

## بررسی اثرات لوامیزول در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک

دکتر عباس مدنی<sup>۱</sup>، دکتر نیلوفر حاجی زاده<sup>۲</sup>، دکتر بهار مدنی<sup>۳</sup>

### 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 سال‌های ۱۳۶۵ تا ۱۳۸۰ انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** تحقیق به روش CASE-SERIES روی ۴۱ 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 استروئید، رمیسیون بیماری و نیز بروز عوارض دارویی آن بررسی شد و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۶۳ کودک تحت درمان، ۴۱ بیمار واجد شرایط که ۶۸/۳ درصد پسر و ۳۱/۷ درصد دختر بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

متوسط دفعات عود بیماری قبل از شروع لوامیزول ۲/۴۸ 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 بی‌خطری است. لذا به کارگیری دارو و تحت نظر قرار دادن بیماران توصیه می‌شود.

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

۱ - گروه نفرولوژی کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان

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

۳ - پزشک عمومی

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 ۱۳۶۵ تا ۱۳۸۰ انجام گرفت.

### مواد و روش‌ها

این بررسی به صورت Case-Series انجام شد و ۴۱ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان مورد مطالعه قرار گرفتند. کودکانی که پروتئینوری شدید (پروتئین ادرار بیش از  $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ ، هیپوآلبومینمی)، آلبومین پلاسما کمتر از  $2/5 \text{ g}$  درصد و به دنبال آن ادم و هیپرلیپیدمی داشتند به عنوان فرد مبتلا به سندرم نفروتیک تلقی شدند.

دفع ادراری پروتئین به میزان  $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  یا بیشتر و یا testape ادراری  $+2$  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 ۴ روز پس از قطع آن داشته‌اند.

طبق پروتکل درمان (International ISKD Study of kidney Disease) پس از ایجاد رمیسیون با پردنیزولون به مقدار  $60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  در ۳ یا ۴ دوز منقسم، درمان با مصرف  $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  به صورت یک روز در میان به مدت یک ماه ادامه یافت. سپس لوامیزول با دوز  $2/5 \text{ mg/kg}$  یک روز در میان شروع شد. دوز استروئید هر ۴ هفته به میزان  $0/5 \text{ mg/kg}$  کاهش یافت تا به میزان  $0/5 \text{ mg/kg}$  یک روز در میان برسد و پس از ۶-۴ ماه اقدام به قطع

سندرم نفروتیک یکی از بیماری‌های مهم و مزمن کلیوی در کودکان است (۲۱). بروز سالیانه آن ۲ تا ۷ مورد جدید در هر ۱۰۵ کودک با سن زیر ۱۶ سال است و در پسرها شایع‌تر از دخترها (نسبت مرد به زن = ۳ به ۲) می‌باشد (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 کودکان سندرم 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 آپتیک استخوانی، ضعف سیستم ایمنی و ابتلا به عفونت‌ها، هیپرسوتیسم، پسیکوز، زخم پپتیک و عوارض دیگر می‌شود (۲۱).

گزارشات متعددی مبنی بر اثرات مفید لوامیزول در درمان سندرم نفروتیک به خصوص در بیمارانی با عودهای مکرر و یا وابسته به استروئید وجود دارد (۳ تا ۶). البته در مورد عدم تأثیر لوامیزول در بیماران مقاوم به درمان (۷) و عدم تأثیر در  $36/4$  درصد بیماران (۸) نیز گزارشی وجود دارد. به علاوه مصرف دارو با عوارضی از قبیل واکنش پوستی (۷)، لکوپنی قابل برگشت، راش پوستی (۹)، افزایش آلانین آمینوترانسفرازهای سرم (۶) همراه بوده است، لذا با توجه به مراجعه بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک، عودهای مکرر پس از

پروتنیولون 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)<sup>۱</sup> و آزمایش ادرار به عمل آمد. در صورت عود حین درمان مجدداً با افزایش دوز استروئید به میزان  $60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  درمان ادامه یافت. رمیسیون به مواردی اطلاق گردید که کاهش دفع ادراری پروتئین به میزان  $4 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  یا کمتر باشد و یا testape ادراری منفی و یا trace برای ۳ روز متوالی باشد.

سن بیمار، سن بروز علائم، نسبت سن شروع علائم 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.

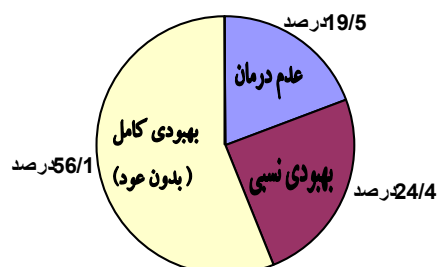
سن بیمار، سن بروز علائم، نسبت سن شروع علائم به سن شروع مصرف لوامیزول، جنس، دفعات عود بیماری قبل از درمان، نحوه مصرف دارو حین درمان، میزان مصرف استروئید قبل و بعد از درمان، وضعیت رمیسیون و عوارض مصرف لوامیزول بررسی و در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید.

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

#### یافته‌ها

طی مدت مورد بررسی ۶۳ بیمار واجد شرایط لوامیزول دریافت کردند. ۲۲ بیمار (۳۴/۹ درصد) به دلیل مصرف نامرتب دارو و عدم مراجعات و پیگیری ناکافی از مطالعه خارج شدند و ۴۱ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. طیف سنی بروز علائم بین ۸ ماهگی تا ۱۱ سالگی و متوسط سنی شروع علائم ۴ سالگی بود.

میانگین سنی شروع لوامیزول ۷ سالگی و مدت پیگیری از یکسال تا ۸ سال بود. ۲۸ نفر



نمودار ۱- توزیع کودکان مبتلا به سندرم نفروپاتیک ایدیوپاتیک مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان تهران برحسب نتیجه درمان با لوامیزول، ۱۳۸۰-۱۳۶۵

متوسط دفعات عود بیماری قبل از شروع لوامیزول  $2/48$  عود در سال برای هر بیمار بود که یک سال پس از مصرف لوامیزول به  $0/78$  عود در سال رسید که از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0.008$ ).

از نظر تأثیر لوامیزول بر میزان مصرف استروئید در ۲۶ نفر (۶۳/۴ درصد) مصرف استروئید قطع شد، در ۱۱ نفر (۲۶/۸ درصد) دوز مصرف استروئید کاهش یافت و در ۴ نفر نیز لوامیزول بی تأثیر بود.

متوسط دوز مصرف استروئید قبل از شروع لوامیزول  $14/3 \text{ mg}$  به صورت یک روز در میان و پس از یک سال مصرف لوامیزول به  $2 \text{ mg}$  یک روز

<sup>2</sup> - Minimal Change Nephrotic syndrome

<sup>1</sup> - Cell Blood Count

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 ۴ نفر به مدت کمتر از یک سال، ۹ نفر ۳-۱ سال و ۴ نفر ۸-۷ سال پس از قطع لوامیزول هنوز در رمیسیون به سر می‌بردند. در این بررسی هیچ یک از بیماران دچار عوارض جانبی لوامیزول نشدند.

**بحث**

در مطالعه Ginervi و همکاران در سال ۱۹۹۶ متوسط دفعات عود بیماری از ۵/۲ عود در سال، قبل از مصرف لوامیزول به ۰/۶۵ عود در سال، پس از مصرف آن کاهش یافت (۶).

هم‌چنین در مطالعه Bagga و همکاران متوسط دفعات عود از ۳ مورد در سال به حدود ۰/۴ 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 ۲/۴۸ 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 ۴۵/۵ درصد از بیماران پس از شروع لوامیزول، مصرف استروئید قطع شد، در ۱۸ درصد دوز مصرف استروئید کاهش یافت و در ۳۶/۴ درصد نیز بی‌تأثیر بود (۸) در مطالعه Bagga و همکاران نیز در ۱۸ نفر

(۴۱/۸ درصد) مصرف استروئید، یک سال پس از شروع درمان با لوامیزول قطع شد و در ۲۱ نفر (۵۸/۲ درصد) نیز دوز استروئید به ۰/۲-۰/۴mg/kg یک روز در میان کاهش یافت (۳). در بررسی ما نیز یک سال پس از مصرف لوامیزول متوسط دوز مصرفی استروئید از ۱۴/۳mg 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 ۱۴) و در حین عود بیماری تعداد مارکرهای فعال‌کننده در سطح Tcell مثل رسپتور اینترلوکین II، رسپتور ترانسفرین و نیز سطح سرمی اینترلوکین II افزایش می‌یابد (۱۱ و ۱۰ و ۱).

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 کموناکسی منوسیت و ماکروفاژ و افزایش قدرت حرکت و چسبندگی نوتروفیلها نیز می‌شود، ولی تأثیر آن بر روی لنفوسیت‌های T بیشتر از سایر سلول‌هاست (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 اندازه‌گیری شوند (۱۲).

در این بررسی هیچ نوع عارضه جانبی ناشی از مصرف لوامیزول مشاهده نشد. در مطالعات Dayal (۵)، Bagga (۳) و انجمن نفروژوی انگلستان (۴) نیز عارضی جانبی ناشی از مصرف لوامیزول گزارش نشده است، اما در مطالعه Tenbrock یک

لوامیزول و نیز اینکه همه ضایعات گزارش شده پس از قطع مصرف دارو برگشت پذیر بوده اند، می توان نتیجه گرفت که مصرف لوامیزول با دوز  $2/5 \text{ mg/kg}$  یک روز در میان در درمان سندرم نفروتیک و قطع یا کاهش دوز مصرفی استروئید موثر و بی خطر است، ولی تحت نظر گرفتن دقیق بیماران و بررسی CBC و پلاکت را نباید نادیده گرفت.

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 (۶). با توجه به گزارشات اندک مبنی بر ایجاد عارضه جانبی ناشی از مصرف

### 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*. 16<sup>th</sup> 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. Protracted 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- Martindale. *Pharmacology Drug Reference*. 3<sup>rd</sup> ed. Medical Economics, 1997; 1889-91.