

## Beta-blokery u chorych na łuszczycę *Beta-blockers in psoriatic patients*

Katarzyna Korzeniowska<sup>1</sup>, Mariola Pawlaczyk<sup>2</sup>, Iwona Andrys-Wawrzyniak<sup>1</sup>,  
Anna Jabłecka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Zakład Profilaktyki Chorób Skóry, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Farmakoterapia, poza osiągnięciem określonych efektów terapeutycznych, stwarza ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych. Manifestacja kliniczna reakcji polekowych często dotyczy skóry i jej przydatków. Leki mogą też modulować przebieg niektórych chorób skóry, w tym łuszczycy. Wystąpienie tej dermatozy uwarunkowane jest predyspozycjami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi, wśród których istotną rolę odgrywają leki. Chorzy na łuszczycę często stosują leki sercowo-naczyniowe ze względu na współistniejące choroby układu krążenia.  $\beta$ -blokery stosowane są w farmakoterapii wielu chorób układu sercowo-naczyniowego z powodu wysokiej skuteczności klinicznej. U osób predysponowanych lub chorujących na łuszczycę mogą prowadzić odpowiednio do wyzwolenia choroby lub zaostrzenia jej przebiegu. Artykuł przedstawia dwa zgłoszenia otrzymane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu, które opisują zmiany łuszczycowe u pacjentów leczonych między innymi  $\beta$ -blokerami. Opisano przypadek 81-letniej chorej na łuszczycę, u której po wieloletniej remisji zmian skórnych nastąpił nawrót choroby po miesiącu od rozpoczęcia terapii karwedilolem oraz przypadek 51-letniego mężczyzny, u którego zmiany łuszczycowe wystąpiły po raz pierwszy w życiu po miesiącu leczenia metoprololem. Przy wyborze farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę lub predysponowanych do wystąpienia choroby, należy pamiętać o lekach kojarzonych z indukowaniem zmian skórnych łuszczycowych. (*Farm Współ 2013; 6: 1-5*)

Słowa kluczowe: leki, łuszczycyca,  $\beta$ -blokery

### Summary

Pharmacotherapy creates the risk of adverse events apart from the achievement of therapeutic results. Clinical manifestation of drug induced reaction frequently affects the skin and its appendages. Drugs may also modulate the course of some skin diseases, including psoriasis. The onset of this dermatosis is determined by both genetic predispositions and environmental factors with medications playing an important role. Psoriatic patients are often treated with cardiovascular drugs because of the comorbidity of psoriasis and cardiac disorders. B-blockers are commonly used in pharmacotherapy of cardiovascular diseases due to their high effectiveness. The drugs may however lead to the onset or exacerbation of psoriasis in predisposed or suffering from psoriasis patients, respectively. The paper presents two reports of psoriatic lesions associated with  $\beta$ -blockers therapy among others, received by the Regional Center for Monitoring of Drug Adverse Effects in Poznań. An 81-year-old-femal suffering from psoriasis with long lasting disease free-period, reported exacerbation of psoriatic lesions after one month of treatment with carvedilol and a 51-year-old man presented the new onset of psoriatic plaques after one month of metoprolol administration. It is important to remember about the drugs associated with the induction of psoriatic lesions when choosing the pharmacotherapy for cardiovascular disorders in patients suffering from psoriasis or predisposed to it. (*Farm Współ 2013; 6: 1-5*)

Keywords: drugs, psoriasis,  $\beta$ -blockers

## Wstęp

Łuszczyca (*psoriasis*) jest zapalną chorobą skóry, występującą w populacji z częstością około 1% do 3%. Szerokość geograficzna, przynależność rasowa czy etniczna determinują jej występowanie w poszczególnych regionach. Najmniej przypadków łuszczycy rejestruje się wśród rdzennych mieszkańców Ameryki Południowej, Aborygenów australijskich czy mieszkańców Afryki Zachodniej, zdecydowanie więcej wśród Europejczyków i białych mieszkańców Ameryki Północnej [1-3]. Obok predyspozycji genetycznych, w etiopatogenezie choroby podkreśla się rolę zjawisk immunologicznych prowadzących do nadmiernej proliferacji i nieprawidłowego różnicowania komórek naskórka. Dla łuszczycy charakterystyczna jest przewaga odpowiedzi komórkowej, związanej z limfocytami Th1, z towarzyszącą produkcją cytokin prozapalnych, głównie interleukiny 2, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$ , interferonu  $\gamma$ , interleukiny 12 i 23 [4,5]. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, zaburzona gospodarka węglowodanowa i otyłość, określane mianem zespołu metabolicznego, występują częściej u chorych na łuszczycę niż w ogólnej populacji [6-9]. Ta przewlekła dermatоза, charakteryzująca się okresowymi nawrotami i remisjami, może rozpocząć się w każdym wieku, równie często u kobiet, jak i u mężczyzn. Mimo że stosunkowo dużo wiadomo o przebiegu i zjawiskach zachodzących w łuszczycy to podstawowy czynnik etiologiczny wciąż

pozostaje nieznan. W wystąpieniu choroby oraz jej kolejnych nawrotach istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, do których należą: infekcje, stres psychogeny, wszelkie wahania hormonalne związane zarówno z okresem pokwitania, ciążą, jak i menopauzą, urazy mechaniczne, zmiany zapalne w obrębie skóry, alkohol i leki. Wśród leków prowokujących i zaostrzających przebieg choroby wymienia się: lit, interferon,  $\beta$ -bloker, leki antymalaryczne, glikokortykosteroidy i niesterydowe leki przeciwzapalne [10-13]. Wykaz leków indukujących zmiany łuszczycowe zestawiono w tabeli 1.

W pracy przedstawiono dwa zgłoszenia otrzymane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu, opisujące wystąpienie zmian skórnych łuszczycowych u chorych leczonych między innymi  $\beta$ -blokerami.

## Opis przypadków

### Przypadek 1

Chora 81-letnia, przyjęta została do oddziału kardiologicznego celem wszczęcia stymulatora z powodu rozpoznanego zespołu chorej zatoki. Chora od wielu lat leczona była z powodu kardiomiopatii niedokrwiennej serca z towarzyszącym utrwalonym migotaniem przedsionków, w okresie niewydolności serca NYHA II/III, miażdżycy tętnic kończyn dolnych, przewlekłej choroby nerek w stadium 3.

W wieku 60 lat u chorej rozpoznano łuszczycę,

Tabela 1. Leki kojarzone z indukowaniem zmian łuszczycowych  
Table 1. Drugs associated with the induction of psoriatic lesions

Grupa leków	Leki
$\beta$ -bloker	<ul style="list-style-type: none"> <li>kardioselektywne: proktolol, atenolol, metoprolol, acetobutolol</li> <li>niekardioselektywne: propranolol, oksprenolol, alprenolol, timolol, nadalol, pindolol</li> </ul>
preparaty antymalaryczne	chlorochina, hydroksychlorochina
niesterydowe leki przeciwzapalne	indometacyna
sole litu	węglan litu
antybiotyki	tetracykliny, doksycyklina, penicylina, amoksycyklina, ampicylina
leki psychotropowe	fluoksetyna, karbamazepina, olanzapina
leki sercowo-naczyniowe	digoksyna, klonidyna, amiodaron, inhibitory konwertazy angiotensyny, chinidyna
inne leki	interferon $\alpha$ i $\beta$ , imikwimod, cymetydyna, gemfibrozyl, jodek potasu, salicylany, prokaina, sulfonamidy

której leczenie miejscowe przyniosło wieloletnią remisję. W czasie przyjęcia do oddziału pacjentka zgłosiła lekarzowi występowanie czerwono-brunatnych grudek i tarczki, pokrytych łuskami na skórze przedramion i tułowia (rycina 1), z towarzyszącym świądem. Zmiany skórne pojawiły się po miesiącu od wprowadzenia do leczenia nowego leku, którym był karwedilol. Przed przyjęciem do szpitala pacjentka stosowała następujące leki: warfarynę (6 mg/dobę w dni parzyste a 7,5 mg/dobę w dni nieparzyste pod kontrolą INR), 4 dni przed przyjęciem do szpitala lek odstawiono włączając dalteparynę w dawce 7500 j. w iniekcjach podskórnych, torsamid (5 mg/dobę), spironolakton (25 mg/dobę), ramipril (2,5 mg/dobę), atorwastatynę (10 mg/dobę), karwedilol (6,25 mg/dobę), kwas acetylosalicylowy (75 mg/dobę), pantoprazol (20 mg/dobę). Konsultacja dermatologiczna i dalsza obserwacja potwierdziły nawrót łuszczycy. Zmiany skórne leczone były miejscowo preparatami zawierającymi metyloprednizolon oraz cygnolinę, co spowodowało remisję. Jednocześnie od początku rozpoznania nawrotu łuszczycy zmodyfikowano leczenie schorzeń układu sercowo-naczyniowego zamieniając karwedilol na digoksynę w dawce



dobowej 100 µg.

Rycina 1. Ogniska łuszczycy indukowane leczeniem metoprololem na pośladkach u 51-letniego mężczyzny

Figure 1. Psoriatic lesions induced by treatment with metoprolol, located on the buttock in 51-year-old man

#### ■ Przypadek 2

Chory 51-letni, z rozpoznaną stenozą aortalną,

pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą nieinsulinozależną stosował od miesiąca następujące leki: metoprolol (50 mg/dobę), ramipril (5 mg/dobę), atorwastatynę (20 mg/dobę), kwas acetylosalicylowy (75 mg/dobę) i metforminę (500 mg/dobę). Podczas pierwszej wizyty kontrolnej w poradni kardiologicznej, do której chorego skierował lekarz rodzinny, pacjent zgłosił zmiany skórne występujące na skórze kończyn dolnych i tułowia oraz pojawienie się na przedramionach czerwono-brunatnych wykwitów. Zmianom skórnym towarzyszył świąd. Na kończynach dolnych (rycina 2) i tułowiu występowały czerwone tarczki kształtu monetowatego, pokryte srebrzystą łuską, a na przedramionach rumienie. Pacjenta skierowano na konsultację do poradni dermatologicznej, gdzie na podstawie typowego obrazu klinicznego zmian skórnych postawiono rozpoznanie łuszczycy. Do terapii włączono leczenie miejscowe metyloprednizolonem oraz cygnoliną, a ogólnie doustny preparat feksfenadyny w dawce dobowej 180 mg w celu złagodzenia świądu. Zmiany skórne skojarzono z terapią metoprololem i zaproponowano jego zastąpienie innym lekiem. Po konsultacji kardiologicznej z terapii wycofano ramipril i metoprolol, wprowadzając preparat telmisartanu w



dawce dobowej 80 mg.

Rycina 2. Tarczki łuszczycowe na udzie  
Figure 2. Psoriatic plaques on the high

#### Dyskusja

Aktualne wyniki metaanaliz oraz wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych zalecają stosowanie leków β-adrenolitycznych w chorobie niedokrwiennej serca, nadciśnieniu tętniczym, niewy-

dolności serca oraz w zaburzeniach rytmu serca. Są to leki na ogół dobrze tolerowane, nie wolne jednak od działań niepożądanych. Wynika to z różnych właściwości poszczególnych  $\beta$ -blokerów, w tym: lipofilności, kardioselektywności, wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Wśród działań niepożądanych tej grupy leków, w dostępnym piśmiennictwie wymienia się między innymi: nasilenie objawów podmiotowych u pacjentów z ciężką chorobą tętnic obwodowych, szczególnie po zastosowaniu nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków, tłumienie ostrzegawczych objawów hipoglikemii, takich jak tachykardia czy drżenie, nasilenie oporu w drogach oddechowych, czy nasilenie impotencji i utratę libido [14-16].

Wiele pozycji piśmiennictwa opisuje wystąpienie i zaostrzenie zmian skórnych łuszczycowych u chorych leczonych preparatami z grupy  $\beta$ -blokerów [10-13,17,18]. Mechanizm, który prowadzi do wystąpienia łuszczycy pod wpływem tych leków nie jest do końca wyjaśniony. Wydaje się, iż rolę odgrywa zablokowanie aktywacji systemu przenoszenia sygnału na drodze 3', 5' cykliczna adenozyina-monofosforan adenozyiny, co prowadzi do zmniejszenia stężenia wapnia w komórkach i skutkuje nadmierną proliferacją keratynocytów i leukocytów wielojądrzastych [13,19]. Leki z grupy  $\beta$ -blokerów mogą powodować wystąpienie zmian

łuszczycowych, łuszczycopodobnych, a także osutki skórne podobne do liszaja płaskiego [20]. Wydaje się więc, że w celu ustalenia rozpoznania zmian skórnych polekowych warto wykonywać badania histopatologiczne wycinków skóry zmienionej chorobowo.

Ze względu na częste występowanie u chorych na łuszczycę nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca czy innych chorób sercowo-naczyniowych, stanowiących wskazanie do leczenia  $\beta$ -blokerami, przy wyborze farmakoterapii należy szczególnie zbierać wywiad medyczny dotyczący osobniczego i rodzinnego występowania choroby i pamiętać o lekach kojarzonych z indukowaniem zmian skórnych łuszczycowych.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 854 92 16  
✉ katakorz@wp.pl

#### Piśmiennictwo

1. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25:535-46.
3. Borzęcki A, Dudra-Jastrzębska M, Sajdak-Wojtaluk A. Epidemiologia łuszczycy w rejonie województwa lubelskiego w latach 2005-2009. *Dermatol Klin* 2012;14:149-1534.
4. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis; mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
5. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
6. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
7. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl.:23-30.
8. Owczarczyk-Saczonek A, Nowicki R. Patofizjologia związków łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi. *Przegl Dermatol* 2013;100:125-31.
9. Neneman A, Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009;3:447-53.
10. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
11. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? *Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:32-8.

12. Milavec-Puretić V, Mance M, Ceović R, Lipozenčić J. Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2011;19:39-42.
13. Basavaraj KH, Ashok NM, Rasami R, et al. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351-61.
14. Małek R, Kleinrok A. Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w chorobach układu krążenia na podstawie aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2012;9:230-43.
15. Taniguchi T, Ohtani T, Mizote I, et al. Switching from carvedilol to bisoprolol ameliorates adverse effects in heart failure patients with dizziness or hypotension. *J Cardiol* 2013;61:417-22.
16. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7.
17. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, et al. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect- a case report. *Angiology* 2002;53:737-9.
18. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Brit J Dermatol* 2008;158:1299-307.
19. Waqar S, Sarkar PK. Exacerbation of psoriasis with beta-blocker therapy. *CMAJ* 2009;181:(1-2):60.
20. Fessa C, Lim P, Kossard S, et al. Lichen planus-like drug eruptions due to  $\beta$ -blockers: a case report and literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:417-21.