

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Vaikų nefrozinis sindromas ir jo gydymo iššūkiai**

**Pediatric Nephrotic Syndrome and its Treatment Challenges**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Rachelė Elžbieta Račiūtė VI kursas, 12 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

**Klinikinės medicinos institutas  
Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-08

Studento elektroninio pašto adresas \_\_\_\_\_ elzbieta.raciute@mf.stud.vu.lt \_\_\_\_\_

## TURINYS

SANTRAUKA IR RAKTAŽODŽIAI.....	3
SUMMARY AND KEYWORDS.....	4
1. ĮVADAS.....	5
2. METODOLOGIJA IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	5
3. NEFROZINIO SINDROMO PAPLITIMAS IR KLINIKINIAI POŽYMIAI.....	7
4. LIGOS ETIOLOGIJA IR MECHANIZMAI.....	9
5. REZULTATAI.....	12
5.1. Bendra rezultatų charakteristika.....	12
5.2. Gydomas ir jo efektyvumo vertinimo kriterijai.....	13
5.2.1. Tyrimai gydant ciklofosfamidu.....	14
5.2.2. Tyrimai gydant levamisoliu.....	16
5.2.3. Tyrimai gydant ciklosporinu A.....	18
5.2.4. Tyrimai gydant takrolimusu.....	19
5.2.5. Tyrimai gydant mikofenolio mofetiliu.....	21
5.2.6. Tyrimai gydant rituksimabu.....	23
5.2.7. Tyrimai gydant kitais vaistais (azatioprinu, vinkristinu, mizoribinu) arba vaistų kombinacijomis.....	25
6. Aktualiausių rezultatų apibendrinimas.....	26
7. DISKUSIJA.....	29
8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	35
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	36
PIRMAS PRIEDAS.....	49

## SANTRAUKA IR RAKTAŽODŽIAI

Darbo tikslas: Palyginti vaikų nefrozinio sindromo gydymui naudojamų imunosupresinių vaistų efektyvumą ir saugumą.

Darbo metodika: PubMed duomenų bazėje buvo atlikta 2012–2022 metais atliktų ir tarptautinėje mokslinėje literatūroje anglų kalba publikuotų tyrimų apie vaikų nefrozinio sindromo gydymo imunosupresaniais vaistais saugumą ir efektyvumą paieška.

Rezultatai: Pagal pasirinktus kriterijus buvo identifikuotas 51 analizei tinkamas straipsnis. Didžiausiu bendru efektyvumu pasižymėjo takrolimusas, kurį vartojant 83,1% pacientų pasiekė pilną ar dalinę remisiją. Takrolimusas buvo pats efektyviausias gydant steroidams rezistentišką nefrozinį sindromą: pilna ir dalinė remisija pasiekta 84,4% tiriamųjų. Kiek mažiau efektyvus buvo kitas kalcineurino inhibitorius - ciklosporinas A, pilną ar dalinę remisiją pasiekė 71,8% jį vartojusių steroidams rezistentiškų pacientų. Efektyviausias vaistas steroidams jautrių pacientų grupėje buvo ciklosporinas A, kurio bendras efektyvumas siekė 87,0%. Kiti steroidams jautriems pacientams efektyvūs vaistai buvo ciklofosfamidai ir rituksimabas, vartojant juos remisiją pasiekė atitinkamai 80,9% ir 79,4% tiriamųjų. Didžiausiai daliai (66,7%) steroidams jautrių pacientų pilną remisiją pasiekti padėjęs vaistas buvo mikofenolio mofetilis. Visi tyrimuose aprašomi vaistai reikšmingai sumažino recidyvų dažnį, tačiau ženkliusias jo sumažėjimas stebėtas tarp pacientų, vartojusių rituksimabą - 8/11 tyrimų su rituksimabu recidyvų dažnis po gydymo sumažėjo iki <0,5 recidyvo/metus. Didžiausias nepageidaujamų poveikių dažnis stebėtas tarp pacientų, gydytų ciklosporinu A (55,8 atvejai/100 vaikų), mažiausias - tarp gydytų levamisoliu (9,6 atvejai/100 vaikų).

Išvados: Vieni iš tinkamiausių vaistų steroidams rezistentišku nefrozinio sindromu sergantiems pacientams yra kalcineurino inhibitoriai, ypač takrolimusas. Steroidams jautrių nefrozinio sindromu sergančių pacientų gydymui vieni iš tinkamiausių vaistų buvo ciklosporinas A, rituksimabas ir kiti. Renkantis vaistą yra ypač svarbu įvertinti ne tik vaisto efektyvumą, bet ir galimus jo nepageidaujamus poveikius.

Raktažodžiai: imunosupresiniai vaistai; vaikų nefrozinis sindromas; dalinė remisija; pilna remisija; nepageidaujami poveikiai.

## SUMMARY AND KEYWORDS

**Aim of the study:** To compare the efficacy and safety of immunosuppressive medications used for treatment of childhood nephrotic syndrome.

**Study methods:** A search was conducted in the PubMed database for relevant trials about efficacy and safety of immunosuppressive treatment for pediatric nephrotic syndrome performed and published in international scientific literature in English between 2012–2022.

**Results:** A total of 51 trials were identified based on preset criteria. Tacrolimus was the most effective overall, inducing complete or partial remission in 81.3% of all patients. Tacrolimus was also the most effective drug for steroid resistant patients, inducing complete or partial remission in 84.4% of them. Somewhat less effective was cyclosporine A, which was efficacious for 71.8% of steroid resistant patients. Cyclosporine A was the most effective drug in the steroid sensitive patient group, its overall efficacy was 87.0% of those treated. Other effective drugs among steroid sensitive patients were cyclophosphamide and rituximab – using them 80.9% and 79.4% of patients respectively attained remission. In the largest part (66.7%) of steroid sensitive patients the drug, that helped reach remission was mycophenolate mofetil. All drugs described in the trials significantly lowered the relapse rate, however the most significant reduction was observed among patients treated with rituximab – in 8/11 trials with rituximab the relapse rate lowered to <0.5 relapses/year. The highest rate of adverse effects was observed among patients treated with cyclosporine A (55.8 cases/100 children), the lowest – among those treated with levamisole (9.6 cases/100 children).

**Conclusions:** Calcineurin inhibitors, particularly tacrolimus, are the most appropriate medications in treating patients with steroid resistant nephrotic syndrome. For treatment of patients with steroid sensitive nephrotic syndrome some of the most appropriate medications were cyclosporine A, rituximab and others. When choosing treatment it is important to consider not only its efficacy, but also possible adverse effects.

**Keywords:** immunosuppressive medications; pediatric nephrotic syndrome; partial remission; complete remission; adverse effects.

## 1. ĮVADAS

Nefrozinis sindromas (NS) – viena iš dažniausių glomerulų ligų vaikų tarpe, kurios paplitimas siekia nuo 2 iki 7 atvejų 100 000 vaikų [1]. Klasikiniu atveju ligos klinikinis pasireiškimas apibrėžiamas proteinurijos, hipoalbuniemijos ir edemų triada [2]. Nors vaikų NS kaip atskira liga išskiriamas jau nuo XIX amžiaus vidurio, pirmieji sėkmingi gydymo būdai, t. y. gydymas kortizonu ir adrenokortikotropiniu hormonu buvo pradėtas taikyti tik XX a. šeštame dešimtmetyje. Vėliau šį gydymą pakeitė prednizolonas, reikšmingai pagerinęs ligos eigą bei sumažinęs NS sergančių vaikų mirštamumą [3]. Didžiąjai daliai vaikų, sergančių NS, šiuolaikinis gydymas kortikosteroidais (prednizolonu, metilprednizolonu) yra tinkamas ir efektyvus, tačiau iki 10-20% vaikų serga steroidams rezistentiška (SR) NS forma [4], o iki pusės visų pacientų, sergančių steroidams jautria (SJ) ligos forma, ilgainiui tampa priklausomi nuo gydymo steroidais (SP) arba patiria dažnus ligos recidyvus (DR) [5]. Šioms būklėms gydyti reikalingi kiti imunosupresiniai vaistai. Aktyvios tam tinkamiausių vaistų paieškos vyksta nuo pat XX a. šeštojo dešimtmečio iki dabar. Nuo XX a. septinto dešimtmečio tokie imunosupresiniai vaistai kaip ciklofosfamidai (CPO) ir azatioprinai (AZA), o nuo XX a. devinto dešimtmečio ir levamisolis (LEV), ciklosporinas A (CsA) ir takrolimusas (TAK) taip pat buvo pradėti naudoti ligos gydymui. „Jauniausi“ vaikų NS gydymui naudojami vaistai gydymui tinkamais buvo pripažinti tik XXI amžiuje, kai į rinką atėjo mikofenolio mofetilis (MMF) bei rituksimabas (RTX) [3]. Šių vaistų įvairovė suteikia galimybę atlikti tyrimus, lyginančius aukščiau minėtų bei kitų imunosupresinių vaistų efektyvumą ir saugumą ne tik bendroje NS sergančių vaikų populiacijoje, bet ir jos subpopuliacijose, tokiose kaip skirtinga NS forma (pagal jautrumą steroidams, ligos eigą) sergančių vaikų. Šio darbo tikslas yra imunosupresinių (angl. *steroid-sparing agents, immunosuppressive therapy*) vaistų efektyvumo ir jų sukeliamų nepageidaujamų poveikių gydant vaikų NS palyginimas, remiantis 2012–2022 m. atliktų tyrimų analize.

## 2. METODOLOGIJA IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Tyrimo metu analizuojami paskutinių 10 metų (2012–2022 metų laikotarpiu) tarptautinėje mokslinėje literatūroje publikuotų tyrimų rezultatai. Nagrinėjami tyrimai, į kuriuos buvo įtraukti pacientai, kuriems nustatytas DR, SP arba SR NS.

Referuojamoje duomenų bazėje (*PubMed*) buvo atlikta literatūros šaltinių paieška naudojant raktažodžius pagal *PICOS* formatą (1 lentelė).

**1 lentelė.** Raktažodžių pasirinkimo schema pagal PICOS formatą.

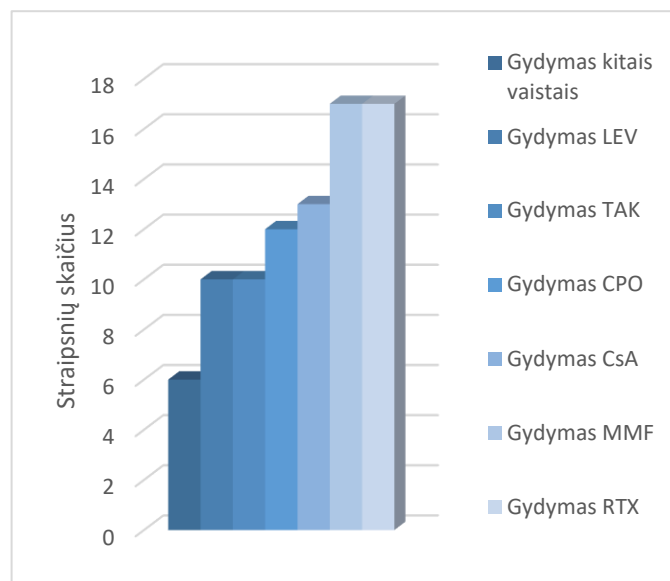
Populiacija – vaikai, sergantys dažnai recidyvuojančiu, nuo steroidų priklausomu arba steroidams rezistentišku nefroziniu sindromu	Intervencija – imunosupresiniai vaistai, (angl. <i>steroid-sparing, immunosuppressive therapy, immunosuppressive agents</i> )	Rezultatai (angl. <i>Outcomes</i> ) – efektyvumas (recidyvų dažnis, laikas iki pirmo recidyvo, dalinė ir pilna remisija) ir nepageidaujami poveikiai gydymo metu	Tyrimo tipas (angl. <i>Study design</i> ) – Klinikinis tyrimas, randomizuotas kliniškas tyrimas, placebo kontroliuojamas kliniškas tyrimas, retrospektyvinis tyrimas, prospektyvinis tyrimas
--	---	--	--

Atlikus paiešką pagal raktažodžius buvo gauti 3652 rezultatai. Atmetus straipsnius, parašytus ne per paskutinius dešimt metų (t. y. ne 2012–2022 laikotarpiu) ir straipsnius ne anglų kalba bei įvykdžius straipsnių atranką pagal jų pavadinimus ir santraukas buvo identifikuoti 77 tinkami straipsniai, kurie toliau vertinti pagal straipsnių neįtraukimo kriterijus (2 lentelė). Išsami straipsnių atrankos strategija pateikiama “Prisma” struktūrinės schemos formatu (1 paveikslas pateikiamas pirmame priede). 51 straipsniai buvo atrinkti kaip atitinkantys tyrimo temą. Jų bendrosios charakteristikos pateikiamos 3 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede). Nuorodos į analizuojamus tyrimus pateikiamos kaip 6 – 56 literatūros šaltinis.

**2 lentelė.** Straipsnių neįtraukimo kriterijai.

Straipsnių neįtraukimo kriterijai:
1. Straipsnis yra publikuotas seniau nei paskutiniai 10 metų (t.y. ne laikotarpiu 2012-2022).
2. Straipsnis yra ne anglų kalba.
3. Pilnas straipsnio tekstas nėra atviros prieigos (angl. <i>open source</i> ).
4. Straipsnis nėra kliniškas tyrimas, kuriame tiriamas imunosupresinių vaistų veiksmingumas ir/ar saugumas nefrozinio sindromo gydymui.
5. Straipsnyje aprašomame tyrime nėra atskirai aprašoma vaikų populiacija.
6. Straipsnyje aprašomame tyrime tiriamas tik steroidų poveikis nefroziniam sindromui.
7. Straipsnyje aprašomi tiriamieji serga genetiškai nulemtu NS

Atrinkti straipsniai buvo suskirstyti į septynias kategorijas (2 paveikslas) pagal juose nagrinėjamų vaistų efektyvumą ir saugumą. Dalyje straipsnių buvo tiriamas ne vieno vaisto poveikis, todėl kai kurie iš jų buvo priskirti prie daugiau nei vienos kategorijos. Remiantis šia struktūravimo eiga skyrius „Rezultatai“ buvo padalintas į 7 poskyrius (atitinkamai pagal skirstymo kategorijas).



**2 paveikslas.** Straipsnių skaičius pagal tyrime aprašomą vaistą.

LEV - levamisolis; TAK - takrolimusas; CPO - ciklofosfamidus; CsA – ciklosporinas A; MMF – mikofenolio mofetilis; RTX - rituksimabas

Pagrindiniai analizuoti vaisto efektyvumo rodikliai buvo pacientų dalis, pasiekusi pilną arba dalinę remisiją, recidyvų dažnis. Pagal KDIGO 2021 metų gaires pilna remisija yra apibrėžiama kaip 24 val. baltymo ir kreatinino santykis  $\leq 200$

mg/g (arba 20 mg/mmol arba neigiamas juostelinis šlapimo tyrimas) tris ar daugiau kartų iš eilės. Dalinė remisija yra apibrėžiama kaip 24 val. baltymo ir kreatinino santykis  $>200$  mg/g, bet  $<2$  g/g (arba  $>20$  ir  $<200$  mg/mmol) ir, jei tyrimą įmanoma atlikti, serumo albuminas  $\geq 30$  g/l. Recidyvas gairėse apibrėžiamas kaip nefrozinio lygio proteinurijos atsiradimas, dažniausiai vertinamas kaip 3 + juosteliniame šlapimo tyrime  $\geq 3$  dienas iš eilės [57].

Tyrimo statistinė analizė bei paveikslėlių ir lentelių formatavimas atliktas naudojant Microsoft Excel 2016 programinę įrangą. Straipsnių rezultatų pagrindu parengtos duomenų matricos. Analizei naudoti aprašomosios statistikos metodai (dažnių pasiskirstymo analizė, vidurkių analizė).

Atliekant nepageidaujamų poveikių dažnio analizę nebuvo įtraukti klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo pateikiami visi tyrimo atlikimo metu įvykę nepageidaujami įvykiai, neišskiriant tų, kurių atsiradimui įtaką darė būtent imunosupresinio vaisto vartojimas. Tokia selektyvia tyrimų, kuriais remiantis analizuoti nepageidaujami vaistų poveikiai, atranka siekta sumažinti nepageidaujamų poveikių dažnių rodiklių iškreipimą duomenimis, kurie, galbūt, nėra tiesiogiai susiję su tiriamais vaistais.

### 3. NEFROZINIO SINDROMO PAPLITIMAS IR KLINIKINIAI POŽYMIAI

Nors skaičiuojama, kad NS paplitimas svyruoja nuo 2 iki 7 atvejų 100 000 vaikų [1], tačiau jis skiriasi priklausomai nuo etninės populiacijos, kurioje yra skaičiuojamas. Manoma, kad dažniausiai NS yra

randamas iš Pietų Azijos kilusiose populiacijose, dalies tyrimų duomenimis, šių vaikų tarpe jis gali būti net iki 6,61 karto (95% PI, nuo 3,16 iki 15,1) dažnesnis nei europiečių vaikų tarpe [58]. Kita populiacija, kurioje ši liga irgi sutinkama dažniau, yra afroamerikiečiai. Neretai, jiems pasireiškiantis NS yra sunkesnės eigos [59].

Klasikiniu atveju liga pirmiausia pasireiškia nuo gravitacijos priklausomomis edemomis, ryte pasireiškiančiomis kaip periorbitalinė edema, dienos eigoje – kojų tinimu [60]. Laiku nepastebėjus ligos edemos gali tapti generalizuotos, sukelti ascitą, genitalijų edemą (kapšelio, lytinių lūpų), skystis gali kauptis pleuroje ar perikarde [61]. Kliniškai liga pirmiausiai pasireiškia tinimais, būdingi laboratoriniai požymiai: proteinurija, hipoalbuminemija ir hiperlipidemija [60]. NS būdinga proteinurija yra labai ženkli, tad neretai ir yra vadinama „nefrozinio lygio proteinurija“. 2021 KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) gairėse ji apibūdinama kaip proteinurija, šlapimo tyrime siekianti  $>40$  mg/m<sup>2</sup>/val. arba  $>300$  mg/dl, arba baltymo ir kreatinino santykį  $>2000$  mg/g ( $>200$  mg/mmol) arba 3 + juosteliniame šlapimo tyrime [57]. Kitas laboratorinis rodiklis, kurio ryškus pakitimas stebimas NS metu, yra albumino koncentracijos kraujyje sumažėjimas. Esant ženkliam kraujo baltymų netekimui su šlapimu, kraujo serume išmatuojama albumino koncentracija dažniausiai būna žemesnė nei 25 g/L [60]. Sergant NS su šlapimu taip pat netenkama ir kitų organizmui svarbių baltymų – globulinų bei komplemento faktorių. Šių baltymų, ypač imunoglobulino G ir C3 bei C5 komplemento faktorių trūkumas nulemia didesnę sunkių bakterinių infekcijų NS sergančių vaikų tarpe dažnį [9].

Dislipidemija – dar vienas NS būdingas požymis; kraujo serume cholesterolio koncentracija randama didesnė nei 5,17 mmol/L [62, 63]. Manoma, kad pagrindiniai su dislipidemijos išsivystymu susiję mechanizmai yra pernašos baltymų praradimas su šlapimu [2] bei padidėjusi lipidų sintezė ir sumažėjęs jų katabolizmas [62]. Nors žinoma, kad persistuojanti hiperlipidemija yra vienas iš netiesioginių kardiovaskulinių susirgimų bei progresuojančios glomerulosklerozės rizikos faktorių [63, 64], šiuo metu literatūroje nėra vieningos nuomonės, ar su NS susijusiai dislipidemijai yra reikalingas specifinis gydymas [2, 62, 63].

Nuo klinikinio ligos pasireiškimo taip pat neatsiejamoms ir NS komplikacijoms, tokios kaip infekcijos, trombembolijos, ūminis inkstų pažeidimas ir kitos. Vienos iš dažniausių NS komplikacijų yra infekcijos. Vaikai, sergantys NS, yra ypatingai jautrūs kapsuliuotų bakterijų (tokių kaip *Streptococcus pneumoniae*) sukeliams infekcijoms, kurių ryškiausias pavyzdys yra spontaninis bakterinis peritonitas [2, 60, 62]. Sunkios bakterinės infekcijos ir dėl jų išsivystantis sepsis išlieka dažna vaikų, sergančių NS, mirties



priežastimi, ypač ekonomiškai besivystančiose šalyse. Manoma, kad konkrečių infekcijų paplitimo dažnis priklauso nuo socioekonominių ir geografinių faktorių [65].

Kita svarbi NS komplikacija – trombembolijos. Nors trombembolinių komplikacijų dažnis yra nedidelis ir siekia tik 1,8–5% vaikų, sergančių NS, populiacijoje [66], jų sukeltos būklės dažnai yra pavojingos gyvybei [62]. Trombembolinės komplikacijos gali pasireikšti bet kuriame veniniame baseine kaip inkstų venų trombozė, giliųjų venų trombozė, veninių sinusų trombozė ar plaučių arterijos trombembolija. Vaikai, kuriems pasireiškia ženkli proteinurija, arba kurie serga steroidams rezistentišku NS, turi didesnę trombembolinių komplikacijų riziką [67].

Ūminis inkstų pažeidimas – trečia iš svarbiausių NS komplikacijų. Nors ši komplikacija nėra labai dažna, dalies autorių teigimu ji neretai sutinkama vaikų, hospitalizuojamų dėl NS, tarpe [65]. Ūminis inkstų pažeidimas ligos eigoje gali pasireikšti bet kuriuo metu [66], jo išsivystymą dažniausiai skatina intravaskulinio tūrio sumažėjimas [60], išsivystantis dėl vėmimo, viduriavimo ar dehidratacijos [65]. Dažniau ūminis inkstų pažeidimas nustatomas vaikams, sergantiems steroidams rezistentišku NS [60].

#### 4. LIGOS ETIOLOGIJA IR MECHANIZMAI

NS pagal savo etiologiją gali būti skirstomas į tris stambias grupes: įgimtas, idiopatinis ir antrinis nefrozinis sindromas. Pastarąjį gali nulemti daugybė įvairių etiologinių faktorių, tokių kaip infekcijos (hepatitas, maliarija), sisteminės ligos (sisteminė raudonoji vilkligė, Henoch-Schönlein purpura), piktybiniai susirgimai (limfoma, leukemija), tam tikrų vaistų vartojimas (kaptoprilis, penicilaminas) ir kitos [62]. Įgimtas NS yra reta būklė, pasireiškianti iki 3 mėnesių amžiaus [68] ir dažniausiai sukelta genetinių mutacijų, tokių kaip NPHS1, NPHS2 ar WT1 genų mutacijos [60]. Retais atvejais įgimtas NS taip pat gali būti sukeltas įgimtų infekcijų, pavyzdžiui, įgimtos citomegalo viruso infekcijos [5]. Dažniausiai vaikų NS yra idiopatinis. Dalies autorių teigimu, net 90% vaikų NS atvejų sudaro idiopatinis NS [69], kuris gali būti skirstomas pagal inksto biopsijoje vyraujančius patomorfologinius pakitimus arba pagal jautrumą gydymui kortikosteroidais. Inksto biopsijoje dažniausiai stebimi patomorfologiniai pokyčiai yra minimalių pokyčių nefropatija (MPN), židininė segmentinė glomerulosklerozė (ŽSGS), membraninė nefropatija (MN) bei kitos (membranoproliferacinis glomerulonefritas, psmėnulinis glomerulonefritas, imunoglobulino A nefropatija ir pan.) [62]. Nors šviesinės mikroskopijos būdu tiriamame audinyje nebus stebima jokių MPN būdingų pakitimų, tiriant elektroniniu mikroskopu matomas podocitų kojų susilieėjimas [5, 62, 69]. MNS paprastai pasireiškia 2–6 metų amžiuje [62], iki 70% šių pacientų yra jaunesni nei 5 metų amžiaus [64].

Antrasis pagal dažnį biopsijoje stebimas pakitimas – ŽSGS, kuri sukelia nuo 7 iki 20% visų idiopatinio NS atvejų [70] ir paprastai pasireiškia 2–10 metų amžiaus vaikams [62]. ŽSGS sukeliamas NS dažniau yra atsparus gydymui kortikosteroidais bei dažniau progresuoja iki galutinės stadijos lėtinės inkstų ligos (GSLIL) [5]. Pastaraisiais dešimtmečiais stebimas ŽSGS atvejų skaičiaus augimas [64], nors aiškios to priežastys dar nėra identifikuotos, manoma, kad prie šio augimo gali prisidėti ir geresnės ŽSGA atpažinimo galimybės, ir lėtinių uždegiminių būklių, susijusių su nutukimu, daugėjimas [71]. ŽSGS sukeltas NS dažniau nustatomas afroamerikiečių kilmės vaikams, kurių NS turi blogesnę prognozę ir dažniau progresuoja iki GSLIL [2]. Membraninė nefropatija vaikų trape sutinkama retai, jos sukeltu NS serga mažiau nei 5 % vaikų [69, 72], nors dalies autorių teigimu, paplitimas didėja, didėjant vaiko amžiui. Vidutinis pirmo MN sukulto NS pasireiškimo amžius siekia 7–12 metų [72].

Kliniškai NS gali būti skirstomas pagal ligos atsaką į gydymą kortikosteroidais. Pagal šį atsaką NS gali būti steroidams jautrus NS (SJ NS; angl. *steroid sensitive nephrotic syndrome*), steroidams rezistentiškas NS (SR NS; angl. *steroid resistant nephrotic syndrome*), nuo steroidų priklausomas NS (SP NS; angl. *steroid dependent nephrotic syndrome*), o pagal eigą - dažnai recidyvuojantis NS (DR NS; angl. *frequently relapsing nephrotic syndrome*). Į šias grupes NS yra skirstomas pagal KDIGO pateikiamus apibrėžimus [57]. Iki 80-90% vaikų, sergančių NS, yra steroidams jautrūs [5], likusieji – serga steroidams rezistentiška NS forma, kuri neretai nurodo blogesnę prognozę ir didesnę ligos progresavimo į GSLIL tikimybę [4, 5]. Vaikų, sergančių SJ NS forma, ligos eiga gali būti labai įvairi, tačiau žinoma, kad iki 50% patiria dažnus ligos recidyvus arba tampa priklausomi nuo gydymo steroidais [5]. Visos šios būklės reikalauja stipresnio imunosupresinio gydymo tokiais vaistais kaip levamisolis, mikofenolio mofetilis, ciklofosfamidai, kalcineurino inhibitoriai (ciklosporinas A ir takrolimusas) ir kiti. Jei NS yra atsparus ne tik steroidams, bet ir kitiems imunosupresiniams vaistams, jis gali būti apibrėžiamas kaip keliems vaistams atsparus NS (angl. *multidrug resistant NS*) [1].

Nors vaikų NS kaip atskira liga išskiriamas juo nuo XIX amžiaus vidurio [3], tiksli jo patogenezė iki šiol vis dar nėra iki galo suprasta [1]. Pagrindiniai mechanizmai, kuriais remiantis bandoma išaiškinti NS vystymąsi yra podocitų ir glomerulų filtracinio barjero defektai, imuninės sistemos disreguliacija ir sisteminių cirkuliuojančių faktorių poveikis [2]. Poliarizuota epitelinė ląstelė podocitas kartu su glomerulų bazine membrana ir fenestruotu glomerulo endoteliumu sudaro trisluoksnią struktūrą, vadinamą glomerulo filtraciniu barjeru. Visiškas podocitų kojų susiliejęs ir normalios architektūros praradimas lemia ryškią proteinuriją, būdingą NS [2]. Dėl ribotų podocitų regeneracijos galimybių didesnis nei 20% jų praradimas nulemia glomerulosklerozę bei progresuojantį inkstų funkcijos netekimą [5]. Normaliam glomerulų bazinės membranos funkcionavimui reikalingos tokios medžiagos kaip sialo

rūgštis ar sfingolipidai, jų kiekio nukrypimai nuo normos taip pat sutrikdo bazinės membranos funkciją [1].

Imuninės sistemos disreguliacija – kitas galimas faktorius, lemiantis NS vystymąsi. Žinant, kad imunosupresinių vaistų vartojimas slopina NS progresavimą, logiška spėti, kad būtent imuninė sistema veikia ir pačios ligos išsivystymą [5]. Šį įtarimą sustiprina ir tai, kad užsikrėtimas tymų virusu, kuris turi poveikį T limfocitams, sumažina proteinuriją [5]. Jei NS sukėlė limfoma, tokiu atveju pasveikimas nuo NS galimas gydant limfomą [2]. Manoma, kad pernelyg didelė paviršiaus baltymo CD80 (B7-1) ekspresija gali veikti kaip stimulus T ląstelių aktyvacijai ir skatinti proteinurijos išsivystymą [5]. Nors ilgą laiką buvo manoma, kad pagrindinės imuninės ląstelės, dalyvaujančios NS išsivystyme yra T limfocitai, įrodžius, kad rituksimabas, chimerinis anti-CD20 antikūnas, veikia ne prasčiau nei steroidai ar kalcineurino inhibitoriai, buvo pradėta manyti, kad B limfocitai taip pat turi poveikį NS išsivystymui [1].

Be šių mechanizmų NS išsivystymą ir progresavimą taip pat veikia ir sisteminiai cirkuliuojantys faktoriai. Įtarti šių, kraujyje cirkuliuojančių faktorių, egzistavimą leidžia tokios tyrimų metu aprašytos situacijos: ŽSGS perdavimas iš motinos vaisiui, ŽSGS išsivystymas sveikame inkste jį persodinus į ŽSGS pažeistojo vietą ar proteinurijos išsivystymas žiurkėse, joms suleidus serumo iš ŽSGS sergančio paciento [5]. Nėra žinoma, kokie tiksliai faktoriai sukelia NS, tačiau tarp tiriamų yra tokie kaip CD40L, kurio CD40L/CD40 ašis skatina uždegiminius įvykius, plazmos hemopeksinas, veikiantis proteinuriją, ANGPTL4 (angl. *Angiopoetin-like 4*), kuris yra potencialus proteinurijos skatintojas, ir kiti [1].

Visi šie mechanizmai visų pirma veikia pagrindinį veiksnių, apsprendžiantį NS simptomatiką bei pasireiškimą – serumo baltymų netekimą su šlapimu. Patį ryškiausią ir anksčiausiai pastebimą NS simptomą – edemą, bandoma aiškinti dvejomis teorijomis: nepakankamo prisipildymo (angl. *underfill*) ir persipildymo (angl. *overfill*) [5]. Pirmoje iš jų aptariamas plazmos baltymų, ypač albumino, praradimas su šlapimu, dėl to sumažėjantis kraujo onkotinis slėgis bei įvykstantis skystosios kraujo dalies persiskirstymas iš kraujagyslių į tarpląstelinius audinius, lemiantis edemas. Tačiau dalies pacientų atveju stebimas ne intravaskulinio tūrio sumažėjimas, o jo padidėjimas [62]. Pirmosios teorijos kritikai tai aiškina pasiremdami persipildymo teorija. Ši skelbia, kad proteinurijos fone vykstantis natrio sulaikymas organizme ir lemia intravaskulinio tūrio padidėjimą, kuris, savo ruožtu, lemia skystosios kraujo dalies persiskirstymą į intersticinius audinius, taip sukeldamas edemą. [5].

Proteinurijos metu prarandamas ne tik albuminas, bet ir kiti organizmo baltymai, tokie kaip imunoglobulinas G (IgG) [15], svarbūs normaliai imuninės sistemos veiklai. Dėl žemos IgG

koncentracijos, ląstelinio imuniteto defektų [72], komplemento faktorių praradimo, sutrikusios opsonizacijos [9], žemos transferino koncentracijos bei fiziologinių faktorių (skysčio sankaupos ertmėse, humarolinio imuniteto faktorių praskiedimo) [67], NS sergantys pacientai turi didesnę riziką sirgti bakterinėmis infekcijomis. Dislipidemijos, būdingos NS, atsiradimui įtaką taip pat daro pernašos baltymų, įskaitant ir albuminą, kuris perneša laisvą cholesterolį, praradimas su šlapimu [2]. Manoma, kad dislipidemija vystosi ir dėl suaktyvėjusios lipidų sintezės bei sumažėjusio jų katabolizmo [62]. Trombembolinių komplikacijų išsivystymas taip pat susijęs su baltymų praradimu su šlapimu. Šiuo atveju prarandami antikoaguliaciniai baltymai, tokie kaip antitrombinas III, baltymai C ir S [60]. Kepenims toliau sintezuojant hemostatinius baltymus hemostatinis balansas pasislenka į protrombotinę pusę [74]. Šie hemostatinio balanso pakitimai, kartu su trombocitų agregacijos pakitimais bei sumažėjusiu intravaskuliniu tūriu yra pagrindiniai mechanizmai, lemiantys NS metu išsivystančią hiperkoaguliacinę būklę [67].

Apibendrinant, NS pagal etiologiją skiriamas į tris stambias grupes: įgimtą, antrinį ir idiopatinį, kuris sukelia didžiąją dalį visų susirgimo atvejų. Atlikus biopsiją dažniausiai stebimi tokie pakitimai kaip MPN, ŽSGS ar MN. Pagal savo eigą ir jautrumą gydymui steroidais NS gali būti SJ, SR, SP ir DR, trims pastarosioms NS formoms reikalingas gydymas tokiais imunosupresiniais vaistais kaip LEV, MMF, CPO, KNI ir kiti. Pagrindiniai mechanizmai, kuriais remiantis bandoma išaiškinti NS vystymąsi yra podocitų ir glomerulų filtracinio barjero defektai, imuninės sistemos disreguliacija ir sisteminių cirkuliuojančių faktorių poveikis. NS metu prarandamas albuminas bei organizme sulaikomas natrijs, tai lemia edemų vystymąsi, o prarandami IgG, komplemento faktoriai didina riziką sirgti bakterinėmis infekcijomis. Pernašos baltymų praradimas ir suaktyvėjusi lipidų sintezė skatina dislipidemijos vystymąsi, o prarandant antikoaguliacinius baltymus, esant sumažėjusiam intravaskuliniam tūriui vystosi ir hiperkoaguliacinė būklė.

## 5. REZULTATAI

### 5.1. Bendra pacientų charakteristika

Literatūros šaltinių atrankos metu identifikuoti 51 temą atitinkantis straipsnis. Šių straipsnių bendrosios charakteristikos pateiktos 3 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede). 33 straipsniuose aprašyti tyrimai buvo stebimieji, tarp jų 30 buvo retrospektyviniai tyrimai, 2 – prospektyviniai stebimieji, 1 – skerspjūvio tyrimas. Likusiuose 18 straipsnių aprašyti intervenciniai tyrimai: 11 buvo randomizuoti klinikiniai tyrimai, 7 – prospektyviniai intervenciniai tyrimai. Aprašytuose tyrimuose iš viso buvo

įtraukti 3366 vaikai (2141 (63,6%) berniukas, 1185 (35,2%) mergaitės, 40 (1,2%) lytis nenurodyta). Vaikų pasiskirstymas pagal ligos eigą ir jautrumą steroidams pateikiamas 4 lentelėje.

**4 lentelė.** Bendras pacientų pasiskirstymas pagal ligos eigą ir jautrumą steroidams

	Atvejų skaičius	Procentai
Steroidams jautrūs	287	8%
Steroidams rezistentiškai	1049	29%
Nuo steroidų priklausomi	750	21%
Dažnai recidyvuojantys	605	17%
Nuo steroidų priklausomi/ dažnai recidyvuojantys	524	15%
Nenurodyta/kita	351	10%

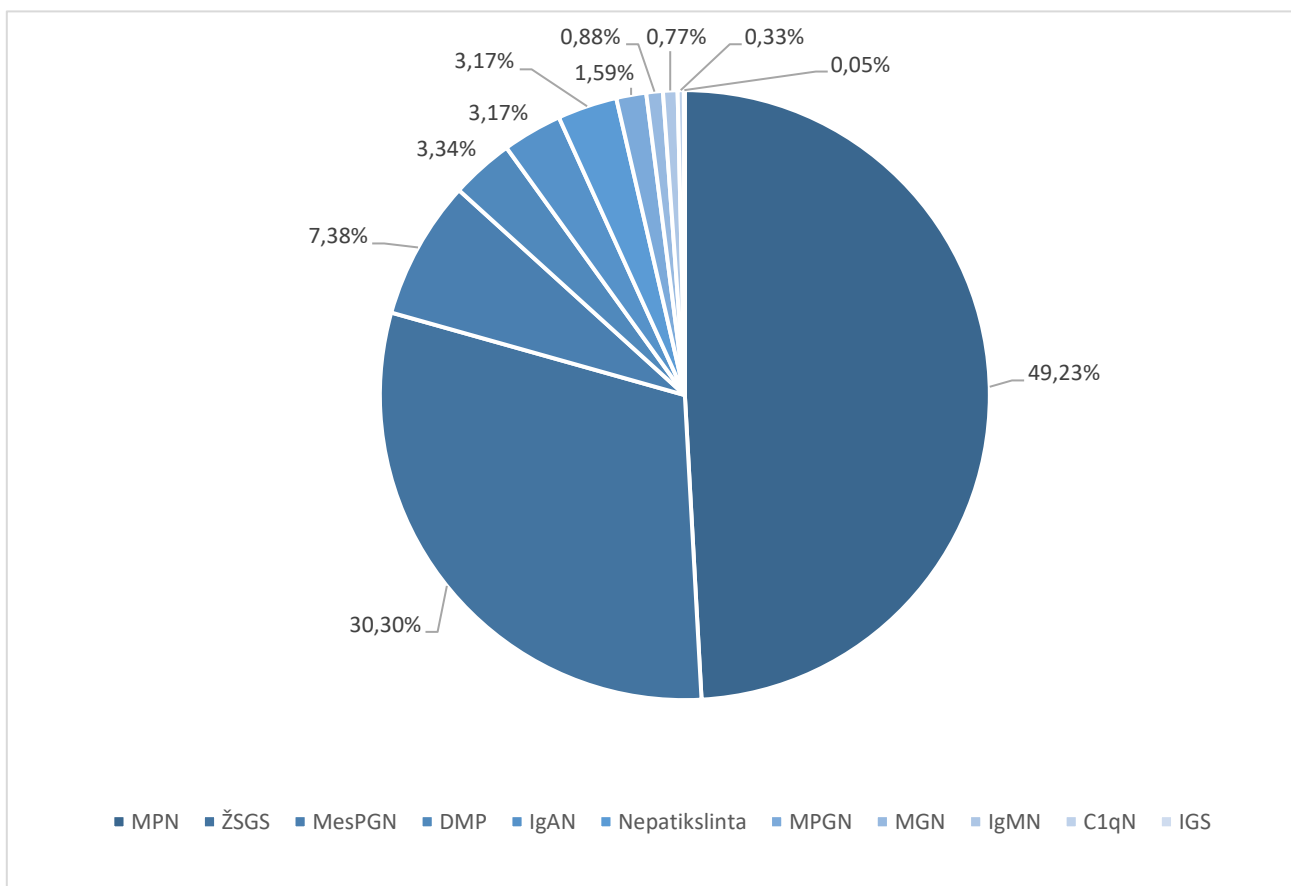
Tyrimuose aprašomų tiriamųjų amžius svyravo nuo mažiausio vidutinio amžiaus,  $3,9 \pm 1,7$  metų, iki  $15,6 \pm 5,9$  metų. Pastarasis tyrimas buvo atliktas JAV, kur į vaikų amžiaus kategoriją yra įtraukiami asmenys iki 21 metų amžiaus [11]. Informacija apie biopsijos atlikimą bei histologinio tyrimo atsakymus pateikta 36 (70,6%) tyrimuose. Vidutiniškai biopsija atlikta 80,8% kiekvieno tyrimo dalyvių, iš viso biopsijos atliktos 1828 vaikams. Didžiajai daliai tyrimų dalyvių buvo nustatyta MPN (49,2%), antra pagal dažnį patologija buvo ŽSGS (30,3%). Bendras pacientų pasiskirstymas pagal histologinio tyrimo atsakymą pateiktas 3 paveiksle.

*5.2. Gydymas ir jo efektyvumo vertinimo kriterijai*

Tyrimuose iš viso tirtas 8 skirtingų vaistų bei jų derinių efektyvumas ir/ar saugumas gydant vaikų NS. 18 (35,3%) tyrimų aptariamas daugiau nei vieno vaisto efektyvumas ir/ar saugumas.

Gydymo efektyvumo vertinimui tyrimuose naudoti skirtingi kriterijai, dažniausias iš jų - pilnos ir/ar dalinės remisijos pasiekimas, kuriuo remtasi 58,8% tyrimų. 54,9% tyrimuose efektyvumas vertintas naudojantis vidutinio recidyvų dažnio kriterijumi, 19,6% tyrimų – laiko iki pirmo recidyvo kriterijumi. 23 (45,1%) tyrimuose taip pat remtasi ir kitais kriterijais, tokiais kaip pacientų dalis ilgalaikėje remisijoje, remisijos trukmė ir kiti. 74,5% apžvelgiamų tyrimų gydymo efektyvumo vertinimas atliktas remiantis daugiau nei vienu kriterijumi. 44 (86,3%) tyrimuose nurodyti vaistų sukelti nepageidaujami poveikiai arba tyrimo metu įvykę nepageidaujami įvykiai. Straipsniuose aprašomų tyrimų ribotumai nurodyti 41 (80,4%) straipsnyje. Tarp stebimųjų tyrimų dažniausiai nurodomi ribotumai: retrospektyvinis tyrimas (48,5%), maža tiriamųjų imtis (33,3%) ir režimo nesilaikymas/vaistų vartojimo/dozuotės skirtumai tarp tiriamųjų (27,3%). Kiti dažni ribotumai: trumpas tyrimo laikas bei kontrolinės grupės nebuvimas (po

21,2%). Intervencinių tyrimų ribotumai buvo režimo nesilaikymas/vaisto vartojimo/dozuotės skirtumai tarp tiriamųjų (33,3%) bei maža tyrimo imtis (33,3%) ir tyrimo aklumo (slaptumo) nebuvimas (27,8%).



### 3 paveikslas. Bendras pacientų pasiskirstymas pagal histologinio tyrimo atsakymą.

MPN – minimalių pokyčių nefropatija; ŽSGS – židininė segmentinė glomerulosklerozė; MesPGN – mezangioproliferacinis glomerulonefritas; DMP – difuzinė mezangiomo proliferacija; IgAN – imunoglobulino A nefropatija; MPGN – membranoproliferacinis glomerulonefritas; MGN – membraninis glomerulonefritas; IgMN – imunoglobulino M nefropatija; C1qN – C1q nefropatija; IGS – idiopatinė glomerulosklerozė.

#### 5.2.1. Tyrimai gydant ciklofosfamidą

Ciklofosfamido efektyvumas ir/ar saugumas tirtas 12 straipsnių, iš kurių 10 (83,3%) buvo retrospektyviniai stebimieji tyrimai, tik po vieną: randomizuotas kliniškinis tyrimas ir skerspjūvio tyrimas. Bendras pacientų, dalyvavusių tyrimuose, skaičius buvo 427, iš jų 87,1% vartojo CPO per os, 8,2% intraveniškai, 4,5% atvejų vartojimo forma nebuvo nurodyta. Didžiojoje dalyje tyrimų CPO buvo vartojamas peroraline forma 2-3 mg/kg/d doze 8–24 savaites [51].

Gydymas ciklofosfamidą buvo efektyvus 260 iš 406 (64,0%) tiriamųjų, pilna remisija buvo pasiekta 42,1% atvejų, dalinė – 11,8%, kai gydymo efektyvumas buvo skaičiuojamas kartu įtraukiant visuose tyrimuose dalyvavusius pacientus, kuriems pasireiškė pilna ar dalinė remisija (remisijos tipas

nenurodytas 41 tiriamajam [17]). 12 tiriamų atveju nebuvo skaičiuojama pilna ir dalinė remisija [22]. Alsaran et al. [22] tyrime su DR/SP NS sergančiais vaikais gydymas buvo laikomas efektyviu tada, kai jį baigus sumažėjo recidyvų dažnis ir steroidų dozė. Šiame tyrime gydymas CPO buvo efektyvus 66,6% pacientų, bei reikšmingai sumažino recidyvų dažnį per metus: nuo 4,0 recidyvų/metus prieš gydymą iki 1,3 recidyvų/metus po gydymo ( $p<0,001$ ). Kitame tyrime, atliktame Liu et al. [34], taip pat skaičiuota CPO vartojimo įtaka recidyvų dažniui, čia recidyvų dažnis prieš gydymą siekė  $4,2 \pm 1,3$  per metus, baigus gydymą –  $1,7 \pm 0,4$  per metus. Šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingas ( $p<0,05$ ).

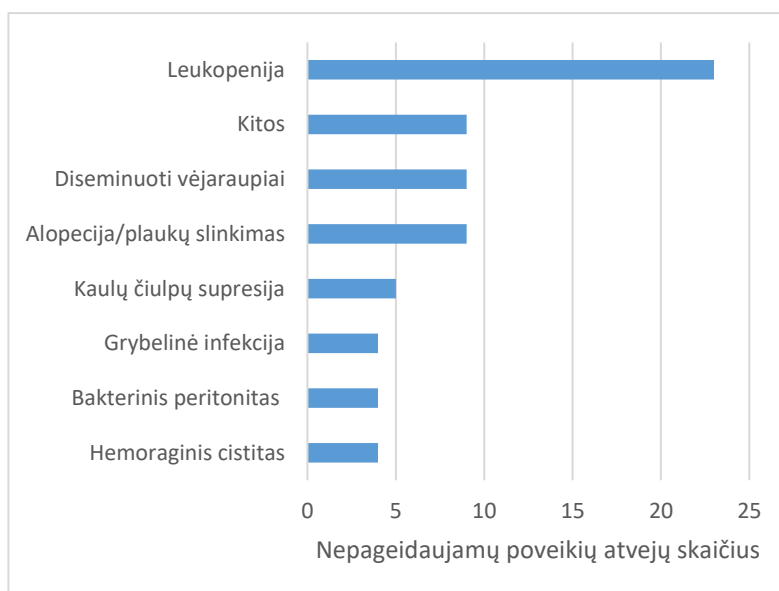
Devyniuose tyrimuose aprašytos SR NS pacientų grupės. Bendras CPO efektyvumas SRNS populiacijoje siekia 52,9% ir yra mažesnis nei bendros pacientų imties. Šioje grupėje pilnos remisijos dažnis procentais siekia 32,0%, dalinės – 12,3%. Tarp pacientų, sergančių SJ, SP arba DR NS visi šie rodikliai yra aukštesni: bendras efektyvumas siekia – 80,9%, pilna remisija – 57,4%, dalinė – 11,1%.

Moustafa et Tolba [17] ir Alsaran et al. [22] tyrimuose, kuriuose CPO efektyvumas buvo palygintas su kitais vaistais, jo efektyvumas reikšmingai nesiskyrė nuo kitų imunosupresančių vaistų, tuo tarpu Liu et al. [34] nustatė, kad laikas iki pirmo recidyvo buvo ilgesnis vartojant ciklosporiną A, o ne CPO (10 mėn. vs. 6 mėn.,  $p=0,0001$ ), o bendras CPO efektyvumas yra statistiškai reikšmingai mažesnis nei bendras CsA efektyvumas (51,6% ir 70,8% atitinkamai,  $p=0,027$ ).

Informacija apie ilgalaikėje remisijoje esančius pacientus pateikta 6 tyrimuose. Moustafa et Tolba [17] nurodo, kad užbaigus gydymą CPO 85,7% vaikų buvo ilgalaikėje remisijoje bent 6 mėnesius, panašius duomenis nurodo ir Hussain Shah et al. [43] – 87,1% tiriamųjų išliko remisijoje metus po gydymo. Jin et al. [51] tyrime nei vienas pacientas, iš pasiekusių remisiją, nerecidavo per  $27,1 \pm 22,9$  mėn. nuo gydymo užbaigimo. Ilgiausius duomenis apie remisijos trukmę pateikia Haddad et al. [47] – 3 pacientai liko ilgalaikėje remisijoje vidutiniškai 8,5 metų (3,7–10,5 metų). Liu et al. [34] tyrime visi 24 pilną remisiją pasiekę pacientai išliko remisijoje 5 metus. Kiek kitokius rezultatus pateikia Shah et al. [27] tyrimas: 25% pacientų išliko ilgalaikėje remisijoje >1 metus, o Kim et al. [11] tyrime visi pacientai recidyvavo ir pradėjo gydymą kitais imunosupresiniais vaistais.

Shah et al. [27] tyrime lygintas intraveninio ir peroralinio CPO efektyvumas – nors pacientų dalies, pasiekusios pilną ir dalinę remisiją, skirtumai tarp grupių buvo nereikšmingi, intraveninio CPO grupėje pasiekti remisiją užtruko statistiškai patikimai ilgiau nei peroralinio ( $86,07 \pm 29,10$  dienos vs.  $47,45 \pm 26,06$  dienos,  $p=0,002$ ).

Iš 12 tyrimų analizei tinkama informacija apie nepageidaujamus poveikius (NP) pateikta 7 (58,3%) tyrimuose su 318 vaikų. Viename tyrime NP buvo įvardinti tik kaip dažnai išsivystanti alopecija [47]. Minėtuose 7 tyrimuose NP pasireiškė 61 kartą – 100 vaikų teko 19,2 NP. Visi nustatyti NP pateikiami 4 paveiksle.



**4 paveikslas.** Visi nustatyti gydymo ciklofosfamidų nepageidaujami poveikiai.

Tyrimų, nagrinėjančių CPO saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 5 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).

### 5.2.2. Tyrimai gydant levamisoliu

Levamisolio efektyvumas ir/ar saugumas tirtas 10 straipsnių: 7 (70%) buvo retrospektyviniai stebimieji tyrimai, 2 – randomizuoti klinikiniai tyrimai, 1 – prospektyvinis stebimasis tyrimas. Devyniuose tyrimuose buvo vertinamas LEV saugumas ir efektyvumas, viename – įtaka inkstų funkcijai ir saugumas [46]. Bendras pacientų, dalyvavusių tyrimuose, skaičius buvo 712, tačiau 48 vaikai nebuvo įtraukti į galutinę rezultatų analizę, nes LEV vartojo trumpiau nei 6 mėnesius [37, 41]. Peroralinis LEV tyrimuose dažniausiai buvo vartojamas 2–2,5 mg/kg doze kasdien arba kas antrą dieną nuo 6 iki 36 mėnesių.

Devyniuose tyrimuose, kuriuose buvo nagrinėtas sėkmingo gydymo dažnis, LEV vidutiniškai buvo efektyvus 63,0% atvejų. Analizuotuose tyrimuose LEV efektyvumas buvo vertinamas kaip remisijos palaikymas neįvartojant steroidų [12], proteinurijos neatsiradimas gydymo metu [16, 22], mažiau nei 2 recidyvai per 6 gydymo mėnesius [25], pacientų dalis remisijoje [30, 32] ir kiti. Tyrimuose nebuvo skaičiuojamos pilną ar dalinę remisiją pasiekusių pacientų skaičius.

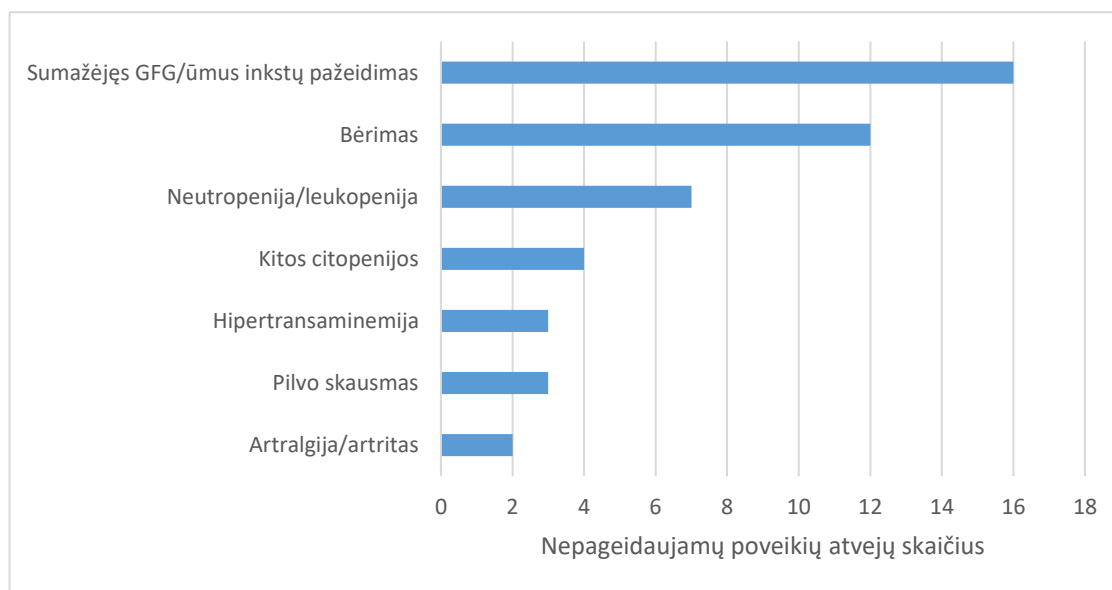
Gydymo įtaka recidyvų dažniui buvo nurodyta 6 tyrimuose. Visuose iš jų recidyvų dažnis sumažėjo statistiškai reikšmingai gydymo metu ir tapo dar mažesnis pabaigus gydymą. Vienu atveju [22] recidyvų dažnis praėjus metams po gydymo LEV pabaigos padidėjo iki 2,57/metus, tačiau pradinio lygio (4,22/metus) nepasiekė. Sinha et al. [32] tyrime, lyginančiame MMF ir LEV efektyvumą, parodė, kad MMF nėra geriau nei LEV veikiantis vaistas: recidyvų dažnis nesiskyrė tarp grupių ( $p=0,12$ ).



Visi tyrimuose aprašomi pacientai priklausė SP NS arba DR NS pacientų grupėms. Trijuose tyrimuose buvo atskirai išskirtas LEV poveikis vaikams, sergantiems DR NS, ir vaikams, sergantiems SP NS. Ekambaram et al. [12] nurodo, kad gydymas LEV buvo efektyvesnis DR nei SP: LEV efektyvumas siekė 80,6% ir 71,4% atitinkamai ( $p=0,001$ ). Samuel et al. [17] tyrime gauti panašūs rezultatai – LEV buvo efektyvus 82% ir 58% atitinkamai ( $p=0,01$ ). Moorani et al. [41] tyrime LEV efektyviai veikė 82,9% pacientų, sergančių DR NS ir 71,4% sergančiųjų SP NS.

Nors Alsaran et al. [22] tyrime LEV statistiškai reikšmingai buvo toks pats efektyvus sumažinant recidyvų dažnį kaip ir kiti vaistai (CPO, MMF, CsA) ( $p<0,0001$ ), Moustafa et Tolba [17] nurodo, kad tarp SP/DRNS sergančių vaikų atsparumas levamisoliui buvo didesnis nei kitiems vaistams, tokiems kaip CPO, CsA, MMF ar AZA ( $p=0,046$ ). Lyginant LEV efektyvumą su placebo [30], laikas iki pirmo recidyvo buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis LEV nei placebo grupėje ( $p=0,015$ ).

Analizei tinkama informacija apie NP pateikta 8 (66,7%) tyrimuose su 492 vaikais. Bendras patirtų NP skaičius siekė 47, t. y. 100 vaikų teko 9,6 NP. Trijuose tyrimuose [12, 17, 25] nurodyta, kad nei vienas iš tiriamųjų nepatyrė NP (iš viso 232 vaikai). Viename tyrime nurodoma, kad gydymo LEV metu sumažėja glomerulų filtracijos greitis (GFG), tačiau po gydymo išliekantis GFG sumažėjimas nėra reikšmingas [46]. Visi nustatyti NP pateikiami 5 paveiksle.



**5 paveikslas.** Visi nustatyti gydymo levamisoliu nepageidaujami poveikiai.

GFG – glomerulų filtracijos greitis.

Tyrimų, nagrinėjančių LEV saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 6 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).

### 5.2.3. Tyrimai gydant ciklosporinu A

Ciklosporino A efektyvumas ir/ar saugumas tirtas 13 straipsnių, iš kurių 9 (69,2%) buvo retrospektyviniai stebimieji tyrimai, po vieną prospektyvinį stebimąjį ir randomizuotą klinikinį tyrimą, 2 – prospektyviniai intervenciniai tyrimai. Bendras pacientų skaičius buvo 425, tačiau 3 vaikai nebuvo įtraukti į galutinę rezultatų analizę [11]. Peroralinis CsA tyrimuose dažniausiai buvo vartojamas 3–6 mg/kg/d padalinta į dvi dalis doze, tikslinė jo koncentracija skirtinguose tyrimuose siekė nuo mažiausios 70–120 [20] iki didžiausios 100–200 ng/ml [34], gydymas truko nuo 2 mėn. [20] iki 48 mėnesių [37].

Gydymas CsA buvo efektyvus 76,3% tiriamųjų, pilna remisija buvo pasiekta 51,7% atvejų, dalinė – 18,3%, kai gydymo efektyvumas buvo skaičiuojamas kartu įtraukiant visuose tyrimuose dalyvavusius pacientus, kuriems pasireiškė pilna ar dalinė remisija. Moustafa et Tolba [17] tyrimo duomenys buvo įtraukti tik skaičiuojant bendrą vaisto efektyvumą, nes tik tokie duomenys buvo pateikti tyrimo rezultatuose. Trijuose tyrimuose šie rodikliai nebuvo nurodyti taip, kad juos būtų galima įtraukti į bendrą skaičiavimą [7, 15, 35]. Dalyje tyrimų taip pat nurodytas gydymo CsA poveikis recidyvų dažniui. Liu et al. [34] nurodo, kad CsA statistiškai reikšmingai sumažina recidyvų dažnį gydymo metu ( $p < 0,05$ ) ir išlaiko jo sumažėjimą praėjus 5 metams nuo gydymo pabaigos ( $p < 0,05$ ). Alsaran et al. [22] tyrime gauti panašūs rezultatai: recidyvų dažnis sumažėjo statistiškai reikšmingai ( $p < 0,001$ ) ir siekė 0,8 atvejo/metus po gydymo. Beins et Dell [15] teigia, kad bendrai skaičiuojant kalcineurino inhibitorių (KNI) įtaką recidyvų dažniui, jis sumažėja iki 0,5 recidyvo/metus.

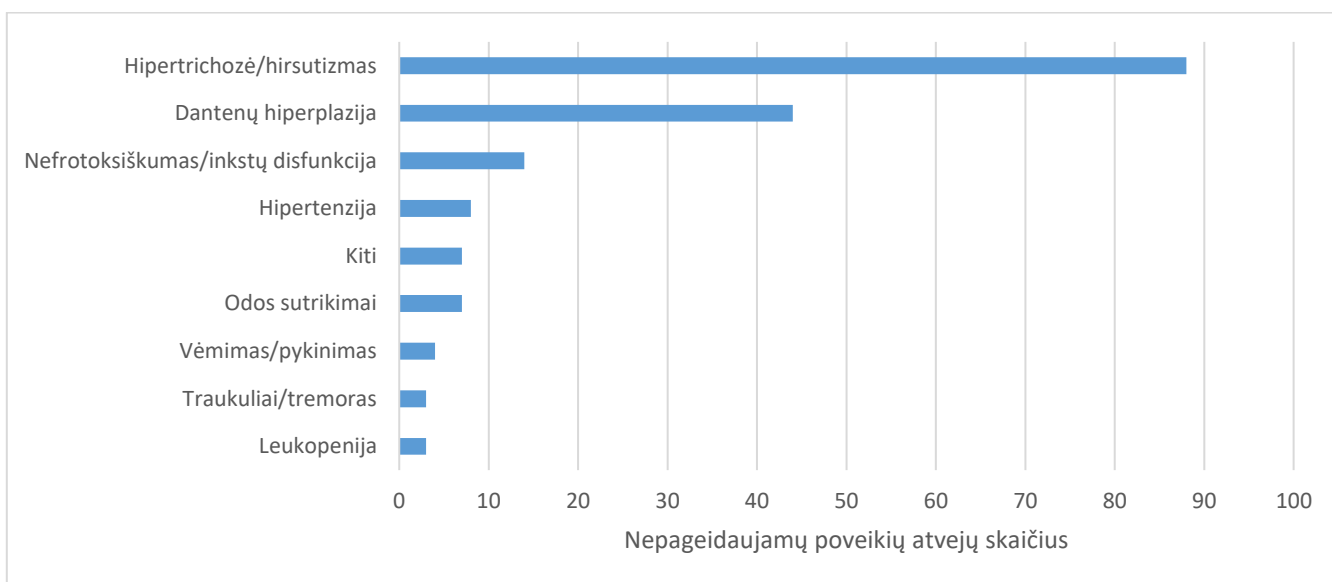
Lyginant CsA efektyvumą su kitų grupių imunosupresiniais vaistais Gellerman et al. [7] nurodo, kad pacientų, gydytų MMF, recidyvų dažnis buvo didesnis nei gydytų CsA (1,10 ir 0,24 atitinkamai,  $p = 0,03$ ), o laikas be recidyvų reikšmingai ilgesnis tarp gydytų CsA nei tarp gydytų MMF ( $p < 0,05$ ). Lyginant CsA efektyvumą su CPO tarp SR NS sergančių pacientų, laikas iki pirmo recidyvo buvo statistiškai patikimai ilgesnis tarp CsA gydytų vaikų nei tarp CPO gydytų vaikų (10 mėn. ir 6 mėn. atitinkamai,  $p = 0,0001$ ), o bendras CsA efektyvumas didesnis nei CPO ( $p = 0,027$ ) [34]. Alsaran et al. [22] nurodo, kad CsA yra toks pats efektyvus sumažinant recidyvų dažnį kaip ir CPO, MMF, LEV ( $p < 0,0001$ ). Viename tyrime nagrinėtas ciklosporino efektyvumas jį vartojant mažesnėmis dozėmis, tačiau kartu su ketokonazoliu: čia gydymas buvo efektyvus ir padėjo pasiekti pilną remisiją visiems 10 tyrimo dalyvių ir, nors CsA dozė buvo sumažinta 61%, remisija buvo palaikyta visą tyrimo laikotarpį visiems pacientams [9].

Apibendrinus tyrimus, nurodančius efektyvumą kaip pilną arba dalinę remisiją ne tik procentine išraiška, bet ir absoliučiais skaičiais, bei pacientus skirstant pagal jų jautrumą steroidams, matoma, kad tarp SJ,

SP arba DR pacientų, gydymas CsA efektyvus 80 (87,0%) pacientų. Tarp sergančių SR NS, gydymas CsA buvo efektyvus 173 (71,8%) pacientų.

Analizei tinkama informacija apie NP pateikta 10 (76,9%) tyrimų su 319 vaikais. Viename tyrime nurodyta, kad nei vienas tyrimo dalyvis nepatyrė jokių NP [9]. Bendras patirtų NP skaičius buvo išskirtinai didelis ir siekė 178, t.y. 100 vaikų teko 55,8 NP. Hirsutizmas/hipertrichozė ir dantų hiperplazija sudarė 74,2% visų nustatytų NP. Nefrotoksiškumas/inkstų funkcijos sutrikimas buvo stebima 4,4% atvejų. Sinha et al. [48] tyrimo duomenimis, 10 (25%) biopsijų buvo matomas histologiškai patvirtintas KNI sukeltas inkstų pažeidimas, o su nefrotoksiškumu susiję faktoriai buvo pradinis atsparumas gydymui, didesnė CsA dozė, ilgesnė sunkios proteinurijos trukmė ir hipertenzija gydymo metu. Visi nustatyti NP nurodomi 6 paveiksle.

Tyrimų, nagrinėjančių CsA saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 7 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).



**6 paveikslas.** Visi nustatyti gydymo ciklosporinu A nepageidaujami poveikiai.

#### 5.2.4. Tyrimai gydant takrolimusu

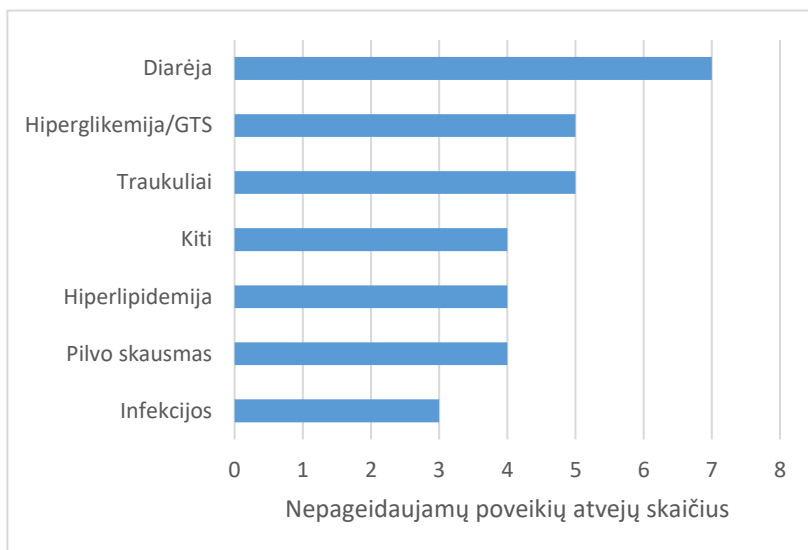
Takrolimuso efektyvumas ir/ar saugumas tirtas 10 straipsnių, iš kurių 4 buvo retrospektyviniai stebimieji tyrimai, po 3 randomizuotus klinikinius tyrimus ir prospektyvinius intervencinius tyrimus. Bendras pacientų, dalyvavusių tyrimuose, skaičius buvo 267. Peroralinis TAK tyrimuose dažniausiai buvo vartojamas 0,1–0,15 mg/kg/dieną doze, padalinta per du kartus, tačiau dozavimo ribos svyravo nuo 0,05

iki 0,25 mg/kg/dieną. Tikslinė vaisto koncentracija kraujyje siekė nuo 2,5 iki 10 ng/ml, tačiau dažniausiai buvo nurodoma kaip 4–7 ng/ml.

Gydymas takrolimusu buvo efektyvus 83,1% tiriamųjų, pilna remisija buvo pasiekta 61,7% atvejų, dalinė – 15,9%, kai gydymo efektyvumas buvo skaičiuojamas kartu įtraukiant visuose tyrimuose dalyvavusius pacientus, kuriems pasireiškė pilna ar dalinė remisija. Viename tyrime informacija apie remisijos tipą nebuvo nurodyta [54]. Trijuose tyrimuose šie rodikliai nebuvo nurodyti taip, kad juos būtų galima įtraukti į bendrą skaičiavimą [15, 31, 51]. Apibendrinus tyrimus, nurodančius efektyvumą kaip pilną arba dalinę remisiją ne tik procentine išraiška, bet ir absoliučiais skaičiais, bei pacientus skirstančius pagal jų jautrumą steroidams, matoma, kad tarp steroidams jautrių (SJ, SP arba DR) pacientų, gydymas TAK efektyvus 33 (76,7%) pacientams. Tuo tarpu, tarp sergančių SR NS, gydymas TAK buvo efektyvus 123 (84,8%) pacientams.

Gydymo TAK poveikis recidyvų dažniui nurodytas 4 tyrimuose [15, 23, 31, 54]. Sinha et. al [23] tyrime gydymas TAK recidyvų dažnį sumažino iki 24 per 30,3 pacientų metus. Panašius rezultatus nurodo ir Mathew et al. [54]: TAK vartojimas sumažino recidyvų dažnį vidutiniškai iki 0,52 recidyvo/metus ( $p < 0,0001$ ), o Basu et al. [31] tyrime recidyvų dažnis sumažėjo per 3 recidyvus/metus. Pastaruosiuose tyrimuose taip pat buvo lyginamas TAK bei RTX efektyvumas.

Nors Mathew et al. [54] nurodo, kad 12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų siekė 55% tiek RTX, tiek TAK grupėje, o recidyvų dažnis reikšmingai sumažėjo tiek RTX, tiek TAK grupėje (abu  $p < 0,0001$ ), dažni recidyvai dažnesni gydymo metu buvo RTX grupėje ( $p = 0,023$ ). Basu et al. [31] tyrimas pateikia kiek kitokius rezultatus. Nurodoma, kad 12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų buvo didesnis RTX nei TAK populiacijoje (90% vs. 63,3%,  $p < 0,001$ ), o pacientai, gydyti TAK, turėjo 5 kartus didesnę recidyvavimo tikimybę. TAK lyginant su MMF nurodoma, kad pacientų, pasiekusių pilną arba dalinę remisiją, dalis buvo didesnė gydant TAK nei MMF ( $p = 0,0002$ ), o pacientai, gydyti MMF, patyrė daugiau recidyvų nei gydyti TAK ( $p = 0,001$ ) [23]. Tarpusavyje lyginant KNI, laikas iki serumo kreatinino



**7 paveikslas.** Visi nustatyti gydymo takrolimusu nepageidaujami poveikiai.

GTS – gliukozės tolerancijos sutrikimas.

koncentracijos padvigubėjimo buvo ilgesnis TAK grupėje nei CSA grupėje; daugiau pacientų nurodė NP CsA grupėje nei TAC grupėje ( $p < 0,001$ ) [29].

Analizei tinkama informacija apie tyrimų metu registruotus NP nurodyta 4 tyrimuose su 92 pacientais. Dar viename tyrime NP nurodyti neišskiriant TAK ir CsA [15]. Bendras patirtų NP skaičius siekė 32, t.y. 100 vaikų teko 34,8 NP. Sinha et al. [8] tyrimo duomenimis, 10 (25%) biopsijų buvo matomas histologinis KNI toksiškumo vaizdas, Beins et Dell [15] taip pat nurodė, kad 81,3% KNI gydytų pacientų patyrė ūminio inkstų pažeidimo epizodus. Visi nustatyti NP pateikiami 7 paveiksle.

Tyrimų, nagrinėjančių TAK saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 8 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).

#### 5.2.5. Tyrimai gydant mikofenolio mofetiliu

Mikofenolio mofetilio (MMF) efektyvumas ir/ar saugumas tirtas 17 straipsnių, iš kurių 10 buvo retrospektyviniai stebimieji tyrimai, 4 – randomizuoti klinikiniai tyrimai, 2 – prospektyviniai intervenciniai tyrimai, 1 – prospektyvinis stebimasis. Bendras pacientų, dalyvavusių tyrimuose, skaičius buvo 574. Peroralinis MMF tyrimuose dažniausiai buvo vartojamas 1000–1200 mg/m<sup>2</sup>/dieną doze, padalinta per du kartus, tačiau dozavimo ribos svyravo nuo 500 iki 1200 mg/m<sup>2</sup>/dieną.

Gydymas MMF buvo efektyvus 69,9% tiriamųjų, pilna remisija buvo pasiekta 49,7%, dalinė – 17,6% atvejų, kai gydymo efektyvumas buvo skaičiuojamas kartu įtraukiant visuose tyrimuose dalyvavusius pacientus, kuriems pasireiškė pilna ar dalinė remisija. Moustafa et Tolba [17] tyrimo duomenys buvo įtraukti tik skaičiuojant bendrą vaisto efektyvumą, nes tik tokie duomenys buvo pateikti tyrimo rezultatuose. Tarp vaikų, kuriems gydymas buvo efektyvus, ilgalaikėje remisijoje išliko 40,8% Sinha et al. [32] tyrimo dalyvių, o Jin et al. [51] duomenimis, paskutinio stebėjimo metu 55% vaikų, pasiekusių pilną remisiją, išliko joje net ir nutraukus gydymą. Hassan et al. [6] tyrime ilgalaikė (1-2 metų trukmės) remisija buvo nustatyta 10% pacientų.

Gydymo MMF poveikis recidyvų dažniui nurodytas 9 tyrimuose. Hassan et al. [6] nurodo, kad recidyvų dažnis sumažėjo vidutiniškai iki 0,5 recidyvo/metus ( $p = 0,001$ ). 2016 metais atliktame tyrime panašius rezultatus nurodo ir Jellouli et al. [18]: vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo iki 0,45 recidyvo/metus ( $p < 0,0001$ ), o Kapoor et al. [26] tyrime recidyvų dažnis sumažėjo iki 0,41 recidyvo/metus. Seyedzadeh et al. [45] tyrime recidyvų dažnis taip pat sumažėjo iki 0,62 recidyvo/metus po gydymo ( $p < 0,0001$ ), o Alsaran et al. [22] – iki 1,5 recidyvo/metus gydant ir 0,9 recidyvo/metus po gydymo ( $p < 0,0001$ ). Iki

panašaus dažnio recidyvų skaičių sumažinti pavyko ir Sinha et al. [32] tyrime - recidyvų dažnis sumažėjo iki 1,05 recidyvo/metus ( $p < 0,0001$ ).

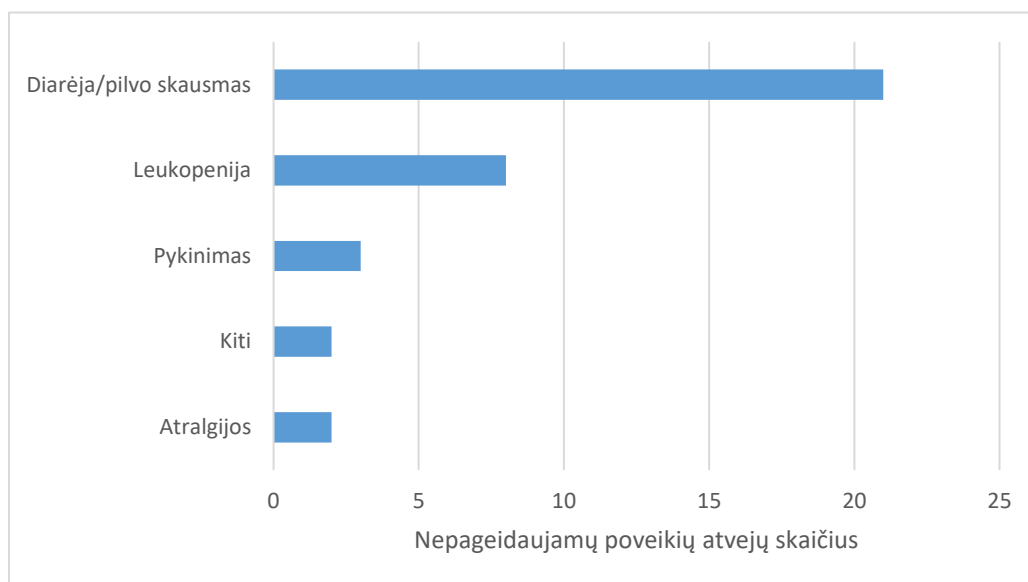
Lyginant MMF efektyvumą su kitais vaistais, nurodomi tokie rezultatai: pacientų, vienerius metus gydytų MMF, recidyvų dažnis buvo didesnis nei vienerius metus gydytų CsA ( $p = 0,03$ ) [7]. Sinha et al. [23] tyrime, kuriame lygintas MMF ir TAK efektyvumas, nustatyta, kad MMF gydyti pacientai turėjo didesnę recidyvų skaičių, nei gydyti TAK ( $p = 0,001$ ), o TAK efektyvesnis didesnei daliai pacientų nei MMF ( $p = 0,0002$ ). Lyginant MMF su LEV rasta, kad recidyvų dažnio sumažėjimas, pacientų dalis ilgalaikėje remisijoje ir laikas iki pirmo recidyvo reikšmingai nesiskyrė tarp gydytų MMF ir LEV [32]. Panašius rezultatus nurodo ir Alsaran et al. [22]: MMF taip pat reikšmingai sumažino recidyvų dažnį kaip ir LEV, CsA, CPO (visi  $p < 0,0001$ ). Viename tyrime nagrinėtas MMF efektyvumas po gydymo RTX bei lygintas su placebo: vidutinis laikas iki recidyvo buvo ilgesnis MMF grupėje nei placebo grupėje, o MMF naudojimas po RTX sumažino recidyvavimo tikimybę 80% [55].

Apibendrinus tyrimus, nurodančius efektyvumą kaip pilną arba dalinę remisiją ne tik procentine išraiška, bet ir absoliučiais skaičiais bei pacientus skirstant pagal jų jautrumą steroidams, matoma, kad tarp steroidams jautrių (SJ, SP arba DR) pacientų, gydymas MMF efektyvus 91 (77,8%) pacientui. Tarp sergančių SR NS, gydymas MMF buvo efektyvus 85 (68,5%) pacientams.

Septyniuose tyrimuose buvo lygintas MMF efektyvumas skirtingoms grupėms tyiriamųjų populiacijų ribose. Moorani et al. [37] tyrime rasta, kad MMF buvo efektyvesnis vaikams su SP/DR NS nei su SR NS (95,2% vs. 61,1%), tačiau nebuvo efektyvesnis nei CsA. Panašius rezultatus nurodo ir Hassan et al. [6] – gydymas MMF buvo efektyvesnis SJ pacientams ( $p = 0,023$ ). Kim et al. [11] tyrime MMF efektyvumas šioms pacientų grupėms beveik nesiskyrė. Gellerman et al [7] tyrime bei Kapoor et al. [26] tyrime nurodo, kad MMF dozė taip pat turėjo įtakos vaisto efektyvumui. Pirmajame tyrime pacientai, kurių mikofenolinės rūgšties koncentracija buvo žemesnė, patyrė daugiau recidyvų nei tie, kurių koncentracija buvo didesnė ( $p < 0,05$ ). Panašius rezultatus nurodo ir Kapoor et al. [26]: pacientai, kurių vartojama vaisto dozė buvo  $\geq 800 \text{ mg/m}^2/\text{d.}$ , patyrė mažiau recidyvų ir turėjo ilgesnį laiką iki pirmo recidyvo nei vartoję mažesnę dozę.

Iš 17 tyrimų analizei tinkama informacija apie NP pateikta tik 6 su 211 vaikų. Dviejuose tyrimuose nurodyta, kad nei vienas tyrimo dalyvis nepatyrė NP [37, 45]. Bendras patirtų NP skaičius siekė 36, t.y. 100 vaikų teko 17,1 nepageidaujami poveikiai. Visi nustatyti NP pateikiami 8 paveiksle.

Tyrimų, nagrinėjančių MMF saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 9 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).



**8 paveikslas.** Visi nustatyti gydymo mikofenolio mofetiliu nepageidaujami poveikiai.

#### 5.2.6. Tyrimai gydant rituksimabu

Rituksimabo (RTX) efektyvumas ir/ar saugumas tirtas 17 straipsnių, iš kurių 10 (58,8%) buvo retrospektyviniai stebimieji tyrimai, 4 – randomizuoti klinikiniai tyrimai, 3 – prospektyviniai intervenciniai tyrimai. Bendras pacientų skaičius buvo 816. Didžiojoje dalyje tyrimų RTX buvo vartojamas kaip kassavaitinė infuzija po 375 mg/m<sup>2</sup>. Šios infuzijos buvo atliekamos 1–4 savaites. Dviejuose tyrimuose [36, 56] RTX buvo skiriamas ir didesnėmis dozėmis – nuo 500 iki 1500 mg/m<sup>2</sup> kassavaitine doze.

Gydymo efektyvumas pagal pilną ir dalinę remisiją pasiekusių pacientų dalį buvo vertinamas 10 tyrimų. Gydymas RTX buvo efektyvus 148 iš 228 (64,9%) tiriamųjų, pilna remisija buvo pasiekta 44,2% atvejų, dalinė – 21,6% atvejų. Mathew et al. [54] tyrimo duomenys buvo įtraukti tik skaičiuojant bendrą vaisto efektyvumą, nes tik tokie duomenys buvo pateikti tyrimo rezultatuose. Ravani et al. [14] nurodo, kad ilgalaikis 1 metų išgyvenamumas be recidyvų buvo 66%, 2 metų – 34%, o Ahn et al. [33] tyrime 74,3% pacientų buvo remisijoje po 6 mėn. nuo vaisto vartojimo. Guzmán Morais et al. [50] nurodo, kad 1 metų išgyvenamumas be recidyvų buvo 83,3%. Penkiuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 73 vaikai, buvo išskirtas RTX efektyvumas pacientams, sergantiems SJ NS forma: bendras RTX efektyvumas šiems pacientams siekė 79,4%, pilną remisiją pasiekė 46,6% tiriamųjų, dalinę – 17,8%. Gydymo efektyvumas

SR NS forma sergantiems vaikams buvo nurodytas 7 tyrimuose su 129 vaikais. Bendras RTX efektyvumas šioje populiacijoje buvo 51,9%, pilną remisiją pasiekė 31,8%, dalinę – 20,2% vaikų.

Gydymo RTX poveikis recidyvų dažniui nurodytas 12 tyrimų. Penkiuose iš jų recidyvų dažnis gydymo RTX fone sumažėjo iki 0 recidyvų/metus [10, 28, 38, 44, 53]. Ravani et al. [14] - iki 0,39 recidyvo per metus, o Kim et al. [24] tyrime - nuo  $3,4 \pm 2,0$  iki  $0,4 \pm 0,8$  recidyvo per metus. Basu et al. [31] tyrime su šia pacientų grupe vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo vidutiniškai 4 recidyvais per metus, Ahn et al. [33] tyrime - 3,4 recidyvo per metus. Kituose tyrimuose, aprašančiuose RTX poveikį recidyvų dažniui, jis taip pat ženkliai sumažėjo: Guzmán Morais et al. [50] tyrime nuo 3,6 iki 0,1 per metus, o Mathew et al. [54] tyrime – iki 0,85 recidyvo/metus ( $p < 0,0001$ ). Gomes et al. [53] tyrime vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo iki 0 (0-0,8) po 6 mėn. nuo gydymo pradžios ir iki 0,5 (0-1,0) po 12 mėn. nuo gydymo pradžios ( $p = 0,001$ ).

Gydymo efektyvumas tarp RTX vartojusių pacientų ir kontrolinėje grupėje buvusių lygintas dviejuose tyrimuose. Gauta, kad reikšmingai daugiau pacientų recidyvavo kontrolinėje grupėje nei RTX grupėje per pirmus 6 tyrimo mėn. (93,3% vs. 6,66%;  $p < 0,05$ ) [14]. Panašūs rezultatai gauti ir Ahn et al. [33] tyrime: tarp SP NS sergančių pacientų didesnė dalis buvusiųjų RTX grupėje nei kontrolinėje grupėje išliko remisijoje 6 mėn. nuo tyrimo pradžios (74,3% vs. 68,7%;  $p = 0,003$ ), o recidyvų skaičius buvo didesnis kontrolinėje grupėje nei RTX grupėje (9,4 vs. 3,4;  $p = 0,006$ ).

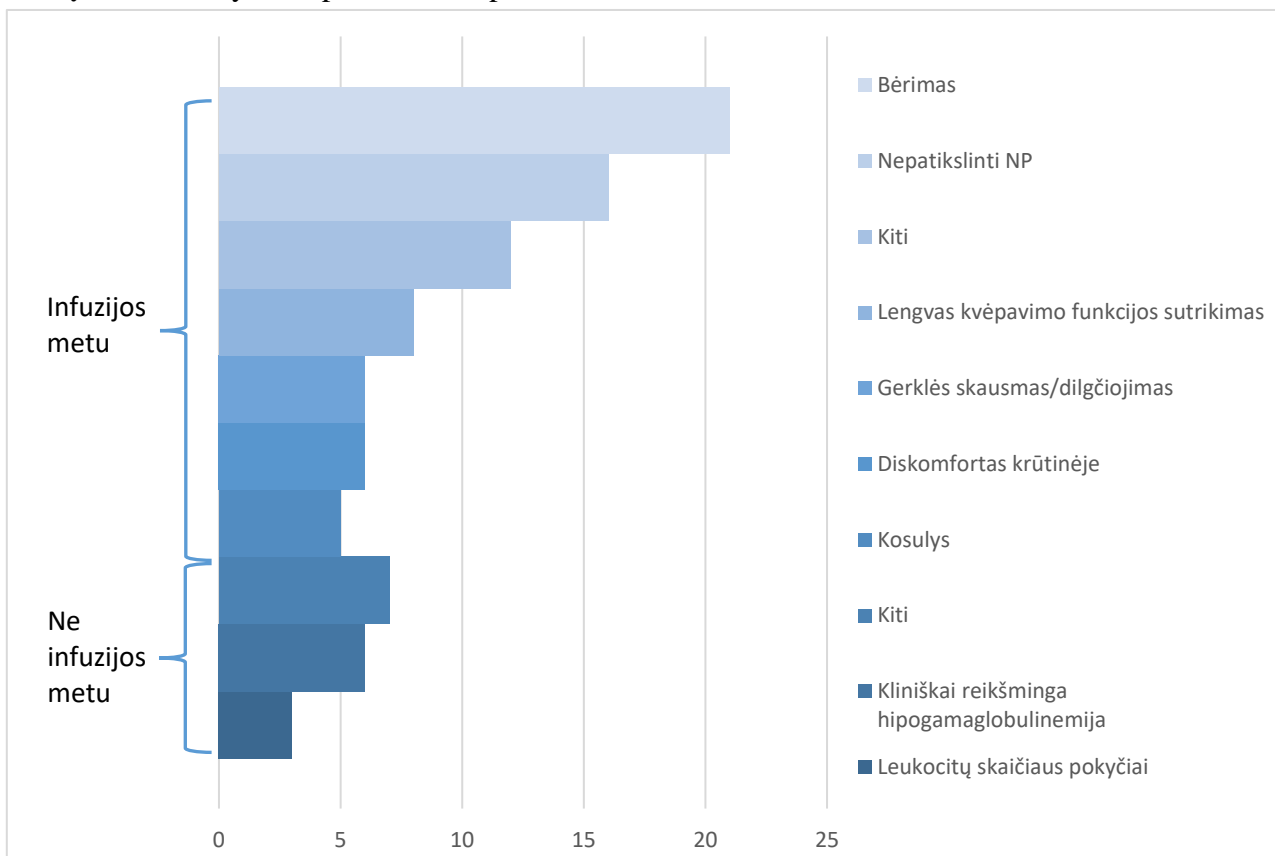
Dviejuose tyrimuose buvo lygintas RTX ir TAK efektyvumas. Basu et al. [31] tyrimo duomenimis 12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų buvo didesnis RTX nei TAK pacientų grupėje (90% vs. 63,3%,  $p < 0,001$ ), TAK gydyti pacientai turėjo 5 kartus didesnę recidyvavimo tikimybę. Mathew et al. [54] tyrime gauti kiek kitokie rezultatai. Čia 12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų buvo 55% tiek RTX, tiek TAK grupėje ir, nors recidyvų dažnis sumažėjo tiek RTX, tiek TAK grupėje (abu  $p < 0,0001$ ), tačiau dažni recidyvai gydymo metu buvo dažnesni RTX grupėje ( $p = 0,023$ ).

Keturiuose tyrimuose buvo lyginamas RTX efektyvumas naudojant skirtingas vaisto dozes (žema vs. aukšta) arba skirtingą dozių skaičių. Maxted et al. [36] tyrime nustatyta, kad vaisto dozė neturėjo reikšmingos įtakos recidyvavimui per 12 tyrimo mėn. ( $p = 0,15$ ), nors išgyvenamumas be recidyvų reikšmingai skyrėsi tarp pirmos ir vėlesnių RTX dozių ( $p = 0,02$ ). Tyrėjų teigimu, tai gali nurodyti vaisto kumuliacinį poveikį (didesnė dalis pacientų ilgiau išliko neredyvavę po vėlesnių RTX dozių). Chan et al. [56] taip pat nurodo, kad lyginant su pirmu RTX kursu, laikas be recidyvų ilgėjo vartojant vaistą pakartotinai (vidutiniškai 10 mėn. vs. 12-16 mėn.;  $p < 0,001$ ), recidyvavimo tikimybė taip pat mažėjo su kiekviena gydymo infuzija ( $p < 0,001$ ). Tasdemir et al. [44] teigia, kad vidutinė remisijos trukmė, laikas



iki pirmo recidyvo ir vidutinis išgyvenamumas be recidyvų reikšmingai nesiskyrė tarp mažą ir didelę RTX dozę gavusių pacientų. Topaloğlu et al. [38] irgi nurodo, kad laikui iki recidyvo reikšmingos įtakos neturėjo tai, kiek dozių RTX buvo skirta gydymo pradžioje (2, 3 ar 4;  $p=0,48$ ).

Analizei tinkama informacija apie RTX sukeltus NP pateikiama 12 tyrimų su 317 pacientų. Bendras patirtų NP skaičius siekė 90, t. y. 100 vaikų teko 28,4 nepageidaujami poveikiai, kurių 82,2% įvyko RTX infuzijos metu. Bendras RTX infuzijos metu išsivysčiusių NP skaičius siekė 74, t. y. 23,3 atvejo 100 vaikų. Visi nustatyti NP pateikiami 9 paveikslė.



**9 paveikslas.** Visi nustatyti gydymo rituksimabu nepageidaujami poveikiai.

Tyrimų, nagrinėjančių RTX saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 10 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).

### 5.2.7. Tyrimai gydant kitais vaistais (azatioprinu, vinkristinu, mizoribinu) arba vaistų kombinacijomis

Šešiuose tyrimuose su 115 vaikų, buvo tiriamas gydymas kitais vaistais (azatioprinu, vinkristinu, mizoribinu) arba vaistų kombinacijomis.

Thalgahagoda et al. [21] tyrime buvo nagrinėjamas kassavaitinės vinkristino infuzijos efektyvumas SR NS sergantiems vaikams. Šio gydymo fone remisiją pasiekė 51,9% pacientų, iš kurių pilną remisiją

pasiekė 38,9%, dalinę – 13,0%. Dažniausiai tyrime nurodomi vinkristino NP buvo plaukų slinkimas, pilvo skausmas ir skonio jutimo pakitimai. Moustafa et Tolba [17] tyrime aprašomas SP arba DR ligos forma sergančių vaikų gydymas azatioprinu (AZA). Jis buvo efektyvus 80% tiriamųjų, kurie 6 mėn. po gydymo išliko ilgalaikėje remisijoje. Nurodoma, kad AZA sukelti NP buvo leukopenija, diarėja, pilvo skausmas bei artralgija. Kasdienio mizoribino vartojimo efektyvumas pacientams, sergantiems SP NS, aprašomas Fujinaga et al. [48] tyrime. Gydymas mizoribinu buvo efektyvus 10 iš 22 pacientų. Tarp tyrimo dalyvių, kuriems gydymas buvo efektyvus, vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 2,7 per metus iki 0,4 per metus ( $p < 0,01$ ). Per pirmus du tyrimo metus pacientų dalis be recidyvų buvo 14%, be kitų imunosupresinių vaistų poreikio – 50%. Tyrime nurodyta, kad nebuvo stebėta NP, kurie reikalautų vaisto nutraukimo. Informacija apie kitus NP nebuvo pateikta.

Kim et al. [11] aprašo MMF, TAK ir prednizolono kombinacijos efektyvumą. Toks vaistų derinys buvo efektyvus 6 iš 8 tirtų vaikų, iš kurių 5 pasiekė pilną remisiją, 1 – dalinę. Gydymo keliais imunosupresiniais vaistais vienu metu efektyvumą taip pat aprašo ir Moorani et al. [37], čia naudoti vaistai buvo CsA ir MMF. Toks gydymas buvo efektyvus 90,0% pacientų, iš kurių trečdalis pasiekė pilną remisiją, likusieji – dalinę. Hussain Shah et al. [19] atliktame tyrime 1 vaikas buvo gydomas imunosupresinių vaistų (vinkristino, ciklofosfamido ir prednizolono) kombinacija. Šis pacientas pasiekė pilną remisiją. Nei viename iš vaistų kombinacijų naudojimą aprašančių tyrimų nebuvo pateikta informacija apie tokio gydymo sukeltus NP.

Tyrimų, nagrinėjančių gydymo kitais vaistais (azatioprinu, vinkristinu, mizoribinu) arba vaistų kombinacijomis saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai pateikiami 11 lentelėje (lentelė pateikiama pirmame priede).

## 6. AKTUALIAUSIŲ REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Pirmasis šioje literatūros analizėje vertintas rodiklis, nurodantis gydymo tam tikru vaistu efektyvumą, buvo pacientų dalis pasiekusi remisiją, atskirai išskiriant pacientus, esančius pilnoje remisijoje ir esančius dalinėje remisijoje. Bendroje populiacijoje pagal šį rodiklį efektyviausias vaistas buvo TAK, kuris indukavo remisiją 83,1% tiriamųjų. Šis vaistas taip pat ir dažniausiai padėjo pasiekti pilną remisiją (61,7% pacientų). Mažiausiai efektyvus buvo LEV, indukavęs remisiją tik 63,0% pacientų. Vaistų efektyvumo palyginimas pagal šį rodiklį pateikiamas 12 lentelėje.

**12 lentelė.** Skirtingų vaistų efektyvumas nefroziniu sindromu sergantiems pacientams

Vaistas	Pilna remisija	Dalinė remisija	Bendras efektyvumas*
Ciklofosfamidai	42,1%	11,8%	64,0%
Levamisolis	Nėra duomenų	Nėra duomenų	63,0%
Ciklosporinas A	51,7%	18,3%	76,3%
Takrolimusas	61,7%	15,9%	83,1%
Mikofenolio mofetilis	49,7%	17,6%	69,9%
Rituksimabas	44,2%	21,6%	64,9%

\*Skaičiuojant bendrą efektyvumą įtraukti pacientai, esantys pilnoje remisijoje, dalinėje remisijoje ir tie, kurių remisijos pobūdis nebuvo patikslintas.

Kadangi žinoma, kad NS sergančių pacientų grupė yra heterogeniška ir pacientai joje skiriasi pagal savo jautrumą steroidams bei ligos eigą, tikslinga šiuos rodiklius aptarti ir atskirų populiacijų ribose. Tarp SR pacientų didžiausias bendras efektyvumas ir didžiausia pacientų dalis pilnoje remisijoje stebimi tarp TAK gydytų pacientų (atitinkamai 84,8% ir 68,3%). Tarp SJ pacientų, įtraukiant ir DR NS bei SP NS sergančiuosius, stebimi kiek kitokie rezultatai: čia didžiausią bendrą efektyvumą turėjo CsA, padėjęs pasiekti remisiją 87,0% pacientų, nors dažniausiai pilną remisiją padėjęs pasiekti vaistas buvo MMF (66,7% tiriamųjų). Antrą ir trečią vietas pagal pacientų dalį, kuriai indukavo pilną ar dalinę remisiją, užėmė CPO ir RTX, tačiau jų efektyvumo skirtumas buvo labai nežymus (atitinkamai 80,9% ir 79,4%). Nors LEV bendras efektyvumas buvo mažesnis nei kitų imunosupresinių vaistų, tyrimuose, kuriuose jo efektyvumas lygintas tarp SP NS ir DR NS sergančių pacientų, stebėta, kad LEV yra statistiškai patikimai efektyvesnis DR NS sergantiesiems. LEV efektyvumas DR NS sergantiems buvo 81,8% ir buvo vidutiniškai 14,9% didesnis nei SPNS sergantiems. Visi vaistai, išskyrus TAK, buvo efektyvesni tarp SJ nei tarp SR pacientų. Ryškiausi šio efektyvumo skirtumai stebėti tarp pacientų, gydytų RTX (79,4% vs. 51,9%) ir CPO (80,1% vs. 52,9%). TAK buvo vienintelis vaistas, kuris padėjo pasiekti pilną ar dalinę remisiją didesnei daliai juo gydytų SR pacientų nei SJ pacientų (atitinkamai 84,8% vs. 76,7%). Vaistų efektyvumo palyginimas skirtingose populiacijose pateikiamas 13 ir 14 lentelėse.

Visi analizuojamuose tyrimuose aprašomi vaistai statistiškai reikšmingai sumažino recidyvų dažnį per metus jais gydytiems pacientams. Ryškiausias recidyvų dažnio sumažėjimas stebėtas pacientams, kurių gydymui naudotas RTX. Iš 11 tyrimų, kuriuose pateikiama informacija apie recidyvų dažnio sumažėjimą, 8 recidyvų dažnis po gydymo RTX sumažėjo iki <0,5 recidyvo/metus (4 iš jų – iki 0 recidyvų/metus).

**13 lentelė.** Skirtingų vaistų efektyvumas (pagal pacientų dalį remisijoje) SR NS sergantiems pacientams.

Vaistas	Pilna remisija	Dalinė remisija	Bendras efektyvumas*
Ciklofosfamidą	32,0%	12,3%	52,9%
Ciklosporinas A	47,7%	17,8%	71,8%
Takrolimusas	68,3%	16,6%	84,8%
Mikofenolio mofetilis	46,8%	21,8%	68,5%
Rituksimabas	31,8%	20,2%	51,9%

\*Skaičiuojant bendrą efektyvumą įtraukti pacientai, esantys pilnoje remisijoje, dalinėje remisijoje ir tie, kurių remisijos pobūdis nebuvo patikslintas.

**14 lentelė.** Skirtingų vaistų efektyvumas (pagal pacientų dalį remisijoje) SJ NS sergantiems pacientams.

Vaistas	Pilna remisija	Dalinė remisija	Bendras efektyvumas*
Ciklofosfamidą	57,4%	11,1%	80,9%
Levamisolis	Nėra duomenų	Nėra duomenų	63,0%
Ciklosporinas A	57,6%	19,6%	87,0%
Takrolimusas	41,9%	9,3%	76,7%
Mikofenolio mofetilis	66,7%	11,1%	77,8%
Rituksimabas	46,6%	17,8%	79,4%

\*Skaičiuojant bendrą efektyvumą įtraukti pacientai, esantys pilnoje remisijoje, dalinėje remisijoje ir tie, kurių remisijos pobūdis nebuvo patikslintas.

Nors informacija apie NP pateikiama 44/51 tyrimo, analizei tinkama informacija gauta tik iš 32/51 tyrimo. NP atvejų skaičius, tenkantis 100 vaistą vartojusių vaikų, ir dažniausi vaisto sukelti NP pateikiami 15 lentelėje. Apibendrinus tyrimų rezultatus gauta, kad mažiausias šis rodiklis buvo tarp pacientų, gydytų LEV (9,6 atvejo/100 vaikų). Dažniausi LEV sukelti NP buvo GFG sumažėjimas, ūminis inkstų pažeidimas ir bėrimas. Aukščiausias NP dažnio rodiklis nustatytas tarp CsA gydytų pacientų (55,8/100 vaikų), dažniausi NP buvo hirsutizmas, hipertrichozė ir dantenų hiperplazija. Svarbu paminėti, kad nors RTX sukelti NP dažnis siekė 28,4/100 vaikų, 80,2% jų pasireiškė infuzijos metu (bėrimas, kvėpavimo funkcijos sutrikimas ir kitos). Į svarbiausių rezultatų apibendrinimą nebuvo įtraukti tie vaistai ar vaistų kombinacijos, kurie buvo kiekvienas analizuoti tik po viename tyrime.

**15 lentelė.** Analizuotų vaistų sukeliamų nepageidaujamų poveikų dažnis (atvejų skaičius/100 vaikų) ir dažniausi sukeliami nepageidaujami poveikiai.

Vaisto pavadinimas	Nepageidaujamų poveikių dažnis	Dažniausi nepageidaujami poveikiai
Ciklofosfamidai	19,2	Leukopenija, alopecija, infekcijos
Levamisolis	9,6	Glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas, ūminis inkstų pažeidimas, bėrimas
Ciklosporinas A	55,8	Hirsutizmas, hipertrichozė, dantenu hiperplazija
Takrolimusas	34,8	Diarėja, hiperglikemija, gliukozės tolerancijos sutrikimas
Mikofenolio mofetilis	17,1	Diarėja, pilvo skausmas, leukopenija
Rituksimabas	28,4	Bėrimas, kvėpavimo funkcijos sutrikimas, hipogamaglobulinemija

## 7. DISKUSIJA

Nefrozinis sindromas – liga, daranti įtaką ne tik vaiko fizinei sveikatai, bet ir jo bendrai gyvenimo kokybei. Tiriant gyvenimo kokybės rodiklį randama, kad vaikai, sergantys NS, pasižymi reikšmingai prastesnėmis šio rodiklio vertėmis nei jų sveiki bendraamžiai, ypač fizinėje, socialinėje ir mokymosi (mokyklos) sferose [75, 76]. Tarp NS sergančių vaikų taip pat dažnai stebimi psichoemocinės raidos sutrikimai [77], nerimo sutrikimai ar depresija [78, 79]. NS daro įtaką ne tik sergančiam vaikui, bet ir jo šeimai – vaiko susirgimas NS reikšmingai pablogina visos šeimos gyvenimo kokybę. Tyrimai rodo, kad NS sergančių vaikų tėvai dažniau patiria nerimą ir susirūpinimą, savo kasdinių veiklų apribojimą [80], o sergančių vaikų broliai ir seserys dažniau pasižymi žemesne saviverte [81]. Įvertinus NS sukeliama ne tik fizinės, bet ir socialinės bei emocinės gyvenimo kokybės blogėjimą nenuostabu, kad mokslinėje literatūroje identifikuojamas didelis optimalaus vaikų NS gydymo strategijos, kurioje būtų išsamiai aprašomas tinkamiausias imunosupresinis gydymas skirtingoms NS sergančių pacientų grupėms, poreikis [82].

Mokslinėje literatūroje rastos kelios literatūros apžvalgos, kuriose aprašomas skirtingų imunosupresinių vaistų saugumas ir efektyvumas vaikams, sergantiems NS.

Fu et al. [83] atliktoje sisteminėje apžvalgoje, apimančioje 7 tyrimus ir 391 pacientą, gauta, kad pacientai, gydyti MMF, turėjo didžiausią tikimybę patirti recidyvą ( $p < 0,001$ ), o tinkamiausias vaistas, kuriuo gydant patiriama mažiausiai recidyvų, buvo CPO. Šiame baigiamajame darbe atliktame tyrime CPO

buvo vienas iš prastesniu bendru efektyvumu pasižymėjusių vaistų, indukavęs pilną arba dalinę remisiją tik 64,0% pacientų. Antru pagal tinkamumą vaistu buvo identifikuotas TAK, kuris šioje baigiamojo darbo literatūros apžvalgoje buvo išskirtas kaip didžiausiai daliai pacientų efektyvus vaistas. Fu et al. [83] tyrime nebuvo analizuoti vaistų sukeliama NP.

Kiek kitokius rezultatus nurodo Gupta et al. [84] literatūros apžvalgoje, lyginančioje 52 tyrimų, atliktų tarp 2000 ir 2023 metų, rezultatus. Čia tokie imunosupresiniai vaistai kaip CPO ar KNI buvo efektyvūs indukuojant remisiją vidutiniškai 62% pacientų, o RTX padėjo pasiekti remisiją 68–71% pacientų, sergančių SR arba SP NS. Recidyvų dažnis taip pat buvo žemesnis tarp RTX gydytų nei tarp kitais imunosupresniais vaistais gydytų pacientų. Šiame baigiamajame darbe atliktame tyrime ženklus recidyvų dažnio sumažėjimas taip pat stebėtas tarp RTX gydytų pacientų, nors pilną arba dalinę remisiją jis indukavo tik 64,9% tiriamųjų. Gupta et al. [84] tyrime nurodoma, kad infekcijos buvo dažnas NP, ypač tarp CPO gydytų pacientų. Šiame baigiamajame darbe infekcijos taip pat buvo vienos iš dažniausių gydymo CPO NP, nors už jas dažniau buvo stebima leukopenija ir alopecija.

Keliose kitose apžvalgose buvo aprašomi tyrimai, nagrinėjantys vaistų efektyvumą SR populiacijoje. Pavyzdžiui, Ravanshad et al. [85] atliktoje sisteminėje apžvalgoje, kurioje analizuoti 4 tyrimai su SR pacientais, rasta, kad TAK yra tinkamesnis vaistas SR NS gydymui nei CsA. Nors nebuvo nustatyta pacientų dalies pilnoje ar dalinėje remisijoje skirtumų tarp šių vaistų, gauta, kad gydymas TAK buvo neefektyvus mažesnei daliai pacientų nei gydymas CsA ( $p=0,02$ ). Taip pat nustatyta, kad nefrotoksiškumas ( $p=0,004$ ) ir hipertrichozė ( $p<0,001$ ) išsivystė mažesnei daliai pacientų, gydytų TAK. Panašūs rezultatai stebimi ir šiame baigiamajame darbe: tarp SR NS sergančių gydymas TAK padėjo pasiekti remisiją didesnei daliai pacientų nei gydymas CsA, hipertrichozė taip pat buvo nustatoma dažniau tarp CsA gydytų pacientų, o inkstų funkcijos sutrikimas – 4,4% visų CsA gydytųjų. Vieno iš apžvelgiamų tyrimų duomenimis, iki 25% inkstų biopsijų buvo matomas KNI toksiškumo vaizdas, o vienas iš su nefrotoksiškumu susijusių faktorių buvo didesnė vartojama CsA dozė [8]. Šiame baigiamajame darbe CsA buvo didžiausiu NP dažniu pasižymėjęs vaistas, daugiau nei 70% visų jo sukeltų NP buvo dantenų hiperplazija ir hipertrichozė/hirsutizmas.

Panašius į šio baigiamojo darbo rezultatus nurodo ir sisteminė literatūros apžvalga, atlikta Liu et al. [86], apimanti 25 tyrimus ir 1063 SR ligos forma sergančius pacientus. Apžvalgoje nurodoma, kad KNI (CsA ir TAK) padeda pasiekti remisiją didesnei daliai pacientų nei CPO, o skirtumai tarp TAK ir CsA efektyvumo – nežymūs. Išskiriama, kad TAK, tikėtina, yra efektyvesnis nei MMF palaikant remisiją 12 mėn. laikotarpiu. Šiame baigiamajame darbe taip pat gaunami rezultatai, nurodantys, kad TAK ir CsA

padėjo pasiekti remisiją didesnei daliai SR sergančių pacientų nei CPO (atitinkamai 84,8%, 71,8% ir 52,9%).

Li et al. [87] apžvalgoje, įtraukiančioje 18 tyrimų su 790 SR NS sergančių pacientų, kaip ir šiame baigiamajame darbe, gaunami rezultatai nurodo, kad TAK buvo efektyvesnis padedant pasiekti pilną remisiją nei CPO, MMF, AZA ir kiti vaistai. CsA taip pat buvo efektyvesnis indukuojant remisiją nei minėti vaistai. MMF buvo išskirtas kaip efektyvus ir mažai NP sukeliantis vaistas, tačiau dėl duomenų stygiaus jis nebuvo įtrauktas į vaistų efektyvumo palyginimą. Šiame baigiamajame darbe MMF taip pat išskiriamas kaip vienas iš efektyviausių vaistų, kurio sukeliamų NP dažnis buvo vienas iš žemiausių (17,1 atvejo/100 vaikų). Li et al. [87] atliktoje analizėje TAK taip pat buvo vertinamas kaip saugesnis nei CPO vaistas. Šiame baigiamajame darbe gauti kiek kitokie rezultatai: TAK sukeliamų NP dažnis buvo didesnis nei CPO sukeltų (atitinkamai 34,8 atvejo/100 vaikų ir 19,2 atvejo/100 vaikų). Tokie rezultatų skirtumai galėjo būti gauti dėl skirtingų į NP analizę įtrauktų tyrimų tipų: Li et al. [87] tyrime buvo analizuojami tik randomizuoti klinikiniai tyrimai, o šiame darbe į NP analizę buvo įtraukti ir prospektyvinių, ir retrospektyvinių tyrimų rezultatai.

Rasta, kad didžiausiai pacientų, sergančių SJ, SP arba DR ligos forma, daliai efektyvus gydymas yra CsA, o didžiausiai daliai pilną remisiją padėjo pasiekti gydymas MMF. Kiek kitokius rezultatus nurodo Zhu et al. [88] sisteminė apžvalga, kurioje aprašoma 15 tyrimų su 1053 DR/SP NS sergančiais pacientais. Svarbu paminėti, kad, kitaip nei šiame darbe, Zhu et al. [88] atliktame tyrime pagrindinis vaisto efektyvumo matmuo buvo didžiausia tikimybė patirti mažiausią skaičių recidyvų vienu metų laikotarpiu. Tyrime nustatyta, kad mažiausiai recidyvų vienu metų laikotarpyje patyrė pacientai, gydyti RTX (lyginant su CsA, CPO ir MMF), nors CsA buvo išskirtas kaip didžiausiu išgyvenamumu be recidyvų pasižymintis vaistas. Tyrime taip pat nurodyta, kad dažniausias gydymo NP buvo infekcijos, kurios dvigubai dažniau buvo randamos tarp pacientų gydytų CPO nei gydytų RTX. Šiame baigiamajame darbe infekcijos taip pat buvo identifikuotos kaip vienas iš dažniausių CPO NP. Safdar et al. [89] apžvalgoje, apimančioje 29 tyrimus (kitaip nei šiame baigiamajame darbe, čia apžvelgtos ne tik laisvos prieigos publikacijos), kurioje buvo analizuojamas RTX efektyvumas SP arba SR sergantiems pacientams, gauta, kad RTX buvo efektyvesnis SP NS sergantiems pacientams nei SR NS sergantiems. Tokie patys rezultatai gauti ir šiame baigiamajame darbe: RTX buvo efektyvus indukuojant pilną ar dalinę remisiją 51,9% SR NS sergančiųjų ir 79,4% SP/DR NS sergančių.

Tan et al. [90] atliktoje literatūros apžvalgoje gauti dar kitokie rezultatai. Čia analizuoti 26 tyrimai su 1311 DR arba SP NS sergančių pacientų. Apžvalgoje nustatyta, kad CPO yra tinkamiausias vaistas

DR/SP NS gydymui ir yra efektyvesnis nei CsA, AZA, chlorambucilas ir vinkristinas. RTX buvo identifikuotas kaip kitas šiai populiacijai tinkamas vaistas, efektyviai sumažinantis recidyvų dažnį 6 ir 12 mėn. laikotarpiu. Šiame darbe CPO pagal savo bendrą efektyvumą buvo antroje vietoje po CsA (vaistas efektyvus atitinkamai 80,9% ir 87,0% pacientų), o pacientų dalis, kuriai efektyvus buvo CPO, nežymiai skyrėsi nuo tos, kuriai efektyvus buvo RTX (atitinkamai 80,9% ir 79,4%).

Xiang et al. [91] atliktoje meta analizėje su 6 tyrimais ir 447 SP/DR pacientais gauta, kad MMF vartoję pacientai patyrė mažiau recidyvų 1 metų laikotarpyje nei tie, kurie buvo gydyti LEV arba KNI ( $p=0,005$ ), o NP dažnis reikšmingai nesiskyrė MMF ir kontrolinėje grupėje. Šiame baigiamajame darbe MMF indukavo pilną remisiją didžiausiai daliai pacientų, nors jo bendras efektyvumas buvo mažesnis nei CsA, CPO ir RTX.

Kitokius rezultatus nurodo Larkins et al. [92] sisteminėje apžvalgoje, kurioje analizuoti 43 tyrimai su 2428 pacientais, sergančiais SP arba DR NS. Tyrime nurodoma, kad nebuvo stebimi reikšmingi efektyvumo skirtumai tarp KNI, MMF, LEV ir CPO, tačiau pabrėžiama, kad RTX gali būti naudingas vaistas SP NS sergančių pacientų gydymui. Tiesa, RTX efektas nurodomas kaip trumpalaikis ir jo efektyvumo palaikymui, tikėtina, yra reikalingos papildomos vaisto dozės. Dažnas gydymo RTX NP buvo su infuzija susijusios reakcijos – toks rezultatas gautas ir šiame baigiamajame darbe, kur su infuzija susiję NP sudarė 82,2% visų RTX sukeltų NP. Rehan et al. [93] atliktoje 3 tyrimų analizėje taip pat nurodoma, kad gydymas RTX buvo susijęs su tokiais dažniais NP, kaip hipogamaglobulinemija ar su infuzija susiję NP, nors RTX nebuvo susijęs su dažnesniais NP nei TAK. Šiame baigiamajame darbe TAK sukeltų NP dažnis buvo didesnis nei RTX sukeltų NP (atitinkamai 34,8 atvejo/100 vaikų vs. 28,4 atvejo/100 vaikų). Tokie gautų rezultatų skirtumai gali būti stebimi dėl skirtingų analizuotų tyrimų tipų: Rehan et al. [93] tyrime du iš 3 straipsnių, įtrauktų į NP analizę buvo randomizuoti klinikiniai tyrimai, o šiame baigiamajame darbe randuomizuotų klinikinių tyrimų rezultatai nebuvo įtraukiami į NP analizę. Rehan et al. [93] tyrime taip pat gauta, kad RTX gydyti pacientai turėjo reikšmingai mažesnę recidyvavimo tikimybę nei gydyti TAK ( $p=0,002$ ).

Palyginus šio baigiamojo darbo rezultatus su paskutiniu metu atliktomis kitomis literatūros apžvalgomis matome, kad KNI yra išskiriami kaip tinkamiausi SR NS sergančių pacientų grupei vaistai [86, 87], o TAK dažnai išskiriamas kaip didžiausiu efektyvumu pasižymintis [85, 87]. KNI (TAK ir CsA) veikimo mechanizmas remiasi interleukino 2 ir kitų citokinų transkripcijos sutrikdymu T limfocituose, taip sutrikdant T ląstelių aktyvaciją, proliferaciją ir diferenciaciją [94]. KNI taip pat tiesiogiai, t. y. ne per imuninę sistemą, veikia ir podocitų citoskeletą, todėl manoma, kad KNI gali būti bent iš dalies efektyvūs



ir tiems pacientams, kurių SR NS yra susijęs su genetinėmis pažaidomis, o ne su imuninės sistemos disreguliacija [95]. Nors mokslinėje literatūroje dažniausiai teigiama, kad skirtumai tarp TAK ir CsA efektyvumo yra nežymūs, nurodoma, kad nefrotoksiškumas, kuris gali išsivystyti ilgai vartojant šiuos vaistus, rečiau randamas pacientams, gydomiems TAK [96]. TAK taip pat rečiau sukelia tokius kosmetiškai nepriimtinius NP kaip dantų hiperplazija ar hirsutizmas, tad nenuostabu, kad įvertinus visus šiuos faktorius TAK yra dažniau renkamas SR NS gydymui nei CsA [96]. Tarptautinėse 2021 metų KDIGO gairėse KNI taip pat yra išskiriami kaip pirmos eilės imunosupresiniai vaistai pacientams, kuriems yra nustatomas SR NS [57]. 2020 metais publikuotose IPNA (angl. *International Pediatric Nephrology Association*) rekomendacijose KNI taip pat buvo rekomenduoti kaip pirmo pasirinkimo vaistai SR NS gydymui [97].

Šiame baigiamajame darbe didžiausiai daliai SJ, SP ir DR pacientų efektyvūs vaistai buvo CsA, kiek mažesniu efektyvumu pasižymėjo CPO ir RTX. Išskirtina, kad MMF indukavo pilną remisiją didesnei daliai jį vartojusių pacientų, nei kiti vaistai. Kitose pastaraisiais metais atliktose literatūros apžvalgose gauti skirtingi rezultatai. Dalyje apžvalgų RTX buvo minimas kaip efektyviausias vaistas [84, 88, 93], kitose juo buvo laikomas CPO [90] ar MMF [91], dar kitose – skirtumai tarp vaistų efektyvumo buvo nereikšmingi [92]. Pastarojoje apžvalgoje, tiesa, RTX taip pat minimas kaip naudingas vaistas, tačiau pabrėžiama, kad jo efektyvumo palaikymui reikalingos kelios vaisto dozės. RTX yra chimerinis monokloninis antikūnas prieš CD20 antigeną, ekspresuojamą didžiojoje dalyje B ląstelių vystymosi stadijų. Šio antikūno prisijungimas prie CD20 antigeno sukelia B ląstelių depleciją ir taip veikia imuninę sistemą [98]. Šis vaistas gali būti skiriamas tik infuzine forma, o jo intraveninės infuzijos metu pacientams dažnai stebimos alerginės ir kitos nepageidaujamos reakcijos [99]. CPO – kitas iš vaistų, efektyvių gydant SJ NS. CPO yra alkilintis vaistas, sukeliantis DNR pažaidas ir taip lemiantis ląstelių apoptozę [99] bei turintis imunomoduliacinį poveikį T ląstelėms [100]. Tikslūs šio poveikio mechanizmai iki šiol dar nėra pilnai ištirti. Trečiasis iš vaistų, išskirtų kaip efektyviausi šiai pacientų grupei, yra MMF. MMF yra imunosupresinis vaistas, kuris patekęs į organizmą yra greitai metabolizuojamas į aktyvų metabolitą – mikofenolinę rūgštį. Ši rūgštis inhibuoja inozino monofosfato dehidrogenazę, kuri yra reikalinga *de novo* purinų, būtinų limfocitų dauginimuisi, sintezei [101]. Skirtingose literatūros apžvalgose skirtingi vaistai buvo identifikuoti kaip patys tinkamiausi vaikų, sergančių SJ NS, gydymui. KDIGO 2021 gairėse pateiktose rekomendacijose CPO išskiriamas kaip vienas iš tinkamiausių vaistų DR pacientams, o MMF, RTX ir KNI (bei kiek mažiau ir CPO) – tinkamiausi SP pacientams [57]. 2023 metais publikuotose IPNA (angl. *International Pediatric Nephrology Association*) rekomendacijose nurodoma, kad DR ir SP NS sergantiems pacientams

efektyviausi imunosupresiniai vaistai yra KNI, CPO, LEV ir MMF, o RTX turėtų būti taikomas tik tuo atveju, jei ligos nepavyksta kontroliuoti vienu iš kitų rekomenduojamų imunosupresinių vaistų. Rekomendacijose taip pat pabrėžiama, kad imunosupresinio vaisto parinkimas turi būti atliekamas individualiai, atsižvelgiant į efektyvumą ir galimus NP [102].

Nors LEV šiame baigiamajame darbe atliktoje apžvalgoje ir nepasižymėjo itin dideliu gebėjimu indukuoti pilną arba dalinę remisiją jį vartojusiems pacientams, jo sukeltų NP dažnis buvo mažiausias iš visų vaistų. Kitose aukščiau aptartose apžvalgose jis taip pat nėra išskiriamas kaip vienas iš efektyviausių NS gydymui skiriamų vaistų, tačiau 2021 metų KDIGO gairėse [57] yra minimas kaip vienas iš pirmos eilės vaistų pacientams, sergantiems DR NS. Gairėse pabrėžiama, kad LEV sukeliama NP paprastai yra reti ir lengvi, pasireiškiantys tokiais sutrikimais kaip leukopenija ar virškinamojo trakto sutrikimai. Šiame baigiamajame darbe leukopenija nurodyta kaip viena iš dažnų LEV sukiamų NP. Dažniausias šiame baigiamajame darbe identifikuotas LEV NP buvo glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas, tačiau jis nebuvo ilgalaikis ir progresuojantis bei nereikalavo vaisto nutraukimo [46]. LEV yra antihelmininis vaistas [99], sintetinis imidazolio derivatas, kuris pasižymi imunomoduliacinėmis savybėmis: vietoj imuniteto supresavimo, jis aktyvina makrofagus bei humoralinį imunitetą ir indukuoja pirmo ir antro tipo T ląstelių atsaką per interleukino 18 aktyvumą [96]. LEV taip pat yra vienas iš mažiausiai toksiškų NS gydymui skirtų vaistų [99].

Šis baigiamasis darbas taip pat turi ribotumą. Į analizę įtraukti buvo tik anglų kalba išspausdinti darbai. Skirtingi buvo ir lygintų tyrimų tipai, juose aprašomų populiacijų heterogeniškumas ir skirtinga pacientų sekimo po gydymo trukmė bei skirtingai apibūdinti gydymo efektyvumo rodikliai galėjo daryti įtaką rezultatams. Klinikiniai tyrimai su kontroline grupe sudarė mažą apžvelgiamų tyrimų dalį, didžiąją dalį sudarė retrospektyviniai, stebimieji tyrimai. Taip pat ne visuose tyrimuose buvo lyginami tie patys vaistai. Dalyje tyrimų lygintos vaistų kombinacijos ir gydymas vienu vaistu, o šiame baigiamajame darbe buvo aprašomas tik gydymas vienu vaistu. Svarbu pažymėti, kad kai kuriuose tyrimuose kartu su imunosupresiniu vaistu buvo naudojami ir steroidai, tai galėjo padaryti įtaką vaistų efektyvumo rodikliams. Dalis vaistų (tokie kaip azatioprinas, chlorambucilas, vikristinas, mizoribinas ir kiti) nebuvo įtraukti į efektyvumo ir saugumo palyginimą dėl per mažo skaičiaus tyrimų, kuriuose jie buvo nagrinėjami. Verta atkreipti dėmesį į tai, kad kadangi vaistų saugumo ištyrimas nebuvo vienas iš pagrindinių daugelio apžvelgiamų tyrimų tikslų, čia aprašomi nepageidaujami poveikiai ir jų dažnis gali ne visai tiksliai atspindėti realų vaistų saugumą.

## 8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Šioje literatūros apžvalgoje pateikiamas platus skirtingų vaikų nefrozinio sindromo gydymui skirtų imunosupresinių preparatų efektyvumo ir saugumo vertinimas. Rasta, kad steroidams rezistentiškos ligos formos gydymui tinkamiausi vaistai yra kalcineurino inhibitoriai, iš kurių efektyvesnis ir mažiau nepageidajamų poveikių sukeliantis yra takrolimusas. Tarp steroidams jautrių pacientų efektyviausias indukuojant pilną ir dalinę remisiją buvo ciklosporinas A, nors didžiausiai daliai pacientų pilną remisiją indukavęs vaistas buvo mikofenolio mofetilis. Nors rituksimabas nebuvo efektyviausias vaistas pagal gebėjimą padėti pasiekti pilną ir dalinę remisiją, pacientai, kurie buvo gydomi šiuo vaistu, pasižymėjo didžiausiu recidyvų dažnio sumažėjimu. Rituksimabas taip pat buvo efektyvesnis steroidams jautriems pacientams nei steroidams rezistentiškiems.

Iš visų analizuojamuose tyrimuose nagrinėjamų vaistų saugiausias buvo levamisolis, o didžiausias nepageidajamų poveikių dažnis stebėtas tarp ciklosporinu A gydytų pacientų. Išskirtina, kad rituksimabo sukeliami nepageidajami poveikiai buvo patiriami daugiausiai jo infuzijos metu.

Analizė parodė, kad kiekvienas iš nefrozinio sindromo gydymui naudojamų imunosupresinių vaistų gali sukelti nepageidajamus poveikius ir pasižymėti skirtingu efektyvumu skirtingiems individams, esant skirtingoms ligos formoms. Renkantis gydymą svarbu vaistą parinkti atsižvelgiant ne tik į galimą jo efektyvumą konkrečiam pacientui, bet ir į galimus vaisto nepageidajamus poveikius.

Pažymėtina, kad yra reikalinga atlikti daugiau prospektyvinių klinikinių tyrimų su didelėmis pacientų imtimis, kontroline grupe, ilgu sekimo periodu, suvienodintais vaisto efektyvumo matavimo rodikliais ir išsamiais nefrozinio sindromo gydymui naudojamų imunosupresinių vaistų saugumo ilgalaikėje ir trumpalaikėje perspektyvoje vertinimais. Tai leistų tiksliau palyginti vaikų nefrozinio sindromo gydymo srityje atliktus tyrimus, įvertinti ilgalaikį, o ne tik trumpalaikį, vaistų efektyvumą ir palengvintų vaistų tinkamumo gydymui analizę, nes vaisto pasirinkimą lemia ne tik jo efektyvumas, bet ir saugumas jį vartojančiam pacientui.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Vincenti F, Angeletti A, Ghiggeri GM. State of the art in childhood nephrotic syndrome: concrete discoveries and unmet needs. *Front Immunol* [Internetas]. 2023;14. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1167741>
2. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* [Internetas]. 2018;392(10141):61–74. Prieinamas: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30536-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30536-1)
3. Pal A, Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr* [Internetas]. 2016;4. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2016.00056>
4. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr* [Internetas]. 2016;4:39. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2016.00039>
5. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health* [Internetas]. 2017;37(4):248–58. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003>
6. Hassan AV, Sinha MD, Waller S. A single-centre retrospective study of the safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with nephrotic syndrome. *Clin Kidney J* [Internetas]. 2013;6(4):384–9. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sft071>
7. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internetas]. 2013;24(10):1689–97. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012121200>
8. Sinha A, Sharma A, Mehta A, Gupta R, Gulati A, Hari P, et al. Calcineurin inhibitor induced nephrotoxicity in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* [Internetas]. 2013;23(1):41–6. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.107197>
9. Iyengar A, Kamath N, Phadke KD, Bitzan M. Cyclosporine/ketoconazole reduces treatment costs for nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* [Internetas]. 2013;23(6):419–23. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.120338>

10. Kimata T, Hasui M, Kino J, Kitao T, Yamanouchi S, Tsuji S, et al. Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Am J Nephrol* [Internetas]. 2013;38(6):483–8. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1159/000356439>
11. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra* [Internetas]. 2014;4(1):8–17. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1159/000357355>
12. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* [Internetas]. 2014;51(5):371–3. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-014-0419-7>
13. Kang Z, Li Z, Duan C, Wu T, Xun M, Ding Y, et al. Mycophenolate mofetil therapy for steroid-resistant IgA nephropathy with the nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2015;30(7):1121–9. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-3041-y>
14. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial: A multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* [Internetas]. 2015;26(9):2259–66. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014080799>
15. Beins NT, Dell KM. Long-term outcomes in children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with calcineurin inhibitors. *Front Pediatr* [Internetas]. 2015;3:104. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2015.00104>
16. Kuźma-Mroczkowska E, Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center experience. *Cent Eur J Immunol* [Internetas]. 2016;41(3):243–7. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2016.63122>
17. Moustafa BH, Tolba OA. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant, frequently-relapsing, and steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a single center experience. *Electron Physician* [Internetas]. 2016;8(2):2039–47. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.19082/2039>

18. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K, Hammi Y, Naija O, Zarrouk C, et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* [Internetas]. 2016 [cituota 2024 Kov 22];94(3). Prieinamas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575507/>
19. Hussain Shah SS, Hafeez F. Childhood idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome, different drugs and outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(2):249–53.
20. Ladapo TA, Esezobor CI, Lesi FE. Cyclosporine in the treatment of childhood idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a single centre experience in Nigeria. *Pan Afr Med J* [Internetas]. 2016;25:258. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2016.25.258.9802>
21. Thalgahagoda S, Abeyagunawardena S, Jayaweera H, Karunadasa UI, Abeyagunawardena AS. Pulsed vincristine therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Biomed Res Int* [Internetas]. 2017;2017:1–4. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1757940>
22. Alsaran K, Mirza K, Al-Talhi A, Al-Kanani E. Experience with second line drugs in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome in a large Saudi center. *Int J Pediatr Adolesc Med* [Internetas]. 2017;4(2):66–70. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.03.002>
23. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* [Internetas]. 2017;92(1):248–57. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019>
24. Kim JH, Park E, Hyun HS, Cho MH, Ahn YH, Choi HJ, et al. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* [Internetas]. 2017;36(3):257–63. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.3.257>
25. Samuel EMK, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S. Levamisole in frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* [Internetas]. 2017;54(10):831–4. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-017-1144-9>
26. Kapoor K, Saha A, Kaur M, Dubey NK, Upadhyay AD. Mycophenolate sodium for children with frequently relapsing or steroid dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* [Internetas]. 2017;54(10):885–6. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-017-1156-5>

27. Shah KM, Ohri AJ, Ali US. A randomized controlled trial of intravenous versus oral cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Indian J Nephrol [Internetas]*. 2017;27(6):430. Prieinamas: [http://dx.doi.org/10.4103/ijn.ijn\\_201\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/ijn.ijn_201_16)
28. Hoseini R, Sabzian K, Otukesh H, Zafaranloo N, Panahi P, Rahimzadeh N, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with steroid- and cyclosporine-resistant and steroid- and cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2018;12(1):27–32.
29. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, et al. Efficacy and safety of cyclosporine versus tacrolimus in steroid and cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome: A prospective study. *Indian J Nephrol [Internetas]*. 2018;28(1):46. Prieinamas: [http://dx.doi.org/10.4103/ijn.ijn\\_240\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/ijn.ijn_240_16)
30. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int [Internetas]*. 2018;93(2):510–8. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011>
31. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr [Internetas]*. 2018;172(8):757. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323>
32. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int [Internetas]*. 2019;95(1):210–8. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.039>
33. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore) [Internetas]*. 2018;97(46):e13157. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000013157>
34. Liu Y, Yang R, Yang C, Dong S, Zhu Y, Zhao M, et al. Cyclophosphamide versus cyclosporine A therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective study with a mean 5-year follow-up. *J Int Med Res [Internetas]*. 2018;46(11):4506–17. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060518782017>

35. Pokrajac D, Kamber A, Karasalihovic Z. Children with steroid-resistant nephrotic syndrome: A single -center experience. *Mater Sociomed [Internetas]*. 2018;30(2):84. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.5455/msm.2018.30.84-88>
36. Maxted AP, Dalrymple RA, Chisholm D, McColl J, Tse Y, Christian MT, et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. *Pediatr Nephrol [Internetas]*. 2019;34(5):855–63. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4172-3>
37. Moorani KN, Hotchandani HM, Zubair AM, Lohana NC, Veerwani NR. Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC Nephrol [Internetas]*. 2019;20(1):239. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1347-5>
38. Topaloğlu R, Gülhan B, Çeleğen K, İnözü M, Hayran M, Düzova A, et al. Rituximab for children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: Its effects on disease progression and growth. *Front Pediatr [Internetas]*. 2019;7:313. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00313>
39. Ahmed HM. Tacrolimus can induce remission in cyclosporine and mycophenolate mofetil resistant pediatric onset nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2019;13(5):322–7.
40. Girişgen İ, Yüksel S, Pekal Y. Rituximab experience in children with nephrotic syndrome: what have we observed differently. *Turk Pediatri Ars [Internetas]*. 2020;55(1):60–6. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.76148>
41. Moorani KN, Zubair AM, Veerwani NR, Hotchandani HJ. Efficacy of levamisole in children with Frequent Relapsing and Steroid Dependent Nephrotic Syndrome at Tertiary Care Center-Karachi. *Pak J Med Sci Q [Internetas]*. 2020;36(6). Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.36.6.2337>
42. Esfahani S-T, Afsharipour M, Abedzadeh AA, Fahimi D, Moghtaderi M, Bazargani B, et al. The effect of oral cyclophosphamide in the treatment of children with refractory idiopathic nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14(6):478–81.



43. Hussain Shah SS, Aalia B, Raza A, Najeeb S, Rehman AU. Management of childhood steroid dependent nephrotic syndrome with cyclophosphamide - an experience at Ayub teaching hospital, abbotabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33(2):213–6.
44. Taşdemir M, Canpolat N, Yıldız N, Özçelik G, Benzer M, Saygılı SK, et al. Rituximab treatment for difficult-to-treat nephrotic syndrome in children: a multicenter, retrospective study. *Turk J Med Sci [Internetas]*. 2021;51(4):1781–90. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2012-297>
45. Seyedzadeh A, Tohidi MR, Rafati M, Seyedzadeh MS, Hookari S. Mycophenolate mofetil as a rescue therapy in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children; Ability to maintain remission. *Iran J Kidney Dis*. 2021;15(5):364–72.
46. Hoogenboom LA, Webb H, Tullus K, Waters A. The effect of levamisole on kidney function in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol [Internetas]*. 2021;36(11):3799–802. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05231-4>
47. Haddad M, Kale A, Butani L. Intravenous cyclophosphamide induces remission in children with difficult to treat steroid resistant nephrotic syndrome from minimal change disease. *BMC Nephrol [Internetas]*. 2021;22(1):395. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-021-02605-6>
48. Fujinaga S, Endo S, Morishita T, Takemasa Y, Onuki Y, Sakuraya K, et al. Predictors of treatment response and long-term outcomes in young children with steroid-dependent nephrotic syndrome treated with high-dose mizoribine as first-line steroid-sparing agent. *Tohoku J Exp Med [Internetas]*. 2022;256(1):85–91. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.256.85>
49. Bazargani B, Noparast Z, Khedmat L, Fahimi D, Esfahani ST, Moghtaderi M, et al. Efficacy of rituximab therapy in children with nephrotic syndrome: a 10-year experience from an Iranian pediatric hospital. *BMC Pediatr [Internetas]*. 2022;22(1):36. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03109-4>
50. Guzmán Morais B, Ordóñez Álvarez FÁ, Santos Rodríguez F, Martín Ramos S, Fernández Novo G. Rituximab treatment in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: A tertiary hospital. *An Pediatr (Engl Ed) [Internetas]*. 2022;96(2):83–90. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2020.12.019>

51. Jin J, Li Y, Zhu Y, Ni J. Associations between cessation of second-line therapies and relapse rates of childhood refractory minimal-change nephrotic syndrome: A single-center, retrospective chart review. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internetas]. 2022;96(100671):100671. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2022.100671>
52. Al Salloum AA, Al Herbish AJ, Al Hissi MA, Abdalla MS, Salim SB, Farhat AH, et al. The outcome of rituximab in treating steroid dependent nephrotic syndrome.: Histopathology and immunosuppressive drugs as predicting factors. *Saudi Med J* [Internetas]. 2022;43(7):760–4. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2022.43.7.20210727>
53. Gomes R, Mosca S, Bastos-Gomes M, Correia-Costa L, Rocha L, Teixeira A, et al. Rituximab therapy for childhood onset idiopathic nephrotic syndrome: experience of a Portuguese tertiary center. *J Bras Nefrol* [Internetas]. 2022;45(3):326–34. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0056en>
54. Mathew G, Sinha A, Ahmed A, Grewal N, Khandelwal P, Hari P, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2022;37(12):3117–26. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05475-8>
55. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, et al. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internetas]. 2022;33(2):401–19. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2021050643>
56. Chan EY-H, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, et al. Long-term efficacy and safety of repeated rituximab to maintain remission in idiopathic childhood nephrotic syndrome: An international study. *J Am Soc Nephrol* [Internetas]. 2022;33(6):1193–207. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2021111472>
57. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* [Internetas]. 2021;100(4S):1–276. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
58. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Sibbald C, et al. Ethnic differences in incidence and outcomes of childhood nephrotic syndrome. *Clin J Am*

- Soc Nephrol [Internetas]. 2016;11(10):1760–8. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00380116>
59. Varner JD, Matory A, Gbadegesin RA. Genetic basis of health disparity in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* [Internetas]. 2018 [cituota 2024 Kov 22];72(5):S22–5. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.022>
  60. Wang C-S, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* [Internetas]. 2019;66(1):73–85. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.006>
  61. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. [Atnaujinta 2023 Geg 29]. In: *StatPearls* [Internetas]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Sau-. Prieinamas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/>
  62. Kliegman RM, Geme JW III. *Nelson textbook of pediatrics, 2-volume set. 21st ed.* Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
  63. Dowerah P, Gogoi A, Shira CD, Sarkar B, Mazumdar S. A study of dyslipidemia and its clinical implications in childhood nephrotic syndrome. *Cureus* [Internetas]. 2023; Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.47434>
  64. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* [Internetas]. 2003;362(9384):629–39. Prieinamas: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14184-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14184-0)
  65. Karakaya D, Güngör T, Kargin Çakıcı E, Yazilitaş F, Çelikkaya E, Bülbül M. Complications related to childhood idiopathic nephrotic syndrome, its treatment and the associated risks in patients. *Cureus* [Internetas]. 2023; Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.43929>
  66. Arora R, Srivastava RN. Complications of nephrotic syndrome in children. *Apollo Med* [Internetas]. 2007;4(2):130–4. Prieinamas: [http://dx.doi.org/10.1016/s0976-0016\(11\)60121-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0976-0016(11)60121-x)
  67. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr* [Internetas]. 2011;54(8):322. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2011.54.8.322>
  68. Jain JB, Chauhan S. Congenital Nephrotic Syndrome. [Atnaujinta 2023 Bir 19]. In: *StatPearls* [Internetas]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Sau-. Prieinamas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572058/>

69. Gordillo R, Spitzer A. The nephrotic syndrome. *Pediatr Rev* [Internetas]. 2009;30(3):94–105. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1542/pir.30-3-94>
70. Safdar RS, Mehar MF, Asghar A, Buzdar N. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Paediatric Population of South Punjab Pakistan: A Tertiary Care Hospital Experience. *Pak J Med Sci Q* [Internetas]. 2021;37(2). Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.37.2.3535>
71. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internetas]. 2017;12(3):502–17. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.05960616>
72. Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2010;25(8):1419–28. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1324-5>
73. Hilmanto D, Mawardi F, Lestari AS, Widiasta A. Disease-associated systemic complications in childhood nephrotic syndrome: A systematic review. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internetas]. 2022;15:53–62. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.2147/ijnrd.s351053>
74. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome–associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internetas]. 2012;7(3):513–20. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.10131011>
75. Mazahir R, Anand K, Pruthi PK. Quality of life in children with nephrotic syndrome: a cross-sectional study using Hindi version of PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Clin Exp Nephrol* [Internetas]. 2022 [cituota 2024 Kov 29];26(6):552–60. Prieinamas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35106675/>
76. Eid R, Fathy AA, Hamdy N. Health-related quality of life in Egyptian children with nephrotic syndrome. *Qual Life Res* [Internetas]. 2020 [cituota 2024 Kov 29];29(8):2185–96. Prieinamas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016684/>
77. Aier A, Pais P, Raman V. Psychosocial functioning and health-related quality of life in children with nephrotic syndrome: Preliminary findings. *J Indian Assoc Child Adolesc Ment Health* [Internetas]. 2022;18(4):306–14. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1177/09731342231166176>

78. Jahanian S, Khanjari S, Haghani H. The effect of blended training on the quality of life of children with nephrotic syndrome. *J Family Med Prim Care* [Internetas]. 2018 [cituota 2024 Kov 29];7(5):921. Prieinamas: [http://dx.doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc\\_176\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_176_18)
79. Manti P, Giannakopoulos G, Giouroukou E, Georgaki-Angelaki H, Stefanidis CJ, Mitsioni A, et al. Psychosocial and cognitive function in children with nephrotic syndrome: association with disease and treatment variables. *Biopsychosoc Med* [Internetas]. 2013 [cituota 2024 Kov 29];7(1):10. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1186/1751-0759-7-10>
80. Mishra K, Ramachandran S, Firdaus S, Rath B. The impact of pediatric nephrotic syndrome on parents' health-related quality of life and family functioning: An assessment made by the PedsQL 4.0 family impact module. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internetas]. 2015 [cituota 2024 Kov 29];26(2):285. Prieinamas: [https://journals.lww.com/sjkd/Fulltext/2015/26020/The\\_Impact\\_of\\_Pediatric\\_Nephrotic\\_Syndrome\\_on.11.aspx](https://journals.lww.com/sjkd/Fulltext/2015/26020/The_Impact_of_Pediatric_Nephrotic_Syndrome_on.11.aspx)
81. Vance JC, Fazan LE, Satterwhite B, Pless IB. Effects of Nephrotic Syndrome on the Family: A Controlled Study. *Pediatrics* May 1980; 65 (5): 948–955. DOI: 10.1542/peds.65.5.948
82. Schijvens AM, van der Weerd L, van Wijk JAE, Bouts AHM, Keijzer-Veen MG, Dorresteijn EM, et al. Practice variations in the management of childhood nephrotic syndrome in the Netherlands. *Eur J Pediatr* [Internetas]. 2021 [cituota 2024 Kov 29];180(6):1885–94. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-03958-8>
83. Fu H-D, Qian G-L, Jiang Z-Y. Comparison of second-line immunosuppressants for childhood refractory nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *J Investig Med* [Internetas]. 2017;65(1):65–71. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2016-000163>
84. Gupta R. Comprehensive review and meta-analysis of treatment regimes in the management of nephrotic syndrome. *International Journal of Clinical Nephrology* [Internetas]. 2023 Rugs 27 [cituota 2024 Kov 22];5(4). Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.31579/2834-5142/066>
85. Ravanshad Y, Zeraati A, Golsorkhi M, Ravanshad S, Azarfar A, Jafari. H. Comparative Evaluation of Tacrolimus and Cyclosporine in Patients with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reviews in Clinical Medicine* [Internetas]. 2019 Rugs;6(3):123–34. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.22038/rcm.2019.14142>

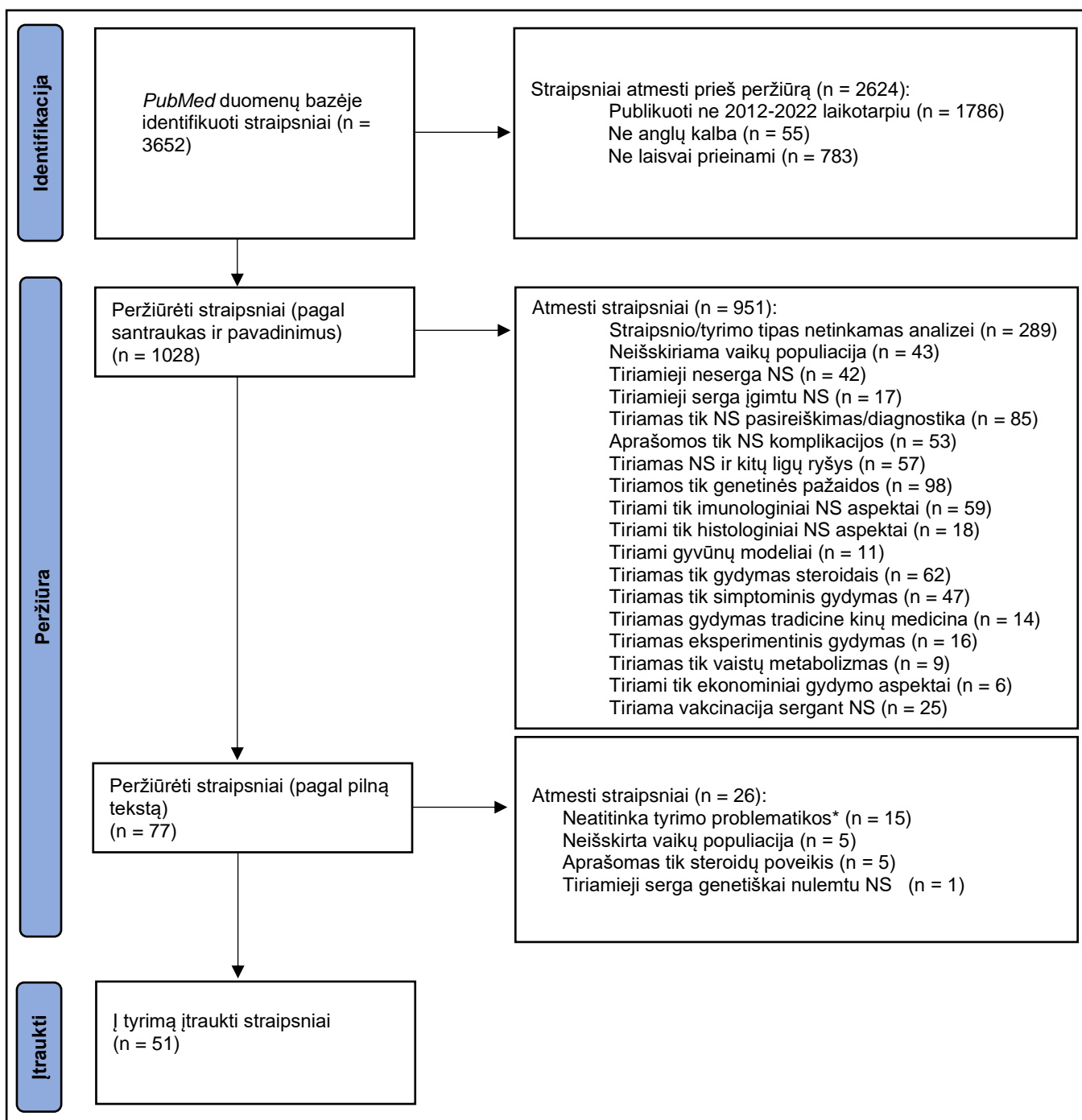
86. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Libr* [Internetas]. 2019; Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003594.pub6>
87. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget* [Internetas]. 2017;8(42):73050–62. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.20377>
88. Zhu Y, Chen J, Zhang Y, Wang X, Wang J. Immunosuppressive agents for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* [Internetas]. 2024;15. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1310032>
89. Safdar OY, Aboualhameael A, Kari JA. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome. *World J Clin Pediatr* [Internetas]. 2014;3(4):69–75. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v3.i4.69>
90. Tan L, Li S, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internetas]. 2019;98(22):e15927. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015927>
91. Xiang X, Qiu S-Y, Wang M. Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A meta-analysis. *Front Pediatr* [Internetas]. 2021;9. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.671434>
92. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Libr* [Internetas]. 2020; Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002290.pub5>
93. Rehan ST, Ali E, Eqbal F, Ahsan MN, Asghar MS. Meta-analysis on the efficacy and safety of rituximab versus tacrolimus for nephrotic syndrome in the paediatric age group. *Clin Kidney J* [Internetas]. 2023; Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad263>

94. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. [Atnaujinta 2023 Lap 12]. In: StatPearls [Internetas]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Sau-. Prieinamas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>
95. Klaassen I, Özgören B, Sadowski CE, Möller K, van Husen M, Lehnhardt A, et al. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2015 [cituota 2024 Kov 22];30(9):1477–83. Prieinamas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903641/>
96. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2021 [cituota 2024 Kov 22];36(4):747–61. Prieinamas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086590/>
97. Trautmann A, on behalf of the International Pediatric Nephrology Association, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2020;35(8):1529–61. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
98. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol* [Internetas]. 2013 [cituota 2024 Kov 22];9(3):154–69. Prieinamas: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2012.289>
99. Nagai K. Immunosuppressive agent options for primary nephrotic syndrome: A review of network meta-analyses and cost-effectiveness analysis. *Medicina (Kaunas)* [Internetas]. 2023;59(3). Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59030601>
100. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [Atnaujinta 2023 Lie 3]. In: StatPearls [Internetas]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Sau-. Prieinamas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
101. Sollinger HW. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant* [Internetas]. 2004;18(5):485–92. Prieinamas: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2004.00203.x>
102. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-

sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internetas]. 2023;38(3):877–919. Prieinamas:  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>



## PIRMAS PRIEDAS



### 1 paveikslas. Straipsnių atrankos strategija pagal “Prisma” struktūrinę schemą.

NS – nefrozinis sindromas

\*Straipsnis nėra klinikinis tyrimas, kuriame tiriama imunosupresinių vaistų (ne steroidinių vaistų) veiksmingumas ir/ar saugumas nefrozinio sindromo gydymui

### 3 lentelė. Analizuotų tyrimų bendrosios charakteristikos.

Autorius/metai/šalis	Tyrimo tipas	SJ/SR/SP/DR	Berniukų: mergaičių santykis (bendras skaičius)	Tiriamųjų amžius	Pacientai, kuriems atlikta biopsija; rezultatai	Tirtas vaistas	Pagrindiniai vertinti gydymo efektyvumo kriterijai	Nepageidaujami poveikiai/įvykiai (NP/I) (pacientų dalis, kuriai pasireškė šis nepageidaujamas poveikis)	Tyrimo ribotumai
Hassan et al. [6] /2013/Jungtinė Karalystė	vieno centro retrospektyvinis tyrimas	1/13/48/11	49:24 (73)	11 (IQR 7,9–13,6) metų	64 iš 73 (88%); MPN - 37 (58%)	MMF	Pilna ir dalinė remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus	51 (70%) - jokių, diarėja ir pilvo skausmas - 7 (9%), leukopenija/infekcijos - 5 (7%), artralgija - 2 (3%)	Gydymo režimo nesilaikymas (4 pacientai), kontrolinės grupės nebuvimas, tiriamieji patys buvo savo kontroline grupe
Gellerman et al. [7] /2013/Vokietija	randomizuotas, multicentrinis, atviras, kryžminimo tyrimas	-/-/46/48	48:12 (60)	10±3,3 metai (A grupė); 9,5±4,0 metai (B grupė)	Nenurodyta	Ciklosporinas A vs. MMF	Laikas iki pirmo recidyvo, vidutinis recidyvų dažnis per metus	30 (50%) - jokių. Gydant MMF: 34 infekcijos, 4 virškinimo sutrikimų, 4 dermatologinių sutrikimų atvejai, 3 raumenų ir sąnarių skausmai, 1 anemija, 1 nuotaikos pakitimai. Gydant CsA: 30 infekcijos, 2 virškinimo sutrikimų, 16 dermatologinių sutrikimų atvejai, 3 raumenų ir sąnarių skausmai, 2 miego ir nuotaikos sutrikimai, 1 anemija, 1 leukopenija, 1 hipomagnezemia	Pacientai prieš tyrimą gydyti kitais vaistais, dalies farmakokinetiniai rodikliai analizuoti po tyrimo, visi pacientai baltaodžiai
Sinha et al. [8] /2013/Indija	retrospektyvinis tyrimas	-/40/-/-	24:16 (40)	4,13 metų (nuo 3,33 iki 8,54 metų)	Visi: MPN - 24 (60%), ŽSGS - 16 (40%)	Ciklosporinas A, takrolimusas	Pilna, dalinė remisija, steroidams jautrūs recidyvai	7 (17,5%) dantų hiperplazija, 8 (20%) hirsutizmas, 2 (5%) hiperglikemija, 2 (5%) traukuliai, 2 (5%) padidėjusios transaminazės, 2 (5%) hiperlipidemija. Pacientams su kalcineurino inhibitorių toksiškumu GFG sumažėjo 22,7 (-7,0 iki 28,2) ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . Kalcineurino inhibitorių toksiškumo požymiai 10 (25%) biopsijų	Nenurodyta
Iyengar et al. [9] /2013/Indija	prospektyvinis intervencinis tyrimas	-/-/10/-	4:6 (10)	9,5 metai (3,0-14,3 metai)	Nenurodyta	Ciklosporinas/ ketokonazolis	Remisijos pasiekimas ir palaikymas	Jokių	Nenurodyta
Kimata et al. [10] /2013/Japonija	prospektyvinis intervencinis tyrimas	-/-/5/-	3:2 (5)	14,4 (10,3 - 17) metų	Visi: MPN - 4 (80%), ŽSGS - 1 (20%)	Rituksimabas	Pilna remisija, remisijos trukmė, vidutinis recidyvų dažnis per metus	1 (20%) lengvas kvėpavimo funkcijos sutrikimas	Mažas tiriamųjų skaičius, nėra kontrolinės grupės, nevienodas kitų vaistų dozavimo režimas
Kim et al. [11] /2014/JAV	vieno centro retrospektyvinis tyrimas	121/67/-/109	122:66 (188)	SJ grupėje - 11,2±5,3 metai; SR grupėje - 15,6±5,9 metai	73 iš 188 (38,8%); ŽSGS - 65 (89%), MPN - 6 (8,2%)	Žr. žemiau	Žr. žemiau	Žr. žemiau	Nehomogeniškos tiriamosios kohortos, nebuvo stebėjimo po tyrimo ir pakartotinės inksto biopsijos, dalis pacientų (4 pacientai) vartojo su tyrimu nesusijusius imunosupresantus.
Tas pats tyrimas, tik tirti skirtingi vaistai		56/10/-/-	(66)	Nenurodyta	Nenurodyta	MMF	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Žr. aukščiau
		23/23/-/-	(46)	Nenurodyta	Nenurodyta	Takrolimusas	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Žr. aukščiau
		6/4/-/-	(10)	Nenurodyta	Nenurodyta	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija	2 (20%) alerginė reakcija rituksimabo leidimo vietoje	Žr. aukščiau
		17/13/-/-	(30 <sup>1</sup> )	Nenurodyta	Nenurodyta	Ciklosporinas	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Žr. aukščiau
		11/4/-/-	(15 <sup>2</sup> )	Nenurodyta	Nenurodyta	Ciklofosfamidai	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Žr. aukščiau
		2/3/3/4	2:6 (8)	Nenurodyta	Visi; ŽSGS - 2 (25%), MPN - 6 (75%)	MMF+Takrolimusas+Prednizolonas	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Žr. aukščiau

Ekambaram et al. [12]/2014/Indija	vieno centro retrospektyvinis tyrimas	-/-/35/62	53:44 (97)	SP grupėje - 3,9±1,7 metai, DR grupėje - 4,8±2,3 metai	7 iš 97 (7%); MPN - 4 (57%); DMP - 3 (43%)	Levamisolis	Remisijos pasiekimas ir palaikymas, vidutinis recidyvų dažnis per metus	Jokių	Nenurodyta
Kang et al. [13] /2014/Kinija	vieno centro prospektyvinis stebimasis tyrimas	14/44/-/-	39:19 (58)	7,63±3,39 metai	Visi; IgAN - 58 (100%)	Prednizolonas+M MF	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Vieno centro tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, nėra randomizacijos
Ravani et al. [14] /2015/Italija	multicentrinis, atviras, randomizuotas klininis tyrimas	-/-/30/-	21:9 (30)	Kontrolinėje grupėje - 6,9±3,1 metai; Intervencijos grupėje - 6,9±3,6 metai	Nenurodyta	Rituksimabas	Recidyvų nebuvimas 1 ir 2 metus, vidutinis recidyvų dažnis per metus	Visi - pykinimas ir odos bėrimas rituksimabo infuzijos metu, 1 (6,66%) karščiavimas ir migruojantis odos bėrimas, klubo sąnario artritas po 32 d.	Placebo vartojimo režimo nesilaikymas kontrolinėje grupėje, aklumo nebuvimas, mažas tiriamųjų skaičius
Beins et Dell [15] /2015/JAV	retrospektyvinis tyrimas	-/16/-/-	7:9 (16)	Nenurodyta	Visi; ŽSGS - 8 (50%), MPGN - 4 (25%), IgMN - 3 (18,8%), MPN - 1 (6,2%)	Ciklosporinas A, takrolimusas	Remisijos pasiekimas ir palaikymas, vidutinis recidyvų dažnis per metus	3 (18,75%) ligininėje gydytos infekcijos, 1 (6,25%) su steroidais susijusi katarakta, 3 (18,75%) veninė/arterinė trombozė, 1 (6,25%) užpakalinės grįžtamios encefalopatijos sindromas	Retrospektyvus vieno centro tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, didžioji dalis pacientų vartojo CsA, todėl mažai informacijos apie takrolimuso poveikį
Kuźma-Mroczkowska et al. [16]/2016/Lenkija	retrospektyvinis tyrimas	SP/DR - 53	31:22 (53)	6,5±3,0 metai	24 iš 53 (45,3%); MPN - 4 (16,7%), MesPGN - 20 (83,3%)	Levamisolis	Remisijos pasiekimas ir palaikymas, vidutinis recidyvų dažnis per metus, proteinurijos neatsiradimas	16 (22,2%) vaikų: 9 bėrimo, 3 pilvo skausmo, 3 hipertransaminemijos, 2 artralgijos atvejai, 1 leukopenija, 1 trombocitopenija (baigus vartoti levamisolį)	Retrospektyvus tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, skirtingas tiriamųjų amžius ir gydymo protokolas, nėra kontrolinės grupės
Moustafa et Tolba [17]/2016/Egiptas	retrospektyvinis tyrimas	-/51/, SP/DR-79	68:62 (130)	4,3 metai (nuo 2,0 iki 14,0 metų)	39 iš 130 (30%); MPN - 15 (38,5%), ŽSGS - 15 (38,5%), MesPGN - 4 (10,3%), MPGN - 4 (10,3%), MGN - 1 (2,6%)	Ciklofosfamidai, ciklosporinas A, MMF, azatioprinai, levamisolis	Remisijos pasiekimas ir palaikymas	Ciklofosfamido grupėje 17 (27%) vaikų - 15 (23,8%) leukopenija, 2 (3,2%) hemoraginis cistitas 2, CsA grupėje 19 (61,2%) vaikų - 8 (25,8%) dantų hiperplazija, 7 (22,6%) hirsutizmas, 2 (6,5%) nefrotoksiškumas, 2 (6,5%) hipertenzija. MMF grupėje 12 (100%) vaikų - 7 (58,3%) diarėja, 3 (25%) pykinimas, 1 (8,3%) pilvo skausmas, 1 (8,3%) kosulys. Azatioprinu grupėje 7 (70%) vaikų - 2 (20%) leukopenija, 2 (20%) diarėja, 2 (20%) pilvo skausmas, 1 (10%) artralgija. Levamisolio grupėje - jokių.	Nenurodyta
Jellouli et al. [18] /2016/Tunisas	retrospektyvinis tyrimas	-/-/30/-	20:10 (30)	10,84 metai (nuo 3,5 iki 16 metų)	NA	MMF	Vidutinis recidyvų dažnis per metus, recidyvų nebuvimas	Nenurodyta	Retrospektyvus tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, nėra kontrolinės grupės
Hussain Shah et al. [19] /2016/Pakistanas	prospektyvinis intervencinis tyrimas	-/105/-/-	63:42 (105)	6,53±3,17 metų	Visi; MPN - 11 (10,5%), ŽSGS - 20 (19,0%), MesPGN - 74 (70,5%)	Ciklosporinas, MMF, takrolimusas, trigubas režimas <sup>3</sup>	Pilna ir dalinė remisija	CsA grupėje: 22 (57,9%) hipetrichozė, 3 (7,9%) dantų hiperplazija, 2 (5,2%) hipertenzija, 1 (2,6%) hiperurikemija. Takrolimuso grupėje: 1 (2,3%) hipertenzija	Neatliktas visų vaistų koncentracijų monitoravimas, trumpas stebėjimo laikotarpis, neatliktas genetinis ištyrimas
Ladapo et al. [20] /2016/Nigerija	retrospektyvinis tyrimas	25/-/-/-	12:13 (25 <sup>4</sup> )	8,8 metai (nuo 0,8 iki 16 metų)	10 iš 17 (58,8%); ŽSGS - 7 (70%), MPGN - 1 (10%), MPN - 2 (20%)	Ciklosporinas A, ciklofosfamidai	Pilna ir dalinė remisija	Gydant CsA 10 (100%) vaikų pasireiškė NP: 1 (10%) aknė, 10 (100%) hirsutizmas, 1 (10%) dantų hiperplazija	Netirta CsA serumo koncentracijos ir remisijos koreliacija, tirti tik trumpalaikiai gydymo rezultatai

Thalgahagoda et al. [21]/2017/Šri Lanka	Prospektyvinis intervencinis tyrimas	-/54/-/	39:15 (54)	6,1 metai (nuo 3,5 iki 11,6 metų)	Visi; ŽSGS - 32 (59,3%), MPN/MesPGN - 22 (40,7%)	Vinkristinas	Pilna ir dalinė remisija, ilgalaikė remisija (6, 12, 24, 60 mėnesių)	7 (13,0%) vėmimas, 4 (7,4%) svorio kritimas, 6 (11,1%) diarėja, 21 (38,9%) pilvo skausmas, 3 (5,6%) burnos opos, 3 (5,6%) galvos skausmas, 38 (70,4%) plaukų slinkimas, 13 (24,1%) obstrukcija, 11 (20,4%) apetito neteikimas, 17 (31,5%) skonio pakitimai, 8 (14,8%) rankų ir kojų jautrumo sutrikimas, 3 (5,6%) grįžtama abipusė ptozė	Nenurodyta
Alsaran et al. [22] /2017/Saudo Arabija	retrospektyvinis tyrimas	SP/DR - 60	39:21 (60)	4,8±1,0 metai	Nenurodyta	Levamisolis, ciklofosfamidai, MMF, ciklosporinas A	Recidyvų dažnio sumažinimas, kumuliatyvios steroidų dozės sumažinimas, proteinurijos neatsiradimas	Gydant levamisoliu: 4 (20%) neutropenija. Gydant ciklofosfamidu: 3 (25%) neutropenija, 1 (8,3%) hemoraginis cistitas. Gydant CsA: 13 (100%) hirsutizmas ir dantenų hiperplazija, 4 (30,1%) hipertenzija. Gydant MMF: 3 (20%) viduriavimas	Nenurodyta
Sinha et al. [23] /2017/Indija	atviras randomizuotas kliniškinis tyrimas	-/60/-/	44:16 (60)	MMF grupėje - 5,63 metai (nuo 4,42 iki 9,37 metų); Takrolimus grupėje - 5,55 metai (nuo 3,71 iki 9,65 metų)	Visi; MPN - 34 (56,7%), ŽSGS - 26 (43,3%)	Takrolimusas, MMF	Pilna ir dalinė remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus	NĮ gydant MMF: 1 anasarkos, 1 hipovolemijos, 2 pneumonijos, 3 peritonito, 1 hemoraginės karštinės su šoku, 141 kitų infekcijų, 11 pilvo skausmo, 3 vėmimo, 5 diarėjos, 2 galvos skausmo, 1 elgesio pakitimo, 1 kataraktos, 5 hipertransaminemijos, 1 anemijos, 2 trombocitopenijos, 2 trombocitozės atvejai. NĮ gydant takrolimusu: 1 sunkios pneumonijos, 1 diarėjos su dehidracija, 1 hemoraginės karštinės su šoku, 179 kitų infekcijų, 15 pilvo skausmo, 12 vėmimo, 7 diarėjos, 10 galvos skausmo, 1 traukulių, 1 kataraktos, 3 ūminio inkstų pažeidimo, 6 transaminazių padidėjimo, 6 anemijos, 1 leukopenijos, 3 trombocitopenijos, 1 trombocitozės atvejai	Atviras tyrimas, mžas tiriamųjų skaičius, skirtingi tiriamųjų kliniškiniai požymiai ir histologinių tyrimų rezultatai, nestebėta tikslinė MMF koncentracija serume
Kim et al. [24] /2017/Pietų Korėja	retrospektyvinis tyrimas	-/18/-/	13:5 (18)	13,4±5,4 metai	14 iš 18 (77,8%); MPN - 9 (64,3%), ŽSGS - 5 (35,7%)	Rituksimabas (ilgalaikis vartojimas)	Ilgalaikė remisija (pabaigus paskutinį ciklą nereikalingi kiti vaistai; remisija >1 metus), vidutinis recidyvų dažnis per metus	10 (71,4%) vaikų NP infuzijos metu: 6 diskomforto krūtinėje, 5 bėrimo, 3 dispnėjos, 2 pilvo skausmo, 1 gerklės skausmo, 1 pykinimo ir vėmimo, 1 galvos svaigimo, 1 deginimo pojūčio, 1 bradikardijos, 1 tachikardijos, 1 čiurnos ir dubens skausmo atvejais. 1 (5,6%) Kikuchi liga, 1 (5,6%) anti-RTX antikūnų susidarymas	Mažas tiriamųjų skaičius, per trumpas tyrimo laikas padaryti išvadoms
Samuel et al. [25] /2017/Indija	retrospektyvinis tyrimas	-/33/62	55:43 (95)	DR grupėje - 8 metai; SP grupėje - 9,5 metai	Neatlikta	Levamisolis	Vidutinis recidyvų dažnis per metus	Jokių	Retrospektyvus tyrimas
Kapoor et al. [26] /2017/Indija	retrospektyvinis tyrimas	-/13/27	(40)	7,52±3,38 metai	Nenurodyta	MMF	Pilna ir dalinė remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus	1 (2,5%) sunkus sepsis	Retrospektyvus tyrimas, nestebėta vaisto koncentracija serume, vaisto dozavimo skirtumai tarp tiriamųjų
Shah et al. [27] /2017/Indija	paralelinių grupių randomizuotas kliniškinis tyrimas	-/50/-/	31:19 (50)	Intraveninėje grupėje - 4,54±3,46 metai; Per os grupėje - 5,34±2,96 metai	Visi; MPN - 29 (58%), ŽSGS - 13 (26%), MesPGN - 8 (16%);	I/v ciklofosfamidai, p/os ciklofosfamidai	Pilna ir dalinė remisija, laikas iki remisijos	I/v ciklofosfamido grupėje: 4 (16%) spontaninis bakterinis peritonitas, 1 (4%) celiulitas, 3 (12%) alopecija, 1 (4%) vėmimas. Per os ciklofosfamido grupėje: 1 (4%) spontaninis bakterinis peritonitas, 1 (4%) celiulitas, 2 (8%) alopecija, 1 (4%) vėmimas	Neatlikti genetiniai tyrimai, todėl neiširtas nuo genitinių skirtumų priklausomas atsparumas gydymui
Hoseini et al. [28] /2018/Iranas	prospektyvinis intervencinis tyrimas	-/30/10/-/	22:18 (40)	8,35±4,48 metai	Visi; ŽSGS - 29 (73,8%), MPN - 9 (21,4%), MGN - 2 (4,8%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus	4 (9,3%) vaikų pasireiškė NP: 2 (4,7%) leukopenija, 1 (2,3%) alopecija, 1 (2,3%) eozinofilija	Prasta pacientų kooperacija su tyrėjais dėl didelės vaisto kainos ir nepageidaujamų poveikių baimės

Prasad et al. [29] /2018/Indija	Prospektyvinis stebimasis tyrimas	-/45/-/	43:2 (45)	11,04±4,4 metai	Visi: MPN - 14 (31%), ŽSGS - 31 (69%)	Ciklosporinas A, takrolimusas, MMF	Pilna ir dalinė remisija	CsA grupėje NP 18 (78%) vaikų: 18 hipertrichozeis, 5 inktų disfunkcijos, 7 dantenu hiperplazijos, 2 anemijos, 1 mirties atvejis. Takrolimuso grupėje NP 9 (41%) vaikams: 1 inktų disfunkcijos, 3 gliukozės netoleravimo, 2 diarėjos, 1 traukulių, 3 tremoro, 1 mirties atvejis	Vieno centro tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, netirta genetiškai dėl specifinių mutacijų, stebėjimo metu neatliktos biopsijos
Gruppen et al. [30] /2018/Nyderlandai, Belgija, Prancūzija, Italija, Lenkija, Indija	tarptautinis, multicentrinis, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas randomizuotas kliniškinis tyrimas	-/-/68/99	70:29 (99)	Placebo grupėje - 6,0±3,1 metai; Levamisolio grupėje - 5,7±2,6 metai	Nenurodyta	Levamisolis	Laikas iki pirmo recidyvo	Levamisolio grupėje NP 29 (58%) vaikų: 6 (12%) kosulys, 8 (16%) nazofaringitas, 10 (20%) pireksija, 8 (16%) neutropenija, 3 (6%) hospitalizacija, 1 (2%) sumažėjęs GFG, 1 (2%) atritas. Placebo grupėje NP 19 (38%) vaikų: 6 (12%) kosulys, 10 (20%) nazofaringitas, 6 (18%) pireksija, 4 (8%) neutropenija.	Gydymo režimo nesilaikymas, maža pacientų, vartojusių levamisolį, populiacija, todėl trūksta informacijos apie jo ilgalaikio vartojimo efektyvumą ir nepageidaujamus poveikius
Basu et al. [31] /2018/Vokietija, Indija	atviras paralelinių grupių randomizuotas kliniškinis tyrimas	-/-/120/-	64:56 (120 <sup>5</sup> )	Takrolimuso grupėje - 7,2±2,8 metai; Rituksimabo grupėje - 7,1±2,8 metai	Visi: MPN - 85 (70,8%), ŽSGS - 35 (29,2%)	Takrolimusas, rituksimabas	12 mėnesių išgyvenanumas be recidyvų, vidutinis recidyvų dažnis per metus	Takrolimuso grupėje 47 (78,3%) vaikai: 87 pirmo laipsnio (grade 1) įvykiai, 51 antro laipsnio (grade 2) įvykiai, 7 trečio laipsnio (grade 3) įvykiai. Rituksimabo grupėje 41 (68,3%) vaikas: 95 pirmo laipsnio (grade 1) įvykiai, 24 antro laipsnio (grade 2) įvykiai, 4 trečio laipsnio (grade 3) įvykiai.	Gydymo režimo nesilaikymas takrolimuso grupėje, ilgesnis kortikosteroidų kursas takrolimuso grupėje, per trumpas tyrimo laikas daryti išvadas apie ilgalaikio vartojimo saugumą, tyrimas atliktas tik su Indijos populiacija, sistemingai netirti gyvenimo kokybės pokyčiai, imunosupresiniai vaistai tirti po vieną, netirtos jų kombinacijos
Sinha et al. [32] /2018/Indija	atviras prospektyvinis randomizuotas kliniškinis tyrimas	-/-/42/107	125:24 (149)	MMF grupėje - 7,23±3,14 metų; Levamisolio grupėje - 7,37±2,89 metų	Nenurodyta	MMF vs. levamisolis	Pilna remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus, vidutinio recidyvų dažnio sumažėjimas	Svarbiausi NI: 15 (10,1%) pacientų dėl NI hospitalizuoti. Levamisolio grupėje: 2 (2,7%) bėrimas, 2 (2,7%) hepatinių transaminazių lygio padidėjimas, 1 (1,4%) ūmus inktų pažeidimas. MMF grupėje: 2 (2,6%) hepatinių transaminazių lygio padidėjimas, 1 (1,3%) praeinanti leukopenija.	Atviras tyrimas, nestebėtas tikslinė MMF koncentracija kraujyje
Ahn et al. [33] /2018/Pietų Korėja	multicentrinis randomizuotas atviras kliniškinis tyrimas	-/23/51/-	53:21 (74) <sup>6</sup>	Rituksimabo grupėje - 13,5±5 metai; Kontrolinėje grupėje - 12,5±4,2 metai; DR grupėje - 9,1±5,2 metai	56 iš 74 (75,7%); MPN - 39 (69,6%), ŽSGS - 13 (23,2%), C1qN - 2 (3,6%), kita - 2 (3,6%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija po 3, 6, 9 ir 12 mėn, pacientų dalis remisijoje, vidutinė remisijos trukmė, vidutinis recidyvų dažnis per metus	30 iš 59 (50,8%) gydytų rituksimabu patyrė su infuzija susijusias reakcijas, 21 (35,6%) infekcijas, 7 (11,9%) sunkius nepageidaujamus įvykius, 1 (1,7%) mirtį. Kontrolinėje grupėje 10 (55,6%) su infuzija susijusias reakcijas, 3 (5,1%) infekcijas, 1 (1,7%) sunkų nepageidaujamą įvykį.	Ne visas tyrimas turėjo kontrolinę grupę, nėra aklumo, trumpas stebėjimo laikotarpis, neištirti ilgalaikio vaisto vartojimo poveikiai
Liu et al. [34] /2018/Kinija	retrospektyvinis tyrimas	-/127/-/	58:69 (127)	Nenurodyta	Visi: MPN - 78 (61,4%), ŽSGS - 31 (24,4%), MesPGN - 18 (14,2%)	Ciklofosfamidai, ciklosporinas A	Pilna ir dalinė remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus	Ciklofosfamido grupėje: 3 (4,8%) pykinimas, 4 (6,5%) grybelinė infekcija, 2 (3,2%) plaukų slinkimas, 5 (8%) leukopenija, 2 (3,2%) alopecija. CsA grupėje: 4 (6,2%) pykinimas, 3 (4,6%) grybelinė infekcija, 3 (4,6%) plaukų slinkimas, 3 (4,6%) tremoras, 3 (4,6%) leukopenija, 4 (6,2%) hirsutizmas, 3 (4,6%) alopecija.	Retrospektyvus tyrimas, neatliktas genetinis ištyrimas, netirti faktorių įtakos tyrimo rezultatams galimybė
Pokrajac et al. [35] /2018/Bosnija ir Hercegovina	retrospektyvinis tyrimas	28/22/-/	28:22 (50) <sup>7</sup>	Nenurodyta	22 iš 50 (44%); MPN - 8 (36,4%), ŽSGS - 7 (31,8%), DMP - 3 (13,6%), MPGN - 3 (13,6%), MGN - 1 (4,5%)	Ciklofosfamidai, ciklosporinas A, MMF	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Nenurodyta

Maxted et al. [36] /2018/Jungtinė Karalystė	retrospektyvinis multicentrinis kohortinis tyrimas	-/-/60	38:22 (60)	11 metų (nuo 4 iki 17 metų)	41 iš 60 (68,3%); MPN - 36 (87,8%), ŽSGS - 5 (12,2%)	Rituksimabas (mažos dozės)	Recidyvų nebuvimas 12 mėn. laikotarpiu, laikas iki recidyvo, tikimybė nereciduoti per 6 ir 24 mėn.	1 (1,7%) infuzinė reakcija, 1 (1,7%) anafilaktinė reakcija, 2 (3,33%) persistuojanti besimptomė hipogamaglobulinemija	Retrospektyvus stebimasis tyrimas, nėra randomizacijos ir aklumo, skirtingas vaisto dozavimas, skirtingas stebėjimo laikas, skirtingas kitų vaistų vartojimo nutraukimas tarp tiriamųjų, netirti nedideli nepageidaujami poveikiai
Moorani et al. [37] /2019/Pakistanas	retrospektyvinis tyrimas	-/46/ SP/DR-130	100:76 (176)	4,78 ± 3,23 metai	132 iš 176 (75%); MPN - 80 (60,6%), ŽSGS - 30 (22,7%), MPGN - 10 (7,8%), MGN - 9 (6,8%), IgMN - 3 (2,3%)	Levamisolis, ciklofosfamidai, cisklosporinas A, MMF, MMF+CsA	Pilna ir dalinė remisija, pacientų dalis, kuriems įvyko ≤1 recidyvas per 12 mėn. (pacientams, gydytiems levamisoliu)	Levamisolio grupėje - 1 (1,8%) pancitopenija, 1 (1,8%) bėrimas. Ciklofosfamido grupėje - 9 (10%) diseminuota vėjaraupių infekcija, 5 (5,6%) kaulų čiulpų supresija, 3 (3,3%) alopecija, 3 (3,3%) nagų guolių hiperpigmentacija. CsA grupėje - 5 (5,7%) dantenu hiperplazija, 6 (6,8%) hipertrichoze, 7 (8,0%) inkstų disfunkcija, 1 (1,1%) kurtumas. MMF - jokių NP	Retrospektyvus tyrimas, netirtas atsakas į gydymą pagal histologinio tyrimo atsakymus, neatliktas tiesioginis efektyvumo palyginimas tarp kortikosteroidų ir imunosupresinių vaistų.
Topaloğlu et al. [38] /2019/Turkija	retrospektyvinis tyrimas	21/20/-/-	22:19 (41)	10,8±5,1 metai	36 iš 41 (87,8%); ŽSGS - 19 (52,8%), MPN - 14 (38,9%), MGN - 2 (5,6%), C1qN - 1 (2,8%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija, vidutinis recidyvų dažnis per 2 metus, laikas iki pirmo recidyvo	3 (7,3%) su infuzija susijęs gerklės dilgčiojimas	Nenurodyta
Ahmed [39] /2019/Egiptas	atviras klininis tyrimas	77/43/-/-	67:53 (120)	Nuo 1 iki 14 metų	43 iš 120 (35,8%); MPN - 17 (39,5%), ŽSGS - 19 (44,2%), MPGN - 7 (16,3%)	Takrolimusas	Pilna ir dalinė remisija	5 (33,3%) diarėja, 4 (26,6%) pilvo skausmas, 3 (20%) infekcijos	Nenurodyta
Girişgen et al. [40] /2020/Turkija	retrospektyvinis tyrimas	-/8/4/-	7:5 (12)	13,08±4,8 metai	10 iš 12 (83,3%); ŽSGS - 6 (60%), be pakitimų - 4 (40%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija, laikas iki pirmo recidyvo	4 (33,3%) vaikams pasireiškė NP: 3 (25%) gerklės niežulys, 1 (8,3%) veido raudonumas	Vieno centro tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, neatliktas CD19 lygio monitoravimas remisijos metu
Moorani et al. [41] /2020/Pakistanas	Prospektyvinis stebimasis tyrimas	-/-/15/6	48:33 (81)*	8,44±3,70 metų	Nenurodyta	Levamisolis	Vidutinis recidyvų dažnis per metus, pacientų dalis, patyrusi ≤2 recidyvus gydymo metu	1 (1,8%) pancitopenija ir alerginis bėrimas	Retrospektyvus tyrimas, skirtingas dažnai recidyvuojančių ir nuo steroidų priklausomų pacientų skaičius, skirtingas dozavimo režimas, aiškiai nenustatyti efektyvumo kriterijai, neatliktas išsamus nepageidaujamų poveikių ištyrimas, steroidų dozės recidyvo metu skirtumai tarp pacientų
Esfahani et al. [42] /2020/Iranas	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	-/52/-/-	24:28 (52)	5,3±3,2 metų	50 iš 52 (96,2%); MPN - 4 (8%), DMP - 27 (54%), ŽSGS - 19 (38%)	Ciklofosfamidai	Pilna ir dalinė remisija	4 (7,7%) peritonitas, 3 (5,8%) leukopenija, 1 (1,9%) alopecija, 1 (1,9%) cistitas	Nepasiekiami dalies pacientų dokumentai, pacientų stebėjimo trukumai
Hussain Shah et al.[43]/2020/Pakistanas	skerspjūvio tyrimas	-/-/31/-	23:8 (31)	5,44±2,39 metų	Nenurodyta	Ciklofosfamidai	Pilna ir dalinė remisija	1 (3,23%) alopecija	Mažas nuo steroidų priklausomų pacientų skaičius, per trumpas stebėjimo laikotarpis

Tasdemir et al. [44] /2021/Turkija	multicentrinis retrospektyvinis tyrimas	-/22/ SP/DR-20	27:15 (42)	SJ grupėje - 12,2±3,87 metų; SR grupėje - 8,68 ± 4,09 metų	37 iš 42 (88%); MPN - 19 (51,4%), ŽSGS - 18 (48,6%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija po 1 ir 2 metų sekimo, vidutinis recidyvų dažnis per metus, laikas iki pirmo recidyvo, išgyvenamumas be recidyvų	5 kosulio, 4 bėrimų, 4 eritemos, 3 nedidelio kvėpavimo funkcijos sutrikimo, 2 karščiavimo, 1 hipotenzijos, 1 pykinimo ir vėmimo, 1 mirties (hipogamaglobulinemija dėl pneumonijos, sepsio ir diliačinės kardiomiopatijos) atvejais	Retrospektyvus tyrimas, vaisto dozavimo ir B ląstelių deplecijos skirtumai tarp tyrimo atlikimo centrų
Seyedzadeh et al. [45]/2021/Iranas	retrospektyvinis lyginamasis tyrimas	-/-/4/8	18:14 (32)	7,75±4,33 metų	Nenurodyta	MMF	Pilna remisija, vidutinis recidyvų dažnis per metus, laikas iki pirmo recidyvo	Nenurodyta	Retrospektyvus tyrimas galėjo lemti dalies nepageidaujamų reakcijų nepastebėjimą, nėra kontrolinės grupės, neatliktos instų biopsijos
Hoogenboom et al. [46]/2021/Jungtinė Karalystė	retrospektyvinis kohortinis tyrimas	Nenurodyta	57:18 (75)	5 (IQR 4–7) metai	Nenurodyta	Levamisolis	Gydymo efektyvumas nevertintas, vertintas vaisto poveikis inkstų funkcijai	2 (2,7%) neutropenija, 3 (4%) anemija, 1 (1,3%) bėrimas, 1 (1,3%) burnos opa, 16 (21,3%) GFG nukrito žemiau 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Nenurodyta
Haddad et al. [47] /2021/JAV	retrospektyvinis tyrimas	-/8/-/-	7:1 (8)	8,25 metai (nuo 3,8 iki 13,1 metų)	Visi; MPN - 6 (75%), ŽSGS - 2 (25%)	I/v ciklofosfamidai	Pilna ir dalinė remisija, laikas iki pilnos remisijos, pilnos remisijos trukmė	Dažna pračiant alopecija (tiksliau nenurodyta)	Retrospektyvus tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, vaisto vartojimo skirtumai tarp tiriamųjų, ne visiems pacientams atlikti genetiniai tyrimai
Fujinaga et al. [48] /2022/Japonija	retrospektyvinis tyrimas	-/-/22/-	16:6 (22)	5,3 (IQR 3,7-7,8) metai	Nenurodyta	Mizoribinas	Pacientų dalis be recidyvų ir pacientų dalis be būklės pablogėjimo, vidutinis recidyvų dažnis per metus	Jokių	Vieno centro tyrimas, retrospektyvus tyrimas, nėra kontrolinės grupės, mažas tiriamųjų skaičius
Bazargani et al. [49] /2022/Iranas	retrospektyvinis tyrimas	-/22/26/-	26:22 (48)	9,17±2,30 metų	Visi; MPN - 5 (10,4%), ŽSGS - 15 (31,2%), DMP - 27 (56,2%), MGN - 1 (2,1%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija (po 6 ir 24 mėn.), laikas iki remisijos	15 (31,2%) vaikų pasireiškė NP infuzijos metu: karščiavimas, bėrimas, hipotenzija, dispnėja	Mažas tiriamųjų skaičius, neatliktas genetinis ištyrimas
Guzmán Morais et al. [50] /2022/Ispanija	retrospektyvinis tyrimas	-/-/8/-	3:5 (8)	12,9 metai (nuo 5,0 iki 17,0 metų)	5 iš 8 (62,5%): MPN - 3 (60%), ŽSGS - 1 (20%), IgMN - 1 (20%)	Rituksimabas	Pacientų dalis be recidyvų, vidutinis recidyvų dažnis per metus, laikas iki pirmo recidyvo	3 (37,5%) vaikams pasireiškė NP infuzijos metu: 1 (12,5%) bronchospazmas, 2 (25%) odos reakcijos	Retrospektyvus tyrimas
Jin et al. [51] /2022/Kinija	vieno centro retrospektyvinis tyrimas	-/8/ SP/DR-48	47:9 (56)	Nenurodyta	Visi; MPN - 56 (100%)	Ciklofosfamidai, MMF, takrolimusas	Pilna ir dalinė remisija	Nenurodyta	Retrospektyvus tyrimas, vieno centro tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, trumpas gydymo kursas
Al Salloum et al. [52] /2022/Saudo Arabija	prospektyvinis intervencinis tyrimas	-/-/17/-	14:3 (17)	8 metai (nuo 4 iki 13 metų)	Visi; MPN - 13 (76%), ŽSGS - 1 (6%), IgMN - 3 (18%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija	3 (17,6%) vaikams pasireiškė NP: 1 (5,9%) bronhektazės, 1 (5,9%) hipogamaglobulinemija, 1 (5,9%) anafilaktoidinė reakcija į infuziją, 1 (5,9%) alergija ir niežulys	Vieno centro tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius
Gomes et al. [53] /2022/Portugalija	retrospektyvinis tyrimas	-/1/ SP/DR-15	11:5 (16)	10 metų (nuo 6,3 iki 14,0 metų)	Visi; MPN - 10 (62,5%), ŽSGS - 3 (18,8%), IgMN - 3 (18,8%)	Rituksimabas	Pilna ir dalinė remisija, laikas iki pirmo recidyvo, vidutinis recidyvų dažnis per 6 ir 12 mėn.	1 (6,25%) persistuojanti hipogamaglobulinemija	Vieno centro tyrimas, trumpas stebėjimo laikotarpis, netirti tokie kintamieji kaip kraujospūdis, lipidų koncentracijos, liemens apimtis

Mathew et al. [54] /2022/Indija	atviras randomizuotas kliniškinis tyrimas	SP/DR - 41	34:7 (41) <sup>9</sup>	Ritüksimabo grupėje - 9,08 metai (nuo 7,08 iki 10,83 metų); Takrolimuso grupėje - 10 metų (nuo 7,29 iki 14,21 metų)	NA	Ritüksimabas vs. Takrolimusas	Pacientų dalis remisijoje po 12 mėnesių sekimo, pacientų dalis su dažniais recidyvais, vidutinis recidyvų dažnis per metus, vidutinio recidyvų dažnio per metus sumažėjimas, laikas iki recidyvo	Gydant ritüksimabu 20 (100%) vaikų pasireiškė NĮ: 20 (100%) infekcijos, 2 (10%) gastritas/hepatitas, 9 (45%) su infuzija susijusios reikacijos, 4 (20%) citopenijos, 1 (5%) ūmus inkstų pažeidimas, 2 (10%) galvos skausmas, 1 (1%) metaboliniai sutrikimai, 14 (70%) kiti. Gydant takrolimusu 20 (100%) vaikų pasireiškė NĮ: 20 (100%) infekcijos, 15 (75%) gastritas/hepatitas, 5 (25%) citopenijos, 3 (15%) ūminis inkstų pažeidimas, 7 (35%) galvos skausmas, 5 (25%) metaboliniai sutrikimai, 20 (100%) kiti.	Atviras tyrimas, mažas tiriamųjų skaičius, neatliktas IgG ir B ląstelių monitoravimas
Iijima et al. [55] /2022/Japonija	multicentrinis randomizuotas dvigubai aklas placebo kontroliuojamas kliniškinis tyrimas	SP/DR - 78	51:27 (78)	Tiriamojame grupėje - 9,3±4,4 metai; Placebo grupėje - 9,7±4,9 metai	57 iš 78 (73,1%); MPN - 55 (96,5%), DMP - 1 (1,8%), Nežinoma - 1 (1,8%)	MMF po ritüksimabo	Vidutinis recidyvų dažnis per metus, ilgalaikėje remisijoje esančių pacientų dalis, pacientų dalis, patirianti nedažnus recidyvus	MMF grupėje: 20 (51,3%) su infuzija susijusių reakcijų, 2 (5,1%) virškinimo sutrikimai, 8 (20,5%) infekcijos, 1 (2,6%) nubrozdinimai, 2 (5,1%) metabolizmo sutrikimai, 2 (5,1%) febrili neutropenija, 1 (2,6%) limfadenitas, 3 (7,7%) neutropenija. Placebo grupėje: 14 (35,9%) su infuzija susijusių reakcijų, 5 (13,2%) virškinimo sutrikimai, 1 (2,6%) karščiavimas, 1 (2,6%) edema, 8 (20,5%) infekcijos, 1 (2,6%) rankos lūžis, 1 (2,6%) ūmus inkstų pažeidimas, 2 (5,1%) metabolizmo sutrikimai, 1 (2,6%) odos pažeidimai, 2 (5,1%) neutropenija, 1 (2,6%) teigiamas tyrimas dėl klostridijų	Netirtas MMF po ritüksimabo vartojimo poveikis B ląstelių receptoriams, trumpas tyrimo laikotarpis
Chan et al. [56] /2022/16 tretinio lygio centrų iš 10 šalių Azijoje, Europoje ir Šiaurės Amerikoje	tarptautinis multicentrinis retrospektyvinis tyrimas	-/72/64/6, Priklausomi nuo kelių vaistų - 276	253:93 (346)	9,8 metai (IQR 6,6–13,5 metų)	246 iš 346 (71,1%); MPN - 169 (68,7%), ŽSGS - 58 (23,6%), MesPGN - 11 (4,5%), IgMN - 4 (1,6%), C1qN - 3 (1,2%), IGS - 1 (0,4%)	Ritüksimabas	Pacientų dalis ilgalaikėje remisijoje (≥2 metai), gydymo kursų skaičius reikalingas ilgalaikiai remisijai pasiekti, recidyvavimo rizika, laikas iki recidyvo	469 NĮ per 1149 gydymo kursus. Svarbiausi iš jų: 353 hipogamaglobulinemijos atvejai, 53 infekcijos atvejai, 42 neutropenijos atvejai, 18 agranulocitozės atvejai, 9 su infuzija susijusios sunkios reakcijos, 3 neurologinių komplikacijų, 1 kardiovaskulinių komplikacijų, 1 piktybinio susirgimo atvejis.	Retrospektyvus tyrimas, nevienodas rezistentiškumo steroidams apibrėžimas tarp tyrimo centrų, dalis pacientų ritüksimabą vartojo profilaktiškai arba pagal B ląstelių repopuliacijos rodiklius, skirtingi vaisto dozavimo režimai tarp tyrimo centrų, skirtingi B ląstelių ir IgG koncentracijos stebėjimo tyrimai tarp tyrimo centrų, naudoti ir originalus ritüksimabas ir jo biopanašūs vaistai, tik 6% tiriamųjų juodaodžiai

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; NS – nefrozinis sindromas; MPN – minimalių pokyčių nefropatija; MMF – mikofenolio mofetilis; CsA – ciklosporinas A; ŽSGS – židininė segmentinė glomerulosklerozė; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; DMP – difuzinė mezangiumo proliferacija; IgAN – imunoglobulino A nefropatija; MPGN – membranoproliferacinis glomerulonefritas; IgMN – imunoglobulino M nefropatija; MesPGN – mezangioproliferacinis glomerulonefritas; MGN – membraninis glomerulonefritas; NĮ – nepageidaujami įvykiai; I/v – intraveninis; p/os – peroralinis; C1qN – C1q nefropatija; IQR – intervalas tarp kvartilų; IGS – idiopatinė glomerulosklerozė; IgG – imunoglobulinas G

<sup>1</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 27 tiriamųjų duomenys. <sup>2</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 12 tiriamųjų duomenys. <sup>3</sup>Trigubas režimas – gydymas prednizolonu, vinkristinu ir ciklofosfamidu vienu metu. <sup>4</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 17 tiriamųjų duomenys. <sup>5</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 117 tiriamųjų duomenys. <sup>6</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 70 tiriamųjų duomenys. <sup>7</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 22 SR NS sergančių tiriamųjų duomenys, tarp kurių buvo 13 berniukų ir 9 mergaitės. <sup>8</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 57 tiriamųjų duomenys. <sup>9</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 40 tiriamųjų duomenys.



**5 lentelė.** Tyrimų, nagrinėjančių ciklofosfamido saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.

Autorius/metai/šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP/DR	Ciklofosfamido dozavimas	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti tyrimo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Kim et al. [11]/2014/JAV	15 <sup>1</sup>	NA	11/4/-/-	NA	PRE - 4 (33,3%), DRE - 1 (8%), bendrai - 5 (41,6%)	Visi CPO gydyti pacientai tęsė gydymą kitais vaistais, nes patyrė recidyvus	NA
Moustafa et Tolba [17] /2016/Egiptas	63	NA	-/35/, SP/DR-28	Per os: 2-3 mg/kg/dieną 8-12 sav., intraveniškai: 500-750 mg/m <sup>2</sup> /mėnesį 6 mėn.	Bendrai - 41 (65,1%)	Tarp SR NS pacientų CPO efektyvumas reikšmingai nesiskyrė nuo kitų vaistų; tarp SP/DR pacientų, gydytų CPO, 85,7% buvo ilgalaikėje remisijoje bent 6 mėn.	15 (23,8%) leukopenija, 2 (3,2%) hemoraginis cistitas
Ladapo et al. [20] /2016/Nigerija	5	NA	-/5/-/-	Per os: 2 mg/kg/dieną 8 sav. arba intraveniškai: 500 mg/m <sup>2</sup> /mėnesį 6 mėn.	PRE - 4 (40%)	Remisijos pasiekimas nesujęs su lytimi, amžiumi, serumo albuminu ar hipertenzija, bet susijęs su serumo cholesterolio koncentracija ( $p=0,02$ )	NA
Alsaran et al. [22]/2017/Saudo Arabija	12	NA	SP/DR - 12	Per os: 2 mg/kg/dieną 12 sav.	8 (66,6%) sumažino recidyvų dažnį ir steroidų dozę; reikšmingai sumažino recidyvų dažnį per metus nuo 4,0 iki 1,3 ( $p<0,001$ )	Ciklofosfamido ir kitų imunosupresantų efektyvumas sumažinant recidyvų dažnį ir steroidų dozę nesiskyrė nuo kitų imunosupresantų ( $p<0,0001$ )	3 (25%) neutropenija, 1 (8,3%) hemoraginis cistitas
Shah et al. [27]/2017/Indija	50	Intraveninėje grupėje - 4,54±3,46 metai; Per os grupėje - 5,34±2,96 metai	-/50/-/-	Per os: 2 mg/kg/dieną 12 sav. arba intraveniškai: 500 mg/m <sup>2</sup> /mėnesį 6 mėn.	PRE - 24 (48%), DRE - (8%), bendrai - 28 (56%)	Intraveninio CPO grupėje pasiekti remisiją užtruko statistškai patikimai ilgiau nei peroralinio (86,07 ± 29,10 dienos vs. 47,45 ± 26,06 dienos, $p=0,002$ ); 25% pacientų išliko ilgalaikėje remisijoje >1 metus	I/v CPO grupėje: 4 (16%) spontanis bakterinis peritonitas, 1 (4%) celiulitas, 3 (12%) alopecija, 1 (4%) vėmimas. Per os ciklofosfamido grupėje: 1 (4%) spontanis bakterinis peritonitas, 1 (4%) celiulitas, 2 (8%) alopecija, 1 (4%) vėmimas
Liu et al. [34]/2018/Kinija	62	9,6±5,2 metai	-/62/-/-	Per os: 2-2,5 mg/kg/dieną 3-6 mėnesius	PRE - 24 (38,7%), DRE - 8 (13,0%), bendrai - 32 (51,6%); reikšmingai sumažino recidyvų dažnį per metus nuo 4,2 ± 1,3 iki 1,7 ± 0,4 baigus gydymą, 1,1 ± 0,1 po 2m., 1,8 ± 0,5 po 5m.	Laikas iki pirmo recidyvo buvo ilgesnis vartojant ciklosporiną A, o ne CPO (10 mėn. vs. 6 mėn., $p < 0,0001$ ); CPO efektyvumas yra statistškai reikšmingai mažesnis nei CsA efektyvumas (51,6% vs. 70,8%, $p=0,027$ ); Visi DRE pasiekę pacientai išliko ilgalaikėje remisijoje 5 metus	3 (4,8%) pykinimas, 4 (6,5%) grybelinė infekcija, 2 (3,2%) plaukų slinkimas, 5 (8%) leukopenija, 2 (3,2%) alopecija.
Pokrajac et al. [35]/2018/Bosnija ir Hercegovina	9	NA	-/9/-/-	Per os: 2 mg/kg/dieną 6 mėnesius	PRE - 4 (44,4%), DRE - 2 (22,2%), bendrai - 6 (66,7%)	NA	NA
Esfahani et al. [42]/2020/Iranas	52	5,3±3,2 metai	-/52/-/-	Per os: 2,5 mg/kg/dieną 3 mėnesius	PRE - 13 (25%), DRE - 7 (13,5%), bendrai - 20 (38,5%)	Nenustatyta statistškai reikšmingo ryšio tarp biopsijos rezultatų ir recidyvų dažnio gydymo metu	4 (7,7%) peritonitas, 3 (5,8%) leukopenija, 1 (1,9%) alopecija, 1 (1,9%) cistitas
Hussain Shah et al. [43] /2020/Pakistanas	31	5,4±2,4 metai	-/-/31/-	Per os: 2-3 mg/kg/dieną 8-12 sav. iki kumuliatyvos 168 mg/kg dozės	PRE - 27 (87,1%)	87,1% tiriamųjų išliko remisijoje metus po gydymo	1 (3,23%) alopecija

Haddad et al. [47]/2021/JAV	8	NA	-/8/-/	Kasmėnesinė ciklofosfamido infuzijos: pirma 500 mg/m <sup>2</sup> , antra 750 mg/m <sup>2</sup> , tolimesnė 4 po 1000 mg/m <sup>2</sup>	PRE - 4 (50%), DRE - 1 (12,5%), bendrai - 5 (62,5%)	Vidutinis laikas iki pilnos remisijos buvo 6,5 mėn. (0,5-8 mėn.); 3 pacientai liko ilgalaikėje remisijoje vidutiniškai 8,5 metų (3,7 - 10,5 metų)	Dažna praėinanti alopecija (tiksliau nenurodyta)
Jin et al. [51]/2022/Kinija	24	NA	-/3/, SP/DR-21	8-12 mg/kg dvi dienas iš eilės kas dvi savaites iki kumuliatyvios dozės <150 mg/kg	PRE - 17 (70,8%), DRE - 5 (20,8%), bendrai - 22 (91,7%)	Nei vienas pacientas nerecidyvavo per 27,1±22,9 mėn. nuo gydymo užbaigimo	NA

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; NA – nėra atsakymo; NS – nefrozinis sindromas; PRE – pilna remisija; DRE – dalinė remisija; CPO – ciklofosfamidas; I/v – intraveniškai; CsA – ciklosporinas A;

<sup>1</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 12 tiriamųjų duomenys. <sup>2</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 90 tiriamųjų duomenys.

**6 lentelė. Tyrimų, nagrinėjančių levamisolio saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.**

Autorius/metai/šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP/DR	Levamisolio dozavimas	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti tyrimo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Ekambaram et al. [12]/2014/Indija	97	SP grupėje - 3,9±1,7 metai, DR grupėje - 4,8±2,3 metai	-/-/35/62	2 mg/kg/d 1 metus	77,3%; Reikšmingai sumažėjo: 2,41 (±0,5) prieš LEV, 1,3 (±0,7) per LEV, 0,48 (±0,8) po LEV	Levamisolis efektyvesnis DR (80,6%) nei SP (71,4%) ( $p=0,001$ )	Jokių
Kuźma-Mroczkowska et al. [16]/2016/Lenkija	53	6,5±3,0 metai	SP/DR - 53	2,5 mg/kg/48val. pirmą mėnesį, vėliau - 2,5mg/kg 2 kartus per savaitę, iš viso 6 mėn.	35,8%; Reikšmingai sumažėjo: nuo 2,7 ±2,0 iki 1,8 ±2,1 ( $p=0,02$ )	Galima neigiama koreliacija tarp laiko iki pirmo recidyvo ir bendro recidyvų skaičiaus ( $R = -0,59, p<0,001$ ) bei recidyvų skaičiaus per metus ( $R = -0,60, p<0,001$ )	16 (22,2%) vaikų: 9 bėrimo, 3 pilvo skausmo, 3 hipertransaminemijos, 2 artralgijos atvejai, 1 leukopenija, 1 trombocitopenija (baigus vartoti levamisolį)
Moustafa et Tolba [17]/2016/Egiptas	40	NA	SP/DR - 40	2-2,5 mg/kg 2 kartus per savaitę 6-24 mėn.	55%;	Atsparumas LEV tarp DR/SP NS sergančiųjų didesnis nei CPO, CsA, MMF, AZA ( $p=0,046$ )	Jokių
Alsaran et al. [22]/2017/Saudi Arabija	20	NA	SP/DR - 20	2,5 mg/kg kas antrą dieną 1 metus	60%; Reikšmingai sumažėjo: 3,6 prieš LEV, 1,6 per LEV, 1,0 po LEV ( $p<0,001$ )	Levamisolis toks pats efektyvus sumažinant recidyvų dažnį kaip ir CPO, MMF, CsA ( $p<0,0001$ )	4 (20%) neutropenija
Samuel et al. [25]/2017/Indija	95	DR grupėje - 8 metai; SP grupėje - 9,5 metai	-/-/33/62	2-2,5 mg/kg kas antrą dieną 24 mėn.	88,4%; Reikšmingai sumažėjo: 4,22 (±0,46) prieš gydymą, 1,35 (±0,36) per gydymą, 2,57 (±1,06) po gydymo ( $p<0,01$ )	Levamisolis efektyvesnis DR (82%) nei SP (58%) ( $p=0,01$ )	Jokių
Gruppen et al. [30]/2018/Nyderlandai, Belgija, Prancūzija, Italija, Lenkija, Indija	99	5,7±2,6 metai	-/-/68/99	2,5 mg/kg kas antrą dieną 12 mėn.	26%;	LEV efektyvesnis už placebo: ilgesnis laikas iki pirmo recidyvo ( $p=0,015$ ), mažesnė dalis pacientų patiria steroidų reikalaujantį recidyvą per metus nuo gydymo pabaigos (66% vs. 86%)	29 (58%) vaikų: 6 (12%) kosulys, 8 (16%) nazofaringitas, 10 (20%) pireksija, 8 (16%) neutropenija, 3 (6%) hospitalizacija, 1 (2%) sumažėjęs GFG, 1 (2%) atritas.
Sinha et al. [32]/2018/Indija	73	7,37±2,89 metai	-/-/19/73	2-2,5 mg/kg kas antrą dieną 1 metus	34,2%; Reikšmingai sumažino iki 1,34 [95% PI 1,08–1,65] ( $p<0,0001$ )	Recidyvų paplitimas nesiskyreria tarp MMF ir LEV grupių (vidutinis skirtumas, -0,29; 95% PI, -0,65 iki 0,08 recidyvų/asmens metus; $p=0,12$ ); laikas iki pirmo recidyvo 8,8 mėn. MMF grupėje, 6,8 mėn. LEV grupėje; panaši pacientų dalis buvo ilgalaikėje remisijoje, patyrė dažnus ir nedažnus recidyvus ir vėlyvą atsparumą steroidams ( $p>0,05$ )	2 (2,7%) bėrimas, 2 (2,7%) hepatinių transaminazių lygio padidėjimas, 1 (1,4%) ūmus insktų pažeidimas
Moorani et al. [37]/2019/Pakistanas	55	NA	-/-/14/41	2,5 mg/kg kas antrą dieną arba 2-2,5 mg/kg/d 6-24 mėn.	80%;	Levamisolis efektyvus 82,9% DR NS ir 71,4% SP NS atvejų	1 (1,8%) pancitopenija, 1 (1,8%) bėrimas
Moorani et al. [41]/2020/Pakistanas	81 <sup>1</sup>	8,44±3,70 metų	-/-/15/66	2-2,5 mg/kg kas antrą dieną arba 2-2,5 mg/kg/d 6-36 mėn.	90,1%; Reikšmingai sumažino: 3,30 ±0,50 prieš LEV, 0,98± 1,1 per LEV, 0,79±1,27 po gydymo ( $p=0,001$ )	NA	1 (1,8%) pancitopenija ir alerginis bėrimas

Hoogenboom et al. [46]/2021/Jungtinė Karalystė	75	5 (IQR 4–7) metai	NA	2,5 (IQR 2,3-2,6) mg/kg kas antrą dieną 19 (IQR 12-27) mėn.	NA	Gydant LEV sumažėja GFG ( $p<0,0001$ ), bet po gydymo išliekantis sumažėjimas nereikšmingas ( $p=0,4047$ );	2 (2,7%) neutropenija, 3 (4%) anemija, 1 (1,3%) bėrimas, 1 (1,3%) burnos opa, 16 (21,3%) GFG nukrito žemiau 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
--	----	-------------------	----	---	----	---	---

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; NS – nefrozinis sindromas; LEV – levamisolis; NA – nėra atsakymo; CPO – ciklofosfamidai; CsA – ciklosporinas A; MMF – mikofenolio mofetilis; AZA – azatioprinai; GFG – glomerulų filtracijos greitis; PI – pasikliautinis intervalas; IQR – intervalas tarp kvartilių

<sup>1</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 57 tiriamųjų duomenys.

**7 lentelė.** Tyrimų, nagrinėjančių ciklosporino A saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.

Autorius/metai/šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP/DR	CsA dozė; vartojimo trukmė	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti gydymo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Gellerman et al. [7] /2013/Vokietija	60	10±3,3 metai (A grupė); 9,5±4,0 metai (B grupė)	-/-46/60	150 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus, tikslinė koncentracija kraujyje 80–100 ng/ml; 1 metus	Pacientų, gydytų MMF, recidyvų dažnis buvo didesnis nei gydytų CsA (1,10 versus 0,24; <i>p</i> =0,03), antrais metais šis skirtumas nereikšmingas.	Nė vieno recidyvo nepatyrė 85% gydytų CsA ir 64% gydytų MMF; Laikas be recidyvų reikšmingai ilgesnis tarp gydytų CsA nei tarp gydytų MMF ( <i>p</i> <0,05), antrais metais skirtumas nereikšmingas	19 KT, ausų infekcijos, 6 enteritas, 1 hepatitas, 2 streptokokinė infekcija, 1 <i>Herpes simplex</i> infekcija, 2 vėmimas, 8 hipertrichožė, 4 dantenu hiperplazija, 1 alopecija, 3 kiti odos sutrikimai, 3 raumenų/sąnarių skausmas, 2 miego/nuotaikos sutrikimai, 1 anemija, 1 leukopenija, 1 hipomagnezemia, 3 kiti.
Sinha et al. [8] /2013/Indija	28	31,5 (22,5 - 43) mėn.	-/28/-/-	4-5 mg/kg/d per du kartus, tikslinė koncentracija kraujyje 80–150 ng/ml; 31 (26-35,5) mėn.	PRE - 9 (32,1%), DRE - 6 (21,4%), bendrai 15 (53,5%);	Kiti gydymo rezultatai pateikiami bendrai su TAK gydymo rezultatais: 10 (25%) biopsijų matomas histologinis KNI toksiskumo vaizdas; Su nefrotoksiškumu susiję faktoriai buvo pradinis atsparumas gydymui ( <i>p</i> = -0,049), didesnė CsA dozė ( <i>p</i> =-0,037), ilgesnė sunkios proteinurijos trukmė ( <i>p</i> =-0,023) ir hipertenzija gydymo metu ( <i>p</i> =-0,023).	7 (25%) dantenu hiperplazija, 8 (28,6%) hirsutizmas, 1 (3,6%) traukuliai, 1 (3,6%) padidėjusios transaminazės, 1 (3,6%) hiperlipidemija
Iyengar et al. [9] /2013/Indija	10	9,5 metai (3,0-14,3 metai)	-/-10/-	5-6 mg/kg/d per du kartus, tikslinė koncentracija kraujyje 100–150 ng/ml; pridėjus 1,5 mg/kg/d. ketokonazolio CsA dozė sumažinta perpus; bent 3 mėn.	PRE - 10 (100%)	Nors CsA dozė buvo sumažinta 61%, remisija buvo palaikyta visą tyrimo laikotarpį visiems pacientams, naudojant CsA ir ketokonazolio derinį	Jokių
Kim et al. [11] /2014/JAV	30 <sup>1</sup>	NA	17/13/-/-	NA; vidutiniškai 23,9 mėn. tarp SJ NS pacientų ir 29 mėn. tarp SR NS pacientų	PRE - 12 (44,4%), DRE 3 (11,1%), bendrai 15 (55,6%)	Tarp SJ NS pacientų PRE pasiekė 8 (57,1%), tarp SR NS pacientų PRE pasiekė 4 (30,8%), DR - 3 (23,1%)	NA
Beins et Dell [15] /2015/JAV	16	NA	-/16/-/-	NA; NA	Rezultatai pateikti bendrai pacientams, gydytiems KNI: 81,6% pasiekė remisiją; recidyvų dažnis siekė 0,5 recidyvų per metus	Rezultatai pateikti bendrai pacientams, gydytiems KNI: 81,3% patyrė ūminio inkstų pažeidimo epizodus, vidutiniškai po 0,7 ± 1,1 epizodus per metus, tarp esančių remisijoje - 0,34 ± 0,3 epizodus per metus;	3 (18,75%) ligininėje gydytos infekcijos, 1 (6,25%) su steroidais susijusi katarakta, 3 (18,75%) veninė/arterinė trombozė, 1 (6,25%) užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas
Moustafa et Tolba [17]/2016/Egiptas	31	NA	-/25/6/-/-	4-6 mg/kg/d.; bent 12 mėn.	Bendrai - 21 (67,7%)	Tarp SR NS pacientų 15 (60%) PR arba DR; Tarp SP/DR NS 5 (83,3%) ilgalaikėje remisijoje (6 mėn.)	8 (25,8%) dantenu hiperplazija, 7 (22,6%) hirsutizmas, 2 (6,5%) nefrotoksiškumas, 2 (6,5%) hipertenzija
Hussain Shah et al. [19]/2016/Pakistanas	38	NA	-/38/-/-	NA; 3-6 mėn.	PRE - 36 (94,7%), DRE - 2 (5,3%), bendrai - 38 (100%)	NA	22 (57,9%) hipetrichožė, 3 (7,9%) dantenu hiperplazija, 2 (5,2%) hipertenzija, 1 (2,6%) hiperurikemija

Ladapo et al. [20]/2016/Nigerija	10	NA	-/10/-/-	5 mg/kg/d., tikslinė koncentracija kraujyje 70-120ng/ml; 2-4 mėn.	PER - 7 (70%), DRE - 1 (10%), bendrai - 8 (80%)	Teigiama koreliacija tarp remisijos pasiekimo ir serumo cholesterolio koncentracijos ( $p=0,02$ )	1 (10%) aknė, 10 (100%) hirsutizmas, 1 (10%) dantų hiperplazija
Alsaran et al. [22]/2017/Saudi Arabija	13	NA	SP/DR - 13	5 mg/kg/d per du kartus, tikslinė koncentracija kraujyje 80-100 ng/ml; 1 metus	Bendrai - 9 (69,2%); recidyvų dažnos reikšmingai sumažėjo: 4,1 prieš CsA, 1,5 per CsA, 0,8 po CsA ( $p<0,001$ )	CsA toks pats efektyvus sumažinant recidyvų dažnį kaip ir CPO, MMF, LEV ( $p<0,0001$ )	13 (100%) hirsutizmas ir dantų hiperplazija, 4 (30,1%) hipertenzija
Prasad et al. [29]/2018/Indija	23	130,17±57,49 mėn.	-/23/-/-	5 mg/kg/d., tikslinė koncentracija kraujyje 120-180ng/ml; 6 mėn.	Po 6 mėn: PRE - 13 (56,5%), DRE - 3 (13%), bendrai - 16 (69,5%), po 12 mėn: PR - 14 (60,8%), DR - 2 (9%), bendrai - 16 (69,8%);	Po 24 mėn. nuo gydymo pradžios 8 (57,2%) buvo ilgalaikėje remisijoje; GFG sumažėjimas po 12 mėn. nuo gydymo pradžios ( $p=0,04$ ) ir sekimo pabaigoje ( $p=0,03$ ) buvo statistiškai reikšmingai didesnis CsA grupėje nei TAK grupėje; daugiau pacientų nurodė NP CsA grupėje nei TAK grupėje: 18 (78%) vs. 9 (41%) ( $p<0,001$ )	18 (78,3%) vaikų: 18 (78,3) hipertrichozės, 5 (21,7%) inktų disfunkcijos, 7 (30,4%) dantų hiperplazijos, 2 (8,7%) anemijos, 1 (4,3%) mirties atvejais
Liu et al. [34]/2018/Kinija	65	9,5±6,53 metai	-/65/-/-	3-5 mg/kg/d per du kartus, tikslinė koncentracija 100-200 ng/ml; po 12 mėn. dozė sumažinta iki 1-3 mg/kg/d, tikslinė koncentracija 40-70 μg/L; bendra gydymo trukmė 2 metai	PRE - 35 (53,8%), DRE - 11 (16,9%), bendrai - 46 (70,8%); CsA statistiškai reikšmingai sumažina recidyvų dažnį gydymo metu ( $p<0,05$ ) ir išlaiko jo sumažėjimą praėjus 5 metams nuo gydymo pabaigos ( $p<0,05$ ): recidyvų dažnis prieš, po ir praėjus 5 metams nuo gydymo pabaigos atitinkamai: 4,2±3,7, 1,2±0,6, 0,7±0,3.	Tarp SR NS pacientų laikas iki pirmo recidyvo buvo ststistiškai patikimai ilgesnis tarp CsA gydytų vaikų nei tarp CPO gydytų vaikų (10 mėn. vs 6 mėn., $p=0,0001$ ); bendras CsA efektyvumas statistiškai patikimai didesnis nei CPO ( $p=0,027$ ), taip pat ir tarp vaikų, kuriems nustatyta MPN (47,5% vs. 21,1%, $p<0,0001$ ); vidutinis laikas iki pilnos remisijos CsA grupėje 49 dienos (5-240d.)	4 (6,2%) pykinimas, 3 (4,6%) grybelinė infekcija, 3 (4,6%) plaukų slinkimas, 3 (4,6%) tremoras, 3 (4,6%) leukopenija, 4 (6,2%) hirsutizmas, 3 (4,6%) alopecija
Pokrajac et al. [35]/2018/Bosnija ir Hercegovina	13	NA	-/13/-/-	3-6 mg/kg/d bent 6 mėn.	PRE - 45,5%	Tarp pacientų, kuriems nustatytas ŽSGS, CsA buvo efektyvus 42,8%; Tiems, kuriems nustatyta MPN ir MGN CsA irgi sukėlė remisiją.	NA
Moorani et al. [37]/2019/Pakistanas	88	NA	-/39/, SP/DR - 49	5 mg/kg/d. per du kartus 12 mėn. ir 3 mg/kg/d. papildomus 12-36 mėn. pacientams, kuriems gydymas buvo efektyvus	PRE - 41 (46,6%), DRE - 35 (39,7%), bendrai 76 (86,4%)	Tarp SR NS pacientų: PRE - 11 (28,2%), DRE - 17 (43,6%), bendrai - 28 (71,8%); Tarp SP/DR NS pacientų: PRE - 30 (61,2%), DRE - 18 (36,7%), bendrai - 48 (98,0%)	5 (5,7%) dantų hiperplazija, 6 (6,8%) hipertrichozė, 7 (8,0%) inktų disfunkcija, 1 (1,1%) kurtumas

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; CsA – ciklosporinas A; MMF – mikofenolio mofetilis; KT – kvėpavimo takai; PRE – pilna remisija; DRE – dalinė remisija; TAK – takrolimusas; KNI – kalcineurino inhibitoriai; NA – nėra atsakymo; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; NS – nefrozinis sindromas; CPO – ciklofosfamidas, LEV – levamisolis; GFG – glomerulų filtracijos greitis; MPN – minimalių pokyčių nefropatija; ŽSGS – židininė segmentinė glomerulosklerozė; MGN – membraninis glomerulonefritas

<sup>1</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 27 tiriamųjų duomenys.

## 8 lentelė. Tyrimų, nagrinėjančių takrolimuso saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.

Autorius/metai/šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP/DR	Takrolimuso dozavimas	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti tyrimo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Sinha et al. [8] /2013/Indija	12	55 mėn. (32,5 - 111 mėn.)	-/12/-/	0,1-0,15 mg/kg/d. per du kartus iki tikslinės 4-7 ng/ml koncentracijos; bent 6 mėn.	PRE - 4 (33,3%), DRE - 2 (16,7%), bendrai - 6 (50%)	Kiti gydymo rezultatai pateikiami bendrai su TAK gydymo rezultatais: 10 (25%) biopsijų matomas histologinis KNI toksiškumo vaizdas; Su nefrotoksiškumu susiję faktoriai buvo pradinis atsparumas gydymui ( $p=0,049$ ), ilgesnė sunkios proteinurijos trukmė ( $p=0,023$ ) ir hipertenzija gydymo metu ( $p=0,023$ )	2 (16,7%) hiperglikemija, 1 (8,3%) traukuliai, 1 (8,3%) padidėjęs transaminazės, 1 (8,3%) hiperlipidemija. Kalcineurino inhibitorių toksiškumo požymiai 10 (25%) biopsijų.
Kim et al. [11] /2014/JAV	46	NA	23/23/-/	0,1 mg/kg/d. per du kartus iki tikslinės 3-5 ng/ml koncentracijos	PRE - 30 (65,2%), DRE - 9 (19,6%), bendrai - 39 (84,8%)	Tarp SJ NS pacientų PRE pasiekė 18 (78,3%), DRE - 4 (17,4%), tarp SRNS pacientų PRE pasiekė 12 (54,5%), DRE - 5 (22,7%)	NA
Beins et Dell [15] /2015/JAV	6	NA	-/6/-/	NA	Rezultatai pateikti bendrai pacientams, gydytiems KNI: 81,6% pasiekė remisiją; recidyvų dažnis siekė 0,5 recidyvų per metus	Rezultatai pateikti bendrai pacientams, gydytiems KNI: 81,3% patyrė ūminio inkstų pažeidimo epizodus, vidutiniškai po 0,7 ± 1,1 epizodus per metus, tarp esančių remisijoje - 0,34 ± 0,3 epizodus per metus;	Rezultatai pateikti bendrai pacientams, gydytiems KNI: 3 (18,75%) ligoninėje gydytos infekcijos, 1 (6,25%) su steroidais susijusi katarakta, 3 (18,75%) veninė/arterinė trombozė, 1 (6,25%) užpakalinės grįžtamios encefalopatijos sindromas
Hussain Shah et al. [19]/2016/Pakistanas	43	NA	-/43/-/	NA	PRE - 40 (93,0%), DRE - 3 (7,0%), bendrai - 43 (100%)	NA	1 (2,3%) hipertenzija
Sinha et al. [23] /2017/Indija	31	66,6 mėn. (44,5 - 115,8 mėn.)	-/43/-/	0,1-0,15 mg/kg/d. iki tikslinės 4-7 ng/ml koncentracijos	PRE - 24 (77,4%), DRE - 4 (12,9%), bendrai - 28 (90,3%); gydant TAK recidyvų dažnis siekė 24 per 30,3 paciento metus.	Pacientų, pasiekusių pilną arba dalinę remisiją, dalis buvo didesnė gydant TAK nei MMF (90,3% vs. 44,8%, $p=0,0002$ ); gydyti MMF turėjo didesnį recidyvų skaičių (vidutinis skirtumas 1,05 per metus, $p=0,001$ ).	1 sunkios pneumonijos, 1 diarėjos su dehidratacija, 1 hemoraginės karštinės su šoku, 179 kitų infekcijų, 15 pilvo skausmo, 12 vėmimo, 7 diarėjos, 10 galvos skausmo, 1 traukulių, 1 kataraktos, 3 ūminio inkstų pažeidimo, 6 transaminazių padidėjimo, 6 anemijos, 1 leukopenijos, 3 trombocitopenijos, 1 trombocitozės atvejai
Prasad et al. [29] /2018/Indija	22	134,1 ± 48,9 mėn.	-/22/-/	0,1 mg/kg/d. iki tikslinės 6-10 ng/ml koncentracijos	PRE - 11 (50%), DRE - 7 (31,8%), bendrai - 18 (81,8%)	GFG sumažėjimas po 12 mėn. nuo gydymo pradžios ( $p=0,04$ ) ir sekimo pabaigoje ( $p=0,03$ ) buvo statistiškai reikšmingai didesnis CsA grupėje nei TAK grupėje; daugiau pacientų nurodė NP CsA grupėje nei TAK grupėje: 18 (78%) vs. 9 (41%) ( $p<0,001$ )	NP 9 (41%) vaikams: 1 inkstų disfunkcijos, 3 gliukozės netoleravimo, 2 diarėjos, 1 traukulius, 3 tremoro, 1 mirties atvejais
Basu et al. [31] /2018/Vokietija, Indija	60 <sup>1</sup>	7,2 metai (SN 2,8 metai)	-/60/-/	0,2 mg/kg/d. per du kartus iki tikslinės 4-7 ng/ml koncentracijos; 12 mėn.	NA; recidyvų dažnis (lyginant su metais prieš tyrimą) sumažėjo vidutiniškai trimis recidyvais per metus	12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų didesnis rituksimabo nei takrolimuso populiacijoje (90% vs. 63,3%, $p<0,001$ ); gydyti TAK turėjo 5 kartus didesnę recidyvavimo tikimybę; tarp gydomų TAK infekcijos buvo dvigubai dažnesnės (43,3% vs. 21,7%)	1 hirsutizmo, 11 pulmoninių NĮ, 20 infekcijos, 5 hematologinių NĮ, 3 hipertenzijos, 3 vėmimo, 6 gastrito/stomatito, 9 metabolių NĮ, 2 neuropsichitriinių NĮ atvejais
Ahmed [39] /2019/Egiptas	15	NA	NA	0,1-0,25 mg/kg/d. iki 3-10 ng/dL tikslinės koncentracijos	PRE - 8 (53,3%), DRE - 3 (20%), bendrai - 11 (73,3%)	Visi tyrime dalyvavę pacientai buvo atsaprūs gydymui MMF ir CsA	5 (33,3%) diarėja, 4 (26,6%) pilvo skausmas, 3 (20%) infekcijos

Jin et al. [51] /2022/Kinija	12	NA	-2/, SP/DR - 10	0,05-0,15 mg/kg/d. per du kartus iki 2,5-10 ng/ml tikslinės koncentracijos	PRE - 7 (58,3%), DRE - 4 (33,3%), bendrai - 11 (91,7%)	Tarp pacientų, kuriems gydymas buvo efektyvus, 9 (75%) buvo ilgalaikėje remisijoje paskutinio stebėjimo metu	NA
Mathew et al. [54] /2022/Indija	20	120 mėn. (87,5 - 170,5 mėn.)	SP/DR - 20	0,1-0,2 mg/kg/d. per du kartus iki tikslinės 4-7 ng/ml koncentracijos	Bendrai - 11 (55,0%); recidyvų dažnis siekė 0,52 recidyvo per metus bei sumažėjo vidutiniškai 4,2 recidyvo per metus ( $p < 0,0001$ )	12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų buvo 55% tiek RTX, tiek TAK grupėje; recidyvų dažnis sumažėjo tiek RTX, tiek TAK grupėje (abu $p < 0,0001$ ), tačiau dažni recidyvai dažnesni gydymo metu buvo RTX grupėje ( $p = 0,023$ )	67 infekcijos, 56 gastrito/hepatito, 7 citopenijos, 4 ūminio inkstų pažeidimo, 9 galvos skausmo, 5 metabolinių sutrikimų, 33 kitų NĮ atvejai

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; PRE – pilna remisija; DRE – dalinė remisija; TAK – takrolimusas; KNI – kalcineurino inhibitoriai; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; NS – nefrozinis sindromas; NA – nėra atsakymo; MMF – mikofenolio mofetilis; CsA – ciklosporinas A; NP – nepageidaujami poveikiai; NĮ – nepageidaujami įvykiai

<sup>1</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 58 tiriamųjų duomenys.



## 9 lentelė. Tyrimų, nagrinėjančių mikofenolio mofetilio saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.

Autorius/metai/šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP/DR	MMF dozavimas	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti tyrimo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Hassan et al. [6] /2013/Jungtinė Karalystė	73	11 (IQR 7,9–13,6) metų	1/13/48/11	600 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per dieną	PRE - 36 (49%), DRE - 2 (3%), bendrai - 45 (62%); recidyvų dažnis sumažėjo nuo 1,5 (1,2-2,3) iki 0,5 (0-0,87) per metus ( $p=0,001$ )	Ilgalaikė (1-2 metų trukmės) remisija 7 (10%) pacientams; Efektyvesnis steroidams jautriems pacientams ( $p=0,023$ ); efektyvesnis steroidams jautriems pacientams, kurių biopsijoje stebėta MPN ( $p=0,01$ );	Diarėja ir pilvo skausmas - 10, leukopenija/infekcijos - 8, artralgija - 2 (3%) atvejai
Gellerman et al. [7] /2013/Vokietija	30	10±3,3 metai (A grupė); 9,5±4,0 metai (B grupė)	-/-23/30	1000–1200 mg/m <sup>2</sup> per dieną per du kartus pagal tikslią mikofenolinės rūgšties koncentraciją 1,5–2,5 µg/ml	Pacientų, gydytų MMF, recidyvų dažnis buvo didesnis nei gydytų CsA (1,10 versus 0,24; $p=0,03$ ), antrais metais šis skirtumas nereikšmingas.	Nė vieno recidyvo nepatyrė 85% gydytų CsA ir 64% gydytų MMF; Laikas be recidyvų reikšmingai ilgesnis tarp gydytų CsA nei tarp gydytų MMF ( $p<0,05$ ), antrais metais skirtumas nereikšmingas; Pacientai, kurių MPA-AUC buvo žemesnis patyrė daugiau recidyvų (vidutiniškai 1,4 per metus) nei tie, kurių MPA-AUC buvo didesnis ( $p<0,05$ ); pacientai su didesniu MPA-AUC ( $p=0,03$ ) turėjo ilgesnį laikotarpį be recidyvų	34 infekcijos, 4 virškinimo sutrikimų, 4 dermatologinių sutrikimų atvejai, 3 raumenų ir sąnarių skausmai, 1 anemija, 1 nuotaikos pakitimai.
Kim et al. [11] /2014/JAV	66	NA	56/10/-/-	600 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per dieną	PRE - 36 (60%), DRE - 3 (5%), bendrai - 39 (65%)	SJ NS grupėje PRE - 32 (62,7%), DRE - 1 (2,0%), bendrai - 33 (64,7%), SR NS grupėje PRE - 4 (44,4%), DRE - 2 (22,2%), bendrai 6 (66,7%);	NA
Kang et al. [13] /2014/Kinija	33	7,63±3,39 metai	-/33/-/-	20–30 mg/kg/d.	PRE - 21 (63,6%), DRE - 6 (18,2%), bendrai 27 (81,8%)	Ūminis inkstų pažeidimas buvo retesnis, tarp pacientų su pilna remisija nei tarp pacientų su daline remisija arba be remisijos ( $p<0,05$ ); GFG sumažėjimas didesnis tarp MMF nejausių pacientų nei tarp PRE ir DRE pacientų ( $p<0,05$ )	NA
Moustafa et Tolba [17]/2016/Egiptas	12	NA	-/10/, SP/DR-2	1200 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	Bendrai - 9 (75%)	NA	7 (58,3%) diarėja, 3 (25%) pykinimas, 1 (8,3%) pilvo skausmas, 1 (8,3%) kosulys.
Jellouli et al. [18] /2016/Tunisas	30	10,84 metai (nuo 3,5 iki 16 metų)	-/-/30/-	1200 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	Vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo 74% nuo 1,75 iki 0,45 recidyvo per metus ( $p<0,0001$ )	Pacientai, kuriems gydymas MMF buvo veiksmingas, buvo reikšmingai jaunesni už tuos, kuriems gydymas buvo neveiksmingas (8,57 vs. 12,83 metai; $p<0,009$ ); ankstesnis gydymas CsA turėjo neigiamą įtaką jautrumui MMF ( $p=0,02$ )	NA
Hussain Shah et al. [19]/2016/Pakistas	21	NA	-/21/-/-	NA	PRE - 18 (85,7%), DRE - 2 (9,5%), bendrai - 20 (95,2%)	NA	NA
Alsaran et al. [22] /2017/Saudo Arabija	15	NA	SP/DR - 15	1200 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	Vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo vidutiniškai 3,9 per metus prieš gydymą iki 1,5 gydymo metu ir 0,9 po gydymo ( $p<0,0001$ )	Gydymas efektyvus 60% pacientų; MMF taip pat reikšmingai sumažino recidyvų dažnį kaip ir LEV, CsA, CPO (visi $p<0,0001$ )	3 (20%) viduriavimas
Sinha et al. [23] /2017/Indija	29	67,5 mėn. (53 - 112,4 mėn.)	-/29/-/-	750 - 1000 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus (vidutinė paros dozė 800,2 ± 149,8 mg/m <sup>2</sup> )	PRE - 12 (41,4%), DRE - 1 (3,4%), bendrai - 13 (44,8%); recidyvų dažnis siekė 39 per 21,2 paciento metus.	Gydymas TAK efektyvesnis didesnei daliai pacientų nei gydymas MMF (90,3% vs. 44,8%; $p=0,0002$ ); gydyti MMF turėjo didesnę recidyvų skaičių (vidutinis skirtumas 1,05 per metus, $p=0,001$ ); laikas iki gydymo nesėkmės trumpesnis gydant MMF ( $p=0,0001$ );	1 anasarkos, 1 hipovolemijos, 2 pneumonijos, 3 peritonito, 1 hemoraginės karštinės su šoku, 141 kitų infekcijų, 11 pilvo skausmo, 3 vėmimo, 5 diarėjos, 2 galvos skausmo, 1 su steroidais susijusio elgesio, 1 katarakto, 5 transaminazių padidėjimo, 1 anemijos, 2 trombocitopenijos, 2 trombocitozės atvejai.

Kapoor et al. [26] /2017/Indija	40	7,52±3,38 metai	-/-/13/27	600 - 1200 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	PRE - 30 (75%), DRE - 8 (20%), bendrai - 38 (95%); recidyvų dažnis sumažėjo nuo 2 recidyvų per metus prieš gydymą iki 0,41 per metus po gydymo.	Pacientai, kurių vartojama vaisto dozė buvo ≥800mg/m <sup>2</sup> /d., patyrė mažiau recidyvų ir turėjo ilgesnį laiką iki pirmo recidyvo nei vartoję mažesnę dozę	1 (2,5%) sunkus sepsis
Prasad et al. [29] /2018/Indija	14	NA	-/14/-/-	1200 mg/m <sup>2</sup> /d	PRE - 2 (14,3%), DRE - 5 (35,7%), bendrai - 7 (50%)	Visi pacientai buvo atsparūs CsA, TAK ir CPO	NA
Sinha et al. [32] /2018/Indija	76	87,5 ± 37,7 mėn.	-/-/23/53	750 - 1000 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	Recidyvų dažnis sumažėjo iki 1,05 per metus ( <i>p</i> <0,0001)	Recidyvų dažnio sumažėjimas, pacientų dalis ilgalaikėje remisijoje ir laikas iki pirmo recidyvo reikšmingai nesiskyrė tarp gydytų MMF ir gydytų LEV; pacientų dalis ilgalaikėje remisijoje buvo 40,8%	2 (2,6%) hepatinių transaminazių lygio padidėjimas, 1 (1,3%) praeinanti leukopenija.
Pokrajac et al. [35] /2018/Bosnija ir Hercegovina	5	NA	NA	500-600 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	DRE - 3 (60%), bendrai - 3 (60%)	NA	NA
Moorani et al. [37] /2019/Pakistanas	39	NA	-/18/, SP/DR-21	NA	PRE - 5 (12,8%), DRE - 27 (69,23%), bendrai - 32 (82,1%)	Tarp DR/SP pacientų: PRE - 4 (19,0%), DRE - 16 (76,2%), bendrai - 20 (95,2%); tarp SR pacientų: PRE - 1 (5,6%), DRE - 11 (61,1%), bendrai - 12 (66,7%); MMF efektyvesnis vaikams su SP/DR NS nei su SR NS, tačiau ne efektyvesnis nei CsA	39 (100%) jokių
Seyedzadeh et al. [45] /2021/Iranas	32	7,75±4,33 metų	-/-/4/28	600 mg/m <sup>2</sup> kas 12 valandų	Recidyvų dažnis sumažėjo nuo 2,2 per metus prieš gydymą iki 0,62 per metus po gydymo ( <i>p</i> <0,0001)	Recidyvų dažnis sumažėjo 64,5% ( <i>p</i> <0,05)	32 (100%) jokių
Jin et al. [51] /2022/Kinija	20	NA	-/3/, SP/DR-17	15 - 30 mg/kg per du kartus 12 valandų intervalais	PR - 15 (75%), DR - 5 (25%), bendrai - 20 (100%)	Paskutinio stebėjimo metu 55% vaikų, pasiekusių pilną remisiją, išliko joje net ir nutraukus gydymą	NA
Iijima et al. [55] /2022/Japonija	39	9,3 metai (SN 4,4 metai)	SP/DR - 39	1000 - 1200 mg/m <sup>2</sup> /d. per du kartus	Recidyvų dažnis MMF grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje (0,43±0,90 vs. 1,99±2,73)	Visi pacientai prieš tyrimą buvo gydyti RTX; Vidutinis laikas iki recidyvo ilgesnis MMF grupėje nei placebo grupėje (654,0 vs. 320,0 dienos); MMF naudojimas po RTX prailgino laiką iki gydymo nesėkmės ir sumažino recidyvavimo tikimybę 80%; MMF naudojimas po RTX sumažino recidyvų dažnį 74%	20 (51,3%) su infuzija susijusių reakcijų, 2 (5,1%) virškinimo sutrikimai, 8 (20,5%) infekcijos, 1 (2,6%) nubrozdinimai, 2 (5,1%) metabolizmo sutrikimai, 2 (5,1%) febrili neutropenija, 1 (2,6%) limfadenitas, 3 (7,7%) neutropenija.

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; IQR – intervalas tarp kvartilų; PRE – pilna remisija; DRE – dalinė remisija; MMF – mikofenolio mofetilis; CsA – ciklosporinas A; MPA-AUC – mikofenolinės rūgšties plotas po kreive; NA – nėra atsakymo; NS – nefrozinis sindromas; GFG – glomerulų filtracijos greitis; LEV – levamisolis, CPO – ciklofosfamidai; SN – sandartinis nuokrypis

**10 lentelė.** Tyrimų, nagrinėjančių rituksimabo saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.

Autorius/metai/ šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP /DR	RTX dozavimas	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti tyrimo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Kimata et al. [10]/2013/ Japonija	5	14,4 (10,3 - 17) metų	-/-/5/-	4 infuzijos po 375 mg/m <sup>2</sup> (po vieną infuziją kas 3 mėn.)	Vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 1,4 iki 0 praėjus metams po gydymo ( <i>p</i> <0,05)	Visi pacientai remisijoje vidutiniškai 2,2 metus po pirmos infuzijos	1 (20%) lengvas kvėpavimo funkcijos sutrikimas (infuzijos metu)
Kim et al. [11] /2014/JAV	10	NA	6/4/-/-	1-2 dozės po 375 mg/m <sup>2</sup> iki B ląstelių deplecijos	PRE - 6 (60%), bendrai - 6 (60%)	Tarp SJ NS pacientų: PRE - 5 (83,3%), bendrai - 5 (83,3%). 3 iš jų recidyvavo po vid. 7,2 mėn įvykus B ląstelių repopuliacijai; tarp SR NS pacientų: PRE - 1 (25%), bendrai - 1 (25%)	2 (20%) alerginė reakcija rituksimabo leidimo vietoje
Ravani et al. [14]/2015/ Italija	15	6,9±3,6 metai	-/-/15/-	Viena 375 mg/m <sup>2</sup> infuzija	Vidutinis recidyvų dažnis po gydymo RTX siekė 0,39 recidyvo per metus	Reikšmingai daugiau pacientų recidyvavo kontrolinėje grupėje nei RTX grupėje per pirmus 6 tyrimo mėn. (93,3% vs. 6,66%; <i>p</i> <0,05); RTX grupėje 1 metų išgyvenamumas be recidyvų buvo 66%, 2 metų - 34%;	15 (100%) - pykinimas ir odos bėrimas rituksimabo infuzijos metu, 1 (6,66%) karščiavimas ir migruojantis odos bėrimas, klubo sąnario artritas po 32 d.
Kim et al. [24] /2017/Pietų Korėja	18	13,4 ± 5,4 metai (10,4- 14,9 metų)	-/-/18/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija (1-4 kas savaitę iki B ląstelių deplecijos, vėlesnės - po vieną infuziją recidyvavus NS arba įvykus B ląstelių repopuliacijai)	Vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 3,4 ± 2,0 iki 0,4 ± 0,8 recidyvo per metus	Visi recidyvai įvyko po B ląstelių repopuliacijos	10 (71,4%) vaikų NP infuzijos metu: 6 diskomfosto krūtinėje, 5 bėrimo, 3 dispnėjos, 2 pilvo skausmo, 1 gerklės skausmo, 1 pykinimo ir vėmimo, 1 galvos svaigimo, 1 deginimo pojūčio, 1 bradikardijos, 1 tachikardijos, 1 čiurnos ir dubens skausmo atvejais. 1 (5,6%) Kikuchi liga, 1 (5,6%) anti-RTX antikūnų susidarymas.
Hoseini et al. [28]/2018/ Iranas	40	8,35±4,48 metai	-/30/10/ (taip pat atitinkam ai rezistenti ški/prikla usomi nuo ir CsA)	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 4 savaites	PRE - 24 (60%), DRE - 3 (7,5%), bendrai - 27 (67,5%); Nuo steroidų priklausomiems pacientams recidyvų dažnis sumažėjo nuo 3,25 ± 0,88 prieš gydymą iki 0 recidyvų per 6 mėn. nuo gydymo ( <i>p</i> =0,01)	Tarp SR pacientų: PRE - 14 (46,7%), DRE - 3 (10,0%), bendrai - 17 (56,7%); Jautrumas vaistui nebuvo priklausomas nuo amžiaus, lyties ar histologinio tyrimo rezultatų	4 (9,3%) vaikų pasireiškė NP: 2 (4,7%) leukopenija, 1 (2,3%) alopecija, 1 (2,3%) eozinofilija
Basu et al. [31]/2018/ Vokietija, Indija	60 <sup>1</sup>	7,1 metai (SN 2,8 metai)	-/-/60/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 2 savaites	Vidutinis recidyvų dažnis (lyginant su metais prieš tyrimą) sumažėjo vidutiniškai 4 recidyvais per metus	12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų didesnis rituksimabo nei takrolimuso populiacijoje (90% vs. 63,3%, <i>p</i> <0,001); gydyti TAK turėjo 5 kartus didesnę recidyvavimo tikimybę; tarp gydomų TAK infekcijos buvo dvigubai dažnesnės (43,3% vs. 21,7%)	Rituksimabo grupėje 41 (68,3%) vaikas: 95 pirmo laipsnio (grade 1) įvykiai, 3 dermatologiniai įvykiai, 5 pulmonologiniai NI, 9 infekcijos, 3 limfopenijos, 1 neutropenija, 3 hipertenzijos, 2 gastrito/stomato, 1 šarminės fosfatazės padidėjimo, 1 hiponatremijos atvejais. 23 su infuzija susiję NI.

Ahn et al. [33] /2018/Pietų Korėja	58	13,5±5,0 metai (nuo vaistų priklausoma grupė); 9,1±5,2 metai (vaistams rezistentiška grupė)	-/23/35/-	375 mg/m <sup>2</sup> vienkartinė infuzija	Tarp SR pacientų: po 6 mėn. PRE - 7 (30,4%), DRE - 2 (8,7%), bendrai: po 3 mėn. - 34,8%, po 6 mėn. - 39,1%, po 9 mėn. - 43,5%, po 12 mėn. - 34,8%. Tarp SP pacientų: po 6 mėn. 26 (74,3%) pacientų remisijoje; vidutinis recidyvų dažnis mažesnis 3,4 recidyvo per metus.	Tarp SP pacientų: Didesnė dalis pacientų RTX grupėje nei kontrolinėje grupėje išliko remisijoje 6 mėn. nuo tyrimo pradžios (74,3% vs. 68,7%; $p=0,003$ ); recidyvų skaičius buvo didesnis kontrolinėje grupėje nei RTX grupėje (9,4 vs. 3,4; $p=0,006$ ).	50 su infuzija susijusių reakcijų, 37 infekcijos, 19 sunkių nepageidaujamų įvykių, 1 mirties atvejis
Maxted et al. [36]/2018/ Jungtinė Karalystė	60	11 metų (nuo 4 iki 17 metų)	-/-/-/60	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 1-4 savaites (maža dozė), 500 - 1000 mg/m <sup>2</sup> kas savaitę 1-4 savaites (vidutinė dozė) 1,5 g/m <sup>2</sup> (per du arba 4 kartus) infuzija kas savaitę 1-4 savaites (didelė dozė)	NA	Vaisto dozė neturėjo reikšmingos įtakos recidyvavimui per 12 tyrimo mėn. ( $p=0,15$ ); Išgyvenamumas be recidyvų reikšmingai skyrėsi tarp pirmos ir vėlesnių RTX dozių ( $p=0,02$ ), tai gali nurodyti vaisto kumuliacinį poveikį (didesnė dalis pacientų ilgiau išliko nerecidyvavę po vėlesnių RTX dozių)	1 (1,7%) infuzinė reakcija, 1 (1,7%) anafilaktinė reakcija, 2 (3,33%) persistuojanti besimptomė hipogamaglobulinemija. Dažnos nedidelės reakcijos infuzijų metu.
Topaloğlu et al. [38]/2019/ Turkija	41	10,8±5,1 metai	21/20/-/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 2-4 savaites	Tarp SR pacientų: PRE - 4 (20%), DRE - 4 (20%), bendrai - 8 (40%); tarp SJ pacientų: vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 4 (IQR 2,5-6) per 2 metus iki 0 (IQR 0-2) per dvejus metus ( $p=0,001$ )	Tarp SJ pacientų: vidutinis laikas nuo RTX nutraukimo iki pirmo recidyvo 14,6 ± 11,7 mėn. Šiam laikui reikšmingos įtakos neturėjo tai, kiek dozių RTX buvo skirta gydymo pradžioje (2, 3 ar 4; $p=0,48$ ).	3 (7,3%) su infuzija susijęs gerklės dilgčiojimas
Girişgen et al/2020/Turkija	12	13,08±4,8 metai	-/8/4/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 4 savaites	PRE - 5 (41,7%), DRE - 2 (16,7%), bendrai - 7 (58,3%)	SP grupėje: PRE - 4 (100%), SR grupėje: PRE - 1 (12,5%), DRE - 2 (25%), bendrai - 3 (37,5%); B ląstelių deplecija 10 iš 12 (83,3%) vaikų (7 iš jų pasiekė PRE arba DRE, kitiems išliko persistuojanti proteinurija)	4 (33,3%) vaikams pasireiškė NP infuzijos metu: 3 (25%) gerklės niežulys, 1 (8,3%) veido raudonumas
Tasdemir et al. [44]/2021/ Turkija	42	SJ grupėje - 12,2±3,87 metų; SR grupėje - 8,68 ± 4,09 metų	-/22/, SP/DR-20	375 mg/m <sup>2</sup> vienkartinė infuzija (maža dozė), 375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę/kas dvi savaites 2-4 savaites (didelė dozė)	Tarp SR pacientų: po 1m. PRE - 9 (40,9%), DRE - 6 (27,3%), bendrai - 15 (68,2%); tarp SP/DR pacientų vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 3 (1-12) iki 0 (0-2) recidyvų per metus	Tarp SR pacientų po 2 m. PRE - 5 (35,7%), DRE - 3 (21,4%), bendrai - 8 (57,1%). Vidutinė remisijos trukmė tarp SR pacientų 3,65 mėn.; tarp SP/DR pacientų laikas iki pirmo recidyvo 8,4 ± 5,2 mėn., vidutinis išgyvenamumas be recidyvų 15 mėn. Šie rodikliai reikšmingai nesiskyrė tarp mažą ir didelę RTX dozę gavusiųjų.	Infuzijos metu: 5 kosulio, 4 bėrimų, 4 eritemos, 3 nedidelio kvėpavimo funkcijos sutrikimo, 2 karščiavimo, 1 hipotenzijos, 1 pykinimo ir vėmimo atvejis. Kiti NP: 2 hipogamaglobulinemijos, 1 encefalopatijos, 1 miokardito, 1 mirties atvejis
Bazargani et al. [49]/2022/ Iranas	48	9,17±2,30 metų	-/22/26/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 4 savaites	PRE - 18 (37,5%), DRE - 18 (37,5%), bendrai - 36 (75%)	RTX buvo efektyvesnis indukuojant remisiją jei jo vartojimas pradėtas periodu be proteinurijos ( $p=0,001$ ); Tarp SR pacientų: PRE - 5 (22,7%), DRE - 9 (40,9%), bendrai - 14 (63,6%); Tarp SP pacientų: PRE - 13 (50%), DRE - 9 (34,6%), bendrai - 22 (84,6%); Tarp mergaičių PRE buvo dažnesnis tarp SP nei tarp SR ( $p=0,001$ ); Didesnis PRE ir DRE dažnis tarp vaikų su DMP ( $p=0,003$ );	15 (31,2%) vaikų pasireiškė NP infuzijos metu: karščiavimas, bėrimas, hipotenzija, dispėja

Guzmán Morais et al. [50] /2022/Ispanija	8	12,9 metai (nuo 5,0 iki 17,0 metų)	-/-/8/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę	Vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 3,6 iki 0,1 per metus	1 metų išgyvenamumas be recidyvų 83,3%; laikas iki pirmo recidyvo vidutiniškai 15,5 mėn. (10-43 mėn.)	3 (37,5%) vaikams pasireiškė NP infuzijos metu: 1 (12,5%) bronchospazmas, 2 (25%) odos reakcijos
Al Salloum et al. [52]/2022/ Saudo Arabija	17	8 metai (nuo 4 iki 13 metų)	-/-/17/-	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija (vienkartinė arba kas savaitę 4 savaites)	PRE - 12 (85,7%), DRE - 4 (23,5%), bendrai - 16 (94,1%)	Gydymas buvo efektyvus 85% pacientų su MPN ir 33% pacientų su IgMN	3 (17,6%) vaikams pasireiškė NP: 1 (5,9%) bronchiektazės, 1 (5,9%) hipogamaglobulinemija, 1 (5,9%) anafilaksinė reakcija į infuziją, 1 (5,9%) alergija ir niežulys
Gomes et al. [53]/2022/ Portugalija	16	10 metų (nuo 6,3 iki 14,0 metų)	-/1/, SP/DR-15	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 2-4 savaites	PRE - 7 (43,8%), DRE - 6 (37,5%), bendrai - 13 (81,25%); vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 3 (3,0-4,0) prieš gydymą iki 0 (0-0,8) po 6 mėn. nuo gydymo pradžios ir iki 0,5 (0-1,0) po 12 mėn. nuo gydymo pradžios ( $p=0,001$ )	NA	1 (6,25%) persistuojanti hipogamaglobulinemija
Mathew et al. [54]/2022/ Indija	20	109 mėn. (IQR 85 - 130 mėn.)	SP/DR - 20	375 mg/m <sup>2</sup> infuzija kas savaitę 2 savaites	Bendrai - 11 (55,0%); recidyvų dažnis siekė 0,85 recidyvo per metus bei sumažėjo vidutiniškai 3,3 recidyvo per metus ( $p<0,0001$ )	12 mėn. išgyvenamumas be recidyvų buvo 55% tiek RTX, tiek TAK grupėje; recidyvų dažnis sumažėjo tiek RTX, tiek TAK grupėje (abu $p<0,0001$ ), tačiau dažni recidyvai dažnesni gydymo metu buvo RTX grupėje ( $p=0,023$ );	20 (100%) infekcijos, 2 (10%) gastritas/hepatitas, 9 (45%) su infuzija susijusios reakcijos, 4 (20%) citopenijos, 1 (5%) ūmus inkstų pažeidimas, 2 (10%) galvos skausmas, 1 (1%) metaboliniai sutrikimai, 14 (70%) kiti
Chan et al. [56] /2022/16 tretinio lygio centrų iš 10 šalių Azijoje, Europoje ir Šiaurės Amerikoje	346	9,8 metai (IQR 6,6–13,5 metų)	-/72/64/6, Priklausomi nuo kelių vaistų - 276	1-4 infuzijos po 375 mg/m <sup>2</sup> arba 1-2 infuzijos po 750 mg/m <sup>2</sup> kas savaitę	NA	Vidutinis laikas be recidyvų buvo 12,5 mėn. (95% PI, 12,0 -13,2 mėn.); Lyginant su pirmu RTX ciklu, laikas be recidyvų ilgėjo vartojant vėlesnius ciklus (vidutiniškai 10 mėn. vs. 12-16 mėn.; $p<0,001$ ), recidyvavimo tikimybė taip pat mažėjo su kiekvienu ciklu ( $p<0,001$ ); Reikšminga hipogamaglobulinemija dažniau išsivystė jaunesniems (8 vs. 10 metų; $p=0,01$ ) ir SR (28% vs. 18%; $p=0,01$ ) pacientams; neutropenija dažniau išsivystė SR vaikams (30% vs. 20%; $p=0,04$ );	469 NI per 1149 gydymo kursus. Svarbiausi iš jų: 353 hipogamaglobulinemijos atvejai, 53 infekcijos atvejai, 42 neutropenijos atvejai, 18 agranulocitozės atvejų, 9 su infuzija susijusios sunkios reakcijos, 3 neurologinių komplikacijų, 1 kardiovaskulinių komplikacijų, 1 piktybinio susirgimo atvejis.

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; RTX – rituksimabas; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; NA – nėra atsakymo; PRE – pilna remisija; DRE – dalinė remisija; NS – nefrozinis sindromas; NP – nepageidaujamas poveikis; TAK – takrolimusas; NI – nepageidaujami įvykiai; DMP – difuzinė mezangiomo proliferacija; MPN – minimalių pokyčių nefropatija; IgMN – imunoglobulinė M nefropatija;

<sup>1</sup>Galutiniuose tyrimo rezultatuose pateikiami 59 tiriamųjų duomenys.

**11 lentelė.** Tyrimų, nagrinėjančių gydymo kitais vaistais (azatioprinu, vinkristinu, mizoribinu) arba vaistų kombinacijomis saugumą ir/ar efektyvumą, rezultatai.

Autorius/metai/šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius	SJ/SR/SP/DR	Tirtas vaistas/kombinacija (dozė)	Gydymo efektyvumas; gydymo įtaka recidyvų dažniui	Kiti tyrimo rezultatai	Nepageidaujami poveikiai ir įvykiai
Kim et al. [11] /2014/JAV	8	NA	2/3/3/4	MMF (600 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per dieną) + TAK (0,1 mg/kg/d. per du kartus iki tikslinės 3-5 ng/ml koncentracijos) + prednizolonas (dozė nenurodyta)	PRE - 5 (62,5%), DRE - 1 (12,5%), bendrai - 6 (75,0%)	Tarp SR pacientų: PRE - 2 (66,7%), DRE - 1 (33,3%); tarp SP pacientų PRE - 1 (33,3%); tarp SJ pacientų PR - 2 (100%)	NA
Moustafa et Tolba [17]/2016/Egiptas	10	NA	SP/DR- 10	Azatioprinas (2mg/kg/d. 8 savaites)	80% pacientų buvo ilgalaikėje remisijoje (6 mėn.) po gydymo	NA	2 (20%) leukopenija, 2 (20%) diarėja, 2 (20%) pilvo skausmas, 1 (10%) artalgija.
Hussain Shah et al. [19]/2016/Pakistanas	1	NA	-/1/-/	Vinkristinas + ciklofosfamidą + prednizolonas	Pacientas pasiekė pilną remisiją.	NA	NA
Thalgahagoda et al. [21]/2017/Šri Lanka	54	6,1 metai (nuo 3,5 iki 11,6 metų)	-/54/-/	Vinkristinas (1,5 mg/m <sup>2</sup> kas savaitinė infuzija 8 savaites)	PRE - 21 (38,9%), DRE - 7 (13,0%), bendrai - 28 (51,9%)	Pacientų skaičius remisijoje praėjus 6, 12, 24 ir 60 mėn. atitinkamai buvo 15 (27,8%), 11 (20,4%), 9 (16,7%) ir 7 (13,0%); Remisiją pasiekusių pacientų skaičius buvo didesnis tarp tų, kuriems nustatyta MPN nei tų, kuriems nustatyta ŽSGS ( $p=0,009$ )	7 (13,0%) vėmimas, 4 (7,4%) svorio kritimas, 6 (11,1%) diarėja, 21 (38,9%) pilvo skausmas, 3 (5,6%) burnos opos, 3 (5,6%) galvos skausmas, 38 (70,4%) plaukų slinkimas, 13 (24,1%) obstrukcija, 11 (20,4%) apetito neteikimas, 17 (31,5%) skonio pakitimai, 8 (14,8%) rankų ir kojų jautrumo sutrikimas, 3 (5,6%) grįžtama abipusė ptozė
Moorani et al. [37] /2019/Pakistanas	20	NA	-/8/, SP/DR- 12	Ciklosporinas A (5 mg/kg/d.) + MMF (nenurodyta)	PRE - 6 (30,0%), DRE - 12 (60,0%), bendrai - 18 (90,0%)	Tarp SR pacientų: PRE - 2 (25,0%), DRE - 5 (62,5%), bendrai - 7 (87,5%); tarp SP/DR pacientų: PRE - 4 (33,3%), DRE - 7 (58,3%), bendrai - 11 (91,7%)	NA
Fujinaga et al. [48] /2022/Japonija	22	5,3 metai (IQR 3,7-7,8 metai)	-/-/22/-	Mizoribinas (10 mg/kg/d., maksimali dozė 300 mg/d.)	Vidutinis recidyvų dažnis sumažėjo nuo 2,7 per metus iki 0,4 per metus ( $p<0,01$ )	Per pirmus du tyrimo metus pacientų dalis be recidyvų 14%, be regresijos ir kitų imunosupresinių vaistų poreikio - 50%; 10 pacientų gydymas buvo efektyvus ir jie nebebuvę priklausomi nuo steroidų, likusiems 12 mizoribinas buvo neefektyvus ir pakeistas į kitus imunosupresinius vaistus; Tikimybė, kad gydymas mizoribinu bus efektyvus buvo didesnė, kai vartojama steroidų dozė buvo $<0,25$ mg/kg/d. ( $p<0,05$ )	Jokių, kurie reikalautų vaisto nutraukimo. Informacija apie kitus NP/į nepateikta

SJ – steroidams jautrus; SR – steroidams rezistentiškas; SP – nuo steroidų priklausomas; DR – dažnai recidyvuojantis; JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos; NA – nėra atsakymo; MMF – mikofenolio mofetilis, TAK – takrolimusas; PRE – pilna remisija; DRE – dalinė remisija