

## Działania niepożądane antagonistów wapnia

Jerzy Głuszek, Katarzyna Pawlaczyk

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

Antagoniści wapnia należą do podstawowych leków stosowanych w terapii chorób krążenia. Ich głównymi wskazaniami są: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i zaburzenia rytmu serca. Krótkodziałające leki z grupy dihydropirydynowych pochodnych antagonistów wapnia wycofano z terapii, ponieważ wahania ciśnienia, jakie obserwowano pod wpływem kilkukrotnego ich podawania w ciągu doby, prowadziło do pobudzenia układu sympatycznego, wywoływało zaburzenia rytmu serca i zwiększało śmiertelność. Jakkolwiek długodziałające preparaty antagonistów wapnia są pozbawione tego niekorzystnego działania, to również i one mogą wywoływać liczne objawy niepożądane. Do najczęstszych działań niepożądanych pochodnych dihydropirydynowych należą: zaczerwienie twarzy, bóle głowy i obrzęki kończyn dolnych. Natomiast werapamil może powodować znaczną bradycardię, a u osób z chorobą węża zatokowego — nawet asystolię. Niegroźnymi, choć częstymi objawami niepożądanymi werapamilu są uporczywe zaparcia. U osób stosujących preparaty antagonistów wapnia opisano także częstsze krwawienia z przewodu pokarmowego. Istnieje również wiele doniesień na temat upośledzenia funkcji wątroby przez leki z grupy antagonistów wapnia. Szczególnie niekorzystne następstwa obserwowano w przypadku stosowania werapamilu. Jednym z częściej opisywanych działań niepożądanych antagonistów wapnia jest przerost dziąseł. Częstość tego powikłania nie jest dokładnie określona i ocenia się ją w zależności od autora na 6,5–20%.

Dość powszechnie znane jest występowanie objawów pozapiramidowych związanych ze stosowaniem nie-selektywnych antagonistów wapnia, takich jak flunarizyna i cinnarizyna.

Preparaty z grupy antagonistów wapnia wchodzi w liczne interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z wieloma lekami, które często mają istotne znaczenie kliniczne. Należy pamiętać, że picie soku grejpfrutowego zwiększa stężenie dihydropirydyny.

**Słowa kluczowe:** *antagoniści wapnia, działania niepożądane, objawy przedawkowania, interakcje*

### WPROWADZENIE

Antagoniści wapnia należą do leków podstawowych, często stosowanych we współczesnej terapii chorób układu krążenia. Ich podstawowe działanie polega na hamowaniu (poprzez wpływ na kanały wapniowe typu L) napływu jonu wapnia do komórek. Wapń wewnątrzkomórkowy umożli-

wia skurcz mięśni gładkich i jest konieczny do prawidłowej czynności węzła zatokowego i prawidłowego przewodnictwa bodźców w mięśniu sercowym; napływ wapnia jest także niezbędny dla sekrecji insuliny przez komórki trzustki. Antagoniści wapnia — pochodne fenyloalkiloaminy — zwalniają częstość rytmu zatokowego serca, zwalniają przewodnictwo w układzie bodźco-przewodzącym serca, a ponadto zmniejszają kurczliwość mięśnia sercowego. Zmniejszają także podstawowe napięcie mięśni gładkich naczyń, prowadząc do wazodylatacji. Obecnie w kardiologii wykorzystuje się 3 grupy tych leków, do których należą: pochodne dihydropirydyny, pochodne fenyloalkiloaminy oraz po-

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek  
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,  
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 68–848 Poznań  
tel.: (0 61) 854 90 90, faks: (0 61) 854 90 86  
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

chodne benzotiazepiny. Wpływ antagonistów wapnia na serce i naczynia zależy od ich budowy chemicznej i z tego względu pochodne dihydropirydyny wykazują wybitne powinowactwo do naczyń krwionośnych. Z kolei pochodne fenyloalkiloaminy działają głównie na serce, słabiej na naczynia krwionośne, natomiast działanie pochodnych benzotiazepiny zajmuje miejsce pośrednie. Część autorów dzieli preparaty z grupy antagonistów wapnia na 3 generacje. Do I generacji zalicza się krótkodziałającą nifedipinę, którą należy podawać 3 razy na dobę, a do III generacji — amlodipinę i lacidipinę, leki których działanie hipotensyjne po jednorazowym przyjęciu doustnym trwa nieco ponad 24 godziny, natomiast pośredni to okres działania hipotensyjnego pozostałych leków zaliczanych do II generacji (tab. 1).

Wykazano także, że leki z grupy antagonistów wapnia wywierają działanie antyagregacyjne, antyproliferacyjne oraz hamujące cząsteczki adhezyjne. Leki te korzystnie modyfikują czynność śródbłonna, a także wywierają działanie przeciwniażdżycowe.

Antagoniści wapnia w zależności od swej budowy chemicznej różnią się wskazaniami rejestracyjnymi, choć wszystkie obniżają ciśnienie tętnicze. Leki te znalazły zastosowanie w terapii następujących schorzeń:

- nadciśnienia tętniczego;
- zaburzeń rytmu serca;
- choroby niedokrwiennej serca;
- zespole Raynauda;
- przedwczesnym porodzie;
- zaburzenia krążenia mózgowego i obwodowego.

**Tabela 1. Podział antagonistów wapnia ze względu na działanie na układ krążenia i długość działania hipotensyjnego**

|  |       |
|--|-------|
| <b>Typ I</b>   |       |
| Werapamil, diltiazem, gallopamil   | N = S |
| <b>Typ II</b>  |       |
| I generacja: nifedipina, nikardipina   |       |
| II generacja: nifedipina SR/GITS, nikardipina SR, felodipina ER, isradipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina | N > S |
| III generacja: amlodipina, lacidipina, lekardipina   |       |
| <b>Typ III</b>   |       |
| Cinnarizyna, flunarizyna, fendilina  | N     |

N = S — działanie na kurczliwość serca i naczyń zróżnicowane; N > S — działanie na kurczliwość naczyń duże, stały wpływ na serce; N — stały wpływ wazodylatacyjny

Część działań niepożądanych jest wspólna dla wszystkich antagonistów wapnia, a część jest charakterystyczna dla poszczególnych preparatów.

## PODSTAWOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ANTAGONISTÓW WAPNIA

Preparaty z grupy antagonistów wapnia dzielą się na krótko- i długodziałające. Preparaty krótkodziałające charakteryzują się licznymi i groźnymi działaniami niepożądanymi w zakresie układu krążenia. Preparaty długodziałające natomiast uważa się za względnie bezpieczne, a ich działania niepożądane zwykle ograniczają się do wywołania obrzęków, bólów głowy czy zaparc.

### Działania ze strony układu sercowo-naczyniowego

Po raz pierwszy na możliwości częstszego zawału serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych antagonistami wapnia zwrócili uwagę Psaty i wsp. [1], którzy wykazali, że stosowanie krótkodziałającej nifedipiny istotnie zwiększa częstość zawałów serca, a ryzyko zawału było tym większe, im wyższa była dawka nifedipiny. Metaanaliza Furberga i wsp. [2], oceniająca łącznie publikacje, które ukazały się do 1995 roku, potwierdziła spostrzeżenia Psaty dotyczące niekorzystnego wpływu większych dawek krótkodziałającej nifedipiny na częstość zawałów serca u chorych leczonych z powodu przewlekłego niedokrwienia mięśnia sercowego. Dzienna dawka nifedipiny wynosząca 30–50 mg minimalnie zwiększała śmiertelność (o 6%). Nifedipina w dawce 60 mg na dobę zwiększała śmiertelność o 18%, natomiast dawka 80 mg na dobę prawie 3-krotnie zwiększała ryzyko zgonu w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo [2]. Zdaniem większości autorów preparaty werapamilu i diltiazemu nie wykazują tego niekorzystnego działania. Wymienia się kilka mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zawału serca w czasie stosowania krótkodziałającej nifedipiny. Przede wszystkim podkreśla się znaczenie dużych wahań ciśnienia tętniczego, które szybko spada po doustnym podaniu nifedipiny, wywołując pobudzenie układu sympatycznego z tachykardią i skłonnością do zaburzeń rytmu serca. Po kilku godzinach wartości ciśnienia wracają do wartości wyjściowych, aby po ponownym podaniu nifedipiny znów znacznie się obniżyć. Dłużej trwające fluktuacje ciśnienia i powtarzająca się aktywacja układu sympatycznego mogą prowadzić do opisanych poważnych działań niepożądanych. Inni autorzy zwracają uwagę na ujemne działanie inotropowe an-

tagonistów wapnia, ich efekt prokrwotoczny oraz zjawisko podkradania (rozszerzenie zdrowych tętnic wieńcowych powoduje zmniejszony przepływ krwi przez naczynia zwężone).

Krótkodziałająca nifedipina jest dotychczas stosowana na oddziałach położniczych w celu zahamowania przedwczesnego porodu [3]. Najczęstsze objawy niepożądane, jakie zaobserwowano u ciężarnych, to: zawroty i bóle głowy, zaczerwienie twarzy, nudności, przejściowy spadek ciśnienia tętniczego i uczucie „bicia serca”. Hipotonia zwykle ustępuje po ułożeniu chorej w pozycji na lewym boku z nieco uniesionymi nogami. Przeciwwskazaniem do podawania nifedipiny jest nadwrażliwość na lek oraz udowodniona choroba niedokrwienna serca lub przebyte udar mózgu, ponieważ spadek ciśnienia mógłby pogłębić istniejące schorzenia. Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów nifedipiny i siarczanu magnezu, gdyż może to prowadzić do głębokiej hipotonii, toksycznie wpływać na serce, a nawet spowodować zgon [4, 5]. W piśmiennictwie opisano również zawał serca u 29-letniej ciężarnej, która otrzymała nifedipinę bezpośrednio po dożylnym podaniu ritodrinu [6]. W doświadczeniach na zwierzętach nifedipina powodowała zmniejszenie przepływu krwi przez jednostkę maciczo-łożyskową [7, 8], jednak u ludzi nie zauważono tego negatywnego wpływu antagonistów wapnia [9]. W dotychczasowych obserwacjach nie wykazano również żadnego niekorzystnego wpływu tych leków na płód [10, 11].

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi podczas stosowania werapamilu są: hipotonia, blok przedsionkowo-komorowy, nudności, wymioty, niewydolność serca. W badaniach obejmujących 8027 chorych leczonych werapamilem, odsetek zarejestrowanych objawów niepożądanych wynosił 9%. Sporadycznie może dojść do asystolii (przy szybkim podaniu dożylnym) lub ujawnienia choroby węzła zatokowego [12]. Niewydolność serca może wystąpić u chorych z uszkodzeniem mięśnia sercowego lub w wyniku kojarzenia werapamilu z lekami antagonizującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne [12].

### Działanie na układ oddechowy

Leki z tej grupy można bezpiecznie stosować u osób z chorobami układu oddechowego, ponieważ nie opisano przypadków ich niepożądanego działania u tych pacjentów. Wyjątek stanowi nifedipina, która zastosowana w dawce przekraczającej 20 mg lub też jej jednoczesne podawanie z diltiazemem nasila odpowiedź oskrzeli na me-

tacholinę u pacjentów chorujących na astmę, co znajduje odzwierciedlenie w znamienym wzroście parametru badania spirometrycznego FEV<sub>1</sub> [13]. Diltiazem stosowany w monoterapii, w dawce 60 mg nie wykazywał takiego działania na oskrzela [14, 15].

### Działanie na układ pokarmowy

Łagodne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są jednymi z częściej opisywanych zaburzeń. Należą do nich biegunka, która najczęściej występuje po nifedipinie, zaparcia, występujące u 12–48% pacjentów przyjmujących werapamil, oraz nudności, zgłaszane przez chorych stosujących diltiazem, sporadycznie werapamil [16]. Zaparcia występują najczęściej u leczonych werapamilem. Według Gradmana i wsp. [17] dokuca on 11,1% leczonym tym lekiem, natomiast terapia nikardipiną powoduje zaparcia u 4,1% chorych.

Wśród chorych leczonych antagonistami wapnia obserwuje się częstsze występowanie krwawień z przewodu pokarmowego. W badaniu przeprowadzonym wśród 1636 pacjentów w ciągu 10 lat wykazano znacząco częstsze incydenty krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do chorych otrzymujących inne leki, na przykład leki  $\beta$ -adrenolityczne [18]. Najczęstszymi przyczynami krwawienia występującymi u tych pacjentów były nowotwory złośliwe, choroba wrzodowa żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka oraz krwawienia z uchyłków jelita grubego.

Innym, nietypowym i jednostkowo opisanym przypadkiem działania niepożądanego werapamilu było spowodowanie niedrożności jelit u 25-letniego mężczyzny. W badaniu autopsyjnym wykazano, że połknięcie trzech 240-miligramowych tabletek tego leku w celach samobójczych spowodowało wytworzenie grudki zamykającej światło jelita oraz prowadzącej do odcinkowej martwicy jelita grubego [19].

### Działanie na wątrobę

Istnieją liczne doniesienia na temat upośledzenia funkcji wątroby przez leki z grupy antagonistów wapnia. Szczególnie niekorzystne następstwa obserwuje się w przypadku stosowania werapamilu. Objawy zwiastunowe, mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby, występują najczęściej kilka tygodni lub miesięcy po wdrożeniu leczenia. Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą ból w prawym podżebrzu, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, ciemne przebarwienie moczu, świąd skóry, zażółcenie powłok, nudności, wymioty lub zaparcia.

W badaniach dodatkowych stwierdzano podwyższenie stężeń enzymów wątrobowych, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz niewielkiego wzrostu stężenia dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. W badaniu biopsyjnym wątroby stwierdzano cechy cholestazy wewnątrzwątrobowej, bez cech bloku mechanicznego.

We wszystkich opisywanych przypadkach odstawienie leku skutkowało ustąpieniem zgłaszanych dolegliwości oraz normalizacją wyników laboratoryjnych w ciągu kilku kolejnych tygodni. Próba ponownego włączenia leku powodowała nawrót dolegliwości.

Istnieją przypuszczenia, że werapamil wykazuje działanie hepatotoksyczne u osób z nieprawidłowym mechanizmem jego metabolizmu [20–24].

### Działanie na ośrodkowy układ nerwowy

Występowanie objawów pozapiramidowych związanych ze stosowaniem nieselektywnych antagonistów wapnia, takich jak flunarizyna i cinnarizyna jest dość powszechnie znane. Działanie to tłumaczy się jako następstwo hamowania przechodzenia jonów wapniowych do neuronów prądkowia oraz jako bezpośrednie działanie antydopaminergiczne leku z powodu podobieństwa jego budowy chemicznej do neuroleptyków. Należy pamiętać, że objawy pozapiramidowe mogą utrzymywać się tygodniami, miesiącami, a nawet kilka lat po odstawieniu leku. U niektórych pacjentów mimo odstawienia tych leków może nigdy nie dojść do całkowitego ustąpienia objawów patologicznych.

Na podstawie licznych doświadczeń z pacjentami leczonymi flunarizyną i cinnarizyną stwierdzono, że czynnikami sprzyjającymi pojawieniu się objawów pozapiramidowych są zaawansowany wiek (częściej u osób > 70. rż.) i genetycznie uwarunkowane predyspozycje do występowania drżenia (występowanie drżenia samoistnego u członków bliskiej rodziny lub epizod wcześniejszego drżenia u pacjenta) [25–30].

Pewne kontrowersje budzi natomiast zależność wystąpienia objawów pozapiramidowych od stosowanej dawki leku. Obserwuje się występowanie objawów nawet u pacjentów leczonych flunarizyną w dawce 10 mg na dobę, która jest najczęściej zalecana w powszechnie dostępnych podręcznikach farmakologii.

Istnieją również doniesienia na temat wywoływania objawów parkinsonizmu podczas stosowania werapamilu. Objawy charakterystyczne dla tego zespołu mogą

pojawiać się w trakcie długotrwałego stosowania tego leku (od kilku miesięcy do kilku lat) i mogą obejmować występowanie drżenia całego ciała, sztywności, bradykinezy, objawu koła zębatego, typowego chodu i maskowatej twarzy [31]. Opisano dwa przypadki występowania objawów po zastosowaniu werapamilu w formie o dowolnym uwalnianiu, w dawce 120 mg na dobę. Odstawienie leku powodowało całkowite ustąpienie objawów parkinsonizmu w ciągu kilku miesięcy. Uważa się, że za występowanie objawów pozapiramidowych u chorych leczonych werapamilem odpowiada zwiększone uwalnianie dopaminy w prądkowiu pod wpływem tego leku, który równocześnie działa w stosunku do niej antagoniście.

Innym problemem związanym z przedawkowaniem werapamilu jest występowanie wieloogniskowych zaburzeń mioklonalnych [32].

Stosowanie antagonistów wapnia może przyczynić się do obniżenia nastroju lub nawet do wywołania objawów depresyjnych. Lindberg i wsp. w dużym badaniu kohortowym udowodnili częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów leczonych diltiazemem, nifedipiną i werapamilem. Stwierdzili także, że mężczyźni mają większą skłonność do popełniania samobójstw, co prawdopodobnie wiąże się z faktem, że im częściej przepisuje się leki z grupy antagonistów wapnia. Taki stan rzeczy można tłumaczyć tym, że antagoniści wapnia należą do grupy substancji lipofilnych, dzięki czemu mogą przenikać przez barierę krew–mózg. Działając bezpośrednio na neurony i receptory, mogą być odpowiedzialne za obniżenie nastroju [33]. W badaniu ALLHAT nie potwierdzono jednak doniesień na temat obniżenia nastroju i skłonności do występowania depresji u pacjentów leczonych antagonistami wapnia (amlodipina).

### Bóle głowy i zaczerwienienie twarzy

Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem pochodnych dihydropirydyny są bóle i zawroty głowy, którym często towarzyszy zaczerwienienie twarzy (*flushing*). Dolegliwości te zwykle pojawiają się już pierwszego dnia stosowania leków i stopniowo ustępują. Sporadycznie jednak są przyczyną odstawienia leku.

Bóle głowy pojawiały się u 17,8% leczonych dawką 60 mg i u 15,1% u leczonych dawką 45 mg na dobę [17]. Zaczerwienienie twarzy najczęściej występuje po nifedipinie (u 10–25% chorych), a najrzadziej — po werapamile (< 1%

leczonych) [34]. Na odsłoniętych i narażonych na działanie światła powierzchniach skóry mogą tworzyć się zmiany o charakterze teleangiektazji. Powikłanie to opisano po stosowaniu nifedipiny, felodipiny, amlodipiny i diltiazemu [34].

### Obrzęki

Częstym objawem niepożądanym pochodnych dihydropirydyny są obrzęki kończyn dolnych, zwłaszcza w okolicy kostek, które nie są wywołane zmniejszoną diurezą, lecz rozszerzeniem drobnych naczyń tętniczych podudzi z następowym wzrostem ciśnienia włośniczkowego i zwiększoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron [34]. Według niektórych statystyk zdarzają się one nawet u 30% leczonych. Duże dawki tych leków sprzyjają częstszemu występowaniu obrzęków. Nie wszystkie leki z tej grupy jednakowo często wywołują te niepożądane zmiany. Najczęściej powstają one w czasie leczenia nifedipiną i amlodipiną, najrzadziej w trakcie terapii lerkandipiną, lacidipiną i manidipiną [35]. Uważa się, że obrzęki są wywołane wazodylatacją arterioli kończyn dolnych, upośledzeniem lokalnej autoregulacji napływu krwi i protekcyjnych mechanizmów chroniących przed nadmiernym obciążeniem hydrostatycznym. Zdaniem Fogari [36] nadmierna aktywacja układu sympatycznego również wpływa na częstość obrzęków.

Podanie diuretyków tylko bardzo nieznacznie zmniejsza obrzęki. Wykazano natomiast, że równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów zmniejsza częstość i nasilenie obrzęków [37].

### Działanie na układ kostno-szkieletowy

Objawy związane z idiosynkrazją są stosunkowo rzadkie. Zdecydowanie częściej mogą wystąpić objawy o charakterze artralgi [38]. Preparatami, w przypadku których stwierdzono występowanie objawów artralgi, są werapamil i amlodipina [39, 40]. Stosowanie amlodipiny może doprowadzić do wystąpienia miopatii, mialgii, artralgi i objawów osłabienia kończyn.

Phillips i wsp. [40] opisali przypadek 52-letniej pacjentki, u której po 2 miesiącach od momentu włączenia amlodipiny, w celu leczenia nadciśnienia tętniczego, doszło do wystąpienia silnego, uogólnionego bólu mięśni i stawów, sztywności mięśni i ich osłabienia. W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego. Zwiększenie dawki amlodipiny doprowadziło do utrwalenia się objawów i pojawienia się przeciwna przeciw-

jądrowych w surowicy krwi. Kolejne zwiększenie dawki leku u pacjentki doprowadziło do wystąpienia lewostronnego niedowładu nerwu twarzowego, osłabienia mięśni twarzy i pojawienia się silnych bólów głowy. Całkowite odstawienie amlodipiny w ciągu 4 dni spowodowało ustąpienie wszystkich powyższych objawów [40].

### Działania niepożądane ze strony skóry i błon śluzowych

Jednym z częściej opisywanych działań niepożądanych antagonistów wapnia jest występowanie przerostu dziąseł. Częstość tego powikłania nie jest dokładnie określona i ocenia się ją w zależności od autora na 6,5–20% [41–44], a odsetek występowania przerostu dziąseł u leczonych nisoldipiną określa się jako 1 na 76 przyjmujących ten lek [45]. Przerost dziąseł może być również obserwowany u leczonych amlodipiną. W jednej z publikacji opisano przypadek 3-letniej dziewczynki leczonej amlodipiną z powodu nadciśnienia tętniczego w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego. Podawano jej lek w dawce 10 mg na dobę. Zmiany cofnęły się całkowicie po odstawieniu leku [46]. Przerost dziąseł w następstwie stosowania antagonistów wapnia występuje 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [34].

U 52-letniego mężczyzny zaobserwowano rozwój ubytków błony śluzowej na lewej połowie języka i policzka. Były one niebolesne, niekrwawiące i pojawiły się po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia werapamilem. Dokładny wywiad pozwolił wykazać, że powstanie zmian było spowodowane ssaniem tabletek werapamilu, bez ich połykania. Zrezygnowanie chorego z takiego sposobu zażywania preparatu spowodowało wygojenie zmian w ciągu 2 kolejnych tygodni, bez pozostawienia blizn [47].

Rzadkim działaniem niepożądanym mogącym wystąpić w przebiegu leczenia antagonistami wapnia jest zespół Stevens-Johnsona. Opisano pacjentkę, lezoną werapamilem, u której po 10 dniach od rozpoczęcia stosowania leku doszło do wystąpienia plamistej wysypki, obrzęku twarzy, języka, warg i błony śluzowej jamy ustnej oraz gorączki wynoszącej 40°C. Objawy zaczęły ustępować począwszy od 4. dnia po odstawieniu leku [48].

Kolejnym problemem mogącym pojawiać się u pacjentów leczonych antagonistami wapnia jest występowanie uogólnionego świądu skóry, który jest stosunkowo często opisywanym działaniem niepożądanym wywołanym przez leki. Tylko w odniesieniu do amlodipiny w okresie do 1996 roku *Committee of Safety of Medicines* otrzymała 48 doniesień

na temat wystąpienia tej dolegliwości. Uogólniony świąd skóry pojawia się najczęściej w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia stosowania leku, a jego nasilenie może być znaczne. Najczęściej nie towarzyszą mu żadne zmiany skórne, a wyniki badań biochemicznych i hematologicznych pozostają w normie. Świąd ustępował najczęściej w ciągu 24 godzin od chwili odstawienia leku [49].

Stosowanie antagonistów wapnia może się wiązać z występowaniem innych zmian skórnych. W trakcie leczenia amlodipiną opisano wystąpienie zmiany podobnej do ziarniniaka obrączkowego, rozwijającej się około 10 dni po zastosowaniu leku. Zmiany mogą mieć charakter obuustronnych obrzęków wokół kostek z towarzyszącą wysypką na obu podudziach. W późniejszym okresie mogą pojawić się liczne czerwone plamki na obu dłoniach i bocznych powierzchniach kończyn dolnych [50].

Inną zmianą występującą w przebiegu leczenia antagonistami wapnia jest rumień wielopostaciowy. *Committee of Safety of Medicines* posiada 12 doniesień na temat występowania takich zmian w związku ze stosowaniem nifedipiny i 2 doniesień związanych ze stosowaniem amlodipiny. Zmiany skórne pojawiały się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia tymi preparatami [51].

*Medicines Control Agency* podaje występowanie 4 przypadków określanych jako liszaj płaski (1989–2001), które wiążą się ze stosowaniem amlodipiny. Zmiany, mające charakter fioletowawych plamek, były rozmieszczone na kończynach oraz przedniej i tylnej powierzchni tułowia, a histologicznie potwierdzono je jako *lichen planus*. Odstawienie leku i równoczesne włączenie leczenia przeciwhistaminowego powoduje szybkie ustąpienie zmian. Mogą pozostawać jedynie zmiany wtórne o charakterze hiperpigmentacyjnym. Obecność triady objawów — cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i liszaja płaskiego — określa się mianem zespołu Grinspana [52].

U pacjentów leczonych antagonistami wapnia może także dochodzić do powstawania zmian o charakterze hiperpigmentacyjnym. Opisano przypadek 45-letniego mężczyzny, leczonego amlodipiną przez okres 3 lat, u którego pojawiły się homogenne, ciemnobrązowe zmiany pigmentacyjne skóry. Głównie występowały one na częściach ciała narażonych na nasłonecznienie (twarz, szyja, grzbiety rąk, przedramiona). Poza tym pojawiły się u niego szarawe odbarwienia na czerwieni wargowej, niebiesko-szare plamy na bocznych powierzchniach języka i pojedyncze brązowe plamki na podniebieniu twardym. Uwagę zwracała również ciemna pigmentacja na liniach

dłoni i palców. Po wykluczeniu schorzeń mogących dawać podobne objawy (choroba Addisona, amyloidoza, hemochromatoza oraz narażenie na kontakt z metalami ciężkimi) odstawiono amlodipinę, uzyskując po 8 miesiącach znaczne zmniejszenie nasilenia wyżej opisanych objawów [53]. U chorych z łuszczycą stwierdzono nadwrażliwość na diltiazem, prowadzącą nawet do ciężkiej toksycznej martwicy naskórka [34]. Opisano pojedyncze przypadki erythremelalgii. Erythremelalgia wtórna jest najczęściej działaniem niepożądanym wywołanym przez leki, który jest uleczalny i polega na symetrycznym, bolesnym obrzęku i zaczerwienieniu kończyn dolnych. Występuje ona najczęściej po nifedipinie, nikardipinie i werapamilu, ale może wystąpić także po każdym innym leku z grupy antagonistów wapnia [54, 55]. Objawy erythremelalgii nasilają się podczas przebywania w wyższej temperaturze oraz w godzinach wieczornych. Po odstawieniu leku najczęściej cofają się w ciągu 1–2 tygodni [56]. Stosowanie nifedipiny może prowadzić do pęcherzycy. W piśmiennictwie opisano przypadek 70-letniej chorej, u której pęcherzyca rozwinęła się po 3 miesiącach stosowania tego leku [57].

Działania niepożądane antagonistów wapnia mogą także dotyczyć przydatków skóry. U leczonych amlodipiną wykazano nieliczne przypadki występowania podłużnej melanonychii i objawu pseudo-Hutchinsona. Melanonychia polegająca na występowaniu podłużnych brązowych lub czarnych prążków na płytce paznokciowej, jest następstwem zwiększonego odkładania się melaniny. Może mieć ona charakter wielogniskowy i dotyczyć jednego lub kilku paznokci. Objaw pseudo-Hutchinsona to łagodne zaburzenia o charakterze pigmentacji okołopaznokciowej, dotyczące łożyska paznokcia, wymagające różnicowania z czerniakiem podpaznokciowym. U jednego z pacjentów powyższe objawy rozwinęły się w około 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia amlodipiną. Zmiany dotyczyły paznokci zarówno u rąk, jak i stóp. Po odstawieniu leku w ciągu 2 lat doszło do znacznego zmniejszenia dolegliwości [58].

Innym objawem mogącym pojawiać się u pacjentów stosujących antagonistów wapnia, jednak rzadko występującym, jest nasilony wzrost włosów (*hypertrichosis*). Opisano pacjenta, u którego w trakcie leczenia werapamiłem doszło do wyraźnego wzmocnienia owłosienia na głowie w miejscach, gdzie wcześniej zaczynał łysieć, a także nasilonego wzrostu włosów na klatce piersiowej, brzuchu oraz kończynach [59].

Analiza statystyczna dużych grup pacjentów wykazała, że przyjmowanie antagonistów wapnia może się przyczynić

do wystąpienia łuszczycy lub zaostrzenia zmian już istniejących. Działanie takie stwierdzono w grupie 150 pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy lub zmian łuszczycopodobnych. U 13 chorych leczonych lekami z grupy antagonistów wapnia doszło do nowego rzutu zmian skórnych (2 pacjentów) lub zaostrzenia zmian już istniejących (11 pacjentów). Nifedipinę podawano 10 pacjentom, 2 — felodipinę, a 1 — amlodipinę [60]. Średni czas od początku stosowania leku do wystąpienia zmian wynosił 28 miesięcy (4–143 mies.).

### Działania niepożądane na układ moczowo-płciowy

Jednym z rzadkich objawów występujących po antagonistach wapnia jest nykturia. Opisane przypadki dotyczyły 9 pacjentów przyjmujących nifedipinę w dawce 20–30 mg na dobę. U żadnej z opisywanych osób nie stwierdzano objawów niewydolności serca, obrzęków kończyn dolnych, przerostu prostaty ani zalegania moczu. Odstawienie leku u 6 pacjentów spowodowało całkowite ustąpienie nykturii, natomiast znaczne zmniejszenie jej nasilenia zanotowano u 3 osób [60].

Objawem, który może być wywołany przyjmowaniem leków z tej grupy, jest zaleganie moczu. Takie przypadki odnotowano wśród pacjentów leczonych nikardipiną. Objaw dotyczył 1 mężczyzny i 2 kobiet. Zaleganie moczu w jednym przypadku rozpoczęło się po 1. miesiącu stosowania leku, a w 2 przypadkach — po 36 godzinach od włączenia leczenia. We wszystkich przypadkach konieczne było interwencyjne założenie cewnika do pęcherza moczowego. Odstawienie nikardipiny spowodowało całkowite ustąpienie dolegliwości. Prawdopodobnym mechanizmem usposabiającym do występowania retencji moczu u pacjentów leczonych antagonistami wapnia jest zmniejszenie kurczliwości pęcherza moczowego, co doprowadza do zwiększania się ilości moczu resztkowego [61].

Luderschmidt [62] wskazuje także na możliwość powstawania zaburzeń funkcji seksualnych u mężczyzn leczonych antagonistami wapnia. Przytacza on fakt, że z 2700 pacjentów stosujących leki z tej grupy, 27 zgłaszało występowanie zaburzeń określanых ogólnym mianem impotencji [62]. Na możliwość pojawienia się podobnych zaburzeń wskazują także inni autorzy. King i wsp. [63] opisali 14 pacjentów leczonych werapamillem (dawka dobową 240–480 mg). Trzech z nich zgłosiło zaburzenia polegające na niemożności utrzymania wzwodu. Wcześniej, przed rozpoczęciem stosowania werapamilu żaden z pacjentów nie miał tego typu problemów. Czas pojawienia się dolegliwości w przypadku 2 pacjentów wynosił 4 tygo-

dnie, a u trzeciego — 32 tygodnie od rozpoczęcia leczenia werapamillem. Mężczyźni byli odpowiednio w wieku: 41, 46 i 49 lat i żaden z nich nie chorował na cukrzycę. Odstawienie werapamilu u jednego z pacjentów spowodowało powrót funkcji seksualnej do normy [63].

### Działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego

Trombocytopenia wywołana lekami jest poważnym, ale na szczęście dość rzadkim objawem niepożądanym, powstałym w wyniku przyjmowania leków. Opisano przypadek 79-letniej pacjentki, u której amlodipina była odpowiedzialna za powstanie trombocytopenii immunologicznej. Dochodziło u niej do rzutów wybroczyn skórnych związanych z trombocytopenią. W surowicy krwi tej pacjentki stwierdzono obecność przeciwciał przeciw płytkowych zależnych od amlodipiny. Po odstawieniu tego antagonisty wapnia doszło do całkowitej remisji [64].

Trombocytopenię może wywoływać również diltiazem, który doprowadził do zmniejszenia liczby płytek krwi u opisanego przez Michaletsa pacjenta do wartości  $23 \times 10^3/\text{mm}^3$ , po 3 tygodniach od rozpoczęcia stosowania leku [65]. W badaniu szpiku kostnego nie wykazano zmian, z wyjątkiem zwiększonej liczby megakariocytów, co mogło świadczyć o niszczeniu płytek na obwodzie. Odstawienie diltiazemu u pacjenta spowodowało stopniowy powrót liczby trombocytów do normy [66]. W piśmiennictwie można znaleźć również doniesienia na temat występowania trombocytopenii u pacjentów leczonych amlodipiną i nifedipiną [67, 68].

Antagoniści wapnia hamują także agregację płytek. W badaniu Pahora i wsp. [69] stosowanie leków z tej grupy u osób powyżej 67. roku życia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Podawanie antagonistów wapnia chorym z przewlekłą niewydolnością nerek przedłuża czas krwawienia, nie powoduje jednak objawów skazy krwotocznej i nie ma znaczenia klinicznego [70].

### Działania niepożądane ze strony narządów wydzielania wewnętrznego

Stosowanie antagonistów wapnia może doprowadzić do zaburzeń endokrynologicznych. Stosowanie werapamilu u 8,5% mężczyzn powoduje wzrost stężenia prolaktyny (PRL, *prolactine*) w surowicy krwi, co najczęściej przebiega bezobjawowo [71].

Krysiak i wsp. [72] opisali przypadek 42-letniej pacjentki leczonej werapamillem, początkowo w dawce  $3 \times 40$  mg,

później  $3 \times 80$  mg, u której zaczęły się pojawiać zaburzenia miesiączkowania, suchość pochwy oraz *galactorhea* z prawego sutka. Oznaczenie stężenia PRL wykazało jej podwyższone stężenie. W badaniach dodatkowych nie stwierdzono przyczyny mogącej powodować hiperprolaktynemię. Z powodu podejrzenia przyczyny jatrogennej odstawiono werapamil, włączono metoprolol i bromokryptynę. Po 6 tygodniach bromokryptynę odstawiono. Objawy hiperprolaktynemii ustąpiły, a próba obciążenia werapamilem spowodowała ponowny wzrost stężenia PRL o 415% [72]. Mechanizm odpowiedzialny za wzrost stężenia prolaktyny po werapamilu jest najprawdopodobniej spowodowany ograniczeniem powstawania dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym, którą uważa się za najważniejszy inhibitor tego hormonu [73].

Amerykańska agencja *Food and Drug Administration* otrzymała 30 raportów dotyczących związku antagonistów wapnia z występowaniem ginekomastii. W 11 z tych przypadków powikłanie to wystąpiło w czasie stosowania nifedipiny, w 18 — werapamilu, a w 1 — diltiazemu. Średni czas pojawienia się ginekomastii u pacjentów leczonych antagonistami wapnia wynosił 11 miesięcy, a nasilenie objawów malało, gdy zmniejszano dawkę leku lub całkowicie ustępowały w przypadku jego całkowitego odstawienia. Przyczyna i mechanizmy takiego działania leków z tej grupy nie zostały do końca poznane, chociaż wiadomo, że długotrwałe ich stosowanie doprowadza do wystąpienia hiperprolaktynemii. Funkcja podwyższonego stężenia PRL w powstawaniu ginekomastii nie jest jednak jasna, gdyż takie podwyższone stężenie stwierdzono tylko u 2 z 30 pacjentów [74].

Uwalnianie insuliny jest także mechanizmem regulowanym poprzez napływ jonów  $Ca^{2+}$  i w efekcie może być hamowane przez leki z grupy antagonistów wapnia. Nie znajduje to jednak odzwierciedlenia w doniesieniach ukazujących się w literaturze światowej. Przeważa opinia, że stosowanie antagonistów wapnia nie wpływa na gospodarkę węglowodanową [75], a na podstawie metaanalizy przeprowadzonej na podstawie 7 badań, dotyczących grupy ponad 58 000 pacjentów, u leczonych antagonistami wapnia stwierdzono zmniejszenie częstości zachorowań na cukrzycę *de novo* aż o 16% w stosunku do przyjmujących diuretyki i leki  $\beta$ -adrenolityczne [76].

Antagoniści wapnia wywierają korzystne działanie na gospodarkę lipidową, a co za tym idzie — wykazują działanie przeciwmiażdżycowe. Poprzez swoje zdolności antyoksydacyjne obniżają oksydację frakcji LDL oraz jego

przechodzenie do ściany tętnicy, hamując tym samym rozwój zmian miażdżycowych. Takie właściwości wykazano głównie dla amlodipiny, lacidipiny i nisoldipiny [77]. Wyniki dużych badań klinicznych, takich jak: REGRESS, VHAS, PREVENT, INSIGHT i ELSA, wyraźnie wskazują na zmniejszanie grubości kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych czy postępu zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, u pacjentów leczonych nifedipiną GITS czy amlodipiną [78].

### Kancerogeneza

Antagonistów wapnia w niektórych doniesieniach obarcza się zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów u pacjentów stosujących leki z tej grupy. Pahor i wsp. [79] przytaczają wyniki badania *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly* (EPESE), w którym wzięło udział około 10 000 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 6 lat; największy odsetek zachorowań na nowotwory złośliwe stwierdzono wśród pacjentów leczonych antagonistami wapnia (najczęściej stosowane były kolejno: nifedipina, werapamil, diltiazem) [79].

Również w badaniu *International Nifedipine Trial on Atherosclerotic Therapy* (INTACT) największą liczbę zgonów spowodowaną nowotworami stwierdzono w grupie pacjentów przyjmujących nifedipinę. Wzrostem śmiertelności z powodu nowotworów obarczono głównie krótko działające leki z grupy antagonistów wapnia.

Istnieje jednak bardzo wiele innych badań przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, które nie potwierdzają wpływu antagonistów wapnia na częstsze występowanie nowotworów.

Braun i wsp. przeprowadzili badania w grupie ponad 11 000 pacjentów i nie wykazali wpływu antagonistów wapnia na wzrost zapadalności na nowotwory (większość ich pacjentów otrzymywała krótko działające formy nifedipiny, diltiazemu i werapamilu).

Ani w badaniu *West of Scotland Cancer Surveillance Unit*, przeprowadzonym w grupie ponad 4 000 pacjentów, ani w badaniu *Danish Cohort Study* przeprowadzonym w grupie ponad 17 000 osób w analizie retrospektywnej nie wykazano wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów leczonych wapniem [80].

### Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku

Zdaniem Pahora [81] stosowanie antagonistów wapnia (głównie krótko działającej nifedipiny) wiąże się z istotnym



70-procentowym wzrostem śmiertelności u osób powyżej 71. roku życia.

W kolejnych dużych badaniach nie potwierdzono tego groźnego niepożądanego działania antagonistów wapnia.

### OBJAWY ZATRUCIA ANTAGONISTAMI WAPNIA

W latach 1997–2001 w Stanach Zjednoczonych objawy przedawkowania antagonistów wapnia i leków  $\beta$ -adrenolitycznych stanowiły aż 41% wszystkich zatruc wywołanych lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia, a same preparaty z grupy antagonistów wapnia w przebiegu przedawkowania spowodowały 48% wszystkich zgonów [82–86]. Objawem wspólnym przedawkowania leków z grupy antagonistów wapnia jest obniżenie ciśnienia tętniczego. Zatrucie pochodnymi werapamilu i diltiazemu dodatkowo prowadzi do głębokiej bradykardii spowodowanej zarówno bradykardią zatokową, jak i różnymi stopniami bloku przedsionkowo-komorowego. Zbyt duża dawka werapamilu jest najczęstszą przyczyną zgonu u chorych zatrutych antagonistami wapnia [82]. Objawy przedawkowania i czas ich pojawienia się zależą od ilości spożytego leku. Objawy zatrucia mogą być bardzo małe lub też szybko prowadzić do zapaści i zgonu. Osoby starsze, z niewydolnością serca lub stosujące już inne leki zaburzające czynność serca są bardziej podatne na rozwój objawów przedawkowania. W przedawkowaniu nifedipiną obok spadku ciśnienia stwierdza się także odruchową tachykardię.

Początku objawów po spożyciu nadmiernej dawki antagonistów wapnia można oczekiwać po 2–3 godzinach, natomiast po 6 godzinach rozwijają się one u wszystkich chorych [87]. Objawy zatrucia po przyjęciu nadmiernej dawki preparatów o powolnym uwalnianiu pojawiają się po 6–12 godzinach, ale opisano chorego, u którego początek objawów ujawnił się dopiero po 16 godzinach od przyjęcia werapamilu [88]. Duże dawki antagonistów wapnia zmniejszają sekrecję insuliny oraz wywołują oporność na jej działanie, co prowadzi do hiperglikemii, zwykle większej u chorych na cukrzycę [89–91]. Upośledzona perfuzja tkanek i zmniejszona sekrecja insuliny usposabiają do rozwoju kwasicy metabolicznej. Opisywano występowanie hipokaliemii i hipokalceмии. Pojawienie się tych objawów przy współistnieniu hiperglikemii ułatwia rozpoznanie objawów zatrucia preparatami z grupy antagonistów wapnia. Spadek ciśnienia tętniczego i głęboka hipoperfuzja mogą prowadzić do zawału serca, niewydolności nerek, udaru mózgu, drgawek i obrzęku płuc.

Podobnie jak u wszystkich krytycznie chorych należy zapewnić drożność układu oddechowego. Ponieważ objawy toksyczne po przedawkowaniu antagonistów wapnia mogą się pojawić nagle, chorych należy wcześniej zaintubować, a zabieg ten poprzedzić podaniem atropiny, która zapobiega pojawieniu się bradykardii związanej z laryngoskopią [92]. Chorego należy starannie monitorować, oceniając okresowo stężenie elektrolitów w surowicy, gazometrię oraz obraz elektrokardiogramu. W głębokim spadku ciśnienia tętniczego wskazane jest podanie dwuwęglanu sodu i katecholamin we wlewie dożylnym [92].

W sytuacji, gdy od spożycia preparatów antagonistów wapnia nie upłynęły jeszcze 2 godziny, podanie aktywowanego węgla w dawce 1 g/kg masy ciała może znacznie obniżyć absorpcję przedawkowanego leku z przewodu pokarmowego [93]. W badaniu, w którym wolontariuszom podano aktywowany węgiel 2 godziny po spożyciu amlodipiny, absorpcja tego leku uległa zmniejszeniu o 49% w porównaniu z grupą kontrolną [93, 94]. Wskazane jest jednak podawanie aktywowanego węgla także później niż 2 godziny po spożyciu toksycznych dawek antagonistów wapnia, zwłaszcza w sytuacji, gdy doszło do zatrucia preparatami o opóźnionym uwalnianiu (typu SR, GITS, ER, GI *depot*) [93]. Wielu autorów zaleca płukanie jelit pod warunkiem zachowanej funkcji przewodu pokarmowego [88, 95, 96].

Leczenie preparatami wapnia jest logiczną konsekwencją, wynikającą z mechanizmu działania tych leków [97, 98]. Podanie preparatów wapnia podnosi stężenie jonów wapnia w komórce i tą drogą może zwiększyć napięcie ścian naczyń krwionośnych, podnieść ciśnienie tętnicze i złagodzić zaburzone przewodnictwo w mięśniu sercowym [85, 99, 100]. Zwykle podaje się preparaty chlorku wapnia, uważając, aby nie spowodowały martwicy przy podaniu poza żyłę. Pierwsza zalecana dawka wynosi 20–40 ml 10-procentowego chlorku wapnia podana w bolusie w ciągu 5 minut, a następnie dawkę tę można kilkakrotnie powtarzać [101, 102]. Bardzo szybkie podanie jonów wapnia może pogłębić spadek ciśnienia oraz wywołać groźne zaburzenia rytmu serca. Całkowita dawka preparatów wapnia u poszczególnych autorów różni się, jednak zwykle zaleca się 0,4 ml/kg/h chlorku wapnia lub 1,2 ml/kg/h glukonianu wapnia. Kerns i wsp. [103] za wskazane uważają monitorowanie stężenia jonów wapnia w surowicy krwi. Zdaniem tych autorów wzrost stężenia jonów wapnia o 2–3 mEq/l u chorych zatrutych werapamilem poprawia zmiany hemodynamiczne. Wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi ma poten-

cialnie szkodliwy wpływ na serce, jednak u chorych po przedawkowaniu antagonistów wapnia nie stwierdzono objawów niepożądanych takiego postępowania [85, 104, 105]. Wskazane jest kontynuowanie ciągłego wlewu wapnia dożylnie u chorych, którzy dobrze zareagowali na początkowe dawki chlorku lub glukonianu wapnia. Jedynie u chorych leczonych jednocześnie preparatami digoksyny kuracja preparatami wapnia może być niebezpieczna i wymagają oni uprzedniego podania specyficznych przeciwciał przeciwko digoksynie [106]. Wielu autorów zaleca również terapię glukagonem [107, 108]. Ten hormon wywiera dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe. Wykazano, że glukagon zwiększa minutowy rzut serca, przyspiesza czynność serca i odwraca blok przedsionkowo-komorowy u doświadczalnych zwierząt po przedawkowaniu antagonistów wapnia [109]. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność glukagonu w przedawkowaniu antagonistów wapnia u ludzi, jednak w wielu opisach kazuistycznych mowa jest o poprawie stanu chorych leczonych tym hormonem [110–112]. Początkowa dawka glukagonu wynosi 5–10 mg (150 mg/kg) i podaje się ją w ciągu 1–3 minut. Ze względu na fakt, że okres działania glukagonu wynosi zaledwie 10–15 minut, podawanie dawki glukagonu należy powtarzać co 5–15 minut [105]. Do bardzo częstych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczniczego stosowania tego hormonu należą nudności i wymioty. Wzrost stężenia glukozy w surowicy krwi oraz obniżenie stężenia wapnia należą do charakterystycznych cech działania glukagonu [113]. Głęboka hipotonia wymaga stosowania dobutaminy, norepinefryny lub isoprenaliny [91, 104, 114]. Łącznie z katecholaminami część autorów zaleca podanie inhibitorów fosfodiesterazy, takich jak amrinon lub milrinon [115]. Związki te zwiększają aktywność wewnątrzkomórkową cAMP, a to z kolei powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia. Ostatnio coraz częściej w sytuacji przedawkowania antagonistami wapnia stosuje się wlewy insuliny i jednocześnie glukozy tak, aby utrzymać stężenie tej ostatniej na stałym fizjologicznym poziomie (klamra euglikemiczna) [116]. Insulina dostarcza glukozę do mięśnia sercowego, ponadto w przedawkowaniu antagonistami wapnia stwierdza się upośledzenie sekrecji insuliny w komórkach  $\beta$  wysp Langerhansa oraz rozwój oporności na insulinę. W kilku kazuistycznych pracach opisano dobry efekt tej terapii u chorych, u których zawiodły inne metody leczenia [117, 118]. Place i wsp. [119] opisują chorego, który nie zareagował na terapię dopaminą, norepinefryną, preparatami wapnia i glukagonu, natomiast po

podaniu ogromnej dawki 1000 j. insuliny dożylnie (z jednoczesnym podawaniem glukozy, aby zachować euglikemię) w ciągu 15 minut zaobserwowano gwałtowną poprawę. Jednak nie wszyscy autorzy odnotowali tak korzystne wyniki, podkreślając, że nie jest znana optymalna dawka insuliny dla ratowania chorych po przedawkowaniu antagonistów wapnia [120]. W przebiegu tego leczenia może pojawić się hipopotasemia, która nie wymaga jednak podawania jonów potasu [121].

Brak poprawy po leczeniu farmakologicznym jest wskazaniem do stymulacji serca w przypadkach znacznej bradykardii lub zastosowania wewnątrzaoortalnej kontrapsacji w sytuacji utrzymującego się wstrząsu.

## INTERAKCJE

Leki z grupy antagonistów wapnia wchodzi w liczne interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z dużą liczbą leków, które w wielu przypadkach mają istotne znaczenie praktyczne. Działanie synergistyczne hipotensyjne antagonistów wapnia wykazano w stosunku do inhibitorów konwertazy angiotensyny, diuretyków, leków  $\beta$ -adrenolitycznych i  $\alpha_1$ -adrenolityków. Werpamil zmniejsza klirens nerkowy digoksyny, zwiększając stężenie tego leku w surowicy krwi, a ponadto hamuje metabolizm chinidyny [122]. Antagoniści wapnia zwiększają stężenie karbamazepiny, fenytoiny i walproinianu sodu, co może być szczególnie istotne przy leczeniu chorych z padaczką. Diltiazem, nikardipina i werpamil istotnie zwiększają stężenie cyklosporyny. Sugeruje się także wzrost stężenia teofiliny po podaniu diltiazemu lub werpamilu [122]. Cimetidyna, hamując biotransformację antagonistów wapnia w wątrobie, może znacznie zwiększyć ich stężenie w surowicy krwi. Należy również pamiętać, że picie soku grejfrutowego znacznie zwiększa stężenie pochodnych dihydropirydynowych w surowicy krwi [122].

## ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY STOSOWANIU ANTAGONISTÓW WAPNIA

Krótkodziałająca nifedipina nie powinna być stosowana. Zdaniem niektórych autorów wyjątek stanowi podawanie tego leku u młodych kobiet z wysokim nadciśnieniem tętniczym w czasie ciąży. Prawidłowy stan naczyń wieńcowych u młodych kobiet i krótki okres podawania tego leku (stosunkowo szybkie obniżenie ciśnienia w zagrożającej rzucawce) ma usprawiedliwiać stosowanie tej formy nifedipiny. Werpamil nie może być stosowany u chorych ze znaczną bradykardią, zespołem chorego węzła zatokowego lub w bloku przedsionkowo-komorowym

II i III stopnia. Należy pamiętać, że werapamil i diltiazem mogą znacznie nasilić objawy niewydolności serca. Niewydolność wątroby istotnie zwalnia metabolizm tego leku.

## **PRZEGLĄD WYBRANYCH, CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA DANEGO LEKU ŚRODKÓW OSTROŻNOŚCI PRZY STOSOWANIU LEKÓW Z GRUPY ANTAGONISTÓW WAPNIA**

### **Pochodne dihydropirydyny**

#### ***Nifedipina***

Obniża ciśnienie tętnicze, wpływając na łożyskowo-maciczny przepływ krwi. Mimo że wykazano toksyczne działanie na płód i łożysko u zwierząt, znajduje niekiedy zastosowanie jako lek tokolityczny ze względu na swoje działanie  $\beta_2$ -sympatykomimetyczne. U kobiet, które stosowały nifedipinę w czasie ciąży, obserwowano większą liczbę cięć cesarskich, a także przedwczesnych porodów i opóźnienia wewnątrzmacicznego rozwoju płodu. Preparat należy do kategorii C — nie należy go stosować w czasie karmienia piersią [123, 124].

#### ***Felodipina***

Lek należy do kategorii C, nie zaleca się go stosować w czasie ciąży i karmienia piersią. Zaobserwowano zmiany rozwojowe płodów królików otrzymujących preparaty felodipiny [125].

#### ***Isradipina***

Ten lek również należy do kategorii C w zakresie stosowania w ciąży. Laivuori i wsp. stosowali isradipinę w dawce 2,5 mg 2 razy na dobę u ciężarnych w leczeniu stanu przedzucawkowego [124, 126]. Nie należy go stosować w okresie karmienia.

#### ***Lacidipina***

Lek należący do kategorii C; przenika do mleka matki. Dotychczas nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i stosowania tego leku u dzieci [124].

#### ***Nikardipina***

Lek ten stosowano z powodzeniem w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży [122, 127, 128].

#### ***Amlodipina***

Stosuje się ją w terapii nadciśnienia tętniczego u dzieci [129–131]. Davidovich i wsp. [132] obserwowali normalizację ciśnienia tętniczego u ciężarnych w czasie leczenia amlodipiną.

#### ***Nitrendipina***

Preparat należy do kategorii C. Nie należy go również bezwzględnie stosować w czasie karmienia piersią [124].

#### ***Nimodipina***

Należy do kategorii C. Nie stosować w okresie karmienia piersią [124].

### **Pochodne fenyloalkilaminy**

#### ***Werapamil***

Preparat należy do kategorii C. Stosuje się go u kobiet w ciąży w przypadku nadkomorowych zaburzeń rytmu u matki i płodu, nadciśnienia tętniczego, w stanie przedzucawkowym i zagrażającym porodzie przedwczesnym. Przechodzi przez łożysko, co umożliwia leczenie tachykardii u płodu [123]. Teratogennego działania leku u zwierząt nie wykazano. Karmienie piersią: tylko 0,01–0,04% dawki wydziela się z mlekiem matki [123].

### **Pochodne benzotiazepiny**

#### ***Diltiazem***

Należy do kategorii C. Przenika do mleka matki, dlatego nie należy stosować leku podczas karmienia piersią [124].

### **Nieselektywni antagoniści wapnia**

#### ***Cinnarizyna***

Preparat należy do grupy C, nie należy stosować go w ciąży. Nie zaleca się stosowania cinnarizyny podczas karmienia piersią [124].

#### ***Flunarizyna***

Lek może być stosowany w ciąży tylko wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Nie zaleca się stosowania flunarizyny w okresie karmienia piersią [124].

## PIŚMIENNICTWO

1. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D., Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Weiss N.S. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–625.
2. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–1331.
3. Ables A.Z., Romero A.M., Chauhan S.P. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2005; 32: 519–525.
4. Snyder S.W., Cardwell M.S. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 16: 35–36.
5. Davis W.B., Wells S.R., Kuller J.A. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1997; 52: 198–201.
6. Oei S.G., Oei S.K., Brolmann H.A.M. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 154.
7. Parisi V.M., Salinas J., Stockmar E.J. Fetal vascular responses to maternal nifedipine administration in the hypertensive ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1035–1039.
8. Lirette M., Holbrook R.H., Katz M. Cardiovascular and uterine blood flow changes during nifedipine HCl tocolysis in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 69: 79–82.
9. Mari G., Kirshon B., Moise K.J. Jr Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1514–1518.
10. Sorensen H.T., Steffensen F.H., Olesen C. Pregnancy outcome in women exposed to calcium channel blockers. *Reprod. Toxicol.* 1998; 12: 383–384.
11. Magee L.A., Schick B., Donnfeld A.E. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 823–828.
12. The Danish study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (Trial II [DAVIT II]) *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 779.
13. Moscato G., Dellabianca A., Candura F. Effects of calcium channel blockers in asthma. *Ann. Allergy* 1993; 70 (6): 500.
14. Kivity S., Brayer M., Topilsky M. Combined effect of nifedipine and diltiazem on methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Ann. Allergy* 1992; 68: 175–179.
15. Moscato G., Danna P., Dorigo N. i wsp. Effect of nifedipine on hyperreactive bronchial responses to methacholine. *Ann. Allergy* 1986; 56: 145–149.
16. Hedner T. Calcium channel blockers: spectrum of side effects and drug interactions. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* 1986; 58 (supl. 2): 119–130.
17. Gradman A.H., Frishman W.H., Kaihlanen P.M., Wong S.C., Friday K.J. Comparison of sustained-release of nifedipine and verapamil for mild moderate hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1571–1575.
18. Grimm I., Shaheen N. Calcium channel blockers and gastrointestinal hemorrhagia: more bad press? *Gastroenterology* 1996; 111 (5): 1391–1393.
19. Sporer K.A., Manning J.J. Massive ingestion of sustained-release verapamil with a concretion and bowel infarction. *Ann. Emerg. Med.* 1993; (3): 603–605.
20. Brodsky S.J., Cutler S.S., Weiner D.A., Klein M.D. Hepatotoxicity due to treatment with verapamil. *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 490–491.
21. Nash D.T., Feer T.D. Hepatic injury possibly induced by verapamil. *JAMA* 1983; 249 (3): 395–396.
22. Burgunder J.M., Abernethy D.R., Lauterburg B.H. Liver injury due to verapamil. *Hepato-gastroenterology* 1988; 35 (4): 169–170.
23. Stern E.H., Pitchon R. Possible hepatitis from verapamil. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 612–613.
24. Brodsky S.J., Cutler S.S., Weiner D.A. i wsp. Hepatotoxicity due to treatment with verapamil. *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 490–491.
25. Stucchi-Portocarrero S., Vega-Dienstmaier J.M., Saaveda J.E., Sagastegui A. Akathisia, parkinsonizm and depression induced by cinnarizine: a case report. *Rev. Neurol.* 1999; 28 (9): 876–878.
26. Negrotti A., Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonizm. *Mov. Disord.* 1999; 14 (3): 534–545.
27. Brucke T., Wober C., Podreka I. i wsp. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1995; 15 (3): 513–518.
28. Daniel J.R., Mauro V.F. Extrapyramidal symptoms associated with calcium channel blockers. *Ann. Pharmacother.* 1995; 29 (1): 73–75.
29. Gimenez-Roldan S., Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonizm. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin. Neuropharmacol.* 1991; 14 (2): 156–164.
30. Lugaresi A., Montagna P., Gallasi R., Lugaresi E. Extrapyramidal syndrome and depression induced by flunarizine. *Eur. Neurol.* 1988; 28 (4): 208–211.
31. Padrell M.D., Navarro M., Faura C.C., Horga J.F. Verapamil-induced parkinsonizm. *Am. J. Med.* 1995; 99 (4): 436.
32. Vadlamudi L., Wijidicks E.F. Multifocal myoclonus due to verapamil overdose. *Neurology* 2002; 58 (6): 984.
33. Bingefors K., Ranstam J., Rastam L., Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998; 316: 741–745.
34. Ioulios P., Charalampos M., Efrossini T. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol. Online J.* 2003; 9 (5): 6.
35. Hedner T. Calcium channel blockers: spektrum of side effects and drug interactions. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* 1986; (supl.) 2: 119–130.
36. Fogari R. Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs* 2005; 65 (supl.) 2: 21–27.
37. Messeri F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 479–482.
38. Nicolas X., Bellard S., Zagnoli F. Arthralgia induced by large doses of verapamil. *Presse Med.* 2001; 30: 1256–1257.
39. Smith K.M. Arthralgia associated with calcium-channel blockers. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2000; 57 (1): 55–57.
40. Phillips B.B., Mulle B.A. Severe neuromuscular complications possibly associated with amlodipine. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32 (11): 1165–1167.
41. Seymour R.A. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br. Dent. J.* 1991; 170: 376–379.
42. Akimoto Y., Uda A., Omata H. i wsp. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 26: 211–212.
43. Barak S., Engelberg I.S., Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. *J. Periodontol.* 1987; 58: 639–642.
44. Barclay S., Thomason J.M., Idle J.R. i wsp. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J. Clin. Periodontol.* 1992; 19: 311–314.
45. Matsumoto H., Noji I., Akimoto Y., Fujii A. Comparative study of calcium channel blockers on cell proliferation, DNA and collagen syntheses, and EFG receptor of cultured gingival fibroblasts derived from human nifedipine, nifedipine, nifedipine and nisoldipine responders. *J. Oral. Sci.* 2001; 43 (4): 261–268.
46. Teleangiectasia and gingival hyperplasia as side-effect of amlodipine (Norvasc) in a 3-years old girl. *Acta Derm. Venerol.* 1999; 79: 323–324.
47. Guttenberg S.A. Chemical injury of the oral mucosa from verapamil. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (9): 615.
48. Lin A.Y., Baker B.A. Verapamil-associated Stevens-Johnson syndrome. *DICP* 1989; 23 (12): 987–998.
49. Orme S., da Costa D. Generalised pruritus associated with amlodipine. *BMJ* 1997; 315: 463.
50. Lim A.C., Hart K., Murrell D. A granuloma annulare-like eruption associated with the use of amlodipine. *Austral. J. Dermatol.* 2002; 45: 24–27.
51. Bewley A.P., Feher M.D., Staughton R.C.D. Erythema multiforme following substitution of amlodipine for nifedipine. *BMJ* 1993; 307: 241.
52. Swale V.J., Mc Gregor J.M. Amlodipine-associated lichen planus. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144: 901–922.
53. Erbagci Z. Amlodipine associated hyperpigmentation. *Saudi. Med. J.* 2004; 25 (1): 103–105.
54. Levesque H., Moore N. Erythromelalgia induced by nifedipine (inverse Reynaud's phenomenon). *Br. Med. J.* 1989; 298: 1252–1253.
55. Drenth J.P.H. Erythromelalgia induced by nifedipine. *Br. J. Med.* 1989; 298: 1582.

56. Drenth J.P., Michiels J.J., Van Joost T. i wsp. Verapamil-induced secondary erythralgia. *Br. J. Dermatol.* 1992; 127 (3): 292–294.
57. Ameen M., Harman K.E., Black M.M. Pemphigoid nodularis associated with nifedipine. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142 (3): 575–577.
58. Sladden M.J., Mortimer N.J., Osborne J.E. Longitudinal melanonychia and pseudo-Hutchinson sign associated with amlodipine. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 219–220.
59. Sever P.S. Hypertrichosis and verapamil. *Lancet* 1991; 338 (8776): 1215–1216.
60. Williams G., Donaldson R.M. Nifedipine and nocturia. *Lancet* 1986; 1 (8483): 738–739.
61. Eicher J.C., Chalopin J.M., Taner Y., Louis P., Riffe G. Nicardipine and urinary retention. *JAMA* 1987; 258 (23): 3388.
62. Luders Schmidt C. Fragen aus der Praxis. Nebenwirkungen von Calciumantagonisten. *DMW* 1987; 7: 279.
63. King B.D., Pitchon R., Stern E.H. i wsp. Impotence During Therapy With Verapamil. *Arch. Intern. Med.* 1983; 143: 1248–1249.
64. Garbe E., Meyer O., Andersohn F. i wsp. Amlodipine-induced immune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2004; 86 (1): 75–76.
65. Michalets E.L., Jackson D.V. Diltiazem-associated thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (6): 1345–1348.
66. Lahav M., Arav R. Diltiazem and thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110 (4): 327.
67. Usalan C., Erem Y., Arii M., Altun B. Severe thrombocytopenia associated with amlodipine treatment. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (10): 1126–1127.
68. Breda E., Temperilli L., Sidoti A.M., Pauselli F. Nifedipine and thrombocytopenia. *Postgrad. Med. J.* 1992; 68 (803): 769–770.
69. Pahor M., Guralnik J.M., Furberg C.D., Carbonin P., Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061–1065.
70. Hayashi K., Matsuda H., Honda M. i wsp. Impact of calcium antagonists on bleeding time in patients with chronic renal failure. *Hypertens.* 2002; 16 (3): 199–203.
71. Romeo J.H., Dombrowski R., Kwak Y.S., Fuehrer S., Aron D.C. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin. Endocrinol.* 1996; 45: 571.
72. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Hiperprolaktynemia spowodowana przez verapamil. Opis przypadku. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; CXIII, 2 (2): 155–158.
73. Kelley S.R., Kamal T.J., Molitch M.E. Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinaemia. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: E96.
74. Tanner L.A., Bosco L.A. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148 (2): 379–380.
75. Asfaha S., Padwal R. Antihypertensive drugs and incidence of type 2 diabetes: evidence and implications for clinical practice. *Curr. Hypertens. Rep.* 2005; 7 (5): 314–322.
76. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J. Hypertens.* 2004; 22 (10): 1845–1847.
77. Grobbee D.E., Bots M.L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 567–573.
78. Hernandez R.H., Armas-Hernandez M.J., Velasco M., Israili Z.H., Armas-Padilla M.C. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am. J. Ther.* 2003; 10 (6): 409–414.
79. Pahor M., Guralnik J. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *AJH* 1996; 9: 695–699.
80. Messerli F.H., Grossman E. The calcium channel blockers controversy: a post-humous commentary. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82 (9B): 35R–39R.
81. Pahor M., Guralnik J.M., Ferrucci L., Corti M.C., Salive M.E., Cerhan J.R.: Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348: 493–497.
82. Litowitz T.L., Klein-Schwartz W., Rodgers G.C. Jr. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20 (5): 391–452.
83. Litowitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2001; 19 (5): 337–395.
84. Litowitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. 1999 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2000; 18 (5): 517–574.
85. Litowitz T.L., Klein-Schwartz W., Caravati E.M. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 1999; 17 (5): 435–487.
86. Litowitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyer K.S. 1997 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16 (5): 443–497.
87. Ramoska E.A., Spiller H.A., Winter M. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22 (2): 196–200.
88. Buckley N., Dawson A.H., Howarth D. Slow-release verapamil poisoning: use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med. J. Aust.* 1993; 158 (3): 202–204.
89. Yamaguchi I., Akimoto Y., Nakajima H. Effect of diltiazem on insulin secretion I: experiments in vitro. *Jpn. J. Pharmacol.* 1977; 27 (5): 679–687.
90. Kline J.A., Raymond R.M., Schroeder J.D. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997; 145 (2): 357–362.
91. Proano L., Chiang W.K., Wang R.Y. Calcium channel blocker overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 1995; 13 (4): 444–450.
92. Hofer C.A., Smith J.K., Tenholder M.F. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am. J. Med.* 1993; 95 (4): 431–438.
93. Bond G.R. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann. Emerg. Med.* 2002; 39 (3): 273–286.
94. Laine K., Kivisto K.T., Laakso I. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43 (1): 29–33.
95. Haddad L.M. Resuscitation after nifedipine overdose exclusively with intravenous calcium chloride. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14 (6): 602–603.
96. Isbister G.K. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose, resuscitation with high dose intravenous calcium. *Emerg. Med. J.* 2002; 19 (4): 355–357.
97. Love J.N., Hanfling D., Howell J.M. Hemodynamic effects of calcium chloride in a canine model of acute propranolol intoxication. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 28 (1): 1–6.
98. Hariman R.J., Mangiardi L.M., McAllister R.G. Jr. Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium differences between electrophysiologic and hemodynamic responses. *Circulation* 1979; 59 (4): 797–804.
99. de Silva O.A., de Melo R.A., Jorge Filho J.P. Verapamil acute self-poisoning. *Clin. Toxicol.* 1979; 14 (4): 361–367.
100. Erickson F.C., Ling L.J., Grande G.A. Diltiazem overdose: case report and review. *J. Emerg. Med.* 1991; 9 (5): 357–366.
101. Kenny J. Treating overdose with calcium channel blockers. *BMJ* 1994; 308 (6935): 992–993.
102. Newton C.R., Delgado J.H., Gomez H.F. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Sem. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 23 (1): 19–25.
103. Kerns II W., Kline J., Ford M.D. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 1994; 12 (2): 365–390.
104. Howarth D.M., Dawson A.H., Smith A.J. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. *Hum. Exp. Toxicol.* 1994; 13 (3): 361–366.
105. Buckley N.A., Whyte I.M., Dawson A.H. Overdose with calcium channel blockers (list). *BMJ* 1994; 308: 1639.
106. Nola G.T., Pope S., Harrison D.C. Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. *Am. Heart J.* 1970; 79 (4): 499–507.
107. Sahanick S.D., Shannon M.W. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug. Saf.* 2003; 26 (2): 65–79.
108. Brubacher J.R. Beta-sdrenergic antagonists. W: Goldfrank L.R., Flomenbaum N.E., Lewin N.A. (red.): Goldfrank's toxicologic emergencies. Wyd. 7. McGraw-Hill, New York 2002: 741–757.
109. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2003; 41 (5): 595–602.

110. Ashraf M., Chaudhary K., Nelson J. Massive overdose of sustained-release verapamil: a case report and review of literature. *Am. J. Med. Sci.* 1995; 310 (6): 258–263.
111. Doyon S., Roberts J.R. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22 (7): 1229–1233.
112. Wilkinson J. Beta blocker overdoses (list). *Ann. Emerg. Med.* 1986; 15 (8): 982.
113. Parmley W.W. The role of glucagon in cardiac therapy. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285 (14): 801–802.
114. Albertson T.E., Dawson A., de Latorre F. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 37 (supl.) S78–S90.
115. Alousi A.A., Canter J.M., Fort D.J. The beneficial effect of amrinone on acute drug-induced heart failure in the anaesthetised dog. *Cardiovasc. Res.* 1985; 19 (8): 483–494.
116. Tune J.D., Mallet R.T., Downey H.F. Insulin improves cardiac contractile function and oxygen utilization efficiency during moderate ischemia without compromising myocardial energetics. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30 (10): 2025–2035.
117. Boyer E.W., Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion (list). *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (22): 1721–1722.
118. Morris-Kukoski C.L., Biswas A.K., Parra M. Insulin euglycemia therapy for accidental nifedipine overdose (abstrakt). *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2000; 38: 577.
119. Place R., Carlson A., Leiken J. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose (abstrakt). *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2000; 38: 576–577.
120. Cumpston K., Mycyk M., Pallasch E. Failure of hyperinsulinemia/euglycemia therapy in severe diltiazem overdose (abstrakt). *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40: 618.
121. Yuan T.H., Kerns II W.P., Tomaszewski C.A. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999; 37 (4): 463–474.
122. Drzewoski J. Farmakologia kliniczna antagonistów wapnia. W: Zarys patofizjologii i diagnostyki nadciśnienia tętniczego oraz farmakologii klinicznej leków hipertensyjnych. Medical Press, Gdańsk 1998.
123. Kmieciak-Kolady K., Tomala J. Farmakoterapia w okresie ciąży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
124. Indeks leków Medycyny Praktycznej 2004.
125. Lorimer A.R., Pringle S.D. The safety of felodipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; (supl. 4): 585–589.
126. Laivuori H.M., Laakso M., Tikkanen M.J., Cacciatore B., Ylikorkala R.O., Kaaja R.J. Short-term metabolic effects of isradipine and metoprolol in pre-eclampsia. *J. Hypertens.* 1999; 17 (8): 1189–1194.
127. Seki H., Takeda S., Kinoshita K. Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002; 76 (2): 135–141.
128. Carbonne B., Jannet D., Touboul C., Khelifati Y., Milliez J. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1993; 81 (6): 908–914.
129. Tallian K.B., Nahata M.C., Turman M.A., Mahan J.D., Hayes J.R., Mentser M.I. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13 (4): 304–390.
130. Flynn J.T., Newburger J.W., Daniels S.R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J. Pediatr.* 2004; 145 (3): 353–359.
131. Flynn J.T. Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20 (5): 631–635.
132. Davidovich I.M., Bloshchinskaia I.A., Petrichko T.A. Gestational arterial hypertension. Mechanisms of formation. Treatment with normodipin. *Ter. Arkh.* 2003; 75 (10): 50–54.