

## **Pompelmo (*Citrus Paradisi*)**

Il Pompelmo o *Citrus paradisi* appartenente alla famiglia delle *Rutaceae*, contiene la naringina, flavonoide che conferisce il tipico sapore amaro e che rappresenta la sostanza caratteristica del fitocomplesso. La naringina esercita un'interessante azione a livello epatico inibendo alcuni enzimi responsabili della trasformazione di farmaci e alimenti. Questa azione inibente può causare un aumento degli effetti farmacologici e tossici. L'ingestione di succo di pompelmo permette ad un substrato contenuto in esso di legarsi all'isoenzima degli enterociti, determinando la riduzione del metabolismo di primo passaggio e la diminuzione dell'espressione dell'isoforma CYP3A4, con effetti che durano fino a 24 ore. Il meccanismo primario attraverso il quale sono mediate le interazioni è basato sul meccanismo d'inibizione intestinale del citocromo P450 (3A4) da parte di furanocumarine con conseguente aumento della biodisponibilità dei farmaci somministrati. Il CYP3A4 è molto comune nel tratto del lume gastrointestinale (GIT), ma si trova anche nel fegato, così come in vari altri organi, (testicoli, polmoni, reni e sistema nervoso centrale). L'inibizione di questo enzima CYP3A4 all'interno del lume del GIT riveste una certa importanza per la maggior parte delle interazioni farmaco-pompelmo da tenere presente da un punto di vista cardiovascolare. Studi clinici hanno dimostrato l'aumentato assorbimento della felodipina, (calcioantagonista diidropiridinico), quando viene somministrata in concomitanza con succo di pompelmo. L'interazione ha dato luogo ad effetti importanti sul sangue, con abbassamento della pressione e aumento della frequenza cardiaca. Tra le statine attualmente disponibili, simvastatina, lovastatina e atorvastatina sono individuate come aventi i loro profili farmacocinetici e dinamici notevolmente migliorati dall'interazione con il succo di pompelmo, mentre pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina sembrano i meno indicati nell'interazione. In considerazione delle ripercussioni potenzialmente gravi per l'organismo, dovute all'uso concomitante di pompelmo e statine, come rabdomiolisi e insufficienza renale, e dal momento che gli anziani possono essere più sensibili, è necessaria una

consulenza attenta e l'osservazione è necessaria. L'associazione di ansiolitici come midazolam e diazepam e pompelmo può determinare un aumento della biodisponibilità e della sedazione. Il beta-bloccante acebutololo ha dimostrato di avere una diminuzione dell'efficacia con l'assunzione concomitante di succo di pompelmo. Non sono chiari gli esatti meccanismi coinvolti in questa interazione. Il succo di pompelmo può aumentare la tossicità di antiaritmici come amiodarone, chinidina, propafenone e carvedilolo, provocando bradicardia, aritmia e bradicardia. Mentre l'assunzione concomitante con sildenafil, tadalafil, vardenafil, principi attivi utili nella disfunzione erettile può dare luogo a grave vasodilatazione sistemica, soprattutto quando combinato con un nitrato. La vasta gamma di farmaci over-the-counter o di integratori alimentari, prodotti alimentari, erbe e dieta, nonché le sostanze abusive come tabacco e alcol, possono dare origine ad effetti indesiderati, dovuti all'interazione con succo di pompelmo. Il pompelmo è stato associato a interazioni con la glicoproteina-P (P-gp) e trasportatori di assorbimento (ad esempio trasporto di anioni organici polipeptidi OATPs). Composti polifenolici come i flavonoidi sono stati considerati come agenti responsabili dell'interazione P-gp e OATPs. I meccanismi e l'importanza delle interazioni possono essere influenzate dalle concentrazioni di furanocumarine e flavonoidi presenti nel pompelmo, dal volume di succo consumato e dalla variabilità intrinseca di specifici enzimi e trasportatori presente nell'uomo. In conclusione basta osservare la tabella che segue per renderci conto quante sono le prevedibili interazioni tra il succo di pompelmo e i farmaci che vengono metabolizzati dai principali isoenzimi del citocromo P450.

<i>Classe</i>	<i>Principio attivo</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Possibili ADRs</i>
<b>Anestetici</b>	Alfentanil	Fentalin	Interferenze in anestesia
	Enflurano	Enthane	
<b>Anoressizzanti</b>	Sibutramina	Reductil	Aumento della frequenza cardiaca
<b>Ansiolitici</b>	Diazepam	Valium, Ansiolin	Aumento della biodisponibilità e della sedazione
	Flurazepam	Flunox	
	Triazolam	Halcion	
<b>Antiaritmici</b>	Carvedilolo	Dilatrend	Ipotensione, bradicardia, aritmia
	Amiodarone	Amiodar	
	Propafenone	Rytmonorm	
	Chinidina	Longachin	
<b>Antibiotici</b>	Ciprofloxacina	Ciproxin	Aumento della tossicità
	Eritromicina	Eritrocina	
	Claritromicina	Veclam, Klacid	
<b>Antidiabetici</b>	Repaglinide	Novonorm	Ipoglicemia
	Tolbutamide	Orinase (USA)	
	Gliburide	Micronase (USA)	
<b>Antidislipidemic</b>	Gemfibrozil	Lopid	Tossicità epatica
<b>Antistaminici</b>	Terfenadina	Terfex	Aritmia e prolungamento del QT
	Fexofenadina	Telfast	
	Montelukast	Singulair	Aumento concentrazione plasmatica
<b>Antimicotici</b>	Itraconazolo	Sporanox	Aumento della tossicità epatica
	Fluconazolo	Diflucan	
	Ketoconazolo	Triatop	
<b>Antineoplastici</b>	Doxorubicina	Myocet	Interferenza con l'azione antitumorale
	Docetaxel	Taxotere	
	Etoposide	Vapesid	
<b>Antipertensivi</b>	Losartan	Lortaan, Neo-lotan	Diminuzione effetto farmacologico
	Enalapril	Vasoretic, Condiuren, Enapren	

<b>Calcioantagonisti</b>	Felodipina Amlodipina Diltiazem Verapamil	Plendil Norvasc Dilzene Isoptin	Vasodilatazione, tachicardia e ipotensione arteriosa
<b>Chemioterapici</b>	Vinblastina Vincristina	Velbe	Aumento della concentrazione plasmatica e della tossicità
<b>Corticosteroidi</b>	Progesterone Prednisone	Prontogest, Progeffik Deltacortene	Aumento della biodisponibilità del farmaco
<b>FANS</b>	Meloxicam Acido mefenamico	Mobic Lysalgo	Aumento tossicità renale ed epatica
<b>Immunodepressori</b>	Ciclosporina Tacrolimus Ciclofosfamida	Sandimmun Prograf Endoxan	Aumento immunosoppressione, insufficienza renale ed epatica
<b>Inibitori della proteasi anti HIV</b>	Indinavir Ritonavir	Crixivan Norvir	Aumento della tossicità neurologica ed epatica
<b>Inibitori di pompa protonica</b>	Esomeprazolo Omeprazolo	Lucen, Nexium Omeprazen, Antra	Rimodulazione del dosaggio antisecretivo gastrico
<b>Neurologici, antipsicotici</b>	Carbamazepina Imipramina Bupropione	Tegretol Tofranil Wellbutrin	Depressione respiratoria o psichica, nausea, sonnolenza e atassia
<b>Ormonali</b>	Finasteride Anastrozolo	Finastid, Proscar Arimidex	Nausea, astenia, aumento concentrazione ematica
<b>Procinetici</b>	Cisapride	Prepulsid	Aritmie, aumento della concentrazione plasmatica
<b>Statine</b>	Lovastatina Atorvastatina Simvastatina	Rextat Torvast, Totalip Sivastin	Rabdomiolisi, cefalea e miopatia

## Bibliografia

### Testi

Campagna P. Farmaci vegetali – Manuale ragionato di fitoterapia. Edizione Minerva Medica

Maugini E. - Manuale di Botanica farmaceutica. Edizione Piccin, Padova

Capasso F., De Pasquale R., Grandolini G., Mascolo N. Farmacognosia-Farmaci naturali, loro preparazioni ed impiego terapeutico. Spinger, Milano, Ultima Edizione.

### Articoli scientifici

Bailey DG *et al.* Grapefruit juice-felodipine interaction: effect of segments and an extract from unprocessed fruits (Abstract). Clin Pharmacol Ther 2000; 67:107.

Budzinski JW, Foster BC *et al.* An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine Jena 2000; 7:273-82.

Cingi C, Toros SZ, Gürbüz MK, Ince I, Cakli H, Erdogmus N, Karasulu E, Kaya E. Effect of grapefruit juice on bioavailability of montelukast. Laryngoscope 2012.

Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability-mechanism, extent and relevance. Eur J Clin Nutr 2004;58:1-9.

Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000;355:134-8.

Glaeser, Bailey DG, Dresser GK *et al.* Intestinal Drug Transporter Expression and the Impact of Grapefruit Juice in Humans. Clinical Pharmacology Therapeutics 2007;81:362-70.

Kari T, Kivisto KT, Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Repeated consumption of grapefruit juice considerably increases plasma concentrations of cisapride. Clin Pharmacol Ther 1999; 66:448-53.

Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and interaction with various drugs. Nutrition Journal 2007, 6:33.

Kivisto KT, Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Repeated consumption of grapefruit juice considerably increases plasma concentrations of cisapride. Clin Pharmacol Ther 1999;66:448-53.

Lilja JJ *et al.* Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin acid and HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacol Ther 1998;64:477-83.

Lown KS *et al.* Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A4 protein expression. *J Clin Invest* 1997;99:2545-53.

Maskalyk J. Grapefruit juice: potential drug interactions. *JAMC* 2002;176:279-80.

Spece JD. Drug interactions with grapefruit. *JAMC* 2002; 167:848.

Taganaga H, Koyabu N *et al.* Effects of grapefruit juice and orange fruit on the intestinal efflux of P-Glycoprotein substrates. *Pharmaceutical Research* 2002;19:802-9.

Vincent J *et al.* Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:455-63.