

## INTERAZIONI TRA FARMACO E CIBO: IL CASO DEL SUCCO DI POMPELMO



Il tema dell'interazione tra gli alimenti, i farmaci e lo stato nutrizionale del paziente è un aspetto della clinica poco conosciuto, in quanto la sintomatologia che ne deriva può essere aspecifica e gli effetti si manifestano spesso a lunga distanza di tempo. È noto, infatti, che diversi principi attivi

farmacologici e svariati nutrienti possano influenzarsi reciprocamente, dando luogo a interazioni traducibili nella modifica dell'assorbimento, del metabolismo o dell'eliminazione degli stessi, provocando in alcuni casi anche la comparsa di sintomi spiacevoli. Il medico, ma ancora di più il farmacista hanno il compito di indicare quando alcuni principi attivi possano interagire con altri medicinali o con alcuni alimenti ed è per questo fondamentale verificare se un farmaco debba essere assunto a stomaco pieno o lontano dai pasti oppure se si debba evitare l'assunzione contemporanea di cibi o bevande che potrebbero modificare il risultato atteso.

Uno dei casi di interazioni più studiato nell'ultimo decennio, vantando più di 225 pubblicazioni in merito, è quello dell'interazione del succo di pompelmo con i farmaci, scoperta avvenuta in maniera del tutto casuale, in seguito a uno studio in cui si intendeva dimostrare l'interferenza dell'etanolo sull'assorbimento dell'antipertensivo felodipina, verificandone l'effetto della somministrazione in presenza di una dose non tossica di etanolo e comparandone i risultati con la somministrazione del solo principio attivo. In presenza del succo di pompelmo, usato per mascherare il sapore alcolico, si osservarono casi di ipotensione ortostatica: la concentrazione ematica della felodipina somministrata con succo di pompelmo risultava, infatti, ben 5 volte superiore a quella dopo somministrazione del solo farmaco. Circa il 70% della felodipina viene metabolizzata a livello intestinale, attraverso il CYP-3A4, mentre a livello epatico il farmaco subisce un'ulteriore metabolizzazione sempre ad opera degli stessi enzimi, riducendo la quota di farmaco non metabolizzato al 15%. Il quadro cambia vistosamente quando la felodipina viene somministrata con succo di pompelmo: per inattivazione del CYP-3A4, ben il 90% del farmaco viene assorbito tal quale a livello intestinale, causando un notevole aumento della sua concentrazione plasmatica e conseguente brusca riduzione della pressione diastolica e aumento della frequenza cardiaca. A livello epatico, dove il succo di pompelmo non ha azione, si ha un parziale metabolismo del farmaco, ma la quota di sostanza imm modificata arriva al 45%.

Altri farmaci come calcio-antagonisti (verapamile, diltiazem, amlodipina), statine, antiaritmici, antistaminici, immunosoppressori, seguendo il medesimo iter metabolico della felodipina, hanno una biodisponibilità che può aumentare fino al 200% in seguito all'interferenza con succo di pompelmo, ma l'aspetto forse più sorprendente è che questa interazione persiste per più di 72 ore, solo se la somministrazione del farmaco avviene per via orale; nessuna interazione esiste per somministrazioni parenterali.

Un caso particolare è rappresentato dalle statine, che agiscono come inibitori competitivi dell'enzima HMG-CoA reduttasi (3-idrossi-3-metilglutaril-coenzimaA) e che vengono ampiamente metabolizzati dal CYP-3A4. I flavonoidi del pompelmo, interagendo con il CYP-3A4 e la glicoproteina P, causano un accumulo di statine nel sangue con gravi conseguenze a livello epatico, creando in alcuni casi rabdomiolisi con ripercussioni sul sistema muscolare e renale. È stato dimostrato che assumere simvastatina – pro farmaco attivato mediante idrolisi della funzione lattonica alla corrispondente forma acida – assieme a un bicchiere (circa 200 ml) di succo di pompelmo, per 2 volte al giorno per 3 giorni di seguito, causa un incremento della concentrazione del farmaco di ben 16 volte. È interessante notare che questo comportamento non è valido per tutte le statine; per esempio, infatti, per pravastatina e fluvastatina non sono state riscontrate evidenti interazioni, perché esse sono solo limitatamente metabolizzate dal CYP-3A4.

Esistono anche situazioni in cui l'utilizzo del succo di pompelmo ha portato a vantaggiose interazioni, permettendo, per esempio, l'aumento dell'efficacia del farmaco. È il caso dell'anticorpo

monoclonale lapatinib, uno degli approcci curativi più promettenti in caso di neoplasia al seno; uno studio dell'Università di Chicago, in particolare, ha stimato che la contemporanea somministrazione di una singola compressa da 250 mg del farmaco insieme al pasto e a un bicchiere di succo di pompelmo possa produrre una concentrazione ematica di lapatinib pari a 5 compresse del medesimo farmaco assunto a stomaco vuoto. Uno dei risvolti particolarmente importanti prevede che, riducendo drasticamente la dose di medicinale da somministrare, si otterrebbe la riduzione degli effetti collaterali e della tossicità associati al farmaco con enorme vantaggio per il paziente.

Avendo un meccanismo d'azione di ampio raggio agendo sul CYP-3A4 che metabolizza numerose molecole farmacologiche di uso comune, la letteratura scientifica conclude consigliando alle figure sanitarie, noi farmacisti in primis, di segnalare sempre questa possibile interazione, consigliando di evitare l'utilizzo del succo di pompelmo per l'assunzione di qualsiasi farmaco, in attesa di futuri ulteriori dati di ricerca.