

**Jan W. Pęksa**

Poradnia Lekarza Rodzinnego COR VITA w Krakowie

Oddział Kliniczny Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

# Rola lacydypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych. Choroby układu krążenia stanowią główną, pierwszą przyczynę zgonów w państwach Unii Europejskiej, w tym w Polsce. Z badań przeprowadzonych w naszym kraju w ostatnich latach wynika, że wśród chorych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego odsetek osób leczonych skutecznie jest niewielki, a wielu pacjentów nie ma świadomości swojej choroby. Nie ulega wątpliwości, że nadciśnienie tętnicze powinno być wcześniej wykrywane i odpowiednio leczone, zgodnie z aktualnymi zaleceniami eksperckimi opartymi na wynikach dobrze zaprojektowanych badań. Jeśli chodzi o dane epidemiologiczne dotyczące Polski, to w badaniu o akronimie WOBASZ II (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności II) przeprowadzonym w latach 2013–2014 na grupie 6163 mieszkańców naszego kraju w wieku 19–99 lat stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze występowało aż u 42,7% osób (współczynnik występowania nadciśnienia standaryzowany wiekiem) [1–8]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne, do którego rozwoju doprowadza wiele czynników, w tym genetycznych, środowiskowych i związanych ze stylem życia, występuje w ponad 90% przypadków. Z ta-

kimi pacjentami najczęściej mają więc do czynienia praktykujący lekarze. Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia odgrywają takie mechanizmy, jak:

- nieprawidłowa, często nadmierna aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA),
- nadmierna aktywność układu współczulnego (sympatycznego),
- zaburzenie wytwarzania substancji syntetyzowanych przez śródbłonek naczyń: działających naczyniorozkurczowo prostacykliny i tlenku azotu (*nitric oxide* – NO) oraz wazokonstrykcyjne endoteliny [1–8].

Nadciśnienie tętnicze w początkowym okresie na ogół przebiega bezobjawowo. Mogą występować bóle głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się, ale istotne objawy podmiotowe i przedmiotowe pojawiają się, gdy rozwiną się już powikłania narządowe nadciśnienia. Z biegiem czasu źle kontrolowane wartości ciśnień prowadzą m.in. do:

- przerostu, pogrubienia ścian lewej komory serca,
- przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach, co powoduje występowanie ostrych i przewlekłych zespołów wieńcowych, niewydolności serca, chorób naczyń obwodowych i udarów mózgu na tle niedokrwiennym,
- zwiększenia sztywności tętnic,

- rozwoju niewydolności nerek,
- rozwarstwienia aorty i innych tętnic,
- uszkodzenia narządu wzroku – retinopatii nadciśnieniowej z możliwymi wylewami, wysiękami i obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego [1–8].

W pracy skupiono się na roli jednego z leków hipotensyjnych – lacydypiny – z grupy dihydropirydynowych antagonistów kanałów wapniowych. Odwołano się do badań klinicznych potwierdzających skuteczność hipotensyjną tego leku oraz do wytycznych hipertensjologicznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension – ESH*) z 2018 r. [9] i do zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r. [10].

### Charakterystyka antagonistów kanałów wapniowych

Blokery kanałów wapniowych hamują napływ jonów wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) do komórek. Kationy  $\text{Ca}^{2+}$  są niezbędne do skurczu komórek mięśni, w tym mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz poprzecznie prążkowanych kardiomiocytów [9–20]. Wyróżnia się dwie grupy blokerów kanałów wapniowych: pochodne niedihydropirydynowe i pochodne dihydropirydynowe.

Pochodne niedihydropirydynowe: werapamil i diltiazem, działają przede wszystkim na mięsień sercowy – zwalniają częstość akcji serca (działanie chronotropowe ujemne) i zmniejszają jego kurczliwość (działanie inotropowe ujemne), przez co obniżają zapotrzebowanie miokardium na tlen. W mniejszym stopniu wpływają także na tętnice, powodując ich rozkurcz, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Wskazania do zastosowania werapamilu i diltiazemu obejmują głównie terapię zaburzeń rytmu serca (tachyarytmii) oraz choroby wieńcowej, szczególnie w przypadku nietolerancji  $\beta$ -adrenolityków lub postaci naczynioskurczowej dławicy piersiowej (anginy Prinzmetal’a). Najważniejszymi przeciwwskazaniami do stosowania tych leków są zaburzenia rytmu serca w postaci bradyarytmii (objawowa bradykardia, zespół chorego węzła zatokowego, bloki przedsionkowo-komorowe), zespół Wolffa-Parkinsona-White’a, hipotonia, ciężka niewydolność serca. Pochodne dihydropirydynowe: amlodypina, felodypina, nimodypina, lacydypina, lerkandypina, działają głównie na tętnice, rozszerzając je i wywołując efekt hipotensyjny. Wskazaniem do ich stosowania jest terapia nadciśnienia tętniczego. Najważniejsze przeciwwskazania to istotne niedociśnienie

tętnicze (hipotensja) i ciężkie zwężenie zastawki aortalnej. Według charakterystyk produktów leczniczych wspomniane preparaty należy stosować z ostrożnością u osób z zaburzeniami układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, wydłużonym odstępem QT, niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub po niedawno przebytym zawale serca [11–20].

Dihydropirydynowi antagoniści kanałów dla  $\text{Ca}^{2+}$  są jedną z pięciu podstawowych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego, czyli należą do substancji o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie, zalecanych w terapii skojarzonej, często dostępnych w postaci preparatów złożonych oraz znajdujących zastosowanie w określonych sytuacjach w monoterapii. Pięć głównych grup leków hipotensyjnych to:

- diuretyki tiazydowe (preferowane są tiazydopodobne),
- $\beta$ -adrenolityki (preferowane są preparaty wazodylatacyjne i w dużym stopniu kardioselektywne),
- antagoniści wapnia (preferowane są pochodne dihydropirydynowe, do których należy omawiana w pracy lacydypina),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme inhibitors – ACEI*),
- leki blokujące receptor AT1 (*angiotensin receptor blockers – ARB*) [9–20].

W wytycznych PTNT z 2019 r. podkreślono, że większość dużych badań klinicznych dokumentujących korzystny wpływ antagonistów  $\text{Ca}^{2+}$  na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oparta jest na włączanych pochodnych dihydropirydynowych, do których należy lacydypina. Leki te w praktyce klinicznej stosowanie są najczęściej spośród blokerów kanałów wapniowych. Ze względu na udowodniony korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii nadciśnienia tętniczego powinny być preferowane właśnie pochodne dihydropirydynowe. W wytycznych PTNT z 2019 r. podkreślono skuteczność i bezpieczeństwo długo działających pochodnych dihydropirydyny u osób z nadciśnieniem tętniczym:

- w podeszłym wieku, w tym u chorych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym,
- z miażdżycą tętnic obwodowych,
- z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub astmą oskrzelową, u których  $\beta$ -adrenolityki są często przeciwwskazane,
- ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej, ponieważ

pochodne dihydropirydyny są neutralne metabolicznie [9, 10].

W wytycznych PTNT zaakcentowano, że ze względu na stosunkowo częste występowanie obrzęków kończyn dolnych podczas przyjmowania amlodypiny alternatywnymi lekami są również długo działające, ale lepiej tolerowane lerkanidypina i lacydypina. Podnosi się także dodatkowe korzystne działania plejotropowe (gr. *pleion* – więcej, *tropos* – sposób, metoda) nowych pochodnych dihydropirydyny [9, 10]. Autorzy zaleceń z 2019 r. podkreślają, że działanie inotropowe ujemne niedihydropirydynowych pochodnych blokerów kanałów dla  $Ca^{2+}$  może być szkodliwe dla pacjentów z niewydolnością serca lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. U kobiet w okresie rozrodczym spośród wymienionych powyżej pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych należy rozważyć stosowanie właśnie dihydropirydynowych antagonistów wapnia i/lub  $\beta$ -adrenolityków [9, 10].

### Lacydypina w badaniach klinicznych

Lacydypina była testowana w wielu dużych badaniach klinicznych, w których wykazano jej skuteczność hipotensyjną oraz korzystne działania plejotropowe.

Do wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania z randomizacją o akronimie COHORT włączono 828 osób z nadciśnieniem tętniczym w starszym wieku ( $\geq 60$  lat). Pacjentów podzielono losowo na 3 grupy. Pierwszą stanowiły osoby przyjmujące lerkanidypinę w dawce 10 mg/dobę ( $n = 420$ ), drugą stosujące amlodypinę w dawce 5 mg/dobę ( $n = 200$ ), a trzecią lacydypinę w dawce 2 mg/dobę ( $n = 208$ ). Stosunek liczebności grup wynosił więc w przybliżeniu 2 : 1 : 1. Jeśli kontrola ciśnienia krwi była niezadowolająca (ciśnienie  $\geq 140/90$  mm Hg), dawkę leku podwajano, a następnie dodawano w razie konieczności ACEI (enalapril) lub  $\beta$ -adrenolityk (atenolol), lub diuretyk. Pacjenci byli leczeni i obserwowani przez okres wynoszący średnio 12 miesięcy. Stwierdzono, że wśród pacjentów leczonych amlodypiną istotnie wyższy ( $p < 0,001$ ) był odsetek występowania obrzęków (19%) i wczesnego przerwania leczenia z powodu tej dolegliwości (8,5%) w porównaniu z pacjentami leczonymi lerkanidypiną (odpowiednio 9% i 2,1%) oraz lacydypiną (odpowiednio 4% i 1,4%). Zgłaszane objawy związane z obrzękami kończyn dolnych – uczucie ich opuchnięcia i ciężkości – występowały znacząco częściej ( $p < 0,01$ ) w przypadku amlo-

dypiny (odpowiednio u 50% i 45% pacjentów) niż w przypadku lerkanidypiny (35% i 33%) oraz lacydypiny (34% i 31%). Większość przypadków obrzęków kończyn dolnych wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania, przy czym różnica między trzema leczonymi grupami pacjentów była widoczna już od początku terapii. Inne działania niepożądane związane z lekami nie różniły się między grupami, ciśnienie tętnicze było jednakowo skutecznie obniżane w trzech grupach.

Badacze wyciągnęli wniosek, że dwaj nowi lipofilni dihydropirydynowi antagoniści wapnia, czyli lerkanidypina i lacydypina, mają działanie przeciwnadciśnieniowe porównywalne z amlodypiną, ale znacznie lepszy profil tolerancji od starszej molekuly – amlodypiny [21, 22].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o akronimie ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) z udziałem dużej grupy 2334 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym porównywano wpływ 4-letniego leczenia opartego na lacydypinie lub  $\beta$ -adrenolityku (atenololu) na miażdżycę w naczyniach szyi. Miażdżycę oceniano na podstawie grubości kompleksu *intima-media* (IMT) w ścianach tętnicy szyjnej wspólnej i bifurkacji tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej. Stwierdzono m.in., że wskaźnik progresji IMT wynosił 0,0145 mm/rok u pacjentów leczonych atenololem i 0,0087 mm/rok u pacjentów leczonych lacydypiną (redukcja tego wskaźnika wynosiła więc 40% w grupie lacydypiny,  $p = 0,0073$ ). Progresja blaszki miażdżycowej występowała istotnie rzadziej w grupie leczonej lacydypiną w porównaniu z atenololem, a regresja blaszki miażdżycowej występowała istotnie częściej w grupie otrzymującej lacydypinę. W pomiarach klinicznych obniżenie ciśnienia tętniczego było takie samo w przypadku obu leczonych grup. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych, chociaż względne ryzyko udaru mózgu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności wykazywało tendencję na korzyść lacydypiny.

Twórcy badania ELSA wyciągnęli wniosek, że skuteczność lacydypiny w zakresie progresji wskaźnika IMT tętnic szyjnych i wielkości blaszek miażdżycowych u pacjentów była większa niż atenololu. Wskazuje to na dodatkowe przeciwmiażdżycowe działanie lacydypiny, niezależne od działania przeciwnadciśnieniowego [23–26].

Wieloośrodkowe badanie o akronimie POL-LACY było prowadzone w 37 ośrodkach w Polsce. Jego celem była ocena skuteczności hipotensyjnej oraz

tolerancji lacydypiny podawanej raz dziennie (zakres dawek 2–6 mg) chorym z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Do badania włączono 470 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W trakcie 2-miesięcznego okresu aktywnego leczenia chorzy > 65. roku życia, otrzymywali lacydypinę w początkowej dawce 4 mg/dobę lub 2 mg/dobę podawanej raz dziennie, z możliwością zwiększenia jej do 6 lub 4 mg/dobę u osób, u których nie uzyskano normalizacji ciśnienia po miesiącu leczenia. Normalizację ciśnienia definowano jako uzyskanie wartości ciśnienia tętniczego < 140/90 mm Hg. W czasie leczenia chorzy odbyli 2 wizyty kontrolne – po miesiącu i po 2 miesiącach, w trakcie których dokonywano oceny osiągniętego efektu hipotensyjnego oraz tolerancji leczenia. Pod koniec badania 9,9% chorych stosowało lacydypinę w dawce 2 mg/dobę, 72,9% chorych w dawce 4 mg/dobę, a 17,3% chorych w dawce 6 mg/dobę. Po 2 miesiącach leczenia lacydypiną w badanej grupie uzyskano znamienne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 23 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) i rozkurczowego o 15 mm Hg ( $p < 0,0001$ ). Uzyskany pozytywny efekt hipotensyjny nie zależał od płci, wieku ani od wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Pełną normalizację wartości ciśnienia uzyskano aż u 71% chorych. W czasie badania stwierdzono ponadto istotne obniżenie średnich wartości ciśnienia tętna o 8 mm Hg ( $p < 0,0001$ ). Stwierdzono, że lacydypina była ogólnie dobrze tolerowana, działania niepożądane, w większości łagodne, wystąpiły u 21% pacjentów.

Badacze wyciągnęli wniosek, że lacydypina stosowana w monoterapii charakteryzuje się wysoką skutecznością hipotensyjną u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Efekt hipotensyjny leku nie zależy od wieku ani płci chorych. Badanie wskazuje na przydatność lacydypiny w monoterapii nadciśnienia tętniczego, co jest wskazane w niektórych sytuacjach klinicznych [27, 28].

### Lacydypina – charakterystyka leku i zasady farmakoterapii

Lacydypina należy do dihydropirydynowych antagonistów wolnych kanałów wapniowych. Jest blokerem kanałów dla  $Ca^{2+}$  trzeciej generacji o przedłużonym działaniu. Ważną cechą lacydypiny jest jej lipofilność, co powoduje, że jest magazynowana w strukturach lipidowych błon komórkowych ścian naczyń krwionośnych. Stamtąd wolno dyfunduje do kanałów wapniowych i działa wazodylatacyjnie.

Powoduje spadek naczyniowego oporu obwodowego (*total peripheral resistance* – TPR), przez co obniża obciążenie następcze (*afterload*) i działa hipotensyjnie. Nie zmniejsza przepływu nerkowego i nie upośledza kurczliwości miokardium. Wykazuje także dodatkowe działania plejotropowe, w tym przeciwwagregacyjne wobec płytek krwi, i korzystny wpływ na gospodarkę lipidową, co wynika z zahamowania estryfikacji cholesterolu [29–40].

Po podaniu doustnym lek podlega znacznemu metabolizmowi podczas efektu pierwszego przejścia przez wątrobę (eliminacja przed dostaniem się do krążenia ogólnoustrojowego na drodze procesów metabolicznych). Całkowita dostępność biologiczna leku wynosi ok. 10%, a maksymalny efekt działania występuje po ok. 0,5–2,5 godziny od przyjęcia. Lacydypina i jej metabolity w ponad 95% wiążą się z białkami osocza. Czas półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest długi i wynosi 13–19 godzin, w związku z czym lek może być podawany raz dziennie. Jest to niewątpliwie korzystne dla pacjentów i poprawia współpracę pacjenta z lekarzem. Metabolizm w wątrobie zachodzi z udziałem enzymów cytochromu P-450 (CYP3A4) do nieczynnych lub słabo aktywnych metabolitów. Większość (70% dawki) wydalane jest z kałem w postaci metabolitów, pozostała część (30%) jest usuwana z ustroju z moczem [29–40].

Wskazaniem do zastosowania lacydypiny jest leczenie nadciśnienia tętniczego zarówno w ramach monoterapii, jak i leczenia skojarzonego (według aktualnych zaleceń ESH i PTNT większość pacjentów w pierwszym kroku powinna być leczona w sposób skojarzony). Ważne jest, że nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub wątroby. Najważniejsze zasady terapii lacydypiną:

- lek jest stosowany doustnie raz na dobę, o tej samej porze dnia, niezależnie od posiłków,
- typowa dawka początkowa wynosi 2 mg/dobę,
- w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 4 mg/dobę, a następnie do 6 mg/dobę (maksymalna dawka leku),
- modyfikacja dawki nie powinna być dokonywana w odstępach krótszych niż 3–4 tygodnie, chyba że stan chorego wymaga jej szybkiego zwiększania [29–40].

Główne przeciwwskazania do zastosowania leku to nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu i ciężka stenoza aortalna. Lacydypinę, podobnie jak inne leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów kanałów dla  $Ca^{2+}$ , należy stosować ostrożnie

u osób z zaburzeniami układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, z wydłużonym odstępnem QT, niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub po niedawnym zawale serca. Brakuje danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u osób do 18. roku życia. U kobiet w ciąży i karmiących piersią lek może być stosowany wyłącznie w sytuacji, gdy korzyść z leczenia przewyższa ryzyko. Lacydypina może osłabić czynność skurczową macicy podczas porodu (działanie mio-relaksacyjne) [29–40].

Lacydypina jest zazwyczaj dobrze tolerowana. Dolegliwości związane z rozszerzeniem naczyń obwodowych przeważnie ustępują podczas dalszego leczenia. Najczęściej spotykane działania niepożądane to: bóle i zawroty głowy, osłabienie (związane ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi), uczucie kołatania serca i tachykardia (również wtórne do hipotensji), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, niestrawność), zaczerwienienie twarzy, wysypka, rumień, świąd skóry, obrzęki, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W przypadku przedawkowania, czego skutkiem jest długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego oraz kompensacyjne zwiększenie częstości akcji serca, zalecane jest leczenie objawowe (w tym odpowiednie nawodnienie) oraz monitorowanie parametrów życiowych pacjenta [29–40].

Na polskim rynku farmaceutycznym lacydypina występuje w postaci preparatów zawierających 2 mg, 4 mg lub 6 mg substancji czynnej. Jest objęta refundacją, wydawana za odpłatnością 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Pacjenci po 75. roku życia otrzymują lacydypinę bezpłatnie we wszystkich wskazaniach objętych refundacją [29–40].

### Podsumowanie

Odpowiednio wczesne rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i właściwa terapia są niezwykle ważne. Lacydypina jest podawanym raz na dobę, lipofilnym dihydropirydynowym antagonistą kanałów  $Ca^{2+}$  o długim czasie działania. Charakteryzuje się wysokim stopniem selektywności wobec naczyń krwionośnych. Zastosowanie leku stanowi bardzo dobre rozwiązanie dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obrzękami, którzy nie tolerują amlodypiny (wyniki badania COHORT). Oprócz działania wazodylatacyjnego lacydypina wykazuje aktywność antyoksydacyjną (korzystne działanie przeciwmiażdżycowe, wyniki badania ELSA). W randomizowanych badaniach wykazano, że lacydypina

w dawce 2–6 mg stosowana doustnie raz na dobę wykazywała skuteczność przeciwnadciśnieniową podobną do efektywności innych długo działających dihydropirydynowych antagonistów kanałów dla  $Ca^{2+}$ , a także leków z innych grup przeciwnadciśnieniowych.

Lacydypina jest skutecznym, dobrze tolerowanym, podawanym raz dziennie lekiem, który może być stosowany u szerokiej grupy pacjentów. Zaletą jest także możliwość refundacji preparatów – jest wydawana za odpłatnością 30% we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji lub bezpłatnie chorym po 75. roku życia, również we wszystkich wskazaniach.

### Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Hypertension. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Dostęp: 6.11.2021.
2. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A i wsp. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population – Multi-center National Population Health Examination Surveys – WOBASZ studies. *Arch Med Sci* 2018; 14: 951-961.
3. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-nadcisnienie-tetnicze>. Dostęp: 6.11.2021.
4. Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20>. Dostęp: 6.11.2021.
5. Januszewicz A, Prejbisz A, Dobrowolski P i wsp. Nadciśnienie tętnicze pierwotne. *Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1>. Dostęp: 6.11.2021.
6. Prejbisz A, Dobrowolski P, Januszewicz W i wsp. Nadciśnienie tętnicze – postępy 2019/2020. *Med Prakt* 2020; 9: 66-76.
7. Lewandowski J. Epidemiology of hypertension and examination of hypertensive patient. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs* 2010; 13: 30-35.
8. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL i wsp. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18014.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
10. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn* 2019; 5: 1-86.
11. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. *StatPearls Publishing* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>. Dostęp: 6.11.2021.
12. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 687-689.
13. Meredith PA, Elliott HL. Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. *J Hypertens* 2004; 22: 1641-1648.

