

Nadciśnienie tętnicze u chorych na łuszczycę

Arterial hypertension in patients with psoriasis

Summary

Psoriasis is a chronic, inflammatory-proliferative disease, belonging to the group of autoimmune disorders. Although the disease process affects mainly the skin, inflammation is a systemic process. Chronic inflammation in psoriasis increases the risk of cardiovascular diseases. Many studies have shown that patients with psoriasis are characterized by increased cardiovascular mortality and increased incidence of both myocardial infarction and stroke. Additional and frequently occurred cardiovascular risk factors in patients with psoriasis are: obesity, lipid disorders, diabetes and cigarettes smoking. Prevention of cardiovascular diseases in patients with psoriasis consist of among others blood pressure control, weight reduction, smoking cessation and increased physical activity. Hypertension occurs in patients with psoriasis more often than in the general population. Moreover cyclosporin A, frequently used in the psoriasis therapy, has the hypertensinogenic properties. On the other hand some antihypertensive drugs (mainly beta-adrenergic receptor antagonists) should be used with caution, as they may exacerbate existing psoriasis or induce psoriasis *de novo*.

key words: psoriasis, hypertension, antihypertensive drugs

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 3, pages 125–133.

W patogenezie łuszczycy istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, zapalne i nadmierna proliferacja komórek naskórka. Choroba ta występuje u około 1–3% populacji Europy i Stanów Zjednoczonych, w równym stopniu u mężczyzn, jak i u kobiet, częściej u osób rasy białej.

Etiologia łuszczycy pozostaje nieznana, ale uważa się, że w jej patogenezie istotną rolę odgrywa podłoże genetyczne. Ważnymi czynnikami egzogennymi pobudzającymi rozwój łuszczycy są zakażenia i stres. Stwierdzono również związek między pojawianiem się wykwitów łuszczycopodobnych i stosowanymi lekami. Powszechnie stosowanymi lekami mającymi niekorzystny wpływ na przebieg łuszczycy są: antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, lit, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz tetracykliny [1, 2].

Jakkolwiek choroba dotyczy głównie skóry, to jednak proces zapalny ma charakter układowy. U 25–30% chorych łuszczycą obejmuje również stawy. Duża różnorodność morfologiczna zmian skórnych oraz przebiegu choroby pozwoliła na wyróżnienie wielu jej odmian. Podział kliniczny łuszczycy obejmuje postacie: zwykłą, krostkową, stawową i erytrodemię łuszczycową.

W patogenezie łuszczycy istotną rolę odgrywają nadmierne podziały komórkowe w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony, nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. W skórze właściwej dochodzi do nagromadzenia dużej liczby komórek zapalnych, takich jak: limfocyty, monocyty i granulocyty, które następnie ulegają przemieszczeniu do naskórka. W początkowym okresie choroby obserwuje się zaburzenia w układzie immunologicznym głównie w zakresie limfocytów pomocniczych, które wydzielają liczne czynniki wzrostowe i chemotaktyczne. W przebiegu łuszczycy dochodzi także do zwiększonego wytwarzania białek procesu zapalnego, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), interleukina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, czynnik mar-

Wstęp

Łuszczycą jest chorobą przewlekłą, nawrotową, należąca do grupy schorzeń autoimmunologicznych.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: (32) 255–26–95, faks: (32) 255–37–26
e-mail: madamczak1@op.pl



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

twicy guza (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), α 2-makroglobulina, α 1-antytrypsyna i ceruloplazmina. Podwyższone stężenia w osoczu wymienionych powyżej cytokin zapalnych i wskaźników stanu zapalnego obserwuje się zarówno w ostrej fazie choroby, jak również podczas remisji [3]. Stwierdzono, że przewlekły proces zapalny permanentnie występujący u chorych na łuszczycę zwiększa w istotny sposób ryzyko chorób układu krążenia.

Łuszczycza czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że chorzy na łuszczycę żyją krócej niż należałoby oczekiwać na podstawie średniej przeżywalności w populacji ogólnej. Przedwczesne zgonu chorych na łuszczycę spowodowane są głównie powikłaniami ze strony układu krążenia [4]. Ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę jest o ponad 50% większe niż w populacji ogólnej [5]. Chorzy na łuszczycę charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zachorowania zarówno na zawał serca, jak i udar mózgu.

Na podstawie badania obserwacyjnego przeprowadzonego w latach 1987–2002 z udziałem populacji 3603 chorych z ciężką postacią łuszczycy oraz 14 330 osób niechorujących na łuszczycę, Abuabara i wsp. wykazali, że chorzy na łuszczycę żyją 6 lat krócej niż w populacji ogólnej. W powyższym badaniu średni wiek w chwili śmierci wynosił odpowiednio 73 lata u chorych na łuszczycę i 79 lat w populacji ogólnej [5].

Najczęstszą przyczyną zgonu chorych z ciężką postacią łuszczycy są powikłania sercowo-naczyniowe [5, 6]. Badania epidemiologiczne wykazały, że łuszczycza jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [5, 7]. Ryzyko powikłań ze strony układu krążenia jest szczególnie wysokie u chorych z bardziej rozległymi zmianami na skórze i u chorych z łuszczycowym

zapaleniem stawów [6]. Ryzyko zgonu z przyczyn chorób układu krążenia u chorych z ciężką postacią łuszczycy jest o ponad 50% wyższe niż w populacji ogólnej i jest porównywalne z ryzykiem zgonu chorych na cukrzycę [6].

Łuszczycza stanowi również istotny czynnik ryzyka powikłań ze strony układu krążenia niezakończonych zgonem, jak: zawał serca i udar mózgu [6]. Gelfand i wsp. wykazali, że łuszczycza jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca, zwłaszcza u chorych w młodym wieku i z ciężką postacią choroby [8]. Na przykład u chorych w wieku 30 lat z ciężką łuszczycą ryzyko to jest 2,5-krotnie większe niż u chorych z łagodną postacią choroby [5]. Chorzy z ciężką postacią łuszczycy mają również o 44% zwiększone ryzyko udaru mózgu [9]. Ahlehoff i wsp. wykazali, że ryzyko udaru mózgu zależy od ciężkości choroby [6]. Było ono zwiększone zarówno w łagodnej, jak i ciężkiej postaci, odpowiednio o 25% i 71% [6].

Czynniki patogenetyczne mogące uczestniczyć w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę przedstawiono w tabeli I [10–16].

Czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę

U chorych na łuszczycę występują często liczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Jak to powyżej opisano, sama łuszczycza, szczególnie jej ciężka postać, jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy, zawału serca i udaru mózgu [7, 8].

Do zaburzeń metabolicznych zwiększających ryzyko chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę należą: ogólnoustrojowy stan zapalny oraz zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej tkanki tłuszczowej. U chorych na łuszczycę obserwuje się zwiększone stężenia w osoczu cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α [17]. Czynnikiem martwicy guza zwiększa adhezję monocytów do ściany naczynia poprzez zwiększenie ekspresji molekuł adhezyj-

Tabela I. Czynniki patogenetyczne mogące uczestniczyć w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na łuszczycę

Table I. Pathological factors participating in cardiovascular complications in patients with psoriasis

- Upośledzenie zależnej od śródbłonna naczyniorozkurczowej reakcji tętnicy ramiennej na aktywne przekrwienie
- Zwiększenie grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej
- Wzrost sztywności tętnic oceniany na podstawie szybkości rozchodzenia fali tętna
- Zwapnienia w tętnicach wieńcowych
- Przerost lewej komory serca

nych (VCAM-1, ICAM-1, E-selektyn) na powierzchni komórek śródbłonna naczyń, pobudza tworzenie wolnych rodników tlenowych, nasila włóknienie, sprzyja niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych, nasila aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i upośledza czynność śródbłonna [18]. Czynniki martwicy nowotworu, poprzez wpływ na wewnątrzkomórkowe szlaki pobudzenia receptora insuliny [hamowanie fosforylacji białka IRS-1 (*insulin receptor substrate*)], prowadzi do rozwoju insulinooporności [19]. Hamuje on również różnicowanie adipocytów i prowadzi do zaburzeń ich czynności endokrynnej, czyli m.in. zmniejszenia wydzielania adiponektyny. U chorych na łuszczycę wykazano znacznie obniżone stężenia adiponektyny w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi [20, 21].

Adiponektyna ma działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwcukrzycowe. Pobudza ona zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych i wątrobie, zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych i wątrobie, ułatwia wychwyt glukozy poprzez zwiększenie ekspresji i translokację transportera 4 dla glukozy (GLUT-4), oraz hamuje glukoneogenezę w wątrobie [22].

Przeciwmiażdżycowe działanie adiponektyny polega na: zmniejszeniu adhezji monocytów do ściany naczynia poprzez zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1, E-selektyn) na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego, hamowaniu produkcji cytokin prozapalnych, czyli TNF- α i IL-6 przez makrofagi, jak i IL-8 przez komórki śródbłonna, pobudzaniu wytwarzania cytokiny przeciwzapalnej — IL-10 przez makrofagi, zmniejszaniu tworzenia wolnych rodników tlenowych i zwiększeniu aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [22]. Adiponektyna hamuje gromadzenie lipidów w makrofagach powstałych z monocytów i ich dalsze przekształcanie w komórki piankowate. Białko to zmniejsza ekspresję receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDL) typu zmiatającego („*scavenger*”), hamuje pobudzaną czynnikami wzrostowymi proliferację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych i hamuje pobudzaną zmodyfikowanymi oksydacyjnie LDL (*ox*-LDL) proliferację komórek śródbłonna. Adiponektyna zmniejsza również biodostępność czynników wzrostowych na poziomie przedreceptorowym poprzez wiązanie z płytkowopochodnym czynnikiem wzrostu BB (PDGF-BB), z zasadowym czynnikiem wzrostu fibroblastów (b-FGF) i z związanym z heparyną — nabłonkowym czynnikiem wzrostu (HB EGF). Ponadto stabilizuje struktury blaszki miażdżycowej poprzez zmniejszenie ekspresji tkan-

kowego inhibitora metaloproteinaz-1 (TIMP-1) w naciekających blaszkę makrofagach [22, 23].

U osób chorych na łuszczycę stwierdzono około 15% większą masę ciała niż populacji ogólnej [24]. Herron i wsp. wykazali znacznie częstsze występowanie otyłości u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej (38% *v.* 18%) [25]. Ponadto otyłość sprzyja zachorowaniu na łuszczycę. U osób otyłych stwierdzono bowiem wyższe ryzyko zachorowania na łuszczycę [26–29]. Naldi i wsp. wykazali, że już nadwaga nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy [30]. Otyłość (BMI > 29 kg/m²) zwiększa to ryzyko ponad dwukrotnie [30]. Stwierdzono ponadto, że występuje związek między BMI a ciężkością łuszczycy [26, 29]. U otyłych chorych częściej obserwuje się bowiem ciężką postać łuszczycy [26, 31–33].

U chorych na łuszczycę, podobnie jak u chorych z zespołem metabolicznym, stwierdza się zaburzenia gospodarki lipidowej, określane jako dyslipidemia aterogenna [podwyższone stężenie w surowicy triglicerydów, małe stężenie cholesterolu frakcji HDL, występowanie małych, gęstych cząsteczek LDL oraz zwiększone stężenie lp(a)] [26, 34–40]. W patogenizie aterogennego profilu lipidowego u chorych na łuszczycę uczestniczą cytokiny prozapalne: TNF- α i IL-6, które prowadzą do zmian w metabolizmie lipidów m.in. pobudzając lipolizę. Stopień nasilenia dyslipidemii wykazuje dodatnią zależność od ciężkości łuszczycy i zajęcia stawów [27, 41].

Kolejnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia u chorych na łuszczycę, zwłaszcza w ciężkiej postaci tej choroby, jest cukrzyca [26, 27]. Łuszczycy sprzyja zachorowaniu na cukrzycę. W licznych badaniach potwierdzono częstsze występowanie cukrzycy u chorych z łuszczycą [26, 34, 35, 42–44]. Ryzyko rozwoju cukrzycy wzrasta u chorych z łuszczycą w zależności od czasu trwania i ciężkości choroby. Jest ono ponad dwukrotnie większe u chorych z łuszczycą w porównaniu z osobami bez łuszczycy [27, 45]. Cohen i wsp. wykazali istotną zależność między występowaniem łuszczycy i cukrzycy u mężczyzn powyżej 35. roku życia [36]. W dużym badaniu obejmującym ponad 36 000 chorych na łuszczycę Brauchli i wsp. wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy u tych chorych oraz stwierdzili, że jest ono tym większe im dłużej trwa choroba i cięższy jest jej przebieg [46].

Przyczyną częstego występowania cukrzycy u chorych na łuszczycę jest współistniejąca u tych chorych insulinooporność [47]. U chorych na łuszczycę częściej można bowiem wykazać upośledzoną tolerancję glukozy (IGT), która jest stanem wyprzedzającym ujawnienie się cukrzycy typu 2. Nasilenie in-

sulinooporności jest związane z ciężkością łuszczyca wyrażoną w skali PASI [16, 27, 47, 48]. W patogenezie insulinooporności u chorych na łuszczycę uczestniczą cytokiny prozapalne takie jak: TNF- α , IL-6 i IL-8 uczestniczące w wewnątrzkomórkowych szlakach pobudzenia receptora insuliny.

Częstość palenia papierosów u chorych z łuszczycą jest większa niż w populacji ogólnej [25, 26]. Ponadto palenie tytoniu sprzyja zachorowaniu na łuszczycę [29, 30]. Stwierdzono znamienne większe ryzyko zachorowania na łuszczycę wśród palaczy i byłych palaczy papierosów w porównaniu z osobami niepalącymi [30, 49]. W prospektywnym badaniu *Nurses Health Study II* obejmującym 78 532 kobiet, trwającym 14 lat u kobiet palących papierosy stwierdzono wyższe ryzyko zachorowania na łuszczycę [50]. Ponadto u palaczy wykazano dodatnią zależność między liczbą wypalanych papierosów w trakcie obserwacji, jak i liczbą tzw. paczkołat, a ciężkością przebiegu łuszczyca wyrażoną w skali PASI [51].

Uwzględniając powyższe fakty należy podkreślić, że u chorych na łuszczycę wskazana jest intensywna modyfikacja czynników ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zapobieganie chorobom układu krążenia u tych chorych polega w pierwszej kolejności na kontroli ciśnienia tętniczego, obniżeniu nadmiernej masy ciała, zaprzestaniu palenia tytoniu i zwiększeniu aktywności fizycznej (co najmniej 150 min/tydz.). Wykazano ponadto, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy < 100 mg/dl i utrzymywanie stężenia HbA_{1c} we krwi u chorych na cukrzycę w granicach 6,5–7% może zmniejszyć ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę.

Nadcisnienie tętnicze a łuszczyca

Nadcisnienie tętnicze występuje od 2- do 3-krotnie częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej [27, 45, 52]. Cohen i wsp. wykazali, że nadcisnienie występuje u 38,8% chorych na łuszczycę, podczas gdy w grupie kontrolnej bez łuszczyca u 29,1% badanych [28]. W prospektywnym badaniu *Nurses Health Study II* stwierdzono większe ryzyko zachorowania na nadcisnienie tętnicze u kobiet z łuszczycą [44]. Wykazano również, że nadcisnienie tętnicze częściej występuje u chorych z ciężką postacią łuszczyca [26, 42]. Wyniki badania obserwacyjnego Armstrong i wsp. sugerują, że chorzy na łuszczycę częściej wymagają złożonego leczenia przeciwnadcisnieniowego niż chorzy na nadcisnienie tętnicze bez łuszczyca [53].

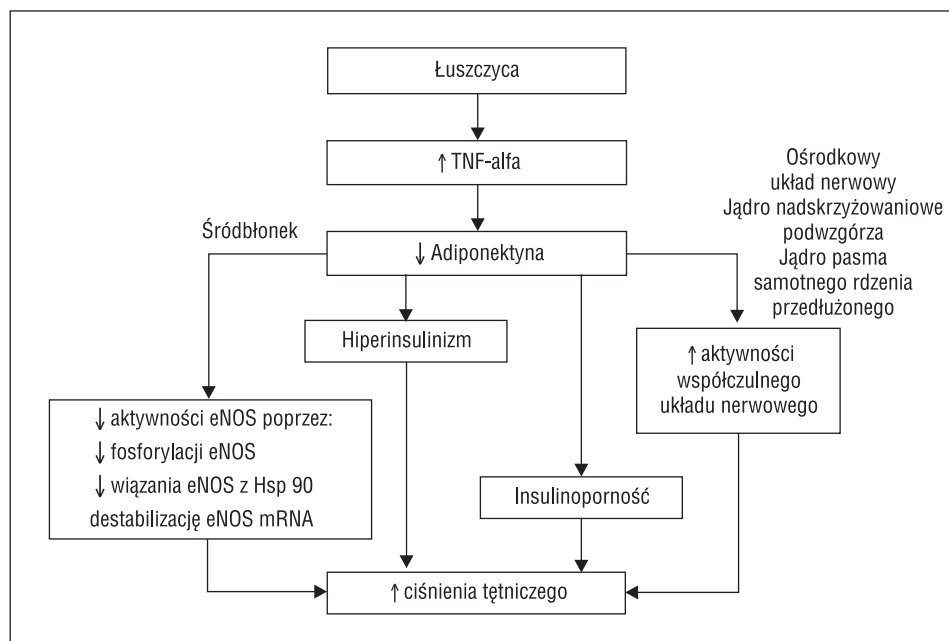
Tabela II. Czynniki uczestniczące w patogenezie nadcisnienia tętniczego u chorych na łuszczycę

Table II. Factors participating in the pathogenesis of arterial hypertension in patients with psoriasis

- Obniżone stężenie adiponektyny w osoczu
- Zwiększona aktywność reninowa osocza
- Zwiększona aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I)
- Podwyższone stężenie endoteliny-1 w osoczu
- Podwyższone stężenia cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α , w osoczu
- Stosowanie cyklosporyny A

W patogenezie nadcisnienia tętniczego u chorych z łuszczycą może uczestniczyć hipoadiponektynemia, zwiększona aktywność reninowa osocza, zwiększona aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), podwyższone stężenie endoteliny-1 w osoczu i podwyższone stężenia cytokin prozapalnych m.in. TNF- α w osoczu oraz stosowanie cyklosporyny A (tab. II) [54–56].

Wyniki badania prospektywnego przeprowadzonego przez Chow i wsp. trwającego 5 lat i obejmującego 577 osób wskazują, że małe stężenie adiponektyny w osoczu jest czynnikiem ryzyka zachorowania na nadcisnienie tętnicze [57]. Jak to przedstawiono na rycinie, zwiększone stężenie TNF- α w osoczu stwierdzane u chorych na łuszczycę, hamuje wytwarzanie adiponektyny przez adipocyty. Podobną zależność wykazali Fain i wsp. oraz Fasshauer i wsp. w badaniach wykonanych na hodowlach komórkowych [58, 59]. Obniżone stężenie adiponektyny w osoczu powoduje wzrost aktywności współczulnego układu nerwowego, a to z kolei prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego. Tanida i wsp. stwierdzili u szczurów, że dożylnie podanie adiponektyny uzyskanej metodą rekombinacji genetycznej, jak i podanie tej adipokiny do komór ośrodkowego układu nerwowego hamuje aktywność nerwowych włókien współczulnego układu nerwowego i obniża ciśnienie tętnicze [60]. Badania na zwierzętach wykazały, że takie hipotensyjne działanie jest związane z pobudzeniem receptorów adiponektyny w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza i jądrze pasma samotnego rdzenia [60]. Uprzednie uszkodzenie jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza u szczurów znosi hipotensyjne działanie adiponektyny. Podanie tym szczurom adiponektyny do jądra pasma samotnego rdzenia powoduje natomiast obniżenie ciśnienia tętniczego. Ten hamujący wpływ adiponektyny na aktywność współczulnego układu nerwowego wy-



Rycina 1. Udział obniżonego stężenia adiponektyny w osoczu w patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych na łuszczycę

Figure 1. Role of low plasma adiponectin concentration in the pathogenesis of hypertension in patients with psoriasis

stępuje również u ludzi. Wykazano, że małe stężenie adiponektyny w osoczu u chorych na cukrzycę typu 2 jest związane ze zwiększoną aktywnością współczulnego układu nerwowego ocenianą, zarówno na podstawie analizy zmienności rytmu zatokowego, jak i przy zastosowaniu scyntygrafii serca z użyciem J^{123} -metajodobenzoguanidyny (J^{123} -MIBG) [61, 62]. Obniżone stężenie adiponektyny w osoczu prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego także w następstwie zmniejszonego uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek naczyń. Występowanie receptorów adiponektyny (Adipo R1 i Adipo R2) stwierdzono u ludzi między innymi w komórkach śródbłonna aorty. W badaniach w hodowlach komórkowych wykazano, że adiponektyna zwiększa aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), co prowadzi do zwiększenia wytwarzania tlenu azotu w komórkach śródbłonna. Hipoadiponektynemia zmniejsza aktywność eNOS poprzez: zmniejszoną fosforylację eNOS, hamowanie wiązania eNOS z białkiem szoku termicznego 90 (Hsp 90), co upośledza fosforylację eNOS oraz poprzez destabilizację eNOS mRNA.

Cyklosporyna A (CsA), stosowana w leczeniu łuszczycy, jest lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają hipertensynogenne właściwości CsA [63, 64]. U 8–14% chorych leczonych cyklosporyną stwierdza się nadciśnienie tętnicze, które pojawia się już w pierwszych dniach leczenia [65]. Obserwuje się również zależność wzrostu ciśnienia

tętniczego od dawki CsA. Stosowanie tego leku w małych dawkach (do 4 mg/kg/d.) powoduje wzrost ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg, natomiast duże dawki (> 10 mg/kg/d.) prowadzą do wzrostu ciśnienia tętniczego o 11 mm Hg [63]. Podczas leczenia CsA charakterystyczne jest również nie występowanie fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego w nocy [66]. Mechanizmy hipertensynogenego działania CsA przedstawiono w tabeli III [67]. W związku z dominującą rolą skurczu naczyń krwionośnych w patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych CsA, preferowanymi lekami przeciwnadciśnieniowymi u tych chorych są dihydropirydynowi antagoniści wapnia [68–69].

Tabela III. Mechanizmy hipertensynogenego działania cyklosporyny A

Table III. Mechanisms of hypertensinogenic action of cyclosporine A

- Skurcz naczyń krwionośnych
 - nasilenie syntezy endoteliny-1 i tromboksanu A_2
 - zmniejszenie syntezy prostacykliny i tlenu azotu
 - nasilenie naczyniokurczącego działania angiotensyny II
- Pobudzenie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron
 - zwiększenie wydzielania reniny w nerkach
- Pobudzenie aktywności współczulnego układu nerwowego
- Upośledzenie czynności nerek prowadzące do zwiększenia reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych oraz hiperwolemii

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na łuszczycę

U chorych na łuszczycę w pierwszej kolejności należy zastosować nefarmakologiczne metody leczenia nadciśnienia tętniczego, tj. obniżenie nadmiernej masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej i stosowanie diety z ograniczeniem podaży soli. U większości chorych na łuszczycę współistniejące nadciśnienie tętnicze wymaga jednak farmakoterapii.

Wiele czynników zewnętrznych, takich jak: zakażenia, stres i leki, mogą zaostrzać przebieg łuszczycy [70]. Doświadczenie kliniczne lekarzy dermatologów sugeruje, że również niektóre leki przeciwnadciśnieniowe mogą uczestniczyć w patogenezie łuszczycy. Przyjmowanie niektórych z tych leków może przyczynić się do nasilenia objawów wcześniej istniejącej łuszczycy, wywołania zmian łuszczycowych w niezmiętej skórze u chorych z łuszczycą, a także inicjowania choroby u osób bez wywiadu rodzinnego lub predyspozycji do jej ujawnienia. W związku z tym leki przeciwnadciśnieniowe można podzielić na: 1. leki z udokumentowanym związkiem z patogenezą łuszczycy, jak: antagoniści receptorów β -adrenergicznych, 2. leki, które w nielicznych przypadkach mogą mieć związek z pojawieniem się lub zaostrzeniem choroby, jak: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, leki blokujące kanał wapniowy, klonidyna i chlortalidon.

Brauchli i wsp. wykazali niewielki (o 10%) wzrost ryzyka zachorowania na łuszczycę u chorych leczonych antagonistami receptorów β -adrenergicznych [71]. Liczne opisy przypadków sugerują, że zarówno leki hamujące wybiórczo receptory β_1 , jak i nieselektywne, mogą wywołać łuszczycę jak i wykwity skórne łuszczycopodobne [72, 73]. Wśród tych leków niekorzystnie wpływających na łuszczycę można wymienić kardioselektywny praktolol (obecnie wycofany ze względu na liczne objawy uboczne) oraz niekardioselektywne: propranolol, pindolol, alprenolol i oksprenolol. Inne leki z grupy antagonistów receptorów β -adrenergicznych, dla których opisywano nasilenie choroby, to: metoprolol, atenolol [73], cetamolol i nadolol. Również timolol — stosowany w okulistyce do leczenia jaskry z otwartym kątem przesączania — może działać podobnie. Objawy skórne mogą pojawić się po kilku dniach lub po wielu miesiącach leczenia [64]. W przeprowadzonych badaniach opisywane są raczej polekowe zmiany skórne łuszczycopodobne [74, 75]. Dokładny mechanizm działania pobudzającego powstawanie łuszczycy przez tę klasę leków przeciwnadciśnieniowych pozostaje niewyjaśniony. Uważa się, że anta-

goniści receptorów β -adrenergicznych hamują w skórze wytwarzanie cAMP. Obniżone stężenie cAMP prowadzi do zmniejszenia stężenia wapnia w komórce, a ostatecznie do zwiększonej proliferacji komórek naskórka przy zmniejszonym ich różnicowaniu [76, 77].

Innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, które mogą w nielicznych przypadkach mieć niekorzystny wpływ na przebieg łuszczycy są inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, ramipryl) [74, 78–80], antagoniści receptora angiotensyny II [81–83], klonidyna [84], chlortalidon [79] i leki blokujące kanał wapniowy [85].

Podsumowanie

Istnieje obecnie wiele dowodów, aby stwierdzić, że łuszczycą jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. Chorzy na łuszczycę żyją krócej, a ryzyko zawału serca i udaru mózgu jest u nich znacznie większe niż w populacji ogólnej. Klasyczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia występują częściej u chorych na łuszczycę. W związku z powyższym chorzy na łuszczycę stanowią grupę wymagającą szczególnie intensywnej diagnostyki i efektywnej modyfikacji czynników ryzyka chorób układu krążenia. Nadciśnienie tętnicze występuje częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej, a chorzy na łuszczycę częściej wymagają intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Należy jednak podkreślić, że podczas stosowania niektórych leków przeciwnadciśnieniowych (głównie antagonistów receptorów β -adrenergicznych) należy zachować ostrożność, gdyż mogą one nasilić przebieg już istniejącej łuszczycy lub wywoływać zmiany łuszczycowe *de novo*.

Streszczenie

Łuszczycą jest chorobą przewlekłą, należąca do grupy schorzeń autoimmunologicznych. W patogenezie łuszczycy istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, zapalne i nadmierna proliferacja komórek naskórka. Jakkolwiek choroba dotyczy głównie skóry, to jednak proces zapalny ma charakter układowy. Przewlekły stan zapalny w łuszczycy zwiększa również ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia. W wielu badaniach przeprowadzonych u chorych na łuszczycę wykazano większą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i większą zapadalność zarówno na zawał serca lub udar mózgu. Do-

datkowymi i często występującymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia u tych chorych są: otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca i palenie papierosów. Zapobieganie chorobom układu krążenia u chorych na łuszczycę polega m.in. na stosowaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego, obniżeniu nadmiernej masy ciała, zaprzestaniu palenia tytoniu i zwiększeniu aktywności fizycznej. Nadciśnienie tętnicze występuje u chorych z łuszczycą częściej niż w populacji ogólnej. Cyklosporyna A, stosowana powszechnie w leczeniu łuszczycy, również ma działanie hipertensynogenne. Z drugiej strony, podczas stosowania niektórych leków przeciwnadciśnieniowych (głównie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych) należy zachować ostrożność, gdyż mogą one nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać zmiany łuszczycowe *de novo*.

słowa kluczowe: łuszczycy, nadciśnienie tętnicze, leki przeciwnadciśnieniowe

Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 3, strony 125–133.

Piśmiennictwo

- Basavaraj K.H., Ashok N.M., Rashmi R., Praveen T.K. The role of drugs in the induction and/ or exacerbation of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49: 1351–1361.
- Wolf R., Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999; 455: 221–225.
- Biljan D., Situm M., Kostović K., Batinac T., Matisić D. Acute phase proteins in psoriasis. *Coll. Antropol.* 2009; 33: 83–86.
- Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D. i wsp. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 1493–1499.
- Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163: 586–592.
- Ahlehoff O., Gislason G.H., Charlot M., i wsp. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J. Intern. Med.* 2011; 270: 147–157.
- Mehta N.N., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1000–1006.
- Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735–1741.
- Gelfand J.M., Dommasch E., Shin D.B. i wsp. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 2411–2418.
- De Simone C., Di Giorgio A., Sisto T. i wsp. Endothelial dysfunction in psoriasis patients: cross-sectional case-control study. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21: 510–514.
- El-Mongy S., Fathy, H., Abdelaziz A. i wsp. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24: 661–666.
- Gisoni P., Fantin F., Del Giglio M. i wsp. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology* 2009; 218: 110–111.
- Yiu K.H., Yeung C.K., Chan H.T. i wsp. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164: 514–520.
- Ludwig R.J., Herzog C., Rostock A. i wsp. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 271–276.
- Biyik I., Narin A., Bozok M.A., Ergene O. Echocardiographic and clinical abnormalities in patients with psoriasis. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34: 632–639.
- Karadag A.S., Yavuz B., Ertugrul D.T. i wsp. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49: 642–646.
- Davidovici B.B., Sattar N., Jörg P.C. i wsp. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 1785–1796.
- Zhang H., Park Y., Wu J. i wsp. Role of TNF-alfa in vascular dysfunction. *Clin. Sci.* 2009; 116: 219–230.
- Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17: 332–341.
- Shibata S., Saeki H., Tada Y., Karakawa M., Komine M., Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 55: 62–63.
- Coimbra S., Oliveira H., Reis F., i wsp. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 55: 202–455.
- Więcek A., Adamczak M., Chudek J. Adiponectin — an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol. Dial. Trans.* 2007; 22: 981–988.
- Adamczak M., Więcek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F., Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
- Krueger G.G., Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 102: 14S–18S.
- Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S. i wsp. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 1527–1534.
- Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 829–35.
- Sommer D.M., Jenish S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2006; 298: 321–328.
- Cohen A.D., Weitzman D., Dreier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 23–26.
- Wolk K., Mallbris L., Larsson P., Rosenblad A., Vingård E., Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2009; 89: 492–497.
- Naldi L., Chatenoud L., Linder D. i wsp. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125: 61–67.

31. Krueger G.G., Papp K.A., Stough D.B. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 821–833.
32. Raychaudhuri S.P., Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis* 2000; 66: 348–352.
33. Marino M.G., Carboni I., De Felice C., Maurici M., Macca-ri F., Franco E. Risk factors for psoriasis: a retrospective study on 501 outpatients clinical records. *Ann. Ig.* 2004; 16: 753–758.
34. Prodanovich S., Kirsner R.S., Kravetz J.D., Ma F., Martinez L., Federman D.G. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch. Dermatol.* 2009; 145: 700–703.
35. Wu Y., Mills D., Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7: 373–377.
36. Cohen A.D., Gilutz H., Henkin Y. i wsp. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm. Venereol.* 2007; 87: 506–509.
37. Ghazizadeh R., Shimizu H., Tosa M., Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int. J. Med. Sci.* 2010; 7: 284–289.
38. Bajaj D.R., Mahesar S.M., Devrajani B.R., Iqbal M.P. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J. Pak. Med. Assoc.* 2009; 59: 512–515.
39. Dreiher J., Weitzman D., Davidivici B., Shapiro J., Cohen A.D. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm. Venereol.* 2008; 88: 561–565.
40. Pietrzak A., Chodorowska G., Szepietowski J., Zalewska-Janowska A., Krasowska D., Hercogová J. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol. Ther.* 2010; 23: 160–173.
41. Rocha-Pereira P., Santos-Silva S., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta* 2001; 303: 33–39.
42. Kimball A.B., Robinson D. Jr, Wu Y. i wsp. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001–2002. *Dermatology* 2008; 217: 27–37.
43. Shapiro J., Cohen A.D., David M. i wsp. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 629–34.
44. Qureshi A.A., Choi H.K., Setty A.R., Curhan G.C. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch. Dermatol.* 2009; 145: 379–382.
45. Cohen A.D., Sherf M., Vidavsky L., Vardy D.A., Shapiro J., Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152–155.
46. Brauchli Y.B., Jick S.S., Meier C.R. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 1331–1337.
47. Ucak S., Ekmekci T.R., Basat O., Koslu A., Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20: 517–522.
48. Boehncke S., Thaci D., Beschmann H. i wsp. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 1249–1251.
49. Naldi L., Pell L., Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 1479–1484.
50. Setty A.R., Curhan G., Choi H.K. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am. J. Med.* 2007; 120: 953–959.
51. Fortes C., Mastroeni S., Leffondré K. i wsp. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 1580–1584.
52. Ghiasi M., Nouri M., Abbasi A., Hatami P., Abbasi M.A., Nourijelyani K. Psoriasis and increased prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56: 533–536.
53. Armstrong A.W., Lin S.W., Chambers C.J., Sockolov M.E., Chin D.L. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One.* 2011; 6: e18227.
54. Huskic J., Alendar F. Tissue angiotensin-converting enzyme in patients with various clinical forms of psoriasis. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2007; 7: 103–106.
55. Ena P., Madeddu P., Glorioso N., Cerimele D., Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol.* 1985; 40: 199–205.
56. Bonifati C., Mussi A., Carducci M. i wsp. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm. Venereol.* 1998; 78: 22–26.
57. Chow W.S., Cheung B.M.Y., Tso A.W.K. i wsp. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455–1461.
58. Fain J.N., Buehrer B., Tichansky D.S., Madan A.K. Regulation of adiponectin release and demonstration of adiponectin mRNA as well as release by the non-fat cells of human omental adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2008; 32: 429–435.
59. Fasshauer M., Kralisch S., Klier M. i wsp. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 301: 1045–1050.
60. Tanida M., Shen J., Horii Y. i wsp. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2007; 232: 390–397.
61. Wakabayashi S., Aso Y. Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2392–2397.
62. Takahashi N., Anan F., Nakagawa M. i wsp. Hypoadiponectinemia in type 2 diabetes mellitus in men is associated with sympathetic overactivity as evaluated by cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism* 2007; 56: 919–924.
63. Robert N., Wong G.W., Wright J.M. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD007893.
64. Cífková R., Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2283–2285.
65. Feutren G., Abeywickrama K., Friend D., von Graffenried B. Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *Br. J. Dermatol.* 1990; 122 (supl.) 36: 57–69.
66. Taler S.J., Textor S.C., Canzanello V.J., Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf.* 1999; 20: 437–449.
67. Hoorn E.J., Walsh S.B., McCormick J.A., Zietse R., Unwin R.J., Ellison D.H. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J. Nephrol.* 2012; 25: 269–275.

68. Nakayama J., Koga T., Furue M. Long-term efficacy and adverse event of nifedipine sustained-release tablets for cyclosporin A — induced hypertension in patients with psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 1998; 8: 563–568.
69. Ponticelli C., Cucchiari D., Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2011; 24: 523–533.
70. Milavec-Puretić V., Mance M., Ceović R., Lipozenić J. Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2011; 19: 39–42.
71. Brauchli Y.B., Jick S.S., Curtin F., Meier C.R. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 1299–1307.
72. Brauchli Y.B., Jick S.S., Curtin F., Meier C.R. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 1299–1307.
73. Yılmaz M.B., Turhan H., Akin Y., Kisacik H.L., Korkmaz S. Beta-bloker-induced psoriasis: a rare side effect—a case report. *Angiology* 2002; 53: 737–739.
74. Tsankov N., Kazandjieva J., Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin. Dermatol.* 1998; 16: 333–351.
75. Abel E.A., DiCicco L.M., Orenberg E.K., Fraki J.E., Farber E.M. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 15: 1007–1022.
76. O'Brien M., Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5: 426–432.
77. Heng M.C., Heng M.K. Beta-adrenoceptor antagonist-induced psoriasiform eruption. Clinical and pathogenetic aspects. *Int. J. Dermatol.* 1988; 27: 619–627.
78. Cohen A.D., Bonneh D.Y., Reuveni H., Vardy D.A., Naggan L., Halevy S. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm. Venereol.* 2005; 85: 299–303.
79. Wolf R., Dorfman B., Krakowski A. Psoriasiform eruption induced by captopril and chlorthalidone. *Cutis* 1987; 40: 162–164.
80. 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: 92–95.
81. Marquart-Elbaz C., Grosshans E., Lipsker D., Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 617–618.
82. Lamba G., Palaniswamy C., Singh T. i wsp. Psoriasis induced by losartan therapy: a case report and review of the literature. *Am. J. Ther.* 2011; 18: e78–80.
83. Kawamura A., Ochiai T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13: 406–407.
84. Wilkin J. Exacerbation of psoriasis during clonidine therapy. *Arch. Dermatol.* 1981; 117: 4.
85. Cohen A.D., Kagen M., Friger M., Halevy S. Calcium channel blockers intake and psoriasis: a case-control study. *Acta Derm. Venereol.* 2001; 81: 347–349.