

Nadużywanie loperamidu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Loperamide abuse – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Nadużywanie substancji psychoaktywnych często dotyczy opioidów. Loperamid ze względu na miejscowe oddziaływanie z receptorami opioidowymi w przewodzie pokarmowym i związane z tym hamowanie motoryki jelit stosowany jest w leczeniu nieinfekcyjnych biegunek. W dawkach terapeutycznych (16 mg lub mniej na dobę) działanie psychoaktywne leku jest ograniczone przez jego słabe wchłanianie po podaniu doustnym. Stosowanie loperamidu ze względu na jego właściwości euforyczne lub złagodzenie objawów odstawienia opioidów obejmuje duże dawki doustne (ponad 70 mg na dobę). Ze względu na działanie opioidowe, status leku bez recepty i niski koszt, loperamid jest czasami określany jako „metadon dla ubogich”. **Material i metody.** Przypadek 23-letniego mężczyzny stosującego loperamid w dawce 70 mg/dobę ze względu na jego właściwości euforyczne. **Wyniki.** Pacjentowi zalecono stopniową redukcję dawki loperamidu i skierowano do lekarza psychiatry. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza stosowanie loperamidu ze względu na jego właściwości euforyczne. (*Farm Współ* 2022; 14: 176-179) doi: 10.53139/FW.20221521

Słowa kluczowe: loperamid, substancje uzależniające, właściwości euforyczne

Summary

Introduction. Substance abuse is often related to opioids. Due to the local interaction with opioid receptors in the gastrointestinal tract and the related inhibition of intestinal motility, loperamide is used in the treatment of non-infectious diarrhea. At therapeutic doses (16 mg or less per day), the drug's psychoactive effect is limited by poor absorption after oral administration. The use of loperamide, due to its euphoric properties or the alleviation of opioid withdrawal symptoms, involves high oral doses (over 70 mg daily). Because of its opioid effects, over-the-counter status and low cost, loperamide is sometimes referred to as “methadone for the poor”. **Material and methods.** A case of a 23-year-old man using loperamide in a dose of 70 mg/day due to its euphoric properties. **Results.** The patient was advised to gradually reduce the dose of loperamide and referred to a psychiatrist. **Conclusions.** The described case confirms the use of loperamide due to its euphoric properties. (*Farm Współ* 2022; 14: 176-179) doi: 10.53139/FW.20221521

Key words: loperamide, addictive substances, euphoric properties

Wstęp

Substancje uzależniające, inaczej psychoaktywne, to naturalne, syntetyczne lub półsyntetyczne substancje chemiczne, które wpływają na ośrodkowy układ nerwowy. Działając bezpośrednio na funkcje mózgu, zmieniają nastrój, procesy myślowe i zachowanie człowieka. Częste przyjmowanie substancji psychoaktywnych prowadzi do uzależnienia.

Naukowcy zidentyfikowali najpowszechniejsze klasy leków/substancji uzależniających. Według piątej

wersji Diagnostycznego i Statystycznego Podręcznika Zaburzeń Psychiczych (ang. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) oraz dziesiątej aktualizacji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), najczęściej stosowane leki/substancje uzależniające to między innymi alkohol, tytoń, opioidy, środki uspokajające, nasenne i przeciwłękowe [1-4].

Loperamid to syntetyczny lek opioidowy pozbawiony działania przeciwbólowego. Działając na recep-

tory opioidowe w ścianie jelita, powoduje zmniejszenie uwalniania prostaglandyn i acetylocholin oraz zwiększenie resorpcji wody i elektrolitów przez komórki ściany jelita. Szybko i długotrwale hamuje perystaltykę przewodu pokarmowego, zwiększa napięcie zwieracza odbytu (pożądany efekt u osób z nietrzymaniem stolca) oraz zmniejsza utratę wody i elektrolitów do światła przewodu pokarmowego. Loperamid nie wpływa na florę jelitową. Początek działania przeciwbiegunkowego obserwuje się już po godzinie po przyjęciu 4 mg loperamidu. Lek wykazuje ok. 40–50-krotnie silniejsze właściwości przeciwbiegunkowe niż morfina. Choć loperamid jest agonistą receptora opioidowego μ , w dawkach terapeutycznych nie działa przeciwbólowo (nie przenika przez barierę krew-mózg).

Pośrednictwo glikoproteiny P umożliwia loperamidowi przekroczenie bariery krew-mózg gdy stosowany jest w dużych dawkach [5-7].

Lek ma szeroki margines bezpieczeństwa, głównie ze względu na wyjątkowo niską biodostępność (0,3%). Jest metabolizowany głównie przez jelitowy i wątrobowy cytochrom P450 (CYP) 3A4 i CYP2C8 do nieaktywnych metabolitów. Loperamid i jego metabolity są wydalane z żółcią, a tylko 1% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Loperamid ma właściwości lipofilne i silnie wiąże się z białkami (97%). W dawkach terapeutycznych okres półtrwania leku wynosi od 9 do 14 godzin. Na farmakokinetykę loperamidu duży wpływ ma glikoproteina P (P-gp). Poprzez obecność w nabłonku jelita cienkiego, kanalikach żółciowych, kanaliku proksymalnym i barierze krew-mózg, ten aktywny transporter przeciwdziała wchłanianiu loperamidu ze światła jelita, ułatwia jego transport do żółci i ogranicza przechodzenie krążącego loperamidu do mózgu. Znaczenie kliniczne mają interakcje jednocześnie podawanego loperamidu z inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozyl), CYP3A4 i P-gp (np. rytonawir, itrakonazol) lub samego P-gp (np. chinidyna, eksperymentalne selektywne inhibitory P-gp). Ich rezultatem jest zwiększenie stężenie loperamidu w osoczu (ok. 4 –krotne) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji do przeszło 30 godzin, co może wywołać ośrodkowe efekty opioidowe [6,8,9].

Opis przypadku

23-letni mężczyzna korzystając z informacji medialnych o właściwościach loperamidu stosowanego w celach pozamedycznych rozpoczął jego przyjmowanie w dawce 70 mg/dobę.

Celem tego postępowania była chęć „poprawy stanu psychicznego”. Pacjent do tej pory niechętnie przebywał w tłumie i unikał kontaktów towarzyskich. Jego inne zachowanie – zawsze dobry humor, żartowanie, skłonność do nagłego wybuchania śmiechem, nawet z błahego powodu, zadowoleni z każdej sfery życia wzbudziły niepokój najbliższych. Pacjent przyszedł się do stosowania loperamidu. Lekarz rodzinny zalecił stopniową redukcję dawki loperamidu i skierował pacjenta do lekarza psychiatry. Pacjent nie potwierdził stosowania w przeszłości innych substancji psychoaktywnych.

Dyskusja

Loperamid jest bezpiecznym i skutecznym środkiem przeciwbiegunkowym, gdy stosuje się go w zalecanych dawkach terapeutycznych (2-16 mg na dobę). Lek w niektórych krajach dostępny jest bez recepty od 1988 roku. Stosowanie wysokich dawek loperamidu zostało po raz pierwszy zgłoszone na forach internetowych już w 2005 r., przy czym około 70% osób potwierdzało stosowanie leku w celu leczenia objawów odstawienia opioidów, a 25% z powodu jego euforycznych skutków [10-11]. W latach 2010-2015 nastąpił prawie 100% wzrost liczby zgłoszeń dotyczących narażenia na loperamid do amerykańskiego National Poison Data System (NPDS) [12]. Od 2010 roku w literaturze medycznej pojawiły się liczne opisy przypadków i serie przypadków stosowania dużych dawek loperamidu i późniejszej toksyczności [9,12-14].

Analiza amerykańskiej bazy danych o zatruciach wykazała wzrost ekspozycji na loperamid także w kolejnych latach – od 1 stycznia 2012 r. do 30 września 2018 r. do NPDS zgłoszono 6606 przypadków po zastosowaniu loperamidu. Większość z nich została zgłoszona jako niezamierzona (69%, n = 4574). Zaobserwowano wzrost liczby przypadków ekspozycji na loperamid zgłoszonych jako celowe „nadużywanie”, z 92 przypadków w 2012 roku do 272 przypadków w 2017 roku. W okresie tym odnotowano 18 zgonów [10]. W wcześniejszym badaniu internetowym loperamid był używany przez ankietowanych do leczenia szerokiego spektrum objawów związanych z nadużywaniem opioidów, a niektórzy nazwali go nawet „metadonem ubogich”. Średnie spożycie wynosiło 70-100 mg dziennie. Większość uczestników określiła efekt loperamidu od „akceptowalnego” do „doskonałego”. Jednak większość uczestników wątpiła w jego działanie przeciwbólowe i euforyczne [11].

Częste stosowanie loperamidu w celach pozamedycznych potwierdziły również badania brytyjskie – z 10 019 ankietowanych 28,5% przyjmowało lek z tego powodu [15].

Loperamid nie jest wykrywany w rutynowych badaniach przesiewowych moczu na obecność opioidów, ale wymaga pobrania próbki krwi. Po zastosowaniu pojedynczej doustnej dawki 2 mg stężenie w surowicy utrzymuje się na poziomie <2 ng/ml. W przypadku zgonów spowodowanych przedawkowaniem średni poziom w surowicy wynosił 270 ng/ml, co wskazuje na przyjmowanie 100 lub więcej kapsułek 2 mg [16-18].

Feldman i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem było scharakteryzowanie wiedzy farmaceutów na temat nadużywania loperamidu i ustalenie, jakie metody mają farmaceuci w Stanach Zjednoczonych, aby ograniczyć sprzedaż opakowań loperamidu w przypadku podejrzenia nadużycia. Aż 75,2% farmaceutów potwierdziło, że jest świadomych nadużywania loperamidu, 24,8% było świadomych, w jaki sposób doszło do nadużycia, a 30,7% uważało, że mogą zmniejszyć kupowaną ilość lub odmówić sprzedaży, jeśli podejrzewano nadużycie [19].

Podsumowanie

Nadużywanie opioidów jest jednym z głównych wyzwań dla zdrowia publicznego XXI wieku. Loperamid stosowany w dawkach terapeutycznych wykazuje stosunkowo niewielką penetrację bariery

kręwo-mózg. Status leku bez recepty spowodował w ostatnich latach, że loperamid zyskał przydomek „metadonu dla ubogich”. Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Farmaceutów, nadużywanie loperamidu zaczęło gwałtownie rosnąć po 2010 roku. Dlatego konieczna jest kampania edukacyjna dotycząca właściwego stosowania loperamidu. We wrześniu 2019 r., w ramach ciągłych wysiłków w celu rozwiązania problemu nadużywania i niewłaściwego stosowania loperamidu, FDA zatwierdziła zmiany w opakowaniach preparatów zawierających loperamid OTC. Zmiany te ograniczają zawartość do nie więcej niż 48 mg loperamidu w każdym opakowaniu leku. Farmaceuci powinni wykorzystywać każdą okazję, aby edukować pacjentów na temat prawidłowego i bezpiecznego stosowania loperamidu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Zou Z, Wang H, d'Oleire Uquillas F, et al. Definition of Substance and Non-substance Addiction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1010:21-41.
2. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. The American Psychiatric Association, Washington, DC. www.psicovalero.files.wordpress.com/2014/11/dsm-v-ingles-manual-diagn3b3stico-y-estad3adstico-de-los-trastornos-mentales.pdf.
3. World Health Organization (2004) Icd-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. *Acta Chir Iugosl* 56(3):65. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42980/1/9241546530_eng.pdf.
4. Liu JF, Li JX. Drug addiction: a curable mental disorder? *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(12):1823-9.
5. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00836>.
6. www.mp.pl.
7. www.urpl.gov.pl.
8. Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Ann Emerg Med.* 2017;70(2):245-52.
9. Powell JW, Presnell SE. Loperamide as a Potential Drug of Abuse and Misuse: Fatal Overdoses at the Medical University of South Carolina. *J Forensic Sci.* 2019;64(6):1726-30.
10. Eggleston W, Palmer R, Dubé PA, et al. Loperamide toxicity: recommendations for patient monitoring and management. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(5):355-9.
11. Daniulaityte R, Carlson R, Falck R, et al. I just wanted to tell you that loperamide WILL WORK™: A web-based study of extra-medical use of loperamide. *Drug Alcohol Dependence.* 2013;130(1-3):241-4.

12. Swank KA, Wu E, Kortepeter C, et al. Adverse event detection using the FDA post-marketing drug safety surveillance system: Cardiotoxicity associated with loperamide abuse and misuse. *J Am Pharma Assoc.* 2017;57(2):S63-7.
13. Canada PHA of, Canada PHA of. National report: Apparent opioid-related deaths in Canada (released September 2018). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/national-report-apparent-opioid-related-deaths-released-september-2018.html> (01.10.2022).
14. Vakkalanka JP, Charlton NP, Holstege CP. Epidemiologic Trends in Loperamide Abuse and Misuse. *Ann Emergency Med.* 2017;69(1):73-8.
15. Webb NE, Wood DM, Black JC, et al. Non-medical use of loperamide in the UK and the USA. *QJM.* 2020;113(1):25-30.
16. NMS Labs. Opioid addiction leads to alternative drug abuse. http://www.nmslabs.com/uploads/PDF/Loperamide_2016_PDF_letter.pdf (01.10.2022).
17. Loperamide package insert. Available at: <https://www.drugs.com/pro/imodium.html>. (01.10.2022)
18. Bishop-Freeman SC, Feaster MS, Beal J, et al. Loperamide-related deaths in North Carolina. *J Anal Toxicol.* 2016;40(8):677-86.
19. Feldman R, Everton E. National assessment of pharmacist awareness of loperamide abuse and ability to restrict sale if abuse is suspected. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2020;60(6):868-73.