

Misnotkun lóperamíðs – hægðatregða eða hjartastopp?

Anna Kristín Gunnarsdóttir¹ læknir
Magnús Jóhannsson^{2,3} læknir
Magnús Haraldsson^{4,5} læknir
Guðrún Dóra Bjarnadóttir^{4,5} læknir

¹Lyflækningasviði Landspítala, ²rannsóknarstofu í lyfja- og eiturefnafræði við Háskóla Íslands, ³Embætti landlæknis, ⁴geðsviði Landspítala, ⁵læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Anna Gunnarsdóttir, akg23@hi.is

Inngangur

Lóperamíð (Imodium[®], Immex[®]) er örvi (*agonist*) á μ -ópióíðavíðtaka í meltingarvegi sem hefur hægðastemmandi áhrif.^{1–3} Lyfið er á lista Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (World Health Organization, WHO) yfir ómissandi lyf og hefur verið notað við niðurgangi frá árinu 1976 eftir að rannsóknir voru taldar sýna fram á óverulega hættu á misnotkun. Lóperamíð var upphaflega eftirritunarskyllt en var samþykkt sem lausasölulyf nokkrum árum síðar.^{4–6} Á síðastliðnum þremur árum hefur Matvæla- og lyfjaeftirlit Bandaríkjaanna (U.S. Food and Drug Administration, FDA) varað við lífshótandi hjartsláttartruflunum sé lyfið notað í háum skömmtum. Því er mikilvægt að reyna að átta sig á undirliggjandi orsök niðurgangs áður en meðferð með lóperamíði er hafin.^{7–9} Fyrsta útgáfa markaðsleyfis á Íslandi var árið 1991 og er lyfið selt í 16 eða 20 stk pakkningum í lausasölu hér á landi. Einungis er hægt að fá einn pakka í hverju apóteki en stærri skammtar fást gegn lyfseðli. Hver tafla er 2 mg og ráðlagður hámarksdagsskammtur er 16 mg.¹⁰

Þessi grein er yfirlit um misnotkunarmöguleika lóperamíðs. Notuð voru leitarorðin „loperamide“, „loperamide abuse“, „loperamide misuse“ og „loperamide toxicity“ til að finna heimildir í gegnum leitarvélarnar PubMed og Google Scholar. Þar sem um nýlegt vandamál er að ræða þurfti meðal annars að styðjast við upplýsingar frá tilfellingalýsingum og báru höfundar kennsl á 25 slíkar um 34 einstaklinga frá árunum 1992–2018. Einnig var stuðst við almennar leiðbeiningar frá WHO, FDA, Sóttvarnastofnun Bandaríkjanna (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)

ÁGRIP

Lóperamíð er örvi á μ -ópióíðavíðtaka í meltingarvegi sem hefur hægðastemmandi áhrif. Almennt er talið erfitt að misnota lóperamíð vegna mikils umbrots í lifur og þarmaslímhúð auk þess sem útlæðispumpan P-glykóprótein takmarkar flæði lyfsins yfir blóð-heila-þröskuldinn. Þó hafa tilfellingalýsingar greint frá ópióíðalíkum áhrifum á miðtaugakerfið sé lóperamíð tekið yfir meðferðarskömmum. Helsta birtingarmynd eitrunaráhrifa lóperamíðs er yfirlíð vegna lífshættulegra hjartsláttartruflana. Í huga heilbrigðisstarfsfólks er lóperamíð yfirleitt talið saklaust hægðastemmandi lyf en einkenni tengd misnotkun þess geta verið banvæn ef ekki er brugðist við. Vegna þessa var ákveðið að kanna hvort lyfjaávisanir í lyfjagagnagrunni landlæknis gætu gefið vísbendingar um misnotkun á Íslandi árin 2006–2017. Alls reyndust 94 einstaklingar nota meira en einn DDD/dag (10 mg) og 17 einstaklingar meira en tvo DDD/dag (20 mg), hafi þeir tekið lyfið daglega yfir árið. Niðurstöðurnar gefa til kynna að óhófleg notkun á lyfinu tíðkast á Íslandi en ekki er hægt að ákvarða út frá gögnunum hverjar ástæður þess eru. Auk þess liggja ekki fyrir upplýsingar um hversu stór hluti er seldur í lausasölu. Vegna aukins eftirlits með lyfjaávisunum gætu einstaklingar með ópióíðafíkn leitað í lyf eins og lóperamíð og því mikilvægt að greina heilbrigðisstarfsfólki frá misnotkunarmöguleikum þess og alvarlegum afleiðingum ofskömmtunar.

<https://doi.org/10.17992/ibl.2018.12.207>

og Embætti landlæknis. Til viðbótar skoðuðu höfundar umræður um misnotkun lóperamíðs á veraldarvefnum. Að lokum var kannað hvort lyfjagagnagrunnur Embættis landlæknis gæti gefið vísbendingar um misnotkun lóperamíðs hér á landi.

Misnotkunarmöguleikar

Það eru aðallega tveir þættir sem valda því að lóperamíð er talið öruggt með tilliti til aukaverkana og misnotkunarmöguleika í meðferðarskömmum. Í fyrsta lagi nýtist það illa eftir inntöku (*poor oral bioavailability*) vegna mikils umbrots við fyrstu umferð um þarmaslímhúð og lifur fyrir tilstilli ensímannna CYP3A4 og CYP2C8.^{3,11–13} Í öðru lagi takmarkar útlæðispumpan P-glykóprótein (*permeability glycoprotein*, P-gp) umferð lóperamíðs og fjölda annarra lyfja yfir blóð-heila-þröskuldinn (BHP) og þekju ýmissa annarra líffæra.^{14–16} Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós að ópióíðaáhrif lóperamíðs á miðtaugakerfið (MTK) aukast ef P-gp er ekki tjáð í

Ummæli á veraldarvefnum um áhrif lóperamíðs

"I started using it about 2 years ago, about 35 pills at first. I'd take it with grapefruit juice to help it along. (...) Eventually I was taking 100 pills a day. About two weekends ago, I woke up for work could not breathe, hot and sweaty. (...) They had to shock my heart twice (...) I spent a week in ICU. I'm out and feeling weak and tired all the time. It sucks but I am alive. Please think before you abuse or even try this drug." (2016)

"For those wondering, yes I do shit regularly, usually on the second day after dosing. I only rarely need to supplement with OTC laxatives." (2012)

"I am here to tell you all that I REALLY DO get a euphoric buzz from loperamide. (...) The quality of the buzz is actually pretty damn good... all I can say is that there is a DEFINITE euphoria, the intensity of which I would characterize as moderate and lasting all day. (...) You definitely CAN NOT re-dose the next day. I have to wait a minimum of two days between doses, preferably three, or else I'm just wasting loperamide pills (...) I poop regularly. The longest I will go is once every other day. I'm not taking 100 loperamide pills every day you know." (2008)

"I just suddenly felt relaxed/drowsy a few hours after taking it, then lay down and fell asleep. And sleeping comfortably is not something I could do if I were in any state of opiate withdrawal." (2016)

"I was down to 36 pills every morning but started to experience panic attacks and withdrawal pretty significantly. I also started noticing panic attacks and some minor heart issues. A full-scale withdrawal from loperamide is an absolute nightmare." (2015)

"I have been abusing Lopes for about a month now. It ranges from about 50 mg to 100 mg. (...) I can honestly say that with high enough dosing and enough Losec* and Tonic water I DO feel high. I have stayed up all night just riding on the warm euphoria I feel. And this all started out with trying to ease my withdrawals from a small run on Percs**." (2013)

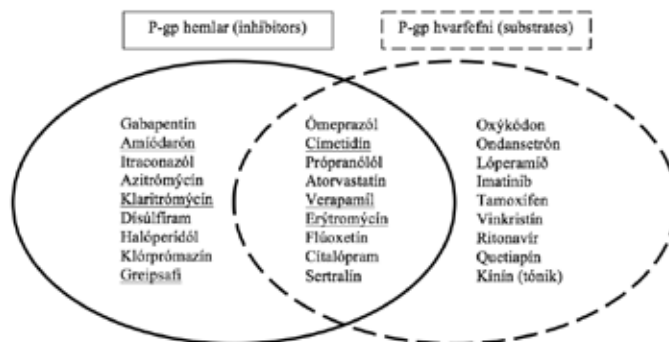
Mynd 1. Dæmi um ummæli á veraldarvefnum á ensku frá einstaklingum sem hafa tjáð sig um áhrif þess að misnota lóperamíð til að ná fram vímuáhrifum. Svögi táknað að höfundar hafi fjarlægð hluta ummælanna. *Losec er ómeprazol, **Percs er oxýkódón.

genamenginu.^{17,18} Einnig sýna þær að lóperamíð geti haft óþjónaðlík áhrif í margföldum meðferðarskömmtum og að P-gp geti átt þátt í þolmyndun gegn hægðastemmandi áhrifum þess.^{19,20}

Stuttu eftir að lóperamíð kom á markað voru misnotkunarmöguleikar þess athugaðir í tveimur rannsóknum á heilbrigðum karlmönnum. Í ljósi þess hversu erfitt er að leysa upp töfluform lyfsins voru áhrif inntöku um munn rannsökuð.^{4,21} Í annarri rannsókninni lýstu einungis þrír af 9 vellíðunaráhrifum af völdum lóperamíðs. Naloxongjöf sólarhring síðar virtist einungis valda meltingartengdum fráhrarfseinkennum.⁴ Í kjölfar þessara rannsókna var talið að lyfið væri öruggt hvað varðar aukaverkanir og misnotkunarmöguleika í meðferðarskömmtum hjá fullorðnum. Hins vegar hafa skapast umræður á veraldarvefnum um að hægt sé að auka áhrif á MTK með háum skömmtum af lóperamíði með samhliða notkun P-gp-hemils eða lyfja sem hemla ensím CYP3A4 og CYP2C8.^{11,15,22} Í sérlyfjaskrá er tekið fram að gæta skuli varúðar ef stórir skammtar af lóperamíði eru teknir samhliða lyfjum sem hemla CYP3A4, CYP2C8 og P-gp.¹⁰

Tilfellingalýsingar

Nýlegar tilfellingalýsingar frá Bandaríkjunum greina frá misnotkun lóperamíðs í margföldum meðferðarskömmtum.^{15,23-44} Um er að ræða fullorðna einstaklinga sem nota lyfið til þess að upplifa vímuáhrif, meðhöndla óþjónaðlík fráhrarfseinkenni og/eða byrjuðu að misnota lyfið í kjölfar niðurgangs.^{15,24-38} Eitrunaráhrif á hjarta eru ein helsta afleiðing lóperamíðmisnotkunar og algengasta birtingarmyndin virðist vera yfirlið eða meðvitundarleysi.^{15,24-32,34,36,39,41,42,45,46} Einnig hefur verið lýst andþyngslum/mæði, brjóstverk, krampa, ógleði og uppköstum, stjarfa (*catatonia*), og vanstarfsemi á heiladingli. Athygli vekur að garnastíflu (*ileus*) er ekki lýst og sjaldan minnst á hægðatregðu.^{25-27,30,36-40,47,48} Í tilfellingalýsingum kemur einnig fram að þeir einstaklingar sem leituðu



Mynd 2. Myndin sýnir dæmi um lyf sem gætu aukið áhrif lóperamíðs á miðtauga-kerfið. Lyf sem hafa hemlandi áhrif og/eða eru hvarfenni útflæðisþvunnar P-glykó-próteíns má sjá innan hringjanna auk þess sem CYP3A4-hemlar eru undirstrikaðir. Listinn er ekki tæmandi.

læknisaðstoðar vegna óþjónaðlík fráhrarfara lóperamíðs voru meðhöndlaðir með metadóni eða búprenorfíni.^{37,43,47} Dauðsföllum og sjálfsvígstilraunum af völdum ofskammts lóperamíðs hefur verið lýst.^{15,33,35,41,44}

Óþjónaðlík og lóperamíð

Eftirlit með lyfjaávisunum hér á landi hefur aukist vegna vaxandi misnotkunar óþjónaðlík og því er mögulegt að einstaklingar með óþjónaðlík leiti í lyf eins og lóperamíð.⁴⁹ Embætti landlæknis hvetur lækna til að nýta sér lyfjagagnagrunn og Lyfjastofnun leitar nú leiða til að sporna við misnotkun eftirritunarskyldra lyfja.^{50,51} Íslendingar virðast nota helmingi meira af óþjónaðlík en aðrar Norðurlandáþjóðir en ástæða þess er talin vera ávisanir fyrir Parkódíni og Parkódín forte.⁵² Misnotkun óþjónaðlík og hætta á ofskömmtum er vaxandi vandamál hér á landi en þeim sjúklingum sem nota sterka óþjónaðlík fjölgaði um 68,5% á Sjúkrahúsinu Vogu á árunum 2015-2017.⁵³

Fráhrarfseinkenni lóperamíðs

Fráhrarfseinkennum eftir notkun hárra skammta af lóperamíði svipar til óþjónaðlík fráhrarfara, til dæmis niðurgangur, ógleði með uppköstum og verkir.^{37,47,54} Þau lyf sem eru hvað helst notuð við óþjónaðlík fráhrarförum, meðal annars lóperamíðsfráhrarförum, eru metadón og búprenorfín.^{37,43,47,55,56} Ólíkt metadóni virðist búprenorfín ekki valda lengingu QT-bils sem er mikilvægt í ljósi eitrunaráhrifa lóperamíðs á hjarta.⁵⁷ Búprenorfín er hlutaörvi (*partial-agonist*) á μ -óþjónaðlík viðtaka og því þarf að vera á varðbergi fyrir bráðum óþjónaðlík fráhrarfseinkennum sé það gefið einstaklingum sem nýverið hafa tekið inn lóperamíð í háum skömmtum.⁵⁸ Hér á landi er Suboxone® (samsett af búprenorfíni og naloxoni) notað í 95% tilfella viðhaldsmeðferðar vegna óþjónaðlík fráhrarfara og 5% fá metadón.^{59,60} Á veraldarvefnum hefur misnotkun lóperamíðs með tilliti til óþjónaðlík fráhrarfseinkenna og vímuáhrifa verið til umræðu.²² Á mynd 1 má sjá ummæli sem höfundar rákust á við yfirferð á vefsíðum þar sem einstaklingar geta deilt reynslu sinni af vímuefnum.^{61,62} Vissulega er ekki hægt að fullyrða að reynslu-

sögurnar séu sannar en þær geta gefið vísbendingar um hvað gæti fylgt misnotkun lóperamíðs.

Milliverkanir, blóðstyrkur og skammtar

Ýmis algeng lyf gætu haft milliverkanir við lóperamíð, eins og SSRI og prótonpumpuþemlar, bæði með því að auka flæði yfir BHP og tefja umbrot (mynd 2).^{15,63–67} Þau geta því aukið vímuáhrif og/eða hækkad blóðstyrk lóperamíðs. Í ljósi þess er mikilvægt að styðjast við lyfjagagnagrunn landlæknis ásamt því að fá upplýsingar um notkun lausasölulyfja og fæðubótarefna.

Styrk lóperamíðs þarf að mæla í blóði því það mælist ekki með almennri lyfjaleit í þvagi þrátt fyrir margfaldan meðferðarskammt.^{23,25,30,33,35,41,68,69} Samkvæmt upplýsingum frá rannsóknarstofu Háskóla Íslands í lyfja- og eiturefnafræði hefur slíkt ekki verið gert á Íslandi. Ef lyfið er tekið í meðferðarskömmum (2–16 mg) er þéttni þess í plasma talin vera á bilinu 0,24–1,2 ng/mL.⁷⁰ Sá lágmarksstyrkur sem veldur hættu á hjartsláttartruflunum er hins vegar óþekktur en margföldum meðferðarstyrkjum hefur verið lýst.^{23–26,30,33,41,44,68,69,71} Til að mynda var meðalstyrkurinn 270 ng/mL í samantekt á dauðsföllum í Norður-Karólínu þar sem lóperamíð var talið líklegur orsakavaldur.¹⁵ Óljóst er hvaða magn eykur hættu á eitrunaráhrifum en þær tilfellingar sem höfundar fóru yfir lýstu margföldum meðferðarskömmum (40 mg–1600 mg).^{24,72} Tvíblindar rannsóknir hafa sýnt fram á hægðastemmandi áhrif af meðferðarskömmum lóperamíðs en ekki hver eitrunarmörkin eru.¹²

Lífshótandi eitrunaráhrif lóperamíðs á hjarta

Elsta tilfellið sem höfundar fundu um eitrunaráhrif lóperamíðs á hjarta var frá árinu 2004.⁶⁹ Undanfarin þrjú ár hafa fleiri tilfellingar bæst við og í flestum tilfellum náðu einstaklingar bata eftir að inntöku lyfsins var hætt. Algengustu hjartsláttartruflanirnar eru sleglahraðtaktur, breiður QRS-komplex og lenging QT-bils en rannsóknir sýna að lóperamíð getur haft áhrif á af- og endurskautun hjartavöðvafrumna með hindrun natrium- og kalíumganga.^{46,72–77} Það eru því ekki áhrif lóperamíðs á μ -ópióíðaviðtaka sem valda eitrunaráhrifum á hjarta og þar af leiðandi er ekki gagn af meðferð með naloxon. Engar klínískar leiðbeiningar eru til um meðferð vegna ofskömmunar lóperamíðs og er ákjósanlegasta meðferðin við hjartsláttartruflunum ekki þekkt. Yfirlitgreinar hafa lýst meðferð með lyfjakolum, rafvendingu eða gangráði auk helstu lyfjameðferða sem notaðar eru við hjartsláttaróreglu en í alvarlegum tilfellum hefur þurft að nota ECMO-dælu.^{26,73} Ef sjúklingur er með meðvitund mætti íhuga að nota lyfjakol.^{32,73} Einstaklingar virðast svara illa lyfjameðferð í kjölfar ofskammts af lóperamíði og getur þurft að beita rafvendingu endurtekið.^{26,45,46,48,73,74,78}

Það er mikilvægt að hafa í huga að ákveðnir sjúklingahópar gætu þurft að nota hærri en ráðlagða skammta af lyfinu vegna niðurgangs í tengslum við undirliggjandi sjúkdóma/ástand. Til dæmis vegna ristilkrabbameins, þarmabólusjúkdóms (*inflammatory bowel disease*) og iðraólgu (*irritable bowel syndrome*). Ef um ræðir stutta görn (*short bowel syndrome*) eða garnastóma eru dæmigerðir dagskammtar af lóperamíði á bilinu 8–32 mg/dag eða allt að tvöfaldur hámarksdagskammtur. Í þeim tilfellum getur

lyfið komið í veg fyrir alvarlegar afleiðingar vegna vökvataps, vannæringar, rafvakatruflana og breytinga á sýrustigi. Hins vegar geta undirliggjandi rafvakatruflanir líkt og hýpómagnesemía og hýpókalemía aukið hættu á hjartsláttartruflunum samhliða háum skömmtum af lóperamíði.⁷ Lóperamíð hefur einnig verið notað við niðurgangi vegna krabbameinsmeðferðar en þar hefur ávinningurinn verið talinn meiri en möguleg eitrunaráhrif á hjarta.^{79,80}

Dauðsföll og tilkynningar til eitrunarmiðstöðva

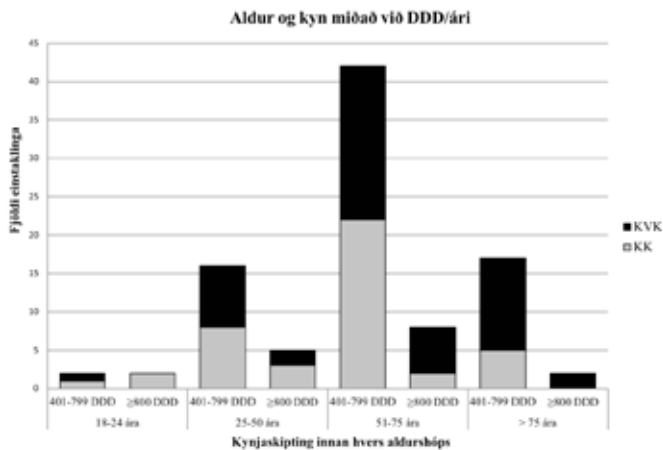
Þar sem stóra skammta þarf til að framkalla vímuáhrif er oft erfitt að vita hvort um slys eða sjálfsvíg var að ræða við dauðsföll af völdum lóperamíðs. Þar sem grunur var um að lóperamíðeitrun hafi valdið dauðsföllum leiddu krufningar meðal annars í ljós lungna- og heilabjúg, þvagteppu, hjartastækkun, bláæðasega í fótleggjum, fitulifur og bráða snemmkomna berkjulungnabólgu.^{15,33,44} Þó er ekki hægt að fullyrða að áður nefnd atriði hafi bein tengsl við lóperamíð. Samkvæmt Eitrunarmiðstöð Landspítala hafa ekki borist tilkynningar um ofskammt eða dauðsföll hér á landi.

Í Bandaríkjunum var gerð rannsókn á tilkynningum til eitrunarmiðstöðva vegna lóperamíðs á árunum 1988–1993. Hún leiddi í ljós að í þriðjungi tilfella greindu fullorðir einstaklingar frá ein-kennum í tengslum við ofskammt og var oftast lýst þreytu/svefnhöfuga, uppköstum og kviðverkjum en hvorki lífshótandi aukaverkanir né dauðsföll voru skráð. Rúmlega helmingur tilkynninga var vegna barna sem oftast tóku lyfið inn fyrir slysi.⁸¹

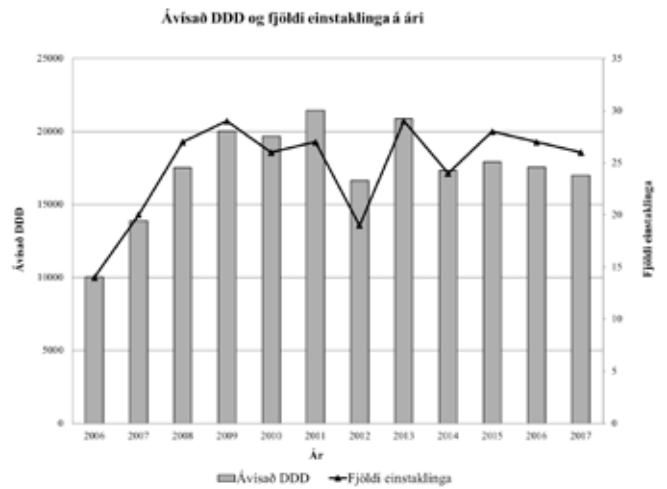
Í greinum rituðum um 30 árum síðar hefur orðið viðsnúningur, fullorðnir eru í meirihluta og inntökur eru aðallega í tengslum við misnotkun eða í sjálfsvígstilgangi.^{48,78,82,83} Þar er lýst nokkuð jöfnu kynjahlutfalli og meirihluti einstaklinga er yngri en 60 ára.^{48,83} Auk þess er því lýst að karlmenn voru líklegri til að misnota lyfið en konur líklegri til að nota það í sjálfsvígstilgangi.⁸³ Þrjár rannsóknanna náðu til gagnasafns Samtaka bandarískra eitrunarmiðstöðva (American Association of Poison Control Centers, AAPCC) og sýndu niðurstöður tveggja rannsókna að fjöldi tilkynninga rúmlega tvöfaldaðist yfir tímabilið 2010–2015.^{48,82,83} Nýleg samantekt í Svíþjóð lýsti 35 tilfellum þar sem grunur var um að lóperamíð hefði valdið dauðsföllum árin 2011–2017.⁸⁴

Ísland og lóperamíð

Í ljósi upplýsinga um misnotkunarmöguleika lóperamíðs var ákveðið að kanna hvort lyfið gæti verið misnotað á Íslandi. Leyfi fengust frá Vísindasiðanefnd (VSN 16–153) og Embætti landlæknis. Notast var við lyfjagagnagrunn landlæknis til að afla upplýsinga um notkun lyfsins hjá einstaklingum eldri en 18 ára sem fengu >400 DDD/ári á tímabilinu 2006–2017. Einn DDD er skilgreindur meðaldagskammtur lyfs fyrir aðalábendingu þess. Fyrir lóperamíð er einn DDD talinn vera 10 mg en hámarksdagskammtur er 16 mg.⁸⁵ Magnið 400 DDD/ári samræmist því að einstaklingur hafi tekið meira en skilgreindan dagskammt (DDD) daglega yfir árið. Heildarískammti var skipt jafnt yfir 365 daga sem gaf meira en einn DDD/dag ef einstaklingar notuðu >400 DDD/ári (10,6 mg/dag), meira en tvo DDD/dag ef einstaklingar notuðu ≥800 DDD/ári (21,9 mg/dag) og meira en tvöfaldan hámarksdagskammt ef einstaklingar notuðu ≥1200 DDD/ári (32,9 mg/dag).



Mynd 3. Aldur og kyn þeirra einstaklinga sem fengu >400 DDD af lóperamíði á ári skipt í tvo hópa. Þá sem fengu allt að 800 DDD og þá sem fengu ≥800 DDD. Magnið 800 DDD/ári samræmist því að einstaklingur hafi tekið meira en tvöfaldan skilgreindan dagskammt (DDD) daglega yfir árið en fyrir lóperamíð er einn DDD talinn vera 10 mg.



Mynd 4. Stöplart sem sýnir samanlagt magn af DDD og línurit sem sýnir þann fjölda einstaklinga á hverju ári sem fengu >400 DDD af lóperamíði yfir tímabilið 2006-2017. Hvorki er hægt að áætla lausasölu né lausasöluskammta út frá gögnunum þar sem um ávísanir er að ræða og samanlagður skilgreindur dagskammtur (DDD) gefinn fyrir hvern einstakling á hverju ári. Magnið 400 DDD/ári samræmist því að einstaklingur hafi tekið meira en skilgreindan dagskammt (DDD) daglega yfir árið en fyrir lóperamíð er einn DDD talinn vera 10 mg.

Niðurstöður sýndu að 94 einstaklingar fengu >400 DDD/ári á tímabilinu, 43 karlar og 51 kona. Meðalaldurinn var 60 ár en var hins vegar 7 árum lægri hjá þeim 17 einstaklingum sem notuðu ≥800 DDD/ári og 46 ár hjá þeim 6 einstaklingum sem notuðu ≥1200 (mynd 3 og mynd 4). Hæstu skammtar þeirra 6 einstaklinga sem notuðu ≥1200 DDD/ári samræmast því magni sem getur haft áhrif á MTK og gefið vímuáhrif samkvæmt tilfellingalýsingum og umræðum á veraldarvefnum.^{23,24,27,37,38} Sé ársskammti þeirra 6 skipt jafnt yfir 365 daga var notkunin frá 32,9 mg/dag til 120,5 mg/dag (mynd 5).

Í heild skrifuðu 649 lækningar lyfseðil fyrir lóperamíði árið 2017 en þá voru starfandi lækningar taldar vera 1330.^{*86} Magn lóperamíðs sem lækningar ávísuðu jókst með hækkandi aldri þeirra og var 56,6 DDD/lækni hjá <35 ára, 133,1 DDD/lækni hjá 35-60 ára og 194,7 DDD/lækni hjá >60 ára. Ávísanir voru skoðaðar yfir einungis eitt ár og því getur ástand sjúklinga hverju sinni haft áhrif. Til að athuga fylgni á milli notkunar lóperamíðs og óþióíða var ákveðið að skoða þá einstaklinga sem notuðu meira en tvöfaldan skilgreindan dagskammt (>20 mg/dag) eða ≥800 DDD/ári og fengu ávísanir fyrir óþióíðum innan 60 daga frá ávísun fyrir lóperamíði. Fylgni reyndist vera léleg og ómarktæk samkvæmt Spearman stuðli ($r = 0,197$, $p = 0,094$) og aðhverfslína sýndi neikvætt samband.

Upplýsingar úr lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis gefa til kynna að óhófleg notkun lóperamíðs tíðkist á Íslandi. Hafa þarf í huga að notkun lyfsins gæti verið meiri því lyfjagagnagrunnur nær ekki yfir lausasölu og kaup erlendis. Einnig var miðað við að einstaklingar notuðu lyfið daglega yfir árið. Mögulega var lyfið notað í færri og stærri skömmtum til að ná vímuáhrifum eða meðhöndla tímabundin óþióíðafráhrarfseinkenni og gæti því verið vanmat að skipta heildarársskammti hvers einstaklings í 365 skammta.

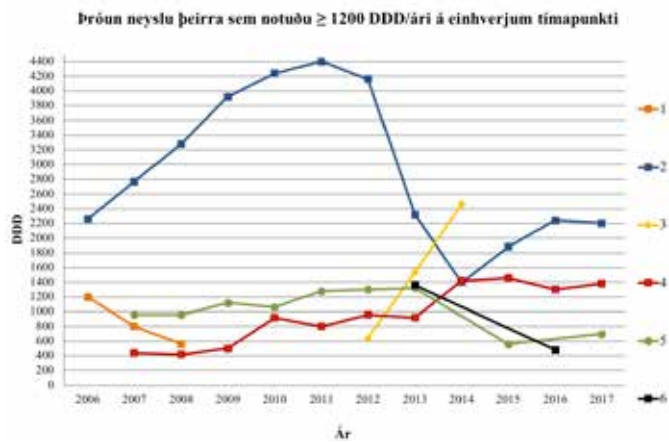
*Samkvæmt Embætti landlæknis þarf að hafa fyrirvara á tölum um fjölda starfandi lækna og er gengið út frá því að lækningar séu starfandi og með almennt lækningaleyfi, 70 ára og yngri í árslok hvers árs og með lögheimili á Íslandi. Þrátt fyrir þessa nálgun þá eru þetta engu að síður opinberar tölur sem m.a. eru sendar í alþjóðlega gagnagrunna.

Umræða og ályktanir

Lóperamíð er örvi á μ -óþióíðavíðtaka og hafa nýlegar tilfellingalýsingar greint frá óþióíðalíkum áhrifum á MTK sé það tekið yfir meðferðarskömmtum. Helsta birtingarmynd eitrunaráhrifa eru alvarlegar hjartsláttartruflanir sem svara illa hefðbundinni meðferð og geta valdið dauðsföllum. Í huga heilbrigðisstarfsfólks er lóperamíð yfirleitt talið saklaust hægðastemmandi lyf og því þótti höfundum þörf á að veita innsýn í misnotkunarmöguleika þess og alvarlegar afleiðingar ofskömmtunar.

Athugað var hvort lyfjagagnagrunnur landlæknis gæfi vísendingar um mögulega misnotkun lóperamíðs. Niðurstöður sýndu að 94 einstaklingar notuðu meira en skilgreindan dagskammt (DDD=10 mg) af lóperamíði á tímabilinu 2006-2017. Meðal þeirra voru einstaklingar sem notuðu meira en tvöfalt DDD (20 mg) og jafnvel meira en tvöfaldan hámarksdagskammt (32 mg) ef heildarmagn er skipt jafnt yfir 365 daga þó mögulega gætu skammtarnir verið færri og stærri yfir árið. Því er hægt að draga þær ályktanir að óhófleg notkun á lyfinu tíðkist á Íslandi en ekki er hægt að ákvarða út frá gögnunum hverjar ástæður þess eru og ekki liggja fyrir upplýsingar um það hversu stór hluti er seldur í lausasölu. Auðvelt aðgengi að lyfinu í Bandaríkjunum er talið eiga stóran þátt í misnotkun þess en hér á landi er einungis hægt að fá einn pakka með 16 eða 20 stk. í hverju apóteki. Hins vegar er ekkert því til fyrirstöðu að fara á milli apóteka og kaupa þannig fleiri pakka. Lækningar hérlendis gætu haft lágan þröskuld fyrir því að ávísa stærri skömmtum af lyfinu þar sem misnotkunarmöguleikar þess eru lítt þekktir.

Þó að tíðni dauðsfalla sé lág geta eitrunaráhrif lóperamíðs á hjarta verið alvarleg og því mikilvægt að taka hjartalínurit eftir inntöku lyfsins yfir meðferðarskömmtum. Fylgjast þarf sérstak-



Mynd 5. Línurit yfir notkun þeirra 6 einstaklinga sem á einhverjum tímamarki notuðu ≥ 1200 DDD á ári sem samræmist meira en tvöföldum hámarksdagskammti sé um daglega notkun að ræða. Hver lína táknar einstakling og sýnir þróun neyslu hans yfir tímabilið. Hafi lyfið verið tekið daglega voru hæstu dagskammtar hvers einstaklings eftirfarandi; 120,5 mg; 67,4 mg; 40 mg; 37,3 mg; 36,2 mg; 32,9 mg. Einn DDD er skilgreindur meðaldagskammtur lyfs fyrir aðalábendingu þess. Fyrir lóperamíð er einn DDD talinn vera 10 mg en hámarksdagskammtur er 16 mg.

lega vel með þeim einstaklingum sem eru útsettir fyrir rafvakatruflunum eða nota önnur lyf samhliða sem geta haft raflífeðlisfræðileg áhrif á hjarta. Rétt er að hafa í huga að jafnvel sólarhringur

getur liðið frá inntöku og þar til hjartsláttartruflanir koma fram.⁴⁸ Ákjósanlegasta meðferðin er ekki þekkt en yfirlitsgreinar hafa lýst meðferð með lyfjakolum, rafvendingu eða ganggráði auk helstu lyfjameðferða sem notaðar eru við hjartsláttartruflunum.⁷³ Vegna vaxandi misnotkunar ópíóíða hefur eftirlit með lyfjaávisunum aukist hér á landi og því er nauðsynlegt að vera vakandi fyrir því að einstaklingar leiti í lyf sem geta gefið sams konar vímuáhrif.^{49,50,53} Ýmis einkenni tengd ofskammti lóperamíðs virðast saklaus í fyrstu en gætu verið banvæn ef heilbrigðisstarfsfólk er ekki á varðbergi. Misnotkun lóperamíðs ætti því að vera á mismunargreiningarlistanum fyrir sjúklinga með óútskýrð yfirlit, hjartsláttartruflanir, ópíóíðafráhrvarfseinkenni og neikvæða lyfjaleit í þvagi, sérstaklega ef einnig er saga um ópíóíðafíkn. Einnig er rétt að huga að samhliða notkun lyfja sem hemla P-gp, CYP3A4 og CYP2C8 og geta þannig aukið hættuna á vímuáhrifum og hjartsláttartruflunum af völdum lóperamíðs. Eins og áður sagði vekur það athygli að tilfellingalýsingar greina ekki frá garnastíflu og sjaldan er minnst á hægðatregðu.

Í ljósi ofanritaðs er mikilvægt að veita upplýsingar um meðferðarúrræði og eiga þannig möguleika á að afstýra eitrunaráhrifum og ótímabærum dauðsföllum af völdum lóperamíðs. Að lokum má nefna að þó ekki hafi borist tilkynningar um ofskammta af lóperamíði til Eitrunarmiðstöðvar Landspítala þýðir það ekki að misnotkun lóperamíðs sé ekki til staðar hér á landi.

ENGLISH SUMMARY

Loperamide abuse – constipation or heart attack?

Anna Kristín Gunnarsdóttir¹

Magnús Jóhannsson^{2,3}

Magnús Haraldsson^{4,5}

Guðrún Dóra Bjarnadóttir^{4,5}

Loperamide is a μ -opioid receptor agonist with antidiarrhoeal effects. It is considered to have a low abuse potential because of substantial first-pass metabolism and P-glycoprotein-mediated efflux at the level of the blood–brain barrier. Previous case reports have described that high dosage of loperamide can induce an opioid-like effect on the central nervous system. The most common presentation of loperamide intoxication is syncope

which is caused by serious cardiac dysrhythmia and can lead to death. Therefore, it was decided to analyze whether drug prescriptions in the prescription drug database from The Directorate of Health would indicate loperamide misuse in Iceland from 2006–2017. In total 94 individuals used more than one DDD (10 mg) and 17 individuals used more than two DDD (20 mg), if taken daily over one year. These results indicate that loperamide is being used excessively but the reason for each prescription and the total amount sold over the counter is unknown. Increased surveillance and decreased availability of prescription opioids might possibly boost the usage of drugs with similar function such as loperamide. Loperamide overdose can result in serious adverse effects and thus, it is important to inform healthcare employees about such severe consequences.

¹Department of Medicine, National University Hospital of Iceland. ²Department of Pharmacology and Toxicology, University of Iceland. ³The Directorate of Health, ⁴Department of Psychiatry, ⁵National University Hospital of Iceland.

Key words: loperamide, loperamide abuse, loperamide misuse, loperamide toxicity.

Correspondence: Anna Gunnarsdóttir, akg23@hi.is