين في ضبط الأعراض يمكن عندها اللجوء إلى علاجات بديلة مثل العوامل المضادة للالتهاب، مثبطات المناعة، العوامل البيولوجية وغيرها، ونظراً للتموج FLUCTUATION في أعراض الشرى المزمن وإمكانية حدوث الهجوع العفوي خلال عدة أشهر فإنه يجب إعادة تقييم الحاجة لهذه العلاجات البديلة كل 3-6 أشهر. (139)(140)

يوضح المخطط التالي (7) خوارزمية علاج الشرى المزمن مقسمة إلى خطوات متتابعة (18)



الشكل (9): تدبير الشرى المزمن الاعتيادي و المحرض(18)

التداخلات الدوائية غير شائعة لكن تعدّ مشاركة Mizolastine مع ال erythromycin وketoconazole مضاد استطباب خوفاً من حدوث لانظميات قلبية، كما يوصى بالحذر عند إعطاء مثبطات أو ركائز السيتوكروم P450 الكبدي بما فيها cimetidine و cyclosporine والتي من الممكن أن تستعمل في حالات الشرى ضمن ظروف خاصة.

- إضافة مضادات H2 لمضادات الهيستامين H1 التقليدية:

إن المشاركة بين مضادات مستقبلات H1 وH2 له أساس نظري سليم لأن مستقبلات H2 الجلدية تؤثر على توسع الأوعية ونفاذية الأوعية ولكن لا تسبب الحكة أو التوهج (141)

بالتالي قد يكون مفيداً في بعض مرضى الشرى المزمن، ولا ينصح معظم المؤلفين بهذه المشاركة.

كما ذكرنا سابقاً ليس لمضادات الهيستامين H2 أي تأثير على الحكة المحرضة بالهيستامين ولا يجب استخدامها كعلاج وحيد، علماً أن Rantidine مفضل على ال cimetidine لأنه على عكسه لا يتداخل مع الاستقلاب الكبدي لأدوية أخرى ولا يرتبط مع مستقبلات الأندروجين. (18)

- مضادات الهيستامين في الحمل:

لا يمكن عدّ أي مضاد هيستامين آمناً خلال الحمل (142)، لكن التوصيات الحديثة تقترح Loratidine وcetirizine، حيث تصنيفها الحملي B كأدوية مفضلة خاصة في الثلث الثاني والثالث من الحمل. (143)

كما يمكن وصف Chlorpheniramineبسبب تاريخ استعماله الطويل، لكن يجب الابتعاد عنه قرب المخاض وخلال الإرضاع بسبب تأثيره المركن على الطفل. (144)

14-2- الخط الثاني في العلاج:

يمكن أن يؤخذ بالحسبان عندما لا يستجيب الشرى بشكل جيد على مضادات الهيستامين، لكن الأدلة غير كافية على فائدته.

ويتضمن الخط الثاني:

14-2-1- العلاج الدوائي:

- **Prednisolone أوprednisone:**

فعال تقريباً في كل مظاهر الشرى، لكن غالباً نحن نحتاج إلى استخدامه بجرعات عالية نسبياً 30–50 ملغ لتحقيق استجابة بدئية وسيطرة على المرض الحاد، ويجب أخذه بالحسبان بشكل أساسي بالتدبير قصير الأمد لنوبات الشرى الشديدة والوذمة العرقية الخطيرة التي تصيب الحنجرة حيث يعدّ دواءً منقذاً غالباً، وتكون الجرعة الوحيدة أو اليومية لعدة أيام كافية لإعادة السيطرة على المرض مع جرعة كاملة من مضادات الهيستامين.

يجب تجنب العلاج المنتظم المستمر بالستيروئيدات القشرية الفموية بسبب استمرار الشرى لمدة طويلة نسبياً فهو لا يغير من هذه المدة ويسبب التأثيرات الجانبية (ومنها ارتفاع الضغط وزيادة الوزن وعدم تحمل السكر وتخلخل العظام)، أيضاً يعدّ النكس بعد إيقاف العلاج من المشاكل الشائعة. (145)

- **الأدرينالين:**

حقنه تحت الجلد أو بالعضل هو الخيار المفضل بالصدمة التأقية أو الارتكاسات التأقية الشديدة سواء كان بسبب أرجية أو أرجية كاذبة أو شرى فيزيائي.

قد يكون الأدرينالين أيضاً ضرورياً بالوذمة العرقية بالحنجرة في الشرى الحاد الشديد والوذمة العرقية مجهولة السبب، لكن نادراً ما نحتاجه بالشرى المزمن وهو غير فعال بالوذمة العرقية العائلية.

يجب استخدامه بحذر عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني، أمراض القلب الإقفارية، الأمراض الوعائية الدماغية والداء السكري، كما يجب أن نتجنب مشاركته مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وحاصرات B.(18)

- **دوكسيبين Doxepin :**

مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة له خصائص قوية جداً كمضاد هيستامين H1 وH2، له خصائص مركنة ومضادة للكولين، وقد يكون مفيداً جداً خاصة عند استعماله مساء عند البالغين المصابين بالشرى المزمن. (72)

لكن لا ينبغي تناوله مع السيميتيدين، والذي يمكن أن يسبب تقلبات مهمة سريرياً في مستويات الأدوية من خلال التأثير على مسار إنزيم السيتوكروم P–450 الكبدي.

- **سلفاسالازين Sulfasalazine:**

تتضمن آلية تأثيره في الشرى المزمن إنقاص تركيب البروستاغلاندين واللوكوترين وإضعاف فعالية العدلات .(146)

قد يفيد في الشرى المزمن عندما تسيطر أعراض شرى الضغط المتأخر حيث يزيد تحمله. يجب تجنب هذا الدواء عند المرضى الذين لديهم حساسية من الأسبرين ومرضى عوز Glucose 6–phosphate dehydrogenase (G6PD)، ويجب مراقبة تعداد الدم الكامل وخمائر الكبد شهرياً لمدة 3 أشهر ثم بشكل منتظم خلال العلاج. قد يسبب الدواء متلازمة ستيفن جونسن وانخفاض عدد النطاف. (147)

- **الدابسون:**

تأتي فعاليته في الشرى المزمن من خلال تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات واللوكترينات وتعطيل تجنيد العدلات.
وعند البالغين نبدأ بجرعة 100 ملغ يومياً، وعند حدوث استجابة سريرية واضحة يمكن تخفيض الجرعة، وعادة تكون فترة 4 أسابيع كافية لتحقيق الفعالية، يمكن أخذه بالحسبان عند مرضى شرى الضغط المتأخر المحرض بال NSAIDS(148)

وهو مضاد استطباب عند مرضى عوز G6PD(149).

يعد الدابسون جيد التحمل لكن قد يسبب فقر دم، وأقل شيوعاً اعتلال أعصاب محيطي، سمية كبدية، انعدام محببات، ميتهيموغلوبينية وطفوح دوائية (150)

- **الكولشيسين:**

قد يكون مفيداً في الشرى المزمن عندما تسيطر رشاحة العدلات في الخزعة النسيجية، ويستعمل أيضاً في التهاب الأوعية الشروي.

التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، آلام بطنية، التهاب أعصاب محيطية، اعتلال عضلي، حاصة، تثبيط نقي بشكل نادر بالعلاج المطول.(151)

- **مضادات مستقبلات اللوكوترين Leukotreine receptor antagonist**

كما أوضحنا سابقاً فإن اللوكوترينات تلعب دوراً مهماً في تعزيز الحدثيات الالتهابية في الشرى المزمن مما يبرر تطبيقها العلاجي. يستخدم monteleukast بجرعة 10 ملغ يومياً عند البالغين كعلاج مساعد مع مضادات الهيستامين وهي تتمتع بأمان ممتاز. (152)

- **الستيروئيدات البانية:**

مثل Danazol قد تكون مفيدة بحالات الشرى الكولينرجي الشديدة لكن تأثيراتها الجانبية: التذكير والسمية الكبدية الناتجة عن الاستعمال المطول تحد من استخداماتها (153)

يوجد أدوية متنوعة وصفت للوذمة العرقية بما فيها tranexamic acid (154)، الهيبارين(155)، الوارفارين (156)، لكن لا توجد أدلة كافية حول فائدتها وأفضليتها بأنماط معينة من الشرى عن الأدوية الأخرى. (18)

14-2-2- العلاج غير الدوائي:

يجب عادةً التوصية بتجنب الأسبرين وغيره من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية وتفضيل الأسيتامينوفين كمسكن لأن هذه الأدوية تؤدي إلى تفاقم الشرى المزمن في حوالي 30٪ من المرضى. (157)

من الممارسات الجيدة التوصية بتجنب الكودايين والمواد الأفيونية الأخرى نظراً لتفاعلات اختبار الجلد المعزز للكودايين الموجود في الشرى المزمن. (158)

قد يكون مفيداً استبعاد الإضافات الغذائية والساليسلات الطبيعية من النظام الغذائي عند المرضى المتعاونين، و قد أظهرت إحدى الدراسات استجابة أقل من 20% من المرضى للحمية الفقيرة بالمؤرجات الكاذبة، والاستجابة قد تعود بشكل جزئي في الشرى المزمن للشفاء العفوي وليس الحمية. (159)

يجب أخذ الحمية بالحسبان عند مرضى الشرى العفوي المزمن عندما تفشل مضادات الهيستامين وعندما تكون علاجات الخط الثاني غير مناسبة.

يوجد إجماع أن الأطعمة المؤرجة ليست سبباً أساسياً في الشرى المزمن، ويجب ألا تجرى استقصاءات عن الارتكاسات مفرطة الحساسية المرتبطة بها دون وجود دليل قوي بالسوابق المرضية للمريض. (18)

تحريض التحمل عن طريق تكرار التعرض التدريجي للعامل الفيزيائي المحرض قد يكون مفيداً في بعض أنماط الشرى مثل شرى البرد (160)

استعمل العلاج الضوئي والكيميائي الضوئي PUVA في الشرى المزمن لكن النتائج غير حاسمة، وقد يكون NB–UVB فعالاً أيضاً في الشرى المزمن (161)

يوجد أدلة محدودة على فائدة PUVA,NB–UVA في كتوبية الجلد العرضية بالجرعات نفسها المستخدمة في علاج الصداف (162)

15–3– الخط الثالث في العلاج:

- **الفصادة البلازمية:**

استعملت بنجاح عند بعض مرضى الشرى المناعي المزمن، لكن لا يوصى بها كعلاج وحيد نظراً لتكاليفها المرتفعة، الإمراضية العالية والنكس الباكر (163)

- **حقن IVIG:**

الجرعة 2غ/كغ لمدة 5 أيام، وهو مفيد في أغلب حالات الشرى المناعي الذاتي، وقد وصلت مدة الشفاء عند بعض المرضى إلى 3 سنوات لكن من مشاكله التكلفة العالية (164)

علماً أنه سجل نجاحها في دراسة مفتوحة على 10 مرضى عولجوا خمسة أيام بالغلوبينات المناعية بجرعة 0.4 غ/كغ يومياً وجميعهم كان لديهم ASST إيجابي مع فشل العلاج بالستيروئيدات القشرية وعلاجات أخرى، وحدثت لديهم استجابة خلال أيام وتراوحت من استجابة معتدلة وعابرة إلى هجوع كامل طويل الأمد لسنوات عدة. (165)

- **مثبطات المناعة: Immunosuppressants:**

A. CYCLOSPORINE:

3-4 ملغ/كغ/اليوم يؤدي لشفاء أو تحسن حوالي ثلثي مرضى الشرى المناعي المزمن. هذه الاستجابة تم تأكيدها بدراسة ثنائية التعمية على السيكلوسبورين بجرعة 4ملغ/كغ لمدة 4-8 أسابيع ولا يوجد تأثيرات جانبية خطيرة. ويمتلك العديد من الميزات العلاجية مثل سرعة التأثير (أحياناً خلال أيام)، بالإضافة إلى إمكانية تحقيق هجوع طويل الأمد (166)، وكانت التأثيرات الجانبية المعدية المعوية هي الأكثر شيوعاً. (167)

B. الميتوتركسات:

يستخدم بجرعات 10-15 ملغ أسبوعياً في الحالات المعندة على مضادات الهيستامين والستيروئيدات القشرية، وتظهر النتائج العلاجية بعد 3-4 أسابيع من العلاج (168).

C. ميكوفينولات موفيتيل: mycophenolate mofetil MMF(169)

الجرعة تتراوح بين 1-6 غ يومياً من MMF وتحقق الضبط الكامل للأعراض خلال مدة وسطية 14 أسبوعاً ويستمر الهجوع 2-16 أسبوعاً بعد إيقاف العلاج (170).

المثبطات المناعية قد تفيد عند بعض مرضى الشرى المزمن المعتمدين على الستيروئيدات القشرية مع أو بدون وجود دليل على وجود أضداد وظيفية.

- **العوامل الحيوية: biologic agents**

A. Omalizumab:

هو ضد وحيد النسيلة يستهدف IgE، وقد حصل على الموافقة في الولايات المتحدة الأميركية لعلاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين عند المرضى بعمر 12 سنة فما فوق (171).

تراوحت الجرعات المستخدمة من 75 ملغ كل أربعة أسابيع إلى 600 ملغ كل أسبوعين، لكن الجرعة الأكثر فعالية كانت 300 ملغ كل أربعة أسابيع والتي حققت استجابة تامة عند 36% من المرضى مع تأثيرات غير مرغوبة مهملة (172)(173)، كما أظهرت دراسات عديدة أنه حسَّن النوم عند المرضى منذ الجرعة الأولى وحقق تحسناً مضطرداً في نوعية الحياة (174).

B. مثبطات العامل المنخر للورم TNF-alpha inhibitors: (175)

لوحظ ارتفاع مستويات العامل المنخر TNF في المصل والجلد عند مرضى الشرى المزمن مقارنة مع الشواهد. إحدى الدراسات عولج فيها 4 مرضى شرى مزمن معند على مضادات الهيستامين ومثبطات المناعة ب etanercept ومريض واحد ب infliximab وآخر ب adalimumab، ولوحظ تحسن في الأعراض استمر أشهر إلى سنوات.

C. مضادات CD20 Rituximab وغيره :

أضداد وحيد النسيلة تستهدف CD20 الذي يعبر عنه على سطح اللمفاويات البائية مما يؤدي إلى تدمير هذه اللمفاويات وإنقاص تشكيل الأضداد الذاتية، وقد ذكرت تقارير قليلة فعاليته عند بعض مرضى الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين (176)

- **المعالجة الدموية الذاتية Autohemotherapy**

تتضمن الحقن الخلالي لدم المريض ذاته في محاولة لنزع تحسس المريض تجاه العوامل المولدة للشرى الموجود في مصله الذاتي. إن الدراسات حولها متضاربة، حيث ذكرت إحدى الدراسات نجاحها في تحسين الأعراض ونوعية الحياة عند المرضى إيجابيٍ ASST(177)، بينما لم تتفوق هذه المعالجة على الدواء الغفل في دراسة أخرى. (178)

15- لمحة عن مضادات الهيستامين: H1-amtihistamine

15-1- آلية التأثير:

هي شادات عكسية inverse agonists لمستقبلات الهيستامين H1، حيث ترتبط معها وتنقلها إلى حالة غير فعالة. تسبب مضادات الهيستامين تنظيماً أدنى للحديثة الالتهابية التحسسية إما بشكل مباشر عن طريق حصر مستقبلات الهيستامين أو بشكل غير مباشر عن طريق العامل النووي nuclear factor kappa الذي ينقص تقديم المستضد والتعبير عن السيتوكينات قبل الالتهابية وجزيئات الالتصاق والجذب الكيماوي. إضافة إلى ذلك تنقص مضادات الهيستامين، من خلال تأثيرها على قنوات الكالسيوم الشاردية، تحرر الوسائط الالتهابية، لكن هذا التأثير يشاهد فقط مع التراكيز العالية من مضادات الهيستامين. (179)

15-2- التصنيف:

تقليدياً قسمت مضادات الهيستامين إلى زمر حسب تركيبها الكيميائي، لكن حالياً فإن التصنيف الأكثر استخداماً هو تصنيف وظيفي يقسمها إلى مركبات جيل أول (مضادات الهيستامين القديمة) ومركبات جيل ثاني (مضادات الهيستامين الحديثة).

يوضح الجدول (7) التصنيف الكيميائي والوظيفي لمضادات الهيستامين

إن مركبات الجيل الأول محبة للدسم لذلك فهي تعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة فتؤثر على الجهاز العصبي المركزي CNS مسببة التركين وتراجع الوظائف المعرفية، كما أنها تملك تأثيرات مضادة المستقبلات الموسكارينية والأدرينيرجية والسيروتونينية مما يؤدي إلى تأثيرات غير مرغوبة إضافية مثل جفاف الفم، احتباس بولي، هبوط ضغط، إضافة إلى عمرها النصفي القصير نسبياً مما يتطلب إعطاءها عدة مرات يومياً.

بينما تتميز مركبات الجيل الثاني بفعالية أكبر مع آثار غير مرغوبة أقل، حيث أنها تمتاز بانتقائية عالية لمستقبلات الهيستامين H1 مما يقلل تداخلها مع المستقبلات الموسكارينية وغيرها.

إن عبورها إلى الجهاز العصبي المركزي ضعيف، كما أن نصف عمرها الطويل نسبياً يمنح إمكانية إعطائها مرة أو مرتين يومياً فقط، وبالتالي مطاوعة أفضل للمريض. (180)

الجدول (7)التصنيف الكيميائي والوظيفي لمضادات الهيستامين(180)

الصف الكيميائي	أمثلة من مركبات الجيل الأول	أمثلة من مركبات الجيل الثاني
ALKYLAMINE	chlorphenarmine	Acrivastine
Piperazine	Hydroxyzine	Cetirizine Levocetrizine
Piperidine	Cyproheptadine Ketotifen	Desloratidine Fexofenadine Astemizole Bilastine Loratadine Terfinadine Rupatadine
Ethanolamines	Diphenhydramine	
Ethylendiamines	Antazoline	
Phenothiazine	Promethazine	
غيرها	Doxipen	Azelastine

لم يسجل حدوث تحمل tolerance أو تسرع مقاومة tachyphylaxis لمركبات الجيل الثاني مع الاستخدام اليومي المنتظم، والعديد من الدراسات التي تابعت مرضى معالجين بمضادات الهيستامين لمدة وصلت إلى ستة أشهر وجدت استمرار الأثر المثبط للارتكاس الأرجي بالسوية نفسها طول مدة المعالجة (181). علاوة على ذلك فإن التأثيرات المضادة للالتهاب لمضادات الهيستامين والتي تنال اهتماماً متزايداً حالياً وتتجلى بتثبيطها للطور المتأخر من الارتكاس الأرجي، تظهر بشكل أكبر مع الاستخدام اليومي المنتظم مما يعزز الفعالية العلاجية (182).

15-3- التأثيرات غير المرغوبة:

- السمية القلبية cardiotoxicity:

باستثناء terfinadine و astemazole التي لم تعد تستخدم نظراً لسميتها القلبية، حيث سجلت معها حالات من اللانظميات البطينية ومتلازمة انقلاب الذروة (183)فإن مركبات الجيل الثاني لا تمتلك تأثيرات قلبية هامة سريرياً (184)(185)

- التركينsedation:

رغم أن حدوث التركين مع مركبات الجيل الثاني يكون أقل منه في مضادات الهيستامين القديمة إلا أنه يبقى قائماً خاصة مع الجرعات العالية.

تأثيرات غير مرغوبة أخرى:

يمكن أن تسبب مضادات الهيستامين اندفاعاً دوائياً ثابتاً fixed drug eruption، وكذلك حساسية ضيائية photosensitivity، شرى، حمى pyrexia، التهاب بلعوم pharyngitis، ارتفاع خمائر الكبد، عدم ارتياح هضمي، انعدام المحببات agranulocytiosis، وإن هذه التأثيرات وآلية حدوثها نادرة.

الجدول(8): تصنيف ومقارنة بين مضادات الهيستامين الجيل الأول والثاني(180)

الجيل الأول	الجيل الثاني
محبة للدسم lipophilic	كارهة للدسم lipophobic
أكثر عبوراً للحاجز الدماغي الدموي	أقل عبوراً للحاجز الدماغي الدموي
أكثر تركيناً	أقل تركيناً
تداخلاتها الدوائية كثيرة	تداخلاتها الدوائية قليلة
أقل انتقائية لمستقبلات الهيستامين	أكثر انتقائية لمستقبلات الهيستامين
نحتاج لإعطائها عدة مرات يومياً	يمكن إعطاؤها مرة وحدة يومياً
تأثيرات جانبية أكثر	تأثيرات جانبية أقل

في الحمل:

يجب تجنب جميع الأدوية في الثلث الأول من الحمل بما فيها مضادات الهيستامين على الرغم من أنه لم يثبت أن أياً منها يسبب تشوهات في البشر(186). بشكل عام يتحسن الشرى المزمن بالحمل، لكن عند الضرورة يمكن استخدام مركبات الجيل الأول وخاصة chlorphenaramine، وعند الحاجة لمركبات الجيل الثاني يفضل

Loratidine و cetirizine، حيث يصنفان بالفئة الحملية B لكن يستخدمان بعد الثلث الأول من الحمل. (187)

في الإرضاع:

يستخدم بحذر عند المرضع، حيث تفرز جميع مضادات الهيستامين في حليب الأم ولو بكمية ضئيلة، وغالباً لا تسبب تأثيرات مهمة عند الرضيع. (188)

16- إضاءات على الليفوسيتريزين (189)

16-1- آلية التأثير:

Levocetrizine dehydrochloride هو المماكب الفعال active R-enantiomer لـ cetirizine. يثبط بشكل انتقائي مستقبلات H1 ويمتلك ألفة لها تعادل ضعفي ألفة cetirizine، لكن الدلائل السريرية غير معروفة.

16-2- الحرائك الدوائية:

يمتص بسرعة ويبلغ ذروة التركيز البلازمي بعد 0.9 ساعة من تناول القرص الفموي وبعد 0.5 ساعة من إعطاء المحلول الفموي، ولا يتأثر امتصاصه بالطعام لذلك يمكن إعطاؤه مع الطعام أو بدونه.

يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة تتراوح من 91-92% في الزجاج، واستقلابه في الجسم ضئيل حيث يشكل فقط 14%من الجرعة، لذلك فإن الاستعمال المتزامن للأدوية المثبطة للأنزيمات الكبدية مع levocetrizine يكون ذا تأثير مهمل.

يبلغ عمره النصفي 8-9ساعات بعد جرعة فموية ووسطي تصفيته الكلية من الجسم 0.063 مل/كغ/دقيقة.

يكون سبيل الإطراح الرئيسي ل levocetrizine ومستقلباته عن طريق البول 85.4%، بينما يشكل الإطراح البرازي12.6 % من الإطراح الكلي. يفرز من الكلية من خلال الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي الفعال لذلك فإن تصفيته الكلوية ترتبط مع معدل تصفية الكرياتينين، مما يظهر الحاجة لتعديل الجرعة حسب تصفية الكرياتينين عند مرضى الاضطرابات الكلوية.

يثبط التوهج والانتبارات المحرضة بالهيستامين وتستمر تأثيراته المضادة للهيستامين حوالي 24 ساعة.

16-3- مضادات الاستطباب:

1. فرط الحساسية ل levocetrizine أو أي من مكوناته أو cetirizine
2. داء كلوي بالمراحل النهائية مع تصفية كرياتين أقل من 10 مل/دقيقة، والمرضى الموضوعون على التحال الدموي.
3. المرضى الأطفال بعمر 6-11 سنة مع اضطراب في الوظيفة الكلوية.

نظراً لإمكانية حدوث الوسن عند بعض المرضى المعالجين بـ levocetrizine ينصح المرضى بتجنب قيادة السيارات أو التعامل مع الآلات الخطيرة بعد تناول الدواء، وكذلك تجنب الكحول والأدوية الأخرى المثبطة للجهاز العصبي المركزي.

16-4- الحمل والإرضاع:

رغم أن الدراسات على الحيوانات لم تظهر وجود تأثيرات ماسخة، لكن لا توجد دراسات كافية عند الإنسان لذلك فهو مصنف فئة حملية B، ويجب استخدامه فقط عند الحاجة.

لا توجد دراسات حول إطراح levocetrizine في حليب المرضع حتى عند الحيوانات، لكن من المتوقع أنه يُطرح في الحليب بدرجة ما (بناء على الدراسات عند الحيوان التي أظهرت أن cetirizine يطرح في الحليب بنسبة 3%)، لذلك ينصح بتجنبه عند المرضعات.

16-5- التأثيرات الجانبية:

وسن – جفاف الفم – وهن – التهاب بلعوم – صداع.

16-6- التداخلات الدوائية:

أظهرت الدراسات على levocetrizine في الزجاج in vitro أنه من غير المرجح أن يسبب تداخلات دوائية، حيث إنّه لا يعمل كمحرض ولا مثبط لجملة السيتوكروم، لكن لا توجد دراسات حول تداخلاته الدوائية في الأحياء.

16-7- الأشكال الصيدلانية:

تتضمن أقراصاً قابلة للكسر بعيار 5 ملغ ومحلول فموي (0.5ملغ/مل)

16-8- الجرعات:

البالغون والأطفال بعمر 12 سنة فما فوق: 5 ملغ يومياً

الأطفال بين 6-11 سنة: 2.5 ملغ يومياً

الأطفال تحت عمر 6 سنوات: غير مستطب.

16-9- تعديل الجرعة:

في الاضطرابات الكلوية:

يكون تعديل الجرعة عند البالغين والأطفال بعمر 12 سنة اعتماداً على تصفية الكرياتينين.

في الاضطرابات الكبدية: نظراً لكون الليفوسيتريزين يخضع لاستقلاب كبدي ضئيل ويطرح في البول بشكل غير متبدل فإن تصفيته لا تتأثر بالاضطرابات الكبدية ولا حاجة لتعديل الجرعة إلا بوجود اضطراب كلوي مرافق.

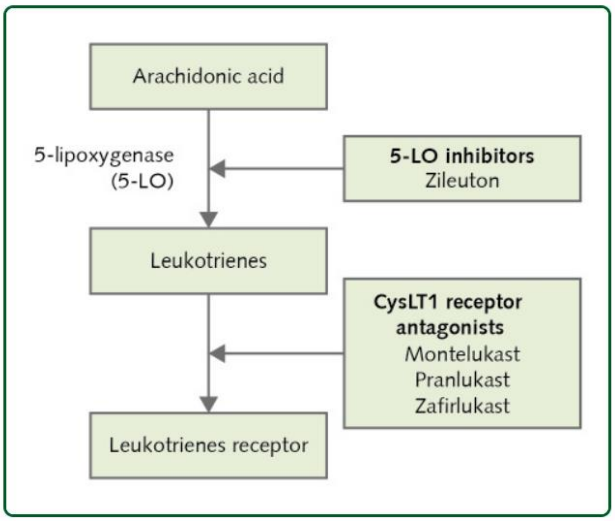
17- إضاءات على المونتيلوكاست (18)

17-1- آلية التأثير:

- المونتيلوكاست

هو دواء يثبط ال leukotriens حيث اللوكوترينات: هي وسائط ما قبل التهابية بيولوجية قوية تنتج في الجسم من حمض الأرشيدونيك عن طريق أنزيم 5-lipoxygenase، وتنقسم إلى مجموعات وفقاً لهيكلها الكيميائي ضمن الخلايا البدينة والأسسة والحمضات، وبالتالي هذه الخلايا مصدر مهم ل cysteinyl-LTs.

- يلعب cysteinyl دوراً مهماً في تعزيز الاستجابة الالتهابية المزمنة واستمرارها في أمراض الجهاز التنفسي والجلد، وبالتالي ترتبط بمستقبلاتها الموجودة على سطح الخلايا العضلية الملساء والبالعات والحمضات والبدينات وتسبب تضيق القصبات، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، تقلص العضلات الملساء، إفراز المخاط، بالإضافة إلى الوذمة.
- تستخدم مثبطات اللوكوترين في المرتبة الأولى لعلاج الربو، كما تستخدم في التهاب الجلد التأتبي، الشرى، أمراض المناعة الذاتية الفقاعية ومتلازمة جوغرن لارسون. (190)
- وتشمل هذه المثبطات مونتيلوكاست montelukast (®Singulair) و (®zafirlukast Accolate) و pranlukast (®Ultair) التي تثبط LTC4 و LTD4 و LTE4(حيث LT:Leukotriene) بالإضافة إلى(®Zyflo CR) zileuton الذي يثبط 5-ليبوكسيجيناز.كما في الشكل(10).
- المثبت في علاج الشرى المزمن هو: montelukast،zafirlukast ويستخدم كخط ثانٍ step2 مع علاجات مشاركة أخرى.(191)



الشكل(10):آلية عمل مضادات اللوكوترينات (192)

17-2- مضادات الاستطباب بالمونتيلوكاست:

فرط الحساسية ويحذر من إعطائه في حالات نوبات الربو الحادة كما يستخدم بحذر في بيلة الفينيل كيتون، حيث تحتوي أقراص المضغ 4 ملغ و5 ملغ على فينيل ألانين.

17-3- الأشكال الصيدلانية للمونتيلوكاست:

- أقراص tablet

10 ملغ

- قرص قابل للمضغ chewable tablet

4 ملغ

5 ملغ

- حبيبات فموية oral granules

4 ملغ / علبة 4mg/packet

17-4-الحمل والإرضاع بالمونتيلوكاست:

- يصنف بالحمل: B
- تشير دراسة سريرية منشورة عن الرضاعة إلى وجود مونتيلوكاست في حليب الأم. البيانات المتاحة عن تأثيرات الدواء على الرضع، سواء بشكل مباشر أومن خلال حليب الأم، لا تشير إلى وجود مخاطر كبيرة من التعرض.

17-5- جرعة المونتيلوكاست:

2-5 سنوات الجرعة 4 ملغ يومياً.

6-14 سنة الجرعة 5 ملغ يومياً.

>14 سنة الجرعة 10 ملغ يومياً.

18-6 -تعديلات الجرعة: (193)

✓ في حال القصور الكلوي

نظرًا لعدم إفراز مونتيلوكاست ومستقلباته في البول لم يتم تقييم الحرائك الدوائية لمونتيلوكاست، ولا يوصى بتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

✓ في حال الأذية الكبدية

معتدل إلى متوسط: لا يلزم تعديل الجرعة

شديد: لم يتم تقييمه

18-7- التأثيرات الجانبية:

عسر هضم، غثيان، تعب، صداع، التهاب كبد

18-8-التداخلات الدوائية:

فينوباربيتال قد يقلل مستويات المونتيلوكاست.

الجزء الثاني :منهج البحث

الفصل الأول :مجتمع البحث و المنهج العلمي المعتمد

❖ **مكان الدراسة:**

قسم الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب – جامعة دمشق.

❖ **مدة الدراسة:**

امتدت على مدى عام كامل (من بداية شهر حزيران عام 2019 وحتى بداية حزيران عام 2020).

❖ **تصميم الدراسة:**

دراسة تجريبية سريرية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معماة

Randomized open labeled comparative prospective clinical trial.

❖ **تكاليف الدراسة:**

لا يوجد،حيث تترتب تكاليف المادة الدوائية على المريض.

❖ **عينة الدراسة:**

من مراجعيّ مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية ممّن تتحقق فيهم شروط الدخول في الدراسة.

❖ **مبررات البحث:**

يعدّ الشرى المزمن من الشكايات الجلدية الشائعة وتبرز أهميته من خلال تأثيره على نوعية حياة المرضى quality of life نظراً لتداخله مع النوم والنشاطات اليومية مما يجعله مرضاً ذا عبء اجتماعي واقتصادي social and economic burden.

مضادات الهيستامين H1 من الجيل الثاني هي الخط الأول للعلاج بسبب خصائص سلامتها وفعاليتها. إذا لم يحدث تحسن المرض بعد 2 إلى 4 أسابيع أو قبل ذلك، وإذا كانت الأعراض لا تحتمل يمكن زيادة جرعة الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1 حتى أربعة أضعاف الجرعة. يوصى بإضافة مضادات مستقبلات اللوكوترين leukotriene receptor antagonist (LTRA) كخط علاج ثانٍ.(194)

أظهرت إحدى الدراسات الحديثة أن إدخال مضادات مستقبلات اللوكوترين (LTRA) قبل زيادة جرعة الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1 يسيطر على المرض ويقلل من الآثار الجانبية الناجمة عن زيادة جرعة مضادات الهيستامين في الحالات المعندة مما يستوجب المزيد من الدراسات التجريبية السريرية لإمكانية استخدام

مضادات مستقبلات اللوكوترين (LTRA) باكراً في الحالات المعندة من الشرى المزمن، كعلاج آمن وفعال من جهة، ومن جهة أخرى لتفادي رفع جرعة مضادات الهيستامين وما يترتب عليه من آثار جانبية.(196)(195)

❖ **معايير القبول:**

1. مرضى الشرى المزمن من كلا الجنسين بعمر 18 سنة فما فوق
2. معالج باللليفوسيتريزين 5ملغ لأسبوعين دون استجابة(أي كان UAS7>16) .

❖ **معايير الاستبعاد:**

1. الحمل والإرضاع
2. التهاب الأوعية الشروي urticarial vasculitis
3. وجود أي مرض جلدي أو جهازي هام سريرياً (صداف –فقاع–تأتب–داء سكري–أمراض قلبية كبدية كلوية.....)
4. المرضى المعالجون بستيروئيدات موضعية أو جهازية قبل شهر أو أقل من التقييم القاعدي.
5. قصور كلوي (المرحلة النهائية).
6. المثبطون مناعياً.
7. المرضى الكحوليون والمسيئون لاستخدام الدواء.
8. العاملون بنوبات ليلية أو الذين لديهم قابلية لتغيير دورة نومهم المعتادة.
9. من لديهم حساسية ل السيتريزين، الليفوسيتريزين، الهيدروكسيزين والمونتيولوكاست.
10. قصة تناول مضادات التهاب لاستيروئيدية في الأسبوعين الماضيين.
11. رفض المريض.

❖ **حجم العينة و طريقة الاعتيان:**

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحققون معايير الدخول إلى الدراسة خلال فترة الدراسة، وقد بلغ عددهم 48 مريضاً، وكان حساب حجم العينة بمساعدة الموقع الإحصائي www.powerandsamplesize.com باستخدام المعادلة

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

N : حجم المجتمع

Z : الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 وتساوي 1.96

d: نسبة الخطأ وهي تساوي 0.05

❖ الاعتبارات الأخلاقية

تم الحصول على موافقة المريض قبل العلاج (الموافقة المستنيرة) بعد إطلاعه على كلِّ المعلومات الضرورية عن مرضه وكيفية إجراء البحث والآثار الجانبية الممكنة بالإضافة إلى التأكيد على سرية البيانات وحقه بالانسحاب من الدراسة في أي وقت يشاء دون أن يترتب على ذلك أي تبعات.

❖ طريقة إجراء الدراسة:

تؤخذ قصة سريرية مفصلة عند مقاربة مريض للمرة الأولى بما فيها من شدة الأعراض وتواترها وعلاجات سابقة والسوابق المرضية والدوائية والعائلية والتحسسية ويجرى فحص سريري دقيق.

وبعد مطابقة معايير القبول والاستبعاد تؤخذ الموافقة المستنيرة من المريض بعد التأكد من فهمه الكافي لمحتواها ولطريقة ملء الاستمارة.

وزعنا المرضى عشوائياً إلى مجموعتين متساويتين في كل منها 30 مريضاً حسب ترتيب القدوم، حيث تعطى الأرقام الفردية الليفوسيتريزين 10 ملغ مرة وحيدة يومياً مساءً، وتعطى الأرقام الزوجية ليفوسيتريزين 5ملغ مع مونتيلوكاست 10 ملغ مرة وحيدة يومياً مساءً

وذلك لمدة 4 أسابيع متواصلة.

يملأ كل مريض استمارة خاصة به تتضمن المعلومات الشخصية والقصة المرضية والفحص السريري ويتم تقييم المشعرات التالية:

- **مشعر شدة الحكة Itch severity score:**

0. الحكة غائبة
1. الحكة خفيفة (لكن ليست مقلقة أو مزعجة للمريض)
2. الحكة مقلقة للمريض لكن لا تتداخل مع النشاطات اليومية و/أو النوم
3. الحكة شديدة تعيق النشاطات اليومية و/ أو النوم

- **مشعر شدة الانتبارات Hives severity score :**

هو عدد الانتبارات في 24 ساعة كما يلي:

0. لا يوجد
1. <20 انتباراً
2. (20−50) انتباراً
3. > 50 انتباراً

- **المشعر المركب:**

هو مجموع مشعر الحكة مع مشعر الانتبارات لمدة 7 أيام ويأخذ القيم (0–42)،

حيث القيمة 0 تعني عدم وجود حكة أو انتبار وبالتالي استجابة كاملة للعلاج

القيم 1–6 تشير إلى أن الشرى مسيطر عليه وبالتالي استجابة جيدة للعلاج

القيم 7–15 تشير إلى أن الشرى خفيف والاستجابة أقل للعلاج

القيم 16–27 تشير إلى فعالية متوسطة للشرى

القيم 28–42 تشير إلى إلى فعالية شديدة للشرى

UAS once-daily version: daily scoring for itch and hives

Itch severity score	Itch severity (once every 24 h)	Hives severity score	Number of hives per 24 h
0	None	0	None
1	Mild (present but not annoying or troublesome)	1	< 20
2	Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)	2	20–50
3	Intense (interferes with normal daily activity or sleep)	3	> 50

مشعر شدة الحكة و الانتبارات(105)

UAS7 band	Rationale
0	Itch and hive free—indicative of no symptoms of CSU and considered a full treatment response
1–6	Well-controlled urticaria—indicates a good response to treatment
7–15	Mild urticaria—indicates also a lower response level
16–27	Moderate activity urticaria—entry criteria for clinical trials in CSU
28–42	Severe activity urticaria

المشعر المركب (105)

حيث يملأ المريض يومياً مشعر الحكة (الذي يأخذ القيم من 0 ل 3) و يومياً مشعر الانتبار(الذي يأخذ القيم من 0 ل 3)و يقوم بجمع الرقمين لينتج المشعر المركب(الذي يأخذ القيم من 0 ل 6) يومياًو بالتالي أسبوعياً يأخذ القيم من 0 ل 42 .

لم يتم إجراء أي فحوصات مخبرية أو استقصاءات أخرى للمرضى إلا عند وجود شك سريري، وذلك بناء على التوصيات الحديثة التي تفيد بأن الاستقصاءات الموسعة بالشرى المزمن غير مبررة وغالباً ما تكون طبيعية، ويجب إجراؤها فقط في حال وجود شك سريري معين.

تم تثقيف المرضى حول تجنب العوامل المعروفة بمفاقمتها للشرى المزمن مثل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والشدة النفسية، والتأكيد على المرضى الإناث منع الحمل طيلة فترة العلاج علماً أن الليفوسيتريزين والمونتيلوكاست مصنّفين ضمن الفئة الحملية B.

كما تحوي الاستمارة تحري حدوث التأثيرات الجانبية:

- ✓ Sedation تركين
- ✓ Dizziness دوخة
- ✓ Constipation إمساك
- ✓ Fatigue تعب
- ✓ Breathlessness ضيق نفس
- ✓ Sleep disturbance اضطرابات نوم
- ✓ Hair loss تساقط شعر
- ✓ Edema وذمة
- ✓ Parathesia of arm مذل بالذراع

❖ **استمارة المريض:**

الرقم		العمر	
الاسم		العنوان	
الجنس		الهاتف	

- ✓ تاريخ الدخول في الدراسة
- ✓ المعالجة الحالية
- ✓ تقييم المشعرات السريرية

	مشعر شدة الحكة							مشعر عدد الانتبارات							المشعر المركب						
اليوم	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
التقييم القاعدي																					
الأسبوع الأول																					
الأسبوع الثاني																					
الأسبوع الثالث																					
الأسبوع الرابع																					

- ✓ التأثيرات غير المرغوبة الحاصلة يتم الاستفسار عنها في كل زيارة.

❖ متابعة المرضى:

تمت متابعة المريض في الأيام

0 – 7 – 14 – 21 – 28 (علماً أن اليوم 0 هو الوضع القاعدي Baseline، وكان بعد أسبوعين من تجربة الليفوسيتريزين 5 ملغ وحده يومياً لمدة أسبوعين دون فائدة).

قُيِّم مشعر الحكة لدى المرضى ومشعر عدد الانتبارات والمشعر المركب، (يُعطى المريض الاستمارة السابقة و في نهاية كل يوم يضع الرقم المناسب بالنسبة لمشعر الحكة و مشعر الانتبارات ومجموعهما (المشعر المركب) و ذلك لمدة 7 أيام، ويكرر العملية السابقة خلال جميع أسابيع المتابعة).

تحري التأثيرات غير المرغوبة

وتقييم الاستجابة للعلاج:

هو نزول قيمة كل من مشعر الحكة و مشعر عدد الانتبارات و المشعر المركب من قيمته بالوضع القاعدي (ليس بالضرورة أن يصل لقيمة الصفر)،يكفي أن يتناقص شدة الشرى (من شديد إلى متوسط أو خفيف أو شفاء كامل).

❖ معالجة البيانات وتحليلها و الأساليب الإحصائية المستخدمة:

استُخدمت الجداول التكرارية والعشوائية مع حساب النسب والمتوسطات التي تلخص المعطيات، وكذلك مُثِّلت على مخططات بيانية للإيضاح.

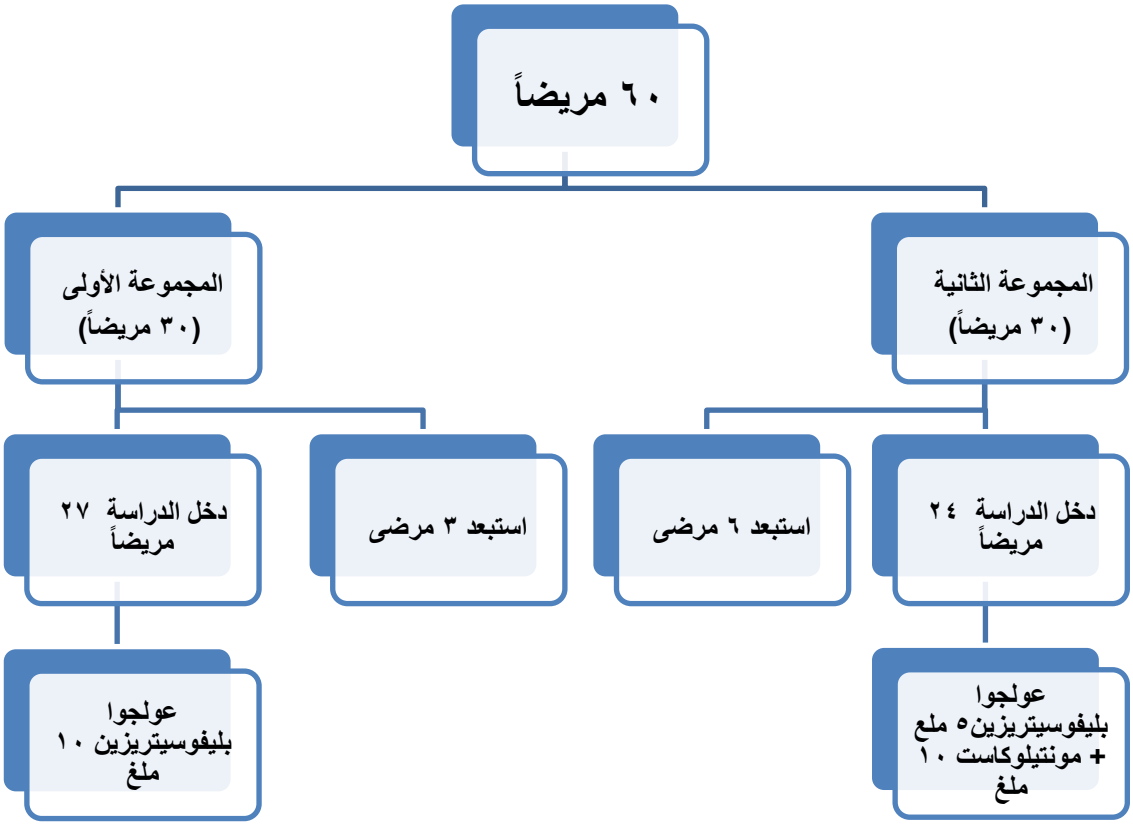
طُبِّقت طرائق الإحصاء التحليلي وبمعونة البرنامج الحاسوبي

IBM SPSS Statistics (2017)25.0

اختبارt-test،كاي مربعChi-square (Fisher's exact test)،ANOVA لمجموعتي الدراسة مع اعتماد مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي إذا كانت قيمة P أقل من 0.05 تجعل الفرق الملاحظ هاماً إحصائياً، وعلى النقيض من ذلك إذا كانت قيمة P أكبر من 0.05 يعدُّ الفرق الملاحظ غير هام إحصائياً أي محض صدفة.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

بلغ حجم العينة الأساسية 60 مريضاً وزعوا عشوائياً كما ذكرنا سابقاً، استبعد 3 مرضى من المجموعة الأولى (مجموعة الليفوسيتريزين 10 ملغ) بسبب عدم متابعة المرضى، واستبعدنا 6 مرضى من المجموعة الثانية (مجموعة الليفوسيريزين 5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ) بسبب عدم متابعة المرضى، وبالتالي بلغ حجم العينة النهائية 51 مريضاً (27 مريضاً بالمجموعة الأولى و 24 مريضاً بالمجموعة الثانية).



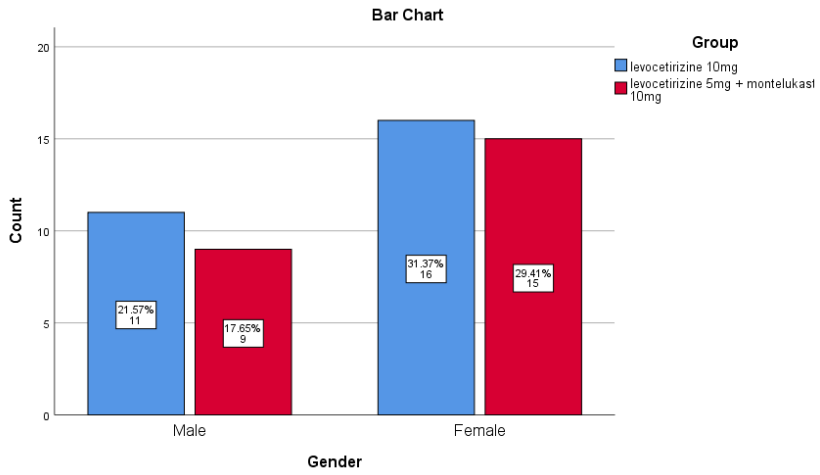
1-الإحصاء الوصفي:

1-1 دراسة توزع العينة حسب الجنس:

ضم ذراع العلاج بالليفوسيتريزين 11 ذكراً بنسبة 40.7% و16 أنثى بنسبة 59.3%
وضم ذراع العلاج ليفوسيتريزين ومونتيلوكاست 9 ذكور بنسبة 37.5% و15 أنثى بنسبة 62.5%، كما يبين الجدول رقم (1) والمخطط البياني(1)

الجدول (1) يوضح توزع عينة الدراسة بالمجموعتين حسب الجنس

Gender Group					
			Group		Total
			levocetirizine 10mg	levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	
Gender	Male	Count	11	9	20
		% within Gender	55.0%	45.0%	100.0%
		% within Group	40.7%	37.5%	39.2%
	Female	Count	16	15	31
		% within Gender	51.6%	48.4%	100.0%
		% within Group	59.3%	62.5%	60.8%
Total		Count	27	24	51
		% within Gender	52.9%	47.1%	100.0%
		% within Group	100.0%	100.0%	100.0%



المخطط البياني (1) يوضح توزع عينة الدراسة بالمجموعتين حسب الجنس

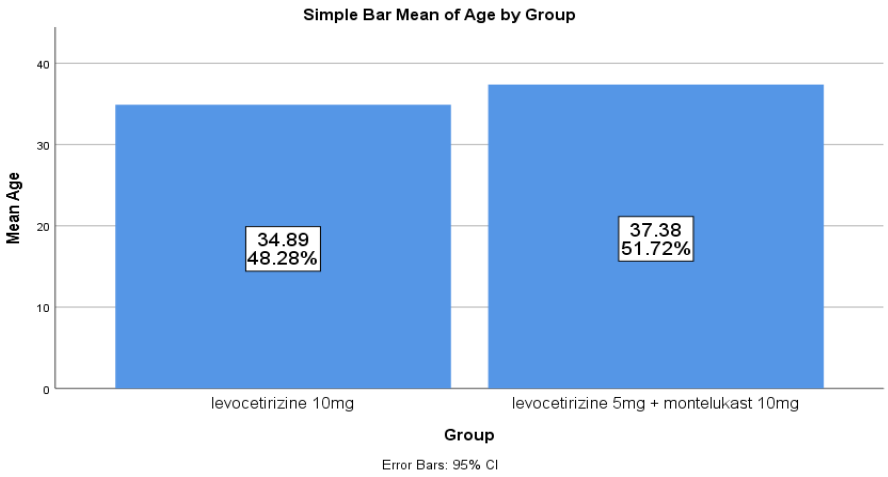
أُجري الاختبار الاحصائي كاي مربع لدراسة الفروق بين ذراعي الدراسة بالتوزع حسب الجنس، وكانت قيمة كاي مربع حسب تعديل فيشر للعينات الصغيرة 0.521 وهي قيمة أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية، وبالتالي لايوجد فرق هام إحصائياً بين ذراعي الدراسة بالتوزع حسب الجنس، وبناء عليه يمكن مقارنة نتائج العلاجين دون رد نتائج الفعالية لفروقات جنسية.

1-2- توزع العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين 19و60 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة الكلية 36.06 (في المجموعة الأولى الليفوسيتريزين 34.89 وفي المجموعة الثانية بالمشاركة مع المونتيلوكاست 37.38)، كما هو واضح في الجدول (2).

الجدول (2) يوضح توزع العينة حسب العمر بالمجموعتين

Age					
Group	N	Range	Mean	Std. Deviation	Median
levocetirizine 10mg	27	42	34.89	10.796	36.00
levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	24	41	37.38	12.981	38.50
Total	51	42	36.06	11.819	38.00



المخطط البياني (2): يوضح توزع العينة حسب العمر في المجموعتين

أُجري اختبار t-test لدراسة ومقارنة متوسط العمر بين مجموعتي البحث، وكانت P value =0.459 وهي قيمة أكبر من 0.05، وبالتالي لا اختلافات إحصائية هامة بما يخص التوزع العمري، وبناء عليه يمكن مقارنة نتائج العلاجين دون رد نتائج الفعالية لفروقات عمرية.

1-3- توزع العينة حسب شدة الشرى البدئية:

أجري اختبار ANOVA لمقارنة النتائج بين المجموعتين من حيث المشعر المركب عند بداية الدراسة (P value =0.876) أي عدم وجود دلالة احصائية في المشعر المركب بين المجموعتين في الوضع القاعدي حيث P>0.05موضح في الجدول (14) لاحقاً . وبالتالي لا اختلافات إحصائية هامة بما يخص شدة الشرى البدئية، وبناء عليه يمكن مقارنة نتائج العلاجين دون رد نتائج الفعالية لفروقات شدة الشرى البدئية.

2-الإحصاء التحليلي

2-1-دراسة سير الفعالية العلاجية من حيث الحكة:

يوضح الجدول التالي (3) قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة تقييم زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة لمشعر الحكة.

حيث بلغ المتوسط الحسابي بالتقييم القاعدي بالمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10ملغ) 17.96

وبلغ المتوسط الحسابي بالتقييم القاعدي بالمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ) 18.13

وبتطبيق الاختبار الإحصائي ANOVA كانت قيمة P=0.543 (حسب الجدول 8 لاحقاً) وبالتالي لا يوجد اختلاف بمتوسط شدة الحكة بين المجموعتين، وبالتالي يمكن مقارنة الفعالية في ضبط الحكة.

كما بلغ المتوسط الحسابي في الأسبوع الرابع بالمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10ملغ) 6.44
وبلغ المتوسط الحسابي في الأسبوع الرابع بالمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ) 5.38
مما يؤكد فعالية كلا العلاجين في ضبط الحكة، كما أُثبتَ ذلك إحصائياً.

الجدول (3) قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة تقييم زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة لمشعر الحكة

Case Summaries						
Group		Baseline	First follow up	Second follow up	Third follow up	Fourth follow up
levocetirizine 10mg	N	27	27	27	27	27
	Mean	17.96	15.04	13.22	9.30	6.44
	Std. Deviation	0.940	2.361	2.607	2.959	2.225
	Median	18.00	15.00	13.00	10.00	6.00
levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	N	24	24	24	24	24
	Mean	18.13	14.21	12.33	9.33	5.38
	Std. Deviation	0.947	2.377	2.140	2.632	1.583
	Median	18.00	14.00	12.00	10.00	6.00

Total	N	51	51	51	51	51
	Mean	18.04	14.65	12.80	9.31	5.94
	Std. Deviation	0.937	2.382	2.417	2.782	2.004
	Median	18.00	14.00	13.00	10.00	6.00

2-1-1 دراسة الفعالية العلاجية من حيث الحكة في المجموعة الأولى:

لمقارنة الفرق بين متوسط شدة الحكة في كل نقطة زمنية والنقطة التي تليها في المجموعة العلاجية نفسها (أي تثبيت العينة ودراسة الاختلاف بين النقاط الزمنية)

أُجري Paired Samples Test للعينات المرتبطة (Paired Samples) والذي يختبر دلالات الفروقات بين المتوسطات الحسابية لمتغيرات رقمية بين مجموعتين مرتبطتين، كما استُخدام هنا للمقارنة بين الثنائيات الزمنية للمجموعة الأولى(ليفوسيتريزين 10 ملغ)

بينت نتائج هذا الاختبار وجود دلالة إحصائية هامة للفروقات بين كل نقطة زمنية والنقطة الزمنية التي تليها، أي من الوضع القاعدي حتى الزيارة الأولى (Baseline–first follow up)، من الزيارة الأولى حتى الثانية (first follow up–second follow up)، من الزيارة الثانية حتى الثالثة

(second follow up–third follow up)،من الزيارة الثالثة للرابعة (third follow up–forth follow up) ومن البداية حتى الأسبوع الرابع (baseline –forth follow up)حيث $\underline{P<0.0001}$ أي التحسن في مشعر الحكة بالنسبة للتقييم القاعدي كان هاماً إحصائياً منذ الأسبوع الأول واستمر كذلك حتى نهاية الدراسة (الأسبوع 4)، كما هو موضح في الجدول(4) التالي:

الجدول (4) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الأولى

Paired Samples Test for levocetirizine group									
		Paired Differences					T	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Baseline- First follow up	2.926	2.433	0.468	1.964	3.888	6.250	26	<0.0001
Pair 2	First follow up- Second follow up	1.815	1.711	0.329	1.138	2.491	5.513	26	<0.0001
Pair 3	Second follow up – Third follow up	3.926	1.900	0.366	3.174	4.678	10.737	26	<0.0001
Pair 4	Third follow up- Fourth follow up	2.852	2.125	0.409	2.011	3.692	6.973	26	<0.0001
Pair 5	Baseline – Fourth follow up	11.519	2.486	0.479	10.535	12.502	24.071	26	<0.0001

2-1-2- دراسة الفعالية العلاجية من حيث الحكة في المجموعة الثانية:

لمقارنة الفرق بين متوسط شدة الحكة في كل نقطة زمنية والنقطة التي تليها في المجموعة العلاجية نفسها (أي تثبيت العينة ودراسة الاختلاف بين النقاط الزمنية)

أُجري Paired Samples Test للعينات المرتبطة (Paired Samples) والذي يختبر دلالات الفروقات بين المتوسطات الحسابية لمتغيرات رقمية بين مجموعتين مرتبطتين، واستُخدام هنا للمقارنة بين الثنائيات الزمنية للمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين 5ملغ +مونتيلوكاست10 ملغ). بينت نتائج هذا الاختبار وجود دلالة إحصائية هامة للفروقات بين كل نقطة زمنية والنقطة الزمنية التي تليها، أي من الوضع القاعدي حتى الزيارة الأولى (Baseline–first follow up)،من الزيارة الأولى حتى الثانية (first follow up–second follow up) ،من الزيارة الثانية حتى الثالث(second follow up– third follow up) ، من الزيارة الثالثة حتى الرابعة (third follow up–forth follow up)، ومن البداية حتى الأسبوع الرابع (baseline –forth follow up) حيث $P<0.001$ أي التحسن في مشعر الحكة بالنسبة للتقييم القاعدي كان هاماً إحصائياً منذ الأسبوع الأول واستمر كذلك حتى نهاية الدراسة (الأسبوع 4) كما هو موضح في الجدول (5) التالي:

الجدول (5) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الثانية

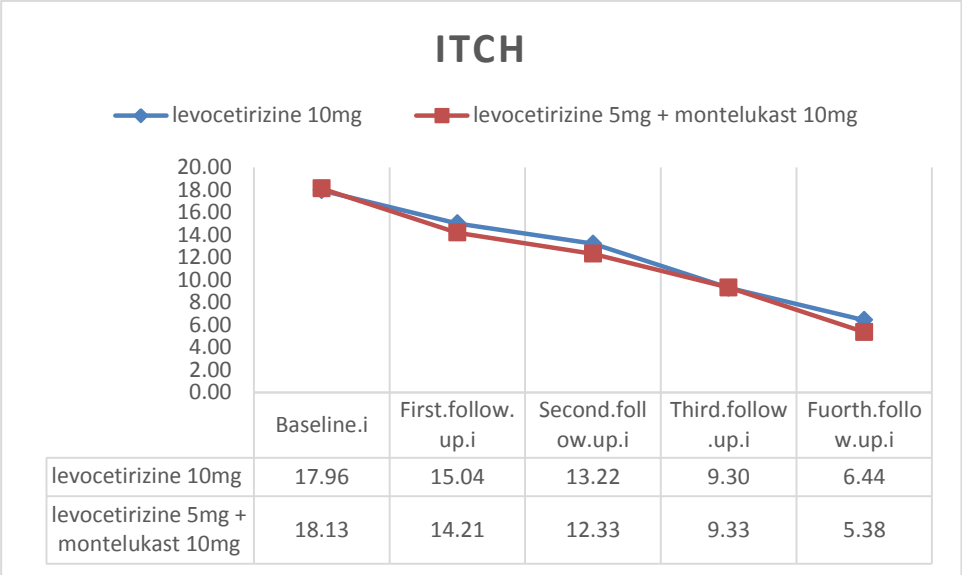
Paired Samples Test for levocetirizine and montelukast group									
		Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Baseline – First follow up	3.917	2.552	0.521	2.839	4.994	7.518	23	<0.0001
Pair 2	First follow up – Second follow up	1.875	2.508	0.512	0.816	2.934	3.663	23	0.001
Pair 3	Second follow up- Third follow up	3.000	2.919	0.596	1.767	4.233	5.035	23	<0.0001
Pair 4	Third follow up- Fourth follow up	3.958	3.263	0.666	2.580	5.336	5.942	23	<0.0001
Pair 5	Baseline - Fourth follow up	12.750	1.700	0.347	12.032	13.468	36.734	23	<0.0001

2-1-3 مقارنة الفعالية العلاجية من حيث الحكة في المجموعتين:

أجري اختبار ANOVA لمقارنة النتائج بين المجموعتين من حيث الحكة بكل نقطة زمنية على حدا، وقد بينت نتائج هذا الاختبار عدم وجود دلالة إحصائية في مشعر الحكة بين المجموعتين بالنقاط الزمنية المدروسة، حيث P>0.05 (P value Baseline = 0.543) (P value First follow up=0.218) (P value second follow up=0.193) (P value third follow up=0.193) (P value fourth follow up=0.056)، أي لا فرق هام إحصائياً في مشعر الحكة بين المجموعتين بالأسبوع الأول والثاني والثالث والرابع، كما هو موضح في الجدول (6) والمخطط البياني (3) التالي:

الجدول (6): مقارنة مشعر الحكة بين المجموعتين خلال فترة الدراسة

ANOVA to compare levocetrizine and levocetrizine, montelukast at each checkpoint						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Baseline	Between Groups	0.334	1	0.334	0.375	0.543
	Within Groups	43.588	49	0.890		
	Total	43.922	50			
First follow up	Between Groups	8.726	1	8.726	1.555	0.218
	Within Groups	274.921	49	5.611		
	Total	283.647	50			
Second follow up	Between Groups	10.039	1	10.039	1.744	0.193
	Within Groups	282.000	49	5.755		
	Total	292.039	50			
Third follow up	Between Groups	0.017	1	0.017	0.002	0.963
	Within Groups	386.963	49	7.897		
	Total	386.980	50			
Fourth follow up	Between Groups	14.532	1	14.532	3.822	0.056
	Within Groups	186.292	49	3.802		
	Total	200.824	50			



	Baseline.i	First.follow.up.i	Second.follow.up.i	Third.follow.up.i	Fuorth.follow.up.i
levocetirizine 10mg	17.96	15.04	13.22	9.30	6.44
levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	18.13	14.21	12.33	9.33	5.38

المخطط البياني (3): تبدل مشعر الحكة بين المجموعتين خلال فترة الدراسة

2-2- دراسة سير الفعالية العلاجية من حيث عدد الانتبارات:

يوضح الجدول التالي (7) قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة تقييم زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة لمشعر عدد الانتبارات، حيث بلغ المتوسط الحسابي بالتقييم القاعدي بالمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10ملغ) 18.4 وبلغ المتوسط الحسابي بالتقييم القاعدي بالمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ) 18.58 وبتطبيق الاختبار الإحصائي ANOVA كانت قيمة P=0.627 (حسب الجدول 12 لاحقاً) ،وبالتالي لا يوجد اختلاف بمتوسط عدد الانتبارات بين المجموعتين، وبالتالي يمكن مقارنة الفعالية في ضبط الاندفاع.

كما بلغ المتوسط الحسابي في الأسبوع الرابع بالمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10ملغ) 4.04 وبلغ المتوسط الحسابي في الأسبوع الرابع بالمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ) 2.75 مما لا يترك مجالاً للشك بفعالية كلا العلاجين في ضبط الانتبار كما أُثبتَ ذلك إحصائياً.

الجدول(7): قيم المتوسط والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة لمشعر الانتبارات

Case Summaries						
Group		Baseline	First follow up	Second follow up	Third follow up	Fourth follow up
levocetirizine 10mg	N	27	27	27	27	27
	Mean	18.41	15.41	13.41	8.96	4.04
	Std. Deviation	1.338	2.707	2.561	1.911	2.875
	Median	18.00	16.00	13.00	9.00	4.00
levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	N	24	24	24	24	24
	Mean	18.58	14.75	11.92	8.75	2.75
	Std. Deviation	1.213	2.541	2.104	1.391	2.382
	Median	19.00	15.00	12.00	9.00	2.50
Total	N	51	51	51	51	51
	Mean	18.49	15.10	12.71	8.86	3.43
	Std. Deviation	1.271	2.625	2.452	1.674	2.707
	Median	18.00	15.00	13.00	9.00	3.00

2-2-1- دراسة الفعالية العلاجية من حيث الانتبارات في المجموعة الأولى:

لمقارنة الفرق بين متوسط عدد الانتبارات في كل نقطة زمنية والنقطة التي تليها في المجموعة العلاجية نفسها (أي تثبيت العينة ودراسة الاختلاف بين النقاط الزمنية).

أُجري Paired Samples Test للعينات المرتبطة (Paired Samples) والذي يختبر دلالات الفروقات بين المتوسطات الحسابية لمتغيرات رقمية بين مجموعتين مرتبطتين، واستخدم هنا للمقارنة بين الثنائيات الزمنية للمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10 ملغ).

بينت نتائج هذا الاختبار وجود دلالة إحصائية هامة للفروقات بين كل نقطة زمنية والنقطة الزمنية التي تليها حيث $P<0.0001$، أي التحسن في مشعر الانتبار بالنسبة للتقييم القاعدي كان هاماً إحصائياً منذ الأسبوع الأول واستمر كذلك حتى نهاية الدراسة (الأسبوع 4)، كما هو موضح في الجدول(8) التالي:

الجدول (8) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الانتبار ضمن المجموعة الأولى

Paired Samples Test for levocetrizine group									
		Paired Differences					t	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Baseline – First follow up	3.000	2.572	0.495	1.983	4.017	6.061	26	<0.0001
Pair 2	First follow up – Second follow up	2.000	1.641	0.316	1.351	2.649	6.334	26	<0.0001
Pair 3	Second follow up – Third follow up	4.444	1.867	0.359	3.706	5.183	12.367	26	<0.0001
Pair 4	Third follow up – Fourth follow up	4.926	3.174	0.611	3.671	6.181	8.065	26	<0.0001
Pair 5	Baseline – Fourth follow up	14.370	2.976	0.573	13.193	15.548	25.090	26	<0.0001

2-2-2- دراسة الفعالية العلاجية من حيث مشعر الانتبارات في المجموعة الثانية:

لمقارنة الفرق بين متوسط مشعر الانتبارات في كل نقطة زمنية والنقطة التي تليها في المجموعة العلاجية نفسها (أي تثبيت العينة ودراسة الاختلاف بين النقاط الزمنية).

أُجري Paired Samples Test للعينات المرتبطة (Paired Samples) والذي يختبر دلالات الفروقات بين المتوسطات الحسابية لمتغيرات رقمية بين مجموعتين مرتبطتين، وأُستخدام هنا للمقارنة بين الثنائيات الزمنية للمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين 5ملغ + مونتيلوكاست10 ملغ). بينت نتائج هذا الاختبار وجود دلالة إحصائية هامة للفروقات بين كل نقطة زمنية والنقطة الزمنية التي تليها حيث $P<0.001$ أي التحسن في مشعر الانتبارات بالنسبة للتقييم القاعدي كان هاماً إحصائياً منذ الأسبوع الأول واستمر كذلك حتى نهاية الدراسة (الأسبوع 4) كما هو موضح في الجدول (9) التالي:

الجدول (9) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات مشعر الانتبار ضمن المجموعة الثانية

Paired Samples Test for levocetrizine montelukast group									
		Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Baseline – First follow up	3.833	2.823	0.576	2.641	5.026	6.652	23	0.0001
Pair 2	First follow up – Second follow up	2.833	2.988	0.610	1.572	4.095	4.646	23	0.0001
Pair 3	Second follow up – Third follow up	3.167	2.426	0.495	2.142	4.191	6.395	23	0.0001
Pair 4	Third follow up – Fourth follow up	6.000	2.735	0.558	4.845	7.155	10.749	23	0.0001
Pair 5	Baseline – Fourth follow up	15.833	2.632	0.537	14.722	16.945	29.471	23	0.0001

2-2-3- مقارنة الفعالية العلاجية من حيث مشعر الانتبار في المجموعتين:

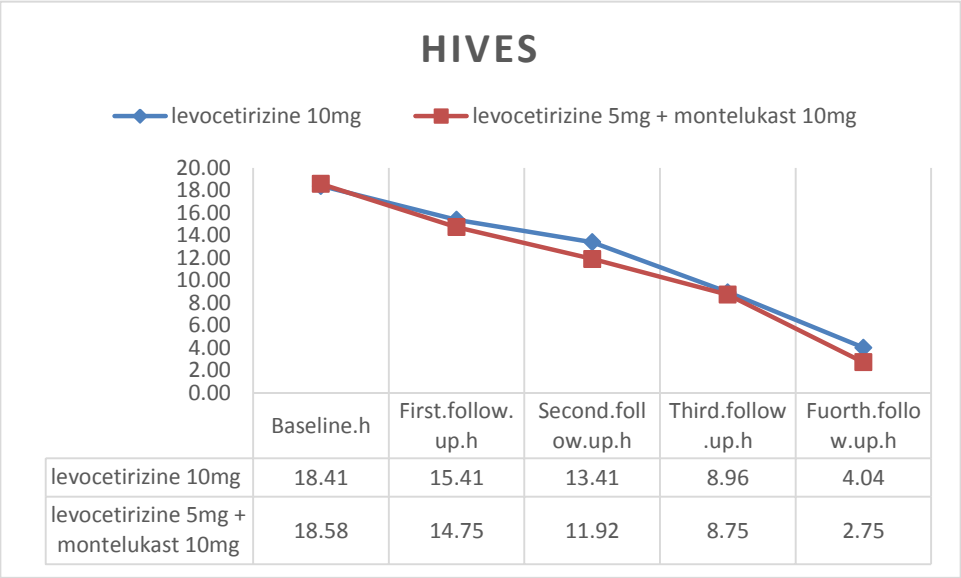
أجري اختبار ANOVA لمقارنة النتائج بين المجموعتين من حيث عدد الانتبارات بكل نقطة زمنية على حدا وقد بينت نتائج هذا الاختبار عدم وجود دلالة إحصائية في مشعر عدد الانتبار بين المجموعتين بالأسبوع الأول والثالث والرابع، حيث P>0.05 (P value Baseline = 0.627) (P value First follow up=0.377) (P value third follow up=0.655)(P value fourth follow up=0.090)،

أي لا فرق هام إحصائياً في مشعر عدد الانتبار بين المجموعتين بالأسبوع الأول والثالث والرابع ،

لكن كانت قيمة P<0.05 (P value second follow up=0.029) ، أي كان التحسن أكبر بالمجموعة الثانية بالنسبة لعدد الانتبارات بالأسبوع الثاني، كما هو موضح بالجدول (10) والمخطط البياني (4) التالي:

الجدول (10): مقارنة مشعر الانتبار بين المجموعتين خلال فترة الدراسة

ANOVA to compare levocetrizine and levocetrizine montelukast at each checkpoint						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Baseline	Between Groups	0.393	1	0.393	0.240	0.627
	Within Groups	80.352	49	1.640		
	Total	80.745	50			
First follow up	Between Groups	5.491	1	5.491	0.794	0.377
	Within Groups	339.019	49	6.919		
	Total	344.510	50			
Second follow up	Between Groups	28.236	1	28.236	5.080	**0.029**
	Within Groups	272.352	49	5.558		
	Total	300.588	50			
Third follow up	Between Groups	0.576	1	0.576	0.202	0.655
	Within Groups	139.463	49	2.846		
	Total	140.039	50			
Fourth follow up	Between Groups	21.047	1	21.047	2.985	0.090
	Within Groups	345.463	49	7.050		
	Total	366.510	50			



	Baseline.h	First.follow.up.h	Second.follow.up.h	Third.follow.up.h	Fuorth.follow.up.h
levocetirizine 10mg	18.41	15.41	13.41	8.96	4.04
levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	18.58	14.75	11.92	8.75	2.75

المخطط البياني (4): تبدل مشعر الانتبار بين المجموعتين خلال فترة الدراسة

2-3- دراسة سير الفعالية العلاجية من حيث المشعر المركب:

يوضح الجدول التالي (11) قيم المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة تقييم زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة للمشعر المركب.

حيث بلغ المتوسط الحسابي بالتقييم القاعدي بالمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10ملغ) 36.37 وبلغ المتوسط الحسابي بالتقييم القاعدي بالمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ) 36.75 وبتطبيق الاختبار الإحصائي ANOVA كانت قيمة P=0.33 (حسب الجدول 14 لاحقاً)، وبالتالي لا يوجد اختلاف بمتوسط شدة المشعر المركب بين المجموعتين، وبالتالي يمكن مقارنة الفعالية في ضبط المشعر المركب.

كما بلغ المتوسط الحسابي في الأسبوع الرابع بالمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10ملغ) 10.48 وبلغ المتوسط الحسابي بالاسبوع الرابع بالمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين5ملغ +مونتيلوكاست 10ملغ)8.13

مما يؤكد فعالية كلا العلاجين في ضبط المركب، كما أثبت ذلك إحصائياً.

الجدول(11): قيم المتوسط والانحراف المعياري والوسيط بكل نقطة زمنية وذلك بالمجموعتين بالنسبة للمشعر المركب

Case Summaries						
Group		Baseline	First follow Up	Second follow up	Third follow up	Fourth follow Up
levocetirizine 10mg	N	27	27	27	27	27
	Mean	36.37	30.44	26.63	18.26	10.48
	Std. Deviation	1.445	4.089	4.244	4.382	4.273
	Median	36.00	31.00	28.00	18.00	9.00
levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	N	24	24	24	24	24
	Mean	36.75	28.96	24.25	18.08	8.13
	Std. Deviation	1.294	4.070	3.326	3.513	2.419
	Median	37.00	28.50	24.00	18.50	8.00
Total	N	51	51	51	51	51
	Mean	36.55	29.75	25.51	18.18	9.37
	Std. Deviation	1.376	4.108	3.987	3.958	3.688
	Median	37.00	30.00	26.00	18.00	8.00

2-3-1- دراسة الفعالية العلاجية من حيث المشعر المركب بالمجموعة الأولى:

لمقارنة الفرق بين متوسط شدة المشعر المركب في كل نقطة زمنية والنقطة التي تليها في المجموعة العلاجية نفسها (أي تثبيت العينة ودراسة الاختلاف بين النقاط الزمنية).

أُجري Paired Samples Test للعينات المرتبطة (Paired Samples) والذي يختبر دلالات الفروقات بين المتوسطات الحسابية لمتغيرات رقمية بين مجموعتين مرتبطتين واستُخدم هنا للمقارنة بين الثنائيات الزمنية للمجموعة الأولى (ليفوسيتريزين 10 ملغ).

بينت نتائج هذا الاختبار وجود دلالة إحصائية هامة للفروقات بين كل نقطة زمنية والنقطة الزمنية التي تليها حيث $P<0.0001$، أي التحسن في المشعر المركب بالنسبة للتقييم القاعدي كان هاماً إحصائياً منذ الأسبوع الأول واستمر كذلك حتى نهاية الدراسة (الأسبوع 4) كما هو موضح في الجدول (12) التالي:

الجدول (12) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الأولى

Paired Samples Test for levocetrizine group									
		Paired Differences					T	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Baseline – First follow up	5.926	4.420	0.851	4.178	7.674	6.967	26	<0.0001
Pair 2	First follow up – Second follow up	3.815	2.497	0.480	2.827	4.802	7.939	26	<0.0001
Pair 3	Second follow up – Third follow up	8.370	2.803	0.539	7.261	9.479	15.516	26	<0.0001
Pair 4	Third follow up – Fourth follow up	7.778	4.200	0.808	6.116	9.439	9.622	26	<0.0001
Pair 5	Baseline – Fourth follow up	25.889	4.518	0.869	24.102	27.676	29.776	26	<0.0001

2-3-2- دراسة الفعالية العلاجية من حيث المشعر المركب في المجموعة الثانية:

لمقارنة الفرق بين متوسط المشعر المركب في كل نقطة زمنية والنقطة التي تليها في المجموعة العلاجية نفسها (أي تثبيت العينة ودراسة الاختلاف بين النقاط الزمنية)

أُجري Paired Samples Test للعينات المرتبطة (Paired Samples) والذي يختبر دلالات الفروقات بين المتوسطات الحسابية لمتغيرات رقمية بين مجموعتين مرتبطتين وتم استُخدم هنا للمقارنة بين الثنائيات الزمنية

للمجموعة الثانية (ليفوسيتريزين 5ملغ +مونتيلوكاست10 ملغ). بينت نتائج هذا الاختبار وجود دلالة إحصائية هامة للفروقات بين كل نقطة زمنية والنقطة الزمنية التي تليها حيث P<0.001 أي التحسن في المشعر المركب بالنسبة للتقييم القاعدي كان هاماً إحصائياً منذ الأسبوع الأول واستمر كذلك حتى نهاية الدراسة (الأسبوع 4) كما هو موضح في الجدول (13) التالي:

الجدول (13) نتائج اختبار Paired Samples Test للعينات المرتبطة لمقارنة تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الثانية

Paired Samples Test for levocetrizine montelukast group									
		Paired Differences					T	Df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Baseline – First follow up	7.792	4.263	0.870	5.992	9.592	8.954	23	<0.0001
Pair 2	First follow up – Second follow up	4.708	4.165	0.850	2.950	6.467	5.538	23	<0.0001
Pair 3	Second follow up – Third follow up	6.167	3.875	0.791	4.530	7.803	7.797	23	<0.0001
Pair 4	Third follow up – Fourth follow up	9.958	4.154	0.848	8.204	11.713	11.743	23	<0.0001
Pair 5	Baseline – Fourth follow up	28.625	2.961	0.604	27.375	29.875	47.363	23	<0.0001

2-3-3- مقارنة الفعالية العلاجية من حيث المشعر المركب في المجموعتين:

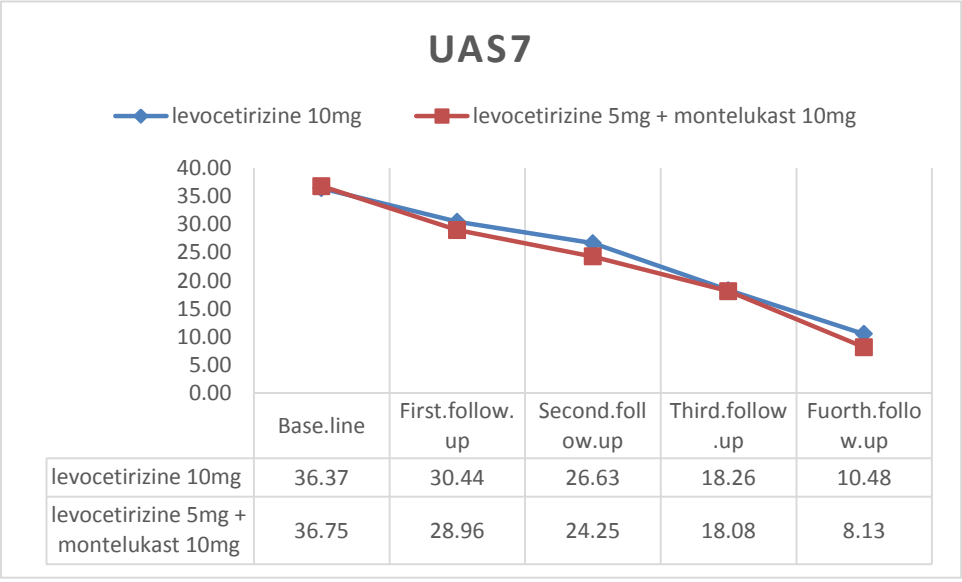
أجري اختبار ANOVA لمقارنة النتائج بين المجموعتين من حيث المشعر المركب بكل نقطة زمنية على حدا وقد بينت نتائج هذا الاختبار(P value Baseline = 0.330)،(P value First follow up=0.200) (P value third follow up=0.876) أي عدم وجود دلالة احصائية في المشعر المركب بين المجموعتين في الأسبوعين الأول والثالث والوضع القاعدي حيث P>0.05. بينما كانت قيمة P<0.05 في الأسبوعين الثاني والرابع (P value second follow up=0.029)(P value fourth follow up=0.090) أي كان التحسن أكبر بالمجموعة الثانية بالنسبة للمشعر المركب في الأسبوع الثاني والرابع كما هو موضح في الجدول (14) والمخطط البياني (5) التالي:

الجدول (14): مقارنة المشعر المركب بين المجموعتين خلال فترة الدراسة

ANOVA to compare levocetrizine and levocetrizine montelukast at each checkpoint						
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Baseline	Between Groups	1.831	1	1.831	0.967	0.330
	Within Groups	92.796	49	1.894		
	Total	94.627	50			
First follow up	Between Groups	28.061	1	28.061	1.686	0.200
	Within Groups	815.625	49	16.645		
	Total	843.686	50			

Second follow up	Between Groups	71.949	1	71.949	4.878	0.032
	Within Groups	722.796	49	14.751		
	Total	794.745	50			
Third follow up	Between Groups	0.393	1	0.393	0.025	0.876
	Within Groups	783.019	49	15.980		
	Total	783.412	50			
Fourth follow up	Between Groups	70.556	1	70.556	5.673	0.021
	Within Groups	609.366	49	12.436		
	Total	679.922	50			

المخطط البياني (5): تبدل المشعر المركب بين المجموعتين خلال فترة الدراسة



2-4- دراسة التأثيرات غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين:

كان أشيع الآثار الجانبية هو التركين، حيث سُجل التركين عند 7 مرضى في مجموعة ليفوسيتريزين 10ملغ، وسُجل في حالتين في مجموعة ليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست كما واضح في الجدول (15).

سُجل dizziness الدوار عند مريض واحد في مجموعة ليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست ولم يسجل في مجموعة ليفوسيتريزين 10 ملغ .

سُجل ضيق نفس و وذمة كاحل عند مريض واحد في مجموعة ليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست ولم يسجل في مجموعة ليفوسيتريزين 10 ملغ.

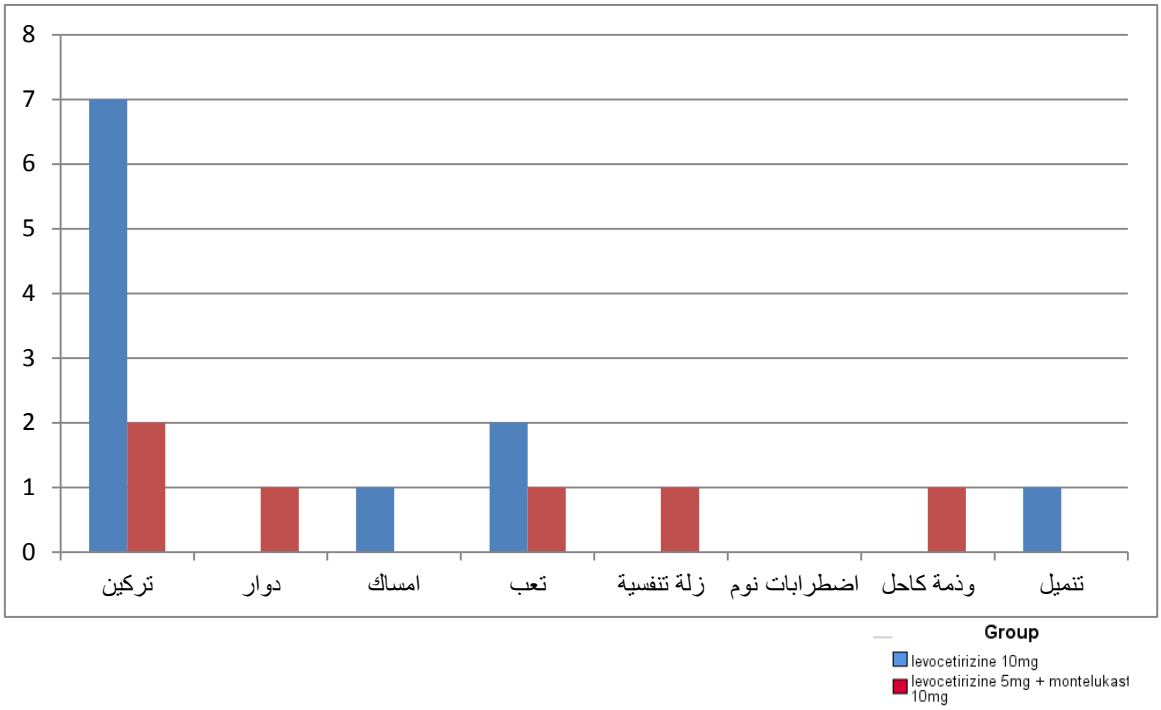
سُجلت حالة إمساك وحالة تنميل واحدة عند مريض واحد في مجموعة ليفوسيتريزين 10 ملغ ولم يسجل في مجموعة ليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست.

سُجل التعب كأثر جانبي عند مريضين في مجموعة ليفوسيتريزين 10 ملغ وسُجلت حالة واحدة في مجموعة ليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست.

لم يسجل اضطراب النوم في أي مجموعة من المجموعتين كما هو واضح بالجدول (15) والمخطط البياني(6):

الجدول (15): التأثيرات الجانبية غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين

	ليفوسيتريزين 10 ملغ	ليفوسيتريزين5ملغ+مونتيلوكاست 10ملغ
	تعداد	تعداد
تركين Sedation	7	2
دوار Dizziness	0	1
إمساك Constipation	1	0
تعب Fatique	2	1
زلة تنفسية Breathlessness	0	1
اضطرابات نومSleep Disturbance	0	0
وذمة كاحلPedal.Edema	0	1
مذل Parathesia	1	0



المخطط البياني (6): مقارنة التأثيرات الجانبية غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين

بتطبيق الاختبار الإحصائي كاي مربع على تكرارات الآثار الجانبية الكلية أياً كانت بين ذراعي المعالجة، كانت قيمة p=0.011 حسب تعديل فيشر للعينات الصغيرة وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين ذراعي المعالجة في تكرار الآثار الجانبية الكلية كما يوضح الجدول (17). مع العلم أن نسبة الآثار الجانبية في مجموعة الليفوسيتريزين 40.7% أعلى من نسبة الآثار الجانبية الكلية في مجموعة الليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست والتي بلغت 25% لذلك يمكن القول إنَّ مجموعة الليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست أكثر أماناً كما يوضح الجدول (16).

الجدول (16): النسب المئوية للتأثيرات الجانبية غير المرغوبة الحاصلة في المجموعتين

Groups Over all Side Effects					
			Overall Side Effects		Total
			No	Yes	
Group	levocetirizine 10mg	Count	16	11	27
		% within Group	59.3%	40.7%	100.0%
		% within Over all Side Effects	47.1%	64.7%	52.9%
	levocetirizine 5mg + montelukast 10mg	Count	18	6	24
		% within Group	75.0%	25.0%	100.0%
		% within Over all Side Effects	52.9%	35.3%	47.1%
Total		Count	34	17	51
		% within Group	66.7%	33.3%	100.0%
		% within Over all Side Effects	100.0%	100.0%	100.0%

الجدول(17): الاختبار كاي مربع على تكرارات الآثار الجانبية الكلية حسب تعديل فيشر للعينات الصغيرة

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.417[a]	1	.234		
Continuity Correction	.797	1	.372		
Likelihood Ratio	1.434	1	.231		
Fisher's Exact Test				.372	**0.011**
Linear-by-Linear Association	1.389	1	.239		
N of Valid Cases	51				

الفصل الثالث:مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية

بيّنت الدّراسة الوصفية تجانس صفات العينة بين المجموعتين العلاجيتين من حيث الجنس والعمر ممّا يدل على صلاحية العينة للدّراسة و إجراء المقارنات بين المجموعتين.علماً أن نسبة المرضى الإناث في عينة الدراسة الكلية تفوق نسبة الذكور، ومتوسط أعمار المرضى كان36.06 أي بالعقد الرابع وهو ما يتوافق مع الوبائيات العامة للشرى المزمن. (8)

أظهر المونتيلوكاست فعالية ملحوظة بالعلاج تجلّت من خلال وجود دلالة هامة إحصائياً عند مقارنة كل من مشعر شدة الحكة و مشعر عدد الانتبارات والمشعر المركب منذ الأسبوع الأول واستمرت حتى نهاية الدراسة، حيث تبين بالمقارنة بين الزيارتين (0 و4) انخفاض مشعر الحكة بنسبة 70% و انخفاض مشعر عدد الانتبارات بنسبة 85% و هذا يتوافق مع الدراسات العالمية التي قيمت فعالية المونتيلوكاست كما في دراسة Salim Alkeraye عام 2021 (198) حيث كانت إضافة المونتيلوكاست لعلاج الشرى المزمن عند سبع من أصل تسع مرضى مفيدة. ويمكن تفسير فعالية المونتيلوكاست كونه يثبط الوسائط ما قبل التهابية ضمن الخلايا البدينة والأسسة والحمضات و هذه الخلايا هي الأساسية في الآلية الإمراضية للشرى المزمن.

كما أظهر الليفوسيتيريزين فعالية ملحوظة بالعلاج وتجدر الإشارة إلى أنّ الليفوسيتريزين حافظ على فعاليته طوال فترة العلاج وهذا يتوافق مع دراسة Krzysztof Klos عام 2007 حيث أجريت الدراسة على 37 مريض تلقوا إما 10 ملغ يومياً من السيتريزين أو 5 ملغ يومياً من الليفوسيتريزين ولم يتم ملاحظة ظاهرة تسرع المقاومة Tachyphylaxis لمضادات الهيستامين خلال فترة العلاج التي استمرت 180 يومًا. (181)

بالنسبة للتأثيرات غير المرغوب بها فقد كانت أكبر بمجموعة الليفوسيتريزين 10ملغ، كان الوسن والتركين أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً، حيث إنَّ سبعة مرضى من المجموعة الأولى ومريضين من المجموعة الثانية عانوا منهما، علماً أن الوسن والتركين هو مصدر القلق الأساسي عند العلاج بمضادات الهيستامين، ومنه كان التحسن متقارباً بين المجموعتين مع تفوق بسيط لمجموعة المشاركة و تأثيرات جانبية أقل. و هذا يتوافق مع الدراسات العاليمة حيث الجرعات العالية من الليفوسيتريزين تسبب تركيناً أعلى، و كلما زادت جرعة الجيل الثاني من مضادات الهيستامين زادت تأثيراته الجانبية .(179)

بالمقارنة مع الدراسات العالمية وجدنا ما يلي:

- **دراسة Sarkar TK وزملائه 2009:** (197)

وهي دراسة مقارنة معشاة randomize ، ثنائية التعمية double-blind، وحيدة المركز single-center شملت 120 مريض شرى مزمن، حيث تلقى المرضى العلاج بالليفوسيتريزين 5 ملغ لمدة أسبوعين ولم يستفدوا. وانقسم المرضى إلى مجموعتين 60 مريضاً تلقوا ليفوسيتريزين 5ملغ مع مونتيلوكاست 10ملغ (استبعد 9 منهم) و60 مريضاً تلقوا ليفوسيتريزين 10ملغ مرة (استبعد 8 منهم) يومياً لمدة 4 أسابيع.

وجدت الدراسة انخفاض(The Urticaria Activity Score) UAS بشكل ملحوظ في مجموعتي العلاج كلتيهما منذ الأسبوع الأول حتى الأسبوع الرابع، لكن لوحظ أن التركين أكثر بكثير (P=0.013) في مجموعة levocetirizine 10 mg.

حُسِّنت نوعية الحياة بشكل ملحوظ في مجموعة ليفوسيتيريزين 5 ملغ + مونتيلوكاست 10 ملغ حيث كانت التأثيرات الجانبية أقل.

Sarkar TK كما دراستنا هي ذات محدودية كونها قيمت الحكة بشكل شخصي وليس موضوعي

أكدت دراسة Sarkar TK على أن كلاً من ليفوسيتريزين و المونتيلوكاست كان آمناً و جيد التحمل.

	دراسة Sarkar TK	دراستنا
عدد المرضى	TOTAL=103 LCZ =52 LCZ+Mont=51	TOTAL=51 LCZ =27 LCZ+Mont=24
التوزع الجنسي للعينة الكلية	F=62.1 M=37.9	F=60.8 M=39.2
متوسط العمر في العينة الكلية (سنوات)	34.58	36.06
المدى العمري في العينة الكلية (سنوات)	71-18	60-19
مدة العلاج	4أسابيع	4أسابيع
قيمةP للفرق بين المجموعتين من حيث شدة الحكة	لم يتم تقييمه	W1:P=0.218 W2: P=0.193 W3: P=0.963 W4: P=0.056
قيمة P للفرق بين	لم يتم تقييمه	W1:P=0.377

<table>
<tr><td>المجموعتين من حيث عدد الانتبارات</td><td></td><td>W2: P=0.029
W3: P=0.655
W4: P=0.090</td></tr>
<tr><td>قيمة P للفرق بين المجموعتين من حيث المشعر المركب</td><td>W1:P=0.598
W2: P=0.855
W3: P=0.629
W4: P=0.628</td><td>W1:P=0.200
W2: P=0.032
W3: P=0.876
W4: P=0.021</td></tr>
<tr><td>الفرق بين المجموعتين من حيث نوعية حياة المرضى</td><td>المشاركة كانت أفضل من الليفوسيتريزين وحده</td><td>لم يتم تقييمه</td></tr>
<tr><td>قيمة P للفرق بين المجموعتين من حيث التأثيرات غير المرغوبة</td><td>P=0.013
التركين أكثر بكثير في مجموعة levocetirizine 10 mg.</td><td>P=0.011
مجموعة الليفوسيتريزين مع المونتيلوكاست أكثر أماناً</td></tr>
<tr><td>التأثيرات غير المرغوبة</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>LCZ</th><th>LCZ+Mont</th></tr>
<tr><td>تركين</td><td>13</td><td>3</td></tr>
<tr><td>دوار</td><td>0</td><td>3</td></tr>
<tr><td>إمساك</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>تعب</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td>ضيق نفس</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>اضطرابات نوم</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>وذمة كاحل</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>مذل باليد</td><td>1</td><td>0</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>LCZ</th><th>LCZ+Mont</th></tr>
<tr><td>تركين</td><td>7</td><td>2</td></tr>
<tr><td>دوار</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>إمساك</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>تعب</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td>ضيق نفس</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>اضطرابات نوم</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>وذمة كاحل</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>مذل باليد</td><td>1</td><td>0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

❖ **دراسة Salim Alkeraye عام 2021:** (198)

كانت إضافة المونتيلوكاست لعلاج الشرى المزمن مجهول السبب هدفاً لتوثيق فعالية مونتيلوكاست في المرضى، وكانت نقطة النهاية الرئيسية هي السيطرة الكافية على المرض. تألفت المجموعة من تسعة مرضى الذين استوفوا معايير الاشتمال في هذه الدراسة. أبلغ أربعة مرضى عن استجابة جيدة لمونتيلوكاست وأبلغ ثلاثة مرضى عن السيطرة الكاملة على المرض.تقترح هذه النتائج أن مضادات الليكوترين ، مثل مونتيلوكاست ، فعالة كعلاج إضافي لمضادات الهيستامين وأن استخدامها في المرضى المعندين له ما يبرره.

- **دراسة Tyrone O McBayne عام 2006:** (199)

في هذه الدراسة كان المونتيلوكاست علاجاً للشرى المزمن حيث تمت مراجعة بيانات التجارب السريرية لتحديد فوائد استخدام مونتيلوكاست بمفرده أو كعلاج مشترك في علاج الشرى المزمن حيث تم تحديد ست تجارب سريرية. وتمت مقارنة مونتيلوكاست بمفرده وكعلاج مشترك مع مضادات مستقبلات الهيستامين H1 لتحديد الفعالية والأمان. كانت النتائج مختلطة، فقد أظهرت بعض الدراسات أن مونتيلوكاست يمكن أن يقلل الأعراض الشروية مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية بما يتوافق مع دراستنا، بينما لم يجد بعضها الآخر فروقاً.

- **دراسة E. Nettis عام 2004:** (200)

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد ما إذا كان مونتيلوكاست ، أحد مضادات مستقبلات LTD4، بالإضافة إلى ديسلوراتادين ، هو أكثر فعالية من ديسلوراتادين وحده في علاج الشرى المزمن. أجريت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية بالغفل على 81 مريضاً، فترة العلاج 6 أسابيع.

تم اختيار المرضى بصورة عشوائية لتلقي مرة واحدة يومياً:

(أ) ديسلوراتادين عن طريق الفم (5 ملغ) بالإضافة إلى الدواء الوهمي.

(ب) ديسلوراتادين (5 ملغ) مع مونتيلوكاست (10 ملغ)

(ج) الدواء الوهمي وحده.

وكانت النتائج كالتالي: كل من ديسلوراتادين وحده و ديسلوراتادين بالإضافة إلى مونتيلوكاست مرة واحدة يومياً أسفر عن تحسينات فيما يتعلق بالحكة ، وعدد النوبات المنفصلة ، وحجم الانتبارات و وعددها ، وجودة حياة المرضى.

كانت إضافة مونتيلوكاست إلى ديسلوراتادين فعالة في تحسين الأعراض ونوعية حياة المرضى بشكل ملحوظ أكثر من ديسلوراتادين وحده ، على الرغم من أنه لم يكن له تأثير كبير على عدد النوبات الشروية.

الخلاصة: إن الجمع بين ديسلوراتادين ومونتيلوكاست فعال في علاج الشرى المزمن، لذلك قد يكون بديلاً صالحاً في المرضى الذين يعانون من شرى مزمن معتدلاً نسبياً ، نظراً لفعاليته وعدم وجود تأثيرات جانبية بما يتوافق مع دراستنا.

- **دراسة Khan S عام 2012** : (201)

درس فعالية مونتيلوكاست كعلاج إضافي عند المرضى الذين يعانون من الشرى المزمن مجهول السبب. كانت الأهداف توثيق فعالية مونتيلوكاست عند المرضى أولاً ، و تقييم ما إذا كانت أي صفات سريرية أو استقصاءات مخبرية مرتبطة بالاستجابة لمونتيلوكاست ثانياً. تم تحديد المرضى الذين تلقوا مونتيلوكاست بين الأعوام 2008–2011 (فترة 4 سنوات)، وكانت نقطة النهاية هي السيطرة الكافية على المرض دون الحاجة إلى علاج الستيرويد الجهازي.

أجريت الدراسة على 25 مريضاً يعانون من الشرى المزمن بمتوسط مدة الإصابة بالشرى 3.8 سنوات حيث تلقوا مونتيلوكاست 10 ملغ يومياً. كان 12مريضاً (48٪) أفضل حالاً عند تناول مونتيلوكاست مع العلاج المشترك بمضادات H1 ومضادات H2، في حين لم يكن لمونتيلوكاست أي تأثير عند 11 مريضاً، وعند مريضين ساءت حالة الشرى بعد بدء تناول مونتيلوكاست. لم يتمكنوا من تحديد أي صفات سريرية أو استقصاءات مخبرية مرتبطة بالاستجابة لمونتيلوكاست، لذلك هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لفهم فشل الاستجابة على تثبيط الليكوترين في الشرى المزمن.

محدوديات الدراسة

بكل الأحوال فإن تقييم الحكة في دراستنا تم بشكل شخصي، وليس موضوعي حيث إنَّ تفسير الشعور بالحكة يتنوع بشكل كبير بين الأفراد كما ويتأثر بعوامل عديدة مثل الحرارة والتعرق والشدة النفسية، وهذه حقيقة من المحدوديات التي تواجه جميع الأبحاث المتعلقة بالأمراض الجلدية الأليرجائية مما يقلل من دقة تقييم الحكة ومصداقيتها ويقود إلى الخلط والارتياب في تقييم الفروقات في الأداء السريري للمجموعات العلاجية.

لابد أن نذكر أن تعقيد إمراضية الشرى المزمن وأسبابه المتداخلة من الاستعداد الوراثي والعوامل المناعية والإنتانية والنفسية وغيرها، وكذلك ميله للهجوع العفوي خلال سيره الطبيعي، إضافة إلى وجود اختلافات فردية في استقلاب مضادات الهيستامين والاستجابة لها.

وبكل تأكيد فإن نسب التركين الحاصلة في دراستنا قد لا تعكس ما نراه في دراسات أخرى أو في الممارسة العملية نظراً لصغر حجم عينتنا إضافة للصعوبة البالغة في تقييم التأثير المركن كونه شخصياً بشكل كبير، فبعضهم يعبر عنه بالصداع أو الدوار أو الوهن أو غير ذلك، حيث لا توجد طريقة علمية لقياسه. كما تختلف أهميته بالنسبة للمريض حسب طبيعة عمله أو المهام اليومية التي يؤديها ولابد أن نذكر ملاحظتنا لوجود قناعة راسخة عند أغلبية مرضانا بوجود أثر مركن مهم لمضادات الهيستامين ناجمة عن تجاربهم العلاجية السابقة خاصة الذين عولجوا منهم سابقاً بمركبات الجيل الأول المركنة أو بمشاركة أكثر من مركب من مضادات الهيستامين، وبالتالي قد تكون هذه التربة النفسية عند مرضانا أثرت على نسب حدوث التركين في دراستنا.

التوصيات

في ضوء النتائج التي توصلنا إليها نوصي بما يلي:

1- استخدام المشاركة بين ليفوسيتريزين 5ملغ والمونتيلوكاست 10ملغ في الحالات المعندة من الشرى المزمن.

2- مشاركة المونتيلوكاست مع الليفوسيتريزين بعلاج الشرى المزمن المعند قبل رفع جرعة الليفوسيتريزين يمتلك أفضلية طفيفة عن زيادة جرعة الليفوسيتريزين إضافة إلى تخفيض الآثار الجانبية بشكل أكبر.

3- نقترح إجراء دراسات أكبر لتفادي محدوديات الدراسة سابقة الذكر خاصة بأنظمة التقييم الشخصية.

4- التأكيد على أهمية العلاج اليومي المنتظم (وليس المتقطع عند الحاجة) بمضادات الهيستامين والتي تؤكد عليه التوصيات عند مرضى الشرى المزمن. (181)

5- نقترح اعتماد معايير مخبرية للمقارنة بين فعالية مضادات الهيستامين لوحدها ومضادات الهيستامين بالمشاركة مع مضادات مستقبلات اللوكوترينات، مثل معايرة السيتوكينات الالتهابية وتعداد الحمضات.

References

1.Maurer M, Weller K, Bindslev Jensen C,et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. Allergy 2011; 66: 317–330

2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010;35: 869-873.

3. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5: 464-470.

4. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. Br J Dermatol. 1969;81: 588-597.

5. James C, Bernstein JA. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. Expert Opin Pharmacother. 2017;18: 253-262.

6. Zuberbier T,Balke M,Worm M,et al.Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010;35: 869-73.

7. Greaves MW. Chronic urticaria . J Allergy Clin Immunol 2000;105: 664-672.

8- Henz, B.M, Zuberbier T, Grabbe, J,et al. Urticaria Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. Berlin: Springer-Verlag ;1998: 55-89

8-. Henz BM. Physical urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al, eds. Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1998:55-89.

9. O'Donnell BF, Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ,et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:853-8.

10. Ferrer M.Immunological events in chronic spontaneous urticarial.Clinical and Translational Allergy. 2015;5: 30.

11. Moon TC, St Laurent CD, Morris K E,et al. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. Mucosal Immunol. 2010;3: 111-128.
12. Hawrylowicz CM, MacGlashan DW, SaiKo H, et al. Effector cells of allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. Allergy. 3rd ed. london: Mosby; 2006: 351-73.
13.Cohen RW, Rosentreich DL. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. J Allergy Clin Immunol 1986;77: 802-7.
14. Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, et al. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission J Allergy Clinic Immunol 1986;89: 1139-43.
15. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am.2014;34: 33–52.
16. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay B. Th1/Th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsies from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. J Allergy Clinic Immunol 2002;109: 694–700.
17.Akdis CA.Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology.Eur J Pharmacol. 2006;533: 69-76.
18. Clive E.H. Grattan, Sarbjit S. Saini. Urticaria and Angioedema. Bolognia Dermatology 4th Ed.2017: 305-18.
19. Cho CB, Shutes SA, Altrich MK, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110: 29–33.
20.Brodell LA, Beck LA, Saini SS. Pathophysiology of chronic urticarial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100: 291-297.
21. Grattan CEH. Autoimmune urticarial. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24: 163–81.
22. Sheen CH, Schleimer RP, Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: involvement of G-protein activation. Allergy. 2007;62: 532-538.

23. Waller DG. Allergy, pseudo-allergy and non-allergy. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011;71: 637-638.
24. Borriello F, Granata F, Marone G. Basophils and skin disorders. J Invest Dermatol. 2014;134: 1202-1210.
25. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria.Current Opinon Immunology.2008;20: 709-716.
26. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo- responsiveness to other stimuli. Clin Exp Allergy 2005;35: 456-460.
27. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, et al. Anti-Fc.RI autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structure-function relationship. J Clin Invest 1998;101: 243-51.
28. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999;104: 169–72.
29. Takahagi S, Tanaka T, Ishii H, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. Br J Dermatol 2009;160: 426-8.
30. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40: 443–50.
31. Chan CL, Jones RL, Lau HYA. Characterisation of prostanoid receptors mediating inhibition of histamine release from anti-IgE-activated rat peritoneal mast cells. Br J Pharmacol 2000;129: 589–97.
32. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. Br J Dermatol . 1975;93: 135-43.
33. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, et al. Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009;39: 116–26.
34. Bhatia R, Alikhan A, Maibach HI. Contact urticaria: present scenario. Indian J Dermatol. 2009;54: 264-268.

35. Venarske D, deShazo RD. Molecular mechanisms of allergic disease. South Med J. 2003;96: 1049-1054
36. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. Clin Exp Dermatol. 2003;28: 123-127.
37. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol 2006;142: 1591–7.
38. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009;360: 2416–25.
39.Mauer M, Church MK, Marsland AM, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go ? J Eur Acad Dermatol Venereol.2016;30: 7-15.
40. Zuberbier T, Iffl◌nder J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol 1996;76: 295–7.
41. Sabroe R. Acute urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34: 11–21.
42.Sarbjit Siani. Chronic urticaria : Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. Up To Date. Last updated: 2018.
43.Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57.
44.Lenzoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol 1989;84: 66-71.
45.Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticarial and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012;129: 1308-13.
46. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and Helicobacter pylori. Acta Derm Venereol. 1998;78(6): 440-2
47. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. J Dtsch Dermatol Ges 2007,2522-27
48.Wedi B, Raap U, Kapp A: Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 ;4: 387-396.

49.Ertam I, Biyikli SE, Yazkan FA, Aytimur D, Alper S: The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21: 777-780.

50. Hellmig S, Troch K, Ott SJ, Schwarz T, Fölsch UR: Role of Helicobacter pylori Infection in the treatment and outcome of chronic urticaria. Helicobacter 2008,13: 341-345.

51. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, et al. Urticaria and infections. Allergy Asthma Clin Immunol. 2009;5: 10.

52.Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, et al. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. J Parasitol 2003,89: 490-492.

53. Ronellenfitsch U, Bircher A, Hatz C, Blum J: Parasites as a cause of urticaria. Helminths and protozoa as triggers of hives? Hautarzt 2007;58: 133- 141.

54. Zuel-Fakkar NM, Abdel Hameed DM, Hassanin OM. Study of Blastocystis hominis isolates in urticaria: a case-control study. Clin ExpDermatol. 2011;36(8):908-910.

55. Wolfrom E, Chêne G, Boisseau H, et al. Chronic urticaria and Toxocara canis.Lancet. 1995;345: 196.

56.Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria.Clin Exp Immunol.2008;153 151-161.

57. Daschner A, Alonso-Gómez A, Caballero T, et al. Gastric anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angio-oedema? Br J Dernatol 1998;139: 822-8.

58. Ergon MC, Ilknur T,Yucesoy M,Ozkan S: Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticarial. Clin Exp Dermatol 2007,32: 740-743.

59. Liekenbröcker T, Körner M. Kapp A, Wedi B: Correlation of infect-associated chronic urticaria with positive autologous serum skin test. Allergologie 2001,24: 475-479.

60.Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S: Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test.Helicobacter 2007,12: 567-571.

61. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. Br J Dermatol. 1990;123: 453-456.
62. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. Arch Dermatol. 2012;148: 103-108.
63. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69: 868-887.
64. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol. 1996;76: 295-297.
65. Kidd JM , Cohen SH, Sosman A J, et al.Food-dependent exercise-induced anaphylaxis.J Allergy Clin Immunol. 1983;71: 407-11.
66. Clive E. H. Grattan, Alexander M. Urticaria.Rook's Textbook of Dermatology, 9th Ed.2016: 1301-10.
67. Grattan C..Aspirin-sensitive urticaria. Clin Exp Dermatol 2003;28: 123-7.
68.Gilbert RJ,Hobbs G,Murray CK, et al.Scombrotoxic fish poisoning: features of the first 50 incidents to be reported in Britain (1976-9).BMJ.1980;281: 71-2.
69. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria.Allergy 2013;68: 27-36.
70.Zuberbier T. The Role of Allergens and Pseudoallergens in Urticaria.J investigative dermatology symposium proceeding 2001;6: 132-4.
71. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al.Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Allergy 2010; 65: 78–83
72.Poon E, Seed P T, Greaves M W,et al. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. Br J Dermatol 1999;140: 667-71.
73. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy. 2016;71: 780-802.

74. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.Allergy.2014 ;69(7): 868-887.
75. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133: 1270-1277.
76. Wardhana, Datau EA. Chronic autoimmune urticaria. Acta Medica Indonesiana.2012;44: 165-174.
77. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria.Clin Exp Immunol.2008;153 151-161
78. Jafilan L, James C. Urticaria and Allergy-Mediated Conditions. Primary care.2015;42: 473-483.
79. Hacard F, Nosbaum A, Bensaid B, et al. Histaminergic angioedema and chronic urticarial.presse medicale. 2015;44: 37-42.
80. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc_RI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40: 443-50.
81. Knecht SE., Dunn SP, Macaulay TE. Angioedema Related to Angiotensin Inhibitors.J pharm pract.2014;27: 461-465.
82. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticarial. The Journal of Allergy Clincal Immunology In Practice. 2014;2: 168-171.
83. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JNG, et al. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence?The Netherlands Journal of medicine. 2005;63: 244-249.
84. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. Ann Dermatol. 2016;28: 562-568.
85. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. Br J Dermatol. 2012;166: 747-752.
86.Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticarial. Journal of Dermatological Science. 2008;52: 79-86.

87. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. J Psychosom Res. 2008;64: 225-229.
88. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015;45: 547-565.
89. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. Allergy. 2011;66: 317-330.
90.Tanaka T, Hiragun M, Hide M, Hiragun T. Analysis of primary treatment and prognosis of spontaneous urticaria. Allergology international: official journal of Japanese Society of Allergology. 2017;66: 458-462.
91. SCHAEFER P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2017 ;95(11): 717-24.
92. van der Valk PGM, Moret G, Kiemeney LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. Br J Dermatol. 2002 ;146: 110-13.
93. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P,et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. J Am Acad Dermatol. 2014;71: 663-8.
94.Kay AB,Yng S, Ardelean E, et al.Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. Br J Dermatol. 2014;171: 505-511.
95. Marques RZ, Criado RF, Machado CDF, et al. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. An Bras Dermatol. 2016;91: 760-763.
96. Leru P. Urticaria-an allergologic, dermatologic or multidisciplinary disease? Rom J Intern Med. 2013;51: 125-130.
97. Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria: evidence and considerations on their selection and use. The Journal of Allergy Clincal Immunology In Practice.2013;1: 433-440.
98. Suh KS, Kang DY, Lee KH, et al.Evolution of urticarial vasculitis: a clinical, dermoscopic and histopathological study. Journal of the clinical European Academy Dermatology and Venereology: JEADV. 2014;28: 674-675.

99. Kerstan A, Simon H-U, Yousefi S, et al. Extensive accumulation of eosinophil extracellular traps in bullous delayed-pressure urticaria: a pathophysiological link? The British Journal of Dermatology. 2012;166: 1151-1152.
100. Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheumatism. 2013;65: 824-831.
101. Badawi AH, Gierer, S,Fraga, GR.Schnitzler Syndrome. Allergy and Asthma Proceeding. 2014;35; 75-77.
102. Perera E, Sinclair R. Evaluation, diagnosis and management of chronic urticaria. Australan Famly Physician. 2014 ;43: 621-625.
103. Hawro T, Ohanya T, Schoepke N,et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6: 1185-90.
104. Bae J-S, Kim S-H, Ye Y-M, et al. Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. J Allergy clin immunol 2007;119: 449-56.
105 . Hollis K, Proctor C, McBride D. Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study. American Journal of Clinical Dermatology. Published: 24 January 2018
106. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy.Allergy.2003;58: 621-623.
107. Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, et al. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol. 2002;147: 32-36.
108.Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. Compr Psychiatry. 2010;51: 55-63.
109. Lennox RD, Leahy MJ.Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93: 142-146.

110.Kocatürk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S,et al. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. Acta Derm Venereol. 2012 ;92: 419-25.
111. Ue AP, Souza PK, Rotta O, Furlani Wde J, Lima AR, Sabbag DS. Quality of life assessment in patients with chronic urticaria. An Bras Dermatol. 2011;86: 897-904.
112.Dias GAC, Pires GV, Valle SOR do, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. Anais Brasileiros dermatologia. 2016;91: 754-759.
113. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Reis VMS. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. An Bras Dermatol. 2015;90(1): 74-89
114.Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2015 ;45: 547-565.
115.Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol. 2006;154: 813-819.
116. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy. 2013;68: 27-36.
117. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al . Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. J Allergy Clin Immunol. 2006;117: 1113-7.
118. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CEH, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticarial. J Allergy Clin Immunol. 2009 ;123: 705-706.
119. Yıldız H, Karabudak O, Doğan Bet al. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticarial. Br J Dermatol. 2011;165: 1205-9.
120. Brodell LA, Beck LA, Saini SS. Pathophysiology of chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 ;100: 291-297.

121. Vasagar K, Vonakis BM, Gober L, Viksman A, Gibbons SP Jr, Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. Clin Exp Allergy2006;36: 770-776.
122. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. Arch Dermatol 1998;134: 1575-80.
123. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. Clin Exp Dermatol. 2009;34: 166-170.
124. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, et al . Anti-Fc_RI_ autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structure-function relationship. J Clin Invest 1998;101: 243-51.
125. Schoepke N, Doumoulakis G, Maurer M. Diagnosis of urticaria. Indian J Dermatol .2013;58: 211-218.
126. Axelrod S, Davis-Lorton M. Urticaria and angioedema. Mt Sinai J Med. 2011;78: 784-802.
127. Maurer M, Church MK, Marsland AM, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(suppl 5): 7-15.
128.Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol. 1999;140: 446-52.
129.Konstantinou GN, Asero R, Maurer M,et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy 2009;64: 1256-68.
130. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140: 446-53.

131. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:245-251.
132. Stevens W, Buchheit K, Cahill KN. Aspirin-exacerbated diseases: advances in asthma with nasal polyposis, urticaria, angioedema, and anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2015; 15: 69.
133. Godse KV. Chronic urticaria and treatment options. Indian J Dermatol 2009;54: 310-312.
134. Godse KV. Chronic urticaria and treatment options. Indian J Dermatol 2009;54: 310-312
135. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria.: an abridged Cochrane Systematic Review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73: 710-716.
136. Jauregui I, Ferrer M, Montoro J, Davila I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17: 41-52.
137. Criado PR, Criado RFJ, Marauta CW, Machado CDA.Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. An Bras Dermatol. 2010;85: 195-210.
138. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. Clin Allergy Immunol. 2002;17: 249-286.
139. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. Drugs. 2004;64: 2515-36.
140. Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in Understanding and Managing Chronic Urticaria. F1000Research.2016;5.
141. Robertson L, Greaves MW. Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. Br J Clin Pharmacol 1978;5: 319-22.
142. Grattan C.E, Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for Evaluation and Management of Urticaria in Adults and Children. Br J Dermatol 2007;157, 1116-23.

143. Powell R J, Du Toit GL, Siddique N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema.Clin Exp Allergy. 2007;37: 631-50.
144. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma.. FDA Consumer Magazine Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 2001.
145. Kiran Godse.The role of prednisolone in acute urticaria management. Clin Transl Allergy.2015;5: 08.
146. Hartmann K, Hani N, Hinrichs R, et al. Successful sulfasalazine treatment of severe chronic idiopathic urticaria associated with pressure urticaria. Acta Derm Venereol 2001;81: 71.
147. Engler R JM, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74: 155-9.
148. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria - dapsone heading for first-line therapy? J Dtsch Dermatol Ges 2011;9: 908-12.
149. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. The Journal of Allergy Clincal Immunology In Practice. 2014;2: 601-606.
150. Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, et al. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. J Occup Med Toxicol 2006;1: 9.
151.Pho LN, Eliason MJ, Regruto M,et al. Treatment of chronic urticaria with colchicine.. J Drugs Dermatol.2011;10(12): 1423-28.
152. Criado PR, Criado RF, Martins JE, Valente NY, Michalany NS, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features.. J Dermatolog Treat. 2008;19: 92-96.

153. WONG E, EFTEKHARI N., GREAVES M.W. MILFORD WARD A. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. Br J Dermatol 1987;116: 553-6.
154. Munch EP, Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. Allergy 1985;40: 92-7.
155. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. Br J Dermatol.2005;216-7.
156. Parslew R, Pryce D, Ashworth J,et al. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema.. Clin Exp Allergy. 2000;30: 1161-5.
157. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. Br J Dermatol 1975;93: 135-43.
158. Kaufman A, Rosenstreich DL. Mast cell heterogeneity in chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy 1990;65: 367-73.
159. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol 1995;75: 484-7.
160. Henquet CJM, Martens BPM, Van Vloten WA.Cold urticaria. A clinico-therapeutic study in 30 patients, with special emphasis on cold desensitization.Eur J Dermatol, 2 (1992), pp. 75-77
161. Berroeta L, Clark C, Ibbotson SH, et al. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticarial. Clin Exp Dermatol. 2004;29: 91-9.
162. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN,et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study. J Am Acad Dermatol 2008;59: 752-7.
163. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet 1992 ;339: 1078-80.
164. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. Br J Dermatol 1998 ;138: 101-6.

165. Wetter DA, Davis MD, Yiannias JA, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy for skin disease other than toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc 2005;80: 41.
166. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. Br J Dermatol 2003 ;149: 214.
167.Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol 2000;143: 365-72.
168.Perez A, Woods A, Grattan CE.Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. Br J Dermatol 162: 191-194
169.Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids.. Int J Dermatol 2006;45: 1224-7.
170.Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, et al. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. J Am Acad Dermatol. 2012 ;66: 767.
171.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.
172. 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: 1742.
173. Metz M, Staubach P,Bauer A,et al. Omalizumab normalizes levels of high affinity immunoglobulin E receptor-positive skin cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol 2014;134.
174. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31: 1715.
175.Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E, et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticarial. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128: 59-66.

176.Chakravarty SD,Yee AF,Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. J Allergy Clin Immunol. 2011, 128: 1354-1355

177. Staubach P ,Onnen K, Vonend A, et al.Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. Dermatology 2006;212: 150.

178. Kocatürk E, Aktaş S, Türkoğlu Z, et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. J Dermatolog Treat 2012 ;23: 465.

179. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med. 2004 ;351: 2203-2217.

180. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. Clin Exp Allergy. 2003 ;33: 1305-1324.

181. Kłos K, Kruszewski J. [Does new antihistamines characterize tachyphylaxis phenomenon?]. Otolaryngologyia Polska=The Polish otolaryngology. 2007;61: 898-901.

182. Leurs R, Church MK, Taglialatela M.H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy. 2002 ;32: 489-498.

183. Jo SH, Hong HK, Chong SH, Choe H. H(1) antihistamine drug promethazine directly blocks hERG K(+) channel. Pharmacol Res. 2009 ;60: 429-437.

184. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. Drug Saf.2001;24: 119-147.

185. Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, Meeus MA, Daoust A, Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study.. Eur J Clin Pharmacol.2007;63: 1011-1017.

186. Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. Toxicol Appl Pharmacol 1980;52: 237-44.

187. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP,et al. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. Expert Opinion on drug safety. 2014;13: 1667-1698.
188.Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the Vasoconstriction Assay and Clinical Activity.Arch Dermatol. 1985;121: 63-7.

189.National Center for Biotechnology Information. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1549000(accessedMar.17,2018)
190. Wedi B, Kapp A. Pathophysiological role of leukotrienes in dermatologic diseases: potential therapeutic implications. Biodrugs 2001;15: 729–43.
191. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. Clin Exp Allergy 2001;31: 1607–14.
192. Urso DL, Vincenzo D, Formaro L. Role of antileukotrienes in acute asthma exacerbations.Drugs. Reviews in Health Care 2012; 3(2): 75-81
193.https: //reference.medscape.com/drug/singulair-montelukast-343440.
194.Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64:1417-26.
195.Agcaoili ML, Sumpaico MW, Aleta LA, Recto MP, Abong JM. Montelukast in the treatment of chronic urticaria: A randomized double blind, placebocontrolled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107 Suppl 1.
196.Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. J Allergy Clin Immunol
197. Sarkar TK , Sil A, Pal S. 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.Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83:561-568.

198. Alkeraye S, Alruhaimi D K.The Addition of Montelukast for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria. July 2021.Cureus 13(7): e16137.

199. Tyrone O McBayne, Siddall O M. Montelukast treatment of urticarial. Ann Pharmacother. . 2006 ;40:939-42.

200. E. Nettis, M. C. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study Colanardi, M. T. Paradiso and A. Ferrannini. Clin Exp Allergy 2004; 34:1401–1407

201. Khan S, Lynch N. Efficacy of Montelukast as Added Therapy in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. Current Drug Targets - Inflammation & Allergy.Volume 11 , Issue 3 , 2012

الملاحق

الموافقة المستنيرة:

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

مرضى الشرى المزمن المعند على العلاج

اسم الباحثة: ميريام سهيل نجار: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د. نعمات الصغير: أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية.

الشرى المزمن حالة شائعة نسبياً يمكن أن يتداخل بشكل كبير مع نوعية الحياة ويدوم أكثر من 6 أسابيع، الخط الأول بالعلاج هي مضادات الهيستامين الجيل الثاني والخط الثاني مضادات مستقبلات اللوكوترين(LTRA).

يهدف البحث العلمي إلى دراسة فعالية وأمان الليفوسيتريزين 10 ملغ مقارنة بمشاركة ليفوسيتريزين 5ملغ مع مونتيلوكاست 10 ملغ في الشرى المزمن المعند على الليفوسيتريزين.

مع العلم أن الليفوسيتريزين قد يؤدي إلى وسن _ وهن _ صداع وجفاف فم.

والمونتيلوكاست من مضادات مستقبلات اللوكوترين (LTRA) وتشمل الآثار الجانبية الشائعة آلام البطن والسعال والصداع وممكن ردود فعل تحسسية، مثل التأق وفرط الحمضات.

أود إعلامك أن توقيعك على هذه الموافقة أمر اختياري لست مجبراً عليه.

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري استجواباً وفحصاً سريرياً كاملاً وسيتم وضع التشخيص سريرياً ثم البدء بالعلاج الذي سيكون على تكلفة المريض.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يطلع عليه أحدٌ سواي. ثم سنبدأ بالعلاج الجهازي والذي سيكون على تكلفتك الشخصية.

لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصية، وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

لك الحق في المشاركة أو رفضها لأي سبب كان، وتأكد تماماً بأن رفضك المشاركة لن يؤثر عليك أو على الخدمة الصحية المقدمة لك في المشفى، علماً أنه لا توجد أي حوافز مادية مقابل المشاركة في البحث. إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق وسرعته بالسيطرة على الأعراض وتأثيراته الجانبية. يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية ستكون محفوظة في ملف يحمل رقمك التسلسلي دون اسمك في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل، ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي، وسوف يتم إتلاف جميع البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها.

وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في جميع البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما أنه لن يُستخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أوفي منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟.

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن الأسئلة كافة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث: ..... التوقيع: .....

التاريخ: ...../...../..... م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي.

استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل المشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة ميريام نجار جاهزة للإجابة عن أسئلتي في أي وقت إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم:

00963999254671

أو البريد الالكتروني

dr.miriam.najjar@gmail.com

والتوقيع على هذه الموافقة وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك: ..... التوقيع: .....

التاريخ: ...../...../..... م

Abstract

Aim of study: 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

Materials and methods: 51 chronic urticaria patients aged 19-60 years were randomized to receive levocetrizine 10mg or levocetrizine 5mg and montelukast(27 patients in the first group and 24 patients in the second group)for 4 weeks and we compare pruritus severity score,number of wheals score and composite score (sum of the two previous scores) after 1 week,2 week,3week and 4 week of treatment.

Results: both levocetirizine alone or in combination with montolukast led to statistically significant decrease in the pruritus severity and the number of wheals since the first week and throughout the entire study ($p < 0.05$). However, the differences between the two groups in clinical symptoms were statistically significant by the second week for the number of wheals and by The second and fourth week for the combined score(UAS7), and side effects were less in this group, while the tolerance was similar in the both groups

Conclusion: The study showed a slight superiority of the combination of levocetirizine with Montolukast over levocetirizine alone in controlling the symptoms of chronic urticaria.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Department of Dermatology and Venereology

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 dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology

By:
Miriam Souheil Najjar

Supervised by:
Dr. Nemat Assagheer
Assisstant Professor at Department of Dermatology and Venereology – Faculty of Medicine – Damascus University

2021