Leki hipotensyjne jako czynniki indukujące, zaostrzające i imitujące łuszczycę

Karolina Demczuk

Collegium Medicum Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Karolina Demczuk, Collegium Medicum,
Uniwersytet Zielonogórski, ul. Zyty 28,
65-046 Zielona Góra, Polska,
e-mail: karolademczuk@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.26

Zaakceptowano: 2020.10.16

Opublikowano on-line: 2020.10.21

DOI

10.32383/farmpol/128560

ORCID

Karolina Patrycja Demczuk
(ORCID id: 0000-0001-8913-1485)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Antihypertensive drugs as factors that induct, aggravate and imitate psoriasis

Psoriasis is one of the most common autoimmune, chronic and recurrent skin diseases. In Poland it affects almost 3 percent of the population what makes it an important health problem. Its systemic and inflammatory character causes the patients suffering from psoriasis to be more likely to also develop the metabolic syndrome (or its components such as hypertension) and cardiovascular diseases – myocardial infarction or stroke. Therefore, it requires the pharmacotherapy of the diagnosed disorders to be implemented, including the antihypertensive therapy. Clinical research and scientific studies show that certain patients that take some medicine lowering the blood pressure, may observe negative influence on the course of their psoriasis – inducing, aggravating or imitating it. Those skin side effects of the calcium channel antagonists, β -blockers medication and drugs affecting the RAA system are not common. However, due to the lack of adequate information about the possibility of their occurrence in the Summary of Product Characteristics (SmPCs), they might remain unrecognized. It is well-known that β -blockers are one of the most common reason of the psoriasis eruption or aggravation. They are also the most popular drugs used in the therapy of cardiovascular diseases, but in the SmPCs there is no information about their influence of psoriasis. Knowledge about the risk of aggravating or inducing psoriasis by some drug groups, is necessary to determine unexpected eruption of the psoriatic lesions, or worsening of the so far stable course of the disease. The ability to differentiate psoriatic lesions from the psoriasiform eruptions, including the acute generalized exanthematous pustulosis related to the medical administration, is important and often requires histological verification. According to the polypharmacy in psoriasis patients sometimes it is almost impossible to find the drug aggravating psoriasis. The only thing can help to solve the puzzle is detailed investigation.

Keywords: psoriasis, hypertension, pharmacovigilance.

© Farm Pol, 2020, 76(9): 519–526

Wstęp

Łuszczyca (łac. *psoriasis*) jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną zaliczaną do schorzeń autoimmunizacyjnych [1]. Szacuje się, że w Polsce z powodu łuszczycy cierpi blisko 3% populacji [2]. Choroba najczęściej manifestuje się na skórze w postaci grudek, tarczerek, pokrywających się szarosrebrzystą łuską, choć nie jest to jedyny obraz morfologiczny zmian skórnych w przebiegu łuszczycy [3]. Wykwity lokalizują się zwykle w typowych miejscach predylekcyjnych, które stanowią: wyprostne powierzchnie kończyn, okolice dużych stawów, owłosiona skóra głowy, okolica krzyżowa i anogenitalna [4]. Zmianom skórnych często towarzyszy uciążliwy świąd, a procesem chorobowym objęte mogą być również paznokcie [4, 5].

W przebiegu łuszczycy obserwuje się nadmierną proliferację i zaburzone dojrzewanie keratynocytów [6–8]. W następstwie hiperprolifracji keratynocytów następuje przyspieszone rogowacenie naskórka, które z 28 dni może się skrócić do jedynie 3 dni. Efektem zaburzeń dojrzewania keratynocytów jest parakeratoza i znaczne ścięńczenie warstwy ziarnistej naskórka, a według niektórych autorów jej całkowity zanik [8]. W obrazie histologicznym skóry zmienionej łuszcycowo obserwuje się naciek zapalny naskórka i skóry właściwej spowodowany infiltracją przez limfocyty T, makrofagi, komórki dendrytyczne i granulocyty obojętnochłonne [8–9]. Patognomoniczne dla łuszczycy są skupiska neutrofilów w warstwie rogowej naskórka, określane mianem mikroropnii Munro [5, 9]. Wyraźnemu wydłużeniu ulegają sople naskórkowe, a naczynia krwionośne brodawek skórnych poszerzają się [5, 8].

Łuszczyca może występować również w postaci stawowej jako łuszcycowe zapalenie stawów (ŁZS), jednocześnie ze zmianami obejmującymi skórę lub niezależnie od nich [4, 5]. Poza najczęstszą postacią łuszczycy, łuszcycą plackowatą, rzadziej obserwuje się łuszcycę: krostkową, kropelkową, odwróconą oraz erytrodermię łuszcycową [8, 9].

Na rozwój dermatozy znaczący wpływ ma predyspozycja genetyczna [10]. Dotychczas, najsilniejszy związek z łuszcycą udowodniono dla regionu PSORS1 (ang. *psoriasis susceptibility locus 1*), położonego na chromosomie 6, na którym obecne są polimorficzne geny głównego układu zgodności tkankowej HLA (ang. *human leukocyte antigen*) [5, 10]. Geny wpływające na rozwój choroby kodują również podjednostki cytokin prozapalnych i białka, uczestniczące w różnicowaniu keratynocytów [5, 10].

Zgodnie z koncepcją „marszu łuszcycowego” odziedziczona skłonność do wystąpienia choroby

oraz wpływ czynników środowiskowych, takich jak stres, dieta czy przyjmowane leki ostatecznie prowadzą do rozwoju łuszczycy, która jest chorobą przewlekłą, bez możliwości pełnego wyleczenia [11].

Łuszczyca a zespół metaboliczny

Punktem końcowym „marszu łuszcycowego” nie jest rozwój łuszczycy [11]. Towarzyszący chorobie ogólnoustrojowy stan zapalny o niewielkim nasileniu prowadzi do insulinooporności, która odpowiada za kaskadową syntezę czynników prozapalnych [11]. Zaburzenie funkcjonowania układu immunologicznego skutkuje nadmierną aktywacją autoreaktywnych limfocytów Th (ang. *lymphocyte T helpers*, Th) i wzrostem wydzielania interleukiny 1 (IL-1) przez keratynocyty [7]. Dochodzi do zachwiania równowagi między czynnikami pro- i przeciwzapalnymi, na korzyść zapalenia [7, 11]. Ogólnoustrojowy stan zapalny towarzyszący łuszcycy prowadzi do powstania dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do powikłań sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwiennego mózgu [11].

U pacjentów chorujących na łuszcycę, znacząco częściej obserwuje się pełnoobjawowy zespół metaboliczny i jego składowe [12, 13]. Co więcej, występowanie zespołu metabolicznego predysponuje do rozwoju łuszczycy [14]. Analiza stanu metabolicznego polskich pacjentów wykazała, że zespół metaboliczny ponad dwukrotnie częściej stwierdza się u pacjentów chorujących na łuszcycę w porównaniu ze zdrową populacją – 41,5% vs 20% [12]. Jednym z elementów rozpoznania zespołu metabolicznego jest nieprawidłowe ciśnienie tętnicze spełniające co najmniej jedno z kryteriów:

- ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg,
- ciśnienie rozkurczowe ≥ 85 mm Hg [15].

Należy wspomnieć, że nie stanowi to jednocześnie kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego (NT), które diagnozuje się przy wartościach ciśnienia tętniczego równych lub przekraczających 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego [15, 16].

W przebiegu łuszczycy obserwuje się nasiloną syntezę endoteliny 1 (E-1), która wykazuje silne działanie wazokonstrykcyjne i predysponuje do rozwoju NT [11]. Za zwiększone wydzielanie E-1 odpowiadają nie tylko komórki śródbłonna naczyniowego, ale także keratynocyty [11]. Częstsze występowanie NT u pacjentów chorujących na łuszcycę stwarza konieczność stosowania leczenia hipotensyjnego, które jako czynnik środowiskowy może zaostrzać przebieg choroby.

β -adrenolityki (β -blokery)

β -adrenolityki są niezbędnym elementem leczenia choroby niedokrwiennej serca i pozawałowej niewydolności serca [15, 16]. Stanowią I rzut farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi oraz u młodych chorych z NT i współistniejącą częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę [16]. Efekt hipotensyjny β -blokerów opiera się na zmniejszeniu aktywności reninowej osocza, a w długotrwałej terapii również na spadku obwodowego oporu naczyniowego [17]. Dodatkowo, leki z tej grupy wykazują działanie sympatykolytyczne i zmniejszają stymulację adrenergiczną z ośrodków naczynioruchowych, zlokalizowanych w mózgu, przez co wpływają na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi [17]. Zablokowanie receptorów β -adrenergicznych ogranicza także działanie adrenaliny i innych katecholamin, co redukuje wpływ stresu na ciśnienie tętnicze. Część przedstawicieli β -adrenolityków dodatkowo posiada komponentę wazodylatacyjną [16, 17].

Chociaż β -adrenolityki są ważną grupą leków stosowanych w kardiologii, jednocześnie wskazuje się, że stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zaostrzeń i indukcji łuszczycy [18]. Wykazano, że w grupie kobiet leczonych β -adrenolitykiem z powodu nadciśnienia tętniczego przez 6 lat i dłużej ryzyko rozwoju łuszczycy jest wyższe w porównaniu z grupą kobiet o prawidłowym ciśnieniu tętniczym, niestosującą leczenia hipotensyjnego [18]. Obserwacji nie potwierdza jednak badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone na brytyjskich pacjentach, dla których nie udowodniono związku między stosowaniem β -adrenolityków a rozwojem łuszczycy *de novo* [19].

Yilmaz i wsp. opisali przypadek 66 letniego mężczyzny, z objawami choroby niedokrwiennej serca, u którego w pierwszym roku terapii metoprololem, w dawce 100 mg, raz na dobę obserwowano wysiew krost na rumieniowym podłożu, który w biopsji skóry został rozpoznany jako łuszczyca krostkowa [20]. Po zaprzestaniu stosowania β -adrenolityku i terapii miejscowej glikokortykosteroidem, zmiany skórne wycofały się. Przy kolejnej próbie leczenia nadciśnienia tętniczego lekiem z tej samej grupy – atenololem, obserwowano ponowny wysiew zmian łuszczycowych.

Osutki łuszczycopodobne, rozwój łuszczycy i zaostrzenie rozpoznanej choroby odnotowano również po terapii propranololem [21].

Blokada obecnych na keratynocytach receptorów β 2-adrenergicznych prowadzi do wewnątrzkomórkowego spadku stężenia cAMP (ang. *cyclic adenosine monophosphate*) i wapnia, które

stanowią przekąźniki regulujące proliferację i dojrzewanie keratynocytów [20–22]. Zmniejszenie stężenia wspomnianych przekąźników skutkuje hiperplazją keratynocytów z jednoczesnym zaburzeniem ich dojrzewania [21, 22]. W wyniku spadku poziomu wapnia we wnętrzu keratynocytu upośledzony zostaje proces przekształcania profilagryny w filagrynę, co przyczynia się do nieprawidłowego rogowacenia naskórka [21].

Na keratynocytach obecne są jedynie receptory β 2-adrenergiczne, mimo to stosowanie β -adrenolityków kardioselektywnych, blokujących jedynie receptory β 1-adrenergiczne, również może skutkować indukcją lub zaostrzeniem zmian łuszczycowych [19, 23]. β -blokery, niezależnie od selektywności, zwiększają fosforylację limfocytów T oraz uwalnianie enzymów z neutrofilów i makrofagów, co nasila stan zapalny i może skutkować rozwojem łuszczycy lub częściej osutki łuszczycopodobnej [23].

Chociaż badania kliniczne pozostają niespójne, w literaturze opisano przypadki rozwoju łuszczycy *de novo* oraz zaostrzenia istniejącego procesu chorobowego w wyniku stosowania leków β -adrenolitycznych, nie tylko w przypadku przyjmowania preparatów doustnie, ale również podczas terapii kroplami podawanymi do worka spojówkowego [22]. W opisanych przypadkach, zmiany łuszczycowe podczas terapii tymololem poza skórą obejmowały paznokcie [22, 24].

Zmiana leku na inny, w obrębie grupy β -adrenolityków, powoduje ponowny wysiew zmian skórnych, a ich odstawienie normalizuje kondycję skóry do stanu sprzed wystąpienia działania niepożądanego, co wskazuje na istotny związek między łuszczycą a stosowaniem leków blokujących receptory β -adrenergiczne [23].

Antagoniści kanału wapniowego

Działanie hipotensyjne leków blokujących kanały wapniowe opiera się na hamowaniu napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co skutkuje zmniejszeniem napięcia ich ścian [25]. Dodatkowo, antagoniści wapnia wpływają na zmniejszenie obciążenia następczego, obniżając zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [25]. Niedihydropirydynowi przedstawiciele grupy, werapamil i diltiazem, wykazują również działanie antyarytmiczne, zwalniając przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym [25].

Wewnątrzkomórkowy metabolizm wapnia jest czynnikiem determinującym prawidłowe różnicowanie keratynocytów i rogowacenie naskórka. Zaburzenia gospodarki wapniowej na poziomie komórkowym stanowią czynnik zaangażowany

w patogenezę łuszczycy, stąd leki blokujące kanały wapniowe są podejrzewane o związek z rozwojem i zaostrzeniem choroby.

W badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano, że przyjmowanie antagonistów kanału wapniowego jest istotnie związane z łuszczycą, a wśród pacjentów z badanej grupy obserwowano zarówno pierwszy wysiew zmian łuszczycowych, jak i zaostrzenie istniejącego procesu chorobowego [26]. U ponad ¾ badanych, oprócz wykwitów na skórze, obserwowano również rozwój zmian paznokciowych. U większości chorych nie wykazano dodatniego wywiadu rodzinnego choroby, a dominującym działaniem niepożądanym przyjmowania antagonistów kanału wapniowego było zaostrzenie łuszczycy już rozpoznanej. Jedynie w dwóch na trzynastie przypadków wysiew zmian łuszczycowych pojawił się po raz pierwszy. Należy podkreślić, że aż siedmiu z trzynastu pacjentów, poza lekiem blokującym kanał wapniowy, przyjmowało β-adrenolityk, co mogło mieć wpływ na ostateczny wynik badania. Co ważne, z obserwacji wyłączono pacjentów ze zmianami o morfologii łuszczycy krostkowej, celem wyeliminowania możliwej pomyłki w różnicowaniu z ostrą uogólnioną osutką krostkową spowodowaną lekami (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) [27].

U części pacjentów, u których po zastosowaniu antagonisty kanału wapniowego pojawiły się zmiany skórne przypominające łuszczycę, naskórkowe testy płatkowe z zastosowaniem leku podejrzewanego o wywołanie działania niepożądanego były dodatnie [28]. Przemawia to za alergiczną komponentą obserwowanego działania niepożądanego. Wśród opisanych przypadków łuszczycy lub osutek łuszczycopodobnych wysiew zmian skórnych pojawiał się również po zmianie na inny lek w obrębie grupy [28].

Antagoniści kanału wapniowego podobnie jak β-adrenolityki zaburzają metabolizm wapnia wewnątrz keratynocyta. W związku z tym, powinno się rozważnie zamieniać leki z obu grup, w przypadku wystąpienia niepożądanej reakcji skórnej po zastosowaniu preparatu należącego do jednej ze wspomnianych grup.

Należy zachować szczególną ostrożność w rozpoznaniu łuszczycy, jeśli podczas przyjmowania antagonisty kanału wapniowego na skórze pojawiają się uogólnione zmiany o charakterze jałowych krost. Wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego badania kliniczno-kontrolnego wskazują, że diltiazem może indukować ostrą uogólnioną osutkę krostkową, która klinicznie przypomina uogólnioną łuszczycę krostkową, ale różni się od niej histologicznie [29].

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEi), stosowane między innymi w terapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz nefropatii cukrzycowej, są wymieniane jako leki zaostrzające, indukujące lub imitujące łuszczycę [15, 30]. Konwertaza angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) jest metaloproteinazą cynkową, która katalizuje reakcję przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II oraz odpowiada za rozkład bradykininy [6, 31]. Zablockowanie działania enzymu skutkuje obniżeniem osocznego stężenia angiotensyny II, silnego czynnika wazokonstrykcyjnego, prowadzącego do wzrostu ciśnienia tętniczego [6]. Dodatkowo zmniejszona degradacja bradykininy o działaniu wazodylatacyjnym odpowiada za efekt hipotensyjny ACEi [31, 32].

W literaturze można odnaleźć opisy ostrych, potencjalnie zagrażających życiu, stanów nagłych związanych z łuszczycą i stosowaniem ACEi, na co wskazuje związek czasowy między rozpoczęciem leczenia a pojawieniem się zmian skórnych [33, 34]. U 59 letniego mężczyzny, od 35 lat chorującego na łuszczycę, po 5 tygodniach od włączenia terapii hipotensyjnej enalaprylem, w dawce 10 mg dwa razy dziennie, obserwowano zaostrzenie choroby, aż do rozwinięcia erythrodermii łuszczycowej z zajęciem skóry dłoni oraz zmianami paznokciowymi w 6. tygodniu od rozpoczęcia leczenia [33]. Odstawienie leku i krótkotrwale zastosowanie metotreksatu doprowadziło do remisji zmian skórnych, z ostatecznym BSA (ang. *Body Surface Area*) ok. 5% po zakończonym leczeniu.

Podobnie u 67 letniej chorej z wywiadem reumatoidalnego (RZS) i łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), dotychczas bez zmian skórnych, w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii ramiaprylem, w dawce 5 mg raz na dobę, obserwowano trudne do różnicowania swędzące zmiany skórne, o morfologii krost z towarzyszącym złuszczeniem naskórka [34]. Zmiany obejmowały skórę dłoni, podeszew stóp, tułowia i dołów pachowych. Poza wysypką u pacjentki występowały gorączka i dreszcze. W badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone markery stanu zapalnego: CRP (ang. *C-reactive protein*), ESR (ang. *erythrocyte sedimentation rate*) i leukocytozę. Zmiany skórne, początkowo podejrzewane o osutkę polekową, w badaniu histologicznym zostały rozpoznane jako łuszczycza krostkowa. Powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe pozwoliła na rozpoznanie łuszczycy krostkowej uogólnionej.

Francuscy badacze dokonali pierwszej znaczącej analizy związku między łuszczycą

a stosowaniem ACEi [32]. Wśród raportów dotyczących działań niepożądanych inhibitorów konwertazy angiotensyny, dostępnych we Francuskiej Narodowej Bazie Danych Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *French National Pharmacovigilance Database*, FPVD), odnaleziono zgłoszenia dotyczące łuszczycy. We Francji w latach 1985–2018 zgłoszono 100 przypadków łuszczycy lub osutek łuszczycopodobnych podejrzewanych o związek ze stosowaniem ACEi. W 47% przypadków działanie niepożądane określono mianem łuszczycy, w 42% zakwalifikowano je jako osutkę przypominającą łuszczycę, w 8% rozpoznano łuszczycę krostkową, a w 3% erytrodermię łuszczycową. Wśród opisanych przypadków aż 67% działań niepożądanych wystąpiło w pierwszym roku od rozpoczęcia terapii. Najkrótszy czas od początku leczenia do pojawienia się działania niepożądanego podejrzewanego o związek ze stosowaniem ACEi wyniósł 10 dni, a najdłuższy aż 16 lat. Zaprzerwanie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny w 73% przypadkach prowadziło do ustępowania zmian skórnych, co pozwala z całą pewnością stwierdzić, że ich przyczyną było stosowanie ACEi. Co ważne, duńscy lekarze opisali przypadek pacjenta z łuszczycą krostkową dłoni i podeszew indukowaną kaptoprylem, która ustąpiła po zaprzestaniu stosowania leku, ale nawróciła przy terapii perindoprylem, innym lekiem z grupy ACEi [35]. Udowadnia to, że opisywane działanie niepożądane jest niepodważalnie związane ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny i można je uznać za charakterystyczne dla całej klasy leków.

Doniesień w postaci opisów przypadków klinicznych nie potwierdza prospektywne badania przeprowadzone wśród amerykańskich pielęgniarek, które nie wykazało związku między stosowaniem ACEi a rozwojem łuszczycy [18]. Podobnie w brytyjskim badaniu populacyjnym nie udowodniono większego ryzyka zachorowania na łuszczycę związanego z terapią inhibitorami konwertazy angiotensyny [19]. Wydaje się jednak, że raporty FPVD oraz opisane przypadki pacjentów, u których łuszczycę rozwinęła się lub uległa zaostrzeniu po zastosowaniu ACEi pozwalają podejrzewać, że wspomniana grupa leków wykazuje negatywny wpływ na przebieg łuszczycy.

Ekspresję genu konwertazy angiotensyny wykazano na keratynocytach i fibroblastach [33]. Zablockowanie działania enzymu przez inhibitory konwertazy angiotensyny prowadzi do ograniczonego rozkładu i nagromadzenia w skórze substancji o silnym działaniu prozapalnym: bradykininy i substancji P. Dodatkowo zaburzony zostaje metabolizm kwasu arachidonowego, który stanowi substrat do syntezy związków promujących

stan zapalny [33]. Ponadto, stosowanie ACEi wiąże się ze zwiększoną degranulacją mastocytów, co wpływa na nasilenie reakcji alergicznych w skórze [33]. Akumulacja w skórze związków prozapalnych oraz związana z tym infiltracja skóry komórkami układu immunologicznego może odpowiadać za indukowanie łuszczycy u osób z genetyczną predyspozycją, a u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą nasilać istniejący stan zapalny, co klinicznie manifestuje się jako wysiew nowych lub zaostrzenie wcześniej występujących zmian łuszczycowych.

Analiza polimorfizmów genu kodującego konwertazę angiotensyny udowadnia, że różne warianty tegoż genu warunkują odmienną aktywność enzymu [30]. Genetycznie uwarunkowana niższa aktywność konwertazy angiotensyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na łuszczycę [19, 23]. W populacji Chińczyków zamieszkujących Tajwan wykazano, że u osób chorujących na łuszczycę znacząco częściej występują odmienne polimorfizmy genu konwertazy angiotensyny niż w przypadku zdrowych mieszkańców wyspy [6]. Można zatem wnioskować, że obniżona aktywność konwertazy angiotensyny uwarunkowana genetyczną predyspozycją lub będąca efektem stosowanych leków, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju łuszczycy.

Antagoniści receptora angiotensyny II (sartany)

W przypadku najczęstszego działania niepożądanego inhibitorów konwertazy angiotensyny – kaszlu, alternatywą dla stosowania ACEi są antagoniści receptora angiotensyny II. Wspomniana zależność zwykle nie dotyczy efektów ubocznych w postaci indukcji lub zaostrzenia łuszczycy. Sartany, podobnie jak inhibitory konwertazy angiotensyny, mogą wykazywać negatywny wpływ na skórę, chociaż mechanizm ich działania pozostaje odmienny.

Sartany blokują receptor angiotensyny II typu 1 (AT1), uniemożliwiając jej przyłączenie do receptora [36]. W efekcie działania leków tej klasy dochodzi do zablockowania efektu działania angiotensyny II. Następuje wzrost osoczkowego stężenia angiotensyny II i reniny [36]. Nie obserwuje się upośledzonej degradacji bradykininy i substancji P.

W literaturze opisano przypadki zaostrzenia lub indukcji łuszczycy *de novo* po zastosowaniu leku hipotensyjnego z grupy sartanów. U 50 letniego mężczyzny z dodatnim wywiadem łuszczycy krostkowej, skutecznie leczonego metotreksatem, do terapii hipotensyjnej dołączono telmisartan, uzyskując normalizację ciśnienia tętniczego krwi [37]. Po 3 tygodniach od rozpoczęcia

przyjmowania leku, na skórze kończyn i dołów pachowych, obserwowano wysiew zmian charakterystycznych dla łuszczycy krostkowej, którym towarzyszył rumień i intensywne złuszczenie naskórka. Pacjentowi zmodyfikowano terapię hipotensyjną i włączono leczenie objawowe zmian skórnych, uzyskując poprawę stanu klinicznego. Po 3 tygodniach od ponownego przyjęcia telmisartanu, u pacjenta rozwinęła się łuszczycza krostkowa uogólniona z nadwrażliwością na światło. Zaprzeszanie stosowania leku spowodowało wycofanie się zmian skórnych w ciągu tygodnia.

U 49 letniej chorej bez chorób skóry w wywiadzie, po tygodniu od rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego losartanem pojawiła się swędząca, grudkowa wysypka, obejmująca skórę: płeców, klatki piersiowej, ramion oraz nadgarstków [38]. Z czasem grudki pokryły się srebrzystą łuską, co sugerowało wysiew zmian łuszczycowych. Biopsja ostatecznie potwierdziła rozpoznanie łuszczycy. W obu przypadkach związek czasowy między pojawieniem się zmian skórnych a wprowadzeniem terapii sartanem był zauważalny [37, 38].

Fakt występowania łuszczycy po zastosowaniu różnych przedstawicieli klasy blokerów receptora angiotensyny II pozwala wysunąć wniosek, że jest to działanie niepożądane charakterystyczne dla całej klasy leków [39].

Podobnie jak w przypadku ACEi francuscy badacze dokonali przeglądu raportów działań niepożądanych związanych z terapią antagonistami receptora angiotensyny II, zawartych w FPVD [40]. W latach 1985–2016 na 599 897 zgłoszeń działań niepożądanych odnotowanych podczas terapii sartanami, w rejestrze znalazło się 89 przypadków łuszczycy, z czego większość dotyczyła pacjentów stosujących lek poniżej roku. Najczęstszym raportowanym rozpoznaniem była łuszczycza (bez szczegółowych danych) – 69%. W 29% działanie niepożądane określono mianem osutki łuszczycopodobnej, najrzadziej występowały: łuszczycza krostkowa i erytrodermia łuszczycowa – kolejno 4% i 1%.

Wzrost osoczkowego stężenia angiotensyny II prowadzi do hiperprolifracji keratynocytów [39]. Choć zablokowany zostaje receptor angiotensyny II typu 1, to związanie angiotensyny II z receptorem innym niż receptory AT1 i AT2 może prowadzić do nadmiernej proliferacji keratynocytów, co indukuje powstawanie zmian łuszczycowych u osób predysponowanych lub odpowiada za rozwój osutek łuszczycopodobnych [39, 40]. Podwyższone stężenie angiotensyny II w osoczu prowadzi do wzmożonej syntezy IL-6 i IL-8, zwiększa także produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) [31]. Dokładny mechanizm prowadzący do hiperprolifracji keratynocytów podczas terapii sartanami pozostaje nieznan.

Leki moczopędne (diuretyki)

Efekt hipotensyjny leków moczopędnych opiera się głównie na zablokowaniu wchłaniania zwrotnego jonów sodu, co skutkuje zwiększonym wydalaniem wody i jonów sodu z moczem, a w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego [41]. Dodatkowo obniżenie stężenia sodu odpowiada za spadek wrażliwości naczyń krwionośnych na działanie katecholamin [41]. Diuretyki stanowią heterogenną grupę leków, w zależności od miejsca działania w obrębie nefronu można dokonać ich podziału na: diuretyki pętlowe, diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne oraz leki moczopędne oszczędzające potas. Poszczególne grupy różnią się między sobą budową chemiczną, wpływem na wydalanie innych jonów niż kationy sodu oraz skutecznością kliniczną [41].

Jedną z pięciu podstawowych grup leków stosowanych w terapii hipotensyjnej, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, stanowią jedynie diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne [16]. Pozostałe leki moczopędne, diuretyki pętlowe i oszczędzające potas, powinny być stosowane jako drugi rzut leczenia nadciśnienia u pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca. Terapię hipotensyjną diuretykami tiazydowymi, a w szczególności tiazydopodobnymi, rekomenduje się w przypadku nadciśnienia tętniczego u pacjentów starszych, po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu oraz w izolowanym nadciśnieniu skurczowym. Poza terapią NT wskazania do stosowania diuretyków stanowią: zastoinowa niewydolność serca oraz obrzęki o różnej etiologii, w tym zagrażający życiu obrzęk płuc.

Wpływ leków moczopędnych na przebieg łuszczycy pozostaje dyskusyjny, a wyniki badań naukowych oceniających ryzyko rozwoju dermatozy w trakcie stosowania diuretyków są sprzeczne. Brauchli i wsp. przeprowadzili badanie populacyjne, które obejmowało blisko 37 tysięcy pacjentów z nowo rozpoznaną łuszczycą. Po dokonaniu analizy statystycznej nie wykazali w nim zwiększonego ryzyka rozwoju łuszczycy podczas terapii lekami hipotensyjnymi, w tym lekami moczopędnymi [19]. Podobne wnioski przyniosło prospektywne badanie grupy amerykańskich pielęgniarek, w którym w sześcioletnim okresie obserwacji nie zaobserwowano związku między rozwojem łuszczycy a stosowaniem diuretyków tiazydowych [18]. Innych konkluzji dostarczyła jednak analiza przeprowadzona przez koreańskich badaczy [42]. W badaniu populacyjnym udowodnili, że stosowanie diuretyków tiazydowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju łuszczycy, szczególnie wśród kobiet poniżej 65 roku życia. Grupa badana była reprezentatywna i objęła 2,2%

populacji koreańskiej. Włączono do niej wszystkich pacjentów z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, u których diagnozę postawiono w latach 2003–2005. Dane chorych pochodziły z bazy Narodowego Systemu Ubezpieczeń Zdrowotnych, a jednym z kryteriów wyłączenia była wcześniej zdiagnozowana łuszczyca.

Terapia diuretykami może prowadzić do rozwoju skórnych działań niepożądanych, zwykle nie są one jednak związane z łuszczycą. W literaturze opisano nieliczne przypadki osutek łuszczycopodobnych podczas stosowania leków moczopędnych, w tym chlortalidonu [43]. Diuretyki tiazydowe i pętlowe częściej bywają przyczyną reakcji nadwrażliwości na światło, co istotnie wpływa na leczenie łuszczycy [44]. Opisano przypadek 76 letniej pacjentki, z wieloletnim wywiadem łuszczycy plackowatej, u której obserwowano zaostrzenie dermatozy spowodowane reakcją fototoksyczną związaną z przyjmowaniem diuretyku tiazydowego [45]. Po rozpoczęciu terapii hipotensyjnej hydrochlorotiazydem, w dawce 12,5 mg i losartanem w dawce 50 mg raz na dobę, 3 dni po pierwszym zabiegu fototerapii wąskopasmowym promieniowaniem ultrafioletowym B, na skórze chorej pojawił się rumień i krosty. Wykonany test płatkowy połączony z prowokacją świetlną potwierdził, że za powstałą reakcję fototoksyczną odpowiadało stosowanie hydrochlorotiazydu.

Istnieją również doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju nieczerniakowych nowotworów skóry podczas terapii hydrochlorotiazydem, a furosemid, główny przedstawiciel diuretyków pętlowych, jest wymieniany jako jeden z leków najczęściej prowokujących wystąpienie pemfigoidu pęcherzowego [16, 46].

Aby ocenić wpływ leków moczopędnych na rozwój i przebieg łuszczycy, należałoby przeprowadzić dokładniejsze badania, szczególnie w populacji europejskiej, dla której nie udowodniono zwiększonej zapadalności na łuszczycę podczas terapii diuretykami. Nie jest również znany mechanizm, który odpowiada za częstszy rozwój łuszczycy wśród pacjentów populacji azjatyckiej, przyjmujących diuretyki tiazydowe. Z pewnością należy jednak z wyjątkową ostrożnością stosować diuretyki tiazydowe lub pętlowe u pacjentów leczonych fototerapią, ze względu na znane ryzyko wystąpienia reakcji fotoalergiczných i fototoksycznych,

Podsumowanie

Łuszczyca jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowej etiologii. Poza predyspozycją genetyczną, o rozwoju dermatozy decydują czynniki środowiskowe. Leki mogą stanowić jeden

z czynników zaostrzających przebieg dermatozy lub być elementem spustowym jej wystąpienia. W związku z częstszym rozpowszechnieniem nadciśnienia tętniczego w populacji chorych na łuszczycę, leki hipotensyjne należą do jednej z najczęściej stosowanych grup leków wśród łuszczycyków. Doniesienie kliniczne, choć nie zawsze potwierdzone randomizowanymi badaniami, wskazują, że stosowanie β -adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego, ACEi czy sartanów wiąże się z ryzykiem zaostrzenia istniejącego procesu chorobowego lub rozwoju łuszczycy u osób predysponowanych. Są to rzadkie działania niepożądane, jednak przewlekły i nawrotowy charakter łuszczycy sprawia, że powinny być one znane i rozpoznawane przez lekarzy dermatologów. Chociaż badania retrospektywne oparte na analizie zgłaszanych działań niepożądanych wskazują, że część leków hipotensyjnych nie pozostaje bez wpływu na przebieg łuszczycy, dotychczas w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) żadnego z leków hipotensyjnych nie znalazła się stosowna informacja, mimo że badacze wyraźnie wskazują na konieczność jej zamieszczenia [36, 40].

Należy podkreślić, że spośród głównych grup leków hipotensyjnych najmniej danych pochodzących z badań naukowych i doniesień klinicznych wskazuje na negatywny wpływ leków moczopędnych na przebieg łuszczycy. Diuretyki tiazydowe i pętlowe wykazują jednak potencjał fotouwrażliwiający, dlatego ich stosowanie w czasie fototerapii może prowokować reakcje fotoalergiczne i fototoksyczne.

Często u pacjentów z łuszczycą rozwija się nie tylko nadciśnienie tętnicze, ale wiele chorób internistycznych, które wymagają terapii farmakologicznej. Polipragmazja znacząco utrudnia wytypowanie leku, który stał się czynnikiem sprawczym w rozwoju łuszczycy lub doprowadził do jej zaostrzenia. Koniecznym jest zatem dokładne zebranie wywiadu z pacjentem, celem precyzyjnego ustalenia czasu, jaki upłynął od wprowadzenia do terapii kolejnych leków. Działania niepożądane wpływające na przebieg łuszczycy zwykle występują w krótkim czasie od rozpoczęcia terapii nowym lekiem, choć nie jest to regułą.

Pojawiające się na skórze wykwity przypominające łuszczycę często są osutkami łuszczycopodobnymi, co można różnicować jedynie na podstawie obrazu histopatologicznego po przeprowadzeniu biopsji skóry.

Piśmiennictwo

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and

- prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2): 377–385. doi:10.1038/jid.2012.339
2. Borzęcki A, Koncewicz A, Raszevska-Famielec M, Dudra-Jastrzębska M. Epidemiology of psoriasis in the years 2008–2015 in Poland. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2018; 105(6): 693–700. doi:10.5114/dr.2018.80837.
3. Burgdorf WGC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco Dermatologia, tom 1. Lublin, Polska: Czelej; 2010.
4. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Krasowska D, Lesiak A et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. *Dermatol Rev.* 2020; 107(2): 92–108. doi:10.5114/dr.2020.95258.
5. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386(9997): 983–994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
6. Chang YC, Wu WM, Chen CH, Lee SH, Hong HS, Hsu LA. Association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and risk for psoriasis in a Chinese population in Taiwan. *Br J Dermatol.* 2007; 156(4): 642–645. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07716.x.
7. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Psoriasis as an autoimmune disease. *Dermatol Rev.* 2014; 101(4): 278–287. doi:10.5114/dr.2014.45121.
8. Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4–5): 490–495. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.008
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(6): 1475. doi:10.3390/ijms20061475.
10. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12): 2526. doi:10.3390/ijms18122526.
11. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011; 20(4): 303–307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
12. Kacalak-Rzepka A, Kiedrowicz M, Maleszka R. Analysis of the chosen parameters of metabolic status in patients with psoriasis. *Ann Acad Med Stetin.* 2013; 59(2): 12–17.
13. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3 Pt 1): 556–562. doi:10.1038/jid.2011.365.
14. Snekvik I, Nilsen TIL, Romundstad PR, Saunes M. Metabolic syndrome and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT Study, Norway. *Br J Dermatol.* 2019; 180(1): 94–99. doi:10.1111/bjd.16885.
15. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2020. Kraków, Polska: Medycyna Praktyczna; 2020.
16. Adamczak M, Buraczewska M, Szczepaniak-Chichel L, Chrostowska M, Czarnecka D, Dobrowolski P, Dzida G, Gaciong Z, Gąsowski J, Grodzicki T, Hering D, Woźakowska-Kapłon B, Kosiński P, Begier-Krasińska B, Krekora J, Manitus J, Myśliwiec M, Niemirska A, Niklas A, Obrycki Ł, Olszanecka A, Prokurat S, Brzezińska-Rajszys G, Rajzer M, Stolarz-Skrzypek K, Szadkowska A, Szymański FM, Szyndler A, Więcek A, Wizner B, Wolf J, Zdrojewski T. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn Prakt.* 2019; 5(1): 1–86.
17. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol.* 2010; 65(5): 565–570. doi:10.1080/ac.65.5.2056244
18. Wu S, Han J, Li WQ, Qureshi AA. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(9): 957–963. doi:10.1001/jamadermatol.2013.9957.
19. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2008; 158(6): 1299–1307. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08563.x.
20. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, Kisacik HL, Korkmaz S. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect—a case report. *Angiology* 2002; 53(6): 737–739. doi:10.1177/00031970205300617.
21. Halevy S, Livni E. Psoriasis and psoriasiform eruptions associated with propranolol—the role of an immunological mechanism. *Arch Dermatol Res.* 1991; 283(7): 472–473. doi:10.1007/BF00371785
22. Puig L, Goñi FJ, Roqué AM, Bordas FD, de Moragas JM. Psoriasis induced by ophthalmic timolol preparations. *Am J Ophthalmol.* 1989; 108(4): 455–456. doi:10.1016/s0002-9394(14)73322-7.
23. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?—understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; 3(1): 32–38.
24. Glass LR, Nguyen M, Winn BJ, Schrier A. Timolol drops causing reversible psoriatic fingernail changes. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(9): 1134. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.1579
25. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2011; 13(9): 687–689. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00513.x.
26. Cohen AD, Kagen M, Friger M, Halevy S. Calcium channel blockers intake and psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81(5): 347–349. doi:10.1080/000155501317140061.
27. Wakelin SH, James MP. Diltiazem-induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Clin Exp Dermatol.* 1995; 20(4): 341–344. doi:10.1111/j.1365-2230.1995.tb01339.x.
28. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions. *J Dermatol.* 1993; 20(5): 279–286. doi:10.1111/j.1346-8138.1993.tb01392.x.
29. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007; 157(5): 989–996. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x.
30. Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni H, Vardy DA, Naggan L, Halevy S. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(4): 299–303. doi:10.1080/00015550510032823.
31. Elneam AIA, Al-Dhubaibi MS, Alrheam AIAA. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) D Allele as a Risk Factor for Increased Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 in Psoriasis Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018; 6(5): 772–776. doi:10.3889/oamjms.2018.188.
32. Azzouz B, Morel A, Kanagaratnam L, Herlem E, Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. *Drug Saf.* 2019; 42(12): 1507–1513. doi:10.1007/s40264-019-00865-8
33. Antonov D, Grozdev I, Pehlivanov G, Tsankov N. Psoriatic erythroderma associated with enalapril. *Skinmed.* 2006; 5(2): 90–92. doi:10.1111/j.1540-9740.2006.04515.x.
34. Thakor P, Padmanabhan M, Johnson A, Pararajasingam T, Thakor S, Jorgensen W. Ramipril-induced generalized pustular psoriasis: case report and literature review. *Am J Ther.* 2010; 17(1): 92–95. doi:10.1097/MJT.0b013e31818f9e99.
35. Eriksen JG, Christiansen JJ, Asmussen I. Pustulosis palmoplantaris caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ugeskr Laeger.* 1995; 157(23): 3335–3336.
36. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 2013; 65(2): 809–848. doi:10.1124/pr.112.007278
37. Keerthi S, Rangaraj M, Karthikeyan K. Telmisartan aggravates pustular psoriasis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015; 6(2): 107–109. doi:10.4103/0976-500X.155492.
38. Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, et al. Psoriasis induced by losartan therapy: a case report and review of the literature. *Am J Ther.* 2011; 18(3): e78–e80. doi:10.1097/MJT.0b013e3181c6c0c2
39. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Lipsker D, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002; 147(3): 617–618. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.48848.x.
40. Azzouz B, Abou Taam M, Morel A, Trenque T. Psoriasis during angiotensin receptor blocker exposure: an underestimated adverse drug reaction. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(9): 853–857. doi:10.1080/14740338.2018.1508446.
41. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(1): 5–13. doi:10.1177/1074248413497257.
42. Kim HN, Han K, Song SW, Lee JH. Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202854. doi:10.1371/journal.pone.0202854.
43. Königsberg M, Albahrani Y. Antihypertensive Drugs and Psoriasis. *Psoriasis Forum* 2013; 19a(3): 110–113. doi:10.1177/247553031319a00305.
44. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens.* 2019; 37(10): 1950–1958. doi:10.1097/HJH.0000000000002136.
45. Matsushima T, Nakajima H, Ohko K, Nakajima K, Sano S. Chlorothiazide-induced photoaggravation of psoriatic lesion during narrowband ultraviolet B treatment in a case of psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2017; 44(6): e122–e123. doi:10.1111/1346-8138.13764.
46. Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol.* 2019; 46(3): 240–244. doi:10.1111/1346-8138.14741.