

Особенности нежелательных явлений, проявляющихся поражением кожных покровов и придатков, обусловленные применением бета-адреноблокаторов

Матвеев А.В.^{1,2}, Егорова Е.А.^{1*}, Коняева Е.И.¹, Дормидор А.Г.³, Бекирова Э.Ю.¹

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Центр патологии органов кровообращения, Москва, Россия

Спустя более 50 лет после того, как пропранолол был представлен на фармацевтическом рынке в качестве препарата, способного снижать частоту сердечных сокращений, бета-адреноблокаторы (БАБ) по-прежнему широко применяются в фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако использование данной группы препаратов имеет ряд ограничений, обусловленных, в первую очередь, нежелательными явлениями (НЯ), развивающимися при их применении. Цель нашего обзора – изучение особенностей развития НЯ со стороны кожных покровов и придатков при применении БАБ. Клинические проявления таких нежелательных явлений представляют собой развитие или усугубление протекания псориаза, красного плоского лишая, контактного дерматита, акроцианоза, болезни Рейно, алопеции, гипергидроза, витилиго, анафилаксии и кожных аллергических реакций. Истинный лекарственный псориаз возникает у пациентов, принимающих БАБ, без семейного или предшествующего анамнеза и чаще всего имитирует эритродермический псориаз и ладонно-подошвенный пустулезный псориаз. Системное применение БАБ может также сопровождаться обострением витилиго. У пациентов с сегментарным витилиго результаты доплерографической флоуметрии и ионтофореза показали усиление кровотока в очагах витилиго по сравнению с нормальной кожей. Развитие анафилактических реакций на фоне терапии БАБ может быть обусловлено модуляцией аденилатциклазы, которая может влиять на высвобождение анафилактогенных медиаторов, а также уменьшением выраженности сердечно-сосудистых компенсаторных изменений. Особенности развития подобных реакций может являться устойчивость пациентов к традиционному лечению, что обусловлено развитием парадоксальных рефлекторных ваготонических эффектов при использовании адреналина. Большинство из представленных НЯ могут представлять собой потенциальную угрозу для жизни и здоровья пациента, в связи с чем требуют дополнительного обсуждения.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, нежелательные реакции, псориаз, синдром Рейно, витилиго.

Для цитирования: Матвеев А.В., Егорова Е.А., Коняева Е.И., Дормидор А.Г., Бекирова Э.Ю. Особенности нежелательных явлений, проявляющихся поражением кожных покровов и придатков, обусловленные применением бета-адреноблокаторов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;17(5):779-784. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-12.

Peculiarities of Adverse Events Manifested by Injury of Skin and Skin Derivatives and Associated with Beta-blockers Use

Matveev A.V.^{1,2}, Egorova E.A.^{1*}, Konyayeva E.I.¹, Dormidor A.G.³, Bekirova E.Yu.¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ Center of the Blood Circulation Pathology, Moscow, Russia

More than 50 years after Propranolol was introduced to the pharmaceutical market as a drug that can lower the heart rate, beta-blockers (BAB) are still widely used in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. However, the use of BAB has a number of limitations, first of all, due to adverse drug events (AE) that develop during their use. The purpose of our review was to study the features of the BAB AE manifested by injuries of the skin and its appendages. The clinical manifestations of them are the development or exacerbation of psoriasis, lichen planus, contact dermatitis, acrocyanosis, Raynaud's disease, alopecia, hyperhidrosis, vitiligo, anaphylaxis, and allergic skin reactions. True medicinal psoriasis occurs in patients taking BAB with no family or previous history and most often mimics erythrodermic psoriasis and palmar-plantar pustular psoriasis. Systemic use of BAB can also be accompanied by exacerbation of vitiligo. In patients with segmental vitiligo, the results of Doppler flowmetry and iontophoresis showed increased blood flow in vitiligo foci compared with normal skin. The development of anaphylactic reactions against the background of BAB therapy may be due to the modulation of adenylate cyclase, which can affect the release of anaphylactogenic mediators, as well as a decrease in the severity of cardiovascular compensatory changes. The peculiarities of the development of such reactions may be the resistance of patients to traditional treatment, which is due to the development of paradoxical reflex vagotonic effects when using adrenaline. Some of the mentioned AE may pose a potential threat to the life and health of the patient and therefore require additional discussion.

Keywords: beta-blockers, adverse event, psoriasis, Raynaud's syndrome, vitiligo.

For citation: Matveev A.V., Egorova E.A., Konyayeva E.I., Dormidor A.G., Bekirova E.Yu. Peculiarities of Adverse Events Manifested by Injury of Skin and Skin Derivatives and Associated with Beta-blockers Use. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;17(5):779-784. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): elena212007@rambler.ru

Received/Поступила: 25.01.2021

Accepted/Принята в печать: 29.01.2021

Введение

Возможность применения бета-адреноблокаторов (БАБ) в качестве антигипертензивных средств впервые была описана В.Н. Prichard и Р.М. Gillam более 50 лет назад [1]. Первые сообщения о терапевтическом применении пропранолола для лечения артериальной гипертензии (АГ) были опубликованы в 1964 г. [2,3]. На сегодняшний день 13 представителей группы БАБ могут быть использованы для перорального применения у пациентов с АГ [4].

Кроме того, представленная группа лекарственных средств может быть назначена пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, расслоение аорты, аритмии). Известно, что БАБ при ишемической болезни сердца приводят к неоспоримому увеличению выживаемости, кардиопротективному механизму в значительной степени за счет снижения частоты сердечных сокращений. Также эта группа лекарственных препаратов может быть полезна пациентам с АГ с гиперкинетическим типом кровообращения, при сопутствующей мигренозной головной боли и эссенциальном треморе [5,6].

Однако применение БАБ имеет ряд ограничений, обусловленных, в первую очередь, нежелательными явлениями (НЯ), развивающимися при их применении [7,8]. Развитие НЯ может быть обусловлено наличием бета-адренорецепторов в различных органах и тканях, что сопровождается неблагоприятными фармакологическими эффектами, возникающими при их блокаде [9]. К таким НЯ можно отнести развитие бронхоспазма, брадикардии, блокад сердца [10], длительную гипогликемию, перемежающуюся хромоту и синдром Рейно, а также нарушения со стороны центральной нервной системы, включающие бессонницу, ночные кошмарные сновидения и усталость [11]. Среди описанных в литературе НЯ, не ассоциированных с блокадой бета-адренорецепторов, можно выделить повышение титра антинуклеарных антител при применении ацебутолола, а также единичные случаи развития склерозирующего перитонита и кожно-глазного синдрома при назначении окспренолола и пропранолола [11].

Особого внимания заслуживает изучение НЯ при применении БАБ со стороны кожных покровов и придатков. Клинические проявления таких НЯ представляют собой развитие или усугубление протекания псориаза, красного плоского лишая, контактного дерматита, акроцианоза, болезни Рейно, алопеции, гипергидроза, витилиго, анафилаксии и кожных аллергических реакций. Некоторые из представленных НЯ могут представлять собой потенциальную угрозу для жизни и здоровья пациента, в связи с чем требуют дополнительного обсуждения.

Цель нашего обзора – изучение особенностей развития НЯ со стороны кожных покровов и придатков при применении БАБ.

Псориаз

В литературе достаточно часто встречаются данные о развитии псориазических высыпаний, возникающих при назначении определенных групп лекарственных препаратов, одной из которых является БАБ [12-14]. Лекарственные препараты могут привести к обострению раннее существующего псориаза, ускорению развития заболевания у предрасположенных лиц или к индукции псориазических поражений на клинически не пораженных участках кожи больных псориазом [15,16]. Истинный лекарственный псориаз возникает у пациентов, принимающих БАБ, без семейного или предшествующего анамнеза, и чаще всего имитирует эритродермический псориаз и ладонно-подошвенный пустулезный псориаз [17]. Отличием пустулезной формы заболевания является отсутствие поражений суставов и ногтей и изнурительное хроническое течение заболевания. В настоящее время не существует стандарта терапии ладонно-подошвенного пустулезного псориаза, однако в случае лекарственно-индуцированного псориаза одним из вариантов лечения может являться применение низких доз метотрексата [17].

Псориазические изменения ногтей могут быть обусловлены применением местных лекарственных форм БАБ (тимолол) для лечения глаукомы [19].

Проведение биопсии кожи в очагах поражения у пациентов, принимающих метопролол или атенолол, характеризовалось выявлением чрезмерной дегрануляции нейтрофилов в дерме, а применение неселективных БАБ (пропранолол, надолол, соталол) сопровождалось избыточным высвобождением протеолитических ферментов макрофагов [20]. Отмечено, что латентный период между приемом БАБ и развитием клинических симптомов псориаза может составлять до 12 мес [21].

Когортное проспективное исследование (1996-2008 гг.), проведенное в S. Wu и соавт. с участием 77728 медсестер женского пола, позволило выявить связь между применением БАБ и развитием псориаза. Отношение рисков развития псориаза для женщин, которые регулярно принимали исследуемую группу препаратов по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли БАБ, составило 1,11 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,82-1,51) для 1-2 лет использования, 1,06 (95% ДИ 0,79-1,40) для 3-5 лет использования и 1,39 (95% ДИ 1,11-1,73) в течение 6 и более лет применения (p для тренда 0,009). Полученные результаты позволили исследователям предположить, что высокие риски развития псориаза могут

быть обусловлены длительным и регулярным применением БАБ [22].

Многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов развития псориаза при применении БАБ, дали возможность выделить несколько основных из них:

- 1) снижение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и внутриклеточного кальция при блокаде бета-адренорецепторов приводит к нарушению регуляции дифференцировки и одновременному стимулированию пролиферации кератиноцитов [23];
- 2) снижение уровня цАМФ может влиять на подвижность гранулоцитов, что может привести к индукции синтеза ДНК и митогенеза и, как следствие, способствовать образованию микроворсинок в гранулоцитах [24];
- 3) БАБ влияют на макрофагальные клетки кожи, стимулируя образование интерлейкина (ИЛ) 26, Т-хелперов 17, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-21 и фактора некроза опухоли-альфа [25,26].

Понимание специалистами здравоохранения основных механизмов развития псориаза при применении БАБ позволит своевременно выявлять причину развития данного НЯ, а также осуществлять рациональный подбор терапии для лечения псориаза [27].

Синдром Рейно

Основными клиническими проявлениями синдрома Рейно является бледность пальцев верхних конечностей, обусловленная спазмом сосудов и снижением кровотока в них, цианоз, развивающийся вследствие деоксигенации статической венозной крови, а также образование рубцов, сопровождающееся выраженными болевыми ощущениями [28]. Известно, что БАБ являются одной из групп лекарственных средств, способной вызывать или усугублять протекание синдрома Рейно за счет их влияния на тонус периферических сосудов [29]. Исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки, сообщило о том, что у 11% женщин и у 8% мужчин при применении БАБ наблюдается развитие синдрома Рейно [30]. В метаанализе, проведенном в 2012 г. на основании 13 исследований с участием 1012 пациентов, частота встречаемости синдрома Рейно в качестве нежелательной реакции БАБ составила 14,7% [31].

Метаанализ 38 проспективных рандомизированных клинических исследований, позже проведенный С. Hourgi и соавт., был направлен на проведение сравнительной оценки рисков развития периферической вазоконстрикции при применении различных представителей группы БАБ [32]. Продолжительность включенных в анализ многоцентровых рандомизированных клинических исследований составляла от

4 до 468 нед, в большинстве из них присутствовала группа активного контроля (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, тиазидные диуретики, альфа-адреноблокаторы). Распространенность периферической вазоконстрикции среди пациентов, получающих БАБ, составила 7% (1966 из 28072). Важно отметить, что в группах плацебо и активного контроля соответствующие показатели составили 4,6% (555 из 12060) и 1,7% (305 из 17492) ($p < 0,001$). Результаты метаанализа, проведенного С. Hourgi и соавт. с целью изучения особенностей влияния дополнительных свойств БАБ на их способность вызывать периферическую вазоконстрикцию, позволили выявить, что наличие внутренней симпатомиметической активности и сосудорасширяющих свойств БАБ снижает риски развития синдрома Рейно, однако высокое сродство препаратов к бета₁-адренорецепторам не является защитным фактором в развитии представленного синдрома [32].

Дальнейшее изучение особенностей развития синдрома Рейно в зависимости от вторичных свойств препаратов группы БАБ (неселективные, бета₁-адреноблокаторы, БАБ с внутренней симпатомиметической активностью [ВСМА]) дало возможность получить следующие показатели отношения шансов периферической вазоконстрикции в каждой группе соответственно: 2,53 (95% ДИ 1,39-4,61), 1,67 (95% ДИ 1,29-2,17), 1,24 (95% ДИ 0,7-2,19) [33]. Таким образом, повышенный риск вазоконстрикции по сравнению с плацебо наблюдался при применении неселективных и бета₁-селективных представителей группы. Наличие у препаратов ВСМА или способности к вазодилатации является факторами снижения риска развития синдрома Рейно. Это обусловлено, вероятнее всего, тем, что БАБ с ВСМА вызывают меньшее падение сердечного выброса и не приводят к рефлекторной вазоконстрикции [33]. Пиндолол является БАБ с самым высоким уровнем ВСМА, более низкими показателями ВСМА обладают ацебуталол, целипролол, окспренолол.

Исследование, проведенное в Великобритании с участием 7659 пациентов с АГ в общей практике, подтверждает эту информацию. Симптомы, связанные с периферической вазоконстрикцией, были более выражены у пациентов, принимавших БАБ, по сравнению с группами пациентов, применяющих другие виды лечения АГ (4,1% против 0,2%). Однако пациенты, принимавшие БАБ с ВСМА, значительно реже жаловались на похолодание конечностей, чем пациенты, принимающие другие БАБ (3,1% против 5,2%) [34].

Интерес может представлять развитие синдрома Рейно сосков при применении лабеталола у беременных женщин. Три подобных случая были зарегистри-

рованы в Нидерландском центре фармаконадзора на основании данных, полученных в виде добровольной отчетности о НР на лекарственные средства. Важно отметить, что во всех представленных случаях возникновение похолодания сосков совпало по времени с максимальной концентрацией лабеталола в плазме крови беременных женщин [35]. Единичные случаи развития синдрома Рейно сосков при применении лабеталола были официально зарегистрированы в Соединенном Королевстве и США [36,37].

Высокая распространенность синдрома Рейно при применении БАБ свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга и подбора альтернативных методов фармакотерапии пациентов, имеющих в анамнезе синдром Рейно [32].

Витилиго

Системное применение БАБ может сопровождаться обострением витилиго [38]. У пациентов с сегментарным витилиго результаты доплерографической флоуметрии и ионтофореза показали усиление кровотока в очагах витилиго по сравнению с нормальной кожей. У представленных пациентов также наблюдалась повышенная плотность альфа- и бета-адренорецепторов [39]. Эти исследования подтверждают необходимость контроля пациентов с витилиго при применении БАБ [40].

Заслуживает внимания исследование М.Е. Choi и соавт., направленное на изучение потенциального антимеланогенетического эффекта карведилола (неселективного БАБ со слабой альфа₁-адреноблокирующей активностью) [41]. Авторами исследования оценивалась цитотоксичность карведилола в отношении нормальных меланоцитов кожи с помощью анализа пролиферации клеток. Нормальные меланоциты кожи обрабатывали карведилолом в концентрации 2-10 мкМ в течение 4 сут. Результаты исследования позволили определить, что лечение карведилолом дозозависимо снижало содержание меланина, при этом не оказывая влияния на жизнеспособность нормальных меланоцитов кожи. Обработка кожи 8 мкМ карведилола в течение 96 ч способствовала снижению уровня меланина на 28,36%. Дальнейшее изучение влияния карведилола на нормальные меланоциты кожи позволило выявить сопутствующее снижение уровня тирозиназы на 28,48% через аналогичный период времени, а также снижение (через 72 ч) уровня белка ассоциированного с микрофталмией фактора транскрипции, являющегося центральным фактором транскрипции меланогенеза. Дальнейшее изучение позволило авторам исследования предположить, что карведилол эффективно подавляет меланогенез в меланоцитах путем ингибирования передачи сигналов цАМФ/протеинкиназы А/ CREB (cAMP response element-binding protein), что дает возможность допустить

использование представленного препарата в качестве отбеливающего компонента [41].

Анафилактические реакции

Терапию БАБ возможно ассоциировать с увеличением степени тяжести и частоты развития анафилактических реакций, что может быть обусловлено модуляцией аденилатциклазы, которая способна влиять на высвобождение анафилактогенных медиаторов [42], а также уменьшением выраженности сердечно-сосудистых компенсаторных изменений [43]. Особенности развития подобных реакций может являться устойчивость пациентов к традиционному лечению, что обусловлено развитием парадоксальных рефлекторных ваготонических эффектов при использовании адреналина [44,45].

Изучение предикторов тяжелой анафилаксии, включая влияние применения препаратов группы ингибиторов АПФ и БАБ, было проведено S.G. Brown [46]. В ретроспективном исследовании изучены 1149 системных реакций гиперчувствительности у пациентов, находившихся в отделениях неотложной помощи, включая пациентов детского возраста и взрослых. При проведении простой логистической регрессии применение БАБ было ассоциировано с увеличением тяжести анафилактической реакции [46].

Lee S. и соавт. было проведено исследование, посвященное изучению влияния антигипертензивных препаратов на риски поражения органов и систем и увеличения вероятности госпитализации пациентов с анафилаксией (302 случая) [47]. Отношение шансов между применением антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, БАБ, диуретики) и поражением трех или более систем органов при развитии анафилаксии составило 2,8 (95% ДИ 1,5-5,2; p=0,0008), отношение рисков, связанных с госпитализацией пациента, составило 4,0 (95% ДИ 1,9-8,4; p=0,0001). Результаты исследования подтвердили, что использование антигипертензивных препаратов, в т.ч. БАБ, у пациентов с анафилаксией связано со значительным вовлечением систем органов и высокими шансами госпитализации, независимо от возраста, пола, предполагаемого триггера или ранее существовавшего заболевания легких. Авторы исследования предполагают, что тяжесть анафилаксии у пациентов, принимающих БАБ, могла быть связана с обострением бронхоспазма, снижением сократимости сердца или ослабленной реакцией на адреналин, используемый для лечения [47].

Обзор большого количества исследований, посвященных влиянию антигипертензивных препаратов группы БАБ и ингибиторов АПФ на риски развития анафилаксии, проведенный С.А. Соор и соавт., позволил авторам исследования прийти к выводу, что

пациентам с риском анафилаксии и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе рекомендуется избегать применения БАБ [48]. Однако стоит учитывать, что у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией применение БАБ и ингибиторов АПФ увеличивает продолжительность жизни [48].

В исследовании W. Francuzik и соавт. изучены случаи рефрактерной анафилаксии (n=42), выявленных в Европейском реестре анафилаксии (11596 случаев), с дальнейшим сравнительным анализом представленных случаев с контрольной группой случаев тяжелой анафилаксии (n=4820) [49]. Полученные результаты свидетельствуют, что лекарственные препараты чаще вызывают рефрактерную анафилаксию (50% случаев, $p < 0,0001$) по сравнению с другими случаями тяжелой анафилаксии (19,7%). В 6 из представленных случаев (14,3%) рефрактерная анафилаксия была ассоциирована с сопутствующим применением пациентами препаратов группы БАБ, что подтверждает представленные выше результаты [49].

Новые данные о возможном влиянии БАБ на тяжесть развития анафилаксии были представлены W. Francuzik и соавт. в исследовании Европейского реестра анафилаксии, направленном на изучение особенностей развития анафилаксии, вызванной ядом насекомых [50]. Использование пациентами лекарственных препаратов группы БАБ на момент возникновения анафилактической реакции на укус насекомых ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями анафилаксии и появлением выраженных сер-

дечно-сосудистых симптомов (остановка сердца, боль в груди). Важно отметить, что полученные данные были сопоставимы между пациентами с анафилаксией, обусловленной ядом насекомых, и без нее ($p=0,144$) [50].

Анализ исследований, посвященных вопросу развития рефрактерной анафилаксии на фоне применения БАБ, позволил определить, что большинство из них представлены изучением серии случаев или ретроспективными данными. По нашему мнению широкое применение БАБ в клинической практике свидетельствует о необходимости проведения проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению особенностей развития анафилактических реакций при применении БАБ у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и без нее.

Заключение

Совокупность НЯ БАБ ограничивает их применение у некоторых категорий пациентов, несмотря на имеющиеся благоприятные эффекты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [51].

В нашем обзоре представлены особенности развития редких НЯ группы БАБ со стороны кожных покровов и придатков, требующих особого внимания клиницистов вследствие их тяжести (анафилактоидные реакции) и отсроченности возникновения (псориаз, витилиго).

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J*. 1964;2(5411):725-27. DOI:10.1136/bmj.2.5411.725.
2. Ogirodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(1):40-54. DOI:10.2174/1389557515666151016125948.
3. Wysong CS, Opie LH. β -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2013;310(17):1851-2. DOI:10.1001/jama.2013.277510.
4. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, et al. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(1):22-31. DOI:10.2174/1573402114666180918102735.
5. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res*. 2017;124:116-25. DOI:10.1016/j.phrs.2017.07.026.
6. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD007451. DOI:10.1002/14651858.CD007451.pub2.
7. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(1):54-65. DOI:10.1016/j.jash.2016.11.007.
8. Kendall MJ, Beeley L. Beta-adrenoceptor blocking drugs: adverse reactions and drug interactions. *Pharmacol Ther*. 1983;21(3):351-69. DOI:10.1016/0163-7258(83)90060-8.
9. Martimyanova LA, Makienco NV, Usan NYu. Beta-adrenoblockers in a therapeutic clinic. *Bulletin of KhNU im. V.N. Karazin. Medicine series*. 2008;16(831):95-103. (In Russ.) [Мартимьянова Л.А., Макиенко Н.В., Усан Н.Ю. Блокаторы бета-адренорецепторов в терапевтической клинике. Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина. 2008;16(831):95-103].
10. Lama PJ. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(5):749-60. DOI:10.1016/s0002-9394(02)01699-9.
11. Frishman WH. Beta-adrenergic receptor blockers. Adverse effects and drug interactions. *Hypertension*. 1988;11(3):II21-II29. DOI:10.1161/01.hyp.11.3.pt_2.ii21.
12. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(5):426-32.
13. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, et al. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect--a case report. *Angiology*. 2002;53(6):737-9. DOI:10.1177/000331970205300617.
14. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94. DOI:10.2147/PTT.S126727.
15. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):159-65. DOI:10.2165/00128071-200001030-00003.
16. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, et al. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol*. 2006;25(1):1-11. DOI:10.1080/15569520500536568.
17. Stanford CW, Kollipara R, Melookaran AM, et al. Palmoplantar pustular psoriasis following initiation of a beta-blocker: disease control with low-dose methotrexate. *Cutis*. 2014;94(3):153-5. DOI:10.1080/15569520500536568.
18. Sehgal VN, Dogra S, Srivastava G, et al. Psoriasisform dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(2):94-9. DOI:10.4103/0378-6323.39688.
19. Glass LR, Nguyen M, Winn BJ, et al. Timolol drops causing reversible psoriatic fingernail changes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(9):1134. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.1579.
20. Heng MC, Heng MK. Beta-adrenoceptor antagonist-induced psoriasisform eruption. Clinical and pathogenetic aspects. *Int J Dermatol*. 1988 ;27(9):619-27. DOI:10.1111/j.1365-4362.1988.tb02419.x.
21. Armstrong AW. Psoriasis Provoked or Exacerbated by Medications: Identifying Culprit Drugs. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):963. DOI:10.1001/jamadermatol.2014.1019.
22. Wu S, Han J, Li WQ, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):957-63. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.9957.
23. Halevy S, Livni E. Psoriasis and psoriasisform eruptions associated with propranolol—the role of an immunological mechanism. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(7):472-3. DOI:10.1007/BF00371785.
24. Wu S, Han J, Li WQ, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):957-63. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.9957.
25. Levin A, Gottlieb AB. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):555-61. DOI:10.1016/j.jaad.2013.10.043.

26. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol.* 2009;10(3):314-24. DOI:10.1038/ni.1698.
27. Awad VM, Sakhamuru S, Kambampati S, et al. Mechanisms of Beta-Blocker Induced Psoriasis, and Psoriasis De Novo at the Cellular Level. *Cureus.* 2020;12(7):e8964. DOI:10.7759/cureus.8964.
28. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol (Oxford).* 2005;44(5):587-96. DOI:10.1093/rheumatology/keh552.
29. Roustit M, Khouri C, Blaise S, et al. Pharmacology of Raynaud's phenomenon. (in French). [Pharmacologie du phenomene de Raunald]. *Therapie.* 2014;69(2):115-28. DOI:10.2515/therapie/2013068.
30. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, et al. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1259-63. DOI:10.1002/art.20988.
31. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):506-10. DOI:10.1007/s10067-005-0077-1.
32. Khouri C, Jouve T, Blaise S, Carpentier P, et al. Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):549-60. DOI:10.1111/bcp.12980.
33. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta-blockers. *Eur Heart J.* 1994;15(C):2-7. DOI:10.1093/eurheartj/15.suppl_c.2.
34. VandenBurg MJ, Evans SJW, Cooper WD, et al. Is the feeling of cold extremities experienced by hypertensive patients due to their disease or their treatment? *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(1):47-9.
35. Rolfes L, de Swart-Ruijter I, van Hunsel F. Labetalol for hypertension during pregnancy and nipple pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:254-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2014.09.041.
36. Avila-Vega J, Urrea-Mendoza E, Lee C. Raynaud's phenomenon of the nipple as a side-effect of labetalol: Case report and literature review. *Case Rep Womens Health.* 2019;23:e00135. DOI:10.1016/j.crwh.2019.e00135.
37. McGuinness N, Cording V. Raynaud's phenomenon of the nipple associated with labetalol use. *J Hum Lact.* 2012;29(1):17-9. DOI:10.1177/0890334412467509.
38. Schallreuter KU. Beta-adrenergic blocking drugs may exacerbate vitiligo. *Br J Dermatol.* 1995;132:168-9. DOI:10.1111/j.1365-2133.1995.tb08660.x.
39. Wu CS, Yu HS, Chang HR, et al. Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci.* 2000;23(1):53-62. DOI:10.1016/S0923-1811(99)00090-0.
40. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, et al. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. *Exp Ther Med.* 2019;18(2):955-9. DOI:10.3892/etm.2019.7504.
41. Choi ME, Yoo H, Lee HR, et al. Carvedilol, an Adrenergic Blocker, Suppresses Melanin Synthesis by Inhibiting the cAMP/CREB Signaling Pathway in Human Melanocytes and Ex Vivo Human Skin Culture. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8796. DOI:10.3390/ijms21228796.
42. Lang DM. Anaphylactoid and Anaphylactic Reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug-Safety.* 1995;12(5):299-304. DOI:10.2165/00002018-199512050-00002.
43. Goddet NS, Descatha A, Liberge O, et al. Paradoxical reaction to epinephrine induced by beta-blockers in an anaphylactic shock induced by penicillin. *Eur J Emerg Med.* 2006;13(6):358-60. DOI:10.1097/01.mej.0000217993.09364.35.
44. Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *CMAJ.* 1987;137(7):587-8.
45. Jacobs RL, Rake GW, Fournier DC, et al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(2):125-7. DOI:10.1016/0091-6749(81)90170-6.
46. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):371-6. DOI:10.1016/j.jaci.2004.04.029.
47. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1103-8. DOI:10.1016/j.jaci.2013.01.011.
48. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1207-11. DOI:10.1016/j.jaip.2017.04.033.
49. Francuzik W, Döller-Bierke S, Knop M, et al. Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol.* 2019;10:2482. DOI:10.3389/fimmu.2019.02482.
50. Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):653-62. DOI:10.1016/j.jaci.2020.06.008.
51. Pathak A, Mrabeti S. beta-Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:337-348. DOI:10.2147/VHRM.S285907.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Матвеев Александр Васильевич [Aleksandr V. Matveev]

ORCID 0000-0002-6636-3950

Егорова Елена Александровна [Elena A. Egorova]

ORCID 0000-0003-4012-2523

Коняева Елена Ивановна [Elena I. Konyaeva]

ORCID 0000-0001-5301-8608

Дормидор Артур Геннадьевич [Artur G. Dormidor]

ORCID 0000-0002-3763-2680

Бекирова Эльвира Юсуфовна [Elvira Y. Bekirova]

ORCID 0000-0003-4097-2376