بررسی اثرات لوامیزول در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک

دکتر عباس مدنی[۱]، دکتر نیلوفر حاجی زاده [۲]، دکتر بهار مدنی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: سندرم نفروتیک نوعی بیماری مزمن کلیوی است که مدت‌هاست از استروئید برای درمان آن استفاده می‌شود. با توجه به عودهای مکرر، عوارض مصرف استروئید، وابستگی به استروئید و نظر به گزارشات متفاوت از اثرات لوامیزول و نیز عدم گزارش از تجربه به کارگیری آن در کشور و به منظور تعیین اثرات لوامیزول، این تحقیق روی کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان طی سال های ۱۳٦۵ تا ۱۳۸۰ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش CASE- SERIES روی ٤۱ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان انجام شد. لوامیزول بر اساس پروتکل استاندارد تجویز شد و تأثیر آن بر دفعات عود بیماری، میزان مصرف استروییید، رمیسیون بیماری و نیز بروز عوارض دارویی آن بررسی شد و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: از ٦۳ کودک تحت درمان، ٤۱ بیمار واجد شرایط که ٦۸/۳ درصد پسر و ۳۱/۷ درصد دختر بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

متوسط دفعات عود بیماری قبل از شروع لوامیزول ۲/٤۸ عود در سال برای هر بیمار بود که یک سال پس از شروع لوامیزول به ۰/۷۸ عود در سال کاهش یافت (P=0.008). ۱۹ نفر از بیماران پس از قطع مصرف لوامیزول در رمیسیون به سر بردند. هیچ عارضه جانبی ناشی از مصرف لوامیزول در بیماران مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: لوامیزول تأثیر مثبت روی سندرم نفروتیک دارد و داروی بی خطری است. لذا به کارگیری دارو و تحت نظر قرار دادن بیماران توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: لوامیزول، سندرم نفروتیک، سندرم نفروتیک وابسته به استروئید، سندم نفروتیک عودکننده

۱ - گروه نفرولوژی کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان

۲ - گروه نفرولوژی کودکان، بیمارستان امام خمینی(ره)

۳ - پزشک عمومی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-01-05]

مقدمه

سندرم نفروتیک یکی از بیماری‌های مهم و مزمن کلیوی در کودکان است (۱و۲). بروز سالیانه آن ۲ تا ۷ مورد جدید در هر ۱۰۵ کودک با سن زیر ۱٦ سال است و در پسرها شایع‌تر از دخترها (نسبت مـرد به زن = ۳ به ۲) می باشد (۱). سندرم نفروتیک از نظر اتیولوژی می‌تواند اولیه یا ایدیوپاتیک بوده و یا ثانویه به یک بیماری زمینه‌ای یا سیستمیک باشد. شایع‌ترین نوع سندرم نفروتیک اولیه در کـودکان سندم نفروتیک با تغییرات ناچیز (minimal change nephrotic syndrome) است که در ۹۰ درصد موارد به درمان با استروئید پاسخ مطلوب می‌دهد. اولین داروی انتخابی در درمان سندرم نفروتیک کودکان، استروئیدها می‌باشند. اما در بعضی از موارد به علت مزمن بودن بیماری و عودهای مکرر، از این دارو به مقادیر زیاد و مدت طولانی مصرف می‌شود و موجب عوارضی نظیر اختلال رشد شدید، چاقی، کاتاراکت، پوکی استخوان ، نکروز آسپتیک استخوانی، ضعف سیستم ایمنی و ابتلا به عفونت‌ها، هیپرسوتیسم، پسیکوز، زخم پپتیک و عوارض دیگر می‌شود (۱و۲).

گزارشات متعددی مبنی بر اثرات مفید لوامیزول در درمان سندرم نفروتیک به خصوص در بیمارانی با عودهای مکرر و یا وابسته به استـروئید وجود دارد (۳ تا ٦). البته در مورد عدم تأثیر لوامیزول در بیـــماران مـقاوم به درمـان (۷) و عـدم تأثیـر در ۳٦/٤ درصد بیمارن (۸) نیز گزارشاتی وجود دارد. به علاوه مصرف دارو با عوارضی از قبیل واکنش پوستی (۷)، لکوپنی قابل برگشت، راش پوستی(۹)، افزایش آلانین آمینوترانسفرازهای سرم (٦) همراه بوده است، لذا با توجه به مراجعه بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک، عودهای مکرر پس از مصرف استروئید، مشکلات وابستگی به استروئید و عوارض شناخته شده آن و نظر به عدم گزارش تجربه‌ای از مصرف این دارو در کشور و به منظور تعیین اثرات لوامیزول، این تحقیق روی کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک همراه با عود مکرر و یا وابستگی به استروئید مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان، طی سال‌های ۱۳٦۵ تا ۱۳۸۰ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این بررسی به صورت Case-Series انجام شد و ٤۱ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان مورد مطالعه قرار گرفتند. کودکانی که پروتئینوری شدید (پروتئین ادرار بیش از ٤۰mg/m^2/day، هیپوآلبومینمی)، آلبومین پلاسمای کمتر از ۲/۵g درصد و به دنبال آن ادم و هیپرلیپیدمی داشتند به عنوان فرد مبتلا به سندرم نفروتیک تلقی شدند.

دفع ادراری پروتئین به میزان ٤۰mg/ m^2 /day یا بیشتر و یا testape ادراری ۲+ و بیشتر برای ۳ روز متوالی به عنوان عود تلقی شدند. وابستگی به استروئید به موردی اطلاق گردید که دو عود متوالی هنگام کاهش دوز استروئید و یا طی ۱٤روز پس از قطع آن داشته‌اند.

طـبق پروتکـل درمـان ISKD (International Study of kidney Disease) پس از ایجاد رمیسیون با پردنیزولون به مقدار ٦۰mg/m^2/day در ۳ یا ٤ دوز منقسم، درمان با مصرف ٤۰mg/m^2/day به صورت یک روز در میان به مدت یک ماه ادامه یافت. سپس لوامیزول با دوز ۲/۵mg/kg یک روز درمیان شروع شد. دوز استروئید هر ٤ هفته به میزان ۵mg– ۲/۵ کاهش یافت تا به میزان ۰/۵mg/kg یک روز در میان برسد و پس از ٦–٤ ماه اقدام به قطع

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-01-05]

پردنیزولون شد. در طی درمان بیماران از نظر پاسخ به دارو و عوارض دارویی لوامیزول ابتدا هر ماه و سپس هر سه ماه معاینه شدند و آزمایش شمارش سلول های خونی (CBC[1]) و آزمایش ادرار به عمل آمد. در صورت عود حین درمان مجدداً با افزایش دوز استروئید به میزان ۶۰ $mg/m^2/day$ درمان ادامه یافت.

رمیسیون به مواردی اطلاق گردید که کاهش دفع ادراری پروتئین به میزان ٤ $mg/m^2/day$ یا کمتر باشد و یا testape ادراری منفی و یا trace برای ۳ روز متوالی باشد.

سن بیمار، سن بروز علایم، نسبت سن شروع علایم به سن شروع مصرف لوامیزول، جنس، دفعات عود بیماری قبل از درمان، نحوه مصرف دارو حین درمان، میزان مصرف استروئید قبل و بعد از درمان، وضعیت رمیسیون و عوارض مصرف لوامیزول بررسی و در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید.

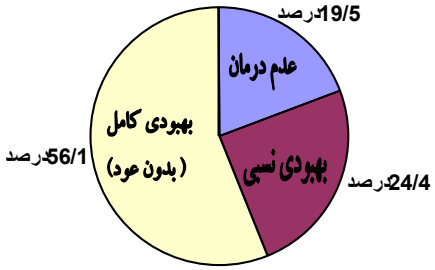
تعداد دفعات عود و متوسط دوز مصرف استروئید با آماره Paired t-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

طی مدت مورد بررسی ٦٣ بیمار واجد شرایط لوامیزول دریافت کردند. ۲۲ بیمار (۳٤/۹ درصد) به دلیل مصرف نامرتب دارو و عدم مراجعات و پیگیری ناکافی از مطالعه خارج شدند و ٤١ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. طیف سنی بروز علائم بین ۸ ماهگی تا ۱۱ سالگی و متوسط سنی شروع علائم ٤ سالگی بود.

میانگین سنی شروع لوامیزول ۷ سالگی و مدت پیگیری از یکسال تا ۸ سال بود. ۲۸ نفر (٦٨/٣ درصد) پسر و ۱۳ نفر (۳۱/۷ درصد) دختر بودند (نسبت مرد به زن = ۲ به ۱). در ۱۰ بیمار بیوپسی کلیه انجام شد که نتیجه آن MCNS[2] بود و در سایر بیماران بیوپسی کلیه به علت عدم اندیکاسیون انجام نشد.

نتیجه درمان پس از یک سال در نمودار شماره ۱ ارایه گردیده است و نشان می‌دهد که در ۲۳ نفر (٥٦/١ درصد) عود وجود نداشت. در ٢٤/٤ درصد عود نسبت به قبل کاهش و در ۱۹/۵ درصد بدون تأثیر بود.



نمودار ۱- توزیع کودکان مبتلا به سندرم نفروپاتیک ایدیوپاتیک مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان تهران برحسب نتیجه درمان با لوامیزول، ۱۳۸۰-۱۳٦٥

متوسط دفعات عود بیماری قبل از شروع لوامیزول ۲/٤٨ عود در سال برای هر بیمار بود که یک سال پس از مصرف لوامیزول به ۰/۷۸ عود در سال رسید که از نظر آماری معنی‌دار بود (P=0.008).

از نظر تأثیر لوامیزول بر میزان مصرف استروئید در ٢٦ نفر (٦٣/٤ درصد) مصرف استروئید قطع شد، در ۱۱ نفر (٢٦/٨ درصد) دوز مصرف استروئید کاهش یافت و در ٤ نفر نیز لوامیزول بی‌تأثیر بود.

متوسط دوز مصرف استروئید قبل از شروع لوامیزول ١٤/٣ mg به صورت یک روز در میان و پس از یک سال مصرف لوامیزول به ۲mg یک روز

[1] - Cell Blood Count

[2] - Minimal Change Nephrotic syndrome

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-01-05]

در میان بود که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود (P=0.001).

۱۹ نفر از بیماران پس از قطع لوامیزول وارد فاز رمیسیون شدند که ٤ نفر به مدت کمتر از یک سال، ۹ نفر ۳-۱ سال و ٤ نفر ۸-۷ سال پس از قطع لوامیزول هنوز در رمیسیون به سر می بردند. در این بررسی هیچ یک از بیماران دچار عوارض جانبی لوامیزول نشدند.

بحث

در مطالعه Ginervi و همکاران در سال ۱۹۹٦ متوسط دفعات عود بیماری از ۵/۲ عود در سال، قبل از مصرف لوامیزول به ۰/٦۵ عود در سال، پس از مصرف آن کاهش یافت (٦).

هم‌چنین در مطالعه Bagga و همکاران متوسط دفعات عود از ۳ مورد در سال به حدود ۰/٤ عود در سال پس از یک سال مصرف لوامیزول رسید (P<0.03) (۳). در مطالعه Kemper و همکاران تفاوت عود برای هر بیمار از متوسط ۰/۵ به ۰/۲ کاهش یافت (P<0.001) (۹).

در مطالعه ما نیز متوسط دفعات عود پس از یک سال مصرف لوامیزول از ۲/٤۸ عود در سال به ۰/۷۸ عود در سال رسید که مشابه نتایج مطالعات فوق است و با توجه به معنی‌دار بودن اختلاف دفعات عود بیماری قبل و بعد از درمان با لوامیزول، می‌توان نتیجه گرفت که این دارو در کاهش دفعات عود سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در کودکان با عود مکرر، یا وابسته به استروئید موثر است.

در مطالعه Ksiazek و همکاران در ٤۵/۵ درصد از بیماران پس از شروع لوامیزول، مصرف استروئید قطع شد، در ۱۸ درصد دوز مصرف استروئید کاهش یافت و در ۳٦/٤ درصد نیز بی تأثیر بود (۸) در مطالعه Bagga و همکاران نیز در ۱۸ نفر (٤۱/۸ درصد) مصرف استروئید، یک سال پس از شروع درمان با لوامیزول قطع شد و در ۲۱ نفر (۵۸/۲ درصد) نیز دوز استروئید به ۰/۲-۰/٤mg/kg یک روز در میان کاهش یافت (۳). در بررسی ما نیز یک سال پس از مصرف لوامیزول متوسط دوز مصرفی استروئید از ۱٤/۳mg به ۲mg یک روز در میان کاهش یافت (P=0.001). شواهدی دال بر اختلال عملکرد لنفوسیتهای T در سندرم نفروتیک وجود دارد (۱۲ و ۱٤) و در حین عود بیماری تعداد مارکرهای فعال‌کننده در سطح Tcell مثل رسپتوراینترلوکین II، رسپتورترانسفرین و نیز سطح سرمی اینترلوکین II افزایش می یابد (۱۱ و۱۰ و۱).

از آنجایی که لوامیزول یک داروی Immunomodulating است، می‌تواند موجب رمیسیون طولانی مدت در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک شود و دوز استفاده از کورتیکواستروئید را در آنها کاهش دهد و یا متوقف کند (۱۰).

لوامیزول هم‌چنین موجب تحریک تولید آنتی‌بادی و نیز تقویت قدرت فاگوسیتوز و کموتاکسی منوسیت و ماکروفاژ و افزایش قدرت حرکت و چسبندگی نوتروفیلها نیز می‌شود، ولی تأثیر آن بر روی لنفوسیتهای T بیشتر از سایر سلول هاست (۱۲).

با توجه به عوارض لوامیزول توصیه می‌شود در ابتدا CBC همراه با افتراق گلبول‌های سفید و پلاکت، الکترولیتها و تست‌های عملکرد کبدی انجام شود و پس از شروع درمان نیز هر ۳ ماه یک بار اندازه گیری شوند (۱۲).

در این بررسی هیچ نوع عارضه جانبی ناشی از مصرف لوامیزول مشاهده نشد. در مطالعات Dayal (۵)، Bagga (۳) و انجمن نفرولوژی انگلستان (٤) نیز عارضی جانبی ناشی از مصرف لوامیزول گزارش نشده است، اما در مطالعه Tenbrock یک

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-01-05]

مورد آگرانولوسیتوز و یک مورد واکنش پوستی مشابه پسوزیازیس گزارش شد که با قطع دارو بهبود یافتند (۷). در مطالعه kemper نیز ۲ مورد لکوپنی قابل برگشت و یک مورد راش پوستی غیر اختصاصی همراه با درد اپیگاستر مشاهده شد (۹) Ginervi نیز یک مورد افزایش آلانین آمینوترانسفراز سرم گزارش کرد که پس از قطع دارو بهبود یافت (٦). با توجه به گزارشات اندک مبنی بر ایجاد عارضه جانبی ناشی از مصرف لوامیزول و نیز اینکه همه ضایعات گزارش شده پس از قطع مصرف دارو برگشت‌پذیر بوده‌اند، می‌توان نتیجه گرفت که مصرف لوامیزول با دوز mg/kg ۲/۵ یک روز در میان در درمان سندرم نفروتیک و قطع یا کاهش دوز مصرفی استرویید موثر و بی‌خطر است، ولی تحت نظر گرفتن دقیق بیماران و بررسی CBC و پلاکت را نباید نادیده گرفت.

References:

1- Godfrey CA, Barrat M. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barrat M, Avner ED (eds). Pediatric Nephrology. Lippincott: Williams and Wilkins. 1999; 731-43.

2- Bergstein JM. Conditions particularly associated with proteinuria. In: Behrman, Kliegman, Jenson (eds). Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. WB Saunders. 2000; 1592-9.

3- Bagga A, Sharma A, et al. Levamisole therapy in corticosteroid dependent nephritic syndrome. Pediatr Nephrol 1997; 11(4): 415-17.

4- British Association for Pediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid dependent nephritic syndrome in childhood. Lancet 1991; 337: 1553-57.

5- Dayal R, et al. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephritic syndrome in children. Nephron 1994; 66: 408-12.

6- Ginervi F, et al. Prottracted levamisole in children with frequent relapse nephritic syndrome. Pediatr Nephrol 1996; 10: 550-1.

7- Tenbrock, K, et al. Levamisole treatment in steroid sensitive and steroid resistant nephritic syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12(6): 459-62.

8- Ksiazek J, et al. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid dependent nephritic syndrome in children. Pediatric Pol 1995; 7(12): 1037-42.

9- Kemper MJ, et al. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic syndrome in children. Dutsch Med Wochenshr 1998; 123(9): 239-43.

10- Dayal R, et al. Effect of levamisole on T Cell function in minimal change nephritic syndrome. Indian Pediatric 1988; 25: 1184-87.

11- Mehta KP, et al. Immunoregulatory treatment for minimal change nephritic syndrome. Arch Dis Child 1986; 61: 153-58.

12- Martindlale. Pharmacology Drug Reference. 3rd ed. Medical Economics, 1997;1889-91.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-01-05]