

Verapamil se ze střeva snadno vstřebává a podléhá výraznému first-pass efektu, při opakovaném podání jeho biologická dostupnost dosahuje 25–50 %. Verapamil je v játrech metabolizován převážně cytochromem P450 3A4 (CYP3A4), míra a rychlost metabolizace výrazně závisí na genotypu pacienta (Tfelt-Hansen et Tfelt-Hansen, 2009). Clearance verapamilu je při opakovaném perorálním podávání nižší než po podání jednotlivé dávky (Follath et al., 1986).

U verapamilu byla zaznamenána nelineární farmakokinetika (Gupta et al., 1996), okolo 10. dne léčby verapamilem se navíc přechodně snižuje first-pass efekt vlivem autoinhibice CYP3A4 (Lemma et al., 2005). V současnosti je studována souvislost farmakokinetického a farmakodynamického účinku verapamilu v klinickém hodnocení SEVA (Atrioventricular Block and Cluster Headache, NCT04406259).

Nejčastější interakce

- **Verapamil je středně silný inhibitor cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).** Vyloučit je třeba zejména souběžnou léčbu atorvastatinem (zvýšené riziko myopatie a rhabdo-

myolýzy), domperidonem (prodloužení QT intervalu), klopidogrelem (snížené protidestičkové působení), flukonazolem (zvýšení systémové expozice verapamilu), lithiem (bradykardie a neurotoxicita) a také konzumaci grepové šťávy a pomela (Lund et al., 2023; Suchopár et al., 2023).

- **Verapamil je středně silným inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp).** Při současném podávání verapamilu a dabigatranu se zvyšuje plazmatická koncentrace dabigatranu a hrozí riziko krvácivých komplikací. Dabigatran by proto měl být užíván minimálně 2 hodiny před podáním verapamilu, nebo by měla být dávka dabigatranu redukována. Díky funkci P-gp v hematoencefalické bariéře (efluxní pumpa) může verapamil zvyšovat centrální nežádoucí účinky jiných léčiv (Suchopár et al., 2023).

Dávkování verapamilu u cluster headache

Iniciální dávka verapamilu

Pro dosažení úlevy je nutné zahájit preventivní léčbu verapamilem co nejdříve na

začátku clusterové epizody takovou dávkou, která umožní další navýšení do účinné dávky. Běžná úvodní dávka verapamilu je 240 mg/den (1× denně v retardované formě nebo potahovaná tableta 80 mg 3× denně každých 8 hodin) (Schytz et al., 2021; May et al., 2023).

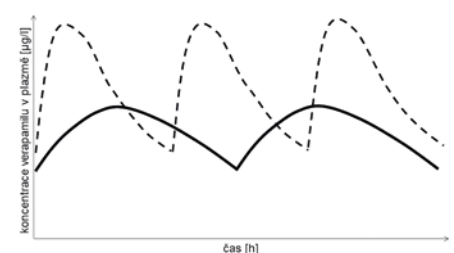
Rychlost titrace verapamilu

Podle doporučení může být dosaženo dávky 360 mg/den už 4. den léčby (Schytz et al., 2021; May et al., 2023). Na dávku 440 mg/den případně navýšujeme od 9. dne. Navýšení na 480 mg/den je možné nejdříve 11. den léčby (Schytz et al., 2021; May et al., 2023). V případě potřeby se dávka dále navýšuje o 80 mg/den vždy po 3–4 dnech (May et al., 2023). Rozdílné léčebné režimy jsou schematicky znázorněny na obrázku 1.

Individuální účinná dávka verapamilu

Po navýšení na dávku 360 mg/den většina pacientů udává postupné snížení frekvence atak. Tato dávka je dostatečná k úplnému osvobození od bolesti u pacientů s epizodickou formou cluster headache (lze pozorovat nejdříve za jeden týden po dosažení účinné dávky). U pacientů s chronickou formou jsou obvykle potřebné vyšší dávky a výsledek se dostavuje v delším časovém horizontu (4–5 týdnů) (Negro et Martelletti, 2020).

Obr. 2. Schematická simulace 24hodinového průběhu plazmatických koncentrací verapamilu při podávání celkové dávky 480 mg/den (za předpokladu dosažení ustáleného stavu). Přerušovanou čarou je znázorněna plazmatická koncentrace po podání verapamilu 80 mg 2 tablety s okamžitým uvolňováním (IR, immediate release) 3× denně á 8 h. Plnou čarou je vyznačena po podání verapamilu 240 mg 1 tableta s prodlouženým uvolňováním (SR, sustained release) 2× denně á 12 h. Při použití IR tablet je dosahováno vyšších maximálních plazmatických koncentrací, ale také většího kolísání plazmatické hladiny v průběhu dávkovacího intervalu. U SR tablet lze při stejné celkové denní dávce předpokládat nižší riziko rozvoje dávkově závislých nežádoucích účinků než u IR tablet



Tab. 3. Orientační přehled dávek verapamilu a jejich klinický význam v léčbě cluster headache; dávky verapamilu považované za vysoké jsou podbarveny oranžově, velmi vysoké dávky jsou vyznačeny červeně

1 200 mg/den	Maximální dávka použitá k léčbě cluster headache (Cohen et al., 2007)
960 mg/den	Maximální doporučená dávka k preventivní léčbě cluster headache (Koppen et al., 2016)
≥ 720 mg/den	Bradykardie a srdeční arytmie až u 40 % léčených pacientů s cluster headache (Lanteri-Minet et al., 2011)
574 mg/den	Průměrná účinná dávka u chronické formy cluster headache (Gabai et Spierings, 1989)
550 mg/den	Průměrná nejvyšší dávka k léčbě cluster headache doporučená panelem arytologů (Koppen et al., 2016)
≥ 480 mg/den	Opakovaná EKG vyšetření i při stabilní dávce, polovinou expertního panelu arytologů doporučeno Holter EKG monitorování (Koppen et al., 2016)
440 mg/den	Běžná účinná dávka u cluster headache (Koppen et al., 2016)
360 mg/den	Průměrná účinná dávka u epizodické formy cluster headache (Gabai et Spierings, 1989)
240 mg/den	Obvyklá počáteční dávka k preventivní léčbě cluster headache (May et al., 2023)

Tab. 4. Srovnání obecných vlastností perorálních lékových forem verapamilu. Uvedené rozdíly jsou pouze relativní. U odlišných parametrů se uplatňují v různé míře a nemusejí mít přímý klinický důsledek; zpracováno na základě publikovaných dat (McAllister et al., 1985; Follath et al., 1986; Gupta et al., 1996)

Verapamil 80 mg potahovaná tableta	Verapamil 240 mg retardovaná forma
Rychlejší vstřebání enterocyty	Pomalejší vstřebání enterocyty
Nižší vliv first-pass efektu	Výraznější vliv first-pass efektu
Vyšší biologická dostupnost	Nižší biologická dostupnost
Výraznější kolísání hladiny během dne	Stabilnější sérové hladiny během dne
Vyšší riziko nežádoucích účinků závislých na dávce	Nižší riziko nežádoucích účinků závislých na dávce
Kratší dávkovací interval (á 8 h)	Delší dávkovací interval (á 12 h)
Složitější titrační schéma	Jednodušší titrační schéma
Lepší přizpůsobení individuální účinné dávky při titraci	Při titraci neumožňuje navýšení jednotlivé dávky o méně než 120 mg
Vhodný pro cílené úpravy dávky	Vhodný pro dlouhodobou léčbu