

## تجویز لوامیزول در جلوگیری از عود سندرم نفروتیک وابسته به استروئید در مرکز طبی کودکان

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم نفروتیک در دوران کودکی اغلب با عودهای مکرر همراه است. جهت تعیین اثربخشی لوامیزول در درمان سندرم نفروتیک وابسته به استروئید (SDNS)، ۳۰۵ کودک مبتلا به SDNS مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان از سال ۱۳۶۵ لغایت ۱۳۸۵ بررسی شدند. روش بررسی: تشخیص سندرم نفروتیک بر اساس معیارهای کلاسیک بود. هیچ کدام از بیماران علائم سندرم نفروتیک ثانویه نداشتند. پروتکل درمانی اولیه پردنیزولون با دوز  $60\text{mg/m}^2$  روزانه در سه دوز منقسم برای چهار هفته بود. سپس در عرض سه تا شش ماه کم تا قطع شد. در صورت عود بعد از کاهش دوز پردنیزولون از لوامیزول استفاده گردید. وابستگی به استروئید به صورت عود در طی کاهش دوز استروئید یا ۱۴ روز بعد از قطع استروئید در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** از ۳۰۵ کودک مبتلا به SDNS، ۷۰/۸٪ پسر بودند. متوسط سن بیماران در زمان مراجعه  $4/8 \pm 3/1$  سال (یک تا ۱۵ سال) بود. در آخرین ویزیت، ۸۴ نفر (۲۷/۵٪) در رمیسیون، ۲۲۰ نفر (۷۲/۱٪) در وضعیت عود و نیاز به مصرف استروئید بودند. مصرف لوامیزول منجر به کاهش دوز استروئید و رمیسیون طولانی به ترتیب برای ۶۸ (۲۲/۳٪) و ۹۰ بیمار (۲۹/۵٪) شد. بعد از درمان با لوامیزول متوسط میزان عود ( $2/05 \pm 0/88$ ) در برابر  $1/1 \pm 1/23$  و دوز روزانه استروئید (به ترتیب  $0/74 \pm 0/39$  در برابر  $0/32 \pm 1/38$  mg/kg) به طور معنی‌دار کاهش یافت ( $p < 0/001$ ). **نتیجه‌گیری:** لوامیزول به عنوان داروی موثر و با کمترین عوارض جانبی می‌تواند در درمان SDNS در دوران کودکی، به صورت داروی اولیه برای حفظ وضعیت رمیسیون با کاهش میزان عود و دوز استروئید به کار رود.

**کلمات کلیدی:** لوامیزول، سندرم نفروتیک، وابستگی به استروئید

عباس مدنی، سید طاهر اصفهانی، ناهید رحیم‌زاده،\* نعمت‌الله عطایی، پروین محسنی، مستانه مقتدری، مرضیه حدادی  
گروه نفلولوژی اطفال، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نویسنده مسئول، تهران انتهای بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب  
تلفن: ۴۴۶۵۹۷۷۱  
email: dr\_rahimzadeh\_ped@yahoo.com

### مقدمه

میزان عود، دوز تجمعی استروئید و بروز عوارض ناخواسته داروها می‌باشد. بنابراین تلاش‌های در راستای استفاده از درمان‌های کمکی مانند داروهای سرکوب‌کننده ایمنی صورت گرفته است. در عین حال داروهای سرکوب‌کننده ایمنی معمولاً برای حفظ وضعیت رمیسیون پایدار اثربخشی محدودی داشته است. همچنین دوز تجمعی داروها در این دسته از بیماران با پیش‌آگهی نهایی خوب نگران‌کننده است.<sup>۴-۵</sup> لذا درمان جایگزین با داروهای تحریک‌کننده یا تعدیل‌کننده سیستم ایمنی مانند لوامیزول به ویژه برای مبتلایان به سندرم نفروتیک با تغییرات جزئی و خفیف (Minimal Change Nephrotic Syndrome) مطلوب به نظر می‌رسد. در چند مطالعه اخیر اثربخشی لوامیزول در بین مبتلایان به سندرم نفروتیک گزارش شده است.<sup>۶،۷</sup> در عین حال تعداد اندکی از این مطالعات تاثیر لوامیزول را در بیماران مبتلا به

سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک (Idiopathic nephrotic syndrome) شایع‌ترین بیماری گلوبولولی در بین کودکان با پیش‌آگهی نسبتاً خوش‌خیم محسوب می‌شود به طوری که تقریباً ۹۰٪ از کودکان به درمان استروئید پاسخ می‌دهند. در عین حال وابستگی به استروئید و عودهای مکرر به طور شایع در بین کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک حساس به استروئید ملاحظه می‌گردد. درمان بیماران وابسته به استروئید همراه با عودهای مکرر اغلب به دوره‌های طولانی کورتیکواستروئید نیاز دارد. از طرف دیگر کودکانی که تحت درمان طولانی مدت و مکرر با کورتیکواستروئید قرار می‌گیرند در معرض ریسک ابتلا به عوارض جانبی مانند افزایش فشارخون، استئوپروز، عفونت‌ها و نارسایی رشد می‌باشند.<sup>۱-۳</sup> هدف درمان بیماران کاهش

بود و بیماران ماهانه ویزیت شدند. در هر نوبت علاوه بر شرح حال و معاینه فیزیکی، پروتئین و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته، شمارش کامل سلول‌های خونی، نیز ارزیابی شد. در صورت عود سندرم نفروتیک پس از سه ماه درمان با لوامیزول و یا پیدایش عوارض ناخواسته با لوامیزول (مانند نوتروپنی) درمان لوامیزول قطع شد. بعد از شروع درمان بیماران به صورت منظم در فواصل یک ماهه و حداقل شش ماه تحت پی‌گیری قرار گرفتند. اطلاعات با پرسشنامه و مراجعه به پرونده بیماران و تماس تلفنی با خانواده بیمار جمع‌آوری شده است. متغیرهای مورد بررسی عبارت است از سن، جنس، دوز استروئید و تعداد عود قبل و بعد از درمان با لوامیزول، وضعیت بیمار از لحاظ پسرقت، بهبودی یا عود، مدت زمان پی‌گیری، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی قبل و بعد از درمان با لوامیزول و اثربخشی این داروها، تشخیص بالینی و نتیجه هیستولوژی نمونه بیوپسی کلیه. پس از به‌دست آوردن کلیه نتایج داده‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. دستورالعمل‌های کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مربوط به موازین اخلاقی در تحقیقات پزشکی رعایت شده است. هیچ‌گونه بار اضافی مادی یا معنوی به بیماران تحمیل نشده است. تنها داده‌های مربوط به اهداف طرح گزارش شده و سایر اطلاعات بیماران محفوظ مانده است. تجزیه و تحلیل به وسیله برنامه آماری SPSS ویراست ۱۳ انجام شد. داده‌ها با استفاده از جداول و نمودار توصیف شدند. مقادیر داده‌های کمی با میانگین  $\pm$  انحراف معیار (SD) و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نسبی و مطلق گزارش گردید. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین گروه‌ها به ترتیب از تست‌های آماری  $\chi^2$  و t test استفاده شد. برای آنالیز متغیرهای کمی با توزیع غیرنرمال از تست آماری Mann-Whitney U test استفاده شد. در عدم برقراری شرایط آزمون  $\chi^2$  تست آماری Fisher's Exact به کار رفت. سطح معنی‌داری، مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

پرونده پزشکی ۳۰۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید (SDNS) مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان در طی ۲۰ سال اخیر مورد ارزیابی قرار گرفت. دامنه سن بیماران در زمان مراجعه از ۱ تا ۱۵ سال با میانگین  $4/84 \pm 3/1$  سال و ۷۰/۸٪ پسر بودند. متوسط مدت پی‌گیری بیماران  $6/82 \pm 4$  سال (شش ماه تا ۲۲ سال) بود. همه

سندرم نفروتیک وابسته به استروئید بررسی کرده است. در چند بررسی قبلی لوامیزول در کاهش دوز استروئید و تعداد عودها موثر بوده است. همچنین لوامیزول عوارض جانبی جدی در پی‌گیری طولانی مدت بیماران نداشته است.<sup>۸،۹</sup> ما در مطالعه حاضر اثربخشی لوامیزول را در بین ۳۰۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید که به یک مرکز فوق تخصصی کودکان مراجعه کرده و پی‌گیری طولانی مدت داشتند، مورد ارزیابی قرار دادیم.

### روش بررسی

۳۰۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید که به بیمارستان مرکز طبی کودکان و کلینیک‌های وابسته مراجعه کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. سندرم نفروتیک شامل بیماران دارای ادم، پروتئینوری بالای  $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$  یا  $1 \text{ g/m}^2$  در ۲۴ ساعت به همراه هیپرلیپیدمی و هیپوآلبومینمی ( $\text{Alb} < 2/5 \text{ mg/dl}$ ) بر اساس مطالعه بین‌المللی بیماری‌های کلیه کودکان (ISKDC) تعریف شده است. بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ثانویه به بیماری‌های سیستمیک، سندرم نفروتیک مادرزادی و یا همراه با عودهای مکرر از مطالعه حذف شدند. پروتکل درمانی اولیه در تمام بیماران این مرکز ثابت و به صورت پردنیزولون با دوز  $60 \text{ mg/m}^2$  روزانه در سه دوز منقسم برای چهار هفته بود. سپس دوز پردنیزولون به تدریج در عرض سه تا شش ماه کم تا قطع شد. در بیمارانی که بعد از کاهش دوز استروئید دچار عود می‌شدند تحت درمان با پردنیزولون با دوز  $60 \text{ mg/m}^2$  در هر روز قرار گرفتند. برای موارد عود مکرر یا وابستگی به پردنیزولون از لوامیزول با دوز  $2 \text{ mg/kg}$  یک روز در میان به همراه کاهش دوز استروئید استفاده گردید. وابستگی به استروئید به صورت عود بیماری با کاهش دوز استروئید یا ۱۴ روز بعد از قطع استروئید در نظر گرفته شد. پسرقت (remission) به صورت دفع ادرار پروتئین ۲۴ ساعته کمتر از یا مساوی  $4 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$  برای سه روز متوالی تعریف شده است. عود (relapse) به معنی پروتئینوری بیش از  $1 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$  برای سه روز متوالی در بیماری با تشخیص ابتدایی سندرم نفروتیک تحت درمان قرار گرفته و هم اکنون دچار علائم شده است. End-Stage Renal Disease (ESRD) به معنی بیماری مرحله انتهایی کلیه و کاهش GFR کمتر از  $10 \text{ cc/min}/1/73$  بوده به طوری که بیمار نیاز به دیالیز پیدا کند. مدت درمان با لوامیزول یک تا دو سال

یافت به ترتیب  $3/97 \pm 2/28$  و  $4/42 \pm 2/74$  سال و در بین بیماران مقاوم به لوامیزول یا عودکننده پس از قطع دارو به ترتیب  $5/6 \pm 3/4$  و  $5/2 \pm 3/9$  سال بود ( $p < 0/001$ ). میزان پاسخ به درمان با لوامیزول به صورت رمیسیون طولانی مدت و یا کاهش دوز استروئید در بین بیماران مذکور به ترتیب  $32/9$ ٪ (۷۱ مورد) و  $22/7$ ٪ (۴۹ مورد) و در بین بیماران مونث به ترتیب  $19$ ٪ ( $21/3$ ٪) بود ( $p = 0/86$ ).

## بحث

سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در کودکان عموماً با هیستوپاتولوژی MCNS با سیر بالینی خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شود. هر چند در طی اپیزود اولیه درمان کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک با تغییرات MCNS، در حدود ۹۵٪ از آنها به استروئید پاسخ می‌دهند، معمولاً تعداد قابل توجهی از بیماران به درمان با استروئید وابستگی پیدا می‌کنند. از طرف دیگر ادامه درمان با استروئید عوارض جانبی متعددی را به همراه داشته است.<sup>۱۱-۱۲</sup> بنابراین باید برای این بیماران درمان‌های کمکی و مکمل به کار رود. داروی لوامیزول به عنوان یک عامل ضد انگل با ویژگی‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی در این موارد جایگزین مطلوبی برای عوامل سرکوب‌کننده ایمنی محسوب می‌شود.<sup>۱۳-۱۴</sup> هر چند مکانیسم دقیق عملکرد لوامیزول در پیشگیری از عود سندرم نفروتیک و در نتیجه کاهش دوز استروئید هنوز به درستی روشن نشده است، به نظر می‌رسد این دارو پاسخ ایمنی نوع یک را تقویت کند و اثرات تنظیمی کاهشی بر روند پاسخ‌های ایمنی نوع دو داشته باشد.<sup>۱۴-۱۵</sup> از طرف دیگر هیستوپاتولوژی MCNS با تغییرات پاسخ ایمنی سلولی همراه بوده است.<sup>۱۵</sup> ما در بررسی حاضر به طور گذشته‌نگر داده‌های مربوط به ۳۰۵ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید را که حداقل به مدت سه ماه تحت درمان با لوامیزول قرار گرفتند، از لحاظ اثربخشی لوامیزول در کاهش عود و دوز استروئید مورد ارزیابی قرار دادیم. آنالیز داده‌ها نشان داد هم میزان عود و هم دوز روزانه استروئید بعد از درمان با لوامیزول به طور معنی‌دار کاهش پیدا کرده بود.

بیماران به طور متوسط  $1/69 \pm 1/28$  سال (سه ماه تا هفت سال) تحت درمان با لوامیزول قرار گرفتند. در آخرین نوبت ویزیت، ۸۴ نفر ( $27/5$ ٪) در وضعیت رمیسیون، ۲۲۰ نفر ( $72/1$ ٪) در وضعیت عود و نیاز به مصرف استروئید و یک نفر دچار نارسایی مزمن کلیه (CRF) شد. متوسط میزان عود در بین بیماران قبل و بعد از درمان با لوامیزول به ترتیب  $2/05 \pm 0/88$  (یک تا پنج) و  $1/1 \pm 1/23$  بار در سال (صفر تا پنج) بود ( $p < 0/001$ ). متوسط دوز روزانه استروئید قبل و بعد از درمان با لوامیزول به ترتیب  $0/74 \pm 0/39$  (۰/۱ تا ۲/۵) و  $0/32 \pm 1/38$  (صفر تا ۲) mg/kg بود ( $p < 0/001$ ). مصرف لوامیزول منجر به کاهش دوز استروئید و رمیسیون طولانی به ترتیب برای ۶۸ بیمار ( $22/3$ ٪) و ۹۰ بیمار ( $29/5$ ٪) شد. سندرم نفروتیک در ۱۲۰ بیمار ( $39/3$ ٪) مقاوم به لوامیزول بود و در ۲۷ بیمار ( $8/9$ ٪) پس از قطع دارو عود کرد. مدت زمان مصرف لوامیزول در بین بیماران با پاسخ درمانی به صورت رمیسیون طولانی و یا کاهش دوز استروئید به طور معنی‌دار طولانی‌تر از بیماران مقاوم و عودکننده پس از قطع دارو بود ( $1/92 \pm 1/31$  و  $2/02 \pm 1/33$  — سال در برابر  $1/48 \pm 1/35$  و  $1/07 \pm 0/34$  سال). از بین بیمارانی که به لوامیزول پاسخ ندادند، سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید به ترتیب برای ۷۳ و ۷۱ نفر تجویز شد. بیمارانی که سیکلوفسفامید دریافت کردند، ۲۱ نفر ( $39/7$ ٪) رمیسیون طولانی، سه نفر ( $4/1$ ٪) عود پس از قطع دارو و ۴۸ نفر ( $65/7$ ٪) مقاومت به سیکلوفسفامید داشتند. درمان با سیکلوسپورین در شش بیمار ( $8/4$ ٪) باعث رمیسیون طولانی شد، ۴۵ بیمار ( $63/3$ ٪) وابسته به سیکلوسپورین و ۲۰ نفر ( $28/2$ ٪) مقاوم به سیکلوسپورین بودند. ۲۰۹ بیمار ( $68/5$ ٪) بی‌پاسی کلیه نداشتند. از ۹۶ بیماری که تحت بی‌پاسی کلیه قرار گرفتند، فراوان‌ترین هیستوپاتولوژی شامل MCNS (۵۷ مورد) و DMP (۲۱ مورد) بود. سایر یافته‌های پاتولوژی نشان‌دهنده تغییرات MPGN و FSGS بود. در کل یک بیمار دچار نوتروپنی و یک بیمار دچار سرگیجه ناشی از مصرف لوامیزول شد. میانگین سن زمان مراجعه در بین بیمارانی که با مصرف استروئید رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند و یا دوز استروئید آنها کاهش

جدول ۱: اثر لوامیزول بر میزان عود و دوز استروئید

P	بعد از درمان با لوامیزول	قبل از درمان با لوامیزول	تعداد عود (در سال)
<0/0001	$1/1 \pm 1/23$ (۰ تا ۵)	$2/05 \pm 0/88$ (۱ تا ۵)	
<0/0001	$0/32 \pm 1/38$ (۰ تا ۲)	$0/74 \pm 0/39$ (۰/۱ تا ۲/۵)	دوز استروئید (mg/kg)

پس از درمان با لوامیزول به طور معنی‌دار کاهش یافته است. ۲۳ بیمار در طی مدت درمان با لوامیزول دچار عود نشدند و ۱۰ بیمار تنها یک بار عود داشته‌اند. در ادامه پی‌گیری، ۲۸ بیمار در رمیسیون کامل بوده‌اند.<sup>۲۱</sup> AI- Saran و همکارانش در یک مطالعه کنترل شده آینده‌نگر نشان دادند هم درمان با لوامیزول و هم درمان با دوز پایین پردنیزولون به طور معنی‌داری باعث کاهش میزان عود و دوز تجمعی پردنیزولون در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید یا با عود مکرر شده است. همچنین میزان دوز استروئید در گروه لوامیزول در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشته است. هر چند سیکلوفسفامید و کلرامبوسیل برای رسیدن به رمیسیون و پیشگیری از عود بعدی موثر بوده، درمان با لوامیزول تنها از روی دادن عودهای بعدی پیشگیری کرده است. در واقع به علت فقدان شواهد کافی دال بر اثربخشی لوامیزول برای درمان سندرم نفروتیک، کاربرد آن محدود می‌باشد.<sup>۲۲</sup> در مطالعه ما مصرف لوامیزول منجر به کاهش دوز استروئید و رمیسیون طولانی به ترتیب برای ۶۸ بیمار (۲۲/۳٪) و ۹۰ بیمار (۲۹/۵٪) شد. سندرم نفروتیک در ۱۲۰ بیمار (۳۹/۳٪) مقاوم به لوامیزول بود و در ۲۷ بیمار (۸/۹٪) پس از قطع دارو عود کرد. از بین بیمارانی که به لوامیزول پاسخ ندادند، درمان با سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید به ترتیب باعث رمیسیون طولانی ۲۱ (۳۹/۷٪) و ۶ (۸/۴٪) بیمار شد. در واقع به نظر می‌رسد سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید در موارد عدم پاسخ به لوامیزول در کمتر از نیمی از بیمارانی اثربخش باشد. مدت زمان مصرف لوامیزول در بین بیمارانی با پاسخ درمانی به صورت رمیسیون طولانی و یا کاهش دوز استروئید به طور معنی‌دار طولانی‌تر از بیمارانی مقاوم و عودکننده پس از قطع دارو بود. درمان با لوامیزول حداقل به مدت یک سال با عوارض جدی همراه نبود. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی با پروتکل درمانی سه ماهه و شش ماهه با لوامیزول برای کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک همخوانی دارد.<sup>۱۹، ۲۰</sup> در واقع به نظر می‌رسد افزایش دوره درمان تا یک سال می‌تواند در حد دوره‌های درمانی کوتاه‌تر بی‌خطر و عوارض کمی به دنبال داشته باشد. تفاوت در میزان عود و رمیسیون در بین مطالعات قبلی می‌تواند ناشی از جمعیت بیمارانی وابسته به استروئید، دوز استروئید مورد نیاز، عوامل نژادی و ژنتیکی و الگوی پاسخ به درمان باشد. پروتکل مطالعه حاضر، درمان لوامیزول برای مدت یک تا دو سال بود. دوره

همچنین در طی دوره درمان عوارض ناشی از لوامیزول اندک بود به طوری که تنها یک بیمار دچار نوتروپنی و یک بیمار دیگر دچار سرگیجه شد. در طی دوره پی‌گیری، ۸۴ نفر (۲۷/۵٪) در وضعیت رمیسیون، ۲۲۰ نفر (۷۲/۱٪) در وضعیت عود و نیاز به مصرف استروئید و یک نفر دچار نارسایی مزمن کلیه (CRF) بودند. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد. Donia و همکارانش با ارزیابی ۲۰ کودک مبتلا به MCNS وابسته به استروئید را که تحت درمان با لوامیزول قرار گرفتند، نشان دادند لوامیزول با دوز ۲/۵mg/kg یک روز در میان در طی شش ماه، در پایان دوره (شش ماه) ۵۰٪ از بیمارانی با درمان لوامیزول و در پایان ۱۲ ماه پی‌گیری ۲۵٪ در رمیسیون بوده‌اند. در طی درمان با لوامیزول هیچ‌کدام از بیمارانی دچار عوارض نوتروپنی یا تظاهرات گوارشی نشدند.<sup>۱۶</sup> در مطالعه دیگری توسط انجمن نفرولوژی کودکان بریتانیا، با درمان لوامیزول در عرض سه ماه ۴۵٪ از مبتلایان به MCNS در رمیسیون بوده که بعد از شش ماه تنها ۱۳٪ عود نداشته‌اند. میزان عود (۵۵٪/۱۷ مورد) و ریسک نسبی عود سندرم نفروتیک (۰/۶۳-۰/۴۵) بوده است.<sup>۱۷</sup> Abeyagunawarden نشان دادند درمان با لوامیزول در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید در ۳۰٪ موارد (۱۹ نفر) بدون نیاز به داروی دیگر منجر به وضعیت پایدار شده است. پس از قطع درمان لوامیزول تنها چهار بیمار دچار عود شدند. عوارض جانبی همراه با لوامیزول نادر بوده است. نوتروپنی برگشت‌پذیر در چهار کودک (۴٪) و راش پوستی در دو نفر (۲٪) روی داده است.<sup>۱۸</sup> در مطالعه Rashid میزان عود در گروه لوامیزول پس از ۴۴ هفته پی‌گیری ۵۵٪ (۱۱ مورد) و در گروه کنترل ۹۰٪ (۱۸ مورد) و پس از شش ماه در گروه درمان با لوامیزول ۳۰٪ (شش مورد) و در گروه کنترل ۶۰٪ (۱۲ مورد) گزارش شده است. ریسک عود با درمان لوامیزول در مقایسه با گروه کنترل در عرض شش ماه و ۴۴ هفته به ترتیب ۵/۵ (۱۰/۷-۰/۲۳) و ۶/۱ (۰/۹۳-۰/۴) بوده است.<sup>۱۹</sup> در مطالعه Fu میزان عود و دوز پردنیزولون بعد از درمان به طور معنی‌دار کاهش یافته است. در مجموع ۸۰-۶۹٪ از بیمارانی با لوامیزول پاسخ داده بودند. در ۱۲-۵ ماه پی‌گیری پس از دوره ۲۴ ماهه، سه بیمار دچار عود سندرم نفروتیک شدند و ۹ بیمار دچار لکوپنی گذرا داشتند.<sup>۲۰</sup> در مطالعه Sumegi میزان پروتئینوری و میزان عود در ابتدای تشخیص سندرم نفروتیک و قبل از درمان با لوامیزول

دوز پایین و یا سایر عوامل سرکوب‌کننده ایمنی برای درمان سندرم نفروتیک وابسته به استروئید اثربخش می‌باشد، مصرف طولانی مدت این داروها بیماران را در معرض خطر عوارض جانبی ناخواسته و خیم قرار می‌دهد. از طرف دیگر رژیم لوامیزول با دوز ۲mg/kg یک روز در میان حداقل به مدت یک تا دو سال روش جایگزین مطلوب و بی‌خطر به عنوان خط اول درمان برای کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک وابسته به استروئید محسوب می‌شود.

طولانی‌تر درمانی ممکن است به رمیسیون طولانی‌تر منجر شود. مطالعات برای بررسی اثربخشی درمان طولانی مدت لوامیزول از لحاظ فراوانی عوارض و فواید آن لازم است. مطالعات زیادی برای درمان و پیامد مبتلایان به سندرم نفروتیک صورت گرفته، هنوز پروتکل درمانی منطقی ارائه نشده است که تا حدی ناشی از شیوع پایین بیماری و دشوار بودن ثبت سیر بالینی و جمع‌آوری تعداد کافی بیماران می‌باشد. به نظر می‌رسد هر چند رژیم دارویی پردنیزولون با

## References

- Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004; p. 557-75.
- Lewis MA, Baildom EM, Davies N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. *Contrib Nephrol* 1988; 67: 226-8.
- Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1972; 81: 251-8.
- Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, Matsutani H. Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 746-50.
- Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 522-6.
- Barratt TM, Bercowsky A, Osofsky SG, Soothill JF. Cyclophosphamide treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1975; 1: 55-8.
- Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-70.
- Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr* 1980; 96: 490-3.
- Dayal U, Dayal AK, Shastry JC, Raghupathy P. Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994; 66: 408-12.
- [No authors listed]. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991; 337: 1555-7.
- Tenbrock K, Müller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U. Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 459-62.
- Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 415-7.
- La Manna A, Polito C, Del Gado R, Foglia AC. Levamisole in children's idiopathic nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1988-1989; 9: 200-2.
- Ksiazek J, Kryński J. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Pol* 1995; 70: 1037-42.
- Ginevri F, Trivelli A, Ciardi MR, Ghiggeri GM, Parfumo F, Gusmano R. Protracted levamisole in children with frequent-relapse nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 550.
- Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 201-5.
- Schnaper HW. The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 101-10.
- Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology* 2000; 100: 217-24.
- Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 355-8.
- Abeyagunawardena AS, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Trompeter RS. The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 919-24.
- Rashid HU, Ahmed S, Fatima N, Khanam A. Levamisole. in the treatment of steroid dependent or frequent relapsing. nephrotic syndrome in children. *Bangladesh Ren J* 1996; 15: 6-8.
- Sümeği V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1354-60.

## Levamisole for steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood

Madani A.  
Esfahani ST.  
Rahimzadeh N.\*  
Moghtaderi M.  
Ataee N.  
Mohseni P.  
Hadadi M.

Department of Pediatrics,  
Division of Nephrology, Children  
Medical Center, Tehran  
University of Medical Sciences

### Abstract

**Background:** Childhood nephrotic syndrome is frequently characterized by a relapsing course. Due to their adverse effects, the use of corticosteroids for the management of frequently relapsing nephrotic syndrome is limited. Levamisole, a steroid sparing agent, has been found to have low toxicity. This study was conducted to evaluate the efficacy of levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome (SDNS).

**Methods:** In this retrospective study from January 1988 to September 2006, we included data from 305 pediatric SDNS patients at the Children's Medical Center clinics in Tehran, Iran. Nephrotic syndrome was diagnosed using classic criteria. None of the patients had any signs or symptoms of secondary causes of nephrotic syndrome. All had received prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup>/day. After remission, prednisolone administration was reduced to every other day and the steroid was tapered over the next three months. With every recurrence, prednisolone was prescribed with the same dosage, but after remission it was continued at a lower dosage for another six months or longer if there was risk of recurrence. Levamisole was administered to all patients at a dose of 2 mg/kg every other day.

**Results:** Patients ranged in age from 1 to 20 years (mean±SD: 4.84 ±3.1) and 70.8% were male. At the last follow up, 84 (27.5%) were in remission, while 220 (72.1%) patients had relapsed or needed a low dose of steroid. Levamisole was effective in reducing the prednisolone dosage and long-term remission in 68 (22.3%) and 90 (29.5%) cases, respectively. A comparison of before vs. after levamisole treatment revealed a had significant decrease in the number of relapses (2.05±0.88 vs. 1.1±1.23; P<0.0001) and the prednisolone dosage (0.74±0.39 vs. 0.32±0.38 mg/kg/day; P<0.0001). Only one patient developed levamisole-induced neutropenia.

**Conclusions:** In childhood steroid-dependent nephrotic syndrome, levamisole is an efficacious, safe initial therapy in maintaining remission while decreasing steroid dose, in addition to reducing the rate of relapse.

**Keywords:** Levamisole, nephrotic syndrome, steroid sparing, steroid dependent

\*Corresponding author: Gharib Doctor  
St., Keshavarz Ave., Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-4465971  
email: dr\_rahimzadeh\_ped@yahoo.com