Cardiodermatology in the physician's practice

Kardiodermatologia w gabinecie lekarza praktyka

Anna Ryś-Czaporowska¹, Anna E. Płatek^{1,2}, Mariusz Sikora³, Agata Zielińska⁴, Małgorzata Olszewska³, Krzysztof J. Filipiak¹, Filip M. Szymański¹

¹1st Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

²Department of General and Experimental Pathology, Medical University of Warsaw, Poland

³Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

⁴Students' Research Association, Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

¹I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

²Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

⁴Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 81–91

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83446>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Banacha 1 A
02-097 Warszawa
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of hospitalization and mortality across the world. In 2013, the estimated number of deaths from cardiovascular diseases exceeded 17 million, accounting for 31.5% of all deaths globally, i.e. twice the number of all cancer-related deaths. The article explores the correlation between selected dermatological diseases and an elevated risk of cardiovascular events. In addition, cutaneous manifestations of cardiovascular diseases which are important in the physician's practice, and therapeutic dilemmas involved in the coexistence of cardiac and dermatological diseases, are discussed.

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę hospitalizacji i zgonów na świecie. W 2013 roku liczbę zgonów z powodu chorób układu krążenia oszacowano na ponad 17 milionów, co stanowiło 31,5% ogółu zgonów na świecie, dwukrotnie przewyższając liczbę zgonów z powodu chorób nowotworowych. W artykule przeanalizowano związek wybranych chorób dermatologicznych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto przedstawiono ważne z praktycznego punktu widzenia skórne objawy chorób układu krążenia oraz dylematy terapeutyczne w przypadku współistnienia chorób kardiologicznych i dermatologicznych.

Key words: mycosis, dermatology, psoriasis, androgenetic alopecia, cardiology, cardiac insufficiency.

Słowa kluczowe: grzybica, dermatologia, łuszczyca, łysienie androgenowe, kardiologia, niewydolność serca.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are the leading cause of hospitalization and mortality worldwide. In 2013, the estimated number of deaths from cardiovascular diseases exceeded 17 million, accounting for 31.5% of all deaths globally, twice exceeding the number of all cancer-related deaths. In the European population, cardiovascular diseases are responsible for 49% of premature deaths in women [1]. The epidemiological situation in Poland is even less favourable, as the country is ranked among countries with a high cardiovascular risk index [2].

The classic cardiovascular risk factors include age, gender, genetic factors, arterial hypertension, smoking and hypercholesterolaemia. However, an increasing amount of interest has also been focused on new factors such as obstructive sleep apnoea, depression, air pollution, infections and chronic inflammatory diseases. In recent years, certain dermatological disorders have also been postulated as potential risk factors for the development of cardiovascular diseases [2].

The article explores the correlation between selected dermatological diseases and an elevated risk of cardiovascular events. In addition, cutaneous manifestations of cardiovascular diseases which are important in the physician's practice, and therapeutic dilemmas involved in the coexistence of cardiac and dermatological diseases, are discussed.

EFFECT OF SELECTED DERMATOLOGICAL CONDITIONS ON CARDIOVASCULAR RISK

Psoriasis

Psoriasis is one of the most commonly occurring inflammatory skin diseases. The prevalence of this dermatosis is estimated at 2–4% of the population [3, 4]. Psoriasis is currently viewed as a systemic disease associated with an increased risk of cardiovascular diseases. The common pathophysiological pathway in the development of psoriatic lesions and the formation of atheromatous plaque is the cascade of proinflammatory cytokines including tumour necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-17 (IL-17) [5]. Chronic inflammation in patients with psoriasis is associated with a more frequent coexistence of metabolic syndrome and its components: insulin resistance, obesity, dyslipidaemia and arterial hypertension [6]. The Norwegian study HUNT (Nord-Trøndelag Health Study) found a correlation between the severity of skin lesions and body mass index (BMI), waist circumference, and the concentration of C-reactive protein (CRP) [7]. Psoriasis can also promote the development of cardiac arrhythmias [8]. In a study by Hansen *et al.*, psoriasis was associated with an increase

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę hospitalizacji i zgonów na świecie. W 2013 roku liczbę zgonów z powodu chorób układu krążenia oszacowano na ponad 17 milionów, co stanowiło 31,5% ogółu zgonów na świecie, dwukrotnie przewyższając liczbę zgonów z powodu chorób nowotworowych. W populacji europejskiej choroby układu krążenia odpowiadają za 49% przedwczesnych zgonów kobiet [1]. Sytuacja epidemiologiczna w naszym kraju jest jeszcze bardziej niekorzystna, ponieważ Polska zaliczana jest do grupy państw o wysokim wskaźniku ryzyka sercowo-naczyniowego [2].

Do klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych należą: wiek, płeć, czynniki genetyczne, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i hipercholesterolemia. Coraz więcej uwagi poświęca się jednak nowym czynnikom, do których zalicza się: obturacyjny bezdech senny, depresję, zanieczyszczenie powietrza, infekcje oraz przewlekłe choroby zapalne. W ostatnich latach również niektóre schorzenia dermatologiczne wymieniane są jako potencjalne czynniki ryzyka rozwoju chorób układu krążenia [2].

W artykule przeanalizowano związek wybranych chorób dermatologicznych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto przedstawiono ważne z praktycznego punktu widzenia skórne objawy chorób układu krążenia oraz dylematy terapeutyczne w przypadku współistnienia chorób kardiologicznych i dermatologicznych.

WPŁYW WYBRANYCH JEDNOSTEK DERMATOLOGICZNYCH NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Łuszczyca

Łuszczyca należy do najszerzej rozpowszechnionych chorób zapalnych skóry. Częstość występowania tej dermatozy w populacji ogólnej szacuje się na 2–4% [3, 4]. Obecnie łuszczyca uznawana jest za chorobę ogólnoustrojową, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wspólną ścieżkę patofizjologiczną w powstawaniu zmian łuszczykowych i rozwoju blaszki miażdżycowej stanowi kaskada cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α – TNF- α), interleukina 1 (IL-1) i interleukina 17 (IL-17) [5]. Przewlekły stan zapalny u pacjentów z łuszczyką wiąże się z częstszym współwystępowaniem zespołu metabolicznego i jego poszczególnych składowych: insulinooporności, otyłości, dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego [6]. W norweskim badaniu HUNT (Nord-Trøndelag

in resting heart rate and a prolonged QT interval in affected patients [9]. In another Danish study, psoriasis was found to coexist with atrial fibrillation and heart failure [10].

Patients with psoriasis require regular monitoring aimed at identifying risk factors and initiating appropriate prophylaxis. Observational studies emphasize that therapy with methotrexate or biologic drugs not only has an effect on relieving skin lesions, but also hinders the process of atherogenesis. In this way, it can contribute to lowering the risk of cardiovascular events in patients with psoriasis [11, 12]. Asad *et al.* showed that oral atorvastatin used as an adjuvant to topical glucocorticoids significantly reduced cardiovascular risk, and improved the efficacy of topical therapy. The effect is most likely due to the fact that mevalonic acid, the formation of which is inhibited by statins, is not only a precursor to cholesterol but also other biologically active substances involved in the development of psoriatic lesions [13].

Systemic sclerosis

Similarly to other systemic diseases of connective tissue, such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis is linked to an elevated cardiovascular risk [14]. An analysis of data from the Danish Register showed that 25% of deaths of patients with systemic sclerosis were due to cardiovascular causes including myocardial infarction, heart failure and stroke, and further 26% of deaths were associated with other vascular complications such as scleroderma renal crisis and pulmonary hypertension [15, 16].

The pathomechanism leading to an increased incidence of cardiovascular diseases in patients with sclerosis involves an accelerated formation of atherosclerotic lesions due to immune system activation and microcirculation disorders [17]. Systemic sclerosis sometimes also affects the heart. Impairment of the diastolic function of the cardiac muscle is accompanied by the process of fibrosis involving the pathologically affected organ [18]. Also, vascular changes lead to coronary insufficiency, which causes myocardial ischaemia [19]. What is more, the development of arterial hypertension is a secondary cause of an increased load on the right ventricle of the heart.

According to guidelines published by scientific societies, patients with systemic sclerosis require regular monitoring to detect possible involvement of the cardiovascular system [20]. Early initiation of rheological treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors, prostaglandin analogues, calcium channel antagonists, and endothelin receptor antagonists may improve microcirculatory function, and slow down adverse changes occurring in the cardiovascular system [14].

Health Study) stwierdzono zależność między nasileniem zmian skórnych i wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), obwodem talii i stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) [7]. Łuszczyca może również sprzyjać rozwojowi zaburzeń rytmu serca [8]. W analizie Hansena i wsp. pacjenci z łuszczycą mieli wyższą spoczynkową częstość pracy serca oraz wydłużony odstęp QT [9]. W innym duńskim badaniu potwierdzono współwystępowanie łuszczycy z migotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca [10].

Pacjenci z łuszczycą wymagają okresowego monitorowania w celu identyfikacji czynników ryzyka i podjęcia odpowiedniej profilaktyki. Badania obserwacyjne podkreślają, że zastosowanie metotreksatu lub leków biologicznych powoduje poprawę w zakresie zmian skórnych, a także spowalnia proces atherogenezy i może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z łuszczycą [11, 12]. Asad i wsp. wykazali, że dołączenie atorwastatyny podawanej doustnie do glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo istotnie zmniejszało ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawiało skuteczność terapii miejscowej. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że kwas mewalonowy, którego powstawanie hamują statyny, jest nie tylko prekursorem cholesterolu, lecz także innych substancji biologicznie czynnych, które biorą udział w powstawaniu zmian łuszczycowych [13].

Twardzina układowa

Twardzina układowa, podobnie jak inne układowe choroby tkanki łącznej, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy, charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [14]. Na podstawie analizy danych z duńskiego rejestru wykazano, że 25% zgonów pacjentów z twardziną układową wynika z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, niewydolności serca i udaru mózgu, a kolejne 26% zgonów wiąże się z innymi powikłaniami naczyniowymi, np. twardzinowym przełomem nerkowym i nadciśnieniem płucnym [15, 16].

Patomechanizm zwiększonej zapadalności na choroby układu krążenia u pacjentów z twardziną obejmuje przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych, wynikający z aktywacji układu immunologicznego oraz zaburzeń mikrokrążenia [17]. W przebiegu twardziny układowej niejednokrotnie dochodzi również do zajęcia serca. Funkcja rozkurczowa mięśnia sercowego zostaje upośledzona, czemu towarzyszy włóknienie zmienionego chorobowo narządu [18]. Zmiany naczyniowe skutkują natomiast niewydolnością krążenia wieńcowego, co powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego [19]. Ponadto rozwój nadciśnienia

Mycoses

Superficial mycotic infections are widespread throughout the world, and may affect up to 25% of the total population [21]. In this group of infections, the main problem is onychomycosis, though only a small proportion of patients affected by the condition seek medical advice. An untreated mycotic infection – beside being an epidemiological factor (a reservoir of infection) – may carry serious consequences. The relationship between mycotic infections, chronic inflammation, and the development of cardiovascular diseases, has been continuously debated in the literature [22].

Onalan *et al.* investigated 127 patients with diabetes mellitus, detecting onychomycosis in 37.8%, and subclinical atherosclerosis in 47.2% of the study subjects. On that basis, the authors suggested that onychomycosis might be an early marker of atherosclerosis development [23]. Fukunaga *et al.* found that patients with onychomycosis were at an increased risk of peripheral artery disease. The ankle-brachial index (ABI) in patients with onychomycosis was shown to be markedly lower, which was linked to an elevated cardiovascular risk [24]. The mechanism underlying the development of mycosis in the population of patients with peripheral arterial diseases is insufficient perfusion of distal parts of the extremities resulting in a reduced supply of oxygen and nutrients to body tissues. Concomitant tobacco smoking increases the risk of onychomycosis by 87% with every pack of cigarettes smoked a day [25]. Coexisting onychomycosis is also more prevalent in patients with venous circulation disorders. In their randomized study, Ozkan *et al.* showed chronic venous insufficiency to be far more frequent in the group of patients with tinea pedis than in the healthy control group (42.4% and 10.8%, respectively) [26]. Consequently, in clinical practice involving patients with tinea pedis, attention should be paid to potential risk factors for peripheral vascular diseases. In addition, circulation-enhancing treatment should be considered as an adjunct therapy in patients taking oral antimycotic drugs [27].

PRACTICAL ASPECTS RELATED TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COEXISTING CARDIOVASCULAR AND SKIN DISEASES

Drug interactions

Before the initiation of antimycotic therapy, it is important to note that a number of antimycotic drugs interact with cardiac medications. The commonly used azol derivatives such as fluconazole or itraconazole strongly inhibit cytochrome P450 (CYP 450), which consequently decreases the elimina-

tetniczego prowadzi wtórnie do zwiększenia obciążenia prawej komory serca.

Zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych pacjenci z twardziną układową wymagają okresowej kontroli pod kątem zajęcia układu krążenia [20]. Wczesne podjęcie leczenia reologicznego z zastosowaniem inhibitorów fosfodiesterazy 5, analogów prostaglandyn, antagonistów kanałów wapniowych i antagonistów receptora dla endoteliny może poprawić funkcję mikrokrążenia i spowolnić niekorzystne zmiany zachodzące w układzie sercowo-naczyniowym [14].

Grzybice

Powierzchnowe zakażenia grzybicze występują na całym świecie i mogą dotyczyć nawet 25% populacji [21]. Wśród tych zakażeń główny problem stanowi grzybica paznokci, z którą tylko niewielka część pacjentów zgłasza się do lekarza. Nieleczona infekcja grzybicza, poza zagrożeniem epidemiologicznym (rezerwuar patogenów zakaźnych), może nieść ze sobą poważne konsekwencje. Związek między infekcją grzybiczą, przewlekłym procesem zapalnym i wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych wciąż jest przedmiotem dyskusji w piśmiennictwie [22].

Onalan i wsp. stwierdzili występowanie grzybicy paznokci u 37,8% badanych spośród 127 pacjentów z cukrzycą, a u 47,2% subkliniczną miażdżycę. Autorzy zasugerowali, że grzybica paznokci może być wczesnym markerem rozwijającej się miażdżycy [23]. Fukunaga i wsp. zaobserwowali, że pacjenci z grzybicą paznokci znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób tętnic obwodowych. U pacjentów z grzybicą paznokci stwierdzano znacznie niższy wskaźnik kostkowo-ramienny (*ankle-brachial index* – ABI), co wiązało się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym [24]. U podłoża rozwoju grzybicy u pacjentów z chorobami tętnic obwodowych leży niedostateczna perfuzja dystalnych części kończyn, skutkująca mniejszym zaopatrzeniem tkanek w tlen i substancje odżywcze. W przypadku jednoczesnego palenia tytoniu ryzyko wystąpienia grzybicy paznokci wzrasta o 87% z każdą wypalaną dziennie paczką papierosów [25]. Współwystępowanie grzybicy paznokci jest także częstsze wśród pacjentów z zaburzeniami krążenia żylnego. W badaniu z randomizacją Ozkan i wsp. wykazali, że przewlekła niewydolność żylna była znacznie częstsza wśród pacjentów z grzybicą stóp niż w zdrowej grupie kontrolnej (odpowiednio 42,4% i 10,8%) [26]. Z tego powodu w praktyce klinicznej u pacjentów z grzybicą stóp należy zwrócić uwagę na potencjalne czynniki ryzyka rozwoju chorób naczyń obwodowych, a w przypadku terapii lekami przeciwgrzybiczymi doustnie – rozważyć dołączenie leczenia usprawniającego krążenie [27].

tion rate of other drugs metabolized by this enzyme. The literature contains a case report of rhabdomyolysis induced by the combination of itraconazole and simvastatin [28], and peripheral oedema during therapy with itraconazole and nifedipine [29]. Also, a series of cases of congestive heart failure secondary to treatment with itraconazole was reported [30]. Interestingly, itraconazole is not only an inhibitor of cytochrome P450, but also P-glycoprotein, which leads to an increased bioavailability and half-life of other cardiac drugs including eplerenone or digoxin [31].

An important aspect to consider in clinical practice is the possibility of complications secondary to the treatment of mycoses in patients receiving chronic anticoagulation therapy. The concomitant use of fluconazole and non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) may result in an increased haemorrhage risk [32].

The adverse reactions of combined treatment with fluconazole and erythromycin should also be taken into account. The combination of these drugs can lead to life-threatening arrhythmias including QT prolongation, *torsade de pointes*, and even death [31]. Also, a randomized study comparing the effect of fluconazole on the metabolism of losartan in healthy volunteers demonstrated that fluconazole inhibited the conversion of losartan to its active metabolite, significantly reducing the therapeutic efficacy of the AT1 receptor antagonist [33].

Adverse interactions between warfarin and terbinafine, an allylamine derivative with antimycotic effects, have also been reported [34]. Terbinafine is an inhibitor of CYP2D6 isoenzyme affecting the metabolism of a number of commonly used cardiac drugs such as propafenone or β -blockers [31]. The concomitant use of terbinafine and metoprolol may induce sinus bradycardia [35].

Photoallergic and phototoxic properties of cardiac drugs

One of the important problems in the area of overlap between dermatology and cardiology is related to the photoallergic and phototoxic effects induced by cardiac drugs (table 1) [36]. Recently, one of the most widely debated substances potentially exacerbating these effects is hydrochlorothiazide, following publications suggesting an elevated risk of developing non-melanoma skin cancer (NMSC), basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in patients taking increased cumulative doses of hydrochlorothiazide. Pharmacoepidemiological studies showed an increased risk of NMSC associated with the cumulative doses of hydrochlorothiazide amounting to approximately 50,000 mg, which is equivalent to using the drug at a dose of 12.5 mg/day for 11 years or 6.25 mg/day for 22 years [37]. Data indicating a potential

PRAKTYCZNE ASPEKTY LECZENIA PACJENTÓW ZE WSPÓŁISTNIEJĄCYMI CHOROBYMI UKŁADU KRAŻENIA I SKÓRY

Interakcje lekowe

Decydując się na wdrożenie terapii przeciwgrzybiczej, należy pamiętać, że wiele leków przeciwgrzybiczych wchodzi w interakcje z lekami kardiologicznymi. Stosowane często pochodne azolowe, takie jak flukonazol lub itraconazol, silnie hamują cytochrom P450 (CYP 450), co prowadzi do zmniejszenia tempa eliminacji innych leków metabolizowanych przez ten enzym. W piśmiennictwie przedstawiono przypadek rhabdomyolizy wywołanej połączeniem itraconazolu z simwastatiną [28], obrzęków obwodowych w czasie terapii itraconazolem z nifedipiną [29]. Opublikowano również serię przypadków wystąpienia zastoinowej niewydolności serca po leczeniu itraconazolem [30]. Interesujący jest fakt, że itraconazol jest inhibitorem nie tylko cytochromu P450, lecz także glikoproteiny P, co prowadzi do zwiększenia biodostępności i okresu półtrwania innych leków kardiologicznych, takich jak eplerenon i digoksyna [31].

Ważnym zagadnieniem w praktyce klinicznej są możliwe powikłania wynikające z leczenia grzybic u pacjentów stosujących przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą. Zwiększone ryzyko krwawienia może wystąpić przy jednoczesnym zastosowaniu flukonazolu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi niebędącymi antagonistami witaminy K (*non-vitamin K oral anticoagulants* – NOACs) [32].

Warto również pamiętać o działaniach niepożądanych skojarzonej terapii flukonazolem i erytromycyną. Połączenie tych leków może prowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca, w tym wydłużenia odstępu QT, *torsade de pointes*, a nawet zgonu [31]. Ponadto w badaniu z randomizacją porównującym wpływ flukonazolu na metabolizm losartanu u zdrowych ochotników wykazano, że hamuje on przekształcenie losartanu do jego aktywnego metabolitu, istotnie zmniejszając skuteczność terapeutyczną antagonisty receptora AT1 [33].

Opisano również niekorzystne interakcje między warfaryną i działającą przeciwgrzybiczo pochodną alliloaminy – terbinafiną [34]. Terbinafina jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6 i wpływa na metabolizm wielu powszechnie stosowanych leków kardiologicznych, takich jak propafenon czy β -adrenolityki [31]. Jednoczesne stosowanie terbinafiny i metoprololu może wywołać bradykardię zatokową [35].

Fotoalergiczne i fototoksyczne właściwości leków kardiologicznych

Jednym z istotnych problemów z pogranicza dermatologii i kardiologii są właściwości fotoalergiczne

Table 1. Substances used in cardiac therapy inducing hypersensitivity to UV radiation [36]

Active ingredient	Intended use
Amiodarone	Class III antiarrhythmic drug
Dronedarone	Class III antiarrhythmic drug
Quinidine	Class IA antiarrhythmic drug
Furosemide	Loop diuretic
Hydrochlorothiazide	Thiazide diuretic
Captopril	Angiotensin converting-enzyme inhibitor
Ramipril	Angiotensin converting-enzyme inhibitor
Quinapril	Angiotensin converting-enzyme inhibitor
Enalapril	Angiotensin converting-enzyme inhibitor
Valsartan	AT I receptor antagonist
Amlodipine	Calcium channel antagonist
Nifedipine	Calcium channel antagonist
Diltiazem	Calcium channel antagonist
Rilmenidine	Centrally acting antihypertensive drug
Methyldopa	Centrally acting antihypertensive drug
Simvastatin	Statin
Pravastatin	Statin
Atorvastatin	Statin
Fenofibrate	Fibrat

Tabela 1. Substancje stosowane w praktyce kardiologicznej powodujące nadwrażliwość na promieniowanie UV [36]

Substancja czynna	Zastosowanie
Amiodaron	Lek antyarytmiczny grupy III
Dronedaron	Lek antyarytmiczny grupy III
Chinidyna	Lek antyarytmiczny grupy IA
Furosemid	Diuretyk pętłowy
Hydrochlorotiazyd	Diuretyk tiazydowy
Kaptopril	Inhibitor konwertazy angiotensyny
Ramipril	Inhibitor konwertazy angiotensyny
Chinapril	Inhibitor konwertazy angiotensyny
Enalapril	Inhibitor konwertazy angiotensyny
Walsartan	Antagonista receptora AT I
Amlodipina	Antagonista kanałów wapniowych
Nifedipina	Antagonista kanałów wapniowych
Diltiazem	Antagonista kanałów wapniowych
Rylmenidyna	Lek hipotensyjny o działaniu ośrodkowym
Metylodopa	Lek hipotensyjny o działaniu ośrodkowym
Simwastatyna	Statyna
Prawastatyna	Statyna
Atorwastatyna	Statyna
Fenofibrat	Fibrat

correlation between drugs sensitizing to ultraviolet (UV) radiation and the risk of skin cancers have been known for many years, and they refer to a number of antihypertensive drugs, not only diuretics [38, 39]. Patients should be informed about the potential risk, and the emphasis should be placed on the key role of UV exposure as the main exogenous risk factor for the development of skin cancers. Experts from the Polish Society of Hypertension, the Cardiovascular Pharmacotherapy Section of the Polish Cardiac Society, and the Polish Dermatological Society currently do not recommend any changes in treatment or restrictions in hydrochlorothiazide use [40]. All patients taking drugs with a potential to increase sensitivity to UV radiation should follow the general guidelines developed by the Polish Dermatological Society [40, 41] including:

- photoprotection based on the selection and appropriate application of UVA/UVB sunscreens with SPF (Sun Protection Factor) of at least 30, wearing suitable clothes including head protection and sunglasses, and avoiding excessive sun exposure (particularly between 10.00 am and 4.00 pm);
- self-inspection of the skin by patients on a monthly basis;
- attention given by physicians to skin lesions during the physical examination of patients;

i fototoksyczne leków kardiologicznych (tab. 1) [36]. Jedną z najczęściej komentowanych ostatnio substancji, które mogą nasilać te zjawiska, jest hydrochlorotiazyd. Stało się tak za sprawą publikacji wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia nieczerniakovych nowotworów skóry (*non-melanoma skin cancer* – NMSC) – raka podstawnokomórkowego i raka kolczystokomórkowego – u osób stosujących zwiększone skumulowane dawki hydrochlorotiazydu. Wyniki badań farmakoepidemiologicznych wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia NMSC przy zastosowaniu sumarycznych dawek hydrochlorotiazydu, wynoszących ok. 50 000 mg, co odpowiada przyjmowaniu przez 11 lat 12,5 mg leku dziennie lub przez 22 lata 6,25 mg dziennie [37]. Dane dotyczące związku leków uwrażliwiających na promieniowanie ultrafioletowe (UV) z ryzykiem rozwoju nowotworów skóry znane są od wielu lat i dotyczą wielu leków hipotensyjnych, nie tylko diuretyków i nie są wskazaniem do przerywania terapii [38, 39]. Pacjentów należy poinformować o potencjalnym ryzyku, a także podkreślić nadrzedną rolę ekspozycji na promieniowanie UV jako głównego zewnątrzpo pochodnego czynnika rozwoju nowotworów skóry. Eksperti z Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kar-

– regular annual dermatological assessments of the entire cutaneous surface, with a focus of exposed skin areas. The recommended diagnostic examination is dermoscopy or videodermoscopy. In justified cases, at subsequent stages, histopathological evaluation is useful.

Cutaneous manifestations of cardiovascular diseases

A discussion of links between cardiology and dermatology would not be complete without addressing the problem of cutaneous lesions secondary to cardiovascular diseases. Quite commonly, changes in the skin and its appendages may be the first manifestation of cardiovascular disorders. Livedo reticularis may be associated with antiphospholipid syndrome or may indicate cholesterol microembolism in cases occurring after endovascular interven-

diologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego nie zalecają aktualnie żadnej zmiany leczenia lub ograniczenia stosowania hydrochlorotiazidu [40]. U wszystkich pacjentów, którzy stosują preparaty mogące zwiększać wrażliwość na promieniowanie UV, należy stosować ogólne zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego obejmujące [41]:

- ochronę przeciwsłoneczną opartą na stosowaniu i prawidłowej aplikacji preparatów ochronnych zawierających filtry UVA/UVB z czynnikiem fotoprotekcji (SPF) wynoszącym co najmniej 30, noszeniu odpowiedniej odzieży łącznie z nakryciem głowy i okularami przeciwsłonecznymi oraz unikaniu nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne (zwłaszcza w godzinach 10.00–16.00);
- samokontrolę skóry przez pacjenta raz w miesiącu;
- zwrócenie uwagi przez lekarzy na zmiany skórne podczas przeprowadzania badania przedmiotowego;

Table 2. Cutaneous lesions secondary to cardiovascular diseases

Manifestation	Description/pathomechanism	Cardiovascular disease
Clubbed fingers	Proliferation of connective tissue of the dorsal surface of the distal phalanges	Cyanotic congenital heart disease (tetralogy of Fallot, Eisenmenger's syndrome)
Cyanosis	Increased concentration of deoxygenated haemoglobin (> 5 g/dl) in small vessels	Cyanotic congenital heart disease Congestive heart failure Constrictive pericarditis
<i>Facies mitralis</i>	Livid-reddish discolouration of skin on the cheeks and lips caused by hypoxia secondary to fibrous pulmonary lesions in combination with low stroke volume of the heart	Mitral stenosis
Androgenic alopecia, ear lobe crease	Unclear pathomechanism, possible genetic background, microcirculation disorders	Atherosclerosis
Osler's nodes, Janeway's lesion, subungual petechiae	Vessel lumen closure, immune mechanism	Infective endocarditis
Acanthosis nigricans, soft fibromas	Effect of insulin and insulin-like growth factor on growth receptors on basal layer keratinocytes and fibroblasts	Hyperinsulinaemia Insulin resistance

Tabela 2. Zmiany skórne w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Objaw	Opis lub patomechanizm	Choroba układu sercowo-naczyniowego
Palce pałczkowate	Proliferacja tkanki łącznej grzbietowej powierzchni paliczków dystalnych	Sinicza wrodzona wada serca (tetralogia Fallota, zespół Eisenmengera)
Sinica	Zwiększone stężenie odtlenowanej hemoglobiny (> 5 g/dl) w małych naczyniach	Wrodzona sinicza wada serca Zastoinowa niewydolność serca Zaciskające zapalenie osierdzia
<i>Facies mitralis</i>	Sinawoczerwone zabarwienie policzków i warg spowodowane hipoksją wtórną do zmian włóknistych w płucach w połączeniu z niską objętością wyrzutową serca	Zwężenie zastawki mitralnej
Łysienie androgenowe, bruzda płatka małżowiny usznej	Patomechanizm nieznany, możliwe są uwarunkowania genetyczne, zaburzenia mikrokrążenia	Miażdżyca
Guzki Oslera, objaw Janeway'a, wybroczyny pod paznokciowe	Zamknięcie światła naczynia, mechanizm immunologiczny	Infekcyjne zapalenie wsierdzia
Rogowacenie ciemne, włókniaki miękkie	Działanie insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu na receptory wzrostu na keratynocytach warstwy podstawnej i fibroblastach	Hiperinsulinemia Insulinooporność

tion [42]. The presence of xanthelasma, depending on their type and location, may be indicative of congenital or acquired dyslipidaemias [43]. Infective endocarditis presents with painful Osler's nodes, located primarily on the fingers and tendons, Janeway's lesion with non-tender haemorrhagic macular lesions located on the palms or soles, or petechiae visible under the nail plates [44]. Acanthosis nigricans may be one of the first manifestations of insulin resistance [45, 46]. Severe early-onset androgenic alopecia, both in women and in men, is an indicator of increased cardiovascular risk [47]. The most important cutaneous lesions associated with cardiovascular diseases are listed in table 2.

Skin lesions may also develop as a complication induced by cardiac drugs [48–50]. Cutaneous manifestations associated with adverse reactions of cardiac drugs are summarized in table 3.

– okresowe, coroczne, badanie dermatologiczne, które dotyczy całej powierzchni skóry, ze zwróceniem uwagi na okolice odsłonięte. Zalecany badaniem diagnostycznym jest dermoskopia lub wideodermoskopia, a w uzasadnionych przypadkach, w dalszych etapach – ocena histopatologiczna.

Skórne manifestacje chorób układu sercowo-naczyniowego

Dyskutując o związku kardiologii z dermatologią, nie można zapomnieć o objawach skórnych w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego. Często to właśnie zmiany w obrębie skóry i jej przydatków mogą być pierwszym objawem zaburzeń ze strony układu krążenia. Siność siatkowata (*livedo reticularis*) może być związana z zespołem antyfosfolipidowym lub jeśli wystąpiła po interwencji wewnątrznaczyniowej, może świadczyć o mikrozatorowości cholesterolo-

Table 3. Cutaneous adverse reactions induced by cardiac therapy

Manifestation	Drug
Petechiae	Anticoagulants, antiplatelet agents, fibrinolytic drugs
Lower limb oedema	Angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel antagonists
Angioedema	Angiotensin converting enzyme inhibitors
Dark grey skin colour	Amiodarone
Radiation dermatitis	Long-term exposure to radiation during coronarography or ablation procedures
Gynaecomastia	Spironolactone
Facial erythema	Calcium channel antagonists, nitrates
Pruritus	Multiple drug groups
Maculopapular rash, erythema multiforme, fixed drug eruption, urticaria, lichen-like lesions	Multiple drug groups
Alopecia	Multiple drug groups

Tabela 3. Skórne działania niepożądane leczenia kardiologicznego

Objaw	Lek
Wybroczyny	Leki przeciwkrzepliwe, leki przeciwpłytkowe, leki fibrynolityczne
Obrzęki kończyn dolnych	Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści kanałów wapniowych
Obrzęk naczynioruchowy	Inhibitory konwertazy angiotensyny
Ciemnoszare zabarwienie skóry	Amiodaron
Popromienne zapalenie skóry	Długotrwała ekspozycja na promieniowanie podczas zabiegów koronarografii lub ablacji
Ginekomastia	Spironolakton
Rumień twarzy	Antagoniści kanałów wapniowych, azotany
Świąd	Wiele grup leków
Osutki plamisto-grudkowe, rumień wielopostaciowy, rumień trwały, pokrzywka, zmiany liszajopodobne	Wiele grup leków
Łysienie	Wiele grup leków

CONCLUSIONS

The examples discussed above highlight the importance of combining optimal pharmacotherapy of dermatological diseases (e.g. antimycotic therapy) with cardiovascular drugs. The problem must be addressed not only by specialists in cardiology or dermatology, but also, or perhaps above all, by primary care physicians. Awareness of an increased cardiovascular risk secondary to inflammatory dermatoses, as well as cutaneous lesions associated with cardiac diseases and pharmacotherapy, may contribute to the optimization of patient care.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

lowej [42]. Obecność kępek żółtych w zależności od ich rodzaju i lokalizacji może wskazywać na wrodzone lub nabyte dyslipidemie [43]. W przypadku infekcyjnego zapalenia wsierdza obserwuje się zmiany w postaci bolesnych guzków Oslera, zajmujących głównie palce i ścięgna, objaw Janeway'a – niebolesne plamy krwotoczne w obrębie dłoni i stóp lub wybroczyny pod płytką paznokciową [44]. Rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*) mogą być jednym z pierwszych objawów świadczących o insulinooporności [45, 46]. Łysienie androgenowe o wczesnym początku i dużym nasileniu, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, wskazuje na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [47]. Podsumowanie najważniejszych zmian skórnych w chorobach układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w tabeli 2.

Zmiany skórne mogą być również powikłaniem stosowania leków kardiologicznych [48–50]. Objawy skórne związane z działaniem niepożądanym tych leków podsumowano w tabeli 3.

PODSUMOWANIE

Wszystkie powyższe przykłady zwracają uwagę na istotny problem, jakim jest połączenie optymalnej farmakoterapii chorób dermatologicznych (np. leczenie przeciwgrzybicze) z lekami stosowanymi w chorobach serca i naczyń. Z zagadnieniem tym muszą mierzyć się nie tylko specjaliści w dziedzinie kardiologii czy dermatologii, lecz także – a może przede wszystkim – lekarze pierwszego kontaktu. Znajomość zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w przebiegu dermatoz o podłożu zapalnym, jak również zmian skórnych związanych z chorobami kardiologicznymi i ich farmakoterapią może się przyczynić do optymalizacji opieki nad pacjentami.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Kremlin Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M.: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016, 37, 3232-3245.
2. Piepoli M., Hoes A., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A., et al.: 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016, 37, 2315-2381.
3. Boehncke W., Schön M.: Psoriasis. *Lancet* 2015, 386, 983-994.
4. Borzęcki A., Koncewicz A., Raszewska-Famielec M., Dudra-Jastrzębska M.: Epidemiology of psoriasis in the years 2008–2015 in Poland. *Dermatol Rev* 2018, 105, 693-700.
5. Eder L., Gladman D.D.: Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015, 7, 187-195.
6. Gisondi P., Fostini A.C., Fossà I., Girolomoni G., Targher G.: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018, 36, 21-28.

7. **Snekvik I., Nilsen T., Romundstad P., Saunes M.:** Psoriasis and cardiovascular disease risk factors: the HUNT study, Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, 776-782.
8. **Ungrasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W.:** Psoriasis and risk of incident atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016, 82, 489-497.
9. **Hansen P., Juhl C., Isaksen J., Jemec G., Ellervik C., Kanter J.:** Frequency of electrocardiographic abnormalities in patients with psoriasis. *Am J Cardiol* 2018, 121, 1004-1007.
10. **Ahlehoff O., Gislason G., Jørgensen C., Lindhardsen J., Charlott M., Olesen J., et al.:** Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2012, 33, 2054-2064.
11. **Martinez-Lopez A., Blasco-Morente G., Perez-Lopez I., Tercedor-Sanchez J., Arias-Santiago S.:** Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, 1492-1498.
12. **Wu J.J., Sundaram M., Cloutier M., Gauthier-Loiselle M., Guérin A., Singh R., et al.:** The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus phototherapy: an observational cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018, 79, 60-68.
13. **Asad F., Khan M., Rizvi F.:** Atorvastatin as an adjuvant with betamethasone valerate reduces disease severity and cardiovascular risks in psoriasis. *Pak J Med Sci* 2017, 33, 1507-1511.
14. **Psarras A., Soulaïdopoulos S., Garyfallos A., Kitis G., Dimitroulas T.:** A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2017, 37, 85-95.
15. **Jacobsen S., Halberg P., Ullman S.:** Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998, 37, 750-755.
16. **Hesselvig J., Kofoed K., Wu J., Dreyer L., Gislason G., Ahlehoff O.:** Localized scleroderma, systemic sclerosis and cardiovascular risk: a Danish Nationwide Cohort Study. *Acta Derm Venereol* 2018, 98, 361-365.
17. **Sedky Abdou M.M., El Desouky S.M., Helmy El Kaffas K.M., Ahmed Hassan A.M.:** Premature atherosclerosis in systemic sclerosis patients: its relation to disease parameters and to traditional risk factors. *Int J Rheum Dis* 2017, 20, 383-389.
18. **Gyllenhammar T., Kanski M., Engblom H., Wuttge D., Carlsson M., Hesselstrand R., et al.:** Decreased global myocardial perfusion at adenosine stress as a potential new biomarker for microvascular disease in systemic sclerosis: a magnetic resonance. *BMC Cardiovasc Disord* 2018, 18, 16.
19. **Allanore Y., Meuneb C., Kahan A.:** Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20, 697-702.
20. **Krasowska D., Rudnicka L., Dańczak-Pazdrowska A., Chodorowska G., Woźniacka A., Lis-Święty A., et al.:** Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: diagnosis and monitoring. *Dermatol Rev* 2017, 104, 483-498.
21. **Ameen M.:** Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol* 2010, 28, 197-201.
22. **Ott S., El Mokhtari N., Rehman A., Rosenstiel P., Hellmig S., Kühbacher T., et al.:** Fungal rDNA signatures in coronary atherosclerotic plaques. *Environ Microbiol* 2007, 9, 3035-3045.
23. **Onalan O., Adar A., Keles H., Ertugrul G., Ozkan N., Aktas H., et al.:** Onychomycosis is associated with subclinical atherosclerosis in patients with diabetes. *Vasa* 2015, 44, 59-64.
24. **Fukunaga A., Washio K., Ogura K., Taguchi K., Chiyomaru K., Ohno Y., et al.:** Onychomycosis as a warning sign for peripheral arterial disease. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 747-748.
25. **Gupta A., Gupta M., Summerbell R., Cooper E., Konnikov N., Albreski D., et al.:** The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral arterial disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000, 14, 466-469.
26. **Ozkan F., Ozturk P., Ozyurt K., Inci M., Kalender A., Bakan B., et al.:** Frequency of peripheral arterial disease and venous insufficiency in toenail onychomycosis. *J Dermatol* 2013, 40, 107-110.
27. **Maleszka R., Adamski Z., Szepietowski J., Baran E.:** Treatment of superficial fungal infections – recommendations of experts of Mycological Section of Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev* 2015, 102, 305-315.
28. **Dybro A., Damkier P., Rasmussen T., Hellfritzsch M.:** Statin-associated rhabdomyolysis triggered by drug-drug interaction with itraconazole. *BMJ Case Rep* 2016, 2016, bcr2016216457.
29. **Taylor S., Gupta A., Walker S., Shear N.:** Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. *Arch Dermatol* 1996, 132, 350-352.
30. **Ahmad S., Singer S., Leissa B.:** Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet* 2001, 357, 1766-1767.
31. **Gupta A., Versteeg S., Shear N.:** Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018, 14, 387-398.
32. **Chang S., Chou I., Yeh Y., Chiou M., Wen M., Kuo C., et al.:** Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017, 318, 1250-1259.
33. **Kaukonen K., Olkkola K., Neuvonen P.:** Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 53, 445-449.
34. **Warwick J., Corral R.:** Serious interaction between warfarin and oral terbinafine. *BMJ* 1998, 316, 440.
35. **Bebawi E., Jouni S., Tessier A., Frenette A., Brindamour D., Doré M.:** A metoprolol-terbinafine combination induced bradycardia. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015, 40, 295-299.
36. **Monteiro A.F., Rato M., Martins C.:** Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* 2016, 34, 571-581.
37. **Pedersen S.A., Gaist D., Schmidt S.A.J., Hölmich L.R., Friis S., Pottegård A.:** Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 673-681.
38. **Schmidt S.A., Schmidt M., Mehnert F., Lemeshow S., Sørensen H.T.:** Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 1545-1554.

39. **Gandini S., Palli D., Spadola G., Bendinelli B., Cocorocchio E., Stanganelli I., et al.:** Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018, 122, 1-9.
40. **Rudnicka L., Filipiak K.J., Barylski M.:** Komunikat skierowany do polskich lekarzy stosujących hydrochlorotiazyd w monoterapii lub preparatach złożonych. Available at: https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/strona_glowna/komunikat_skierowany_do_polskich_lekarzy_stosujacych_hydrochlorotiazyd_w_monoterapii_lub_preparatach_zlozonych [Accessed 27 Jan. 2019].
41. **Narbutt J., Wolska H., Kaszuba A., Langner A., Lesiak A., Maj J., et al.:** Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Sunscreen use. *Dermatol Rev* 2018, 105, 30-40.
42. **Sajjan V.V., Lunge S., Swamy M.B., Pandit A.M.:** Livedo reticularis: a review of the literature. *Indian Dermatol Online J* 2015, 6, 315-321.
43. **Zak A., Zeman M., Slaby A., Vecka M.:** Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014, 158, 181-188.
44. **Long B., Koyfman A.:** Infectious endocarditis: an update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med* 2018, 36, 1686-1692.
45. **Karadağ A.S., You Y., Danarti R., Al-Khuzaei S., Chen W.:** Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018, 36, 48-53.
46. **Owczarczyk-Saczonek A., Placek W.:** Skin tags as a symptom of metabolic disorders. *Dermatol Rev* 2016, 103, 240-245.
47. **Wernicka A., Wyzgał M., Waśkiel-Burnat A., Sikora M.:** Androgenetic alopecia as a cardiovascular risk factor. *Dermatol Rev* 2018, 105, 716-725.
48. **Frishman W.H., Brosnan B.D., Grossman M., Dasgupta D., Sun A.D.:** Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part I. *Cardiol Rev* 2002, 10, 230-246.
49. **Frishman W.H., Brosnan B.D., Grossman M., Dasgupta D., Sun A.D.:** Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part II. *Cardiol Rev* 2002, 10, 285-300.
50. **Frishman W.H., Brosnan B.D., Grossman M., Dasgupta D., Sun A.D.:** Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part III. *Cardiol Rev* 2002, 10, 337-348.

Received: 1.11.2018

Accepted: 20.02.2019

Otrzymano: 1.11.2018 r.

Zaakceptowano: 20.02.2019 r.

How to cite this article

Ryś-Czaporowska A., Płatek A.E., Sikora M., Zielińska A., Olszewska M., Filipiak K.J., Szymański F.M.: Cardiodermatology in the physician's practice. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 81-91. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.83446>.