

La spremuta di pompelmo. Rinfrescante o intossicante?

Il succo di pompelmo è particolarmente utilizzato durante la stagione estiva come bevanda rinfrescante, ricca di vitamine e oligoelementi. Oltre a queste qualità, la cultura popolare attribuisce al pompelmo proprietà digestive e ritiene che il 'prodigioso' frutto aiuti anche le funzioni del fegato e della cistifellea.

In farmacologia il pompelmo non è certo conosciuto per le sue proprietà terapeutiche, è noto piuttosto per le interazioni farmacologiche con farmaci assunti contemporaneamente.

Questa insolita scoperta è stata fatta nel 1989 nel corso di una sperimentazione disegnata per verificare gli effetti dell'etanolo su un bloccante del canale del calcio. La risposta osservata è stata successivamente attribuita al succo di pompelmo e non all'alcol¹.

La possibilità che 250 ml di succo di pompelmo possano interferire con il metabolismo di molti farmaci è quindi una recente scoperta, poco conosciuta dai pazienti e spesso sottovalutata dai professionisti sanitari.

Negli ultimi dieci anni, la lista di interazioni tra farmaci e pompelmo si è estesa fino ad includere numerose classi terapeutiche².

Il pompelmo è in grado di aumentare in maniera significativa la biodisponibilità di diversi medicinali, attraverso un meccanismo di inibizione dell'attività di alcuni enzimi che a livello epatico sono responsabili della trasformazione dei farmaci. Il risultato è nella maggior parte dei casi un aumento della concentrazione di farmaco libero che può quindi comportare un aumento della tossicità del farmaco con conseguenti effetti collaterali anche gravi.

Il succo di pompelmo agisce attraverso l'inibizione selettiva, nel tratto gastrointestinale, del citocromo CYP3A4. L'inibizione del CYP3A4 da parte di certi farmaci (an-

tibatterici, antidepressivi, antifungini, antivirali, immunosoppressivi) è una nota causa di interazioni tra farmaci. Che anche il succo di pompelmo provochi tale inibizione è un dato importante ed è ritenuto un meccanismo di interazione tra farmaci e cibo.

Di notevole importanza pratica è il fatto che tale interazione si verifica anche con un singolo bicchiere di succo di pompelmo o con un frutto fresco. L'inibizione intestinale del CYP3A4 dura fino a 24 ore dopo l'assunzione del succo³. Così anche se si ritarda di diverse ore la somministrazione del farmaco l'interazione viene ritenuta ugualmente significativa.

La rilevanza clinica dell'interazione è estremamente variabile, può dipendere dal tipo di farmaco e di somministrazione. I medicinali con una

bassa biodisponibilità orale da metabolismo di primo passaggio possono avere i maggiori aumenti nei livelli ematici. La variabilità del fenomeno dipende anche dal paziente interessato, in particolare, dal contenuto intestinale di CYP3A4: gli individui con i livelli più elevati sono quelli con i maggiori incrementi nelle concentrazioni plasmatiche di felodipina. La somministrazione ripetuta di succo di pompelmo provoca il mantenimento dell'interazione e le concentrazioni plasmatiche di felodipina possono aumentare ulteriormente.

Finora sono stati individuati circa 30 farmaci, appartenenti a diverse categorie terapeutiche, che interagiscono con il succo di pompelmo (tabella). In generale si tratta di medicinali con biodisponibilità orale da intermedia a molto bassa, legata al metabolismo di primo passaggio mediato dal CYP3A4.

Importanti reazioni avverse che possono essere provocate dall'interazione tra farmaci e succo di pompelmo sono:

“Il pompelmo è in grado di aumentare in maniera significativa la biodisponibilità di diversi medicinali, attraverso un meccanismo di inibizione dell'attività di alcuni enzimi che a livello epatico sono responsabili della trasformazione dei farmaci”

Tabella – Potenziali interazioni tra succo di pompelmo e farmaci metabolizzati dal CYP3A41.

Classe	Farmaco	Possibili effetti avversi
Antiaritmici	Amiodarone Propafenone Chinidina, Carvedilolo,	Aritmia
Antibiotici	Claritromicina	Aumento della tossicità
Antistaminici	Terfenadina	Aritmia, prolungamento del tratto QT
Ansiolitici	Buspirone Diazepam, Midazolam, Triazolam	Diminuzione della performance psicomotoria aumento della sedazione
Calcioantagonisti	Amlodipina, Felodipina, Nifedipina, Nimodipina Diltiazem, Verapamil	Tachicardia, ipotensione
Corticosteroidi	Etinilestradiolo, Progesterone Prednisone	Aumento della biodisponibilità del farmaco
Statine	Lovastatina, Atorvastatina, Simvastatina	Miopatia, cefalea, rabdomiolisi
Inibitori della proteasi HIV	Saquinavir	Aumento della tossicità
Immunosoppressori	Ciclosporina, Tacrolimus	Insufficienza epatica/renale, aumento immunosoppressione
Neurologici	Carbamazepina Fenitoina Clomipramina	Sonnolenza, atassia, nausea, depressione respiratoria
Chemioterapici	Vinblastina	Aumento della tossicità
Anoressizzanti	Sibutramina	Aumento della tossicità
Altri	Metadone Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil Teofillina, Warfarina	Ipotensione, depressione respiratoria, cefalea, vampate di colore, dispepsia

- l'aritmia ventricolare potenzialmente fatale da terfenadina, astemizolo e cisapride;
- la rabdomiolisi da statine;
- il danno renale da ciclosporina e tacrolimus;
- l'ipotensione sintomatica e le complicazioni ischemiche da calcio-antagonisti diidropiridinici;
- l'eccessiva sedazione da benzodiazepine e da buspirone;
- l'atassia da carbamazepina.

Poiché è stato stimato che circa il 60% dei farmaci soggetti a processi di ossidazione è me-

tabolizzato, almeno in parte, dal CYP3A4 è prevedibile che la lista dei farmaci che interagiscono con il pompelmo potrà col tempo allungarsi⁴. 

Bibliografia

- Maskalyk J. Grapefruit juice: potential drug interactions. CMAJ 2002; 167: 279-80.
- Drug interactions with grapefruit juice. WHO Drug Information 1997; 11: 70-1.
- McNeece J. Grapefruit juice interactions. Aust Prescr 2002; 25: 37.
- Bailey DG. Farmaci e cibo. Focus 2001; 26.