

# Циклоспорин: погляд практика

➔ Д-р Е. Дізел, д-р К. Моріелло,  
Кафедра медичних наук, ветеринарна школа університету Вісконсін

Скоріше за все цей імуносупресивний препарат є у вашому арсеналі, і ви вже застосовували його для лікування собак, хворих на atopічний дерматит. Проте навряд чи кожен лікар загальної практики знає переваги і недоліки окремих лікарських форм циклоспорину, схему визначення режимів дозування та прогнозує вплив певних фізіологічних особливостей пацієнта на ефективність препарату (наприклад, при ожирінні).

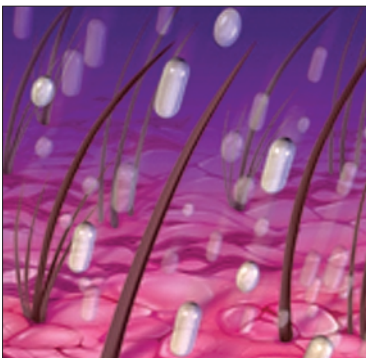
Будучи одними з найпопулярніших імунодепресантів у людській трансплантології, протягом останніх двох десятиліть препарати на основі циклоспорину також набули широкого розповсюдження у лікуванні запальних патологій шкіри як у гуманній, так і ветеринарній медицині. У даній статті зібрано і проаналізовано найбільш необхідну для практикуючого ветеринарного лікаря інформацію щодо механізмів дії препарату, його фармакокінетики і побічних ефектів лікування. Особливу увагу зосереджено на особливостях застосування циклоспорину у домашніх тварин з atopічним дерматитом, запаленням сальних залоз і періанальною фістулою.

## МЕХАНІЗМИ ДІЇ

Циклоспорин – потужний імунодепресант, що модулює набуті реакції імунної системи. В дозах, які призначаються у дерматологічній практиці, циклоспорин має виразну протизапальну дію, що стосується різних популяцій лейкоцитів [1, 2].

Завдяки зв'язуванню з циклофіліном (внутрішньоклітинним рецептором), циклоспорин пригнічує активність кальційнейрину, ключового ферменту-активатора Т-клітин. Інгібіція кальційнейрину призводить до пригнічення транскрипції цитокінів, особливо інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-4 і альфа-інтерферону, таким чином подавляючи активацію хелперних і цитотоксичних Т-клітин, макрофагів і моноцитів [1-3].

Зменшена продукція цитокінів пригнічує активацію багатьох клітин запалення. Циклоспорин пригнічує продукцію мастоцитів і еозинофілів, знижує їх життєздатність, а також зменшує їх дегрануляцію. Внаслідок пригнічення активації і проліферації більшості Т-лімфоцитів,



відбувається суттєва модуляція гуморальної і клітинної складових імунної відповіді. У пацієнтів, яким проводять курс лікування циклоспорином, знижується кількість клітин Лангерганса і, відповідно, інгібується презентація антигенів [1, 2]. Ще одним об'єктом впливу циклоспорину є кератиноцити, пригнічуючи активність яких, циклоспорин також спричиняє зниження продукції певних цитокінів, що підтверджено дослідженнями *in vitro* [2].

## Фармакокінетика

Фармакокінетика циклоспорину залежить від лікарської форми і технології виготовлення препарату (модифікована чи немодифікована) та від виду тварини. На фармакокінетику циклоспорину впливає одночасний прийом деяких препаратів та жива маса тварини.

## Лікарські форми

У ветеринарній дерматологічній практиці перевагу надають оральним мікроемульгованим (модифікованим) формам (*Atopica*, Novartis Animal Health; *Neoral*, Novartis Pharmaceuticals), так як їм властиве інтенсивніше всмоктування у ШКТ. Немодифікованим формам (наприклад, капсули *Sandimmune*, Novartis Pharmaceuticals) властива погана біодоступність та неспостійність результатів їх застосування у різних тварин [4].

Фармакокінетика модифікованих форм вивчалася на дослідних групах собак породи бігль (в дозі 5 мг/кг/24 год. *per os*). Пікові сироваткові концентрації циклоспорину в середньому досягалися за 1,4 год., максимальний період напівжиття складав – 9,4 год. Результати даних досліджень дозволили рекомендувати однократний прийом препарату [5].

## Видові особливості

На метаболізм і розподілення циклоспорину в організмі тварин значно впливають видові особливості пацієнтів. У собак, яким властивий інтенсивний печінковий метаболізм, препарат первинно накопичується в тканинах (шкіра, печінка, нирки, жир). У шурів, печінковий метаболізм яких не такий інтенсивний, циклоспорин концентрується в плазмі і тканинах, що сприяє виникненню у цих тварин гепато- і нефротоксикозу [4]. Менш вивченою залишається фармакокінетика циклоспорину у кішок.

## Взаємодія з іншими засобами

Як у собак, так і у людини відмічені суттєві відхилення як пікових, так і мінімальних значень концентрації

циклоспорину [4]. Визначальним чинником для даних показників, вважається стан метаболізму гепатоцитів, так як перетворення циклоспорину відбувається під дією печінкового ензиму – цитохрому Р-450. Одночасне призначення інших препаратів, які теж метаболізуються за участю системи печінкових цитохромів Р-450 (наприклад, кетоконазолу) може суттєво вплинути на сироваткову концентрацію циклоспорину. Встановлено, що одночасне введення кетоконазолу і циклоспорину дає змогу знизити дозу останнього, не втрачаючи при цьому клінічного ефекту [3, 4]. Проте за таких умов необхідно проводити регулярний моніторинг стану печінки, оскільки одночасне введення таких препаратів як кетоконазол, ділтіазем, циметидин, фенобарбітал, рифампін, які підлягають безпосередній дії цитохрому Р-450, створює значне навантаження на ферментні системи печінки [4].

### Жива маса

Доведено вплив надлишкової ваги у різних видів домашніх тварин на фармакокінетику циклоспорину. Зважаючи на кумуляцію препарату у жировій тканині та його гідрофобні властивості, визначення дози проводять з розрахунку на ідеальну, а не фактичну живу масу пацієнта [4, 6].

### ПОБІЧНІ ПРОЯВИ

Більшість авторів стверджують, що при застосуванні циклоспорину у стандартних "дерматологічних" дозах, побічні прояви спостерігаються досить рідко.

У собак, яким циклоспорин задають у терапевтичних дозах (5 мг/кг 1р./24 год. або нижчих), іноді реєструються розлади діяльності ШКТ (діарея, нудота, блювота, анорексія) [1, 3, 4, 6]. Як правило, вони носять тимчасовий характер, і спостерігаються лише протягом перших тижнів застосування. Мінімізувати побічні прояви можна шляхом поступового доведення дози від мінімальної до терапевтичної, а також задаючи препарат з кормом. Для зниження або елімінації нудоти і блювоти не зайвим буде введення метоклопраміду за 30-60 хв. до задавання циклоспорину [7]. У котів прояви з боку ШКТ на фоні терапії циклоспорином обмежуються діареєю [4].

Результати клінічних випробувань препаратів на основі циклоспорину в умовах клінік, а також дані, наведені виробниками, свідчать, що за тривалих курсів препарату (6-30 міс.) спостерігають певні зміни показників крові (підвищення активності ЛФ, АСТ, АЛТ, концентрації холестерину, гіпоальбумінемія) [8, 9]. Ці показники не були пов'язаними з клінічними ознаками захворювання. Повідомляється про випадки інфекції сечовивідних шляхів у пацієнтів, проте прямої кореляції з терапією циклоспорином досі не доведено. За деякими даними, існують докази про підвищену сприйнятливість до інфекцій сечовивідних шляхів собак з atopічним дерматитом [8, 10]. У людини циклоспорин пов'язують з розвитком нефротоксичного, гепа-

**Таблиця 1. Менш поширені\* побічні прояви циклоспоринової терапії у собак і кішок**

Гострий токсоплазмоз [4, 21]  
 Бактерійні інфекції [9]  
 Супресія кісткового мозку [4]  
 Епідермальна гамартома і плоскоклітинна карцинома in situ (1 випадок) [22]  
 Масштабне виділення метаболітів [9]  
 Гінгівальна гіперплазія [1, 4, 9]  
 Гепатит [9]  
 Гірсутизм (надмірний ріст шерстного покриву) [4]  
 Лімфома (у котів) [4]  
 Лімфопроліферативні захворювання (у котів) [4]  
 Нефропатія [4]  
 Папіломатоз [9]  
 Псоріазоподібний ліхеноїдоподібний дерматоз (3 випадки у собак) [23]  
 Судинний опір ниркового походження (в експерименті) [4]  
 Судоми [9]  
 Затримка натрію [4]

\*в тому числі за введення підвищених доз

тотоксичного синдромів і гіпертензії. У собак і котів, які отримують препарат у дерматологічних дозах, таких явищ практично не спостерігається [4].

Інші зафіксовані побічні прояви циклоспорину у собак і котів (за умов стандартних і підвищених доз препарату) наведені в табл. 1.

### ЗАСТЕРЕЖЕННЯ І ПРОТИПОКАЗАННЯ

Дані щодо безпечності і ефективності циклоспорину у собак віком до 6 місяців і живою масою < 2,5 кг відсутні. Препарат протипоказаний собакам, в яких реєструвались пухлинні захворювання, племінним тваринам, також вагітним і лактуючим сукам [9]. Зважаючи на імуносупресивні властивості препарату, виробники рекомендують імунізувати тварин лише інактивованими вакцинами. З цього приводу проводився клінічний експеримент, в якому було задіяно 16 собак, по 8 голів в групі. Собакам дослідної групи задавали циклоспорин в дозі 20 мг/кг/24 год., контрольної – плацебо протягом 56 днів. На 27-у добу експерименту всіх тварин щепили інактивованою антирабічною вакциною і полівалентною вакциною, яка містила модифіковані живі збудники інших вірусних захворювань [9]. Титри антитіл визначали на 0 і 27 добу (до вакцинації) і на 42-у і 56-у добу експерименту. В результаті встановлено, що в щодній з тварин не реєструвалися титри антитіл, специфічних щодо збудників, які входили до комплексної живої вакцини, проте у всіх на 42-у добу відзначилися низькі титри антирабічних антитіл. Чи спостерігався б подібний ефект за умов стандартного дозування (5 мг/кг/24 год.), невідомо. Також не

вияснено, яким повинен бути період очікування після терапії циклоспорином перед вакцинацією.

Дослідження безпечності дуже тривалих курсів циклоспоринової терапії (більше 12 міс.) не проводилися.

### ЦИКЛОСПОРИН В ДЕРМАТОЛОГІЇ

Циклоспорин застосовується для лікування пацієнтів з різними захворюваннями шкіри запальної і імунно-опосередкованої природи, зокрема: атопічний дерматит собак і котів, еозинофільна гранульома кішок, червоної вівчанки, атрофічна алопеція кішок (незапальна алопеція із незворотною втратою шерстного покриву), листовидна пухирчатка, запалення сальних залоз, параанальна фістула, асептичний нодулярний панікуліт, хронічний подофурункулоз, мультиформна еритема, фолікулярний гіперкератоз, глибока піодермія німецьких вівчарок, асептичний піогранулематоз, вогнищева алопеція і проліферативний отит середнього вуха [6].

Ефективність циклоспоринової терапії може відрізнятися в залежності від захворювання та виду тварини: якщо в одних випадках препарат виявився високоефективним, то в інших це були лише поодинокі успішні результати. В США лише один препарат на основі циклоспоринової ліцензований до застосування дрібним тваринам при атопічному дерматиті – *Atopica* (Novartis Animal Health).

Власне, лікування атопічного дерматиту і було тією відправною точкою, з якої розпочалося застосування циклоспоринової терапії в дерматологічній практиці. Автори статті також наводять дані щодо лікування пацієнтів з запаленням сальних залоз та параанальними фістулами.

### Атопічний дерматит (АД)

Атопічний дерматит вважається найбільш поширеним захворюванням домашніх тварин, що супроводжується свербіжем (рис. 1, 2). Не зупиняючись на деталях діагностики атопічного дерматиту, слід відзначити, що лікування розпочинають лише після виключення таких захворювань як дерматити ендо-, ектопаразитарної і бактеріальної природи, а також кормової алергії.

При плануванні тактики терапії до уваги приймають тривалість і важкість клінічних ознак, стиль життя і ви-

користання тварини (зокрема, у собак-охоронців і рятувальників одночасно не застосовують антигістамінних препаратів), а також можливі супутні захворювання (цукровий діабет) (див. табл. 2).

### Ефективність циклоспоринової терапії при атопічному дерматиті

Циклоспорин відкрив нові можливості у лікуванні АД, з цього приводу проведено численні клінічні дослідження [11-13].

В серії з 10 дослідів використали 799 собак, яким задавали циклоспорин (672 голови), плацебо (160 голів), оральні глюкокортикоїди (74 голови) і антигістаміни (23 голлови) [11]. Тривалість введення препаратів складала від двох тижнів до шести місяців, а дози 2,5-5 мг/кг.

Після 4-6 тижнів терапії циклоспорином (5 мг/кг 1р./24 год.) відзначалося пригнічення ознак ураження шкіри у 40 % і, щонайменше, у 30 % пацієнтів знизилася інтенсивність свербіжу. Частка собак, у яких інтенсивність клінічних ознак знизилася приблизно на 50 %, зросла з 20 до 60 % протягом чотирьох тижнів лікування, а після 12-16 тижнів кількість таких пацієнтів збільшилася з 63 до 87 %, чого не спостерігалося у собак контрольної групи, яким вводили плацебо.

Наприкінці четвертого тижня лікування дозу циклоспоринової терапії почали знижувати шляхом зменшення кратності задоволення препарату (з 1р./24 год. до 1р./48 год.) у 40-50 % собак, а у 20-26 % тварин кратність знизили до двох разів на тиждень з 14-16 тижня терапії. Проте порівняно з тваринами, які проходили курс лікування глюкокортикоїдами, вірогідної різниці у результатах не відзначалося.

### Поясність власникові тварини наступне:

На відміну від глюкокортикоїдів, видимий ефект циклоспоринової терапії проявляється пізніше (через 4-6 тижнів).

Найкращий лікувальний ефект спостерігається у пацієнтів, яким не знижували дози препарату через чотири тижні лікування.

Менший ефект циклоспоринової терапії відзначався у собак, що слабо реагували на попереднє лікування.



Рис. 1. Самоотравування (розчирення) у 3-річного кота з атопічним дерматитом. Добре помітно преаурикулярну еритему



Рис. 2. Пацієнт з рис. 1. Помітно ушкоджені папули і ознаки запалення



Рис. 3. Пацієнт з рис. 1 і 2 через шість тижнів після початку лікування. Видно, що ураження навколо губ і вушних раковин зникли, тварина припинила самоотравування

Таблиця 2

**Терапія циклоспорином: підхід до лікування**

Нижче наведені основні запитання, відповідь на які лікар повинен знати перед початком лікування. Не слід одразу хапатися за циклоспорин, можливо у даному випадку АД достатньо буде антигістамінних засобів, поліненасичених жирних кислот, місцевого лікування і алерген-специфічної імунотерапії.

**Для всіх пацієнтів з АД:**

- Чи враховані всі можливі протипоказання?

Циклоспорин не застосовують племінним, вагітним і лактуючим тваринам або тим, що хворіли на пухлинні захворювання. Небажано застосовуват циклоспорин тваринам молодших 6 місяців.

- Чи доступний циклоспорин для власників тварини? Враховуючи високу вартість циклоспоринової терапії, деякі клієнти можуть відмовитися від лікування.

- Чи буде тварина нормально переносити лікування? Нудота і блювота, як правило, мають тимчасовий характер, тож більшість пацієнтів нормально переносять лікування.

**Для пацієнтів з сезонною atopією:**

- Чи вважається циклоспорин оптимальним вибором за співвідношенням ціна/ефективність?

Короткі курси оральних глюкокортикоїдів коштують менше за лікування циклоспорином. Клінічні прояви atopії у деяких пацієнтів можна успішно контролювати іншими препаратами або їх комбінацією з ПНЖК, пентоксифіліном, антигістамінами, оральними або місцевими глюкокортикоїдами.

- Коли проявляються результати лікування?

Як правило, не раніше, ніж за 4-6 тижнів лікування, тому для пацієнтів з сезонними алергіями доцільно підшукати інше лікування.

**Для пацієнтів з сезоно-незалежною atopією:**

- Чи достатньо ефективний циклоспорин у даного пацієнта?

Якщо результати лікування реально помітні, можна обійтися лише циклоспорином. На думку автора, комбінація циклоспоринової та алерген-специфічної імунотерапії дає максимально позитивні результати.

- Що вигідніше, лікування циклоспорином чи алерген-специфічна імунотерапія?

За умов успішного стандартного дозування циклоспоринової терапії у собаки середніх розмірів, цей метод лікування, як правило, дешевший за алерген-специфічну імунотерапію. Для зниження дози циклоспоринової терапії до 50-75 % від первинної у собак крупних порід з одночасно застосовують кетоконазол. Власника тварини необхідно попередити про необхідність регулярного моніторингу біохімічних показників крові, зокрема активності ферментів печінки.

- Чи зможе власник тварини регулярно доставляти тварину на обстеження?

Як вже згадувалося, пацієнт з АД, який проходить курс лікування циклоспорином або алерген-специфічною імунотерапією повинен проходити періодичні регулярні обстеження. Як показує клінічний досвід, у собак, позбавлених свербіжності за допомогою лікування, може розвиватися бактеріальна піодермія або грибкова інфекція шкіри. За умов зниження свербіжності власник може не звернути увагу на розвиток бактеріальної інфекції шкіри. Тварин також обстежують на наявність інших побічних проявів, в тому шкірних, і гінгивальної гіперплазії.

глюкокортикоїдами, або ж у пацієнтів, яким курси глюкокортикоїдів вимушено призупиняли внаслідок численних побічних проявів.

В цілому, позитивні результати лікування відзначали у 65-76 % пацієнтів з АД, особливо за тривалих курсів.

Протягом першого місяця у тварини може спостерігатися блювота, нудота і діарея. Найпростіший спосіб уникнути блювоти – починати з меншої дози та задавати препарат з кормом.

Пацієнту необхідний моніторинг стану шкіри і слизових оболонок на предмет виявлення побічних проявів і вторинної бактеріальної або грибової інфекції.

**Клінічний досвід автора:**

Автори статті рекомендують розпочинати курс циклоспоринової терапії з 5 мг/кг 1р./24 год., задаючи його з кормом.

Згідно інформації авторів, сироваткові рівні циклоспоринової терапії не визначалися, звертали увагу лише на покращення клінічного стану (зникнення свербіжності) (рис.

3). Якщо реакції на лікування немає, потрібно дослідити концентрацію циклоспоринової терапії у сироватці крові, щоб впевнитися у тому, що відбувається абсорбція препарату. Показники концентрації циклоспоринової терапії повинні знаходитися у діапазоні 200 - 500 нг/мл, проте бажано, щоб вона складала близько 200 нг/мл.

**Запалення сальних залоз**

Запалення сальних залоз (ЗСЗ) досить рідкісне захворювання у собак і кішок, що характеризується деструкцією залоз запальної природи. Породна схильність спостерігається у стандартних пуделів, проте захворювання діагностовано і у інших порід. Клінічні ознаки проявляються у вигляді лущення епідермісу, фолікулярних циліндрів і симетричної втрати шерстного покриву з поламаними, пересохлими і тьмяними волоссями (рис. 4). У таких тварин відзначається схильність до бактеріальних і грибових інфекцій шкіри. У кішок спостерігаються множинні округлі зони alopecії з лущенням і утворенням кірочок.



**Рис. 4.** Лущення епідермісу, фолікулярні циліндри і втрата шерстного покриву

Успішне лікування запалення сальних залоз за допомогою немодифікованого циклоспорино у собаки вперше описане у 1991 р. [14]. В іншому клінічному звіті за 2005 р. описано успішне лікування 12 пацієнтів з ЗСЗ циклоспорином в дозі 5 кг/кг 1р./24 год., протягом 12 місяців [15]. Після чотирьох місяців лікування відзначалося стійке покращення клінічного стану. При гістологічному дослідженні встановлено пригнічення запального процесу і збільшення кількості волосяних фолікулів з нормальними сальними залозами, що свідчить про їх регенерацію. Також повідомляється про успішне лікування циклоспорином двох котів з проявами ЗСЗ [16].

Доцільно попередити клієнта, що ЗСЗ невиліковне, проте препарати циклоспорино дозволяють успішно контролювати прояви захворювання. Схема лікування пацієнтів з запаленням сальних залоз передбачає наступне:

- елімінацію бактерійної або грибкової інфекції за допомогою підбраного антибіотику або протигрибкового препарату (базуючись на результатах чутливості *in vitro*); якщо немає такої можливості – цефалексин по 22-30 мг/кг орально двічі на день і кетоконазол в дозі 5-10 мг/кг орально двічі на день протягом 30 днів;



**Рис. 5.** Свищ параанальної залози у тер'єра. Видно набряк параанальної області і численні свищеві ходи.

- первинну терапію циклоспорином (5 мг/кг орально 1р./24 год. протягом чотирьох місяців);
- миття тварини шампунями, що містять сірку і саліцилову кислоту і пом'якшуючими засобами (з вмістом ланоліну і ПНЖК). Купання допомагають позбавитися неприємного запаху, ліцення і утворення кірочок (1-3 купання на тиждень).

Якщо перші результати лікування проявляються лише наприкінці первинної терапії, лікування необхідно продовжити. Для зниження дози препарату і контролю маласезійного дерматиту бажано одночасно вводити кетоконазол. Досі не зрозуміло, чи еквівалентне введення циклоспорино 1р./48 год. щоденній дачі.

### Свищ параанальної залози

Свищ параанальної залози – хронічне захворювання параанальної залози, що супроводжується значним дискомфортом і болем (рис. 4, 5). В параанальній області на запаленому переповерхнею секретом залозою утворюється виразка, яка переходить у ретрокутанний свищ (фістулу). У собак спостерігаються тенезми, дисхезія, запор і слизово-гнійні витікання на промежині. На сьогодні виявлено докази імунної складової у виникненні захворювання.

Протягом багатьох років методом вибору залишалося хірургічне лікування, проте у прооперованих тварин нерідко спостерігаються рецидиви, а лікування традиційними протизапальними і імуносупресивними препаратами (преднізолон, азатіопрін) було безуспішним. В серії клінічних випробувань циклоспорин проявив високу ефективність як за умов монотерапії, так і передопераційній підготовці [17-19].

Середня терапевтична доза циклоспорино для лікування параанальної фістули коливається в межах 1-10 мг/кг 1-2 р./24 год. Уточнити дозу важко через суттєві відмінності у технології окремих препаратів, їх лікарських форм, різницю тривалості курсів лікування (4-20 тижнів). Рекомендації різних авторів також розходяться: одні рекомендують одночасно застосовува-



**Рис. 6.** Фаза формування абсцесу параанальної залози

ти кетоконазол для зниження сироваткових концентрацій циклоспорину, інші – ні.

Фахівцями Вісконсінської школи ветеринарної медицини запропоновано наступну схему лікування СПЗ [20]:

- досягнення ремісії за рахунок лікування циклоспорином (5 мг/кг орально двічі на день), в тому числі в комбінації з кетоконазолом (циклоспорин: 5 мг/кг орально 1р./24 год.; кетоконазол: 8 мг/кг орально 1р./24 год.);

- моніторинг клінічного стану тварини. У більшості пацієнтів покращення спостерігається протягом 2-4 тижнів, проте повна ремісія потребує 16-20 тижнів;

- після досягнення клінічної ремісії лікування продовжують ще протягом чотирьох тижнів, а потім завершують терапію;

- якщо спостерігається рецидив, повторюють попередню схему до переходу на підтримуючу дозу, достатню для продовження ремісії. Для деяких

пацієнтів дозу знижують до 25 мг/24 год. або навіть 25 мг/48 год.

В одному з досліджень встановлено, що безпосередньої кореляції між реакцією на лікування та сироватковою концентрацією циклоспорину не було, клінічна ремісія у тварини підтримувалася мінімальними концентраціями циклоспорину [19]. Часто першим сигналом ремісії вважають припинення розлизування. Якщо ефекту не спостерігається, визначають сироваткові концентрації циклоспорину, щоб перевірити стан абсорбції.

## Висновки

Почавши свій шлях як засіб з трансплантологічного арсеналу, циклоспорин зайняв достойне місце в практиці ветеринарної дерматології для лікування пацієнтів з atopічним дерматитом, запаленням сальних залоз і свищами параанальних залоз.

## Література

1. Marsella R. Calcineurin inhibitors: a novel approach to canine atopic dermatitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005;41(2):92-97.
2. Robson D. Review of the properties and mechanisms of action of cyclosporine with an emphasis on dermatological therapy in dogs, cats and people. *Vet Rec* 2003;152(25):768-772.
3. Brazis P, Barandica L, Garcia F, et al. Dermal microdialysis in the dog: in vivo assessment of the effect of cyclosporine A on cutaneous histamine and prostaglandin D2 release. *Vet Dermatol* 2006;17(3):169-174.
4. Robson D. Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *Vet Rec* 2003;152(24):739-748.
5. Steffan J, Strehlau G, Maurer M, et al. Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(4):231-238.
6. Robson DC, Burton GG. Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Vet Dermatol* 2003;14(1):1-9.
7. Bloom P. Symptomatic management of pruritus. In: Campbell KL ed. *Small animal dermatology secrets*. Philadelphia, Pa: Hanley & Belfus, imprint of Elsevier, 2004;53.
8. Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2005;16(2):81-86.
9. Atopica [product insert]. New York, NY: Novartis Animal Health, 2007.
10. Parks SC. Observations on the incidence of cystitis in a population of dogs diagnosed with atopic dermatitis (poster). 18th Proc Am Acad Vet Dermatol Am Coll Vet Dermatol 2003;243.
11. Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006;17(1):3-16.
12. Steffan J, Alexander D, Brovedani F, et al. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized, controlled trial. *Vet Dermatol* 2003;14(1):11-22.
13. Olivry T, Mueller RS, the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003;14(3):121-146.
14. Carothers MA, Kwochka KW, Rojko JL. Cyclosporine-responsive granulomatous sebaceous adenitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1991;198(9):1645-1648.
15. Linek M, Boss C, Haemmerling R, et al. Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(1):59-64.
16. Noli C, Toma A. Three cases of immune-mediated adnexal skin disease treated with cyclosporin. *Vet Dermatol* 2006;17(1):85-92.
17. Mathews KA, Sukhiani HR. Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211(10):1249-1253.
18. Mouatt JG. Cyclosporin and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in the dog. *Aust Vet J* 2002;80(4):207-211.
19. House AK, Guitian J, Gregory SP, et al. Evaluation of the effect of two dose rates of cyclosporine and the severity of perianal fistulae lesions and associated clinical signs in dogs. *Vet Surg* 2006;35(6):543-549.
20. Hardie R, Bjorling D. University of Wisconsin School of Veterinary Medicine, Madison, Wis: Personal communication, 2007.
21. Last RD, Suzuki Y, Manning T, et al. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet Dermatol* 2004;15(3):194-198.
22. Callan MB, Preziosi D, Mauldin E. Multiple papillomavirus-associated epidermal hamartomas and squamous cell carcinomas in situ in a dog following chronic treatment with prednisone and cyclosporine. *Vet Dermatol* 2005;16(5):338-345.