

Vigilanza sui prodotti naturali

Efficacia e sicurezza dei prodotti naturali

a cura dell'Ambulatorio di Medicina Naturale dell'A.O.U. "Policlinico G. Martino" – Messina

Programma permanente e in continua evoluzione.

Possibili interazioni tra succo di pompelmo e farmaci.

(Laura Galatti e Francesco Salvo, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

Il succo di pompelmo interagisce con numerosi farmaci e l'entità di tale interazione è correlata alla biodisponibilità dei farmaci.

Calcio antagonisti. La felodipina, che ha una biodisponibilità di solo il 15%, triplica mediamente la sua concentrazione ematica in presenza del pompelmo, mentre la nifedipina, con una biodisponibilità del 60%, ha solo un aumento del 30% della sua area sottesa dalla curva (AUC). L'amlodipina, che è biodisponibile per circa l'80%, viene difficilmente influenzata dal pompelmo ⁽¹⁾.

Statine. Simvastatina e lovastatina, che hanno una biodisponibilità di appena il 5%, hanno un aumento di 15 volte della loro AUC in presenza del succo di pompelmo ^(2,3), mentre l'atorvastatina va incontro ad un aumento di solo 2-5 volte ⁽⁴⁾.

E' probabile quindi che i pazienti trattati con amlodipina e atorvastatina subiscano meno l'azione del succo del pompelmo ⁽⁵⁾.

Meno di 250 ml di succo di pompelmo possono modificare il metabolismo di alcuni farmaci ⁽⁶⁾. Questa interazione farmaco-alimento avviene a causa di una via comune che coinvolge una specifica isoforma del citocromo P450 - il CYP3A4- presente sia nel fegato che nella parete intestinale. Alcuni studi suggeriscono che il succo di pompelmo esercita il suo effetto soprattutto a livello dell'intestino ⁽⁷⁾. Dopo l'ingestione, un substrato contenuto nel pompelmo si lega all'isoenzima intestinale, riducendo direttamente il metabolismo di primo passaggio e causando una forte diminuzione dell'espressione della proteina CYP3A4 ⁽⁸⁾. Entro 4 ore dall'ingestione, avviene una riduzione della concentrazione effettiva del CYP3A4, con effetti che durano fino a 24 ore ⁽⁹⁾. Il risultato complessivo è l'inibizione del metabolismo dei farmaci nell'intestino ed un aumento della biodisponibilità per via orale. Dato che la risposta è prolungata, tale interferenza non viene evitata separando l'assunzione del farmaco e del succo.

Gli individui esprimono in percentuali differenti il CYP3A4, per cui quelli con una maggiore concentrazione intestinale sono più sensibili alle interazioni succo di pompelmo-farmaco ⁽⁸⁾. E' stato osservato un effetto sia con l'intero frutto che col suo succo, quindi dovrebbe essere esercitata cautela con entrambi ⁽¹⁰⁾.

Molti dei dati ottenuti riguardo le interazioni succo di pompelmo-farmaci hanno interessato la misurazione delle concentrazioni seriche dei farmaci in un piccolo numero di volontari sani. A causa della scarsità dei dati e della rarità dei case report ⁽¹¹⁾ è difficile quantificare l'importanza clinica per i singoli pazienti. I medici dovrebbero prendere in esame gli elenchi dei farmaci, allo scopo di informare i pazienti delle interazioni. James Maskalyk, in un lavoro pubblicato su JAMC ⁽¹²⁾, propone una tabella con un elenco dei farmaci che i pazienti non dovrebbero assumere con il succo di pompelmo ^(6, 13, 14).

Tabella. Possibili interazioni tra succo di pompelmo (*) e farmaci metabolizzati dal CYP3A4

Classe farmacologica	Farmaco	Possibili eventi avversi	Aumento biodisponibilità orale	Azione da intraprendere
Antiarritmici	Amiodarone	Aritmie	Sì	Evitare il succo
	Chinidina	Nessuno	No	Nessuna
Antibiotici	Claritromicina	Nessuno	No	Nessuna
Antistaminici	Terfenadina		Sì	Evitare il succo
Ansiolitici	Buspirone	Riduzione performance psicomotoria, aumento sedazione	Sì	Evitare il succo
	Diazepam	Aumento sedazione	Sì	Evitare il succo
	Midazolam	Aumento sedazione	Sì	Evitare il succo
	Triazolam	Aumento sedazione	Sì	Evitare il succo
Calcio-antagonisti	Amlodipina	Tachicardia, ipertensione	Sì	Evitare il succo
	Felodipina	Tachicardia, ipertensione	Sì	Evitare il succo
	Nifedipina	Tachicardia, ipertensione	Sì	Evitare il succo
	Nimodipina	Tachicardia, ipertensione	Sì	Evitare il succo
	Diltiazem	Nessuno	No	Nessuna
	Verapamil	Nessuno	No	Nessuna
Corticosteroidi	Etinil-estradiolo	Non noti	Sì	Monitorare gli effetti avversi
	Progesterone	Non noti	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Prednisone	Nessuno	No	Nessuna
Statine	Atorvastatina	Miopatia, cefalea, rabdomiolisi	Sì	Evitare il succo
	Lovastatina	Miopatia, cefalea, rabdomiolisi	Sì	Evitare il succo
	Pravastatina	Miopatia, cefalea, rabdomiolisi	Sì	Evitare il succo
	Simvastatina	Miopatia, cefalea, rabdomiolisi	Sì	Evitare il succo
Inibitori della HIV proteasi	Saquinavir	Non noti	Sì	Monitorare gli effetti avversi
Immuno - soppressori	Ciclosporina	Disfunzioni epaticorenali, aumento immuno-soppressione	Sì	Evitare il succo
	Tacrolimus	Disfunzioni epaticorenali, aumento immuno-soppressione	Sì [#]	Evitare il succo
Neuropsichiatrici	Carbamazepina	Sonnolenza, atassia, nausea	Sì	Evitare il succo
	Clomipramina	Sonnolenza, depres. respiratoria	Sì	Monitorare gli effetti avversi
	Fenitoina	Nessuno	No	Nessuna
Altre	Carvedilolo	Bradycardia, ipotensione	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Metadone	Depres. respiratoria, ipotensione	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Sildenafil	Cefalea, vampate, dispepsia	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Teofillina	Nessuno	No	Nessuna
	Warfarina	Nessuno	No	Nessuna

* Succo di pompelmo e frutto intero

Importanza clinica non nota

Bibliografia

1. Vincent J et al. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (5): 455-463.
2. Kantola T et al. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63 (4): 397-402.
3. Lilja JJ et al. Grapefruit juice-simvastatin interaction : effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (5); 477-483.
4. Lilja JJ et al. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (2): 118-127.
5. Spece J D. Drug interactions with grapefruit. *JAMC* 2002; 167 (8): 848.
6. Kane G, Lipsky J. Drug-grapefruit interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933-942.
7. Lundahl J et al. Effects of grapefruit juice ingestion – pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Pharmacol* 1997; 139-145.
8. Lown KS et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A4 protein expression. *J Clin Invest* 1997; 99 (10): 2545-2553.
9. Lundahl J et al. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49: 61-67.
10. Bailey DG et al. Grapefruit juice-felodipine interaction : effect of segments and an extract from unprocessed fruits (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 107.
11. Goldbart A et al. Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (12): 895-897.
12. Maskalyk J. Grapefruit juice: potential drug interactions. *JAMC* 2002; 176 (3): 279-280.
13. Drug administration and grapefruit juice. In: *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001. p. L63-65.
14. McNecce J. Interactions between grapefruit juice and some drugs available in Australia (table). *Australian Prescriber* 2002; 25 (2). Available: www.australianprescriber.com (accessed 2002 July 9).

Tratto dal sito: www.farmacovigilanza.org