

Верапамил

Международное непатентованное наименование - Верапамил

Лекарственная форма - раствор для внутривенного введения

Фармакотерапевтическая группа - Блокатор "медленных" кальциевых каналов

Фармакодинамика:

Верапамил блокирует трансмембранное поступление ионов кальция (и, возможно, ионов натрия) в клетки проводящей системы миокарда и гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Антиаритмическое действие верапамила вероятно связано с его воздействием на "медленные" каналы в клетках проводящей системы сердца.

Электрическая активность синоатриального и атриовентрикулярного узла в значительной степени зависит от поступления в клетки кальция по "медленным" каналам. Ингибируя это поступление кальция, верапамил замедляет атриовентрикулярное проведение и увеличивает эффективный рефрактерный период в AV-узле пропорционально частоте сердечных сокращений. Этот эффект приводит к снижению частоты сокращений желудочков у больных с мерцательной аритмией и/или трепетанием предсердий. Прекращая повторный вход возбуждения в атриовентрикулярном узле, верапамил может восстановить правильный синусовый ритм у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. Верапамил не оказывает влияния на проведение по дополнительным проводящим путям, не влияет на неизменный потенциал действия предсердий и время внутрижелудочкового проведения, но снижает амплитуду, скорость деполяризации и проведения в измененных волокнах предсердий. Верапамил не вызывает спазма периферических артерий и не изменяет общее содержание кальция в плазме крови. Максимум терапевтического действия отмечается через 3-5 минут после болюсного внутривенного введения верапамила.

Фармакокинетика:

Подвергается метаболизму при "первичном прохождении" через печень. Связывается с белками плазмы крови на 90%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер и в грудное молоко (в незначительных количествах).

Быстро метаболизируется в печени путем N-дезалкилирования и O-деметиления с образованием нескольких метаболитов. Накопление препарата и его метаболитов в организме объясняет усиление действия при курсовом лечении.

Наиболее значимый метаболит - фармакологически активный норверапамил (20% от гипотензивной активности верапамила). В метаболизме препарата участвуют изоферменты системы CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Период полувыведения двухфазный: около 4 минут - ранний и 2-5 часов - конечный. Выводится почками 70% (в неизменном виде 3-5%), с желчью 25%. Не выводится при гемодиализе.

В условиях внутривенного введения антиаритмическое действие развивается в течение 1-5 мин (обычно менее 2 мин), гемодинамические эффекты - в течение 3-5 мин. Антиаритмическое действие продолжается около 2 ч, гемодинамическое - 10-20 мин. Выводится в основном почками и с фекалиями (около 16%). Проникает в грудное молоко, проходит через плаценту. Быстрое внутривенное введение вызывает гипотензию у матери, приводящую к дистрессу плода. При длительном применении понижается клиренс и повышается биодоступность. На фоне тяжелого нарушения функции печени (при печеночной недостаточности) плазменный клиренс уменьшается на 70% и период полувыведения увеличивается до 14-16 ч.

Показания:

Для лечения наджелудочковых тахиаритмий, в том числе:

- восстановления синусового ритма при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, включая состояния, связанные с наличием дополнительных проводящих путей при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) и Лауна-Ганонга-Левина (LGL);
- контроля частоты сокращений желудочков при трепетании и мерцании предсердий (тахиааритмический вариант) за исключением случаев, когда трепетание или мерцание предсердий связано с наличием дополнительных проводящих путей (синдромы WPW и LGL).

Противопоказания:

Гиперчувствительность, выраженная дисфункция левого желудочка (ЛЖ), атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма), синдром слабости синусового узла (синдром брадикардии-тахикардии) за исключением пациентов с искусственным водителем ритма, трепетание и фибрилляция предсердий и WPW-синдром или синдром Лауна-Ганонга-Левина (кроме больных с кардиостимулятором), хроническая сердечная недостаточность

(за исключением вызванной наджелудочковой тахикардией, подлежащей лечению верапамилом), тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.) или кардиогенный шок, желудочковая тахикардия с широкими комплексами QRS (>0,12 сек), одновременное применение с колхицином, с бета-адреноблокаторами внутривенно, применение дизопирамида за 48 часов до и 24 часа после введения верапамила, беременность, период лактации.

С осторожностью:

Артериальная гипотензия, снижение нервно-мышечной передачи (например, мышечная дистрофия Дюшена), атриовентрикулярная (AV) блокада I ст, брадикардия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (ИГСС), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, одновременное применение с сердечными гликозидами, хинидином, флекаинидом, ритонавиром, ловастатином, симвастатином, аторвастатином; пожилой возраст, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не исследованы), хроническая сердечная недостаточность, печеночная и/или почечная недостаточность.

Способ применения и дозы:

Вводить только внутривенно, медленно, на протяжении по крайней мере 2-х минут, при непрерывном контроле электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений и артериального давления.

У пациентов пожилого возраста введение осуществляют на протяжении по крайней мере 3-х минут для уменьшения риска нежелательных эффектов.

Для купирования пароксизмальных нарушений ритма сердца или гипертонического криза вводят внутривенно, струйно (под контролем ЭКГ и АД) по 2-4 мл раствора 2,5 мг/мл (5-10 мг). При отсутствии эффекта возможно повторное введение через 30 минут в той же дозе.

Раствор верапамила готовят путем разведения 2 мл раствора препарата 2,5 мг/мл в 100-150 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Побочные эффекты:

Часто - 1-10%; иногда - 0,1-1%; редко - 0,01-0,1%; очень редко - менее 0,001%, включая отдельные случаи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин), выраженное снижение артериального давления, развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия; редко возможно развитие стенокардии,

вплоть до инфаркта миокарда (особенно у больных с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий), аритмия (в том числе мерцание и трепетание желудочков); при быстром введении - атриовентрикулярная блокада III степени, асистолия, коллапс.

Со стороны центральной нервной системы:

головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, экстапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания), единичный случай развития паралича (тетрапареза) при условии совместного применения верапамила и колхицина.

Со стороны пищеварительной системы:

тошнота, запор (редко - диарея), гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность), повышение аппетита, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Аллергические реакции:

кожный зуд, сыпь, гиперемия кожи лица, мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона).

Прочие:

увеличение массы тела; очень редко - агранулоцитоз, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, артрит, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации, отек легких, тромбоцитопения бессимптомная, периферические отеки (отечность лодыжек, стоп и голеней).

Передозировка:

Симптомы: выраженное снижение артериального давления, синусовая брадикардия, переходящая в атриовентрикулярную блокаду, иногда асистолию, гипергликемия, ступор, синоатриальная блокада, метаболический ацидоз. Имеются сообщения о летальных исходах в результате передозировки.

Лечение: следует проводить поддерживающую симптоматическую терапию. Для повышения артериального давления назначают вазопрессорные препараты, при атриовентрикулярной блокаде - искусственный водитель ритма, при асистолии - внутривенное введение вазопрессорных препаратов или реанимационные мероприятия. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие:

| Препарат | Возможное лекарственное взаимодействие |
|--|--|
| <i>Альфа-дреноблокаторы</i> | |
| Празозин | Увеличение C_{max} празозина (~40%), не влияет на период полувыведения празозина. |
| Теразозин | Увеличение AUC теразозина (~24%) и C_{max} (~25%). |
| <i>Антиаритмические средства</i> | |
| Флекаинид | Минимальное действие на клиренс флекаинида в плазме крови (<~10%); не влияет на клиренс верапамила в плазме крови. |
| Хинидин | Уменьшение перорального клиренса хинидина (~35%). |
| <i>Средства для лечения бронхиальной астмы</i> | |
| Теофиллин | Уменьшение перорального и системного клиренса теофиллина (~20%). У курящих пациентов уменьшение на ~11%. |
| <i>Противосудорожные средства</i> | |
| Карбамазепин | Увеличение AUC карбамазепина (~46%) у больных устойчивой парциальной эпилепсией. |
| <i>Антидепрессанты</i> | |
| Имипрамин | Увеличение AUC имипрамина (~15%). Не влияет на уровень активного метаболита, дезипрамина. |
| <i>Гипогликемические средства</i> | |
| Глибурид | Увеличивается C_{max} глибурида (~28%), AUC (~26%). |
| <i>Противомикробные средства</i> | |
| Эритромицин | Возможно повышение концентрации верапамила в плазме крови. |
| Рифампицин | Уменьшение AUC верапамила (~97%), C_{max} (~94%), биодоступность ~92%. |
| Телитромицин | Возможно повышение концентрации верапамила в плазме крови. |
| <i>Противоопухолевые средства</i> | |
| Доксорубицин | Увеличение AUC доксорубицина (89%) и C_{max} (61%) при приеме верапамила внутрь у больных мелкоклеточным раком легких. Введение верапамила внутривенно у пациентов с прогрессирующими новообразованиями не влияет на |

| | |
|---|---|
| | фармакокинетические параметры доксирубина. |
| <i>Барбитураты</i> | |
| Фенобарбитал | Увеличение перорального клиренса верапамила - в 5 раз. |
| <i>Бензодиазепины и другие транквилизаторы</i> | |
| Буспирон | Увеличение AUC буспирона, C _{max} - в 3,4 раза |
| Мидазолам | Увеличение AUC мидазолама (~ в 3 раза) и C _{max} (~ в 2 раза). |
| <i>Бета-адреноблокаторы</i> | |
| Метопролол | Увеличение AUC метопролола (~32,5%) и C _{max} (~41%) у больных стенокардией. |
| Пропранолол | Увеличение AUC пропранолола (~65%) и C _{max} (~94%) у больных стенокардией |
| <i>Сердечные гликозиды</i> | |
| Дигитоксин | Уменьшение общего клиренса (~27%) и экстраренального клиренса (~29%) дигитоксина. |
| Дигоксин | У здоровых добровольцев увеличиваются C _{max} дигоксина на ~45-53%, C _{ss} дигоксина на ~42% и AUC дигоксина на ~52%. |
| <i>Иммунологические средства</i> | |
| Циклоспорин | Увеличение AUC, C _{ss} , C _{max} циклоспорина на ~45%. |
| Эверолимус | Возможно повышение уровня эверолимуса в плазме крови. |
| Сиролимус | Возможно повышение уровня сиролимуса в плазме крови. |
| Такролимус | Возможно повышение уровня такролимуса в плазме крови. |
| <i>Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)</i> | |
| Аторвастатин | Возможно повышение уровня аторвастатина в плазме крови. |
| Ловастатин | Возможно повышение уровня ловастатина в плазме крови. |
| Симвастатин | Увеличение AUC (~в 2,6 раз) и C _{max} (~в 4,6 раз) симвастатина. |
| <i>Агонисты рецепторов серотонина</i> | |
| Алмотриптан | Увеличение AUC (~20%) и C _{max} (~24%) алмотриптана. |
| <i>Урикозурические средства</i> | |

| | |
|---|--|
| Сульфинпиразон | Увеличение клиренса верапамила (~ в 3 раза) и снижение его биодоступности (~60%). |
| <i>Другие</i> | |
| Грейпфрутовый сок | Увеличение AUC R- (~49%) и S- (~37%) верапамила и Cmax R- (~75%) и S- (-51%) верапамила. Время полувыведения и почечный клиренс не изменялись. |
| Зверобой продырявленный | Уменьшается AUC R- (~78%) и S- (~80%) верапамила с соответствующим понижением Cmax. |
| <i>Другие виды взаимодействия</i> | |
| Циметидин | <p>Уменьшает клиренс верапамила при внутривенном введении.</p> <p>Верапамил как средство, в высокой степени связывающееся с белками плазмы крови, должен применяться с осторожностью при одновременном применении с другими препаратами, обладающими подобной способностью.</p> <p>При совместном применении средств для ингаляционной общей анестезии и блокаторов "медленных" кальциевых каналов, к которым относится верапамил, следует тщательно титровать дозу средства для ингаляционной общей анестезии до достижения необходимого эффекта, чтобы избежать избыточного угнетения сердечно-сосудистой системы.</p> <p>Верапамил может усиливать эффект препаратов, блокирующих нервно-мышечную проводимость (таких как курареподобные и деполяризующие миорелаксанты). Поэтому следует снижать дозу верапамила и/или дозы препаратов, блокирующих нейромышечную проводимость, при их одновременном применении. Возможно повышение нейротоксичности лития. Верапамил также может снижать содержание лития в сыворотке крови у больных, длительно получающих литий. При одновременном применении этих препаратов необходимо тщательное наблюдение за пациентами.</p> |
| Празозин, теразозин | Аддитивное антигипертензивное действие. |
| Ритонавир и другие противовирусные (ВИЧ) средства | Могут ингибировать метаболизм верапамила, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови, поэтому дозы верапамила должны быть снижены. |
| Карбамазепин | Повышение уровня карбамазепина в плазме крови и появление побочных реакций, как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение. |
| Рифампицин | Может снижать антигипертензивное действие |

| | |
|---|---|
| Колхицин | <p>верапамила. Является субстратом для изоферментов CYP3A и P-гликопротеина, которые в свою очередь подавляют метаболизм верапамила. Поэтому при одновременном применении с верапамилем концентрация колхицина в крови может значительно повышаться.</p> |
| Сульфинпиразон | <p>Может снижать антигипертензивное действие верапамила.</p> |
| Ацетилсалициловая кислота (аспирин) | <p>Увеличение кровоточивости.</p> |
| Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры | <p>Усиление антигипертензивного действия.</p> |
| <i>Гиполипидемические средства - Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)</i> | <p>Одновременное применение с верапамилем может привести к увеличению сывороточных концентраций симвастатина или ловастатина. Пациентам, получающим верапамил, лечение ингибиторами ГМГ-Ко А редуктазы (т.е. симвастатином, аторвастатином, ловастатином) следует начинать с возможно более низких доз, которые далее повышают. Если же необходимо назначить верапамил пациентам, уже получающим ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, необходимо пересмотреть и снизить их дозы соответственно концентрации холестерина в сыворотке крови. Подобной тактики следует придерживаться и при одновременном назначении верапамила с аторвастатином, хотя и не имеется клинических данных, подтверждающих их взаимодействие. Не метаболизируются под действием изоферментов CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилем наиболее вероятно. Хотя внутривенный верапамил и применялся совместно с препаратами дигиталиса без серьезных побочных эффектов, но, учитывая то, что эти препараты замедляют AV проводимость, необходимо наблюдение за пациентами для своевременного выявления AV блокады или выраженной брадикардии. Возможно развитие артериальной гипотензии при совместном применении хинидина и верапамила внутривенно, поэтому эту комбинацию лекарственных средств необходимо применять с осторожностью.</p> <p>Одновременное внутривенное введение</p> |
| Симвастатин/ ловастатин/ аторвастатин | |
| Флувастатин, правастатин и розувастатин | |
| Хинидин | |
| Бета- | |

адреноблокаторы

верапамила и бета-адреноблокаторов приводило к серьезным побочным эффектам (выраженная брадикардия), особенно у больных с кардиомиопатией, сердечной недостаточностью или недавно перенесенным инфарктом миокарда. Бета-адреноблокаторы нужно назначать за несколько часов до или через несколько часов после применения верапамила. Не следует назначать дизопирамид за 48 часов до или 24 часа после применения верапамила. При совместном применении верапамила и флекаинида возможно аддитивное действие со снижением сократимости миокарда, удлинением AV проводимости и реполяризации миокарда.

Фармацевтическое взаимодействие

Во избежание нарушений стабильности не рекомендуется разводить Верапамил растворами натрия лактата в пластиковых пакетах из ПВХ. Следует избегать смешивания растворов препарата Верапамил и альбумина, амфотерицина В, гидралазина или триметоприма и сульфаметоксазола.

Особые указания:

Хроническую сердечную недостаточность (кроме тяжелой или вызванной аритмией) следует компенсировать сердечными гликозидами и диуретиками до начала терапии препаратом.

У больных с умеренной и тяжелой (III и IV функционального класса по классификации NYHA) хронической сердечной недостаточностью (давление заклинивания в легочной артерии более 20 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка менее 30%) при назначении препарата может развиваться острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:

После применения верапамила возможны индивидуальные реакции (сонливость, головокружение). Может оказывать влияние на способности к концентрации внимания (вождение автомобиля и работа с механизмами), особенно в начале лечения и/или при одновременном приеме алкоголя. С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Форма выпуска/дозировка:

Раствор для внутривенного введения, 2,5 мг/мл.