Stipsi e diarrea da farmaci

Data 25 agosto 2011
Categoria gastroenterologia

Una breve panoramica sui farmaci che più frequentemente possono causare stipsi e/o diarrea.

La stipsi e la diarrea sono disturbi comuni in tutto il mondo, con qualche variazione tra regioni geografiche, popolazioni e definizioni. L'uso dei farmaci è comune, aumenta con l'età ed ha un incremento nel tempo con un raddoppio di prescrizioni negli anziani dal 1996 al 2006. Sfortunatamente, i farmaci sono associati con reazioni avverse a farmaco (ADR) che aumentano con la polifarmacia. I disturbi gastrointestinali quali stipsi e diarrea sono comuni ADR.
I tassi di prevalenza riportati di ADR gastrointestinali, specialmente stipsi e diarrea, sono basati principalmente su trials clinici di farmaci e su studi osservazionali in popolazioni selezionate, spesso anziane, e con uso eterogeneo delle definizioni di stipsi e diarrea. La prevalenza di stipsi e diarrea relativa all'uso quotidiano di farmaci in una popolazione generale non selezionata è ampiamente sconosciuta. L'aumentata conoscenza circa le ADR permette aggiustamenti individuali dei trattamenti farmacologici in pazienti con sintomi gastrointestinali. Questo studio cross-sectional, basato su popolazione, è volto a trovare associazioni tra farmaci e stipsi e diarrea.
Nel 2001, tutte le persone in Oppland County, Norvegia, nate nel 1970, 1960, 1955, 1940 e 1925, sono state invitate ad uno studio di salute condotto dal Norwegian Institute of Public Health, che ha anche raccolto i dati. Lo studio è basato-su-popolazione con un disegno cross-sectional. Non è stata data remunerazione. Sono stati completati dei questionari standardizzati ed è stato fatto un esame fisico. A tutti i soggetti è stato chiesto di andare a casa, completare il questionario e ritornare per un questionario supplementare sui disturbi presentati. Ai non responders sono stati inviati due promemoria.
Tutti i partecipanti hanno riempito i questionari dettagliati con informazioni su età, sesso, altezza, peso, coabitanti, anni di scuola, attività fisica (meno di 1 ora/settimana, 1-2 ore/settimana e più di 3 ore/settimana), numero di tazze di caffè al giorno, uso di alcool (8 punti scala ordinale da 1 = "mai" a 8 = "4-7" volte/settimana) e abitudine al fumo (mai, pregressa, attuale). Tutte le malattie pregresse o attuali sono state annotate. I disturbi muscolo scheletrici nelle ultime quattro settimane sono stati valutati per sei posizioni (collo/spalla, braccia/gambe, parte superiore della schiena, parte bassa della schiena, anche/gambe/piedi, e altre posizioni) e la intensità per ciascuna di esse è stata considerata come nessuna, media o grave. Lo score dei disturbi muscolo scheletrici è stato calcolato moltiplicando il numero di posizioni e l'intensità dando uno score con un range 0-12. I disturbi dell'umore sono stati valutati con la Hopkins' Symptom Check List-10 (HSCL-10) on un range 1.0-4.0 e 1.85 come valore normale limite. I soggetti hanno portato un report scritto su tutti i farmaci usati regolarmente nelle ultime quattro settimane. I questionari sono stati tradotti in Norvegese, validati ed usato estesamente nei sondaggi nazionali dal Norwegian Institute of Public Health. I disturbi gastrointestinali sono stati valutati basandosi sui criteri Roma II per i disordini gastroenterici funzionali. Questo sondaggio è stato usato precedentemente per lo studio di prevalenza, comorbidità e impatto della sindrome dell'intestino irritabile.

Definizione di stipsi e diarrea
Il questionario dei sintomi gastrointestinali ha seguito la classificazione dei disordini funzionali in stipsi funzionale, diarrea funzionale e Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) con sottogruppi di diarrea predominante, stipsi dominante e alternanza, in accordo ai criteri Roma II. In questo studio, la stipsi include la stipsi funzionale e la stipsi predominante IBS, e la diarrea include la diarrea funzionale e la diarrea predominante IBS.

Classificazione dei farmaci
I farmaci sono stati classificati secondo l'Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System (ATC) a 5 livelli e come gruppo di farmaci a livello 4 atc. L'uso di farmaci è stato misurato come sì/no (Sì = uso di uno o più farmaci), come numero di farmaci e su di una scala categorica (0 = nessun farmaco, 1 = uso di un farmaco, 2 = uso di 2-3 farmaci e 3 = uso di >3 farmaci). Polifarmacia è stata definita come l'uso di più di tre farmaci. Le analisi sono state eseguite per farmaci singoli (ATC livello 5) e gruppi di farmaci (ATC livello 4), che sono piuttosto simili e probabilmente hanno concomitanti ADR. Tuttavia, non sono state fatte analisi per farmaci usati per disordini gastrointestinali (ATC-classi A02, A03, A06 e A07) poiché i sintomi gastrointestinali correlati a farmaci non potevano essere distinti dal disordine sotto trattamento. Non vi erano farmaci o gruppi di farmaci usati da meno di 10 persone analizzate.
Le associazioni tra farmaci e stipsi e diarrea sono state esaminate con modelli multi variabili di regressione logistica. Basandosi sui modelli multivariabili, sono state calcolate le modifiche di prevalenza (differenza di rischio) dei sintomi addominali per i non-utilizzatori e per gli utilizzatori dei farmaci.

Risultati
Dei 11078 soggetti invitati al sondaggio nazionale, 6141 hanno partecipato. Tra i partecipanti e i non partecipanti le proporzioni di donne erano del 55% e del 45% rispettivamente, e l'età media era di 49.2 e di 45.0 anni rispettivamente. Il questionario gastrointestinale è stato completato da 4622 partecipanti, 640 (13.8%) aveva stipsi e 407 (8.8%) aveva diarrea. Due pazienti avevano sia stipsi sia diarrea (la diarrea era probabilmente indotta dall'uso di lassativi). I responders avevano più probabilità di essere donne rispetto ai non-responders (56% e 51% rispettivamente), e più

giovani (età media 48.9 e 50.1 anni rispettivamente). Età, genere,
body mass index, uso di alcool, osteoporosi, disturbi muscolo scheletrici, disturbi dell'umore, uso di farmaci e numero di farmaci erano associati in maniera significativamente più elevata con la stipsi; e abitudine al fumo, disturbi muscolo scheletrici, disturbi dell'umore, uso di farmaci e numero di farmaci con la diarrea.
In tutto, sono stati usati 288 differenti tipi di farmaci generici, 252 dopo esclusione dei farmaci per i disordini gastrointestinali. Dopo esclusione dei farmaci e dei gruppi di farmaci utilizzati da <10 persone, sono stati inclusi nell'analisi 98 sostanze (ATC-livello 5) e 20 gruppi ATC-livello 4. Il numero medio di farmaci era di 1.34 per persona (range 0-9), e 2891 (62.5%) avevano usato uno o più farmaci. L'uso di farmaci era associato a stipsi e diarrea, la OR non aggiustata era 1.69 e 1.46 rispettivamente (p ≤ 0.001), e allo stesso modo, la OR aggiustata era 1.30 (p = 0.012) e 1.37 (p = 0.011). L'uso di più di un farmaco non era associato a stipsi più di un farmaco solo. Tuttavia, la polifarmacia aumentava la prevalenza di diarrea in maniera significativa, rispetto all'uso di un solo farmaco e di 2-3 farmaci la OR era 1.46 (IC da 1.01 a 2.10, p = 0.042), e 1.47 (IC da 1.03 a 2.11, p = 0.034) rispettivamente.

Tre farmaci erano predittori indipendenti di stipsi: furosemide (OR 2.16, IC da 1.14 a 4.10, p = 0.019), levotiroxina sodica (OR 1.55, IC da 1.04 a 2.31, p = 0.033) e ibuprofene (OR 1.54, ICI da 1.17 a 2.03, p = 0.002), e due di diarrea: litio (OR 6.09, IC da 1.73 a 21.48, p = 0.005) e carbamazepina (OR 4.07, IC da 1.52 a 10.89, p = 0.005). L'uso di furosemide, levotiroxina sodica e ibuprofene era associato a stipsi e l'uso di litio e carbamazepina a diarrea. L'inizio dell'uso di farmaci aumentava la prevalenza di stipsi e diarrea del 2,5% e del 2,3% rispettivamente. La prevalenza relativa ad eccesso di farmaco variava dal 5.3% per l'associazione con ibuprofene e stipsi al 27.5% per l'associazione tra litio e diarrea.
Per quanto riguarda la patogenesi del disturbo, gli autori avanzano l'ipotesi che la furosemide possa portare stipsi per la disidratazione, e che la inibizione delle prostaglandine possa spiegare l'associazione tra ibuprofene e stipsi, poiché gli analoghi delle prostaglandine portano diarrea. Diarrea è stata anche associata ad alte dosi di levotiroxina sodica, ma non a stipsi. Poiché il severo ipotiroidismo è associato a stipsi, l'associazione tra levotiroxina e stipsi potrebbe essere confusa con il disordine che si sta trattando, o con trattamento insufficiente. La carbamazepina e il litio sono entrambi associati a diarrea, che è una ADR nota per questi farmaci. La prevalenza eccessiva negli users è sorprendentemente alta (19 e 27%, rispettivamente).
Gli autori sottolineano come altri farmaci, noti per la loro associazione a stipsi (quali ferro, codeina, oppiacei, calcio-antagonisti, anticolinergici, antiepilettici, antiparkinson, e antipsicotici) e a diarrea (quali antibiotici, FANS, psicolettici, SSRI, e antipertensivi), non abbiano mostrato associazioni significative con stipsi e diarrea in questo studio. Il che starebbe a dimostrare, a loro parere, l'importanza degli studi pragmatici nella popolazione generale, studi che differiscono molto dai trials clinici tradizionali. I motivi potrebbero risiedere nella riduzione della dose o nella ridotta compliance quando si verifica l'ADR, nell'attenuarsi dei sintomi nei trattamenti a lungo termine, o in cambiamenti con altri farmaci.

Conclusioni
L'uso quotidiano di farmaci è associato ad un'aumentata prevalenza di stipsi e diarrea, e la polifarmacia ad un rischio addizionale di diarrea nella popolazione generale. Furosemide, levotiroxina sodica e ibuprofene sono associati significativamente a stipsi, e carbamazepina e litio a diarrea. Le associazioni non provano, ma indicano che la stipsi e la diarrea sono ADR comuni. In pazienti con stipsi e diarrea, si deve prendere in considerazione che i sintomi possono essere indotti da farmaci e valutare, quindi, la loro eventuale sostituzione con altri trattamenti

Fonte:

Constipation and diarrhoea - common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. Gunvor S Fosnes, Stian Lydersen.
BMC Clinical Pharmacology 2011 11:2.

Commento di Patrizia Iaccarino

Il presente lavoro sottolinea, ancora una volta, come la patologia da farmaci sia spesso misconosciuta o scarsamente valutata (vedi l'alta prevalenza riscontrata con l'uso di litio e carbamazepina). Ne deriva un ulteriore monito a porre attenzione alla possibilità che i sintomi che il paziente ci porta possano essere collegati all'uso di farmaci, soprattutto laddove sia possibile un cambio di terapia che possa migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti. Significativa l'associazione tra levotiroxina e stipsi, per l'attenzione che va posta a non interpretare il sintomo come trattamento insufficiente!