

Лоперамида гидрохлорид: механизм действия и возможности использования в гастроэнтерологии (обзор литературы)

Л.В.Масловский✉

ФГБУ ДПО Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Имодиум® (лоперамида гидрохлорид) является противодиарейным средством, синтетическим производным пиперидина. Эффект препарата реализуется через периферические опиоидные рецепторы. В нервных сплетениях мышечной оболочки и подслизистого слоя кишечника, гладкомышечных клетках и энтероцитах имеется 3 типа опиоидных рецепторов: мю- (μ), дельта- (δ) и каппа- (κ). В статье подробно рассмотрены механизмы действия препарата и возможности его применения при диарее, как острой, так и хронической, возникающей при функциональных кишечных расстройствах, после хирургических операций, при микроскопическом колите, а также связанной с химио- и лучевой терапией, применением лекарственных препаратов. Также рассмотрены эффекты препарата Имодиум® при недержании кала.

Ключевые слова: лоперамида гидрохлорид, Имодиум, острая диарея, хроническая диарея, недержание кала.

✉ umtc@yandex.ru

Для цитирования: Масловский Л.В. Лоперамида гидрохлорид: механизм действия и возможности использования в гастроэнтерологии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.). 2015; 1: 43–48.*

Loperamide hydrochloride: the mechanism of action and potential use in gastroenterology (literature review)

L.V.Maslovsky✉

Teaching and Research Medical Center Office of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 19, str. 1a

Imodium® (loperamide hydrochloride) is a synthetic derivative of piperidine, which is used in treatment of diarrhea. The drug acts on the peripheral opioid receptors. There are three types of opioid receptors: mu- (μ), delta- (δ) and kappa- (κ), which can be found in the myenteric plexus, and submucous plexus in the wall of the gut. The article deals with the mechanism of drug action and the possibility of drug usage in case of diarrhea (in both cases: acute and chronic diarrhea), associated with the functional intestinal disorders, after surgery, in case of microscopic colitis and dis associated with chemotherapy and radiation therapy and the usage of other drugs. We also have indicated the effects of Imodium® in case of fecal incontinence.

Key words: loperamide hydrochloride, Imodium, acute diarrhea, chronic diarrhea, fecal incontinence.

✉ umtc@yandex.ru

For citation: Maslovsky LV. Loperamide hydrochloride: the mechanism of action and potential use in gastroenterology (literature review). *Consilium Medicum. Gastroenterology. (Suppl.). 2015; 1: 43–48.*

Имодиум® (лоперамида гидрохлорид) является противодиарейным средством, синтетическим производным пиперидина [5]. В основе действия Имодиума лежит несколько тесно связанных между собой механизмов (см. таблицу).

Эффект препарата реализуется через периферические опиоидные рецепторы. В нервных сплетениях мышечной оболочки и подслизистого слоя кишечника, гладкомышечных клетках и энтероцитах имеется три типа опиоидных рецепторов: мю- (μ), дельта- (δ) и каппа- (κ) [11, 62]. В исследованиях *in vitro* было показано, что действие Имодиума на μ-рецепторы было в 15–21 раз более селективным, чем на δ-рецепторы, и более чем в 350–500 раз селективным, чем на κ-рецепторы [19]. Выделяют 2 подтипа μ-рецепторов:

активация μ-рецепторов 1-го типа соответствующими агонистами вызывает аналгезию, активация μ-рецепторов 2-го типа приводит к подавлению кишечной моторики и секреции. Предполагают, что Имодиум® является агонистом именно этого типа рецепторов. При их активации происходят усиление циркулярных сегментарных сокращений мышц кишечника, замедление пропульсивной перистальтики и увеличение времени кишечного транзита [48, 62, 69]. Предполагают, что этот эффект возникает вследствие нарушения передачи импульса по нервным волокнам, управляющим сокращением мышц (Tonini и соавт, 1992). Передача блокируется на пресинаптическом уровне, вследствие чего высвобождение ацетилхолина и других стимулирующих моторику трансмисмиттеров снижается, хотя

Механизмы действия Имодиума		
Влияние на моторику	Влияние на секрецию	Прочие механизмы
<ul style="list-style-type: none"> Угнетает быструю пропульсивную перистальтику Замедляет кишечный транзит Уменьшает выделение жидкости и рост бактериальных клеток (отсутствие пролиферации патогенов) Усиливает абсорбцию жидкости и электролитов Уменьшает потерю из просвета ЖКТ иммуноглобулинов, которые подавляют оставшиеся патогены 	<p>Опосредуется через опиоидные рецепторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> цАМФ-опосредованная секреция: например под действием холерного токсина, энтеротоксина <i>Escherichia coli</i>, ПГ <p>Не опосредуется через опиоидные рецепторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> угнетение секреции кальмодулина, блокада Ca²⁺-каналов 	<ul style="list-style-type: none"> Повышает тонус прямой кишки Улучшает контроль анального сфинктера Восстанавливает проницаемость Снижает гиперсекрецию слизи Угнетает сократительную способность желчного пузыря

описаны и постсинаптические эффекты (Cherubini и соавт., 1985). Кроме того, усиливаются сокращения тонкой кишки вследствие воздействия препарата непосредственно на μ -рецепторы циркулярных гладких мышц [13]. Индукция постоянных сегментирующих сокращений и подавление пропульсивной перистальтики приводят к задержке транзита содержимого по кишечнику [21].

Имодиум® тормозит секрецию жидкости и электролитов, индуцируемую различными стимуляторами. Данный эффект был продемонстрирован у человека и животных *in vivo* и *in vitro*. В разных исследованиях у здоровых добровольцев показано, что Имодиум® уменьшает кишечную секрецию воды и электролитов, стимулируемую простагландином (ПГ) E_2 , агонистом 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [7, 36, 40, 57].

В исследованиях *in vitro* установлено, что Имодиум® ингибировал секрецию иона хлорида, оказывая прямое действие на эпителиальные клетки толстой кишки человека, не связываясь с опиоидными рецепторами. Предположительный механизм этого действия состоит в ингибировании транспорта иона калия через базолатеральную область мембраны [24]. Показано, что Имодиум® *in vitro* существенно ингибировал индуцируемую кальмодулином активность фосфодиэстеразы, что может частично объяснять его антисекреторный эффект [50]. Это свидетельствует о том, что одним из возможных антисекреторных механизмов действия Имодиума является блокада кальмодулина. Имодиум® оказывает влияние на секрецию, опосредованную через Ca^{2+} -каналы, блокируя их и подавляя эффекты кишечных пептидов и нейромедиаторов, которые усиливают проницаемость плазматических мембран [16, 42]. Таким образом, предполагается, что в реализации антисекреторного эффекта Имодиума участвуют как опиатзависимые, так и опиатнезависимые механизмы.

Антисекреторное действие доказано в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с диареей, вызванной наличием илеостомы. Показано значительное уменьшение среднего веса отделяемого через илеостому, содержания в отделяемом воды и электролитов [44, 67].

Уменьшение потери жидкости и электролитов снижает также потерю кишечных иммуноглобулинов, которые выделяются в просвет кишечника во время инфекционной диареи [49]. Увеличение абсорбции жидкости и электролитов, а также времени действия иммуноглобулинов способствует естественному восстановлению микрофлоры кишечника и подавлению оставшихся патогенов. В результате замедления кишечного транзита уменьшается бактериальный оборот (показано, что ускоренный транзит сопровождается усилением роста бактерий) [64]. Это объясняет отсутствие пролиферации патогенных микроорганизмов во время лечения Имодиумом [45].

Имодиум® в низких концентрациях восстанавливает межклеточную проницаемость, которая нарушается во время диарейной инфекции, а также влияет на образование слизи в толстой кишке [47, 70].

Имодиум® повышает тонус сфинктера прямой кишки у человека и животных [30, 60, 61]. Показано, что положительное влияние Имодиума на тонус анального сфинктера скорее всего опосредуется опиоидными рецепторами, так как этот эффект отсутствовал при использовании налоксона [60].

Установлено, что Имодиум® в больших дозах снижает сокращения желчного пузыря у человека [34, 55]. Данный эффект может быть опосредован опиоидными рецепторами, взаимодействующими с вагусно-холинергическими механизмами [55]. Можно предположить, что угнетение сократительной способности желчного пузыря усиливает антидиарейный эффект Имодиума.

У человека лоперамид после приема внутрь быстро всасывается, пик концентраций в плазме достигается в течение 4 ч [32]. Системная оральная биодоступность

лоперамида составляет всего 0,3%, что является следствием интенсивного метаболизма препарата в ходе его первого прохождения через печень [33]. В метаболизме участвует несколько изоферментов цитохрома P450: CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6 и CYP3A4. Из них основными являются CYP2C8 и CYP3A4, так как их ингибирование снижает метаболизм лоперамида соответственно на 40 и 90% с образованием десметил-лоперамида, который не обладает фармакологической активностью [43].

Лоперамид является субстратом для Р-гликопротеина, транспортирующего лекарственные препараты из клетки. Он присутствует в гематоэнцефалическом барьере и стенках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [63]. Взаимодействие лоперамида с Р-гликопротеином ограничивает поступление препарата в системную циркуляцию и центральную нервную систему. Имодиум® не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не обладает центральным действием [17]. Кроме того, Р-гликопротеин, приводя к возврату лоперамида в просвет кишечника, способствует возобновлению метаболизма препарата с участием изоэнзима 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4), присутствующего в стенке кишки. Препарат экскретируется с желчью в виде конъюгированных метаболитов. Метаболиты лоперамида экскретируются преимущественно с калом. У человека период полувыведения лоперамида составляет в среднем 10,8 ч, варьируя от 9 до 14 ч.

Эффективность и безопасность Имодиума доказана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях.

Острая диарея

Имодиум® может быть использован при разных вариантах острой диареи (инфекционной, диарее путешественников, ятрогенной, диарее физических нагрузок).

В Практических рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по ведению острой диареи (2008 г.) сделано заключение о том, что для лечения легкой или умеренно выраженной диареи путешественников (без клинических признаков инвазивной диареи) лоперамид (Имодиум®) является препаратом выбора как для взрослых (4–6 мг в день), так и для детей старше 8 лет (2–4 мг в день). Следует избегать его назначения при наличии кровавой и предполагаемой воспалительной диареи (при повышении температуры). Сильная абдоминальная боль также предполагает воспалительную диарею, что является противопоказанием для использования лоперамида. Лоперамид не рекомендуется для использования у детей младше 2 лет [72].

Важным аспектом терапии острой инфекционной диареи является комбинированное применение антибактериальных препаратов и лоперамида. Вот что по этому поводу пишет известный американский гастроэнтеролог Питер Мак Нелли: «Раньше считали, что препараты, подавляющие двигательную активность кишки: дифеноксилат атропина (Ломотил) и лоперамид (Имодиум®), противопоказаны пациентам с кровавым поносом. Недавно проведенные исследования показали, что лоперамид, применяемый вместе с антибиотиками, уменьшает длительность диареи у пациентов с кровавым поносом, вызванным *Shigella*. Ни у этих пациентов, ни у пациентов с дизентерией, вызванной другими микроорганизмами, не отмечено никаких побочных эффектов от такого лечения» [1]. Во многих рандомизированных клинических исследованиях было показано, что комбинация антимикробного препарата и лоперамида обеспечивает более быструю остановку диареи путешественников, чем монотерапия каждым из них [22, 25, 26, 51]. Это нашло отражение в последних рекомендациях по ведению острой диареи: при умеренно тяжелом и тяжелом течении диареи путешественников, учитывая ее в большинстве случаев бактериальную природу, эмпирическая антибактериальная терапия может быть проведена коротким курсом (2–3 дня) в комбинации с Имодиумом, поскольку это способствует уменьшению продолжительности за-

болевания. Препаратами первого выбора в таких случаях являются хинолоны (например, ципрофлоксацин), второго – ко-тримоксазол. Также может быть использован Рифаксимин – невоспалительный антимикробный препарат широкого спектра действия [72].

Доказан эффект лоперамида при диарее, вызываемой физической нагрузкой (диарея бегунов) [41].

Лоперамид был предметом сравнения в клинических исследованиях со многими другими антидиарейными препаратами. Эти исследования показали, что лоперамид устраняет диарею эффективнее и быстрее, чем адсорбенты: каолин [37], каолин-морфин [58] и активированные силикаты (аттапульгит, смектит) [53]; пробиотики [65]; кишечные антисептики: субсалицилат висмута (пептобисмол) [38], нифуроксазид [51]; антибиотики: триметоприм/сульфаметоксазол и доксициклин (исследования при диарее путешественников) [65]; опиаты: кодеин [6], морфин и дифеноксилат [10, 18].

Хроническая диарея при функциональных кишечных расстройствах

Лекарственная терапия функциональных расстройств носит преимущественно симптоматический характер. Эффективность лоперамида в лечении диарейного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диареи была продемонстрирована во многих исследованиях [14, 23, 35, 46]. В рекомендациях Американской ассоциации гастроэнтерологов, Британского общества гастроэнтерологов, Канадской медицинской ассоциации и материалах Римского консенсуса указывается на целесообразность применения лоперамида при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи как для лечения, так и для профилактики с целью предотвращения развития диареи перед путешествием или ожидающимся стрессом [3, 4, 39, 52, 56, 66].

Хроническая диарея, возникающая после хирургических операций

У пациентов с хронической диареей после резекции кишечника лоперамид (в дозе, достигавшей 16 мг в день) уменьшал частоту стула и улучшал консистенцию кала эффективнее, чем дифеноксилат/атропин [9, 18]. Через 4 нед применения лоперамида (12 мг в день) диарея полностью или почти полностью контролировалась у 71% пациентов с резекцией кишечника [20]. У пациентов с хронической диареей, развившейся вследствие восстановительной проктоколектomie, отмечались увеличение давления в прямой кишке в покое, уменьшение частоты дефекаций и положительная динамика удержания содержимого прямой кишки в ночное время [31]. При лечении пациентов, подвергавшихся илеостомии, суточный объем кала уменьшался на 22%. Наибольший эффект терапии лоперамидом наблюдался у пациентов с самым высоким объемом отделяемого через илеостому [67, 68]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с илеостомой показана более высокая эффективность лоперамида в лечении диареи по сравнению с кодеином фосфатом и плацебо. На фоне лечения лоперамидом существенно уменьшалось относительное содержание воды в каловых массах и степень потери электролитов с калом [44].

Лоперамид входит в программу лечения диареи при синдроме короткого кишечника и илеостоме. Как указывается в Рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов (2006 г.), при синдроме короткой кишки препарат целесообразно принимать за 1 ч до еды в дозе 2–8 мг. При илеостоме средняя доза препарата составляет 16 мг/сут (в 4 приема). У части больных может потребоваться повышение дозы лоперамида до 12–24 мг на 1 прием, которое необходимо проводить под наблюдением врача [52].

Хроническая диарея при микроскопическом колите

Лоперамид может быть эффективен в лечении диареи, развивающейся при микроскопическом колите. У пациентов с коллагеновым колитом частота положительного эффекта лоперамида (4 мг 3 раза в день) составила 71% [12]. В серии сообщений об отдельных пациентах с коллагеновым колитом отмечено, что положительный эффект в отношении диареи наблюдался у 5 из 6 пациентов, принимавших лоперамид [27]. В другом исследовании у 199 пациентов с лимфоцитарным колитом отметили, что лоперамид был эффективен у 70% [54].

Хроническая диарея, связанная с химио- и лучевой терапией

Лоперамид рекомендован мультидисциплинарной группой экспертов в качестве стандартной терапии неосложненных случаев диареи, связанной с химиотерапией [8].

Лоперамид в суточной дозе 16 мг устранял диарею у 69% пациентов, получавших режимы химиотерапии, в которые входил 5-фторурацил [15]. Остановка диареи наблюдалась у 90% пациентов, получавших лоперамид в комбинации с ацеторфаном, и лишь у 36% – получавших только ацеторфан. Для контроля диареи, связанной с химиотерапией, часто необходимы высокие суточные дозы лоперамида: в одном из исследований больные с диареей, возникшей после применения иринотекана, получали лоперамид в дозе 2 мг каждые 2 ч до тех пор, пока диарея не прекращалась, – на срок 12 ч [2]. Проводилось сравнение лоперамида с октреотидом в лечении диареи, индуцированной химиотерапией. Через 2 дня диарея полностью прекратилась у 86% пациентов, получавших лоперамид, и у 45% – получавших октреотид [29]. Пациенты с диареей, вызываемой химиотерапией, могут прекратить прием лоперамида в тех случаях, когда диарея отсутствует в течение 12 ч.

Лоперамид может применяться для лечения хронической диареи, вызываемой лучевой терапией (при небольшой или умеренной интенсивности симптомов) в начальной дозе 4 мг, а в последующем – по 2 мг через каждые 4 ч или после каждого эпизода неоформленного стула (максимальная суточная доза составляет 16 мг). Прием стандартных доз лоперамида должен продолжаться на протяжении всего лечения. Если диарея не прекращается через 24 ч, могут применяться высокие дозы лоперамида (по 2 мг через каждые 2 ч). Если диарея не прекращается через 24 ч на фоне терапии лоперамидом в высоких дозах, его следует отменить и использовать противодиарейный препарат 2-й линии [8].

Диарея, связанная с применением лекарственных препаратов (ПГ, орлистата, ингибиторов протеазы)

Диарея, индуцируемая ПГ. Лоперамид был эффективен для устранения диареи, возникшей вследствие применения ПГ для прерывания беременности. Лоперамид применялся у 25 женщин, которые получили ПГ. Результаты сравнивались с контрольной группой (25 женщин, не получавших антидиарейных средств после применения ПГ). Диарея развилась только у 1 женщины, получавшей лоперамид, и у 9 женщин, не получавших профилактического противодиарейного лечения [40].

Диарея, вызываемая орлистатом. При лечении орлистатом пациентов с ожирением лоперамид в суточных дозах 2, 4 или 6 мг улучшал консистенцию кала и существенно уменьшал проблемы, связанные с удержанием кала [28].

В лечении ассоциированной с применением нелфинавира диареи у ВИЧ-положительных пациентов были эффективны следующие последовательные меры: диетические ограничения (I этап), карбонат кальция в дозе 1250–2500 мг 2 раза в день (II этап) и лоперамид в суточной дозе, достигавшей 16 мг (III этап). В течение 8-недельного периода лечения частота стула уменьшилась на 32%, а консистенция стула улучшилась на

1,87 пункта по шкале Likert, состоящей из 6 пунктов, по сравнению с исходными показателями [59].

Недержание кала

Лоперамид в суточной дозе 12 мг оценивался в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у пациентов с хронической диареей и недержанием кала. Применение лоперамида приводило к существенному уменьшению количества эпизодов недержания кала и императивных позывов на дефекацию в течение недели [61]. Сходные результаты были получены в исследовании, проводившемся у пациентов с хронической диареей, вызванной восстановительной проктоколэктомией. Применение лоперамида в суточной дозе 12 мг увеличивало давление в прямой кишке в покое, оказывало положительное влияние на частоту дефекаций и удержание кала в ночное время по сравнению с плацебо [31].

Общие рекомендации при развитии диареи, сопровождающейся недержанием кала, сводятся к установлению причин диареи и применению этиологической терапии. Если причина остается неясной, могут использоваться противодиарейные препараты [71].

Имодиум® нельзя назначать детям до 12 лет и пациентам с повышенной чувствительностью (аллергией) к любому ингредиенту этого препарата; в качестве монотерапии при острой дизентерии, для которой характерен кровавый стул или высокая температура; при бактериальном энтероколите, вызванным *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*; псевдомембранозном колите, связанном с лечением антибиотиками широкого спектра действия. Имодиум® следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку у них замедлен метаболизм первого прохождения. Применение во время беременности обосновано только при наличии веских клинических показаний, особенно в I триместре. Небольшие количества препарата могут проникать в грудное молоко, поэтому его не рекомендуется принимать в период грудного вскармливания. Нежелательные эффекты лоперамида (тошнота, рвота, повышенная утомляемость и др.) можно квалифицировать как крайне редкие.

При острой диарее начальная доза Имодиума составляет 2 капсулы (4 мг) для взрослых и 1 (2 мг) – для детей, в дальнейшем принимают по 1 капсуле (2 мг) после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хронической диарее: начальная доза – 2 капсулы (4 мг) в сутки для взрослых и 1 (2 мг) – для детей; далее доза корректируется так, чтобы частота стула составляла 1–2 раза в сутки, что обычно достигается при поддерживающей дозе от 1 до 6 капсул в сутки. При появлении нормального стула или при отсутствии стула более 12 ч препарат отменяют.

Литература/References

1. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. М.: Бином, 1999. / MakNelli P.R. Sekrety gastroenterologii. M.: Binom, 1999. [in Russian]
2. Abigeres D, Armand JP, Chabot GG et al. Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 446–9.
3. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S1–S5.
4. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2105–7.
5. American Society of Health-System Pharmacists. 56: 08 Antidiarrhea Agents. *AHFS Drug Information 2007*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2007; p. 2913–8.
6. Amery W, Duyck F, Peek J, Van Den Bouwbyusen G. A multicentre double-blind study in acute diarrhoea comparing loperamide (R18553) with two common antidiarrhoeal agents and a placebo. *Curr Ther Res* 1975; 17 (3): 263.

7. Awouters F, Megens A, Verlinden M et al. Loperamide. Survey of studies on mechanism of its anti-diarhoeal activity. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 977.
8. Benson AB III, Ajani JA, Catalano RB et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918–26.
9. Bergman L, Djarv L. A comparative study of loperamide and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhoea caused by intestinal resection. *Ann Clin Res* 1981; 13: 402–5.
10. Binnie IS, Clarke GHR, Cumberbatch JB et al. Multicentre general practice comparison of loperamide and diphenoxylate with atropine in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Br J Clin Pract* 1979; 33 (3): 77.
11. Bohn LM, Raebal KM. Opioid receptor signaling: relevance for gastrointestinal therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 559–63.
12. Bobr J, Tysk C, Eriksson S et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–51.
13. Burks TF, Hirning LD, Galligan JJ, Davis TP. Motility effects of opioid peptides in dog intestine. *Life Sci* 1982; 31: 2237–40.
14. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239–47.
15. Cascinu S, Bichisao E, Amadori D et al. High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Sup Care Cancer* 2000; 8: 65–7.
16. Chang EB, Brown DR, Wang NS, Field M. Secretagogue-induced changes in membrane calcium permeability in chicken and chinchilla. *J Clin Invest* 1986; 78: 281.
17. Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1036–45.
18. De Coster M, Kerremans R, Beckers J. A comparative double-blind study of two antidiarrhoeals, difenoxine and loperamide. *Tijdschr Gastroenterol* 1972; 15: 337–42.
19. DeHaven-Hudkins DL, Burgos LC, Cassel JA et al. Loperamide (ADL 2-1294), an opioid antihyperalgesic agent with peripheral selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 494–502.
20. Demeulenaere L, Verbeke S, Muls M, Reyntjens A. Loperamide: an open multicentre trial and double-blind cross-over comparison with placebo in patients with chronic diarrhoea. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; 16: 32–9.
21. De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996; 69: 103–15.
22. Dupont HL et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (4): 451–6.
23. Ejskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 463–8.
24. Epple HJ, Fromm M, Riecken EO, Schulzke JD. Antisecretory effect of loperamide in colon epithelial cells by inhibition of basolateral K⁺ conductance. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 731–7.
25. Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ et al. Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA* 1990; 263 (2): 257–61.
26. Ericsson CD, DuPont HL, Okbuysen PC et al. Loperamide plus azithromycin more effectively treats travelers' diarrhea in Mexico than azithromycin alone. *J Travel Med* 2007; 14 (5): 312–9.
27. Fausa O, Foerster A, Hovig T. Collagenous colitis: a clinical, histological, and ultrastructural study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 107: 8–23.
28. Fox M, Stutz B, Menne D et al. The effects of loperamide on continence problems and anorectal function in obese subjects taking orlistat. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1576–83.
29. Geller RB, Gilmore CE, Dix SP et al. Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients. *Am J Hematol* 1995; 50: 167–72.
30. Göke M, Ewe K, Donner K, Meyer zum Büschenfelde KH. Influence of loperamide and loperamide oxide on the anal sphincter: a manometric study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 857–61.
31. Hallgren T, Fasth S, Delbro DS et al. Loperamide improves anal sphincter function and continence after restorative proctocolectomy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2612–8.
32. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Loperamide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhoea. *Drugs* 1978; 15: 33–52.
33. Heykants J, Michiels M, Knaeps A, Brugmans J. Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent, part 5: the pharmacokinetics of loperamide in rats and man. *Arzneimittelforschung* 1974; 24: 1649–53.
34. Hopman WP, Rosenbusch G, Jansen JB, Lamers CB. Effect of increasing oral doses of loperamide on gallbladder motility in man. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 55–60.
35. Houdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 130: 81–4.
36. Hughes S, Higgs NB, Turnberg LA. Loperamide has antisecretory activity in the human jejunum in vivo. *Gut* 1984; 25: 931–5.
37. John G. Symptomatic treatment of acute self-limiting diarrhoea in adults. *The Practitioner* 1977; 1311 (219): 396.
38. Johnson PC, Ericsson CD, DuPont HL et al. Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea. *JAMA* 1986; 255 (6): 757.
39. Jones J, Boorman J, Cann P et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47 (Suppl. 2): ii1–ii19.
40. Karim SM, Adaiyan PG. The effect of loperamide on prostaglandin induced diarrhoea in rat and man. *Prostaglandins* 1977; 13: 321–31.
41. Keeling WF, Harris A, Martin BJ. Loperamide abolishes exercise-induced orocecal liquid transit acceleration. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1783–7.
42. Kenakin TP, Beek D. A comparison of loperamide to four calcium channel inhibitors on isolated tissues: loperamide as a calcium channel blocker. *The Pharmacologist* 1982; 24: 193.
43. Kim KA, Chung J, Jung DH, Park JY. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of loperamide in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 575–81.
44. King RFGJ, Hill GH. Effect of loperamide and codeine phosphate on ileostomy output. *Clin Res Rev* 1981; 1 (Suppl. 1): 207–13.
45. Lambert-Zechovsky N, Cézard JP et al. Effect of loperamide on faecal flora in infants with severe protracted diarrhoea. In: *Acute infectious diarrhoea; Role of drug therapy*. HL. DuPont, 1987. Proceedings of an International Symposium held at the IX International Congress of Infectious and Parasitic diseases, Munich, 21 July, 1986.
46. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 130: 77–80.
47. Loeschke K, Schmid T, Farack UM. Inhibition by loperamide of mucus secretion in the rat colon in vivo. *Eur J Pharmacol* 1989; 170: 41.
48. Mackerer CR, Clay GA, Dajani EZ. Loperamide binding to opiate receptor sites of brain and myenteric plexus. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 199: 131–40.
49. McKay DM, Perdue MH. Intestinal epithelial function: the case for immunophysiological regulation. *Cells and mediators (first of two parts)*. *Dig Dis Sci* 1993; 38 (8): 1377.
50. Merritt JE, Brown BL, Tomlinson S. Loperamide and calmodulin. *Lancet* 1982; 1: 283.
51. Meuris B. Observational Study of Travelers' Diarrhea. *J. Travel Med* 1995; 2: 11–15.
52. Nightingale J, Woodward JM. Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 4): iv1–12.
53. Okbuysen PC, Ericsson CD. Travelers' diarrhea. Prevention and treatment. *Med Clin N Am* 1992; 78 (6): 1357.
54. Olesen M, Eriksson S, Bobr J et al. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536–41.
55. Otto B, Maue GM, Riepl RL. mu-Opiate receptor agonist loperamide blocks bethanechol-induced gallbladder contraction, despite higher cholecystokinin plasma levels in man. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 761–6.
56. Paterson WG, Thompson WG, Vanner SJ et al. Recommendations for the management of irritable bowel syndrome in family practice. IBS Consensus Conference Participants. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 154–60.

57. Press AG, Ewe K, Schmidt J, Junge H. Effect of loperamide on jejunal electrolyte and water transport, prostaglandin E₂-induced secretion and intestinal transit time in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 239–43.
58. Quick JM. A study to compare the time taken for Arret (loperamide hydrochloride 2mg capsules) and kaolin and morphine mixture B.P.C. to control acute diarrhoea in patients presenting to the pharmacy. Janssen, U.K. clinical research report 1990; ARR102: 1–8.
59. Rachlis A, Gill J, Baril JG et al. Effectiveness of step-wise intervention plan for managing nelfinavir-associated diarrhea: a pilot study. *HIV Clin Trials* 2005; 6: 203–12.
60. Raitan S, Culver PJ. Influence of loperamide on the internal anal sphincter in the opossum. *Gastroenterology* 1987; 93: 121–8.
61. Read M, Read NW, Barber DC, Dutbie HL. Effects of loperamide on anal sphincter function in patients complaining of chronic diarrhea with fecal incontinence and urgency. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 807–14.
62. Ruoff HJ, Fladung B, Demol P, Weibrauch TR. Gastrointestinal receptors and drugs in motility disorders. *Digestion* 1991; 48: 1–17.
63. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97: 2517–24.
64. Stephen A, Wiggins HS, Cummings J. Effect of changing transit time on colonic microbial metabolism in man. *Gut* 1987; 28: 601.
65. Steffen R, Heusser R, Tschopp A, DuPont HL. Efficacy and side-effects of six agents in the self-treatment of travellers' diarrhoea. *Trav Med Int* 1988; 153.
66. Thompson WG, Hungin AP, Neri M et al. The management of irritable bowel syndrome: a European, primary and secondary care collaboration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 933–9.
67. Tytgat GN, Huibregtse K. Loperamide and ileostomy output: placebo-controlled double-blind crossover study. *Br Med J* 1975; 2: 667.
68. Tytgat GN, Huibregtse K, Dagevos J, van den Ende A. Effect of loperamide on fecal output and composition in well-established ileostomy and ileorectal anastomosis. *Am J Dig Dis* 1977; 22 (8): 669–76.
69. Van Nueten JM, Janssen PA, Fontaine J. Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent, part 3: in vitro studies on the peristaltic reflex and other experiments on isolated tissues. *Arzneimittelforschung* 1974; 24: 1641–5.
70. Varbaeren EHC, Dreessen MJ, Lemli JA. Influence of 1,8-dihydroxyanthraquinone and loperamide on the paracellular permeability across colonic mucosa. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33: 526.
71. Whitehead WE, Wald A, Norton NJ. Treatment options for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 131–42.
72. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea, March 2008.

Сведения об авторе

Масловский Леонид Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО УНМЦ УД Президента РФ.

E-mail: unmc@yandex.ru