|  |
| --- |
|  |



**FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) предупреждает о серьезных сердечных заболеваниях при приеме противодиарейного препарата лоперамид (Имодиум), в том числе при злоупотреблении этим средством и неправильном применении**

# Инструктаж по безопасности

**[6-7-2016]** Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) предупреждает о том, что прием доз безрецептурного и рецептурного противодиарейного препарата лоперамид (Имодиум), в том числе при злоупотреблении этим средством и неправильном применении выше рекомендованных, может вызвать серьезные проблемы с сердцем, которые становятся причиной смерти. Риск возникновения подобных серьезных сердечных заболеваний, включая аритмии, может также увеличиваться при приеме высоких доз лоперамида с некоторыми видами лекарственных препаратов, которые взаимодействуют с лоперамидом (см. примеры лекарственных препаратов, которые потенциально могут взаимодействовать с лоперамидом).

Большая часть сообщаемых серьезных сердечных заболеваний возникла у людей, намеренно неправильно принимавших и злоупотреблявших высокими дозами лоперамида, которые пытались избавиться посредством самолечения от абстинентного синдрома или достигнуть чувства эйфории. Мы продолжим оценку этой проблемы безопасности и определим необходимость принятия дополнительных мер со стороны FDA.

**Работники здравоохранения** должны знать, что прием доз лоперамида выше рекомендованных может привести к серьезным побочным реакциям со стороны сердца. Рассматривайте лоперамид как возможную причину возникновения кардиальных событий неизвестной этиологии, включая удлинение интервала QT, двунаправленную желудочковую тахикардию или другие желудочковые аритмии, синкопу и остановку сердца. В случае злоупотребления люди зачастую принимают другие лекарственные препараты с лоперамидом, стремясь повысить его всасывание и проникновение через гематоэнцефалический барьер, подавить метаболизм лоперамида и усилить его эйфорическое действие. При подозрении на отравление лоперамидом, незамедлительно отмените препарат и начните необходимое лечение. При подозрении на прием лоперамида внутрь, измерить его уровень в крови, для чего может потребоваться специальный анализ. В некоторых случаях двунаправленной желудочковой тахикардии, при которой медикаментозное лечение неэффективно, может потребоваться электрическая кардиостимуляция или кардиостимуляция электрошоком.

Информируйте пациентов, принимающих лоперамид о необходимости соблюдения рекомендаций по дозированию препарата, указанных на этикетке, поскольку намеренный или случайный прием доз выше рекомендованных может стать причиной аритмий и серьезных побочных реакций со стороны сердца, приводящих к смерти. Также информируйте пациентов о том, что лекарственные взаимодействия с широко используемыми лекарственными препаратами также повышает риск возникновения серьезных побочных реакций со стороны сердца. Направляйте пациентов с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, на лечение (см. Дополнительную информацию для работников здравоохранения).

**Пациенты и потребители** должны принимать лоперамид только в дозировке, назначенной медицинскими работниками, или согласно фактам о безрецептурном препарате, указанным на этикетке. Не принимайте больше дозы, назначенной или указанной на этикетке, так как это может стать причиной серьезных побочных реакций со стороны сердца или смерти. Если диарея сохраняется более 2 дней, прекратите прием лоперамида и обратитесь к медицинскому работнику. Незамедлительно обратитесь за медицинской помощью по номеру 911, если у вас или у кого-то, кто принимает лоперамид, наблюдается следующее:

* Потеря сознания
* Быстрое сердцебиение или нерегулярный сердечный ритм
* Невосприимчивость, означающая, что вы не можете разбудить человека, или он не отвечает или не реагирует как обычно

Обратитесь за консультацией к фармацевту или медицинскому работнику, если вы не уверены в том, какую дозу должны принимать, как часто следует принимать лекарство и относительно взаимодействия лекарственного препарата, который вы принимаете, с лоперамидом. Медицинский работник должен знать обо всех препаратах, которые вы принимаете, включая препараты безрецептурного отпуска (см. примеры лекарственных препаратов, которые потенциально могут взаимодействовать с лоперамидом).

Лоперамид разрешен к приему для помощи в управлении симптомами диареи, включая Диарею путешественников. Максимальная разрешенная суточная доза для взрослых составляет 8 мг в сутки при безрецептурном отпуске и 16 мг в сутки при отпуске по рецепту врача. Без рецепта препарат отпускается под фирменным названием Имодиум A-D, и как магазинная марка, и как дженериковый препарат.

За 39 лет с даты первоначального одобрения лоперамида в 1976 г. по 2015 г. FDA были получены сообщения о 48 случаях серьезных сердечных заболеваний, ассоциированных с лоперамидом. В это число входят только отчеты, полученные FDA, так что, вероятно, есть случаи, о которых нам не известно. В тридцати одном случае понадобилась госпитализация, 10 пациентов умерло. Больше половины из этих 48 случаев были сообщены после 2010 г. Серьезные сердечные заболевания возникали чаще всего у пациентов, принимавших дозы гораздо выше рекомендованных. В остальных случаях пациенты принимали рекомендованные дозы лоперамида, но они также принимали взаимодействующие лекарственные препараты, что привело к повышению уровней содержания лоперамида. Дополнительные случаи серьезных сердечных заболеваний, связанные с приемом лоперамида, сообщались в медицинской литературе.1-9 Истории болезни, сообщенные в FDA и в медицинской литературе, указывают на то, что люди принимают значительно большие дозы лоперамида в случаях неправильного приема и злоупотребления, зачастую пытаясь достигнуть эйфории или заняться самолечением абстинентного синдрома. Также лоперамид принимают с взаимодействующими лекарственными препаратами, пытаясь усилить такое действие лекарственного препарата.

Мы убеждаем пациентов, потребителей и медицинских работников сообщать о побочных эффектах, касающихся лоперамида или других лекарственных препаратов, через программу FDA MedWatch, используя информацию в окне «Связаться с FDA» внизу страницы.

\*Случаи были зарегистрированы в Системе отчетов о нежелательных явлениях FDA [(FAERS).](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm)

# Примеры лекарственных препаратов, которые потенциально могут взаимодействовать с лоперамидом \*

*\*Это не полный перечень и степень воздействия каждого препарата неизвестна. Если вы не уверены в том, взаимодействует ли препарат, который вы принимаете, с лоперамидом, обратитесь за консультацией к фармацевту или медицинскому работнику.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Международное непатентованное наименование** | **Примеры фирменного названия (й)** |
| циметидин | Тагамет HB |
| кларитромицин | биаксин, превпак |
| эритромицин | E.E.S., Эри-Таб, Эрик, эрипед, ПЦЭ |
| гемфиброзил | лопид |
| итраконазол | онмел, споранокс |
| кетоконазол | Доступен только под международным непатентованным наименованием |
| хинидин † | Нуэдекста |
| хинин † | Квалаквин |
| ранитидин | Зантак |
| ритонавир | Калетра, Норвир, Техниви, Viekira Pak |

†Хинин и его изомер хинидин также присутствуют в тонизирующих напитках.

# Факты о лоперамиде

* Лоперамид разрешен к приему для помощи в управлении симптомами диареи, включая Диарею путешественников. Без рецепта препарат отпускается под фирменным названием Имодиум A-D, и как магазинная марка, и как дженериковый препарат. Основная часть лоперамида, состоящего из одного ингредиента и продаваемого в США, отпускается без рецепта. Он также доступен по рецепту.
* Лоперамид воздействует на опиоидные рецепторы в кишечнике для замедления перистальтики в кишках. Это сокращает количество дефекаций и делает стул менее водянистым.
* Лоперамид разрешен к применению разовыми дозами, первая доза - 4 мг, затем по 2 мг после каждого жидкого стула, у взрослых. Максимальная разрешенная общая суточная доза составляет 8 мг в сутки при приеме без рецепта и 16 мг в сутки при назначении врача.
* Дозировка у детей зависит от возраста ребенка. Лоперамид не рекомендуется назначать детям младше 2 лет.
* Лоперамид доступен в форм таблеток, капсул или жидкости, принимаемых перорально. Хотя препарат принимают после каждого жидкого стула, важно не превысить общую суточную дозу, указанную на этикетке лекарственного препарата или назначенную медицинским работником.
* К распространенным побочным эффектам относятся сухость во рту, головокружение, сонливость, желудочный дискомфорт, тошноту или рвоту и запор.
* Лоперамид может взаимодействовать с противогрибковыми лекарственными препаратами, например, итраконазолом и кетоконазолом; противохолестериновый препарат гемфиброзил; сердечный препарат хинидин; противомалярийный препарат хинин; препарат для лечения ВИЧ ритонавир; лекарственные препараты, назначаемые для лечения кислотного рефлюкса, включая антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа (H2RAs); и антибиотики эритромицин и кларитромицин (см. Примеры лекарственных препаратов, которые потенциально могут взаимодействовать с лоперамидом). Лбой из этих лекарственных препаратов, при приеме с лоперамидом, могут повышать уровни лоперамида в крови.

# Дополнительная информация для пациентов и потребителей

* Прием доз противодиарейного препарата лоперамид выше рекомендованных может привести к серьезным сердечным болезням, включая аритмии и смерть. Не принимайте лоперамид в дозировках выше указанных на этикетке или назначенных медицинским работником.
* Прием лоперамида с несколькими типами широко распространенных лекарственных препаратов может повысить уровень содержания лоперамида в организме и может повысить риск возникновения серьезных сердечных заболеваний и риск смерти, особенно, если вы принимаете дозы лоперамида выше рекомендованных. См. Примеры лекарственных препаратов, которые потенциально могут взаимодействовать с лоперамидом.
* Вы должны сообщить медицинскому работнику обо всех лекарственных препаратах, которые вы принимаете, включая безрецептурные лекарства, витамины и другие пищевые добавки.
* Незамедлительно обратитесь за медицинской помощью, если у вас или у кого-то, кто принимает лоперамид, наблюдается следующее: потеря сознания, быстрое сердцебиение или нерегулярный сердечный ритм, невосприимчивость, означающая, что вы не можете разбудить человека, или он не отвечает или не реагирует как обычно
* Вы должны ознакомиться с этикетками, содержащими факты обо всех безрецептурных лекарственных препаратах, чтобы узнать, сколько и как часто вы должны принимать их и содержат ли лекарственные препараты лоперамид.
* Обратитесь за консультацией к фармацевту или медицинскому работнику, если вы не уверены в том, какую дозу должны принимать, как часто следует принимать лекарство и относительно взаимодействия лекарственного препарата, который вы принимаете, с лоперамидом.
* Прекратите прием лоперамида и обратитесь к медицинскому работнику, если диарея сохраняется более 2 дней, симптомы ухудшаются или у вас вздутие или выпячивание живота.
* Не давайте лоперамид детям младше 2 лет, кроме как по значению медицинского работника.
* Сообщайте о побочных эффектах лоперамида или других лекарственных препаратов в программу FDA MedWatch, используя информацию в окне «Связаться с FDA» внизу страницы.

# Дополнительная информация для медицинских работников

* Прием доз лоперамида выше рекомендованных может стать причиной серьезных сердечных заболеваний, включая удлинение интервала QT, двунаправленную желудочковую тахикардию или другие желудочковые аритмии, остановку сердца, синкопу и смерть.
* Рассматривайте лоперамид как возможную причину кардиальных событий неизвестной этиологии. В некоторых сообщенных случаях эти явления не были отнесены к лоперамиду, что привело к неэффективному и/или позднему лечению.
* При подозрении на кардиотоксичность, вызванную лоперамидом, немедленно отмените лоперамид и начните лечение для управления и профилактики сердечных аритмий и тяжелых исходов.
* Измеряйте уровни лоперамида в крови. Стандартные методы анализа на наличие опиоидов не включают анализ на лоперамид; такой анализ на опиоиды дат отрицательные результаты даже при наличии лоперамида. Если вам необходимо измерить уровень содержания лоперамида в крови, точно определите анализ.
* Рассматривайте электрическую кардиостимуляцию или кардиостимуляцию электрошоком для лечения двунаправленной желудочковой тахикардии, вызванной лоперамидом, которая сохраняется несмотря на медикаментозное лечение. Во многих сообщаемых случаях противоаритмические средства оказались неэффективными и для контроля аритмий потребовалась электрическая кардиостимуляция или кардиостимуляция электрошоком.
* В большинстве тяжелых случаев пациенты специально злоупотребляли лоперамидом, принимая огромные дозы для достижения чувства эйфории или предотвращения абстинентного синдрома. Некоторые пациенты также злоупотребляли лоперамидом, принимая дозы выше рекомендованных для лечения диареи. В большинстве тяжелых случаев пациенты занимались самолечением, принимая дозы от 70 мг до 1600 мг в сутки, что от 4 до 10 раз превышает рекомендованную дозу.
* В нескольких случаях пациенты принимали сопутствующие препараты для повышения всасывания в ЖКТ, снижения метаболизма лоперамида и повышения проникновения через гематоэнцефалический барьер. К этим препаратам относятся ингибиторы цитохрома P3A4 (например, интраконазол, кларитромицин), ингибиторы цитохрома P2C8 (например, гемфиброзил) и ингибиторы P-гликопротеина (например, хинидин).
* При злоупотреблении лоперамидом сопутствующий прием лекарственных препаратов, ингибирующих цитохром P3A4, цитохром P2C8 и/или P- гликопротеин, может способствовать повышению риска серьезных кардиальных событий. Многочисленные лекарственные препараты, оказывающие влияние на различные метаболические и транспортные пути, могут действовать с усилением действия для увеличения концентраций лоперамида. См. Примеры лекарственных препаратов, которые потенциально могут взаимодействовать с лоперамидом.
* Лоперамид – это опиоид, который обладает относительно низкой гастроинтестинальной абсорбцией и низкой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер. В разрешенных дозах лоперамид демонстрирует сравнительно продолжительный период полувыведения от 9 до 13 часов. В дозах выше 16 мг период полувыведения составил 41 час.
* С осторожностью назначайте лоперамид пациентам, предрасположенным к удлинению интервала QT, двунаправленной желудочковой тахикардии и другим серьезным аритмиям, или пациентам, принимающим лекарственные препараты, подавляющие метаболизм или транспорт лоперамида (т.е. ингибиторы цитохрома P3A4, цитохрома P2C8 или P- гликопротеина). Сопутствующие лекарственные препараты могут действовать с усилением действия для увеличения концентраций лоперамида, блокируя более одного пути выведения лоперамида.
* Консультируйте пациентов относительно сердечных рисков лоперамида и предупреждайте их о том, что они не должны принимать дозы выше рекомендованных.
* Направляйте пациентов с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, на лечение. Есть ряд утвержденных FDA препаратов для облегчения абстинентного синдрома.
* Лоперамид не рекомендован к применению у детей младше 2 лет.
* Сообщайте о побочных эффектах, связанных с лоперамидом или другими лекарственными препаратами, в программу FDA MedWatch, используя информацию в окне «Связаться с FDA» внизу страницы.

# Обобщение данных

Поиск в базе данных Системы отчетов о нежелательных явлениях FDA  [(FAERS)](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm) с 28 декабря 1976 г. (дата первоначального одобрения FDA) по 14 28 декабря 2015 г. было обнаружено 48 случаев серьезных кардиальных событий, связанных с приемом лоперамида. Самыми распространенными кардиальными событиями были: обморок (n=24), остановка сердца (n=13), удлинение интервала QT (n=13), желудочковая тахикардия (n=10) и двунаправленная желудочковая тахикардия (n=7). В некоторых случаях сообщалось более чем об одном кардиальном событии. Десять случаев были со смертельным исходом. В девяти случаях из десяти смерть произошла по причине приема внутрь больших количеств лоперамида, в одном - внезапная сердечная смерть после приема пациентом внутрь неизвестного количества лоперамида. Во многих случаях стандартные противоаритмические средства оказались неэффективными и управление аритмией было достигнуто только благодаря электрической кардиостимуляции.

В двадцати двух случаях из 48 сообщалось, что пациенты злоупотребляли большими дозами лоперамида, а в 17 случаях сообщалось, что пациенты принимали лоперамид для лечения диареи. Из 17 пациентов, принимающих лоперамид из-за диареи, 11 сообщили о приеме терапевтических доз лоперамида, 5 сообщили о приеме доз выше рекомендованных и в 1 случае доза лоперамида не сообщается. В случаях, когда доза лоперамида сообщается, средняя доза составила 195 г в сутки (в диапазоне от 1 до 1600 мг в сутки). В случаях, когда сообщалась продолжительность приема лоперамида, она составляла от менее 1 дня до 18 месяцев.

Из 11 случаев, в которых сообщается о приеме терапевтической дозы, в 2 препарат давали детям младше 2 лет, у которых прием лоперамида не рекомендуется. У одного ребенка произошел обморок и гиповентиляция легких, у другого - желудочковая тахикардия.

В нескольких случаях из 48 указывается, что пациенты намеренно неправильно принимали сопутствующие препараты, являющиеся ингибиторами цитохрома P450 (цитохрома P3A4 или цитохрома P2C8) или P-гликопротеина, например, хинидин, который обладает потенциалом лекарственного взаимодействия с лоперамидом, что может привести к повышению уровней содержания в крови и действия лоперамида. Четыре случая включали пациентов, принимавших рекомендованные дозы лоперамида. В семнадцати из 48 случаев нежелательные реакции исчезли сразу после отмены лоперамида, а в 5 случаях произошло возобновление нежелательной реакции при повторном назначении лоперамида. Из пяти случаев возобновления нежелательной реакции при повторном назначении лоперамида, в четырех сообщалась двунаправленная желудочковая тахикардия и в одном – желудочковая тахикардия.

Двенадцать случаев двунаправленной желудочковой тахикардии (семь случаев сообщались как случаи двунаправленной желудочковой тахикардии, а в пяти случаях были указания на двунаправленную желудочковую тахикардию) и 11 из 13 явлений остановки сердца (в том числе 8 приведших к смерти) развились при злоупотреблении или неправильном применении лоперамида. В отличие от этого, явления обморока и желудочковой тахикардии возникали у пациентов, принимавших терапевтические дозы лоперамида.

Мы также выполнили поиск в медицинской литературе и обнаружили дополнительные случаи серьезных кардиальных событий с лоперамидом.1-5 Один случай был со смертельным исходом, в одном наблюдался вызванный лоперамидом Бругада синдром и в трех - двунаправленная желудочковая тахикардия после приема внутрь больших доз лоперамида. Во всех трех случаях двунаправленной желудочковой тахикардии пациенты занимались самолечением диареи огромными дозами лоперамида (в диапазоне от 144 до 192 мг в сутки). Потребовались многочисленные меры интенсивной терапии, включая дефибрилляцию и установку кардиостимулятора. После нашего обзора были опубликованы четыре дополнительные статьи с описанием серьезных кардиальных явлений, связанных с приемом лоперамида, включая два со смертельным исходом.6-9

По данным американских токсикологических контакт-центров, в период с 2006 г. по 2010 г. увеличилось количество звонков относительно намеренного отравления лоперамидом, включая случаи намеренного злоупотребления, намеренного неправильного приема, подозрения на попытку суицида и неизвестного намеренного отравления. Подобное увеличение в связи с рецептурным противодиарейным препаратом дифеноксилат / атропин не наблюдалось.10 В масштабе всей страны общее количество смертельных отравлений, в которых противодиарейные препараты были зарегистрированы в качестве причины смерти увеличилось в сравнении 2012 г., но все же остается низким.11 Однако, так как анализ на лоперамид не включен в рутинное токсикологическое обследование и лоперамид может быть не распознан в качестве препарата, ставшего причиной или способствующего смерти, в этих цифрах может быть преуменьшена фактическая смертность из-за отравления лоперамидом.

# Список литературы

1. Sheyman J, Crake R. Лоперамид induced Brugada syndrome. Ohio Valley Medical Center, Wheeling, WV Poster Presentation. February 2014.
2. Mukarram O, Hindi Y, Catalasan G, Ward J. Лоперамид induced torsades de pointes: a case report and review of the literature. Case Rep Med 2016;2016:4061980.
3. Emergency Medicine PharmD. Лоперамид-induced cardiotoxicity. [http://empharmd.blogspot.com/2015/07/лоперамид-induced-](http://empharmd.blogspot.com/2015/07/loperamide-induced-cardiotoxicity.html?q=loperamide) [cardiotoxicity.html?q=лоперамид](http://empharmd.blogspot.com/2015/07/loperamide-induced-cardiotoxicity.html?q=loperamide). Published July 21, 2015. Accessed March 30, 2016.
4. Dierksen J, Gonsoulin M, Walterscheid JP. Poor man's methadone: a case report of лоперамид toxicity. Am J Forensic Med Pathol 2015;36:268-70.
5. Spinner HL, Lonardo NW, Mulamalla R, Stehlik J. Ventricular tachycardia associated with high-dose chronic лоперамид use. Pharmacotherapy 2015;35:234-8.
6. O’Connell CW, Schricker AA, Schneir AB, Metushi IG, Birgersdotter-Green U, Minns AB. High-dose лоперамид abuse – associated ventricular arrhythmias. HeartRhythm Case Reports. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrcr.2016.01.002>
7. Lasoff DR, Schneir A. Ventricular dysrhythmias from лоперамид misuse. J Emerg Med 2016;50:508-9.
8. Wightman RS, Hoffman RS, Howland MA, Rice B, Biary R, Lugassy D. Not your regular high: cardiac dysrhythmias caused by лоперамид. Clin Toxicol (Phila) 2016;54:454-8.
9. Eggleston W, Clark KH, Marraffa JM. Лоперамид abuse associated with cardiac dysrhythmia and death. Ann Emerg Med 2016 Apr 26.<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.03.047> [Epub ahead of print].
10. American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System Annual Reports, 2006-2014. <http://www.aapcc.org/annual-reports/>. Accessed February 1, 2016.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Multiple Cause of Death Data. [http://wonder.cdc.gov/mcd.html.](http://wonder.cdc.gov/mcd.html) Accessed February 1, 2016.

# Соответствующая информация

* [The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143534.htm)
* [Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines](http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143558.htm)