

Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Antagoniści wapnia w leczeniu nadciśnienia tętniczego – jak zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych?

Nadciśnienie tętnicze (NT) to często spotykane schorzenie w codziennej praktyce lekarskiej i jeden z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia, a według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) pierwsza przyczyna przedwczesnych zgonów na świecie. We wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, u obu płci wysokość ciśnienia tętniczego wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością oraz zapadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar, choroba tętnic obwodowych) i niewydolność nerek [1, 2].

Świat cierpi obecnie z powodu pandemii koronawirusa SARS-CoV-2, który wywołuje chorobę zwaną COVID-19. Badaczom udało się ustalić, dla jakich osób SARS-CoV-2 jest szczególnie niebezpieczny. W grupie ryzyka znajdują się przede wszystkim osoby starsze i z obniżoną odpornością, ale na ciężki przebieg COVID-19 są narażeni także pacjenci z cukrzycą, schorzeniami układu oddechowego i chorobami układu krążenia, w tym z NT. Dlatego tak istotna jest skuteczna i bezpieczna terapia hipotensyjna [3, 4].

Podstawowym celem leczenia pacjenta z NT jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Skuteczna farmakoterapia hipotensyjna zmniejsza

względne ryzyko zgonu (10–15%) i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym (20%), zwłaszcza udaru (35%) i niewydolności serca (40%), a także opóźnia progresję choroby nerek. U większości pacjentów z NT obok zmian stylu życia w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego konieczne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego. Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r. w niepowikłanym NT, a także w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi (z wyjątkiem kobiet w ciąży) w pierwszym i drugim rzucie rekomendują terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, tzw. leków pierwszego rzutu, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [1, 2, 7].

Jedną z nich są antagoniści wapnia – blokery kanału wapniowego (*calcium channel blockers* – CCB), heterogenna grupa leków, do której należą: pochodne dihydropirydyny, pochodne fenyloalkiloaminy oraz pochodne benzotiazepiny. Wpływ CCB na serce i naczynia zależy od ich budowy chemicznej. Pochodne dihydropirydyny wykazują wybitne powinowactwo do naczyń krwionośnych, pochodne fenyloalkiloaminy wpływają głównie na serce,

słabiej na naczynia krwionośne, natomiast działanie pochodnych benzotiazepiny zajmuje miejsce pośrednie. Ten zróżnicowany wpływ na układ sercowo-naczyniowy determinuje wskazania rejestracyjne poszczególnych substancji i odmienne spektrum działań niepożądanych (tab. 1) [6–8].

Podstawowy mechanizm działania tej grupy leków polega na hamowaniu (poprzez wpływ na kanały wapniowe typu L) napływu jonów wapnia do komórek. Wapń wewnątrzkomórkowy umożliwia skurcz mięśni gładkich i jest konieczny do prawidłowej czynności węzła zatokowego i prawidłowego przewodnictwa bodźców w mięśniu sercowym, ponadto napływ wapnia jest niezbędny do sekrecji insuliny przez komórki trzustki. Niższe wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego. Właściwości farmakodynamiczne tych leków są wykorzystywane poza terapią hipotensyjną w leczeniu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego: zaburzeń rytmu serca, choroby niedokrwiennej serca, zespołu Raynauda, zaburzeń krążenia mózgowego i obwodowego, a także w porodzie przedwczesnym [6–10].

Blokery kanału wapniowego III generacji różnią się istotnie od krótko działających pochodnych dihydropirydyny, które gwałtownie obniżając ciśnienie tętnicze, powodują pobudzenie baroreceptorów i odruchowy wzrost napięcia układu współczulnego, co prowadzi do częstoskurczu, nadmiernej kurczliwości mięśnia sercowego, wzrostu długu tlenowego i aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron. Wśród leków III generacji lerkandypina działa słabiej inotropowo ujemnie niż inne pochodne dihydropirydyny. Stosowana w dawkach terapeutycznych nie powoduje odruchowej tachy-

kardii ani innych objawów pobudzenia współczulnego u pacjentów z NT. Brak wpływu na czynność serca wiąże się między innymi z brakiem wzrostu stężenia noradrenaliny w trakcie terapii, nawet przy stosowaniu dużych dawek [11, 12].

Leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia wykazują różny wpływ na naczynia kłębuszka nerkowego, dlatego nie wszystkie działają nefroprotekcyjnie. W przeciwieństwie do inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACEI), rozkurczając naczynia doprowadzające krew do kłębuszka nerkowego, mogą zwiększać ciśnienie śródkłębuszkowe oraz białkomocz. Nasilenie białkomoczu podczas stosowania amlodypiny zaobserwowano w badaniu AASK (*The African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) [13]. Równoczesne stosowanie felodypiny i ramiprylu (ACEI) nie zwiększało nefroprotekcyjnego działania inhibitora konwertazy angiotensyny [14].

W porównaniu z tradycyjnymi lekami z grupy CCB unikatowy wpływ na tętniczki kłębuszka nerkowego wykazuje lerkandypina. Lek ten nie tylko rozszerza tętniczki doprowadzające (podobnie jak np. amlodypina), w których dominują kanały wapniowe typu L, ale również tętniczki odprowadzające, z przewagą kanałów wapniowych typu T, obniżając ciśnienie w kłębuszku nerkowym. Efekt ten prawdopodobnie powoduje zmniejszenie lub ustąpienie białkomoczu i zahamowanie progresji niewydolności nerek. Lerkandypina w porównaniu z pochodnymi dihydropirydyny (lacydypina, amlodypina) wykazuje najwyższą selektywność w stosunku do kanałów wapniowych typu T (współczynnik selektywności CaT/CaL > 1) [15, 16].

Nefroprotekcyjne działanie lerkandypiny zostało potwierdzone w badaniach zaplanowanych

Tabela 1. Antagoniści wapnia – podział chemiczny, wpływ na układ sercowo-naczyniowy, przykłady leków [6–8]

Pochodne dihydropirydyny		Pochodne niedihydropirydynowe			
Wpływ na serce	↔ działania lub ↑ częstość rytmu serca, ↔ działania lub ↓ kurczliwość ↔ działania na przewodnictwo AV			↓ częstość rytmu serca ↓ kurczliwość ↓ przewodnictwo AV	
Wpływ na naczynia	↑↑ przepływ w naczyniach wieńcowych i obwodowych			↑ przepływ w naczyniach wieńcowych ↑ przepływ w naczyniach obwodowych	
Leki	I generacja	II generacja	III generacja	Pochodne benzotiazepiny	Pochodne fenyloalkiloaminy
	nifedypina	felodypina isradypina nisoldypina nitrendypina nimodypina	amlodypina lacydypina lerkandypina	diltiazem	werapamil

↔ – brak, ↑ – zwiększenie, ↓ – osłabienie, AV – przedsionkowo-komorowe

i przeprowadzonych zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* (tab. 2). Della i wsp. zaobserwowali, że stosowanie lerkanidypiny (10–20 mg/dobę) nie tylko stanowi skuteczną terapię hipotensyjną, lecz także nie pogarsza albuminurii u pacjentów z NT i cukrzycą typu 2 ze współistniejącą mikroalbuminurią [17]. Badanie ZAFRA wykazało silne działanie hipotensyjne lerkanidypiny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, dobry profil tolerancji oraz poprawę czynności nerek mierzoną klirensem kreatyniny [18]. Badanie Roblesa i wsp. potwierdziło, że leczenie lerkanidypiną daje szansę na poprawę rokowania chorych

z cechami uszkodzenia nerek. Odnotowana redukcja białkomoczu była proporcjonalnie większa, niż wynikałoby to z obniżenia ciśnienia tętniczego, a także bardziej zależna od dawki w porównaniu z poprzednimi doniesieniami [19]. Wyniki kolejnego badania Roblesa i wsp. po raz kolejny potwierdziły wyjątkowe nefroprotektoryjne właściwości lerkanidypiny [20], dzięki którym jej stosowanie poprawia rokowanie w bardzo zagrożonej powikłaniami sercowo-naczyniowymi populacji chorych z NT i subklinicznymi powikłaniami narządowymi, takimi jak albuminuria, czy z przewlekłą chorobą nerek. Według rekomendacji PTNT z 2019 r.

Tabela 2. Badania kliniczne potwierdzające nefroprotektoryjne działanie lerkanidypiny [17–20]

Badanie	Rodzaj	Populacja pacjentów	Stosowana farmakoterapia	Wynik
DIAL – Diabete, Ipertensione, Al-buminuria, Lercanidipina	prospektywne, wieloośrodkowe, z podwójnie ślełą próbą	180 chorych z NT i cukrzycą typu 2 ze współistniejącą mikroalbuminurią	lerkanidypina w dawce 10–20 mg/dobę lub ramipryl w dawce 5–10 mg/dobę	po roku farmakoterapii stwierdzono porównywalną, istotną redukcję albuminurii w obu grupach ($-17,4 \pm 65 \mu\text{g}/\text{min}$ w grupie lerkanidypiny vs $-19,7 \pm 52,5 \mu\text{g}/\text{min}$ w grupie ramiprylu, $p < 0,05$ dla obu grup); w obu zaobserwowano jednocześnie znamienne statystycznie redukcję ciśnienia tętniczego
ZAFRA – ZAndip en Function Renal Alterada	prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane	203 chorych z przewlekłą chorobą nerek (stężenie kreatyniny $> 1,4 \text{ mg}/\text{dl}$ u mężczyzn i $> 1,2 \text{ mg}/\text{dl}$ u kobiet lub klirens kreatyniny w dobowej zbiorce moczu $< 70 \text{ ml}/\text{min}$)	w przypadku braku normalizacji ciśnienia podczas terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (63,4%) lub sartanem (36,6%) włączano lerkanidypinę w dawce 10 mg/dobę	po 6 miesiącach farmakoterapii stwierdzono istotny statystycznie wzrost klirensu kreatyniny (z $41,8 \pm 16 \text{ ml}/\text{min}$ do $45,8 \pm 18 \text{ ml}/\text{min}$, $p = 0,019$) oraz spadek białkomoczu (z $3,5 \pm 3,2 \text{ g}/\text{dobę}$ do $2,8 \pm 2,8 \text{ g}/\text{dobę}$, $p = 0,0155$)
Robles i wsp.	prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane	68 chorych	w przypadku braku normalizacji ciśnienia podczas terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (51,4%) lub sartanem (48,6%) i białkomoczu wynoszącego średnio $1,63 \text{ g}/\text{dobę}$ włączano lerkanidypinę w dawce 20 mg/dobę	po miesiącu zaobserwowano redukcję białkomoczu o 23%, po kolejnych 2 miesiącach o 37%, po 6 miesiącach białkomocz był mniejszy o 33%
RED LEVEL – REnal Disease: LERcanidipine Valuable Effect on urine protein Losses	prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, ze ślełą próbą	35 chorych z NT i albuminurią	grupa 1: lerkanidypina 10 mg/dobę + enalapryl 20 mg/dobę, grupa 2: enalapryl 20 mg/dobę + amlodypina 5 mg/dobę	grupa 1: redukcja albuminurii przez cały okres badania; w 3., 6. i 12. miesiącu zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły odpowiednio: $-162,5 \text{ mg}/\text{dobę}$ ($p = 0,0439$), $-425,8 \text{ mg}/\text{dobę}$ ($p = 0,0010$), $-329,0 \text{ mg}/\text{dobę}$ ($p = 0,0011$)

NT – nadciśnienie tętnicze

lerkanidypina jest preferowanym antagonistą wapnia u chorych z NT i albuminurią [2].

Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, która pozwala kojarzyć je z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. Skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny uzasadnia ich stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku, w tym u chorych z izolowanym NT skurczowym, a także z NT oraz towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą oskrzelową [2, 6].

Stosowanie tej grupy leków może jednak spowodować wystąpienie działań niepożądanych, co ogranicza ich wykorzystanie w farmakoterapii hipotensyjnej. Preparaty krótkodziałające charakteryzują się licznymi i groźnymi działaniami niepożądanymi w zakresie układu sercowo-naczyniowego (np. stosowanie nifedypiny zwiększa częstość zawałów serca) [21]. Preparaty długodziałające uważa się za względnie bezpieczne, a ich efekty niepożądane zwykle ograniczają się do obrzęków, bólów głowy czy zaparć [6]. Inotropowo ujemne działanie pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil, diltiazem) może być szkodliwe u pacjentów z niewydolnością serca lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory [6].

Obrzęki (łac. *oedema*) powstają w wyniku gromadzenia płynu w przestrzeni pozakomórkowej i pozanaczyniowej tkanek i narządów. Objętość płynu pomiędzy przestrzenią śródmiąższową a wewnątrz-naczyniową jest zależna od ciśnienia hydrostatycznego i onkotycznego. Zaburzenia skutkujące zwiększeniem ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych, obniżeniem ciśnienia onkotycznego osocza (hipoalbuminemia), zwiększeniem objętości osocza, zwiększeniem przepuszczalności naczyń włosowatych czy niedrożnością układu chłonnego będą prowadziły do gromadzenia się płynu i obrzęków [22]. Ze względu na umiejscowienie obrzęki można podzielić na miejscowe oraz uogólnione [23]. Dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych stanowią drugą co do częstości występowania (po hydralazynie i minoksydylu) przyczynę polekowych obrzęków u pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne [24]. W tabeli 3 zestawiono aktualne badania kliniczne, w których analizowano obrzęki jako działanie niepożądane antagonistów kanałów wapniowych [25–32]. Stwierdzono, że jest ono zależne od dawki, a częstość jego występowania waha się od 5% do nawet 70% u pacjentów leczo-

nych wysokimi dawkami. Obrzęki mogą się pojawić nawet do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [25]. Wielokrotnie wykazano, że ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych można zmniejszyć, stosując lipofilne blokery kanałów wapniowych [25, 29–32]. Już w 2002 r. Leonetti i wsp. zaobserwowali dwukrotnie niższą częstość występowania obrzęków u pacjentów leczonych lerkanidypiną w porównaniu z amlodypiną [29]. Skutkowało to między innymi znacznie rzadszym odstawianiem leku. Podobne wyniki uzyskano w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym z NT – stosowanie lerkanidypiny wiązało się z trzykrotnie zmniejszoną częstością występowania obrzęków [30]. Z kolei w badaniu na grupie 22 nieleczonych wcześniej mężczyzn z NT wykazano, że stosowanie lerkanidypiny powoduje znacznie mniejszy przyrost masy nogi w porównaniu z amlodypiną [31]. Metaanaliza z 2009 r. podsumowująca 8 randomizowanych badań klinicznych nad dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych potwierdza mniejszą częstość występowania obrzęków u pacjentów leczonych lerkanidypiną w porównaniu z lekami I generacji oraz mniejsze ryzyko odstawienia leku z uwagi na to działanie niepożądane [32]. Zgodnie z wynikami metaanalizy Makaniego i wsp. obejmującej 106 badań klinicznych na łącznej liczbie 99 769 pacjentów, stosowanie lipofilnych antagonistów kanału wapniowego zmniejsza ryzyko wystąpienia obrzęków o 57% [27]. Niedawno opublikowane badania wykazały, że wpływ na ryzyko wystąpienia obrzęków w trakcie leczenia dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych mogą mieć również czynniki genetyczne. Amlodypina jest metabolizowana przy udziale enzymów cytochromu P450, z których najistotniejszą rolę w tym przypadku odgrywają CYP3A4 i CYP3A5. Badacze wykazali, że nosiciele allele kodującego niefunkcjonalny enzym CYP3A5 byli bardziej narażeni na wystąpienie obrzęków podczas leczenia amlodypiną [33]. Warto zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia obrzęków w trakcie leczenia amlodypiną jest znacznie mniejsze, jeżeli nie jest ona stosowana w monoterapii, lecz w połączeniu z lekami z grupy ACEI lub sartanów [24]. Pomimo kilku dekad stosowania antagonistów wapnia mechanizm powstawania obrzęków nadal nie jest do końca poznany. Sugeruje się, że polega przede wszystkim na przesunięciu płynu z przestrzeni naczyniowej do tkanki śródmiąższowej. Wazodylatacja naczyń przedwłośniczkowych powoduje odruchowy skurcz naczyń zawłósczkowych, co prowadzi do wzrostu ciśnienia hydrosta-

tycznego w naczyniach włosowatych i zwiększenia ich przepuszczalności, czego skutkiem jest ucieczka płynu poza naczynie [26, 34]. Ponieważ dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych wywierają znacznie silniejszy wpływ wazodylatacyjny na tętniczki niż pochodne fenyloalkiloaminy (werapamil) czy benzotiazepiny (diltiazem), ryzyko obrzęku jest w ich przypadku znacznie większe w porównaniu z pozostałymi grupami CCB [26].

W razie wystąpienia obrzęków podczas terapii antagonistami wapnia w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć następujące postępowanie: odstawienie leku, redukcję jego dawki, zmianę antagonisty wapnia starszej generacji (np. amlodypina, felodypina, nitrendypina) na lek lipofilny (lacydypina, lerkaniidypina) lub włączenie leku hamującego układ renina–angiotensyna–aldosteron (ACEI lub bloker receptora angiotensynowego) [27].

Ponieważ patogenezą tego działania niepożądanego nie jest związana z nadmiarem sodu lub wody w organizmie, zastosowanie leku moczopędnego nie zmniejsza obrzęku [32].

Wyniki dużych badań klinicznych z pochodnymi dihydropirydynowymi wykazujące ich korzystny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego potwierdzają rekomendacje tej grupy leków w terapii NT. Poza skutecznością hipotensyjną wskazuje się na ich neutralność metaboliczną oraz dogodnie dla pacjenta dawkowanie – raz na dobę. Jednym z działań niepożądanych pochodnych dihydropirydynowych są obrzęki obwodowe (przede wszystkim obrzęki podudzi), które są efektem ich głównego mechanizmu działania – wazodylatacji tętniczek obwodowych. Szczególnie teraz, w dobie pandemii, kiedy preferowane są teleporady i lekarz rzadziej widzi pacjenta, istotne jest rozpoznanie

Tabela 3. Wybrane badania kliniczne dotyczące antagonistów kanału wapniowego [25–32]

Badanie	Rodzaj	Liczba pacjentów	Wynik
Vukadinović i wsp. 2019	metaanaliza	7226	zwiększona częstość występowania obrzęków w grupie leczonej amlodypiną (16,6%) w porównaniu z placebo (6,2%)
Khadka i wsp. 2019	prospektywne, przekrojowe	505	częstość występowania obrzęków u pacjentów leczonych amlodypiną: 15,6%
Galappatthy i wsp. 2016	prospektywne, kontrolowane, z podwójnie ślełą próbą	146	mniejsza częstość obrzęków (31,4%) w grupie otrzymującej dodatkowo S-amlodypinę w porównaniu z grupą leczoną jedynie amlodypiną (46,51%)
Makani i wsp. 2011	metaanaliza	99469	zwiększona częstość występowania obrzęków u pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego (10,7%) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (3,2%), większa częstość występowania obrzęków u pacjentów leczonych pochodnymi dihydropirydyny (12,3%) w porównaniu z innymi antagonistami kanału wapniowego (3,1%), ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych niższe o 57% w przypadku stosowania lipofilnych pochodnych dihydropirydyny
Makarounas-Kirchmann i wsp. 2009	metaanaliza	2034	zmniejszone ryzyko występowania obrzęków u pacjentów leczonych lerkaniidypiną (52/742) w porównaniu z blokerami kanału wapniowego I generacji (88/627), znacząco zmniejszone ryzyko odstawienia leku z uwagi na obrzęki u pacjentów leczonych lerkaniidypiną w porównaniu z lekami I generacji (RR = 0,24, 95% CI: 0,12–0,47, $p < 0,001$)
Pedrinelli i wsp. 2003	krzyżowe, z pojedynczą ślełą próbą	22	mediana wzrostu wagi nogi znacznie większa u pacjentów leczonych amlodypiną (71 g) niż lerkaniidypiną (34 g)
Lund-Johansen i wsp. 2003	randomizowane, z podwójnie ślełą próbą	77	zwiększona częstość występowania obrzęków u pacjentek leczonych amlodypiną (33,3%) w porównaniu z lerkaniidypiną (9,8%), średnia zmiana objętości nogi znacznie większa u pacjentek leczonych amlodypiną (60,4 ± 8,6 ml) w porównaniu z lerkaniidypiną (5,3 ± 8,1 ml)
Leonetti i wsp. 2002	wieloośrodkowe, z podwójnie ślełą próbą	828	zwiększona częstość występowania obrzęków u pacjentów leczonych amlodypiną (19%) w porównaniu z lerkaniidypiną (9%), mniejsza częstość odstawiania leku z powodu obrzęków u pacjentów leczonych lerkaniidypiną (2,1%) w porównaniu z amlodypiną (8,5%)

tego objawu jako działania niepożądanego leku, a nie jako symptomu choroby, co może spowodować niewłaściwe postępowanie terapeutyczne, np. nieuzasadnione włączenie diuretyku czy stosowanie preparatów diosminy (reklamowanych jako substancje zmniejszające obrzęki). U pacjentów wymagających terapii pochodną dihydropirydynową alternatywą może być stosowanie lercanidypiny – leku nowszego, lipofilnego, wykazującego działanie nefroprotektoryjne. Obecnie dużego znaczenia nabiera fakt, że lercanidypina jest jednym z leków intensywnie badanych pod kątem redukcji aktywności katalitycznej głównej proteazy SARS-CoV-2 [35]. Właściwość ta może sprawić, że znajdzie ona zastosowanie w leczeniu chorych na COVID-19.

Piśmiennictwo

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym Wytoczne PTNT 2019. https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/wytoczne_ptnt.
3. Tadic M, Cuspidi C, Mancina G i wsp. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res* 2020; 158:104906.
4. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S i wsp. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 2020; 33: 373-374.
5. Unger T, Borghi C, Charchar F i wsp. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-1357.
6. www.urpl.gov.pl
7. <https://indeks.mp.pl/leki>
8. www.drug.com
9. <https://www.webmd.com/heart-disease/guide/heart-disease-calcium-channel-blocker-drugs>.
10. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium channel blockers. 2020. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29494080.
11. Grassi G, Seravalle G, Turri C i wsp. Short- versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 558-562.
12. Melnik MV, Afonicheva II, Beloborodova AV. [The role of pleiotropic effects of calcium channel blocker lercanidipine in perioperative therapy of arterial hypertension]. *Anesteziol Reanimatol* 2016; 61: 395-398.
13. Wright JT, Bakris G, Greene T i wsp. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
14. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G i wsp. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
15. Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1727-1735.
16. Cerbai E, Mugelli A. Lercanidipine and T-type calcium current. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 4025-4031.
17. Della Vestra M, Pozza G, Mosca A i wsp. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-266.
18. Robles NR, Ocon J, Gomez CF i wsp. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
19. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG i wsp. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32: 192-197.
20. Robles NR, Colvo C, Sobrio J i wsp. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 29-34.
21. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD i wsp. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
22. Traves KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS. Edema: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013; 88: 102-110.
23. Szczeklik W, Kokot F, Strzeszyński Ł. Obrzęki. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.1.1.23>. Dostęp: 12.04.2021.
24. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 503-511.
25. Galappatthy P, Waniganayake YC, Sabeer MI i wsp. Leg edema with (S)-amlodipine vs conventional amlodipine given in triple therapy for hypertension: a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 168.
26. Khadka S, Joshi R, Shrestha DB, i wsp. Amlodipine-induced pedal edema and its relation to other variables in patients at a Tertiary Level Hospital of Kathmandu, Nepal. *J Pharm Technol* 2019; 35: 51-55.
27. Makani H, Bangalore S, Romero J i wsp. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29: 1270-1280.
28. Vukadinović D, Scholz SS, Messerli FH i wsp. Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Hypertens* 2019; 37: 2093-2103.
29. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC i wsp.; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-940.
30. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S i wsp. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003-1010.
31. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 455-461.
32. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31: 1652-1663.
33. Liang H, Zhang X, Ma Z i wsp. Association of CYP3A5 gene polymorphisms and amlodipine-induced peripheral edema in Chinese Han patients with essential hypertension. *Pharmacogenomics Pers Med* 2021; 14: 189-197.

34. Shetty KK, Shetty RK, Naveenchandra G. Calcium channel blockers induced pedal edema; mechanism and treatment options: review. *Int J Sci App Res* 2015; 2: 27-33.
35. Ghahremanpour MM, Tirado-Rives J, Deshmukh M i wsp. Identification of 14 known drugs as inhibitors of the main protease of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.08.28.271957.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: katakorz@wp.pl