

Kontraindikace verapamilu

Kontraindikace verapamilu jsou dány rovněž jeho farmakodynamickými vlastnostmi (SPC Isoptin):

- **bradykardie** – symptomatická, TF < 40/min. (komplexní účinek verapamilu je bradykardizující),
- **syndrom nemocného sinu** (vzhledem k negativně chronotropnímu účinku verapamilu),
- **elektrokardiografické (EKG) známky pre-excitace komor** (PQ interval < 120 ms, přítomnost vlny delta) u akcesorní převodní dráhy, např. Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom a Lownův-Ganongův-Levinův syndrom (pacienti jsou ohroženi vznikem fibrilace síní),
- **AV blok 2. nebo 3. stupně** (verapamil má negativně dromotropní účinek, a tak by dále zpomalil atrioventrikulární převod),
- **srdeční selhání** se sníženou ejekční frakcí pod 35 %, např. při hypertrofické či dilatční kardiomyopatii (verapamil má negativně inotropní účinek),
- **kardiogenní šok** – systolický krevní tlak < 90 mmHg se selháváním oběhu a orgánovým postižením (antihypertenzní účinek verapamilu způsobený vazodilatací),
- **souběžná léčba ivabradinem nebo betablokatory** (verapamil působí zvýšení jejich maximálních plazmatických hladin, potenciace negativně dromotropního účinku betablokátorů).

Nežádoucí účinky verapamilu

Celkový bradykardizující efekt verapamilu není příliš významný, u retardované formy v dávkách 120–360 mg/den působí pokles jen o < 5 tepů/min (Cucherat et Borer, 2012). Snížení sympatické aktivity srdečního rytmu a periferní vazodilatace vede k sekundárnímu snížení fyziologické „poptávky“ po adrenálních katecholaminech, může tak ovlivnit potřebu jejich kompenzačního uvolňování. Verapamil snižuje motilitu trávicího traktu a může navodit zácpu již v dávkách nižších než 240 mg/den (Gabai et Spierings, 1989). Případný rozvoj perimaleolárních otoků je závislý na dávce a je způsoben změnami v mikrocirkulaci periferních tkání. Vzácne, ale rozmanité jsou nežádoucí kožní reakce včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu (Ioulis

Obr. 1. Titrace verapamilu u cluster headache. Schéma A: retardovaná forma verapamilu (iniciální dávka 240 mg 1× denně á 24 h). Schéma B: verapamil v potahované tabletě (iniciální dávka 80 mg 3× denně á 8 h). Režim A je pro pacienty pohodlnější a snižuje potenciální riziko chyby při postupném navýšování. Režim B umožňuje eskalaci na vyšší dávky než je 480 mg/den. EKG vyšetření je třeba zajistit před zahájením léčby, před navýšením dávky i průběžně během léčby verapamilem, při zjištění abnormality je třeba postup modifikovat (rozhodnutí o úpravě dávky na základě EKG Holter monitorace nebo ukončení léčby verapamilem)

A
1. den EKG, verapamil 240 mg SR ½-0-½ (v 06–18 h)
4. den EKG, verapamil 240 mg SR 1-0-½ (v 06–18 h)
11. den EKG, verapamil 240 mg SR 1-0-1 (v 06–18 h)
14. den EKG, při potřebě vyšší dávky převedení na schéma B
B
1. den EKG, verapamil 80 mg IR 1-1-1 (v 06–14–22 h)
4. den EKG, verapamil 80 mg IR 2-1-1 (v 06–14–22 h)
8. den EKG, verapamil 80 mg IR 2-2-1 (v 06–14–22 h)
12. den EKG, verapamil 80 mg IR 2-2-2 (v 06–14–22 h)
16. den EKG Holter monitorace, verapamil 80 mg IR 3-2-2 (v 06–14–22 h)
Nutná EKG Holter monitorace:
■ verapamil ≥ 480 mg/den
■ TF < 50/min
■ AV blok 1. stupně s PQ 201–250 ms
Ukončení léčby verapamilem:
■ TF < 40/min
■ AV blok 1. stupně s PQ > 250 ms
■ AV blok 2. a 3. stupně
■ Vznik jiné kontraindikace

et al., 2003). Sporná zůstává oblast potenciálně protinádorového působení verapamilu, nebo naopak jeho asociace s vyšším výskytem malignit (Wright et al., 2017).

Verapamil u cluster headache

Mechanismus účinku verapamilu u cluster headache není znám, pravděpodobně prostřednictvím některého (nebo více typů) napětově řízeného vápníkového kanálu (Tfelt-Hansen et Tfelt-Hansen, 2009). Mezi hlavní hypotézy patří vazoaktivní působení verapamilu, inhibice GABA signalizace, modulace cirkadiálního rytmu nebo snížení parasymptické aktivity (Lund et al., 2023). Účinnost verapamilu byla prokázána v několika studiích (Gabai et Spierings, 1989; Bussone et al., 1990; Leone et al., 2000) a je aktuálně doporučen jako první volba v preventivní léčbě cluster headache (Schytz et al., 2021; May et al., 2023; Lund et al., 2023; Nežádal et al., 2023).

Podmínky off-label použití verapamilu

Užití verapamilu v indikaci cluster headache se opírá o § 8 odstavce 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, kdy ošetřující lékař může použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem

údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. U verapamilu jde o off-label použití jednak při léčbě cluster headache, jednak při jakémkoliv použití dávek převyšujících 480 mg/den. Pacient nebo jeho zákonný zástupce musí být seznámen s touto skutečností a důsledky pro pacienta (za případnou škodu na zdraví při takovém postupu odpovídá provozovatel zdravotnického zařízení) (Zákon č. 378/2007 Sb.). U dávek verapamilu vyšších než 480 mg/den je navíc třeba v receptu vykřičníkem vyznačit záměrné překročení dávkování uvedené v souhrnu údajů o přípravku (podle § 5 odstavce 3 vyhlášky č. 329/2019 Sb. o předepisování léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb) (Vyhláška č. 329/2019 Sb.).

Farmakokinetika verapamilu

Biologická dostupnost verapamilu je značně variabilní, závisí jak na individuálních vlastnostech pacientů, tak i dávce nebo lékové formě léčiva. Nástup účinku perorálních lékových forem bez prodlouženého uvolňování je středně rychlý (nejvyšší hladiny verapamilu v plasmě je dosaženo za 1–2 hodiny po podání), doba působení je relativně krátká (poločas plazmatické eliminace je 3–7 h) (SPC Isoptin, Tfelt-Hansen et Tfelt-Hansen, 2009).