

Verapamil v preventivní léčbě cluster headache Den povědomí o cluster headache 2025

**MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.¹, PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.², PharmDr. Jitka Rychlíčková^{3, 4},
MUDr. Martin Pešl, Ph.D.^{5, 6, 7}**

¹I. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

⁵I. interní klinika, Kardiologické oddělení, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁶Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁷Biologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Cluster headache je primární bolest hlavy patřící mezi trigeminové autonomní cefalgie. Její léčba vychází z empirických doporučení a zahrnuje akutní, preventivní a přemostující přístupy, které jsou doplňovány neuromodulačními metodami. Verapamil je považován za preventivní lék první volby, ačkoliv se u cluster headache jedná o off-label použití. Léčba verapamilem má být zahájena co nejdříve na začátku clusterové periody dávkou 240 mg/den, podmínkou je vyloučení kontraindikací a normální elektrocardiografický nálezn. Již v prvním týdnu léčby je pak dosažena obvyklá účinná dávka 360 mg/den. Další navyšování probíhá postupně dle individuálních potřeb pacienta a za pravidelných kontrol elektrocardiogramu. Léčba vysokou (≥ 480 mg/den) a velmi vysokou dávkou (≥ 720 mg/den) verapamilu probíhá pod dohledem specialisty a souběžně vyžaduje kardiologické sledování. Maximální doporučená dávka k preventivní léčbě cluster headache je 960 mg/den. Preventivní léčba probíhá několik týdnů až měsíců a ukončuje se postupně.

Klíčová slova: cluster headache, trigeminální autonomní cefalgie, management bolesti, terapie, blokátory kalciových kanálů, verapamil.

Verapamil in the preventative treatment of cluster headache Cluster Headache Awareness Day 2025

Cluster headache is a primary headache disorder classified under trigeminal autonomic cephalgias. Its treatment is based on empirical recommendations and includes acute, preventative and bridging treatment strategies, and complemented by neuromodulatory methods. Verapamil is considered first-line preventative medication, although its use in cluster headache is off-label. The treatment should be started at the very beginning of the cluster period with an initial dose of 240 mg/day, prior it is mandatory to rule out contraindications and confirm that patient's echocardiographic finding is normal. During the first week of treatment, the typical effective therapeutic dose of 360 mg/day is achieved. Further increase of the dose is provided stepwise according the needs of the patient and with routine electrocardiogram monitoring. If high (≥ 480 mg/day) or very high doses (≥ 720 mg/day) of verapamil are necessary, treatment should be administered under the specialist's supervision with close cardiologic follow-up. The maximum recommended dose for preventative treatment of cluster headache is 960 mg/day. Preventative treatment usually continues for several weeks or months and must be withdrawn gradually.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Práci podpořil Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění, financovaný z „Programu podpory excelentního výzkumu v prioritních oblastech veřejného zájmu ve zdravotnictví – EXCELES“, z prostředků Evropské unie prostřednictvím Nástroje pro oživení a odolnost – Next generation EU. Registrační číslo projektu je LX22NPO5104.

Cit. zkr.: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):54-60

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.001>

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2025

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

pavel.rehulka@fnusa.cz

Key words: cluster headache, trigeminal autonomic cephalgias, pain management, therapeutics, calcium channel blockers, verapamil.

Úvod

Cluster headache je primární bolest hlavy ze skupiny trigeminových autonomních bolestí hlavy. „Den povědomí o cluster headache“ v roce 2023 a 2024 měl za cíl zvýšení informovanosti o tomto onemocnění a o jeho diagnostických kritériích (Tab. 1) (Řehulka et al., 2024). Aktuální ročník je věnován prohloubení vědomostí o léčbě cluster headache (Tab. 2), zejména chceme poskytnout detailní přehled a jasné doporučení k preventivní léčbě verapamilem. Ačkoliv je verapamil celosvětově uznáván jako preventivní lék první volby u cluster headache, v běžné klinické praxi nejsou jeho terapeutické možnosti využívány v plném rozsahu (nejčastějším problémem je poddávkování). Důvodů je několik: nízká prevalence cluster headache, marginální význam verapamilu v neurologii, off-label indikace, nutnost postupné titrace, podávání supramaximálních dávek, riziko potenciálně závažných nežádoucích účinků.

Léčba cluster headache

Terapie cluster headache je založena zejména na doporučeních národních a regionálních odborných společností. Data z kvalitních (randomizovaných, placebem kontrolovaných) klinických studií jsou limitovaná. Konsenzus expertů zahrnuje různé léčebné strategie s odlišným cílem a rozmanitými léčivými prostředky (Schytz et al., 2021; May et al., 2023; Lund et al., 2023; Nežádal et al., 2023):

- **akutní léčba** (léčba jednotlivé ataky) – sumatriptan, zolmitriptan, oxygenoterapie,
- **preventivní léčba** (zahajuje se na začátku clusterové periody a pokračuje i určité období po jejím skončení) – verapamil, topiramát, lithium carbonicum, melatonin, onabotulinumtoxin A,
- **přemostující léčba** (na začátku clusterové periody před dosažením účinku preventivní léčby) – glukokortikoidy ve formě perorální léčby nebo blokáda nervus occipitalis major,
- **neuromodulace** (neurostimulační léčba) – stimulace nervus occipitalis major, neinvazivní stimulace nervus vagus, stimulace ganglion sphenopalatinum,

Tab. 1. Diagnostická kritéria cluster headache podle ICHD-3 (2018). Při epizodické formě se ataky bolesti vyskytují během clusterových period, které ustávají na dobu delší než 3 měsíce. Při chronické formě se ataky objevují v průběhu celého roku s remisí trvající méně než 3 měsíce

A. Nejméně pět atak splňujících kritéria B–D
B. Těžká nebo velmi těžká jednostranná orbitální, supraorbitální a/nebo temporální bolest, trvající 15–180 minut (pokud není léčena)
C. Jedno nebo obojí z následujících: 1. nejméně jeden z následujících příznaků nebo znaků ipsilaterálně k bolesti a. konjunktivální nástřík nebo slzení b. nosní kongesce a/nebo rhinorea c. edém očního víčka d. pocení na čele a v obličeji e. míža a/nebo ptóza 2. pocity neklidu nebo agitovanosti
D. Frekvence atak v intervalu jedenkrát za dva dny až 8x za den
E. Nezařaditelná lépe pod jinou ICHD-3 diagnózu

Tab. 2. Doporučené léčebné postupy u cluster headache. Léčiva s anti-CGRP účinkem nejsou v současnosti k léčbě cluster headache doporučena; upraveno podle (Schytz et al., 2021; May et al., 2023; Lund et al., 2023)

Akutní léčba
■ Sumatriptan 6 mg s.c. (max. 2x denně) ■ Sumatriptan 20 mg nosní sprej (max. 2x denně) ■ Inhalace 100% kyslíku 12 litrů/minutu po dobu 15 minut (maskou)
Preventivní léčba
■ Verapamil p.o. 240–960 mg/den (podrobněji v textu) ■ Topiramát p.o. 50–200 mg/den (iniciální dávka 25 mg/den, navyšovat o 25 mg/týden)
Přemostující léčba
■ Prednison 80–100 mg/den (v jedné ranní dávce) po dobu 5 dnů, následně vysazovat o 12,5 mg/den (souběžně podávat pantoprazol 20 mg/den a kalium chloratum 500 mg/den) ■ Blokáda nervus occipitalis major (možno opakovat nejdříve za 3 měsíce)
Jiná opatření
■ Úplná abstinence alkoholu během clusterové periody
Neuromodulace
■ Stimulace nervus occipitalis major

- **jiná opatření** – abstinence alkoholu, ukončení kouření.

Akutní, preventivní a přemostující léčba se používá souběžně; podrobnosti k jednotlivým léčebným modalitám jsou uvedeny v tabulce 2.

Klinické použití verapamilu

Verapamil je fenylalkylaminový blokátor kalciových kanálů (IV. skupina antiarytmik klasifikace Vaughana-Williamse). Působí reverzibilní inhibicí Ca^{2+} kanálů typu L v sarkolemě kardiomyocytů sinusového uzlu a převodního systému, kontraktálního myokardu a také v buňkách hladké svaloviny cévní a střevní stěny.

Indikace léčby verapamilem

Verapamil je registrován k použití u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností

nad 50 kg k léčbě ischemické choroby srdeční, supraventrikulárních tachyarytmí a arteriální hypertenze. Verapamil vykazuje řadu účinků, které mají terapeutické využití (Bultas, 2012; SPC Isoptin):

- **negativně dromotropní účinek** – prodloužení sinoatriálního a atrioventrikulárního (AV) převodního času zpomaluje depolarizaci myokardu (významné zpomalení vodivosti kardiomyocytů),
- **negativně inotropní účinek** – snížení síly kontrakce myokardu, a tím snížení nároků na zásobení myokardu kyslíkem (mírné ovlivnění dráždivosti kardiomyocytů),
- **negativně chronotropní účinek** – zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu (relativně malý účinek na srdeční automacii),
- **periferní vazodilatace** – antihypertenzní účinek.

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 dilatální 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 aktivace 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. Vzácné, ale rozmanité jsou nežádoucí kožní reakce včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu (Ioulis

Obř. 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 navyšování. 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).

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), klopidoogrelem (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 navyšujeme 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 navyšuje 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).

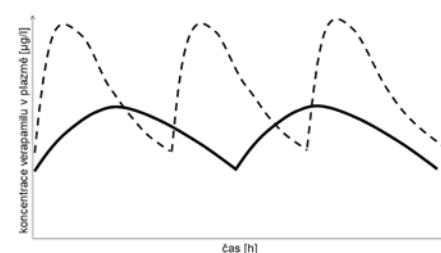
Tab. 3. Orientační přehled dávek verapamilu a jejich klinický význam v léčbě cluster headache; dávky verapamilu považované za vysoké jsou podbarveny oranžově, velmi vysoké dávky jsou vyznačeny červeně

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 (až 8 h)	Delší dávkovací interval (až 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

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 a 8 h. Plnou čarou je vyznačena po podání verapamilu 240 mg 1 tablety s prodlouženým uvolňováním (SR, sustained release) 2× denně a 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. 5. Sledované EKG parametry při léčbě verapamilem (vybráno a upraveno z Pazderník et al., 2024)

	Fyziologický podklad	EKG křivky	Fyziologická hodnota	Patologická hodnota	Význam při patologiích
Srdeční frekvence	Počet cyklů elektrické aktivity myokardu/min	Interval mezi dvěma nejbližšími kmity R (interval RR)	60–100/min v klidu	Bradykardie při < 50/min	Těžká bradykardie < 40/min
Vlna P	Depolarizace síní	První pozitivní vlna	Max. šířka 110 ms, max. výška 2,5 mm	Abnormality vlny P	Hypertrofie síní, ektopický pacemaker a další
Interval PQ	Vedení vzruchu ze sinoatriálního uzlu na komory	Úsek od začátku vlny P po začátek komplexu QRS	120–200 ms	Interval PQ < 120 ms (preexcitace komor*), interval PQ > 200 ms (AV blok 1. stupně)	Při nepřevedených QRS komplexech AV blok 2. stupně (Wenckebach, Mobitz II), případně AV blok 3. stupně
Komplex QRS	Depolarizace komor	Úsek od prvního negativního kmity komplexu do dalšího negativního kmity za kmitem R	80–120 ms	Vlna delta jako obraz preexcitace komor*	Prodoužení komplexu QRS u poruch převodního systému
Interval QT	Depolarizace a repolarizace komory	Úsek od začátku komplexu QRS do konce vlny T (používá se QTc- interval korigovaný na srdeční frekvenci)	350–440 ms	QTc ≥ 480 ms	Při prolongaci riziko komorových arytmií a náhlé srdeční smrti
ST úsek	Období před repolarizací komor	Úsek mezi koncem komplexu QRS a začátkem vlny T	Za normálních okolností je ST úsek izoelektrický	Denivelace ST úseku	Marker ischemie myokardu, dále u časně repolarizace, blokády levého Tawarova raménka, syndromu bratří Brugadaových, hyperkalemii
Vlna T	Repolarizace komor	Konkordantní ve všech svodech	Max. výška 5 mm v končetinových svodech, max. výška 10 mm v hrudních svodech	Inverze vlny T (ve svodech I, II, V3–V6 je vždy patologická)	Nespecifický marker ischemie myokardu, změny voltáže např. při intoxikaci antiarytmiky

* u Wolffova-Parkinsonova-Whiteova syndromu, † u Lownova-Ganongova-Levinova syndromu

Maximální dávka verapamilu

Dle souhrnu údajů o přípravku by při dlouhodobé léčbě neměla být překročena denní dávka 480 mg; krátkodobé zvýšení dávky je možné (SPC Isoptin). Indikace vysoké (≥ 480 mg/den) a velmi vysoké dávky verapamilu (≥ 720 mg/den) závisí na rozhodnutí specialisty na základě individuálních potřeb pacienta. Při léčbě dávkou ≥ 720 mg/den byla hlášena bradykardie u 24 % pacientů a palpitace u 14 % pacientů (Lanteri-minet et al., 2011). Při velmi vysoké dávce verapamilu jsou nutné pravidelné EKG kontroly, optimálně kardiologické sledování s dlouhodobou monitorací EKG (24hodinový EKG Holter, či vícedenní transtelefonní monitorace) (May et al., 2023). Přehled používaných dávek verapamilu a jejich klinický význam v léčbě cluster headache poskytuje tabulka 3.

Vedení léčby verapamilem u cluster headache

Výběr lékové formy

Na českém trhu je verapamil k dispozici jak ve formě potahovaných tablet s okamžitým uvolňováním (Isoptin 40 a 80 mg), tak ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním (Isoptin SR 240 mg, Verogalid ER 240 mg, Verapamil AI retard 240 mg). Dle doporučení souhrnu údajů o přípravku lze

retardovanou tabletu rozdělit na dvě stejné dávky, nesmí se však drtit (SPC Isoptin). Nejsou dostupná přímá komparativní data mezi normální a SR/ER formou; obecné rozdíly shrnují tabulka 4 a obrázek 2.

Dávkové intervaly

Cluster headache vykazuje cirkadiální rytmicitu atak s vazbou na REM fázi spánku. U většiny pacientů však dochází jak k nočním, tak denním atakám (Ran et al., 2023). Experimentování s podáním maximální dávky na noc před spaním nebo cílené předčasné buzení pacienta k aplikaci verapamilu nevedlo ke snížení používané celkové denní dávky (Blau et Engel, 2004). Přesto je žádoucí, aby bylo podávání dávek v průběhu 24 hodin pravidelné a bez vynechání večerní dávky.

Délka preventivní léčby

Preventivní léčba verapamilem pokračuje i po dosažení optimálního terapeutického efektu, předčasné vysazení může vést k relapsu. Postupné vysazování verapamilu se zahajuje nejdříve 14 dní po poslední atace nebo po uplynutí 1,5 násobku obvyklého trvání clusterové periody u daného pacienta (Blau et Engel, 2004). U chronické formy cluster headache může být vhodné v účinné léčbě pokračovat dlouhodobě (Negro et Martelletti, 2020).

Ukončení preventivní léčby

Dlouhodobé užívání verapamilu by nemělo být náhle přerušeno, pokud pro to není závažný důvod (SPC Isoptin). Osvědčuje se postupné snižování dávky v řádu několika týdnů.

Elektrokardiografie při léčbě verapamilem

EKG před zahájením léčby

EKG je základním screeningem před každým zahájením léčby verapamilem (Schytz et al., 2021). Expertní panel arytmologů to nepovažuje za zcela nutné v situaci před zahájením léčby úvodní dávkou, a to pouze u pacientů, kteří během předchozí clusterové periody léčené verapamilem neměli kardiální nežádoucí účinky (Koppen et al., 2016). Na druhou stranu EKG může odhalit základní kardiologické diagnózy (arytmie, prodoužení QT intervalu, ST změny, či inverze T vlny) a vzhledem k jeho široké dostupnosti by nemělo být opomenuto (Tab. 5). Za bradykardii k cílenému sledování je považována tepová frekvence < 50/min, při poklesu < 40/min je léčba verapamilem kontraindikovaná. Při zachytu známek preexcitace komor (vlna delta, PQ < 120 ms) by pacient měl podstoupit invazivní elektrofyzilogické vyšetření (Pazderník et al., 2024).

Tab. 6. Atrioventrikulární blokády – přehled základních charakteristik (upraveno podle Pazderník et al., 2024)

	Převod vzruchu ze síní na komory	Interval PQ	Převod vlny P na následující QRS komplex	Klinické symptomy	Rizika	Potenciální vývoj
AV blokáda 1. stupně	Zpomalení převodu	PQ > 200 ms	1 : 1	Asymptomatická (nezpůsobuje bradykardie), při extrémně prodlouženém intervalu PQ > 300 ms příznaky srdečního selhání	Zhoršení prognózy u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním	Většinou neprogreduje do AV blokády vyšších stupňů
AV blokáda 2. stupně typu Mobitz I (Wenckebach)	Periodická porucha převodu	Postupné prodlužování PQ intervalu až na > 300 ms	3 : 2, 4 : 3, 5 : 4 (na konci cyklu jeden komplex QRS vypadne)	Asymptomatická, bradykardie s hypotenzí	Synkopa	Jen vzácný přechod do AV blokád vyššího stupně
AV blokáda 2. stupně typu Mobitz II	Náhlá porucha převodu	PQ zůstává konstantní (normální trvání)	Po vlně P pravidelně nenásleduje QRS komplex	Asymptomatická, bradykardie s hypotenzí	Synkopa; kdykoliv možný vznik AV blokády 3. stupně	Vysoké riziko progresu do AV blokády 3. stupně (u > 50 % pacientů)
AV blokáda 3. stupně	Kompletní blokáda převodu	Variabilní (obraz fibrilace nebo flutteru síní)	Atrioventrikulární disociace (náhradní rytmus)	Asymptomatická (u pacientů s TF > 40/min), presynkopy, závratě, únava, nevykonnost, dušnost, bolest na hrudi	Synkopa, srdeční zástava	Smrt v případech, kdy se nespustí náhradní rytmus

EKG během léčby verapamilem

Během léčby verapamilem je doporučeno EKG průběžně opakovat (Schytz et al., 2021). EKG je nezbytné zopakovat před navýšením dávky na 360 mg/den a 440 mg/den a pak nutně při každém dalším zvýšení dávky. Po dosažení účinné dávky verapamilu experti doporučují EKG vyšetření zopakovat za 4–5 dnů po posledním navýšení (Koppen et al., 2016). I při stabilní dávce se doporučuje EKG pravidelně kontrolovat, zejména při dlouhodobé léčbě (Cohen et al., 2007). U ambulantně zachycené TF < 50 tepů/minutu, nebo AV bloku 1. stupně s PQ nad 200 ms, ale méně než 250 ms, je vhodné doplnění EKG Holteru.

EKG Holter monitorace

Delší EKG monitorace (24 hodin, či smyčkové nahrávače na více dní) je vhodná při

vysokých dávkách verapamilu (Koppen et al., 2016), ale též při bradykardii (TF 40–50/min) a u hraničního nálezu (PQ interval v rozmezí 201–250 ms) k vyloučení závažnější bradykardie či AV bloku vyšších stupňů. Na základě nálezu se určí další postup (Obr. 2).

Vysazení verapamilu při nově zjištěné EKG abnormalitě

Bezprostřední přerušení léčby je nezbytné při symptomatické bradykardii, poklesu TF < 40/min, nebo záchytu AV blokády 1. stupně s prodloužením PQ nad 250 ms či suspekci na AV bloky vyšších stupňů (Tab. 6). Úprava medikace je nezbytná také při prodloužení QT intervalu nad 450 ms.

EKG při ukončení léčby

Při plánovaném vysazování a ukončení léčby verapamilem se stran provádění EKG ne-

vztahují žádná specifická doporučení (Koppen et al., 2016).

Závěr

Verapamil je považován za lék první volby pro preventivní terapii cluster headache, přestože jeho přesný mechanismus účinku není u této diagnózy zcela objasněn. Klíčem k úspěšné léčbě je časně zahájení postupné titrace verapamilu na začátku každé clusterové periody, protože se jeho efekt dostavuje až od středně vysokých dávek a s určitou latencí. Obě z dostupných perorálních lékových forem (tablety s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním) mají své výhody a nevýhody; preference některého z nich závisí zejména na individuální účinné dávce verapamilu, toleranci této dávky pacientem a absenci EKG abnormit během léčby.

LITERATURA

1. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache*. 2004;44(10):1013-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04196.x.
2. Bultas J. Význam farmakologické intervence srdeční frekvence v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Interv Akut Kardiol*. 2012;11(5-6):202-210.
3. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990;30(7):411-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1990.hed3007411.x.
4. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*. 2007;69(7):668-75. doi: 10.1212/01.wnl.0000267319.18123.d3.
5. Cucherat M, Borer JS. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2012;19(4):269-80. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182246a49.
6. Follath F, Ha HR, Schütz E, et al. Pharmacokinetics of conventional and slow-release verapamil. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 2(Suppl 2):149S-153S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02864.x.
7. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache*. 1989;29(3):167-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed2903167.x.
8. Gupta SK, Hwang S, Atkinson L, et al. Simultaneous first-order and capacity-limited elimination kinetics after oral administration of verapamil. *J Clin Pharmacol*. 1996 Jan;36(1):25-34. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04148.x.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1016/j.jebeh.2018.07.018.
10. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023;30(10):2955-2979. doi: 10.1111/ene.15956.
11. Ioullos P, Charalampos M, Efronini 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.
12. Koppen H, Stolwijk J, Wilms EB, et al. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: An international Delphi study. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1385-1388. doi: 10.1177/0333102416631968.
13. Lanteri-Minet M, Silhol F, Piano V, et al. Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥ 720 mg/day). *J Headache Pain*. 2011;12(2):173-6. doi: 10.1007/s10194-010-0289-x.
14. Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, et al. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(3):218-30. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.001.
15. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus

placebo. *Neurology*. 2000;54(6):1382-5. doi: 10.1212/wnl.54.6.1382.

16. Lund NLT, Petersen AS, Fronczek R, et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments-a consensus article. *J Headache Pain*. 2023;24(1):121. doi: 10.1186/s10194-023-01660-8.

17. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023;30(10):2955-2979. doi:10.1111/ene.15956

18. McAllister RG Jr, Hamann SR, Blouin RA. Pharmacokinetics of calcium-entry blockers. *Am J Cardiol*. 1985;55(3):30B-40B. doi: 10.1016/0002-9149(85)90611-3.

19. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. MZČR: ©2024 [cit. 8.12.2024]. Vyhláška č. 329/2019 Sb. o předepisování léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/vyhlaska-ktou-se-meni-vyhlaska-c-329-2019-sb-o-predepisovani-lecivych-pripravku-pri-poskytovani-zdravotnich-sluzeb-ve-zneni-pozdejsich-predpisu/>.

20. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. MZČR: ©2024 [cit. 8.12.2024]. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech. Dostupné z: <https://mze.gov.cz/public/portal/mze/legislative/ostatni/zakon-2007-378-o-lecivech>.

21. National Library of Medicine [Internet]. ClinicalTrials.gov:

©2024 [cit. 8.12.2024]. Atrioventricular Block and Cluster Headache (SEVA). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04406259?term=verapamil%20AND%20Cluster%20Headache&limit=50&page=1&rank=1#study-overview>.

22. Negro A, Martelletti P. Prophylactic Drugs. In: Leone M, May A (eds). Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalgias. Headache. Cham: Springer. 2020; 264 s. ISBN 978-3-030-12440-3.

23. Nežádál T, Marková J, Blažková K, et al. Diagnostika a léčba bolesti hlavy v ordinaci praktického lékaře: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, [2023]. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-60-6.

24. Pazderník M, Plášek J, Kautzner J a kol. EKG v intenzivní medicíně. Praha: Maxdorf. 2024; 284 s. ISBN 978-80-7345-801-0.

25. Ran C, Jennysdotter Olofsgård F, Steinberg A, et al. Patients with cluster headache show signs of insomnia and sleep related stress: results from an actigraphy and self-assessed sleep study. *J Headache Pain*. 2023;24(1):114. doi: 10.1186/s10194-023-01650-w.

26. Řehulka P, Sklenářová B, Bočková K. Den povědomí o clus-

ter headache 2024. *Neurol. praxi* 2024;25:158–161.

27. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain*. 2021;22(1):22. doi: 10.1186/s10194-021-01228-4.

28. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce. Praha: DrugAgency, 2023. ISBN 978-80-908788-1-5.

29. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. SÚKL ©2024 [cit. 8.12.2024]. SPC léčivého přípravku Isoptin SR 240. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0266718.

30. Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. *Headache*. 2009;49(1):117-25. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01298.x.

31. National Library of Medicine [online]. ClinicalTrials.gov: ©2024 [cit. 8.12.2024]. Atrioventricular Block and Cluster Headache (SEVA). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04406259?term=verapamil%20AND%20Cluster%20Headache&limit=50&page=1&rank=1#study-overview>.

32. Wright CM, Moorin RE, Chowdhury EK, et al. Calcium channel blockers and breast cancer incidence: An updated systematic review and meta-analysis of the evidence. *Cancer Epidemiol*. 2017;50(Pt A):113-124. doi: 10.1016/j.canep.2017.08.012.