

Nadwrażliwość na preparaty cyklosporyny u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego - opis dwóch przypadków

Hypersensitivity reactions during ciclosporin therapy in children with colitis ulcerosa – two case reports

AGNIESZKA KOWALCZYK, DOMINIKA TUNOWSKA, ANETA KROGULSKA

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Cyklosporyna jako lek immunosupresyjny jest wykorzystywana w wielu dziedzinach medycyny w tym w gastroenterologii w terapii nieswoistych zapaleń jelit. Reakcje nadwrażliwości na preparaty cyklosporyny występują rzadko i mogą mieć związek ze składnikiem dodatkowym leku - polioksyetylowanym olejem rycynowym. W niniejszej pracy przedstawiamy opis przypadków 10-letniej dziewczynki oraz 7-letniego chłopca leczonych w naszej Klinice preparatami cyklosporyny z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. U dzieci w trakcie terapii obserwowano objawy kliniczne, pod postacią reakcji skórnej i ogólnoustrojowej, mogące sugerować nadwrażliwość na lek. Przedstawiono także opisywane w literaturze przypadki zarówno alergicznej, jak i niealergicznej nadwrażliwości na preparaty cyklosporyny.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na lek, cyklosporyna, polioksyetylowany olej rycynowy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dzieci

Summary

Ciclosporin is an immunosuppressive drug that is used in many fields of medicine, including e.g. gastroenterology in the treatment of inflammatory bowel diseases. Hypersensitivity reactions to ciclosporin medicines are rare and may be related to the drug's additional component - polyethoxylated castor oil. In this paper, we present a case report of a 10-year-old girl and a 7-year-old boy who were both treated with ciclosporin because of ulcerative colitis. During the course of therapy we observed cutaneous and systemic reactions which may suggest hypersensitivity to the drug. The cases of both allergic and non-allergic hypersensitivity to ciclosporin medicines described in the literature are also presented.

Keywords: drug hypersensitivity, ciclosporin, polyethoxylated castor oil, ulcerative colitis, children

© Alergia Astma Immunologia 2018, 23 (3): 160-164

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. Agnieszka Kowalczyk

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii CM UMK Bydgoszcz, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz tel. +48 52 585 48 92, fax: +48 52 585 40 86 e-mail: a.kowalczyk@cm.umk.pl

Wykaz skrótów:

CHLC – choroba Leśniowskiego - Crohna

DIHS – (*drug-induced hypersensitivity syndrome*) - zespół nadwrażliwości indukowanej lekami

IL-2 – interleukina 2

INF- γ – interferon gamma

NUKKCZ – napromieniowany ubogoleukocyтарny koncentrat krwinek czerwonych

NZJ – nieswoiste zapalenia jelit

PEO-CO (*polyethoxylated castor oil*) – polioksyetylowany olej rycynowy

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów alfa

TPN (*total parenteral nutrition*) – całkowite żywienie pozajelitowe

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

WSTĘP

Cyklosporyna jest hydrofobowym cyklicznym peptydem należącym do inhibitorów kalcyneuryny, hamującym zarówno komórkowe, jak i humoralne szlaki odpowiedzi immunologicznej organizmu. Jest lekiem immunosupresyjnym zmniejszającym ekspresję genu interleukiny 2 (IL-2), co prowadzi do zahamowania namnażania i różnicowania

limfocytów T w kierunku limfocytów cytotoksycznych. Po podaniu doustnym biodostępność cyklosporyny wynosi tylko 35%, w związku z czym terapię należy prowadzić pod kontrolą stężenia leku w surowicy krwi [1-3]. Początkowo cyklosporyna przeznaczona była głównie jako środek immunosupresyjny zapobiegający odrzuceniu przeszczepu

w transplantologii. Obecnie wykorzystuje się ją także w innych dziedzinach medycyny, m.in. w alergologii, u pacjentów z ciężkim zaostrzeniem atopowego zapalenia skóry, w leczeniu zespołu nadwrażliwości indukowanej lekami (*Drug-induced hypersensitivity syndrome*, DIHS) oraz w zespole Stevens–Johnsona, a także w gastroenterologii, w terapii nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) [4-7]. Uznaje się, że rozwój NZJ wynika z niekontrolowanej odpowiedzi zapalnej u osób genetycznie predysponowanych na dotychczas niezidentyfikowane czynniki środowiskowe, które oddziałują z mikrobiotą jelitową, wpływając na układ immunologiczny i przewód pokarmowy [8]. W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i choroby Leśniowskiego - Crohna (CHLC) dochodzi do nadmiernej aktywacji limfocytów Th CD4+, co w rezultacie powoduje wzrost stężenia cytokin zapalnych i dalszy rozwój reakcji immunologicznej. We WZJG dominują limfocyty Th2 wytwarzające IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi immunologicznej. Natomiast w CHLC przeważają limfocyty Th1 wytwarzające cytokiny takie jak: interferon gamma (INF- γ), interleukinę 2 (IL-2) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) [9]. Ze względu na istotną rolę limfocytów pomocniczych Th w patogenezie NZJ, cyklosporyna znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu WZJG, jak i CHLC. Zgodnie z zaleceniami [10] pacjenci z ciężkim rzutem WZJG po początkowym nieskutecznym leczeniu kortykosteroidami powinni otrzymać cyklosporynę doustnie w dawce 2-4 mg/kg m.c./dobę przez okres 7-10 dni. Zastosowanie cyklosporyny w dawce 2 mg/kg m.c./dobę odpowiada stężeniu w surowicy wynoszącym 150-250 ng/ml, a gdy dawka leku wynosi 4 mg/kg m.c./dobę, stężenie wynosi 300-350 ng/ml. Jeżeli wystąpi poprawa, cyklosporyna podawana doustnie powinna być zastąpiona cyklosporyną stosowaną doustnie w dawce 8 mg/kg m.c./dobę, z jednoczesnym podaniem azatiopryny w dawce 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryny w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę [10]. Cyklosporyna podawana w postaci doustnej lub doustnej przynosi szybką poprawę stanu ogólnego pacjenta [2, 11]. Do głównych działań niepożądanych cyklosporyny należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, poza tym nadmierne owłosienie ciała oraz nadciśnienie tętnicze. Szczególnie niebezpieczna jest nefrotoksyczność leku, skutkująca zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego oraz uszkodzeniem tętniczek nerkowych i śródmiąższu nerek, mogąca prowadzić do rozwoju nefropatii [12-14]. Szacuje się, że reakcje nadwrażliwości na cyklosporynę o podłożu alergicznym występują u 1%-10% pacjentów. Natomiast reakcja anafilaktyczna po podaniu doustnym cyklosporyny dotyczy ok. 0,1% pacjentów [15-17]. Preparaty cyklosporyny w postaci mikroemulsji, charakteryzują się lepszą biodostępnością niż standardowe preparaty cyklosporyny w tabletkach, ponieważ wchłanianie cyklosporyny w postaci mikroemulsji nie zależy od obecności żółci, pożywienia ani od integralności błony śluzowej jelit [18]. Dotychczasowe badania zwracają uwagę na dodatkowy składnik preparatów doustnych i doustnych cyklosporyny - polioksyetylowany olej rycynowy (*polyethyloxylated castor oil*, PEO-CO), który jako substancja niejonowa jest wykorzystywany do zawieszania cyklosporyny w roztworze wodnym [19, 20]. Może on wywoływać reakcje nadwrażliwości na drodze mechanizmów zależnych i niezależnych od IgE-zależnych, aktywacji dopełniacza oraz degranulacji mastocytów i jest uważany jako podstawowa przyczyna reakcji nadwrażliwości na preparaty cyklosporyny [21].

W niniejszym opisie przedstawiamy dwoje dzieci z WZJG, leczonych w Klinice Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii SU nr 1 w Bydgoszczy, u których po podaniu preparatów cyklosporyny wystąpiły objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości na lek.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1

J.K., 9-letnia dziewczynka była hospitalizowana w Klinice z powodu bólów brzucha i luźnych stolców z domieszką krwi występujących od około miesiąca. Początkowo była leczona ambulatoryjnie sulfametoksazolem z trimetoprimem oraz azytromycyną bez poprawy. Wykonano badania mikrobiologiczne kał stwierdzając zakażenie rota-, adenoi norowirusem. W leczeniu zastosowano metronidazol oraz cyclonaminę bez poprawy. Z powodu utrzymywania się licznych wypróżnień z krwią dziewczynkę skierowano do Kliniki w celu dalszej diagnostyki i leczenia. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, obserwowano bladeść skóry, miernie rozwiniętą tkankę podskórną oraz podsychające śluzówki. Brzuch w badaniu był miękki, niebolesny, ze słyszalną żywą perystaltyką. Parametry życiowe: ciśnienie tętnicze krwi – 98/67 mmHg, częstość akcji serca (*Heart rate*, HR) – 101 uderzeń/minutę, częstość oddechów – 17/min, temperatura ciała (T) – 37,5st.C. Zastosowano całkowite żywienia pozajelitowego (TPN). Ze względu na długotrwałe utrzymywanie się bólów brzucha i luźnych stolców (do 5 stolców/dobę z domieszką krwi) poszerzono diagnostykę o badanie kolonoskopowe. Obraz kolonoskopowy odpowiadał WZJG, z aktywnymi zmianami zapalnymi obecnymi do zagięcia wątrobowego. Aktywność zapalenia oceniono w skali PUCAI na 75 pkt, co wskazywało na ciężki rzut WZJG. Do leczenia włączono metylprednizolon oraz wankomycynę. Dziewczynka dwukrotnie wymagała przetoczenia napromieniowanego ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych (NUKCCZ). Ze względu na dalsze utrzymywanie się stolców z krwią i anemizowanie się dziewczynki do leczenia włączono cyklosporynę podawaną doustnie (preparat zawierający PEO-CO). Pacjentka nigdy wcześniej nie przyjmowała preparatów cyklosporyny. Dotychczasowy wywiad alergologiczny był ujemny. Na podstawie oceny swoistych IgE we krwi nie stwierdzono uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe. Po ok. 10 min. od rozpoczęcia wlewu iv. pierwszej dawki cyklosporyny (podano ok. 3 mg leku) dziewczynka zaczęła się skarżyć na ból głowy i uszu, mroczyki przed oczami oraz uczucie drętwienia warg. W badaniu fizykalnym z odchył od normy stwierdzono: zasinienie czerwieni wargowej, śluzówek jamy ustnej oraz dłoni. Dokonano pomiaru parametrów życiowych: Sat – 97%, HR – 160 uderzeń/min, RR – 100/60 mmHg. Przerwano wlew leku, podano rupatadynę, objawy ustąpiły w ciągu kilku minut. Ze względu na podejrzenie nadwrażliwości na lek odstąpiono od dalszej terapii cyklosporyną. Ostatecznie pacjentkę zakwalifikowano do leczenia biologicznego infliksimabem.

Przypadek 2

M.S., 7-letni chłopiec był hospitalizowany w Klinice z powodu drugiego w życiu zaostrzenia WZJG. Chorobę rozpoznano dwa miesiące wcześniej. Pacjent pozostawał pod opieką Poradni Gastroenterologicznej. Pomimo leczenia prednizonem w dawce 10mg na dobę i włączenia do leczenia azatiopryny w dawce 25 mg na dobę, nie uzyska-

no remisji choroby. Chłopiec oddawał kilka papkowatych stolców na dobę, z obecnością krwi i śluzu oraz odczuwał bolesne parcie na stolec. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stan ogólny chłopca określono jako dość dobry, ciśnienie tętnicze krwi – 109/54 mmHg, HR – 95 uderzeń/minutę, częstość oddechów – 20/min. Aktywność choroby w skali PUCAI oceniono na 50 punktów. W toku przeprowadzonych badań wykluczono zakażenie wirusowe i bakteryjne przewodu pokarmowego. Włączono antybiotykoterapię oraz kontynuowano sterydoterapię w formie dożylniej. Stopniowo zwiększano dawkę metyloprednizonu z 1mg/kg m.c. co 3 dni do 1mg/kg m.c. 1 raz dziennie oraz dołączono steryd podawany doodbytniczo. Pomimo zastosowanego leczenia nadal utrzymywały się liczne stolce z dużą domieszką krwi. W trakcie hospitalizacji aktywność choroby w skali PUCAI oceniono na 65 pkt. Ze względu na brak poprawy do leczenia włączono cyklosporynę w formie dożylniej (preparat zawierający PEO-CO) w dawce 2,5 mg/kg m.c./dobę oraz rozpoczęto TPN. Regularnie monitorowano stężenie leku w surowicy krwi. Po 3 dobach leczenia osiągnięto stężenie 79 ng/ml, z tego względu zwiększono dawkę leku do 3 mg/kg m.c./dobę. Po kolejnych 3 dobach uzyskano stężenie terapeutyczne leku, tj. 152 ng/ml. Po 10 dniach od rozpoczęcia leczenia cyklosporyną obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego pacjenta i ustępowanie objawów choroby. Ponownie oceniono aktywność choroby w skali PUCAI, uzyskując 5 pkt. Rozpoczęto żywienie drogą doustną. W 13. dobie terapii cyklosporyną podjęto próbę zmiany postaci leku z formy dożylniej na formę doustną. Po 2,5 godzinach od podania cyklosporyny w postaci kapsułki (preparat zawierający PEO-CO) zaobserwowano wystąpienie bąbli pokrzywkowych na skórze tułowia, dodatkowo chłopiec zgłosił ból w nadbrzuszu oraz nudności. Dolegliwości ustąpiły po zastosowaniu rupatadyny w dawce 5 mg. Podjęto próbę zmiany preparatu na doustny innego producenta, jednak nadal obserwowano objawy pod postacią swędzącej pokrzywki na skórze całego ciała. W kolejnych dobach obserwowano zmiany skórne zarówno po zastosowaniu cyklosporyny w formie doustnej, jak i dożylniej. Odstąpiono od leczenia cyklosporyną. Chłopiec został zakwalifikowany do leczenia biologicznego infliksimabem.

DYSKUSJA

Analizując skład preparatów cyklosporyny stosowanych u naszych pacjentów, zauważono, że zawierały one PEO-CO, tj. niejonowy związek powierzchniowy czynny. Jest on składnikiem dodatkowym dożylnych leków, których substancja czynna jest nierozpuszczalna w wodzie, m.in. preparatów cyklosporyny, paklitakselu i witaminy K1 [21-23]. Umożliwia on zawieszenie hydrofobowej cząsteczki leku w wodnym roztworze do iniekcji. Niekiedy można go spotkać także w preparatach doustnych np. w kapsułkach cyklosporyny. Wg Volcheck i wsp. wydaje się, że najbezpieczniejsza jest kapsułka z miękkiej żelatyny na bazie oleju kukurydzianego użytego jako nośnik cyklosporyny, zamiast PEO-CO [21].

W przypadku opisywanej przez nas pacjentki, biorąc pod uwagę fakt pierwszej ekspozycji na lek, z dużym prawdopodobieństwem można uznać, że reakcja niepożądana po preparacie dożylnym cyklosporyny mogła wynikać z nietolerancji podawanego parenteralnie preparatu, w tym zarówno cyklosporyny, jak i PEO-CO, bądź z nadwrażliwości o charakterze alergicznym. Łagodny i krótkotrwały przebieg

raczej przeczą reakcji alergicznej, tym bardziej, że nie potwierdzono jej dalszą diagnostyką. Uważa się, że PEO-CO może wywoływać reakcję nadwrażliwości w mechanizmie pobudzenia alternatywnej drogi dopełniacza. Rozważa się m.in. możliwość wiązania się PEO-CO ze składnikiem C3 dopełniacza oraz wpływ aktywujący na konwertazę C3, prowadzący do uwolnienia czynników C3a i C5a zapoczątkowując niealergiczną reakcję na lek [24-26]. Riegert-Johnson i wsp. opisali wystąpienie zaczerwienienia skóry, nudności i epizodu nietrzymania moczu oraz stolca w kilka minut po rozpoczęciu pierwszej w życiu terapii dożylnym preparatem cyklosporyny u 40-letniej pacjentki chorującej na ostrą białaczkę szpikową [27]. Obserwowano szybką akcję serca (HR - 100/min), podwyższone ciśnienie tętnicze krwi oraz tachypnoe. Również u opisywanej przez nas pacjentki wystąpiły po podaniu leku objawy skórne - pod postacią zasinienia czerwieni wargowej i dłoni oraz tachykardia. Nie obserwowaliśmy natomiast hipertensji. Ze względu na zaostrzenie WZJG dziewczynka przewlekłe skarżyła się na dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, słaby apetyt, luźne stolce), stąd trudno ocenić czy podanie preparatu cyklosporyny wiązało się także z reakcją ze strony układu pokarmowego. Preparat doustny niezawierający PEO-CO był przez pacjentkę opisywaną przez Riegert-Johnson i wsp. dobrze tolerowany. Po ok. 2 tyg. od reakcji na dożylny preparat cyklosporyny wystąpiła u niej konieczność podania podskórnie preparatu fitonadionu, zawierającego jako nośnik PEO-CO. Po iniekcji natychmiast wystąpiła duszność z obecnością świstów, wysypka, tachykardia, tachypnoe oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Podobnie jak w przypadku cyklosporyny, po podaniu doustnej formy fitonadionu nie obserwowano niepokojących objawów. Wykonano badanie krwi w kierunku swoistych przeciwciał w klasie IgE przeciwko PEO-CO, nie wykazując uczulenia. Uznano, że reakcja nadwrażliwości na dożylny preparat cyklosporyny oraz podskórny fitonadionu miała charakter niealergicznego [27]. Ze względu na ciężkie zaostrzenie WZJG oraz podejrzewaną reakcję nadwrażliwości na preparat cyklosporyny zrezygnowano u opisywanej przez nas pacjentki z dalszego leczenia cyklosporyną i zdecydowano o terapii infliksimabem. Z uwagi na brak kontynuacji leczenia WZJG w naszym ośrodku nie przeprowadzono u dziewczynki diagnostyki alergologicznej nadwrażliwości na lek.

W przypadku opisywanego przez nas chłopca można podejrzewać, że nadwrażliwość na preparaty cyklosporyny występowała w mechanizmie IgE-zależnej reakcji alergicznej. Początkowo lek był dobrze tolerowany przez pacjenta, a niepokojące objawy wystąpiły po ok. 2 tygodniach terapii. Isik i wsp. opisali przypadek 17-letniego chłopca chorującego na chłoniaka limfatycznego z limfocytów T, u którego w 15. dniu podawania cyklosporyny, pojawiła się rozsiana rumieniowa wysypka, obrzęk twarzy, silny ból w klatce piersiowej oraz problemy z oddychaniem [28]. Chłopiec miał prawidłowe ciśnienie skurczowe krwi, ale zaobserwowano spadek HR do 50 uderzeń/minutę. Zatrzymano wlew z cyklosporyny, podano adrenalinę, metyloprednizon oraz feniraminę uzyskując w ciągu 30 minut ustąpienie objawów. Doustna postać cyklosporyny, która nie zawierała PEO-CO była dobrze tolerowana przez chłopca. W przypadku opisywanego przez nas pacjenta również obserwowano zmiany skórne pod postacią bąbli pokrzywkowych, bez towarzyszącej hipotensji. Dodatkowo chłopiec zgłosił nasilenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – ból brzucha oraz nudności. W pracy Isik i wsp. w przebiegu dalszej dia-

gnostyki przeprowadzono u opisywanego pacjenta śródskórne testy z preparatem dożylnym cyklosporyny, których dodatni wynik sugerował IgE-zależną nadwrażliwość na preparat [28]. Z uwagi na stan zdrowia opisywanego przez nas chłopca oraz przewlekłe leczenie WZJG m.in. sterydoterapię systemową przeprowadzenie niezbędnej diagnostyki alergologicznej było dotychczas niemożliwe. Stąd nie można wykluczyć, że zgłaszane objawy mogły wynikać również z działania ubocznego leku, do którego zalicza się m.in. wysypki skórne.

Z kolei Young Nam Kim i wsp. opisali reakcję nadwrażliwości na preparat paklitakselu zawierający PEO-CO u 46-letniego pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [19]. W trakcie drugiej dawki paklitakselu podawanego dożylnie pacjent zgłosił uczucie ucisku w klatce piersiowej i duszność. Obserwowano hipotensję oraz obniżenie saturacji krwi tętnicznej. Zaprzestano terapii paklitaksem. Kilka tygodni później pacjentowi podano dożylnie preparat multiwitaminowy, który również zawierał PEO-CO jako składnik dodatkowy. Po kilku minutach od rozpoczęcia wlewu pojawiła się duszność, zimne poty oraz hipotonia i spadek saturacji krwi. W przeprowadzonych punktowych testach skórnym z poszczególnymi składowymi preparatu multiwitaminowego obserwowano dodatni odczyn skórny z PEO-CO, co wskazywało na IgE-zależne podłoże reakcji nadwrażliwości [19].

W literaturze opisywane są przypadki pacjentów prezentujących objawy nadwrażliwości na formę dożylną cyklosporyny zawierającą PEO-CO, tolerujących formę kapsułek

niezawierających tego dodatkowego składnika. W przypadku opisywanego przez nas chłopca zarówno postać kapsułki, jak i roztwór podawany parenteralnie zawierał PEO-CO.

Kuiper RA i wsp. opisali reakcję nadwrażliwości na preparat cyklosporyny w kapsułce u 73-letniej pacjentki z nowotworem piersi, która objawiała się początkowo hipotensją i bradykardią, następnie tachykardią z towarzyszącym uczuciem duszności i zaburzeniami świadomości [16].

Pacjenci z NZJ, a szczególnie dzieci, wymagają często wielolekowego i przewlekłego leczenia. Dobór skutecznych i bezpiecznych leków jest nierzadko trudny. Oprócz ewentualnych objawów ubocznych, sytuację komplikuje możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Odróżnienie objawów ubocznych od reakcji nadwrażliwości jest trudne i wymaga dodatkowej diagnostyki. U opisywanych przez nas pacjentów nie wykonywano testów alergologicznych w kierunku nadwrażliwości na cyklosporynę. Niemożliwe jest zatem określenie jaki był dokładny mechanizm leżący u podłoża obserwowanych objawów. Aktualnie opisywani pacjenci są w trakcie leczenia biologicznego infliksimabem, które tolerują dobrze.

Podsumowując należy podkreślić, że terapia cyklosporyną, jak również preparatem cyklosporyny zawierającym PEO-CO, może prowadzić do wystąpienia gwałtownych objawów w mechanizmie zarówno IgE-zależnej reakcji anafilaktycznej, jak i niealergicznego nadwrażliwości na lek. Ponadto nadwrażliwość na jeden preparat cyklosporyny nie wyklucza stosowania innego preparatu.

Piśmiennictwo

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Leki przeciwzapalne i immunosupresyjne. (in) Farmakologia kliniczna. Wielosz M (Ed.), Czelej, Lublin 2001: 234-5.
2. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. Leki immunosupresyjne. (in) Farmakologia i toksykologia. Buczek W (Ed.), MedPharm-Polska, 2010: 1014-15.
3. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP- FK506 complexes. Cell 1991; 66: 807-15.
4. Ryzko J, Kierkuś J. Postępy w terapii nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. Gastroenterol Klin 2013; 5: 97-105.
5. Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 837-42.
6. Zhang ZX, Yang BQ, Yang Q, et al. Treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome with cyclosporine. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83: 713-17.
7. Mohanty S, Das A, Ghosh A, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83: 312-16.
8. Ignyś I, Piątkowska P, Roszak D. Mikroflora jelitowa a rozwój nieswoistych zapaleń jelit u dzieci. Nowiny Lekarskie 2007; 76: 59-64.
9. Bartnik W. Choroby jelita grubego. (in) Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. Konturek SJ (Ed.), PZWL, Warszawa 2001: 386.
10. Loftus CG, Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. Gut 2003; 52: 172-3.
11. Błoński W, Paradowski L. Cyklosporyna w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. Adv Clin Exp Med 2004; 13: 143-50.
12. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf.
13. Naesens M, Kuypers D, Sarwal N. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 481-508.
14. Lis-Święty A. Zastosowanie cyklosporyny A w leczeniu łuszczycy: nowe dane i uwagi praktyczne. Dermatologia po dyplomie 2015; 4: 17-22.
15. Beauchesne PR, Chung NS, Wasan KM. Cyclosporine A: a review of current oral and intravenous delivery systems. Drug Dev Ind Pharm 2007; 33: 211-20.
16. Kuiper RA, Malingré MM, Beijnen JH, et al. Cyclosporine-induced anaphylaxis. Ann Pharmacother 2000; 34: 858-61.
17. <https://www.drugs.com/sfx/cyclosporine-side-effects.html#refs>.
18. Latteri M, Angeloni G, Silveri NG, et al. Pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion in patients with inflammatory bowel disease. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 473-83.
19. Kim YN, Kim JY, Kim JW, et al. The Hidden Culprit: A Case of Repeated Anaphylaxis to Cremophor. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8: 174-7.
20. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. Eur J Cancer 2001; 37: 1590-8.
21. Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 159-63.
22. Rich EC, Drage CW. Severe complications of intravenous phytonadione therapy. Two cases with one fatality. Postgrad Med 1982; 72: 303-6.
23. Ciesielski-Carlucci C, Leong P, Jacobs C. Case report of anaphylaxis from cisplatin/paclitaxel and review of their hypersensitivity reaction profiles. Am J Clin Oncol 1997; 20: 373-5.
24. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: An in vitro study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 300-6.

25. Szebeni J, Alving CR, Savay S, et al. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: Possible role in hypersensitivity reactions. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 721-35.
26. Kessel D, Woodburn K, Decker D, et al. Fractionation of Cremophor EL delineates components responsible for plasma lipoprotein alterations and multidrug resistance reversal. *Oncol Res* 1995; 7: 207-12.
27. Riegert-Johnson DL, Kumar S, Volcheck GW. A patient with anaphylactoid hypersensitivity to intravenous cyclosporine and subcutaneous phytonadione (vitamin K(1)). *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1176-7.
28. Isik P, Ozbek N, Misirhoglu ED, et al. A pediatric patient with intravenous cyclosporine anaphylaxis who tolerated the oral form. *Turk J Haematol* 2014; 31: 432-3.