



Zastosowanie cyklosporyny w dermatologii. Część II

Caitriona Ryan, MBBCh, BAO,^a Karrie T. Amor MD,^b Alan Menter, MD^b

Cyklosporyna jest bardzo skutecznym lekiem stosowanym w terapii wielu chorób skóry. Obawy dotyczące działań niepożądanych ograniczyły jednak jej stosowanie w dermatologii. W większości przypadków zależą one od dawki leku oraz czasu trwania terapii. Wytyczne zawarte w protokołach stosowania cyklosporyny istotnie zmniejszyły częstość incydentów toksyczności wynikających z jej użycia. Artykuł zawiera kompleksowy przegląd informacji dotyczących farmakokinetyki leku, potencjalnych interakcji, działań niepożądanych oraz zaleceń odnoszących się do monitorowania chorych w trakcie terapii. Poruszono również zagadnienia związane ze stosowaniem cyklosporyny u ciężarnych oraz dzieci.

CELE SZKOLENIA

Po zapoznaniu się z treścią tego artykułu czytelnik powinien znać wytyczne dotyczące monitorowania terapii cyklosporyną, powinien także znać przeciwwskazania do jej zastosowania oraz możliwe interakcje lekowe i działania niepożądane, a także wytyczne dotyczące stosowania leku u ciężarnych i u dzieci.

SŁOWA KLUCZOWE

atopowe zapalenie skóry, inhibitory kalcyneuryny, cyklosporyna, interakcje lekowe, farmakokinetyka

Farmakokinetyka

Kluczowe wskazówki

- Podczas każdej wizyty należy określić preparat cyklosporyny stosowany przez chorego ze względu na różnice w jej biodostępności występujące między substancją oryginalną a postacią mikroemulsji (poziom IB wiarygodności dowodów^{*}).
- Podawanie leku przed posiłkiem powoduje, że jego stężenie w surowicy jest większe niż kiedy lek jest stosowany po posiłku.
- Przy ustaleniu optymalnej dawki cyklosporyny należy brać pod uwagę raczej należną masę ciała niż rzeczywistą masę ciała (poziom IIB wiarygodności dowodów).

WCHŁANIANIE

Cyklosporyna jest lipofilną cząsteczką, która słabo wchłania się po podaniu doustnym. Biodostępność, która jest bardzo zmienna – zarówno między chorymi, jak i u tego samego pacjenta – mieści się w zakresie 1-89%.^{1,2} Po około 30 minutach następuje wchłanianie leku,

^{*}Poziom wiarygodności dowodów:

IA Dowody uzyskane z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych

IB Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania klinicznego

IIA Dowody uzyskane z jednego kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji

IIB Dowody uzyskane z co najmniej jednego badania eksperymentalnego innego rodzaju

III Dowody uzyskane z badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne i opisy przypadków

IV Dowody uzyskane z raportów komisji eksperckich lub z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów lub z obu tych źródeł

Departments of Dermatology, University of Texas,^a Houston, Baylor University Medical Center,^b Dallas.

Autorzy nie udostępniają kopii artykułu.

Autor korespondujący: Alan Menter, MD, Department of Dermatology, Baylor Research Institute, 3900 Junius St, Ste 145, Dallas, TX 75246, Stany Zjednoczone; e-mail: amderm@gmail.com.

J Am Acad Dermatol 2010;63:949-72

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(4):7-35



- Istnieje znaczna zmienność pod względem farmakokinetyki nowszych form generycznych cyklosporyny w postaci mikroemulsji.
- Leki hamujące lub stymulujące układ cytochromu P450 odpowiednio zwiększają lub zmniejszają stężenie cyklosporyny.
- Objawy niepożądane zależą od dawki leku oraz od czasu trwania terapii. Dawki powyżej 5 mg/kg/24 h nie powinny być stosowane dłużej niż przez rok.

co ułatwiają sole żółci, a maksymalne stężenie cyklosporyny w surowicy (C_{max}) stwierdza się po 2-4 godzinach od podania.^{2,4,5}

ORYGINALNA FORMUŁA I POSTAĆ MIKROEMULSJI

Ze względu na różnice biodostępności oryginalnej formuły cyklosporyny (Sandimmune; Novartis, East Hanover, NJ) stworzono bardziej lipofilną cząsteczkę (Neoral; Novartis) cechującą się większą biodostępnością oraz mniejszymi różnicami w zakresie stężenia leku w surowicy.^{6,7} W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównującym dwie formuły cyklosporyny stwierdzono, że przyjmowanie mikroemulsji wiąże się z szybszą odpowiedzią, częstszą remisją w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia oraz o 10% mniejszą dawką podtrzymującą skuteczność terapii.⁸ Te postaci cyklosporyny nie są równoważne biologicznie. U większości pacjentów z prawidłowym wchłanianiem oryginalna postać cyklosporyny jest absorbowana w takim samym stopniu co mikroemulsja, jednak w przypadku niewielkiej grupy chorych, u których wchłanianie oryginalnej postaci leku jest słabsze, stwierdza się większą absorpcję w przypadku mikroemulsji, co prowadzi do wzrostu jej stężenia w surowicy. Zmiana postaci leku z oryginalnej na mikroemulsję wymaga stosowania takiej samej dawki do utrzymania stanu równowagi stężenia leku w zakresie terapeutycznym.^{1,6} Szczególną uwagę należy zwrócić na chorych leczonych wcześniej dużymi dawkami cyklosporyny w oryginalnej formule, u których zamieniono ją na postać mikroemulsji. U tych chorych przez kilka następných tygodni należy ściślej monitorować wartości ciśnienia tętniczego oraz stężenie kreatyniny w surowicy. W przypadku stosowania cyklosporyny z powodu przeszczepienia narządu zmiana postaci oryginalnej na mikroemulsję wymaga seryjnego oznaczenia jej stężenia w surowicy ze względu na wąskie okno terapeutyczne między zapobieganiem odrzuceniu przeszczepu a toksycznością leku. W przypadku wskazań dermatologicznych takie postępowanie nie jest konieczne,

ponieważ częstość występowania działań niepożądanych po zmianie postaci leku jest względnie mała.⁶ Obecnie stwierdza się znaczące różnice w zakresie farmakokinetyki nowych form generycznych cyklosporyny w postaci mikroemulsji.^{9,10} Nie należy bez ścisłej kontroli zamieniać stosować różnych preparatów leku. Zaleca się, aby w trakcie każdej wizyty określać preparat przepisywanego leku w celu uniknięcia zmian stężenia cyklosporyny, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności lub wzrostem toksyczności.

Dobowa dawka cyklosporyny powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych, które najlepiej przyjmować o stałej porze każdego dnia, aby zminimalizować zmiany stężenia leku w surowicy.¹¹ Cyklosporyna w formie emulsji jest dostępna w postaci kapsułek (po 25 lub 100 mg) lub jako biologicznie równoważny roztwór (100 mg/5 ml).¹² Roztwór doustny powinien być nabierany dołączoną strzykawką i mieszany z sokiem jabłkowym, pomarańczowym lub z mlekiem.¹³

DYSTRYBUCJA

Ze względu na lipofilową naturę cyklosporyna jest szeroko dystrybuowana w organizmie. Po wchłonięciu wiąże się z erytrocytami, leukocytami oraz lipoproteinami. W osoczu niemal w całości (>90%) jest związana z lipoproteinami, ponadto jest przekazywana między różnymi klasami lipoprotein, jak również między albuminami i lipoproteinami.¹⁴ Jako że cyklosporyna jest wysoce lipofilna, duże spożycie tłuszczów może wpłynąć na jej stężenie w surowicy w związku ze zwiększonym stężeniem lipidów w surowicy. W jednym z badań stwierdzono, że duże spożycie tłuszczów może zwiększyć całkowity klirens leku, bez wpływu na stałą szybkość eliminacji.¹⁵ Przyjęcie cyklosporyny przed posiłkiem wiąże się z osiągnięciem większego stężenia leku w surowicy.^{2,16} Ma to również przełożenie na jej większą skuteczność. Podkreśla się, że ważne jest przyjmowanie cyklosporyny stale, jeśli to możliwe, przed lub po posiłku.¹⁷ Uznaje się, że w 27% lek ulega efektowi pierwszego przejścia.⁵ Uważa się, że dwufazowa dystrybucja cyklosporyny spowodowana jest jelitowo-wątrobową recyrkulacją leku z żółci do jelita cienkiego.²

METABOLIZM I ELIMINACJA

Biodostępność oraz wydalanie cyklosporyny są kontrolowane przez izoenzymy cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) oraz 3A5 (CYP3A5) zlokalizowane w wątrobie i w ścianie jelita cienkiego, jak również przez pompę glikoproteiny P (PGP), będącą przezbłonowym transporterem ulegającym ekspresji w przewodzie po-



karmowym i wątrobie i kodowanym przez gen *MDR1* (multidrug resistance 1 gene, znany również jako gen *ABCB1* – adenosine-phosphate-binding cassette B1).¹⁸⁻²⁵ Uważa się, że wiele z wykrytych polimorfizmów w obrębie pojedynczych nukleotydów w genach kodujących CYP3A4, CYP3A5 oraz PGP, częściowo odpowiada za zmienność farmakokinetyki cyklosporyny. Duża część wiedzy dotyczącej wpływu polimorfizmu genetycznego na różnice w zakresie farmakokinetyki wynika z badań prowadzonych w dziedzinie transplantacji, jednak publikowane wyniki badań często są sprzeczne lub nieistotne statystycznie.¹⁸⁻²⁵

Wydalenie cyklosporyny przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu ze stałą frakcją leku eliminowaną na jednostkę czasu.² Metabolity cyklosporyny są wydalane przede wszystkim z żółcią. Jedynie 6% przyjętej dawki jest wydalane z moczem, głównie jako metabolity, a 0,1% w postaci niezmiennionej.² Okres półtrwania leku w surowicy wynosi 6-24 godzin.^{2,5} Farmakokinetyka cyklosporyny różni się u dzieci, a tempo jej wydalania jest do 4 razy większe niż u dorosłych po 40 r.ż, co powoduje, że przy tej samej dawce stężenie leku jest mniejsze.^{26,27} Wydaje się, że wydalanie cyklosporyny podanej drogą dożylną nie ma związku z wiekiem pacjenta,²⁸ zatem przypuszczalnie, obniżona biodostępność leku wynika z mniejszej długości jelita, a nie z różnic w metabolizmie.²⁹

ROLA MASY CIAŁA

Dawka cyklosporyny zależy od masy ciała. Mimo wysokiej lipofilności leku obserwacje wskazują, że jego dystrybucja jest ograniczona przede wszystkim przez duży wskaźnik masy ciała u osób otyłych, co może prowadzić do wzrostu toksyczności, jeśli należną dawkę oblicza się, biorąc pod uwagę rzeczywistą masę ciała chorego.^{30,31} Wyniki jednego z badań wskazują, że nie ma istotnych różnic w zakresie biodostępności, okresu półtrwania, wydalania oraz stałej objętości dystrybucji cyklosporyny, przy normalizacji obliczeń z uwzględnieniem należyj masy ciała. Biorąc pod uwagę dawkę wynikającą z rzeczywistej masy ciała, u otyłych biorców przeszczepu minimalne stężenie leku w surowicy było dwukrotnie wyższe niż u nieotyłych.³² Wykazano, że minimalne stężenie wzrastało również wraz ze wskaźnikiem otyłości, czego skutkiem był wzrost neurotoksyczności.³³ Chociaż przy ustaleniu dawki należy brać pod uwagę należną, a nie rzeczywistą masę ciała, w niektórych wytycznych wciąż zaleca się, aby pacjenci cierpiący na otyłość otrzymywali lek wg rzeczywistej masy ciała.¹¹ Wykazano, że zarówno w przypadku łuszczycy, jak i atopowego zapalenia skóry

dawka cyklosporyny niezależna od masy ciała jest równie skuteczna jak dawka wyliczona na podstawie masy ciała.^{34,35} w postępowaniu klinicznym jednak zaleca się jako dawkę podtrzymującą stosowanie najmniejszej skutecznej dawki pozwalającej na kontrolę choroby.

RÓŻNICE ETNICZNE

W badaniach dotyczących biorców przeszczepów wykazano znaczących różnic w zakresie biodostępności cyklosporyny między różnymi grupami etnicznymi. U Afroamerykanów wchłanianie cyklosporyny jest zmniejszone, a jej biodostępność istotnie mniejsza niż u osób rasy kaukaskiej.^{36,37} Jest to najprawdopodobniej spowodowane znacznymi różnicami w zakresie częstości polimorfizmów genu *MDR1* oraz genów kodujących CYP3A między różnymi grupami etnicznymi.^{38,39}

MIEJSCOWE STOSOWANIE CYKLOSPORYNY

W badaniach z użyciem placebo stwierdzono, że miejscowe stosowanie cyklosporyny jest nieskuteczne w terapii łuszczycy i łysienia plackowatego.^{40,41} Niemniej jednak w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z użyciem roztworu cyklosporyny w dawce 500 mg/5 ml stosowanego trzy razy dziennie przez 8 tygodni w terapii liszaja płaskiego zlokalizowanego na błonie śluzowej jamy ustnej wykazano znaczącą poprawę w porównaniu z placebo.⁴² Podobne wyniki uzyskano również w innych badaniach.^{43,44} Było to najprawdopodobniej rezultatem istotnie większego wchłaniania leku przez błonę śluzową jamy ustnej w porównaniu ze skórą. Stężenie cyklosporyny w błonie śluzowej było porównywalne ze stężeniem leku w skórze u chorych leczonych dużymi dawkami preparatów doustnych. W dwóch badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których do ognisk łuszczycowych podawano cyklosporynę, u wszystkich chorych stwierdzono istotną poprawę w porównaniu do grupy kontrolnej, co najprawdopodobniej wynika z większego stężenia leku niż przy stosowaniu miejscowym.^{45,46} Opisywano również przypadki wyleczenia cyklosporyną piodermii zgorzelinowej.⁴⁷ Niestety postać leku do podawania doogniskowego nie jest dostępna w sprzedaży, ze względu na występowanie dolegliwości bólowych w miejscu podania.

Przeciwwskazania

Kluczowe wskazówki

- Cyklosporyna jest przeciwwskazana w przypadku niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, w cho-



robach nerek, ciężkich zakażeniach oraz u chorych, u których w przeszłości wystąpił nowotwór, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego (IV poziom wiarygodności dowodów).

- Należy unikać stosowania cyklosporyny u chorych, którzy otrzymali dużą dawkę kumulacyjną psoralenów i promieniowania UVA (III poziom wiarygodności dowodów).

Cyklosporyna jest przeciwwskazana w przypadku niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, znacznej niewydolności nerek, ciężkich zakażeń oraz u chorych, u których obecnie lub w przeszłości stwierdzono nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego).^{11,48-51} Zakażenie skóry u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry nie jest przeciwwskazaniem bezwzględny, ale przed włączeniem cyklosporyny należy zastosować odpowiednią antybiotykoterapię.⁵¹ Należy zachować ostrożność i odpowiednio wyważoną ocenę w przypadku: ciąży, laktacji, padaczki, ciężkiej niewydolności wątroby, pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności, cukrzycy, otyłości, stanów przednowotworowych, u osób w podeszłym wieku (>65 r.ż.), tendencji do nadużywania leków lub alkoholu, niemożności zgłaszania się na regularne wizyty lekarskie. W przypadku chorych, którzy przyjęli w przeszłości dużą dawkę kumulacyjną psoralenów w połączeniu z promieniowaniem UVA (metoda PUVA), u których wystąpiło znaczne posłoneczne uszkodzenie skóry lub którzy byli leczeni radioterapią, cyklosporyna może nasilić skłonność do wystąpienia nowotworu skóry i dlatego, jeśli to możliwe, powinno się jej unikać.¹¹

Interakcje z innymi lekami

Kluczowe wskazówki

- Cyklosporyna jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450 i wchodzi w interakcje z lekami, które hamują lub pobudzają ten układ.
- Należy unikać leków neurotoksycznych.
- W czasie każdej wizyty należy zebrać dokładne dane dotyczące przyjmowanych przez chorego leków.

Cyklosporyna jest prawie w całości metabolizowana w wątrobie przy udziale cytochromu P450 IIIA. Leki hamujące lub stymulujące układ cytochromu P450 mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie leku (tab. 1). Należy zwrócić szczególną uwagę zwłaszcza w przypadku stosowania tertracyklin w leczeniu nadkażonego wyprysku, ponieważ leki z tej grupy mogą zwiększać toksyczność cyklosporyny.⁵¹ Również sok grapefruitowy hamuje metabolizm cyklosporyny przez hamowanie

enzymów cytochromu P450 w ścianie jelita, dlatego należy unikać jego podawania w czasie terapii cyklosporyną, zwłaszcza w przypadku stosowania doustnych roztworów u dzieci. Czynnikiem zwiększającym stężenie cyklosporyny jest również spożywanie dużych ilości alkoholu.⁵² Jeśli to tylko możliwe należy unikać przyjmowania leków neurotoksycznych, takich jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), aminoglikozydy, cyprofloksacyna, klotrimazol oraz fibraty, ponieważ mogą one pogorszyć funkcjonowanie nerek w trakcie leczenia cyklosporyną. Stosowanie NLPZ w łuszczykowym zapaleniu stawów może nasilać neurotoksyczność cyklosporyny.⁵³ Jest to lek, który może również opóźniać metabolizm wielu leków, w tym: digoksyny, symwastatyny, prednizolonu, diklofenaku oraz metotreksatu, co prowadzi do wzrostu ich stężenia i toksyczności (tab. 1).

Duże znaczenie ma ocena możliwych interakcji z wszystkim lekami stosowanymi ogólnie przed rozpoczęciem terapii cyklosporyną. Ponieważ pacjenci często nie zgłaszają doraźnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy poinformować ich o możliwych konsekwencjach stosowania tych preparatów. Ważne, aby podczas każdej wizyty spytać pacjenta o przyjmowane nowe leki. Należy również powiedzieć pacjentowi, aby podczas wizyt u innych specjalistów informował o tym, że jest leczony cyklosporyną oraz o jej możliwych interakcjach.

Działania niepożądane

Kluczowe wskazówki

- Maksymalna dawka cyklosporyny wynosząca 5 mg/kg/24 h powinna być stosowana jedynie u chorych powyżej 1 r.ż. (IV poziom wiarygodności dowodów).
- Ostre upośledzenie czynności nerek zwykle ustępuje po zaprzestaniu terapii cyklosporyną, podczas gdy przewlekła niewydolność może być nieodwracalna.
- Jeśli stężenie kreatyniny wzrośnie powyżej 30% wyjściowej wartości, w dwóch kolejnych oznaczeniach wykonanych w dwutygodniowym odstępie, należy zmniejszyć dawkę leku (IV poziom wiarygodności dowodów).
- W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego dawka leku powinna zostać zmniejszona o 25-50% lub należy rozpocząć leczenie hipotensyjne (IV poziom wiarygodności dowodów); lekami z wyboru są antagoniści kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny (IIB poziom wiarygodności dowodów).
- W terapii trądziku indukowanego cyklosporyną nie należy stosować tertracyklin ze względu na ryzyko

**Tabela 1. Leki wchodzące w interakcje z cyklosporyną**

Leki hamujące układ cytochromu P450, co prowadzi do zwiększenia stężenia cyklosporyny	Antagoniści kanału wapniowego (diltiazem, nikardypina, werapamil, mibefradil) Leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol, ketokonazol oraz worykonazol) Antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna oraz josamycyna) Doksycyklina Gentamycyna i tobramycyna Tykarcylina Cyprofloksacyna Doustne środki antykoncepcyjne i steroidy androgenowe Allopurynol Bromokryptyna Amiodaron Ranitydyna i cymetydyna Metoklopramid Metyloprednizolon Inhibitory proteazy Statyny (zwłaszcza atorwastatyna i symwastatyna) Danazol Diuretyki tiazydowe Furosemid Warfaryna Sok grejfrutowy
Leki stymulujące układ cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia stężenia cyklosporyny	Leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina oraz kwas walproinowy) Ryfampicyna Ryfabutyna Izoniazyd Oktreotyd Orlistat Terbinafina Sulfinpyrazon Probukol Troglitazon Tiklopidyna Metamizol Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (sertralina) Nafcylicyna Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)
Leki upośledzające czynność nerek w trakcie leczenia cyklosporyną	Niesteroidowe leki przeciwzapalne Aminoglikozydy (gentamycyna i tobramycyna) Wankomycyna Cyprofloksacyna Trymetoprym i sulfametoksazol Klotrymazol i ketokonazol Fibraty Amfoterycyna B Acyklowir Melfalan Metotreksat Kolchicyna Cymetydyna i ranitydyna

**Tabela 1. Leki wchodzące w interakcje z cyklosporyną**

Leki, na metabolizm których wpływa cyklosporyna; jednoczesne stosowanie z cyklosporyną powoduje wzrost ich stężenia	Digoksyna Statyny (symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna oraz prawastatyna) Prednizolon Diklofenak Metotreksat Kolchicina Leki stosowane w przypadku zaburzeń wzrodu prącia (syldenafil, tadalafil oraz werdanafil) Benzodiazepiny
Metody lecznicze, które zwiększają kancerogenność cyklosporyny	Duże dawki kumulacyjne UV Radioterapia

wystąpienia rzekomego guza mózgu (III poziom wiarygodności dowodów).

W przypadku hiperlipidemii indukowanej cyklosporyną należy zachować ostrożność przy stosowaniu statyn ze względu na rzadką możliwość występowania rhabdomyolizy (III poziom wiarygodności dowodów). Profil działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii cyklosporyną powoduje znaczne ograniczenie jej stosowania ze wskazań dermatologicznych. W większości przypadków ich wystąpienie zależy od dawki, czasu trwania terapii i jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia, chociaż strukturalne zmiany nerkowe mogą się utrzymywać.^{31,54-57} Zastosowanie wytycznych zawartych w aktualnych rekomendacjach dotyczących odpowiedniego dawkowania i monitorowania terapii pozwoli znacząco zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.^{11,48-51}

W tabeli 2 podsumowano najczęściej występujące działania niepożądane opisane w największych badaniach ($n > 50$ pacjentów) dotyczących stosowania cyklosporyny u chorych na łuszczycę lub atopowe zapalenie skóry (są to zarówno długotrwałe badania obserwacyjne, jak i retrospektywne, ponieważ dostarczają istotnych danych pozwalających na oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych). Chociaż mechanizmy zaangażowane w rozwój działań niepożądanych pozostają słabo poznane sugeruje się, że istotną rolę mogą odgrywać: dysfunkcja mitochondriów i hamowanie immunofilin – zwłaszcza zaangażowanych w regulację przez mitochondrialny kanał jonowy.^{58,59}

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Niewydolność nerek indukowana cyklosporyną jest głównym problemem dla dermatologów i z tego powodu wielu z nich rezygnuje z jej stosowania. Niemniej jednak większość przypadków trwałej niewydolności nerek jest

związana z przewlekłym stosowaniem cyklosporyny (tj. dłuższym niż 2 lata) lub z użyciem przekraczających 5 mg/kg/24 h dawek leku, w obu sytuacjach może dojść do wystąpienia zmian strukturalnych w nerkach.^{31,60-68} Niewydolność nerek może być czynnościowa lub strukturalna. Niewydolność czynnościową, która może rozwinąć się zaraz po rozpoczęciu terapii, można podzielić na dysfunkcję naczyniową i kanalikową.^{31,61,64,69}

Dysfunkcja naczyniowa

Dysfunkcja naczyniowa jest spowodowana skurczem kłębkowych tętniczek doprowadzających, co prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego. W rezultacie zmniejsza się współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate, GFR) oraz przepływ krwi i klirens kreatyniny.

Dysfunkcja kanalikowa

Dysfunkcja kanalikowa charakteryzuje się zmniejszoną reabsorpcją magnezu, zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego, zmniejszoną sekrecją jonów potasowych i wodorowych oraz kwasica kanalików dystalnych. W rezultacie może dojść do hipomagnezemu, zmniejszenia stężenia dwuwęglanów, hiperurykemii oraz hiperkalie-mii.⁶⁹ Nie obserwuje się utraty zdolności zagęszczania moczu, co stwierdza się w przypadku działania innych nefrotoksyn.⁶⁹

W rozwój dysfunkcji naczyniowej powstającej w wyniku stosowania cyklosporyny zaangażowana jest endotelina 1.⁷⁰ U chorych na łuszczycę jej stężenie w osoczu jest większe, przy czym największe jest u leczonych cyklosporyną.⁷¹ Zarówno lek, jak i endotelina odpowiadają za skurcz naczyń, co może nasilać działanie neurotoksyczne cyklosporyny u chorych na łuszczycę. Uważa się również, że cyklosporyna powoduje dysfunkcję śródbłon-

ka przez nasilenie produkcji nadciśnienia,⁷² zmniejszenie produkcji tlenu azotu,⁷³ nasilenie ekspresji receptorów angiotensyny II oraz zwiększenie stężenia wapnia w mięśniach gładkich, co zwiększa wrażliwość ma czynniki naczynioskurczowe.^{58,74}

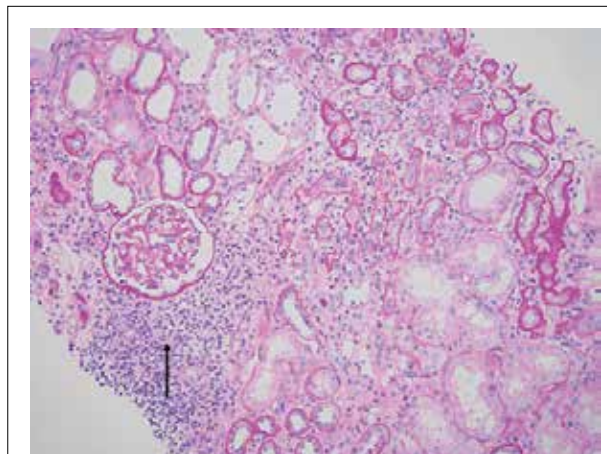
Silne pogorszenie stanu pacjenta wynikające ze zmian czynnościowych jest zwykle odwracalne po zaprzestaniu leczenia cyklosporyną.⁶⁴ Wyniki badań dotyczących przerywanej, krótkotrwałej terapii chorych na łuszczycę (12-16 tygodni) wskazują, że dysfunkcja nerek była zwykle przejściowa. U 4-27% chorych stwierdzono zwiększone stężenie kreatyniny, które wracało do normy w ciągu 4 tygodni⁷⁵⁻⁷⁸ (tab. 2). W łącznej analizie 10 badań, w których oceniano 563 chorych na łuszczycę leczonych cyklosporyną, stwierdzono, że w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia następuje 50% wzrost stężenia kreatyniny w porównaniu z punktem wyjścia u 4% chorych przyjmujących lek w dawce 2,5 mg/kg/24 h i u 13% chorych otrzymujących dawkę 5 mg/kg/24 h.⁷⁹ Uważa się, że terapia przerywana pozwala na normalizację czynności nerek w okresach między podaniami leków, minimalizując w ten sposób nefrotoksyczność.⁶⁶

PRZEWLEKŁA NEFROTOKSYCZNOŚĆ

Przewlekła nefrotoksyczność prowadzi do obturacyjnego mikrouszkodzenia naczyń nerkowych (waskulopatii) oraz uszkodzenia kanalików nerkowych (tubulopatii).

Obturacyjne mikrouszkodzenie naczyń

Na waskulopatię składają się: zatory kłębuszkowe lub tętnicze, arteriopatía oraz włóknienie śródnaczyniowe z towarzyszącym zanikiem kanalików.⁸⁰ Zatory składają się z fibryny lub płytek krwi zdeponowanych w obrębie kłębuszków lub naczyń krwionośnych. Arteriopatía dotyczy naczyń z obwodowego drzewa naczyniowego mających do dwóch warstw mięśni gładkich. Charakteryzuje się obecnością guzkowych depozytów białkowych w części środkowej, które składają się z immunoglobulin M oraz składowych dopełniacza (C3 i C1q), zajmując martwicze miocyty ściany tętnicy i tworząc wzorzec naszyjnika z pereł lub liścia koniczyny, zwężając lub zamykając światło naczynia.⁸¹ Ponadto może dojść do śluzowatego pogrubienia ściany wewnętrznej. Prowadzi to do hialinozy tętnic, włóknienia śródmiąższowego (postać pasków), atrofii kanalików oraz stwardnienia kłębuszków nerkowych (ryc. 1). Śródmiąższowe włóknienie kanalików jest związane ze wzrostem stężenia transformującego czynnika wzrostu beta (transforming growth factor beta,



Rycina 1. Przewlekła nefropatia indukowana cyklosporyną. Uwagę zwraca obecność włóknienia śródmiąższowego (strzałka) z zanikiem sąsiednich kanalików (barwienie metodą PAS; oryginalne powiększenie, x10).

TGFβ).⁵⁸ W przypadku waskulopatii indukowanej cyklosporyną, może dojść również do wzrostu stężenia czynnika VIII oraz antytrombiny III.⁸²

Uszkodzenie kanalików nerkowych

Na zmiany strukturalne kanalików nerkowych składają się: izometryczna wakuolizacja kanalików proksymalnych, obecność pojedynczych mitochondriów olbrzymich w komórkach nabłonkowych kanalików, martwica pojedynczych komórek oraz mikrowapnienie białka Tamma-Horsfalla w kanalikach dystalnych.⁶⁹ Obecnie opisywane zmiany występują rzadko, co wynika ze stosowania mniejszych dawek cyklosporyny. Podczas gdy uszkodzenie kanalików nerkowych jest odwracalne, zmiany o typie waskulopatii pozostają u około połowy chorych.^{69,83}

Przeprowadzono wiele badań poświęconych bezpieczeństwu długoterminowej terapii cyklosporyną w dermatologii w odniesieniu do nefrotoksyczności. W jednym z badań porównywano budowę i czynność nerek 19 chorych na łuszczycę leczonych do 3 lat cyklosporyną (średnia dawka 3,9 mg/kg/24 h) z 38 odpowiadającymi im pod względem wieku osobami po przeszczepieniu nerki. Po roku leczenia we wszystkich biopsjach nerek stwierdzano włóknienie śródmiąższowe oraz zanik kanalików nerkowych, co nasilało się w trakcie kontynuacji terapii.⁸⁴ Tego rodzaju zmiany były bardziej zaznaczone u chorych obciążonych dodatkowo nadciśnieniem tętniczym, ale nie były istotnie zwią-



Tabela 2. Działania niepożądane opisane w badaniach (n >50) dotyczących stosowania cyklosporyny u chorych na łuszczycę

Badanie, rodzaj badania, dawka (mg/kg/24 h)	Liczba pacjentów/ czas trwania badania	Objawy niepożądane wymagające zaprzestania leczenia	Dysfunkcja nerek	Nadciśnienie tętnicze
Krótkotrwała terapia łuszczycy				
Ellis i wsp. ¹⁶⁴ , RCT 3 mg/kg/24 h 5 mg/kg/24 h 7,5 mg/kg/24 h	85/16 tyg.	5% ogółem	N/A	N/A
Ho i wsp. ⁷⁶ badanie randomizowane PO, 2,5-5 mg/kg/24 h	400/<12 tygodni IT, przez rok	4%	30%	12%
Ho i wsp. ⁷⁷ , PO, 2,2-5 mg/kg/24 h	76/<12 tygodni IT, przez 1 rok	7%	24%	24%
Faerber i wsp. ⁷⁸ , MA 1,25 mg/kg/24 h 2,5 mg/kg/24 h 5 mg/kg/24 h	597/<12 tygodni IT	4,1%	– 1% 8%	5% 14% 9%
Koo i wsp. ⁸ , RNCT, 2,5-5 mg/kg/24 h	152 MF/24 tygodnie 157 OF/24 tygodnie	9% 5%	20% 15%	
Krupp i wsp. ¹¹⁶ , MA, 1,25-5 mg/kg/24 h	631/12 tygodni do 16 miesięcy	5,9%	NA	NA
Długotrwała terapia łuszczycy				
Christophers i wsp. ⁵⁵ , RCT 1,25 mg/kg/24 h 2,5 mg/kg/24 h 5 mg/kg/24 h	217/12-36 tygodni	1,8% 3,2% 1,6%	1% 5% 13%	11% 21% 26%
Mrowietz i wsp. ⁵⁷ , RCT, 2,5 i 5 mg/kg/24 h (rozszerzenie powyższego badania)	88/6-30 miesięcy	6%	5%	8%
Shupack i wsp. ⁸⁶ , RCT 5 mg/kg/24 h indukcja przez 16 tygodni 1,5/3 mg/kg/24 h lub placebo przez 24 tygodnie	181/40 tygodni	7% 11%	42,5% 17% z grupy z dawką 3 mg/kg, 10% z grupy z placebo	8,8%
Laburte i wsp. ⁶⁸ , RNCT 2,5 mg/kg/24 h 5 mg/kg/24 h	251/21 miesięcy	18%	45,2% 55%	27,4% 10,6%



i atopowe zapalenie skóry

Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Bóle głowy	Drżenie	Parestezje	Nadmierny porost włosów	Hipercholesterolemia	Hipertriglicydemia
---	------------	---------	------------	-------------------------	----------------------	--------------------

N/A

N/A

28%	20%	4%	16%	24%
55%	30%	25%	40%	25%
47%	53%	7%	40%	27%

11%	5%	NA	11%	7%	NA	NA
-----	----	----	-----	----	----	----

36% nudności	49%	NA	NA	NA	NA	NA
--------------	-----	----	----	----	----	----

3%†	1,9%	NA	NA	1,2%	NA	NA
8%†	3,8%	NA	NA	0%	NA	NA
7%†	2,3%	NA	NA	4,5%	NA	NA

17% biegunka/nudności	26%	26%	NA	NA	NA	NA
-----------------------	-----	-----	----	----	----	----

30% biegunka/nudności	22%	22%	NA	NA	NA	NA
-----------------------	-----	-----	----	----	----	----

3,8% nudności, 1,1% wymioty, 2,3% ból brzucha, 2% biegunka, 1,1%†	6,3%	1,1%	11,1%	6,8%	6%	17%
---	------	------	-------	------	----	-----

3,7%†	0%	1,8%	0%	1%	12%	20%
4,4%†	0,5%	0,5%	1%	1%	21%	40%
5%†	5%	1,7%	0%	2%	25%	53%

22%†	3%	2%	NA	2%	NA	13%
------	----	----	----	----	----	-----

12% nudności	30%	NA	18%	17%	NA	NA
--------------	-----	----	-----	-----	----	----

11,3% nudności	12,9%	8,1%	8,1%	16,1%	NA	NA
13,5% nudności	15,3%	14,2%	1,5%	27%		

**Tabela 2. Działania niepożądane opisane w badaniach (n >50) dotyczących stosowania cyklosporyny u chorych na łuszczycę**

Badanie, rodzaj badania, dawka (mg/kg/24 h)	Liczba pacjentów/ czas trwania badania	Objawy niepożądane wymagające zaprzestania leczenia	Dysfunkcja nerek	Nadciśnienie tętnicze
Grossman i wsp. ⁸⁸ , R, 2,5-5 mg/kg/24 h	122/3-76 miesięcy	4%	43%	24%
Krótkotrwała terapia atopowego zapalenia skóry				
Berth-Jones i wsp. ¹⁹⁷ , PO, 2,5 mg/kg/24 h przez 8 tygodni, potem 2-4 mg/kg/24 h	100/48 tygodni	14%	45%	5%
Czech i wsp. ³⁵ , RNCT, 150 mg/24 h vs 300 mg/24 h, z redukcją	106/8-12 tygodni	3%	6%	NA
Schmitt i wsp. ⁹⁵ , MA*	602/6 tygodni – 12 miesięcy	Dorośli, 1,6%/mies.; dzieci 0,8%/mies.*	Dorośli 3,2%/mies.; dzieci 2,5%/mies.*	Dorośli 1,6%/mies.; dzieci 0%/mies.*
Długotrwała terapia atopowego zapalenia skóry				
Hijnen i wsp. ¹⁹⁸ , R, 2,5-5 mg/kg/24 h	73/> 6 miesięcy (średnio 1,3 roku)	16%	10%	15%
CT – terapia ciągła, IT – terapia przerywana, MA – metaanaliza, MF – postać mikroemulsji, OF – postać oryginalna w przypadku działań niepożądanych badanie kontrolowane, RNCT – nierandomizowane badanie kontrolowane.				
*W metaanalizie przeprowadzonej przez Schmitta i wsp. ⁹⁵ działania niepożądane zostały przedstawione jako % chorych/miesiąc leczenia.				
†Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego bliżej nieokreślone				

zane z czynnością nerek. W innym badaniu oceniono 30 biopłatów nerek pobranych od chorych na łuszczycę leczonych cyklosporyną. U żadnego z chorych otrzymujących lek przez 2 lata lub dłużej wynik tego badania nie był prawidłowy, a po 4 latach ciągłej terapii stwierdzano znaczne stwardnienie kłębuszków nerkowych.⁸⁵ Wyniki badania przeprowadzonego w grupie chorych na łuszczycę otrzymujących cyklosporynę przez 3,5 roku wskazują na występowanie po 2,5 roku terapii u dwóch z 14 pacjentów włóknienia śródmiąższowego umiarkowanego stopnia oraz bliznowacenia kłębuszków nerkowych oraz minimalne do umiarkowanych zmiany u wszystkich pozostałych 12 chorych.⁶⁴ Rok później u dziewięciu z 12 pacjentów zakwalifikowanych do badania doszło do progresji. Podobnie, miesiąc po zakończeniu leczenia w przypadku 27% wycinków pobranych od 15 chorych na łuszczycę leczonych przez 30 miesięcy cyklosporyną (<5 mg/kg/24 h) stwierdzono bliznowacenie kanalikowo-śródmiąższowe oraz arteriolopatię.⁶⁷ U tych chorych stwierdzano znaczne zwiększenie stężenie kreatyniny do wartości powyżej 90% wartości wyjściowych i odwrotnie, u chorych, u których stęże-

nie kreatyniny pozostawało prawidłowe, w 86% nie stwierdzano nerkowych zmian strukturalnych. Niemniej jednak nie wykazano korelacji z długością kuracji oraz z wielkością stosowanej dawki. Wyniki badania wycinków nerek pobranych od 8 chorych leczonych cyklosporyną w średniej dawce 3,3 mg/kg/24 h przez 5 lat wykazały u 6 z nich (75%) zanik kanalików i hialinozę tętnic z włóknieniem śródmiąższowym oraz zatkaniami kłębuszków nerkowych.⁶² Podobnie jak w poprzednich badaniach najlepszym czynnikiem prognostycznym wskazującym na stałe uszkodzenie nerek było zwiększone stężenie kreatyniny miesiąc przed zakończeniem terapii. Przytoczone wyniki badań są sprzeczne z uzyskanymi we wcześniejszym badaniu, w którym u 14 chorych na łuszczycę nie stwierdzano obecności istotnych zmian nerek wywołanych stosowaniem cyklosporyny przez średnio 15 miesięcy w porównaniu z 16 chorymi na łuszczycę z grupy kontrolnej.⁶⁶

W wielu badaniach dotyczących długoterminowej terapii cyklosporyną podejmowano próby ustalenia optymalnej dawki leku oraz czasu trwania kuracji, pozwalających na uniknięcie nefrotoksyczności. W jednym z nich udział

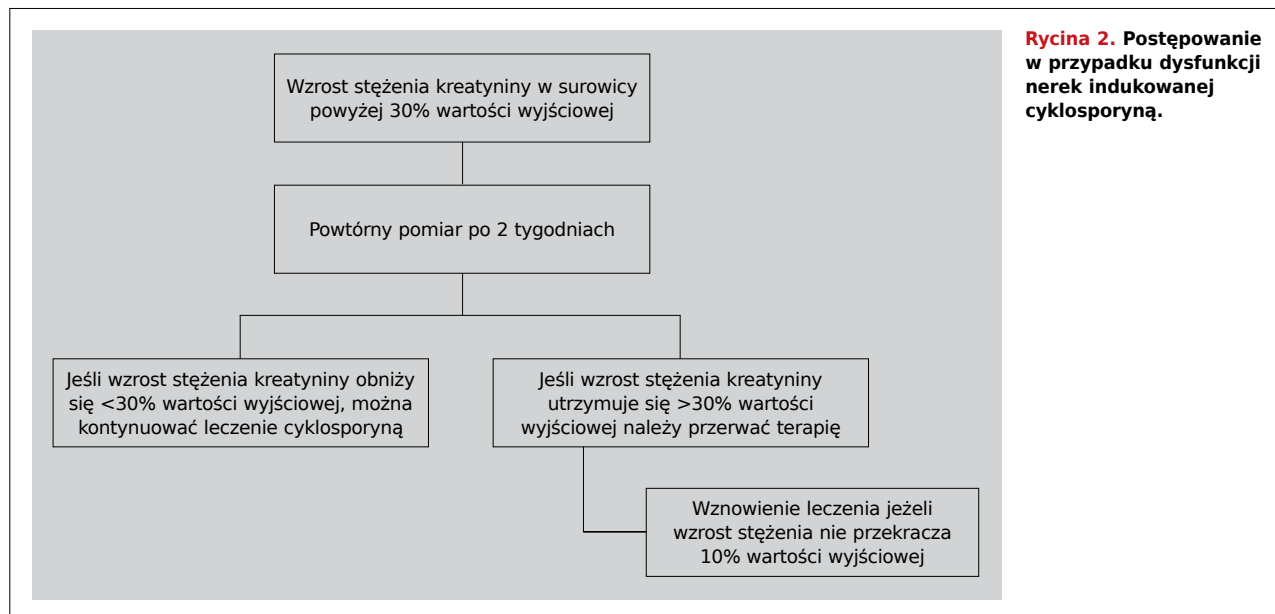
**i atopowe zapalenie skóry**

Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Bóle głowy	Drżenie	Parestezje	Nadmierny porost włosów	Hipercholesterolemia	Hipertriglicydemia
6%	11%	2%	16%	23%	NA	NA
66%	26%	9%	16%	4%	NA	NA
13%†	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dorośli† 18,1%/m-c; dzieci† 17,5%/m-c*	Dorośli 5,8%/mies.; dzieci 9,1%/mies.*	NA	Dorośli 12,9%/mies.; dzieci 3,1%/mies.*	NA	NA	NA
5% nudności	7%	1%	10%	7%	NA	NA

ze strony przewodu pokarmowego, PO – otwarte badanie prospektywne, R – badanie retrospektywne, Rev – praca przeglądowa, RCT – randomizowane

wzięło 192 pacjentów, których z powodu różnych chorób autoimmunologicznych leczono cyklosporyną w średniej dawce 8,2 mg/kg/24 h przez 13 miesięcy. Wykazano, że dysfunkcja nerek zależy od dawki cyklosporyny i występuje częściej u starszych chorych. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że maksymalna dawka powinna wynosić 5 mg/kg/24 h, a maksymalne zwiększenie stężenia kreatyniny nie powinno przekraczać 30% wartości wyjściowej.⁶⁵ W wielośrodkowym badaniu poświęconym długoterminowej terapii cyklosporyną 88 chorych na łuszczycę otrzymywało przez 30 miesięcy lek w dawce 2,5-5 mg/kg/24 h, 57, w okresie 3 miesięcy po zakończeniu terapii u 4,5% pacjentów stwierdzono zwiększone stężenie kreatyniny o 10% powyżej wartości wyjściowych. Nie wykazano związku między występowaniem działań niepożądanych a dawką leku. W innym badaniu, w którym udział wzięło 44 chorych leczonych cyklosporyną przez 4 lata, wyniki wskazują na stały wzrost stężenia kreatyniny u 14% leczonych, ze średnim zmniejszeniem GFR o 16% (9% leczonych dawkami <3 mg/kg/24 h w porównaniu z 23% leczonych dawkami >3 mg/kg/24 h).⁶³ We wszystkich przypadkach po zaprze-

staniu stosowania cyklosporyny GFR uległ normalizacji.⁶³ W tej samej grupie chorych przeprowadzono dalszą obserwację, w trakcie której u 7 badanych otrzymujących cyklosporynę przez 9,5 do 11 lat ponownie oceniono czynność nerek.³¹ U wszystkich stwierdzono stały wzrost stężenia kreatyniny o ponad 30% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, a u 4 chorych stwierdzono wzrost powyżej 50% wartości wyjściowej. Podobnie, 17% ze 181 chorych leczonych cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h przez 6 miesięcy (po 6-miesięcznym okresie indukcji dawką 5 mg/kg/24 h) miało podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy.⁸⁶ W innym badaniu u 46% z 250 badanych leczonych przez 21 miesięcy stwierdzono wzrost stężenia kreatyniny o 30% powyżej wartości wyjściowych.⁶⁸ Wyniki kolejnego badania przeprowadzonego w grupie 28 chorych leczonych cyklosporyną w dawce 3,5 mg/kg/24 h przez średnio 55 miesięcy wskazują na występowanie dysfunkcji nerek u 71% badanych, po zakończeniu kuracji utrzymywała się ona u 35% badanych.⁸⁷ Innymi czynnikami ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności indukowanej cyklosporyną są: wcześniejsze lub świeżo rozpoznane nadciśnienie



Rycina 2. Postępowanie w przypadku dysfunkcji nerek indukowanej cyklosporyną.

tętnicze, stan nerek, stosowanie innych leków o działaniu neurotoksycznym, starszy wiek oraz otyłość.^{64,65,88}

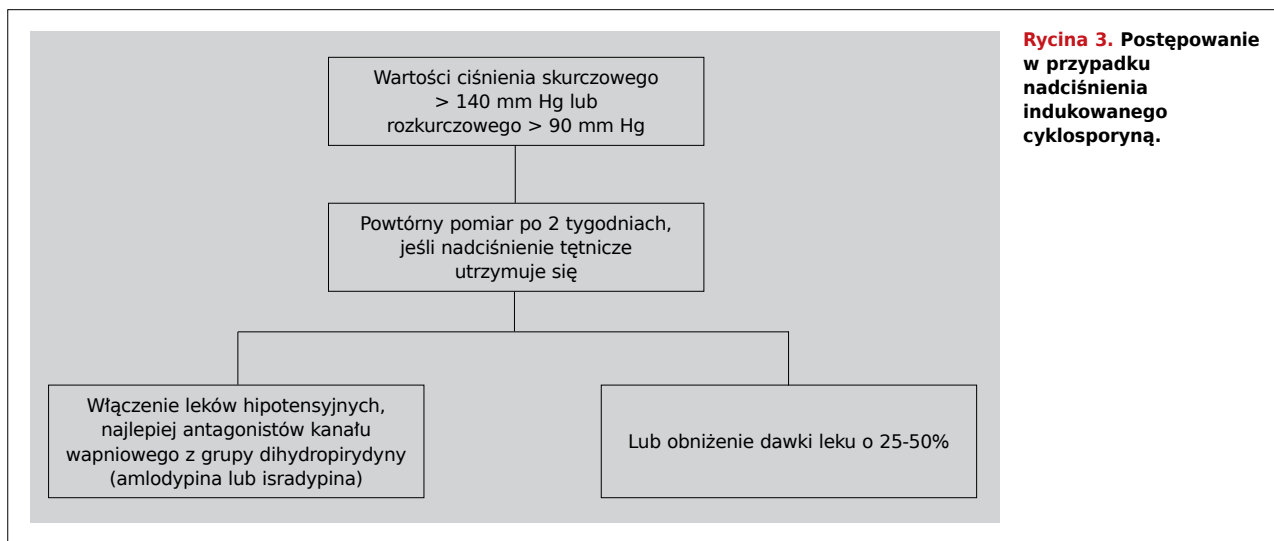
ZALECENIA

W przypadku stwierdzenia w dwóch kolejnych, wykonywanych w odstępach dwutygodniowych badaniach wzrostu stężenia kreatyniny o co najmniej 30% powyżej wartości wyjściowych należy zmniejszyć dawkę leku o 1 mg/kg/24 h lub o 25-50% na co najmniej 4 tygodnie, nawet jeśli uzyskane wartości znajdują się w zakresie normy (ryc. 2; IV poziom wiarygodności dowodów).^{11,48-51,65,89} Jeśli po 4 tygodniach stosowania leku w mniejszej dawce stężenie kreatyniny nie obniża się, dawka leku ponownie powinna być zredukowana o 25-50%. Jeśli mimo to stężenie kreatyniny będzie nadal zwiększone, należy przerwać leczenie. Nie należy włączać ponownie leku dopóki stężenie kreatyniny nie powróci do wartości co najmniej 10% poniżej wartości wyjściowych stwierdzanych u chorego. Jeśli po ponownym włączeniu cyklosporyny stężenie kreatyniny wzrośnie powyżej 30% wartości wyjściowej, należy zaprzestać na stałe stosowania leku. Jeżeli natomiast stężenie kreatyniny pozostaje poza przyjętymi wartościami referencyjnymi, ale wzrasta poniżej 30% wartości wyjściowych u danego chorego, być może cierpi on na chorobę nerek i należy wówczas zachować szczególną ostrożność. W przypadku terapii długoterminowej zaleca się wykonywanie raz w roku pomiaru GFR,⁴⁸⁻⁵⁰ ponieważ sekrecja kreatyniny w obrębie ka-

nalików nerkowych może wzrosnąć w przypadku nefropatii indukowanej tym lekiem, co powoduje, że interpretacja zmian stężenia kreatyniny może być mniej wiarygodna.⁹⁰ Opisywano występowanie prawidłowych stężeń cyklosporyny u chorych z nefropatią indukowaną cyklosporyną.⁹¹ W pierwszej części niniejszego opracowania omówiono rozbieżności między wytycznymi obowiązującymi w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie, dotyczące zalecanej długości terapii ciągłej w celu zapobieżenia wystąpienia przewlekłej nefrotoksyczności. W Stanach Zjednoczonych Amerykańska Akademia Dermatologii zaleca, aby maksymalny czas leczenia cyklosporyną wynosił rok, podczas gdy wytyczne opublikowane przez Brytyjskie Towarzystwo Dermatologii i Wenerologii dopuszczają okres 2 lat.^{11,48-51} Zasadniczo, jeśli dawka cyklosporyny wynosi 5 mg/kg/24 h lub mniej, a stężenie kreatyniny w surowicy chorego jest uważnie monitorowane dla upewnienia się, że nie wzrasta powyżej 30% wartości wyjściowej, objawy niepożądane ze strony nerek mogą być w pełni odwracalne po zakończeniu terapii.^{75,79,81}

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Dane z piśmiennictwa wskazują na występowanie wielu nowych przypadków nadciśnienia tętniczego w trakcie stosowania cyklosporyny, przy czym w różnych badaniach częstość jego występowania waha się od 0 do 57% (tab. 2). W badaniach poświęconych krótkotrwałej terapii cyklosporyną wykazano rzadkie – od 0 do 2% –



Rycina 3. Postępowanie w przypadku nadciśnienia indukowanego cyklosporyną.

występowanie nadciśnienia tętniczego i jest ono zwykle odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub po włączeniu leków hipotensyjnych.⁷⁶ Wyniki badań dotyczących długotrwałego stosowania cyklosporyny wskazują na częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. W badaniu przeprowadzonym przez Morowietza i wsp.⁵⁷ u 8% chorych ciśnienie tętnicze było zwiększone, co definiowano jako wzrost wartości ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego o co najmniej 10%, podczas gdy u 3,5% badanych wartości ciśnienia były zwiększone również po zakończeniu leczenia.⁵⁷ Wyniki łącznej analizy 10 badań wskazują, że u 10,6% pacjentów rozpoznano nadciśnienie tętnicze, co nie miało związku z dawką leku (10% chorych stosowało cyklosporynę w dawce 2,5 mg/kg/24 h, a 11,9% w dawce 5 mg/kg/24 h).⁷⁹ Rezultaty innych badań randomizowanych wskazują na brak związku między dawką cyklosporyny a częstością występowania nadciśnienia tętniczego.^{55,68,92} Sugeruje to, że jest grupa pacjentów o zwiększonej, indywidualnej wrażliwości na lek, którzy są bardziej podatni na rozwój nadciśnienia nawet przy małych dawkach leku. Z tego powodu zaproponowano, aby leczenie opierało się na stosowaniu leków hipotensyjnych, a nie na zmniejszaniu dawki cyklosporyny.⁷⁹ Konieczność włączenia leczenia hipotensyjnego lub monitorowanie tego rodzaju terapii może być jedną z przyczyn oporu dermatologów przed stosowaniem cyklosporyny w codziennej praktyce lekarskiej. W kolejnym badaniu poświęconym długoterminowej terapii cyklosporyną, w którym udział wzięło 122 chorych, wykazano że średni czas rozwoju nadciśnienia tętniczego wynosił

55 miesięcy.⁸⁸ Początek choroby miał w tej grupie rozkład bimodalny, pierwszy szczyt zachorowań występował w ciągu początkowych 9 miesięcy terapii, drugi po 36 miesiącach. Wyniki łącznej analizy przeprowadzonej przez Feutrena i wsp.⁷⁹ wskazują na znaczący wzrost wartości ciśnienia rozkurczowego po miesiącu leczenia w porównaniu z grupą kontrolną, jednak nie stwierdzano dalszego wzrostu w czasie od 1 do 3 miesiąca. Nie stwierdzono również znaczących różnic w średnich wartościach ciśnienia tętniczego w punkcie wyjścia oraz w 3 miesiącu po zakończeniu terapii cyklosporyną. Wyniki badań długoterminowych wskazują na występowanie po leczeniu cyklosporyną trwałego nadciśnienia tętniczego nawet u 35% badanych.⁸⁷ Wydaje się, że w przypadku dorosłych z atopowym zapaleniem skóry leczonych przez krótki czas cyklosporyną nadciśnienie tętnicze występuje rzadziej niż u chorych na łuszczycę (tab. 2). Może być to jednak związane z tym, że w pierwszej grupie znaleźli się młodszy pacjenci, a chorzy na łuszczycę są obarczeni większym ryzykiem rozwoju nadciśnienia ze względu na częstsze współistnienie otyłości oraz zespołu metabolicznego.^{93,94} W dużym systematycznym przeglądzie oraz metaanalizie 15 badań dotyczących atopowego zapalenia skóry wykazano, że w 7 z nich nie stwierdzono nowych przypadków nadciśnienia tętniczego, z czego 5 badań zostało przeprowadzonych jedynie u dorosłych.⁹⁵ Łączna analiza danych uzyskanych w grupie dorosłych wykazała, że częstość występowania nowych przypadków nadciśnienia tętniczego wynosiła 1,6% na miesiąc.



REKOMENDACJE

We wczesnych badaniach poświęconych objawom niepożądanym występującym w trakcie stosowania cyklosporyny przyjęto, że wartości graniczne dla nadciśnienia skurczowego i rozkurczowego to odpowiednio 160 i 95 mm Hg. Później Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure podwyższył wspomniane wartości, ustalając definicję okresu przednadciśnieniowego (120-139/80-89 mm Hg) oraz nadciśnienia tętniczego (>140/90 mm Hg).⁹⁶ Chorzy na łuszczycę są grupą obciążoną ryzykiem występowania chorób układu krążenia i związanej z nimi śmiertelności; duże znaczenie ma regularne monitorowanie wartości ciśnienia tętniczego (np.: cotygodniowa samodzielna ocena) oraz ustalenie odpowiedniego postępowania w przypadku stwierdzenia nadciśnienia tętniczego indukowanego cyklosporyną.⁴⁸⁻⁵⁰ Aktualne wytyczne zalecają zmniejszenie dawki cyklosporyny o 25-50%, jeśli do możliwe, lub rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego (ryc. 3; IV poziom wiarygodności danych). Wydaje się, że nie ma związku między dawką leku a wystąpieniem nadciśnienia tętniczego, więc odpowiedniejsze może być dołączenie leków hipotensyjnych. Lekami z wyboru w przypadku nadciśnienia tętniczego indukowanego cyklosporyną są antagoniści kanału wapniowego z grupy dihidropirydyny, tacy jak: amlodypina lub isradypina, ponieważ ich działanie wazodylatacyjne na tętniczki doprowadzające może dodatkowo chronić przed rozwojem nefropatii.⁹⁷⁻⁹⁹ Należy unikać werapamilu oraz diltiazemu, ze względu na wpływ na stężenie cyklosporyny w surowicy, oraz nifedypiny mogącej nasilać przerost dziąseł indukowany cyklosporyną. Istnieją doniesienia wskazujące, że inhibitory angiotensyny stosowane przez leczonych cyklosporyną chorych z nadciśnieniem tętniczym mogą zmniejszać GFR, choć wyniki innych badań wskazują że peryndopryl pod względem obniżania ciśnienia tętniczego krwi jest równie skuteczny co amlodypina, nie wpływa na wartości GFR lub skuteczny nerkowy przepływ osocza.¹⁰⁰⁻¹⁰² Stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może prowadzić do wzrostu nefrotoksyczności.¹⁰³ Należy unikać również diuretyków oszczędzających potas, ponieważ cyklosporyna zwiększa jego stężenie w surowicy.

RYZYKO CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej związane z długotrwałym przyjmowaniem cyklosporyny jest dobrze opisane.^{104,105} Niemniej jednak używanych jest wiele leków immunosupresyjnych, co wiąże

się z częstszym występowaniem obniżonej odporności. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że cyklosporyna nie działa genotoksycznie, ale wywołuje zależną od dawki promocję rozwoju nowotworu.^{106,107} Wykazano, że w przypadku modeli nowotworów skóry cyklosporyna nasila indukcję nowotworu przez promieniowanie ultrafioletowe.¹⁰⁸ Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej jest związane z silną immunosupresją, ale obserwowano również inne, bezpośrednie skutki. Cyklosporyna nasila powstawanie reaktywnych form tlenu promujących transformację nowotworową.¹⁰⁹ Wyniki badań przeprowadzonych na myszach wykazały w obrębie komórek nowotworu zwiększoną syntezę TGF- β , interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular epidermal growth factor, VEGF), co nasila wzrost nowotworu, przerzuty oraz angiogenezę.¹¹⁰ W innym badaniu stwierdzono, że cyklosporyna nasila inwazyjność nietransformowanych komórek przez autonomiczne mechanizmy, co jest blokowane przez przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TGF- β .¹¹¹ Cyklosporyna może również hamować naprawę DNA przez indukcję apoptozy w aktywowanych limfocytach T.¹¹⁰

Wyniki badania przeprowadzonego w grupie 1252 chorych na łuszczycę leczonych przez średnio 1,9 roku małymi dawkami cyklosporyny (2,7-3,1 mg/kg/24 h) dowodzą, że u tych pacjentów w ciągu 5-letniej obserwacji stwierdzono sześciokrotnie częstsze występowanie raków kolczystokomórkowych (squamous cell carcinoma, SCC).¹¹² Ryzyko to wzrasta wraz z czasem trwania terapii (>2 lat), przy czym częstsze występowanie stwierdza się jedynie u chorych leczonych w przeszłości metodą PUVA. W kohortowym badaniu krzyżowym, przeprowadzonym w grupie 28 chorych leczonych metodą PUVA, a następnie cyklosporyną wykazano, siedmiokrotnie większe ryzyko rozwoju SCC po leczeniu cyklosporyną, w porównaniu z sytuacją, kiedy lek nie jest stosowany.¹¹³ W badaniu przeprowadzonym przez firmę Sandoz Pharma¹¹⁴ u 6 z 842 chorych na łuszczycę doszło do rozwoju nowotworu złośliwego skóry lub stanu przednowotworowego, a w tej grupie prawie wszyscy byli uprzednio leczeni metodą PUVA, promieniowaniem UVB lub metotreksatem. W innej publikacji przedstawiono przypadki wystąpienia wysiewnych rogowiaków kolczystokomórkowych oraz guzkowych raków podstawnkomórkowych u chorych na łuszczycę leczonych cyklosporyną.¹¹⁵ W świetle powyższych danych potwierdzających podwyższone ryzyko rozwoju SCC, aktualne wytyczne sugerują, że w przypadku rozważania zastosowania fototerapii, postępowaniem pierwszej linii po-



winy być naświetlania UVB, tak aby w przyszłości móc zastosować cyklosporynę. Jeśli stosowano metodę PUVA liczba naświetlań powinna zostać ograniczona do mniej niż 200 w ciągu całego życia pacjenta. Nie należy używać leków immunosupresyjnych jednocześnie z fototerapią oraz bezpośrednio przed stosowaniem metody PUVA i po nim; należy unikać leków immunosupresyjnych u chorych, którzy otrzymali dużą dawkę kumulacyjną naświetlań PUVA lub jeśli w wywiadzie stwierdza się SCC lub czerniaka.⁴⁸⁻⁵⁰

Wyniki badań przeprowadzonych w grupie biorców przeszczepu wskazują na częstsze występowanie chłoniaków. Paul i wsp.¹¹² nie odnotowali jednak większej częstotliwości występowania chłoniaków w grupie 1252 chorych na łuszczycę. W badaniu przeprowadzonym przez firmę Sandoz Pharma¹¹⁴ wykazano, że u 842 chorych na łuszczycę wystąpiły łagodne skórne zmiany limfoproliferacyjne, u jednego stwierdzono chłoniaka B-komórkowego, a u kolejnego skórny chłoniak T-komórkowy. Zarówno łagodne skórne zmiany limfoproliferacyjne, jak i chłoniak B-komórkowy uległy gwałtownej regresji po przerwaniu stosowania cyklosporyny. Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia chłoniaków B- i T-komórkowych u pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Niemniej jednak należy zauważyć, że w przebiegu łuszczycy dochodzi do nadmiernej aktywacji układu immunologicznego, co wiąże się z częstszym występowaniem chłoniaków oraz innych nowotworów złośliwych w porównaniu z populacją zdrową.^{120,121} Wykazano, że cyklosporyna promuje transformację ludzkich obwodowych limfocytów przy udziale wirusa Epsteina-Barr (EBV).¹²² Dostępne jest doniesienie opisujące rozwój choroby limfoproliferacyjnej związanej z EBV po długotrwałej terapii cyklosporyną oraz spontaniczną regresję po zakończeniu stosowania leku, co wskazuje na silny związek z wystąpieniem choroby.¹²³ Opisywano również inne choroby limfoproliferacyjne, takie jak białaczkę włochatokomórkową i makroglobulinemię Waldenstroma.¹²⁴

Mimo że w piśmiennictwie opisano wiele guzów litych występujących u chorych leczonych cyklosporyną,¹²⁵ wyniki badania przeprowadzonego przez Paula i wsp.¹¹² nie wskazują na zwiększoną częstość występowania tego rodzaju guzów u chorych z łuszczycą. W badaniu przeprowadzonym przez firmę Sandoz Pharma¹¹⁴ stwierdzono, że u pięciu z 842 pacjentów (0,7%) doszło do rozwoju litych guzów narządowych, co badacze lub zgłaszający lekarze uznali za niezwiązane

ze stosowaniem cyklosporyny. Wyniki dużych badań porównawczych przypadków, w których udział wzięli chorzy leczeni cyklosporyną w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, są zaskakujące i wskazują na działanie immunoprotekcyjne skierowane przeciwko niektórym rodzajom nowotworów oraz na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka odbytnicy i raka piersi.^{126,127}

NEUROLOGICZNE OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Wśród neurologicznych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem cyklosporyny należy wymienić: bóle głowy, drżenie, drgawki, psychozy, parestezje oraz zaburzenia snu. Bóle głowy występują u połowy pacjentów, podczas gdy parestezje oraz drżenie spotyka się odpowiednio do 40 i do 26% chorych (tab. 2). Parestezje i drżenie występują często w ciągu pierwszych tygodni leczenia i ustępują samoistnie, bez konieczności zmniejszania dawki. Sugeruje się, że możliwą przyczyną jest hipomagnezemia.^{115,128}

Opisano również wystąpienie kilku przypadków guza rzekomego mózgu u dzieci przyjmujących cyklosporynę.¹²⁹⁻¹³¹ W trakcie tego rodzaju terapii nie należy dodatkowo stosować zwłaszcza tertarcyklin, w celu leczenia trądziku indukowanego cyklosporyną, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia objawów rzekomego guza mózgu. Na oddziale autorów leczone były trzy młode kobiety, u których stwierdzono tego rodzaju powikłanie, a u jednej z nich konieczne było wszczęcie zastawki komorowo-otrzewnowej. Po przerwaniu terapii cyklosporyną stan ten jest całkowicie odwracalny, dlatego konieczne jest ustalenie prawidłowego rozpoznania, aby uniknąć stałego defektu wizualnego. Rzadko opisywano również występowanie drgawek, ale chorzy na padaczkę powinni zostać poinformowani, że cyklosporyna obniża próg drgawkowy. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wzrasta u osób przyjmujących jednocześnie duże dawki prednizonu, prednizolonu lub metylprednizolonu. W przypadku pacjentów stosujących leki przeciwdrgawkowe stężenie cyklosporyny może być niższe od spodziewanego ze względu na pobudzenie układu cytochromu P450 (tab. 1). Istnieją doniesienia wskazujące na rzadkie występowanie odwracalnej leukoencefalopatii tylnej, w przebiegu której stwierdza się: bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, drgawki, ślepotę korową lub inne nieprawidłowości dotyczące narządu wzroku z obecnością charakterystycznych zmian w badaniu MR.¹³² Opisano również cztery przypadki rozwoju choroby Parkinsona indukowanej cyklosporyną.¹³³



Rycina 4. Przerost dziąseł indukowany cyklosporyną.

Przeprowadzono badanie metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego oparte na analizie metabolicznej w celu oceny wpływu cyklosporyny na metabolizm komórek mózgowych szczura, wykazując znaczne zmniejszenie metabolizmu wysokoenergetycznego fosforanu oraz redukcję wewnątrzkomórkowego stężenia neurotransmiterów, takich jak: glutaminian oraz N-acetylo-asparaginian (NAA).¹³⁴

OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak nudności, wymioty, biegunki lub wzdęcia, różni się znacząco (tab. 2). Wyniki analizy sumarycznej przeprowadzonej przez Kruppa i wsp.¹¹⁴ wskazują, że nudności występowały u 3,8% chorych, ból brzucha – 2,3%, biegunka – 2%, wymioty – 1,1% a dolegliwości żołądkowo-jelitowe – 1,1%. Stwierdza się również występowanie hiperbilirubinemii nawet u 30% chorych.⁵⁰ Jest to zależne od dawki i w przypadku braku innych nieprawidłowości w zakresie czynności wątroby dalsze badania nie są konieczne.⁴⁹ Uważa się, że hiperbilirubinemia jest raczej konsekwencją kompetycyjnego hamowania transportu między bilirubiną a cyklosporyną, niż bezpośredniego działania hepatotoksycznego.⁸⁶ Również zwiększona aktywność transaminaz może występować nawet u 30% chorych.⁵⁰ Jeśli stężenie bilirubiny lub aktywność transaminaz dwukrotnie przekroczą wartości prawidłowe, konieczne jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o 25%.⁵⁰ Opisywano również częstsze występowanie kamicy żółciowej u chorych po prze-

szczeniu nerki lub serca przyjmujących cyklosporynę, w porównaniu z chorymi stosującymi inne leki immunosupresyjne.¹³⁵

PRZEROST DZIĄSEŁ

Przerost dziąseł jest spowodowany przerostem włóknistym i występuje nawet u 30% chorych przyjmujących cyklosporynę, częściej u dzieci (ryc. 4).^{136,137} Przyczyny tego zjawiska nie są do końca poznane, ale przerost dziąseł ma często związek z niedostatecznym dbaniem o higienę jamy ustnej. Wykazano korzystny wpływ kontroli osadzania się kamienia nazębnego oraz usuwanie miejscowych czynników drażniących.¹³⁸ Wydaje się, że istotną rolę w rozwoju tego działania niepożądanego odgrywa zróżnicowanie genetyczne.¹³⁶ Wśród możliwych powikłań wymienia się utrudnienia w zakresie funkcjonowania, zniekształcenie oraz nasilenie próchnicy.¹³⁶ Z reguły do przerostu dziąseł dochodzi w pierwszych 3-6 miesiącach leczenia. W jednym z badań u 4 pacjentów zastosowano metronidazol, co spowodowało całkowite ustąpienie zmian.¹³⁹

SKÓRNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Badania poświęcone skórnym działaniom niepożądanym cyklosporyny u 67 pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazały występowanie w 60% hipertrychozy, w 28% torbieli epidermalnych, 21% rogowacenia mieszkowego, w 15% trądziku, w 12% zapalenia mieszków włosowych oraz w 10% przerostu gruczołów łojowych.¹⁴⁰ Istnieje znaczna rozbieżność pod względem częstości występowania hipertrychozy (tab. 2). W badaniach przeprowadzonych przez Kruppa i wsp.¹¹⁴ to działanie niepożądane stwierdzono u 6,8% pacjentów, z kolei Grossman i wsp.⁸⁸ wykazali jego obecność u 23% badanych, a Griffiths i wsp.¹⁴¹ u 54%. Ze względów estetycznych hipertrychoza jest mniej akceptowalna u kobiet o ciemnych włosach. Jej etiologia pozostaje nieznaną i nie ma dowodów sugerujących zmianę statusu endokrynologicznego.¹¹⁵ Cyklosporyna odpowiada za modulację ekspresji kinazy C oraz translokację komórek epitelialnych włosów, jak również promuje proliferację wspomnianych komórek.¹⁴² Ponadto, w warunkach *in vitro* promuje również wzrost ludzkich włosów.¹⁴³

Większość skórnych objawów niepożądanych dotyczy jednostki włosowo-łojowej, a wyniki badań sugerują, że nabłonek mieszków jest bardziej wrażliwy na cyklosporynę niż nabłonek między mieszkami.¹⁴² Często w przebiegu terapii cyklosporyną dochodzi do wysie-



wu zmian trądzikopodobnych lub zaostrzenia trądziku młodzieńczego.¹⁴⁴ Jak wspomniano wcześniej, w takiej sytuacji nie należy stosować tetracyklin ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia guza rzekomego mózgu. W badaniu dotyczącym terapii przerywanej cyklosporyną przeprowadzonej w grupie 400 chorych na łuszczycę, u 5 z nich stwierdzono występowanie przejściowej łuszczycy krostkowej dłoni lub podeszew, jednak zmiany nie były na tyle nasilone, aby konieczne było przerwanie leczenia.⁷⁶

ZAKAŻENIA

Mimo że cyklosporyna jest lekiem immunosupresyjnym zakażenia występujące w przebiegu terapii są rzadkie i raczej łagodne. Wyniki badań kontrolowanych wskazują na brak różnicy w częstości występowania zakażeń u pacjentów przyjmujących cyklosporynę w porównaniu z etretyną lub placebo. Jeśli nie obserwuje się samoistnej poprawy, należy rozpocząć leczenie zakażenia lub przerwać terapię cyklosporyną do czasu ustąpienia objawów.¹¹⁵ Przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny we wskazaniach dermatologicznych pochodzących z dwóch dekad wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych lub reaktywacji gruźlicy.¹²⁵ Ponieważ dane z piśmiennictwa wskazują, że cyklosporyna stosowana w dużych dawkach powoduje u biorców przeszczepu reaktywację gruźlicy utajonej, a także ze względu na fakt, że jest lekiem immunosupresyjnym, National Psoriasis Foundation rekomenduje wykonywanie badań przesiewowych w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem terapii (IV poziom wiarygodności dowodów).^{145,146} Postępowanie w przypadku zakażenia występującego w trakcie kuracji cyklosporyną zależy od patogenu oraz od ciężkości samej infekcji. Zakażenia bakteryjne i grzybicze powinny być leczone zaraz po ich wykryciu odpowiednią antybiotykoterapią i lekami przeciwgrzybiczymi. Poza tym przed włączeniem cyklosporyny u chorych z atopowym zapaleniem skóry należy wyleczyć aktywne zakażenie wirusem *Herpes simplex*, a w przypadku ryzyka wystąpienia *eczema herpeticum* należy rozważyć zakończenie terapii.⁵¹

INNE OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Często opisywane są: zmęczenie, senność oraz występowanie objawów grypopodobnych. U 10-40% leczonych występują również objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, takie jak dolegliwości bólowe stawów oraz mięśni.⁵⁰

HIPERLIPIDEMIA

Hiperlipidemia (a zwłaszcza hipertriglicerydemia) występująca w trakcie leczenia cyklosporyną jest dobrze opisana.^{55,57,115,147,148} Doniesienia wskazują na występowanie hipertriglicerydemii (>750 mg/dl) u 15% chorych, a hipercholesterolemii (>300 mg/dl) u mniej niż 3%.⁴⁹ Wyniki badania przeprowadzonego przez Mrowietza i wsp.⁵⁷ dowodzą, że wzrost stężenia triglicerydów powyżej 30% wartości wyjściowej wystąpił u 12,5% pacjentów. W innym badaniu dotyczącym wpływu cyklosporyny stosowanej w dawce 5 mg/kg/24 h na stężenie lipidów na czczo już po 2 tygodniach leczenia wykazano wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów powyżej 30% wartości wyjściowej u odpowiednio 18 i 50% chorych; nie obserwowano jednak dalszego wzrostu tych wartości podczas kontynuacji terapii.¹⁴⁸ Wyniki przytoczonego badania wskazują, że leczenie cyklosporyną nie wpływa na stężenia lipidów o dużej gęstości. Z kolei Grossman i wsp.¹⁴⁷ wykazali 50% wzrost w zakresie stężeń triglicerydów u siedmiu z ośmiu chorych na łuszczycę, przy czym maksymalne wartości obserwowano po miesiącu leczenia; sugerowano związek między hipertriglicerydemią a wcześniejszym stosowaniem retinoidów, co jednak zostało wykluczone na podstawie wyników następných badań.¹⁴⁹ Stężenia lipidów uległy normalizacji po zakończeniu leczenia.⁸⁶

Wskazywano również, że hiperlipidemia przyczynia się do przyspieszenia rozwoju miażdżycy u pacjentów po przeszczepie nerki.¹⁵⁰ Biorąc pod uwagę aktualne dane dotyczące częstości występowania zespołu metabolicznego oraz zachorowalności na choroby układu krążenia u chorych na łuszczycę, należy podejmować aktywne działanie w przypadku wystąpienia tego objawu niepożądanego. Chociaż nie ma dostępnych wyników badań poświęconych częstości występowania hiperlipidemii indukowanej cyklosporyną u chorych z atopowym zapaleniem skóry, interesujące byłoby porównanie częstości występowania tego działania niepożądanego w tych dwóch grupach pacjentów.

ZALECENIA

Jeśli dojdzie do wystąpienia hiperlipidemii a terapia cyklosporyną będzie kontynuowana, należy stosować dietę o niskiej zawartości lipidów (IV poziom wiarygodności dowodów). W przypadku kiedy takie postępowanie nie przyniesie skutku, wskazane jest zmniejszenie dawki cyklosporyny lub dołączenie leku zmniejszającego stężenie lipidów. Jako że cyklosporyna zmniejsza klirens statyn, w przypadku ich wspólnego stosowania może wystąpić rabdomioliza.¹⁵¹ Konieczne jest zacho-



wanie czujności pozwalającej na wykrycie tej rzadkiej, lecz potencjalnie śmiertelnej interakcji lekowej. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłaszania takich objawów jak: bóle mięśniowe lub osłabienie, ciemne zabarwienie moczu lub ogólne złe samopoczucie, zaleca się również monitorowanie stężenia kinazy fosfokreatynowej. Istnieją doniesienia wskazujące na występowanie neurotoksyczności oraz niewydolności nerek u chorych po przeszczepieniu nerki, leczonych cyklosporyną.¹⁵²

INNE NIEPRAWIDŁOŚCI W BADANIACH LABORATORYJNYCH

Jedną z korzyści cyklosporyny w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi jest brak działania mielosupresyjnego. Możliwe jest jednak występowanie nieznacznej niedokrwistości normochromicznej i normocytowej^{115,153}, jak również mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości.⁴⁹ Zaburzenia czynności nerek mogą doprowadzić do rozwoju hipomagnezemu, hiperurykemii oraz hiperkaliemii. Wyniki jednego z badań wskazują na związek między występowaniem hiperurykemii (2,6% chorych) oraz hipomagnezemu (8,8%) a wielkością przyjmowanej dawki leku, podczas gdy hiperkaliemia (0,5%) nie jest związana ani z dawką leku, ani z czasem trwania kuracji.¹¹⁵ Hipomagnezemia występuje u 5-15% chorych i powinna być leczona przez suplementację magnezu (początkowo w dawce 200 mg/24 h, którą następnie można zwiększyć w razie potrzeby) pod kontrolą jego stężenia.⁵⁰ Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach wskazują, że suplementacja magnezu w trakcie terapii cyklosporyną zapobiega wystąpieniu przewlekłej nefropatii dzięki regulacji aktywności syntazy tlenu azotu.¹⁵⁴

Hiperurykemia powinna być leczona dietą niskopurynową, konieczne jest również odpowiednie nawodnienie.⁵⁰ W przypadku prawidłowej funkcji nerek może dojść do wystąpienia hiperkaliemii, co może być spowodowane dysfunkcją kanalików oraz wtórnym hipoadosteronizmem.¹⁵⁵ Jeśli dieta niskopotasowa oraz odpowiednia podaż płynów nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, konieczne jest zmniejszenie dawki.⁵⁰ Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej może wystąpić nawet u 8% chorych na łuszczycę leczonych cyklosporyną, przy zachowaniu prawidłowych wyników prób wątrobowych.¹¹⁵ Ma to najprawdopodobniej związek z zwiększoną aktywnością izoenzymów w kościach, co powoduje zmianę ich metabolizmu. Wykazano, że cyklosporyna powoduje umiarkowaną proliferację

osteoplastyczną oraz nasila mineralizację macierzy, co przejawia się zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej w surowicy chorych po przeszczepieniu nerki, z prawidłowym stężeniem hormonów przynależnych.¹⁵⁶

Monitorowanie

Kluczowe wskazówki

- Przed włączeniem leczenia, po 2, 4, 6 i 8 tygodniach, a potem co miesiąc konieczna jest ocena ciśnienia tętniczego, jak również stężenia mocznika i kreatyniny w krwi chorego.
- Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności przestrzegania higieny jamy ustnej, jak również powinni zgłaszać się raz na 6 miesięcy na wizyty kontrolne do stomatologa w celu monitorowania przerostu dziąseł.
- Należy stosować programy przesiewowe pozwalające na wykrywanie nowotworów.
- Jeśli to możliwe to przed rozpoczęciem terapii wskazane jest wykonanie szczepień.

BADANIA PRZESIEWOWE I WYWIAD

Przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną należy zebrać bardzo dokładny wywiad, zbadać chorego oraz przeprowadzić badania laboratoryjne (tab. 3). Szczególnie istotne jest zebranie wywiadu w kierunku chorób nowotworowych, zaburzeń czynności nerek, nadciśnienia tętniczego, aktualnych zakażeń oraz wcześniejszego leczenia metodą PUVA. Należy również zapytać o stale przyjmowane leki, w tym preparaty dostępne bez recepty. W trakcie badania chorego należy w dwukrotnie zmierzyć ciśnienie tętnicze, jak również ocenić skórę pod kątem uszkodzeń słonecznych i ewentualnych nowotworów skóry. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest wyleczenie wszelkich aktywnych zakażeń wirusem *Herpes simplex*, zwłaszcza u chorych z atopowym zapaleniem skóry. Jeśli to możliwe przed włączeniem cyklosporyny należy wyleczyć brodawki wirusowe. Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności przestrzegania higieny jamy ustnej oraz powinni zgłaszać się raz na 6 miesięcy na wizyty kontrolne do stomatologa w celu monitorowania przerostu dziąseł. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest ustalenie odpowiedniej metody antykoncepcji, a w razie potrzeby wykonanie testu ciążowego. Cyklosporyna zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron, z tego powodu należy rozważyć stosowanie dodatkowej antykoncepcji.⁵⁰ Pacjenci

**Tabela 3. Wytyczne dotyczące postępowania przed włączeniem terapii oraz monitorowania chorego.**

Postępowanie	Szczegóły	Poziom wiarygodności dowodów
Zebraenie pełnego wywiadu	Przebyte zakażenia: gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby B/C, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, choroby nerek, choroby wątroby, choroby nowotworowe; pełny wywiad lekarski powinien być powtarzany w trakcie każdej wizyty kontrolnej.	IV
Pomiar ciśnienia tętniczego	Przed włączeniem leczenia (2 odrębne pomiary, wartości nie powinny przekraczać 140/90 mmHg); ponowny pomiar w 2, 4, 6 i 8 tygodniu terapii, następnie raz w miesiącu.	
Badanie fizykalne	Uszkodzenia słoneczne/nowotwory skóry, opryszczka, brodawki wirusowe	
Pomiar stężenia kreatyniny w surowicy	Przed włączeniem leczenia, następnie w 2, 4, 6 i 8 tygodniu, kolejne oznaczenia raz w miesiącu	
Pomiar stężenia mocznika w surowicy	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Wykonanie pełnej morfologii krwi	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Oznaczenie stężenia potasu	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Oznaczenie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Wykonanie lipidogramu, na czczo	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Oznaczenie stężenia kwasu moczowego	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Oznaczenie stężenia magnezu	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Wykonanie badania ogólnego moczu	Przed włączeniem leczenia, następnie raz w miesiącu	
Wykonanie odczynu tuberkulinowego	Przed włączeniem leczenia	
Oznaczenie GFR	Po roku ciągłej terapii	
Programy kontrolne	Zgodnie z wytycznymi narodowych programów zapobiegania rakowi szyjki macicy, piersi oraz jelita grubego	
Wykonanie szczepień	Raz w roku szczepienia przeciwko pneumokokom oraz przeciwko grypie	

powinni zostać uprzedzeni o konieczności stosowania długotrwałej ochrony przeciwsłonecznej ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry podczas leczenia cyklosporyną.

WYJŚCIOWE BADANIA LABORATORYJNE

Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy na czczo (ostatni posiłek 12 h wcześniej, oznaczenie wyko-

nuje się rano, przed badaniem należy unikać nadmiernego wysiłku fizycznego), przy czym badanie powinno zostać przeprowadzone dwukrotnie. W przypadku wystąpienia rozbieżności w uzyskanych wynikach większych niż 10 $\mu\text{mol/l}$ badanie należy powtórzyć.^{11,48-50} Średnia z uzyskanych wyników będzie stanowiła punkt odniesienia dla późniejszych oznaczeń. Wśród podstawowych badań laboratoryjnych należy również wyko-



nać: pełną morfologię krwi, oznaczyć stężenie mocznika we krwi, potasu, stężenie bilirubiny, aktywność enzymów wątrobowych, stężenie kwasu moczowego, stężenie magnezu, stężenie lipidów na czczo oraz badanie ogólne moczu w celu ewentualnego wykrycia obecności białka.¹¹

REGULARNE BADANIA KONTROLNE

W 2, 4, 6 oraz 8 tygodniu należy zmierzyć ciśnienie tętnicze oraz oznaczyć stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, kolejne badania powinny być wykonywane co miesiąc, a przypadku stwierdzenia odchyłeń od wartości prawidłowych – częściej.^{11,48-50} Z kolei morfologia krwi, stężenie potasu, kwasu moczowego, lipidów, bilirubiny, aktywność enzymów wątrobowych oraz stężenie potasu początkowo powinny być oceniane raz w miesiącu, a następnie w zależności od czasu trwania terapii (co 2 miesiące). Na każdej wizycie kontrolnej należy zważyć chorego.

BADANIA WYKONYWANE RAZ W ROKU

U chorych leczonych w sposób ciągły dłużej niż rok wskazane jest ocenianie raz w roku GFR.⁴⁸⁻⁵⁰ Ponadto, należy w pełni stosować wytyczne programów wykrywania raka szyjki macicy, piersi oraz prostaty.

STĘŻENIE CYKLOSPORYNY W SUROWICY

U chorych po przeszczepieniu nerki monitoruje się stężenie cyklosporyny w surowicy w celu uniknięcia toksycznego działania leku wynikającego z jego dużego stężenia oraz zminimalizowania wystąpienia odrzucenia przeszczepu z powodu zbyt małego jego stężenia. W praktyce nie wykazano jednak, aby takie postępowanie u pacjentów leczonych dermatologicznie było przydatne w monitorowaniu skuteczności leczenia lub toksyczności.^{57,157,158} Nie wykazano różnic w zakresie średnich stężeń leku oznaczanych z zastosowaniem swoistych przeciwciał monoklonalnych lub nieswoistych poliklonalnych testów immunofluorescencyjnych w odniesieniu do skuteczności terapii lub dysfunkcji nerek. Niemniej jednak oznaczenia można wykonywać, jeśli istnieją wątpliwości co do stosowania się chorego do zaleceń lub do wykrycia stężeń cyklosporyny przekraczających zalecane wartości.¹⁵⁹

SZCZEPIENIA

W trakcie leczenia cyklosporyną przeciwwskazane jest podawanie żywych szczepionek.¹¹ Wiele badań dotyczyło odpowiedzi immunologicznej na nieaktywne szczepionki u chorych po przeszczepieniu narządów

leczonych cyklosporyną. Wykazano, że szczepienie przeciwko pneumokokom 23-walentym preparatem pacjentów po przeszczepieniu narządów otrzymujących cyklosporynę jest równie skuteczne jak w przypadku grupy kontrolnej, podczas gdy odpowiedź immunologiczna na szczepienie przeciwko grypie jest znacznie zmniejszona, przy czym nie jest całkowicie zahamowana.^{160,161} Sugeruje się, że te różnice wynikają z produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym znajdującym się w szczepionce przeciwko pneumokokom, zależnej od limfocytów T.¹⁶⁰ Również odpowiedź po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B jest upośledzona.¹⁶² Z kolei u dzieci po przeszczepieniu nerki otrzymujących cyklosporynę, standardowe szczepienie przeciwko błonicy i tężcowi jest tak samo skuteczne jak u dzieci zdrowych.¹⁶³ Jeśli to możliwe, szczepienie powinno zostać wykonane przed rozpoczęciem terapii cyklosporyną i chociaż odpowiedź może być słabsza od optymalnej, zaleca się doszczepianie raz w roku szczepionkami przeciwko pneumokokom oraz grypie.¹¹ Ponieważ lek zmniejsza reakcję nadwrażliwości opóźnionej ocenianej na podstawie testów skórnych, u chorych leczonych cyklosporyną interpretacja wyniku odczynu tuberkulinowego jest niemiarodajna.^{164,165} Z tego powodu wykonanie próby Mantoux zaleca się przed rozpoczęciem terapii.¹¹

Ciąża

Kluczowe wskazówki

- Cyklosporyna przenika przez łożysko; należy do leków kategorii C.
- Dane z piśmiennictwa wskazują, że lek nie działa teratogennie, ale podczas jego stosowania częściej dochodzi do przedwczesnych porodów oraz występowania niskiej masy urodzeniowej.
- Cyklosporyna przenika do mleka karmiącej.

Food and Drug Administration zakwalifikowała cyklosporynę do leków kategorii C w zakresie bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. (W tej grupie znajdują się preparaty, w przypadku których badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane dla płodu. Nie prowadzono badań z udziałem ludzi. Lek z tej grupy można stosować jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza spodziewana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.) Wykazano, że przekracza ona barierę łożyskową w sposób bierny i osiąga stężenie odpowiadające 10-50% matczyne stężenia osoczowe-



go.¹⁶⁶ Wyniki badań przeprowadzonych na samicach szczurów Lewis wskazują, że podanie leku w dawce 25 mg/kg powoduje wystąpienie charakterystycznych, polekowych zmian patologicznych u matki, jak również zwiększa częstość śmiertelności płodu, podczas gdy dawka 10 mg/kg nie była toksyczna.¹⁶⁷ Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały zwiększonej częstości występowania malformacji, ale wewnątrzmaciczna ekspozycja królików na cyklosporynę powodowała redukcję nefronów, co prowadziło do wystąpienia nadciśnienia układowego oraz postępującej, przewlekłej niewydolności nerek u dorosłym życiu.¹⁶⁸

Ponieważ z powodów etycznych niemożliwe są badania kontrolowane z udziałem ludzi, należy wykorzystać dane z rejestrów dotyczących ciąży, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży. Większość prezentowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku pochodzi z obserwacji kobiet po przeszczepieniu narządów i dowodzi braku działania teratogennego.^{50,169,170} Metaanaliza wyników 15 badań (z 6 grupami kontrolnymi), w których udział wzięło 410 osób, wykazała brak istotności statystycznej w zakresie zwiększonej częstości występowania wrodzonych nieprawidłowości, przedwczesnego porodu lub niskiej masy urodzeniowej, związanych ze stosowaniem cyklosporyny w czasie ciąży. Niemniej jednak obserwowano wyraźną tendencją do występowania niskiej masy urodzeniowej (częstość występowania 43%) oraz wcześniactwa (częstość występowania 56%).¹⁶⁹ Dane zebrane przez firmę Sandoz, a uzyskane z międzynarodowych baz danych, dotyczące stosowania cyklosporyny przez ciężarne wskazują na częstsze występowanie wcześniactwa oraz niskiej masy urodzeniowej, czego można spodziewać się w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych, ale częstość występowania poronień oraz malformacji nie różni się w tej grupie w porównaniu z populacją ogólną.¹⁷⁰

Dwunastoletnia obserwacja 175 dzieci ekspozowanych na cyklosporynę w okresie płodowym wykazała u 16% z nich opóźnienie rozwoju umysłowego.¹⁷¹ Miało to związek z dużą częstością przedwczesnych porodów w obserwowanej grupie. Wyniki innego badania przeprowadzonego w grupie siedmiorga dzieci ekspozowanych na cyklosporynę w okresie życia wewnątrzmacicznego wskazują na występowanie przejściowych, nieznacznych zaburzeń rozwoju układu immunologicznego płodu, z zachowaniem prawidłowych stężeń immunoglobulin oraz dopełniacza, jak również z prawidłową odpowiedzią na szczepienia. Autorzy ustalili, że tego rodzaju ekspozycja nie ma wpływu na zwiększenie

ryzyka wystąpienia niedoborów odporności lub chorób autoimmunologicznych.¹⁷² W kolejnym badaniu obserwacji poddano sześcioro niemowląt, których matki były po przeszczepie nerki i otrzymywały w okresie ciąży cyklosporynę z metyloprednizolonem.¹⁷³ Wskazuje to na zaburzenia w dojrzewaniu limfocytów T, limfocytów B oraz komórek NK, co było widoczne do 1 r.ż. Mimo że nie stwierdzano żadnych klinicznych cech obniżonej odporności, autorzy sugerują, że u tej grupy dzieci należy opóźnić przeprowadzenie konwencjonalnych szczepień. Poza wspomnianym wcześniej badaniem wskazującym na redukcję nefronów u królików ekspozowanych na cyklosporynę wydaje się, że u dzieci, których matki przyjmowały ją w trakcie ciąży, lek nie powoduje żadnego działania nefrotoksycznego.¹⁷⁴

W okresie ciąży stężenie cyklosporyny obniża się, ponieważ zwiększa się objętość dystrybucji i nasila metabolizm.¹⁷⁵ Ze względu na wyjątkowy status tolerancji immunologicznej w okresie ciąży obserwuje się znaczącą poprawę kliniczną w przypadku wielu chorób skóry, tak więc konieczność stosowania cyklosporyny jest rzadka.

LAKTACJA

Kobiety karmiące nie powinny stosować cyklosporyny, ponieważ działa ona immunosupresyjnie na niemowlę (IV poziom wiarygodności dowodów).^{11,48-50,176} Cyklosporyna jest wydzielana do mleka, przy czym proporcja stężeń w mleku i surowicy jest różna, w zależności od czasu pobrania próbki oraz dawki leku.¹⁷⁷ Do tej pory dane wskazujące na bezpieczeństwo terapii cyklosporyną w okresie laktacji są ograniczone do dwóch małych serii przypadków oraz dwóch opisów przypadków. Nie obserwowano w nich występowania objawów niepożądanych, a stężenie leku we krwi niemowlęcia, poza jednym wyjątkiem, było nieoznaczalne.^{177,178} Chociaż wspomniane doniesienia dają nadzieję, to dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny w okresie ciąży pozostają ograniczone i ciągle nie są przekonujące.

Stosowanie cyklosporyny u dzieci

Kluczowe wskazówki

- U dzieci biodostępność cyklosporyny jest zmniejszona.
- Dzieci są mniej podatne na rozwój nefropatii indukowanej cyklosporyną w porównaniu z dorosłymi.

Cyklosporyna jest stosowana u biorców przeszczepu od 1 r.ż., bez występowania poważnych objawów niepożądanych. Wykazano zarówno bezpieczeństwo, jak



i skuteczność terapii ciągłej i przerywanej u chorych z atopowym zapaleniem skóry, u których lek podawano do roku, w dawce do 5 mg/kg/24 h (tab. 2).¹⁷⁹⁻¹⁸² Nie ma dostępnych wyników żadnych randomizowanych badań kontrolnych prowadzonych w grupie dzieci z łuszczycą, jednak częstym wskazaniem do stosowania cyklosporyny w tej grupie wiekowej jest ciężka łuszczycza.¹⁸³ Dzieci są mniej podatne na rozwój nefropatii indukowanej cyklosporyną w porównaniu z dorosłymi.^{65,81,95} Może to wynikać ze zmniejszonej wrażliwości na lek, większego wydalania lub zmniejszonej biodostępności. Niemniej jednak w przypadku upośledzenia czynności nerek częstotliwość występowania uszkodzenia naczyń nerkowych jest taka sama. W metaanalizie dotyczącej stosowania cyklosporyny u chorych na atopowe zapalenie skóry stwierdzono, że chociaż skuteczność terapii jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, to lek jest lepiej tolerowany przez dzieci.⁹⁵ Łączna analiza wskazuje, że jedynie u 2,5% dzieci obserwowano wzrost stężenia kreatyniny powyżej 30% wartości wyjściowych w miesiącu, ponadto nie obserwowano występowania nadciśnienia tętniczego.

OMÓWIENIE ORAZ WŁASNE, DWUDZIESTOPIĘCIOLETNIE DOŚWIADCZENIE AUTORÓW W STOSOWANIU CYKLOSPORYNY

Baylor University Medical Center (Dallas, Teksas) dysponuje dużymi jednostkami zajmującymi się przeszczepami wątroby, nerek oraz szpiku kostnego. Autorzy pozostają w bliskim kontakcie z pracującymi tam lekarzami, co wiąże się ze stosowaniem przez nich cyklosporyny u chorych z atopowym zapaleniem skóry oraz łuszczycą we wszystkich grupach wiekowych od ponad 25 lat. W ostatnich latach, wraz z wprowadzeniem leków biologicznych, zastosowanie cyklosporyny uległo dużej zmianie. Obecnie jest ona stosowana jako terapia interwencyjna lub indukcyjna przez okres do 6 miesięcy, ze względu na szybkość i skuteczność działania. W małych grupach pacjentów, zwłaszcza dzieci, jest ona nadal stosowana przez dłuższy czas, nawet do roku. Terapia przerywana ze względu na możliwość wystąpienia zaostrzeń, co jest frustrujące i rozczarowujące dla pacjenta, nie jest w chwili obecnej stosowana. W ostatnim czasie obserwuje się znaczący postęp w zakresie leczenia łuszczycy. Obecnie większość pacjentów może oczekiwać całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian dzięki stosowanym lekom ogólnym lub biologicznym. Podobnie, również w przypadku piodermii zgorzelinowej obserwuje się postęp w terapii, w zakresie leków biologicznych. Nowe, bardzo skutecz-

ne, biologiczne i niebiologiczne leki immunomodulujące stosowane w terapii przewlekłej pokrzywki są obecnie w fazie rozwoju klinicznego.¹⁸⁴ Postęp w zakresie leczenia atopowego zapalenia skóry jest mniejszy, ale obecnie częściej stosowane są leki ogólne, takie jak azatiopryna, metotreksat, interferon gamma oraz mykofenolan mofetylu.

Obecnie zwraca się dużą uwagę na zagadnienie jakości życia związanej z chorobą skóry, jak również bierze się pod uwagę znaczenie aspektu psychologicznego w terapii. Wiele chorób dermatologicznych, zwłaszcza łuszczycza i atopowe zapalenie skóry, wiąże się z silnym stresem zarówno dla chorego, jak i jego rodziny, zwłaszcza u młodszych pacjentów, z coraz częstym występowaniem depresji oraz niską samooceną.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Jakość życia w tych przypadkach może być tak samo obniżona jak u chorych na cukrzycę czy osób z chorobą niedokrwienną serca.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Coraz częściej stosuje się odpowiednie narzędzia do oceny jakości życia, a na podstawie wyników podejmowane są decyzje kliniczne; niemniej jednak obserwuje się słabą korelację między obiektywną oceną kliniczną dokonywaną przez lekarza a subiektywną oceną pacjenta, co ma miejsce zarówno w przypadku łuszczycy, jak i atopowego zapalenia skóry.^{190,191-194} Każdy chory inaczej rozumie pojęcie „poważnej choroby”.^{195,196} Podczas gdy jedni mogą nie akceptować nawet najmniejszych przejawów choroby skóry, innym nie przeszkadza nawet jej ciężki przebieg. Osiągnięcie ustąpienia zmian, zwiększa oczekiwania chorego, a gdy następuje nawrót choroby, mimo że o mniejszym nasileniu, wynikający z terapii przerywanej może to stanowić ogromny stres dla chorych. Po osiągnięciu remisji, niekiedy pierwszej od wielu lat, chorzy żyją w ogromnym stresie związanym ze strachem przed nawrotem choroby, a wystąpienie nawrotu może wywołać znaczną i niepotrzebną złość. Z tego powodu autorzy nie zalecają powtarzających się cykli terapii przerywanej, a raczej użycie cyklosporyny jako terapii interwencyjnej w przypadku ciężkiego nasilenia zmian łuszczycowych, z kontynuacją podawania poprzedniego leku lub też wprowadzeniem nowego po zakończeniu stosowania cyklosporyny. W leczeniu atopowego zapalenia skóry, zwłaszcza u dzieci oraz młodzieży, często zalecają terapię ciągłą przez okres roku niż przerywaną, ponieważ lepiej kontroluje chorobę i poprawia jakość życia, zwłaszcza młodych pacjentów. Możliwe jest rotacyjne stosowanie azatiopryny lub metotreksatu w celu zmniejszenia toksyczności i uzyskania bardziej stabilnego przebiegu.



Podsumowanie

Od czasu odkrycia w 1972 roku cyklosporyna odegrała bardzo ważną rolę nie tylko w terapii wielu chorób skóry, ale również ze w poszerzeniu wiedzy lekarzy w zakresie immunopatofizjologii wielu stanów dermatologicznych. Przypadkowe odkrycie jej skuteczności w leczeniu łuszczycy w 1979 roku spowodowało zmianę w badaniach jej poświęconych i doprowadziło do zmiany jej postrzegania z choroby będącej wynikiem nadmiernej proliferacji keratynocytów na zależną od mechanizmów immunologicznych, co umożliwiło późniejszą rewolucję biologiczną. Ze względu na szybkie działanie i znaczną skuteczność cyklosporyna jest szczególnie przydatna w leczeniu zaostrzeń chorób skóry, a zwłaszcza łuszczycy i atopowego zapalenia skóry, które nie odpowiadają na dotychczasowe metody leczenia, może być również lekiem stanowiącym łącznik przed wprowadzeniem innych preparatów. Wzrost liczby metod terapeutycznych sprawił, że nie ma konieczności stosowania terapii przerywanej, a długotrwała terapia jest zalecana jedynie w wyjątkowych przypadkach. U tych pacjentów wskazane jest stosowanie kuracji łączonej lub rotacyjnej w celu zminimalizowania dawki kumulacyjnej oraz długotrwałych objawów niepożądanych. Jeśli jednak jest to możliwe, należy unikać przedłużania leczenia powyżej roku. Objawy niepożądane zależą od dawki leku, czasu trwania kuracji i są odwracalne po jej zakończeniu, pod warunkiem przestrzegania wytycznych i prowadzenia dokładnej kontroli chorych. Obecnie cyklosporyna jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej, przy dokładnym przestrzeganiu zaleceń zawartych we wspomnianych wytycznych, co powoduje duży komfort. Powinna być ona integralnym elementem postępowania terapeutycznego, szerzej stosowanym ze wskazań dermatologicznych.

Autorzy chcieliby podziękować dr Stacy Hinson i dr Nesrin A. Onur za udostępnienie obrazów histopatologicznych przewlekłej nefropatii indukowanej cyklosporyną oraz Cristinie Martinez za wsparcie techniczne.

Reprinted from *J Am Acad Dermatol* 2010;63:949-72 Caitriona Ryan, MBCh, BAO, Karrie T. Amor, MD, and Alan Menter, MD, The use of cyclosporine in dermatology: Part II with permission from Elsevier. ©2010 by the American Academy of Dermatology, Inc.

Piśmiennictwo

- Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)1 in organ transplantation. *Drugs* 2001;61:1957-2016.
- Kahan BD. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 1985;40:457-76.
- Tredger JM, Naoumov NV, Steward CM, O'Grady JG, Grevel J, Niven AA, et al. Influence of biliary T-tube clamping on CSA pharmacokinetics in liver recipients. *Transplant Proc* 1988;20:512-5.
- Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation* 1999;68:1356-61.
- Vine W, Bowers LD. Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1987;25:275-311.
- Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB, Flückiger SS, Lange H, Schmidt B, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation—a multicentre investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 1994;58:658-63.
- Elder CA, Moore M, Chang C-T, Jin J, Charnick S, Nedelman J, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995;35:865-75.
- Koo J, for the OLP302 Study Group. A randomized, doubleblind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporine, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:88-95.
- Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, Rogers J, Lin A, Afzal F, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation* 2005;80:1633-5.
- Pollard S, Nashan BJ, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P, et al. Consensus statement. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporine A. *Clin Ther* 2003;25:1654-69.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.
- Kovarik JM, Mueller EA, Johnston A, Hitzemberger G, Kutz K. Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. *Pharmacotherapy* 1993;13:613-7.
- Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19:119-37.
- Wasan KM, Pritchard PH, Ramaswamy M, Wong W, Donnachie EM, Brunner LJ. Differences in lipoprotein lipid concentration and composition modify the plasma distribution of cyclosporine. *Pharm Res* 1997;14:1613-20.
- Gupta SK, Manfro RC, Tomlanovich SJ, Gambertoglio JG, Garovoy MR, Benet LZ, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1990;30:643-53.
- Umezawa Y, Mabuchi T, Ozawa A. Preprandial vs. postprandial pharmacokinetics of cyclosporine in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2007;46:880-2.
- Hashizume H, Ito T, Yagi H, Takigawa M, Kageyama H, Furukawa F, et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporine microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2007;34:430-4.
- Min DI, Ellingrod VL, Marsh S, McLeod H. CYP3A5 polymorphism and the ethnic differences in cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther Drug Monit* 2004;26:524-8.
- Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, De Meyer M, Eddour DC, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004;14:147-54.
- Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, van der Werf M, Gregoor PJ, Lindemans J, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:245-54.



21. Zhao Y, Song M, Guan D, Bi S, Meng J, Li Q, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 2005;37:178-81.
22. Anglicheau D, Therivet E, Etienne I, Hurault De Ligny B, Le Meur Y, Touchard G, et al. CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms and cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:422-33.
23. Bonhomme-Faivre L, Devocelle A, Saliba F, Chatled S, Maccario J, Farinotti R, et al. MDR-1 C3435T polymorphism influences cyclosporine A dose requirement in livertransplant patients. *Transplantation* 2004;78:21-5.
24. Yates CR, Zhang W, Song P, Li S, Gaber AO, Kotb M, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43:555-64.
25. Foote CJ, Greer W, Kiberd B, Fraser A, Lawen J, Nashan B, et al. Polymorphisms of multidrug resistance gene (MDR1) and cyclosporine absorption in de novo renal transplant patients. *Transplantation* 2007;83:1380-4.
26. Yee GC, Lennon TP, Gmur DJ, Kennedy MS, Deeg HJ. Age dependent cyclosporine pharmacokinetics in marrow transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:438-43.
27. Hoyer PF, Offner G, Wonigeit K, Brodehl J, Pichlmayr R. Dosage of cyclosporine A in children with renal transplants. *Clin Nephrol* 1984;22:68-71.
28. Jacqz-Aigrain E, Montes C, Brun P, Loirat C. Cyclosporine pharmacokinetics in nephrotic and kidney-transplanted children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:61-5.
29. Johnston A, Holt DW. Bioequivalence criteria for cyclosporine. *Transplant Proc* 1999;31:1649-53.
30. Yee GC, Lennon TP, Gmur DJ, Cheney CL, Oeser D, Deeg HJ. Effect of obesity on cyclosporin disposition. *Transplant* 1988; 45:649-51.
31. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, Cook T, Hulme B, Fry L. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:443-9.
32. Flechner SM, Kolbeinsson ME, Tam J, Lum B. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;47:806-10.
33. Shibata N, Hayakawa T, Hoshino N, Minouchi T, Yamaji A, Uehara M. Effect of obesity on cyclosporine trough concentrations in psoriasis patients. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:1598-601.
34. Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002;205:383-8.
35. Czech W, Brautigan M, Weidinger G, Schöpf E. A bodyweight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:653-9.
36. Lindholm A, Welsh M, Rutzky L, Kahan BD. The adverse impact of high cyclosporine clearance rates on the incidences of acute rejection and graft loss. *Transplantation* 1993;55:985-93.
37. Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Variations in bioavailability of cyclosporine and relationship to clinical outcome in renal transplant subpopulations. *Transplant Proc* 1995;27:837-9.
38. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271-94.
39. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (p-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:13-33.
40. Griffiths CE, Powles AV, Baker BS, Fry L, Valdimarsson H. Topical cyclosporine and psoriasis. *Lancet* 1987;1:806.
41. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004413.
42. Eisen DE, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a doubleblind analysis. *N Engl J Med* 1990;323:290-4.
43. Demitsu T, Sata T, Inoue T, Okada O, Kubota T. Corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus treated successfully with topical cyclosporine therapy. *Int J Dermatol* 2000;39:79-80.
44. Paço M, Silva R. Treatment of plantar erosive lichen planus with topical cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:77-92.
45. Ho VC, Griffiths CE, Ellis CN, Gupta AK, McCuaig CC, Nickoloff BJ. Intralesional cyclosporine A in the treatment of psoriasis: a clinical, immunologic and pharmacokinetic study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:94-100.
46. Powles AV, Baker BS, McFadden J, Rutman AJ, Griffiths CE, Fry L, et al. Intralesional injection of cyclosporine in psoriasis. *Lancet* 1988;1:537.
47. Mrorwietz U, Christophers E. Clearing of pyoderma gangrenosum by intralesional cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1991;125:499.
48. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(suppl 67):11-23.
49. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
50. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(suppl 2):5-70.
51. Camp RD, Reitamo S, Friedmann PS, Ho V, Heules F. Workshop report. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop, April 1993. *Br J Dermatol* 1993;129:217-20.
52. Paul MD, Parfrey PS, Smart M, Gault H. The effect of ethanol on serum cyclosporine A levels in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987;10:133-5.
53. Altman R, Periz G, Sfakianakis G. Interaction of cyclosporine A and non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992;93:396-402.
54. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *J Am Med Assoc* 1986;256:3110-6.
55. Christophers E, Mrorwietz U, Henneick HH, Färber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:86-90.
56. Mrorwietz U. Safety considerations with cyclosporine and other systemic therapy in the treatment of severe psoriasis. A comparative overview. *Clin Drug Invest* 1995;10(suppl 1):36-44.
57. Mrorwietz U, Färber L, Henneicke-von Zepelin HH, Bachmann H, Welzel D, Christophers E. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis, results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:470-5.
58. Serkova N, Christians U. Transplantation: toxicokinetics and mechanisms of toxicity in cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Invest Drugs* 2003;4:1287-96.
59. Hamilton GS, Steiner JP. Immunosuppressants: beyond immunosuppression. *J Med Chem* 1998;41:323-89.
60. Young EW, Ellis CN, Messana JM, Johnson KJ, Leichtman AB, Mihatsch MJ, et al. A prospective study of renal structure and function in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Kidney Int* 1994;46:1216-22.
61. Margolis DJ, Guzzo C, Johnson J, Lazarus GS. Alterations in renal function in psoriasis patients treated with cyclosporine 5 mg/kg/day. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:195-7.
62. Powles AV, Cook T, Hulme B, Baker BS, Lewis HM, Thomas E, et al. Renal function and biopsy findings after 5 years' treatment with low-dose cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1993;128:159-65.
63. Powles AV, Baker BS, Valdimarsson H, Hulme B, Fry L. Four years' experience with cyclosporine A for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):665-9.
64. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, Johnson K, Kunkel R, Bainbridge C, et al. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis. Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710-9.
65. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International*



- Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654-60.
66. Kidney biopsies in control or cyclosporin A-treated psoriatic patients. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin A (Sandimmun) in Autoimmune Diseases. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):95-100.
 67. Pei Y, Scholey JW, Katz A, Schachter R, Murphy GF, Cattran D. Chronic nephrotoxicity in psoriatic patients treated with lowdose cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1994;23:528-36.
 68. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporine A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:366-75.
 69. Mason J. Renal side-effects of cyclosporine A. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):71-7.
 70. Simonson MS, Robinson AV, Schulak JA, Hricik DE. Inhibition of endothelin-1 improves survival and vasculopathy in rat cardiac transplants treated with cyclosporine. *Transplantation* 2002;73:1054-9.
 71. Zachariae H, Heickendorff L, Bjerring P. Plasma endothelins in psoriasis: possible relations to therapy and toxicity. *Acta Derm Venereol* 1996;76:442-3.
 72. Diederich D, Skopec J, Diederich A, Fu-Xiang D. Cyclosporine produces endothelial dysfunction by increased production of superoxide. *Hypertension* 1991;33:957-61.
 73. Vaziri ND, Ni Z, Zhang YP, Ruzics EP, Maleki P, Ding Y. Depressed renal and vascular nitric oxide synthase expression in cyclosporine-induced hypertension. *Kidney Int* 1998;54:482-91.
 74. Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva GV, Loktionova SA, Lhote P, Ruegg UT. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 1999;55:2407-14.
 75. Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, Rogers S, Chalmers RJG, Boffa MJ, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporine (Neoral). A multicenter study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
 76. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanacllocha F, León-Dorantes G, Atakan N, et al. Intermittent short courses of cyclosporine (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
 77. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanacllocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis; a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
 78. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:41-7.
 79. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, Von Graffenried B. Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):57-69.
 80. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 3):759-71.
 81. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Renal side-effects of cyclosporine A with special reference to autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):101-15.
 82. Brown Z, Neild GH, Willoughby JJ, Somia NV, Cameron SJ. Increased factor VIII as an index of vascular injury in cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1986;42:150-3.
 83. Morozumi K, Thiel G, Albert FW, Banfi G, Gudat F, Mihatsch MJ. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 1992;38:1-8.
 84. Young EW, Ellis CN, Messana JM, Johnson KH, Leichtman AB, Mihatsch MJ, et al. A prospective study of renal structure and function in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Kidney Int* 1994;46:1216-22.
 85. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:531-5.
 86. Shupack J, Abel E, Bauer E, Brown M, Drake L, Freinkel R, et al. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:423-32.
 87. Markham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with longterm cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:111-4.
 88. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, Blanchet F, Dubertret L. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:623-9.
 89. Mihatsch MJ, Wolff K. A consensus report: cyclosporin A therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;112(suppl 26):1-3.
 90. Tomlanovich S, Goblet H, Periroth M, Stinson E, Myers BD. Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986;8:332-7.
 91. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotoxic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991;35(suppl 1):S31-6.
 92. De Rie MA, Meinardi MM, Bos D. Analysis of side-effects of medium- and low-dose cyclosporine maintenance therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;123:347-53.
 93. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
 94. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;96:735-41.
 95. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema—a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
 96. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
 97. Luke RG. Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:468-71.
 98. Van den Dorpel MA, Zietse R, Ijzermans JN, Schalekamp MA, Weimar W. Effect of isradipine on cyclosporine-induced hypertension. *Blood Press* 1994;1(suppl):50-3.
 99. van der Schaaf MR, Hené RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation: calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension* 1995;25:77-81.
 100. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1570-4.
 101. Abu-Romeh SH, El-Khatib D, Rashid A, Patel M, Osman N, Fayyad M, et al. Comparative effects of enalapril and nifedipine on renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 1992;37:183-8.
 102. Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, Verbeelen D. Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporinetreated renal allograft recipients. *Hypertension* 1995;26:436-44.
 103. Deray G, Baumelou B, Le Hoang P, Aupetit B, Girard B, Baumelou A, et al. Enhancement of cyclosporin nephrotoxicity by diuretic therapy. *Clin Nephrol* 1989;32:47.
 104. London NJ, Farmer SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995;346:403-6.
 105. Cockburn IT, Krupp P. The risk of neoplasms in patients treated with cyclosporin A. *J Autoimmun* 1989;2:723-31.
 106. Ryffel B. The carcinogenicity of cyclosporin. *Toxicology* 1992;73:1-22.
 107. Zwanenburg TSB, Suter W, Matter BE. Absence of genotoxic potential for Sandimmun in experimental systems. *Transplant Proc* 1988;20:435-7.
 108. Nelson EW, Eichwald WJ, Shelby J. Increased ultraviolet radiation-induced skin cancers in cyclosporine-treated mice. *Transplant Proc* 1987;19:526-7.
 109. Chen C, Johnston TD, Reddy KS, Merrick JC, Mastrangelo M, Ranjan D. Cyclosporine directly causes oxidative stress and promotes Epstein-Barr virus transformation of human B cells. *J Surg Res* 2001;100:166-70.



110. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:1371-3.
111. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-4.
112. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
113. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
114. Krupp P, Monka C. Side-effect profile of cyclosporine A in patients treated for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):S47-56.
115. Lain EL, Markus RF. Early and explosive development of nodular basal cell carcinoma and multiple keratoacanthomas in psoriasis patients treated with cyclosporine. *J Drug Dermatol* 2004;3:680-2.
116. Koo JY, Kadonaga JN, Wintroub BV, Lozada-Nur FI. The development of B-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:836-40.
117. Watabe H, Soma Y, Obara W, Murakami N, Kaawase A, Mizukami T, et al. Adult T-cell lymphoma/leukemia developing in a patient with psoriasis treated with long term cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 2006;86:184-6.
118. Corazza M, Zampino MR, Montanari A, Altieri E, Virgili A. Primary cutaneous CD301 large T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine. *Dermatology* 2003;206:330-3.
119. Mahe E, Deschamps V, Grossin M, Fraitag S, Crickx B. CD301 T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine and infliximab. *Br J Dermatol* 2003;149:170-3.
120. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-201.
121. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137:778-83.
122. Chen C, Johnston TD, Jeon H, Gedaly R, McHugh P, Ranjan D. Cyclosporine promotes Epstein-Barr virus-infected human B-cell transformation assayed by three correlated assay methods. *Transplant Proc* 2009;41:366-70.
123. Lelievre JD, Sacre K, Adle-Biasette H, Molinier-Frenkel V, Gaulard P, Papo T. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after long-standing cyclosporine therapy for psoriasis: a case of spontaneous regression. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(suppl): S24-7.
124. Fozza C, Dore E, Bonfigli S, Podda L, Longinotti M. Two cases of chronic lymphoproliferative disorders in psoriatic patients treated with cyclosporine: hairy cell leukemia and Waldenström macroglobulemia. *Eur J Dermatol* 2005;15:271-3.
125. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drug Dermatol* 2005;4:189-94.
126. Stewart T, Henderson R, Grayson H, Opelz G. Reduced incidence of rectal cancer, compared to gastric and colonic cancer, in a population of 73,076 men and women chronically immunosuppressed. *Clin Cancer Res* 1997;3:51-5.
127. Stewart T, Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G. Incidence of de novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995;346:796-8.
128. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 1984;ii:1116-20.
129. Cruz OA, Fogg SG, Roper-Hall G. Pseudotumor cerebri associated with cyclosporine use. *Am J Ophthalmol* 1996;122:436-7.
130. González Vicent M, Di'az MA, Madero L. „Pseudotumor cerebri” following allogeneic bone marrow transplantation (BMT). *Ann Hematol* 2001;80:236-7.
131. Somech R, Doyle J. Pseudotumor cerebri after allogeneic bone marrow transplant associated with cyclosporine a use for graft-versus-host disease prophylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:66-8.
132. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
133. Lima MA, Maradei S, Maranhao Filho P. Cyclosporine-induced Parkinsonism. *J Neurol* 2009;256:674-5.
134. Serkova N, Litt L, James TL, Sadee W, Leibfritz D, Benet LZ, et al. Evaluation of individual and combined neurotoxicity of the immunosuppressants cyclosporine and sirolimus by in vitro multinuclear NMR spectroscopy. *J Pharm Exp Ther* 1999;289:800-6.
135. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD. Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 1987;43:35-40.
136. Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. a literature review. *J Periodontol* 2005;76:3-10.
137. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 2000;27:217-23.
138. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidences and severity of cyclosporin induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991;18:107-10.
139. Wong W, Hodge MG, Lewis A, Sharpstone P, Kingswood PC. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole. *Lancet* 1994;343:986.
140. Bencini PL, Montagnino G, Sala F, de Vecchi A, Crosti C, Tarantino A. Cutaneous lesions in 67 cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Dermatologica* 1986;172:24-40.
141. Griffiths CE, Powles AV, McFadden J, Baker BS, Valdimarsson H, Fry L. Long-term cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;120:256-66.
142. Takahashi T, Kamimura A. Cyclosporin A promotes hair epithelial cell proliferation and modulates protein C expression translocation in hair epithelial cells. *J Invest Dermatol* 2001;117:605-11.
143. Taylor M, Ashcroft AT, Messenger AG. Cyclosporin A prolongs human hair growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1993;100:237-9.
144. Bunker CB, Rustin MH, Dowd PM. Isotretinoin treatment of severe acne in posttransplant patients taking cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:693-4.
145. Vachharajani TJ, Oza UG, Phadke AG, Kirpalani AL. Tuberculosis in renal transplant recipients: rifampicin sparing treatment protocol. *Int Urol Nephrol* 2002-2003;34:551-3.
146. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:209-17.
147. Grossman RM, Delaney RJ, Brinton EA, Carter DM, Gottlieb AB. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:648-51.
148. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsman S. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:434-8.
149. Mrowietz U, Fa'rbler L, Bachmann H, Christophers E. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:491-2.
150. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM Jr, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 1989;262:53-6.
151. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
152. Hirai M, Tatuso E, Sakurai M, Ichikawa M, Matsuya F, Saito Y. Elevated blood concentrations of cyclosporine and kidney failure after bezafibrate in renal graft recipient. *Ann Pharmacother* 1996;30:883-4.
153. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 1984;77:652-6.



154. Yuan J, Zhou J, Chen BC, Zhang X, Zhou HM, Du DF, et al. Magnesium supplementation prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity via adjusting nitric oxide synthase activity. *Transplant Proc* 2005;37:1892-5.
155. Caliskan Y, Kalayoglu-Besisk S, Sargin D, Ecder T. Cyclosporine-associated hyperkalemia: report of four allogeneic blood stem-cell transplant cases. *Transplantation* 2003;75:1069-72.
156. Bozkaya G, Nart A, Uslu A, Onman T, Aykas A, Dogan M, et al. Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2008;40:151-5.
157. Feutren G, Friend D, Timonen P, Laburte C. Cyclosporin monitoring in psoriasis. *Lancet* 1990;335:866-7.
158. Feutren G, Friend D, Timonen P, Barnes A, Laburte C. Low predictive value of cyclosporine level for efficacy or renal dysfunction in psoriasis and idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):85-93.
159. Heydendael VM, Spuls PI, Ten Berge IJ, Opmeer BC, Bos JD, de Rie MA. Cyclosporin trough levels: is monitoring necessary during short-term treatment in psoriasis? A systematic review and clinical data on trough levels. *Br J Dermatol* 2002;147:122-9.
160. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kübler WE, et al. Differential immune responses to influenza and pneumococcal vaccinia in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998;66:1340-7.
161. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295-302.
162. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993;11:397-9.
163. Enke BU, Bökenkamp A, Offner G, Bartmann P, Brodehl J. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:237-41.
164. Ellis CE, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Sigel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
165. Cooper KD, Baadsgaard O, Ellis CN, Duell EA, Voorhees JJ. Mechanisms of cyclosporine A inhibition of antigenpresenting activity in uninvolved and lesional psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 1990;94:649-56.
166. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51-6.
167. Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH, Gray ES, Brown PA, Catto GRD, et al. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985;39:9-12.
168. Tendron-Franzin A, Gouyon JB, Guignard HP, Decramer S, Justrabo E, Gilbert T, et al. Long-term effects of in utero exposure to cyclosporin A on renal function in the rabbit. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2687-93.
169. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
170. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29:2480-1.
171. Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, Eisenberg J, Richmond R, Moritz MJ, et al. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. *Transplant Proc* 1999;31:241-2.
172. Pilarski LM, Yacyszyn BR, Lazarovits AI. Analysis of peripheral blood lymphocyte populations and immune function from children exposed to cyclosporine or to azathioprine in utero. *Transplantation* 1994;57:133-44.
173. Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C, et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation* 2000;69:2049-54.
174. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc* 2004;36(suppl 2):208-10.
175. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Cater JR, Jarrell BE, Mortiz MJ, et al. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:476-9.
176. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
177. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6.
178. Nyberg G, Haljamäe U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:253-5.
179. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
180. Harper JL, Berth-Jones J, Camp RD, Dillon MJ, Finlay AY, Holden CA, et al. Cyclosporin for atopic dermatitis in children. *Dermatology* 2001;203:3-6.
181. Zaki L, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1996;135(suppl 48):21-4.
182. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicentre study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1016-21.
183. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316-50.
184. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569-73.
185. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
186. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997;76:159-62.
187. Chamlin SL, Friemen IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics* 2004;114:607-11.
188. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
189. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001;144:104-10.
190. Basra MK, Shahrukh M. Burden of skin diseases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:271-83.
191. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
192. Kirby B, Fortune DB, Bhushan M, Chalmers RJ, Griffiths CEM. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000;142:728-32.
193. Touw CR, Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, Paul C, Rutten FF, Finlay AY. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporine. *Br J Dermatol* 2001;144:967-72.
194. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life in adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993;129:422-30.
195. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes



- a clinically significant improvement when treating psoriasis? J Am Acad Dermatol 2000;43:281-5.
196. Heydendael VM, de Borgie CA, Spuls PI, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. J Invest Dermatol Symp Proc 2004;9:131-5.
197. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in

severe adult atopic dermatitis. Br J Dermatol 1997;136:76-81.

198. Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Buijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:85-9.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Grażyna Chodorowska**
Kierownik Katedry i Kliniki
Dermatologii, Wenerologii
i Dermatologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

➤ Druga część monograficznego artykułu o zastosowaniu cyklosporyny w chorobach skóry jest dla dermatologa bardzo cennym uzupełnieniem. Autorzy skupili się na szeroko rozumianym bezpieczeństwie stosowania leku, zasadach bezpiecznego dla pacjenta i odpowiedzialnego stosowania go w praktyce klinicznej. Przedstawiono farmakokinetykę cyklosporyny, wskazując na czynniki wpływające na jej absorpcję z przewodu pokarmowego, biodostępność i stężenie osiągane we krwi, co ma duże znaczenie kliniczne. Istotne z praktycznego punktu widzenia są przytoczone przez autorów dane dotyczące wpływu masy ciała na dawkowanie i stężenie leku w surowicy, szybkość jego metabolizowania i eliminacji z krążenia obwodowego. Szczególnie ważną zaletą publikacji jest szczegółowe przedstawienie kwalifikacji do leczenia, jego możliwych wariantów, sposobu monitorowania, przeciwwskazań do leczenia cyklosporyną. Bardzo pomocna jest tabela zawierająca długą listę leków, które wchodzi w interakcje z cyklosporyną, co powoduje zwiększenie lub zmniejszenie stężenia leku w surowicy.

Autorzy, omawiając znane działania niepożądane mogące pojawić się w czasie leczenia cyklosporyną, szczegółowo przedstawiają te, które mają największe znaczenie praktyczne dla lekarza prowadzącego terapię, to jest nadciśnienie tętnicze, upośledzenie czynności nerek oraz możliwość rozwoju nowotworów.

Zwracają uwagę na znaczenie wyboru strategii leczenia cyklosporyną (krótkotrwałe, przewlekłe, przerywane, skojarzone, rotacyjne) na ryzyko wystą-

pienia powikłań nerkowych i rozwoju nadciśnienia tętniczego. Po ponad 20 latach stosowania wiadomo, co również podkreślono w artykule, że cyklosporyna w dawkach stosowanych dermatologii (<5 mg/kg/24 h) jest bezpieczna, pod warunkiem ścisłego przestrzegania ustalonych i potwierdzonych praktyką zasad monitorowania leczenia.^{1,2} W artykule przypomniano te zasady, podkreślając zwłaszcza znaczenie kontrolowania bezpieczeństwa leczenia oznaczaniem surowiczego stężenia kreatyniny. Konieczność ustalenia wyjściowego stężenia kreatyniny (przez dwukrotny pomiar) jako osobniczej normy, do której będą odnieszone wartości kolejnych pomiarów w czasie prowadzenia leczenia oraz bieżące korygowanie dawki, gdy stężenie kreatyniny przekracza o 30% wartość początkową, są podstawowymi zasadami bezpiecznego prowadzenia leczenia.

Autorzy zauważają, że bardziej niż objawy ze strony nerek niepokój lekarzy budzi rozwój nadciśnienia indukowanego cyklosporyną. Zwracają uwagę na rozbieżności danych z piśmiennictwa dotyczących nadciśnienia tętniczego. Wydaje się, że te rozbieżności związane są z czasem trwania leczenia i wielkością dawki dziennej. Uważa się, że krótkotrwałe leczenie cyklosporyną wiąże się z niewielkim ryzykiem nadciśnienia tętniczego, a co najważniejsze, jest ono odwracalne po zmniejszeniu dawki lub po zastosowaniu leczenia antyhipertensyjnego.^{1,3} Autorzy sugerują, że w pewnej grupie chorych osobnicza wrażliwość na cyklosporynę jest zwiększona i są oni podatni na rozwój nadciśnienia tętniczego nawet po stosowaniu małych dawek leku. Dlatego proponuje się, aby w nadciśnieniu indukowanym cyklosporyną stosować raczej leki antyhipertensyjne niż zmniejszenie dawki. Ten pogląd autorów, oparty na ich doświadczeniu, nie jest powszechnie przyjęty, bowiem wielu klinicystów opowiada się raczej za zmniejszeniem dawki (lub zaprzestaniem leczenia) w razie ujawnienia się nadciśnienia tętniczego de novo w trakcie leczenia



cyklosporyną.¹⁻⁴ Autorzy artykułu sądzą, że konieczność rozpoczynania lub monitorowania leczenia nadciśnienia tętniczego może być jednym z powodów niechęci wielu dermatologów do włączenia cyklosporyny do swojej praktyki zawodowej. Te obawy dermatologów wynikają w znacznym stopniu ze świadomości, że chorzy na łuszczycę są obciążeni zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, dlatego szczególnie ważne jest regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego i włączanie odpowiedniego postępowania, gdy pojawią się objawy nadciśnienia indukowanego cyklosporyną. Autorzy przypominają obecne zalecenia zmniejszania dawki o 25-50% lub włączenia leczenia nadciśnienia tętniczego, chociaż uważają, że rozpoczęcie leczenia nadciśnienia powinno być pierwszym krokiem podjętym przez lekarza prowadzącego. Cenną zaletą omawianej publikacji jest to, że autorzy korzystają z własnych bogatych doświadczeń. Uważają, że dzięki szybkiemu początkowi działania, znacznej skuteczności cyklosporyna ma szczególne zastosowanie w leczeniu nasilonych wysiewów

zmian chorobowych, zwłaszcza łuszczycy i atopowego zapalenia skóry (rescue treatment), a także jako lek indukujący poprawę i poprzedzający inną terapię. Autorzy nie zalecają leczenia przerywanego, a przewlekłe tylko w szczególnych przypadkach. Uważają, że zagrożenia związane z potrzebą przewlekłego stosowania cyklosporyny mogą być znacznie zmniejszone poprzez zastosowanie leczenia skojarzonego lub rotacyjnego, co pozwala na zmniejszenie dawki kumulacyjnej i odległych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo:

1. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC, et al.: Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155(Suppl.2):1-16.
2. Madan V, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:239-250.
3. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporine in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011, 25(Suppl.2): 19-27.
4. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al. Cyclosporine therapy in dermatology *JDDG* 2009;5(7): 474-478.