

VALDÉS, Marisela;GARRIDO, Gabino

Tendencias en las investigaciones y publicaciones sobre las interacciones hierba-fármacos

Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, Vol. 7,

Núm. 6, sin mes, 2008, pp. 345-358

Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica

Chile

Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=85611255006>



Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas

ISSN (Versión impresa): 0717-7917

blacpma_editorial@hotmail.com

Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica

Chile



Tendencias en las investigaciones y publicaciones sobre las interacciones hierba-fármacos

[Trends in researching and reporting on herbal-drug interactions]

Marisela VALDÉS^a, Gabino GARRIDO^b

^aConsultoría BioMundi, calle 200, No. 192; ^bCentro de Química Farmacéutica, 200 y 21, Atabey, Playa. Ciudad de La Habana, Cuba.

*Contacto: e-mail: marisela@biomundi.inf.cu, gabino.garrido@gmail.com

Recibido Septiembre 18, 2008; Aceptado Noviembre 8, 2008; Published Online 25 November 2008

Abstract

There is a lack of basic knowledge about the affirmation that herbs, vitamins, and other dietary supplements may augment or antagonize the actions of prescription and nonprescription drugs. This event should be taking account as to the indications for use and safety of herbal medicines regarding the possibility of herbal-drug interactions. The objectives of this study were to review the literature for evidence and tendencies on the use, safety and pharmacology of herbal-drug interactions. To do it was searched the PubMed electronic database papers regarding to "herbal-drug interactions" until December 2007 and compiled data according to the grade of evidence found. It was compiled a total of 413 papers related with the approached topic. The drugs more studied were warfarin, anti-neoplastic agents and digoxin and the herbs were hypericum, ginkgo, panax, kava, garlic, valerian and tea. The major investigations were executed on *in vitro* studies, principally on cytochrome P450 and P-glycoprotein. On the *in vivo* pre-clinical investigation; it was researched that the major papers used rats, mice, rabbits, and others. The countries with more publications were USA, Canada, United Kingdom, Japan, Germany, Australia, and Italy; the principal authors and Institutions were also from these countries. There was an increase in the published articles from 1999 reaching the maximal production in 2006 (74 papers). The journal with the major number of papers was Br J Clin Pharmacol. The type of article more written was the Review and the English was the language more used in these papers. There is an obvious interest regarding the herbal-drug interactions manifested in the increasing of the number of paper published about this topic. These investigations are not sufficient if we taking account the herbal medicine is one of most popular choices of complementary therapies and it could induce interactions with the conventional medicines translated in a deficient treatment or adverse reactions that conduce to an erroneous therapy. It is important to recognize that there are not papers from Latin-American & Caribbean region related with herbal-drug interactions.

Keywords Trend, Herbal therapy, Herbal-drug interaction, Cytochrome P-450, Glycoprotein P, Metabolism.

Resumen

Existe una falta de conocimiento básico acerca del criterio de que las hierbas, las vitaminas y otros suplementos dietéticos puedan aumentar o antagonizar las acciones de otros fármacos. Sería importante tener en cuenta este evento a la hora de trazar las pautas e indicaciones para el uso y seguridad de medicinas herbales respecto a la posibilidad de interacciones hierba-fármacos. Los objetivos de este estudio fueron revisar la literatura para encontrar evidencias y tendencias sobre el uso, seguridad y farmacología de las interacciones hierba-fármacos. Para realizar este estudio se revisó la base de datos electrónica PubMed respecto al tema "herbal-drug interactions" hasta diciembre de 2007 y se compilaron los datos para encontrar el grado de evidencia. Fue compilado un total de 413 artículos relacionados con el tema. Los fármacos más estudiados fueron warfarina, agentes anti-neoplásicos y digoxina y las hierbas fueron hipérico, ginkgo, panax, kava, ajo, valeriana y té. La mayoría de las investigaciones fueron realizadas en estudios *in vitro*, principalmente sobre citocromo P450 y glicoproteína P. En las investigaciones pre-clínicas *in vivo* la mayoría de las investigaciones usaron, en orden decreciente, ratas, ratones, conejos, entre otros. Los países con más publicaciones fueron EE.UU., Canadá, Reino Unido, Japón, Alemania, Australia e Italia; los autores principales y las Instituciones también fueron de estos países. Hubo un incremento de los artículos publicados a partir de 1999 lo que alcanzó una máxima producción en 2006 (74 artículos). La revista con el mayor número de artículos fue Br J Clin Pharmacol. El tipo de artículo más escrito fue el de Revisión y el Inglés fue el idioma más usado en estos artículos. Se percibe un creciente interés en el estudio de las interacciones hierba-fármacos manifestado en el incremento del número de artículos publicados. Estas investigaciones no son suficientes si se tiene en cuenta que la medicina herbal es una de las elecciones más populares de las terapias complementarias y esta podría inducir interacciones con los medicamentos convencionales, traducido en un tratamiento deficiente o reacciones adversas que conducen a una terapia errónea o ineficaz. Llama la atención que no existen artículos relacionados con el tema de las interacciones hierba-fármacos provenientes de la región de América Latina y el Caribe.

Palabras clave: Tendencia, Terapia herbal, Interacción hierba-fármaco, Citocromo P-450, Glicoproteína P, Metabolismo.

INTRODUCCIÓN

Debido al uso creciente de hierbas y otros complementos dietéticos constituye una necesidad conocer si existen problemas en usar estas preparaciones en combinación con fármacos convencionales. Sin embargo, la evidencia de interacciones entre los productos naturales y los medicamentos están basados en una actividad farmacológica conocida o sospechosa, de datos derivados de estudios *in vitro* o en animales, o aislados reportes de casos. Recientemente un número creciente de reportes de casos documentados, estudios *in vivo*, y ensayos clínicos han evaluado interacciones hierba-fármacos. Algunos autores coinciden que los resultados a veces han sido contradictorios y se necesita más investigación para esclarecer el tipo de interacción. Además, se plantea que existe una falta de estudios rigurosos que puedan establecer la importancia clínica de interacciones hierba-fármacos, por lo que se necesita una evaluación de la literatura actual basada en la evidencia que involucre a este tipo de interacciones, así como otros suplementos dietéticos que también se consumen conjuntamente con los medicamentos (Fugh-Berman y Ernst, 2001). Para algunos colegas inmiscuidos en el estudio de otros perfiles de la ciencia, incluidas las plantas, y ajenos a la evaluación farmacológica y el metabolismo de los fármacos, es exagerada la preocupación respecto a tales estudios pues son de la creencia de que “si es natural es inocuo”. Este pensamiento carece de aplicación práctica si se analiza que estos productos naturales están constituidos por elementos químicos que en pequeñas cantidades reaccionan o compiten por diferentes receptores o sitios de acción dentro del organismo humano.

En este estudio pretendimos revisar la literatura científica con el objetivo de encontrar evidencias y tendencias en el uso, seguridad e interacciones farmacológicas de las hierbas y preparaciones que las contengan con los fármacos convencionales, así como el estado actual y la tendencia en las publicaciones de este tipo de investigaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

La base de datos electrónica PubMed fue consultada para obtener las referencias relacionadas con la interacción de hierbas y fármacos hasta diciembre de 2007. Fueron compilados los antecedentes de acuerdo al grado de evidencia encontrada en forma de registros bibliográficos y

artículos a texto completo, relacionados con la interacción de hierbas y fármacos.

La estrategia de búsqueda fue la siguiente: "Herb-Drug Interactions"[Mesh] OR "Herb Drug Interactions"[Mesh] OR "Herb-Drug Interaction"[Mesh] OR "Interaction, Herb-Drug"[Mesh] OR "Interactions, Herb-Drug"[Mesh] OR "Drug-Herb Interactions"[Mesh] OR "Drug Herb Interactions"[Mesh] OR "Drug-Herb Interaction"[Mesh] OR "Interaction, Drug-Herb"[Mesh] OR "Interactions, Drug-Herb"[Mesh] OR "Drug-Plant Interactions"[Mesh] OR "Drug Plant Interactions"[Mesh] OR "Drug-Plant Interaction"[Mesh] OR "Interaction, Drug-Plant"[Mesh] OR "Interactions, Drug-Plant"[Mesh] OR "Plant-Drug Interactions"[Mesh] OR "Interaction, Plant-Drug"[Mesh] OR "Interactions, Plant-Drug"[Mesh] OR "Plant Drug Interactions"[Mesh] OR "Plant-Drug Interaction"[Mesh] OR "Herbal Drug Interactions"[Mesh] OR "Drug Interaction, Herbal"[Mesh] OR "Drug Interactions, Herbal"[Mesh] OR "Herbal Drug Interaction"[Mesh] OR "Interaction, Herbal Drug"[Mesh] OR "Interactions, Herbal Drug"[Mesh].

Para estructurar y analizar la información se utilizó el Sistema Gestor de Bases de Datos (SGBD) ProCite 5.0 el cual permitió crear una base de datos bibliográfica con los registros publicados en dicha temática. Posteriormente, se procedió a exportar los campos de interés para el estudio (autores, filiación, título, fecha de publicación, revista, resumen y descriptores) a una hoja de cálculo de un libro de trabajo de Microsoft Excel. Los diferentes campos fueron normalizados y procesados con el paquete de estadística de MS Excel y el software ToolInf, creado por la Consultoría Biomundi, y se generó una serie de de tablas y gráficos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio fueron compilados 413 artículos relacionados con los estudios de interacción de hierbas y fármacos.

Los fármacos o familia de fármacos más estudiados fueron la warfarina, los agentes antineoplásicos, la digoxina, los contraceptivos orales, los agentes inmunosupresores, los inhibidores de la recaptación de serotonina, etc. (Tabla 1).

Tabla 1. Relación de los 10 fármacos o familia de fármacos más estudiados en relación con sus interacciones con hierbas.

Fármacos	No. de artículos	%
Warfarina	14	3,6
Agentes antineoplásicos	8	2,0
Digoxina	8	2,0
Contraceptivos orales	6	1,5
Agentes inmunosupresores	6	1,5
Inhibidores de la recaptación de serotonina	6	1,5
Bloqueadores de canales de calcio	5	1,3
Inhibidores de la agregación plaquetaria	5	1,3
Agentes anti-retrovirales	4	1,0
Agentes anti-hipertensivos	3	0,8

La warfarina ejerce su acción anticoagulante al interferir con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Además, el fármaco inhibe la activación de las proteínas reguladoras C y S dependientes de vitamina K (Rehulkova, 2001). Por tanto, la ingestión de fuentes de vitamina K (vegetales) pueden afectar la respuesta hipoprotrombinémica a la warfarina por lo que pudiera requerir de ajustes de la dosis de este fármaco que presenta un margen de seguridad bastante estrecho.

Las hierbas pueden afectar la farmacocinética de la warfarina ya que pueden disminuir su absorción en el tracto gastrointestinal o alterar su aclaramiento. Esto es debido, fundamentalmente, a que la warfarina administrada por vía oral es una mezcla racémica de los enantiómeros S y R (Greenblatt y von Moltke, 2005). Según algunos investigadores la inhibición del enantiómero S de la warfarina es más importante clínicamente debido a que este isómero es cinco veces más activo que la forma R (Hirsh et al., 1992). Muchas de las interacciones de warfarina con otros fármacos han sido atribuidas a la inhibición metabólica del enantiómero S sobre CYP2C9 (Rehulkova, 2001; Wittkowsky, 2001).

La terapia con warfarina puede afectarse por la ingestión de un número considerable de preparaciones herbales. Sin embargo, algunos estudios plantean que la información es limitada generalmente a la actividad farmacológica de las hierbas y por ende no queda

clara la evidencia de la significación clínica de las interacciones de las hierbas con la warfarina (Heck et al., 2000; Greenblatt y von Moltke, 2005).

Los posibles mecanismos por los cuales se reporta interacción entre hierbas y warfarina incluyen el decrecimiento de la absorción de la warfarina, el decrecimiento de la agregación plaquetaria, el decrecimiento en las concentraciones séricas de tromboxanos, prostaglandinas o fosfolipasa A2, el decrecimiento de la actividad de ciclooxigenasa, la inhibición del factor activante de plaquetas, la conversión de fibrina a fibrinógeno, inhibición de CYP2C9 y el contenido de vitamina K y cumarinas (Stenton et al., 2001). Generalmente, las evidencias clínicas de estas interacciones han sido publicadas en forma de reportes de casos y series de casos (Engelsen et al., 2002; Yuan et al., 2004; Jiang et al., 2004; Maurer et al., 1999).

Las hierbas más estudiadas y que pueden interactuar con warfarina son los siguientes:

- El extracto danshen incrementa las concentraciones de warfarina en plasma (Chan et al., 1995). Por tanto, los pacientes que consumen danshen en combinación con warfarina pudieran incrementar el riesgo de sangramiento.
- El dong quai también pudiera interactuar con warfarina al disminuir el tiempo de protrombina (Page y Lawrence, 1999; Lo et al., 1995) por lo que el uso combinado de ellos debe hacerse con especial atención.
- El ajo también puede interactuar con warfarina y desarrollar desórdenes plaquetarios (Morris et al., 1995; German et al., 1995). Aunque en otros estudios este efecto no ha quedado completamente esclarecido (Morris et al., 1995) los pacientes que consumen warfarina deben prestar especial atención al posible incremento del riesgo de sangramiento por la ingestión de ajo.
- El ginger (Kruth et al., 2004), el *Ginkgo biloba* (Kudolo et al., 2002), el gingseng americano (*Panax quinquefolium* L.) (Yuan et al., 2004), el gingseng asiático (*Panax ginseng*) (Yun et al., 2001), el té verde (Taylor y Wilt, 1999) son otras de las hierbas que pueden afectar el efecto de la warfarina. Aunque los estudios en la mayoría de los casos han sido

contradictorios, los pacientes que consuman warfarina deben prestar especial interés al añadir este tipo de hierbas a sus tratamientos.

Además de la warfarina, existen otros anti-coagulantes que también pueden presentar interacciones con hierbas como son la aspirina y fenprocoumon, también sedantes y antidepresivos (midazolam, alprazolam, amitriptilina y trazodone), agentes anti-VIH (indinavir y saquinavir), fármacos cardiovasculares (digoxina, nifedipino y propranolol), inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus) y anti-neoplásicos (irinotecan e imatinib). Sin embargo, se reporta que otros fármacos, como ibuprofeno, cilostazol, clopidogrel, acetaminofeno, carbamazepina, ácido micofenólico, ritonavir y pravastatina, no interactúan con medicinas herbales (Hu et al., 2005; Bell et al., 2007; Aruna y Naidu, 2007)

En la Fig. 1 se aprecian las hierbas más estudiadas de acuerdo a sus interacciones con fármacos. El hipérico (*Hypericum perforatum*) es el más estudiado (17,9% del total de artículos), seguido de *Ginkgo biloba* (9,0%), panax (8,2%), kava (4,8%), ajo (3,6%), valeriana (2,9%) y té (2,7%), entre otros.

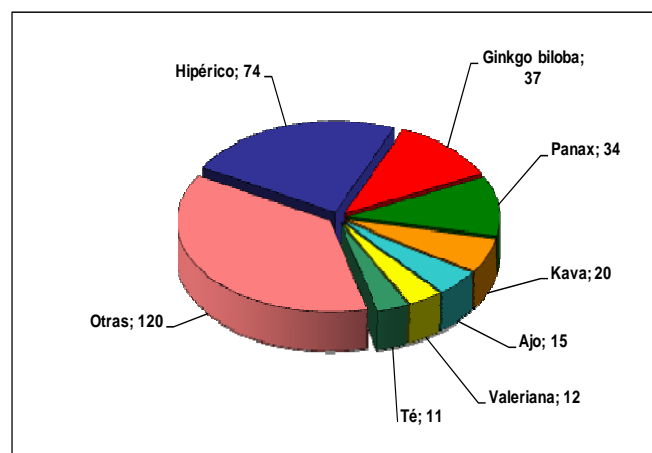
Se han encontrado 67 reportes de casos de interacciones de fármacos con *Hypericum perforatum* (Mannel, 2004). Estos reportes de casos sugieren que el hipérico induce CYP3A4 y la glicoproteína P intestinal. Los fármacos que probablemente interactúan con esta y que se encuentran publicados en los reportes de casos o ensayos clínicos incluyen a los inmunosupresores ciclosporina (Bauer et al., 2003) y tacrolimus (Hebert et al., 2004), el inhibidor de la proteasa del VIH indinavir (Picitelli et al., 2000), el inhibidor de la reverso transcriptasa del VIH nevirapine (de Maat et al., 2001), los fármacos antineoplásicos irinotecan (Mathijssen et al., 2002), imatinib mesilato (Smith et al., 2004), y las benzodiazepinas alprazolam (Markowitz et al., 2003), midazolam (Markowitz et al., 2000), y quazepam (Kawaguchi et al., 2004). También se publican interacciones con amitriptilina (Johns et al., 2002), digoxina (Mueller et al., 2004), fenoxfenadina (Wang et al., 2002), metadona (Eich-Hochli et al., 2003), simvastatin (Sugimoto et al., 2001), omeprazol (Wang et al., 2004b), teofilina (Nebel et al., 1999), verapamilo (Tannergren et al., 2004) y warfarina (Yue et al., 2000). Además, la eficacia de los contraceptivos orales se ve comprometida si se administra junto con hipérico (Schwarz et al., 2003), de la misma forma

ocurre con el uso de anestésicos (Crowe y McKeating, 2002).

Algunos estudios han planteado que, dadas las evidencias existentes, los fitofármacos, incluido el hipérico, debían ser descontinuados dos semanas antes de una cirugía (Hodges y Kam, 2002). La combinación de hipérico con inhibidores de la recaptación de serotonina y otros anti-depresivos puede incrementar el riesgo de complicaciones del sistema nervioso central. Estas complicaciones han sido publicadas para la combinación de hipérico con buspirona, loperamida, nefazodona, paroxetina, sertralina, y venlafaxina (Fugh-Berman y Ernst, 2001; Izzo y Ernst, 2001).

Por otra parte, se ha comprobado que la hiperforina, uno de los constituyentes de hipérico, es un potente ligando del receptor nuclear *pregnane X* el cual regula CYP3A (Watkins et al., 2003). En estudios *in vitro* (Obach, 2000) y en humanos (Wang et al., 2004a) la hiperforina y el hipérico mostraron inducción de CYP3A4. Además, la administración de hipérico a largo plazo aumentó el contenido en orina de la relación 6- β -hidrocortisol/cortisol el cual constituye un marcador de la actividad de CYP3A4. (Bauer et al., 2002). Otros estudios han encontrado que el hipérico induce el receptor nuclear para glicoproteína P, el que actúa como un regulador clave de MDR-1 y otros muchos genes de transportadores de fármacos (Zhou et al., 2004). Otros estudios *in vitro* sugieren que hipérico también induce la expresión de CYP1A2 (Karyekar et al., 2002) pero no se ha comprobado que inhiba CYP2D6 (Markowitz et al., 2000).

Figura 1. Hierbas más estudiadas en relación con sus interacciones con fármacos.



En la Tabla 2 se muestran los descriptores (*Medical Subject Headings*, MSH) más utilizados en los artículos involucrados en este estudio. Las mayores investigaciones fueron ejecutadas con estudios *in vitro*, principalmente en citocromo P450 (CYP1A2, 2B1, 2D6, 2E1, y 3A) y glicoproteína P. Es de señalar que, del total de artículos que plantean interacciones hierba-fármacos, sólo el 10,9% trata dentro de sus descriptores la reacción adversa como la materia que describe el contenido conceptual de cada uno de los documentos, según la definición de descriptor encontrada en la literatura (<http://www.redcaspe.org/herramientas/gbusquedas.htm#desc>).

Muchas de las investigaciones de interacciones de hierbas y fármacos se han enfocado a la evaluación *in vitro* de los constituyentes herbales en sistemas microsomales, supersomas, citosoles, enzimas o sistemas de cultivos celulares, tales como líneas celulares transfectadas, cultivos primarios de hepatocitos humanos y células derivadas de tumores. Estos son útiles ya que evalúan los productos y sus múltiples componentes, proveen información mecanística acerca de alguna interacción potencial y son simples de conducir. También se realizan estudios *in vivo* en animales (normales, transgénicos y

humanizados) y en humanos (individuos presuntamente sanos). Aquellas investigaciones realizadas en animales son valiosas como seguimiento de los estudios *in vitro* por lo que son más definitivos. Por otra parte, los estudios en humanos son costosos, en ciertos casos no éticos, difíciles y pueden aportar información no mecanística (Gebhardt et al., 2003).

Generalmente, el metabolismo de fármacos se divide ampliamente en procesos de fase I y fase II (Lappin y Steven, 2008). Los procesos de fase I incluyen oxidación, reducción e hidrólisis resultantes en la formación de grupos funcionales (OH, SH, NH₂ o COOH) que imparte al metabolito una polaridad incrementada comparada con el compuesto progenitor (Gibson y Skett, 2001). De los procesos de fase I, la super familia del citocromo P450 (CYP) es responsable del metabolismo de una gran variedad de xenobióticos y endobióticos (Woolf, 1999). Las isoformas humanas del CYP que están involucradas en la biotransformación de xenobióticos incluyen CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8/9/19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A (Shimada et al., 1994; Woolf, 1999). Los procesos de fase II incluyen sulfatación, metilación, acetilación, conjugación del glutatión, conjugación de ácido graso y glucuronidación (Woolf, 1999).

Tabla 2. Relación de los descriptores más utilizados en los artículos relacionados con la interacción de hierbas y fármacos.

Descriptor	No. de artículos	Descriptor	No. de artículos	Descriptor	No. de artículos
Medicamento	407	Corazón	22	Vitamina	7
Interacción hierba fármaco	402	Farmacocinética	18	Intestinal	5
Plantas	328	<i>In vivo</i>	18	Minerales	5
<i>In vitro</i>	107	Medicina Herbal	16	Nutrición	5
Interacción de fármacos	88	Sangre	14	Riesgo	4
Metabolismo	34	Hígado	13	Toxicología	4
Cerebro	31	Dieta	11	Diarrea	3
Citocromo	31	Diabetes	10	Farmacodinamia	3
Cuestionarios	26	Estrés oxidativo	10	Mutágeno	3
Interaccion alimento-fármaco	25	Glicoproteína P	18	Dolor	3
Fitoterapia	23	Riñón	8	Embarazo	3
Cáncer	22	Piel	8	Seguridad	3

La hidroxilación mediada por las enzimas CYP3A y CYP2B es la vía primaria del metabolismo de la hiperforina, el componente mayoritario en el extracto de la yerba de San Juan o hipérico. Los cuatro metabolitos mayoritarios han sido detectados *in vitro* mediante el uso de microsomas hepáticos de rata (Cui et al., 2004). Por el contrario, la glucuronidación parece ser la vía primaria de eliminación de la silibina (extraído de *Sylibum marianum*) y el ácido valerénico (extraído de valeriana) demostrada en microsomas hepáticos humanos (Han et al., 2004; Alkharfy y Frye, 2007).

Por otra parte, el transporte de proteínas localizado en la membrana sinusoidal (basolateral) del hepatocito activa compuestos que le permiten tener acceso a enzimas intracelulares que metabolizan fármacos. Siguiendo la translocación a través de la célula o la biotransformación, los ácidos biliares, las hierbas, los fármacos o sus metabolitos son activamente secretados dentro de espacios caniculares que existen entre las uniones de los hepatocitos (Kullak-Ublick et al., 2001). El MDR1 es el transportador ABC más estudiado y responsable del transporte de una amplia variedad de compuestos químicos (Oude Elferink et al., 1995). Sin embargo, en contraste con los roedores, la expresión hepática humana de MDR1 es baja comparada con la que existe en el intestino (Schuetz et al., 1995). MRP2 es responsable de la secreción biliar de aniones orgánicos, tales como acetaminofeno glucurónido, camptotecina, SN-38, sales biliares, glutatión y conjugados glucurónidos, entre otros (Konig et al., 1999; Ma y McLeod, 2003); sin embargo, MDR3 secreta fosfolípidos aunque aun sus funciones no están investigadas claramente (Smith et al., 2000).

Los constituyentes químicos de los productos herbales son eliminados por varias enzimas metabólicas y pueden ser sustratos de varios transportadores. Por ejemplo, los derivados de silibina desarrollan alta afinidad *in vitro* por enlazarse directamente al transportador glicoproteína P (Gazák et al., 2007). Es por ello que la predisposición a la interacción hierba-fármaco pudiera estar dada por el papel que desempeñen tanto las enzimas metabolizadoras como los transportadores en la biotransformación de ambos productos o sus metabolitos. Conocer esta predisposición será importante para identificar reacciones adversas, el mecanismo involucrado en este tipo de interacción y diseñar estudios clínicos que minimicen estos riesgos para la salud de los pacientes.

Para profundizar sobre el papel de las enzimas y transportadores en las interacciones de productos o componentes herbales se pueden consultar los artículos publicados en los dos números especiales publicados por BLACPMa (Foti y Wahlstrom, 2008; Patel y Gohil, 2008; Jarukamjorn, 2008; Johannessen Landmark y Patsalos, 2008; Chieli y Romiti, 2008; Álvarez de Felipe y Pulido Duarte, 2008).

En este estudio, también se pudo comprobar que el 4,4% del total de artículos se realizan en las investigaciones pre-clínicas *in vivo*. Sin embargo, como descriptor “*Animal*” aparecen 88 artículos (21,3%). De ellos, se reportan las mayores investigaciones en ratas 33 (37,5% del total de artículos que reportan animales), ratones 12 (13,6%), conejos 3 (3,4%) y perros 1 (1,1%), entre otros. La mayoría de las investigaciones en animales se realizan para determinar la interacción de hierbas provenientes de la medicina tradicional china con agentes antineoplásicos, antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos, anticoagulantes, etcétera.

En la Tabla 3 se expone la relación de descriptores conectados con las reacciones o efectos adversos. Existe una amplia coincidencia entre las hierbas más estudiadas en las interacciones hierba-fármacos (Fig. 1) y aquellos artículos que destacan que estas hierbas presentan efectos adversos. El hipérico (7,7%) es la hierba que reporta más efectos adversos, seguido de ginkgo (3,9%), panax (3,4%), ajo (2,2%), kava (2,2%), echinacea (1,2%) y valeriana (1,0%). De la misma forma, los medicamentos que más efectos adversos reportan son los anticoagulantes (incluyendo warfarina, 2,2%), los antineoplásicos (1,9%), antidepresivos (1,7%), anti-reumáticos (1,5%) y contraceptivos orales (1,0%). La mayoría de estos fármacos aparecen reportados en la Tabla 1 como los de mayores interacciones hierba-fármacos. En la Tabla 3 se señala además que los efectos adversos no solo pueden aparecer por interacciones hierba-fármacos si no que la mayoría de los artículos que relacionan efectos de este tipo lo relacionan con la fitoterapia (19,1%), preparaciones a partir de plantas (11,4%), extractos de plantas (9,2%), plantas medicinales (8,5%), suplementos dietarios (6,5%), medicina herbal china (3,1%), terapias complementarias (2,9%), automedicación (1,2%) y fármacos no prescritos (1,0%). En cuanto al sexo, este se relaciona en 131 artículos (31,7% del total), 131 artículos (31,7%) relacionan el sexo masculino y 116 el sexo femenino (28,1%). En esta declaración resulta

imposible descartar cuantos de estos artículos se refieren a humanos y cuantos a animales, aunque a juzgar por la cantidad de ellos que refieren estudios en humanos pudiera asegurarse que la mayoría son referidos a humanos, en ambos sexos. De acuerdo a lo anterior, aparecen 352 artículos (85,2%) donde se registra el descriptor "Humanos" y de ellos 5 en infantes (1,2%), 64 en adultos (15,5%) y 16 en adultos mayores de 80 años (3,9%), sin declarar el resto en qué grupo etáreo se ha situado.

En la Fig. 2 se aprecia la distribución por países de los artículos publicados, relacionados con la interacción de hierbas y fármacos. Los países con mayores publicaciones son: EE.UU. (33,9%), Canadá (5,8%), Reino Unido (5,3%), Japón (4,1%), Alemania (3,9), Australia (3,4%) e Italia (2,4%); los autores principales, co-autores e Instituciones también son de estos países, según se puede apreciar en las Tablas 4 y 5. Existe un número considerable de artículos (18,4%) en los que no aparece definido el país. Estos artículos son fundamentalmente Editoriales, Comentarios Editoriales, Revisiones Editoriales, Noticias

Editoriales, Cartas, Comentarios de Cartas y Cartas de Reporte de Casos,

En la Fig. 3 se muestra que hay un incremento en el número de artículos publicados a partir de 1999, lo que alcanza su máxima producción en 2006 (74 artículos). La línea de tendencias muestra que habrá un aumento en el número de artículos relacionados con el tema hasta el año 2012.

En la Fig. 4 se puede apreciar que la Revista que ha publicado el mayor número de artículos relacionados con la interacción de hierbas y fármacos es *Br J Clin Pharmacol* (3,1%), seguida de *Can J Clin* (2,4%), *J Ethnopharmacol* (2,2%) y *Planta Med* (1,9%), entre otras. Según la Tabla 6, el tipo de artículo que más se ha escrito es el Artículo de Revisión (24,9%), seguido en un lugar distante del Artículo de Revista (18,2%). Según la Fig. 5, el Inglés es el idioma más usado en estos artículos (91%). Una de los temas más ampliamente estudiados es la medicina herbal china y, sin embargo, sólo se encuentra el 1% de los artículos publicados en este idioma.

Tabla 3. Relación de descriptores que se relacionan con reacciones o efectos adversos.

Descriptor	No. de artículos	Descriptor	No. de artículos
Fitoterapia	79	Ajo	9
Preparación a partir de plantas	47	Kava	9
Extractos de plantas	38	Anti-neoplásicos	8
Plantas medicinales	35	Anti-depresivos	7
Hipérico	32	Anti-reumáticos	6
Suplementos dietarios	27	Brebajes	6
Anticoagulantes	16	Automedicación	5
Ginkgo	16	Echinacea	5
Panax	14	Vitamina	5
Preparaciones farmacéuticas	12	Contraceptivos orales	4
Medicina herbal china	13	Fármacos no prescritos	4
Warfania	13	Inhibidores re-captación de serotonina	4
Terapias complementarias	12	Valeriana	4

Figura 2. Distribución por países de los artículos relacionados con la interacción de hierbas y fármacos.

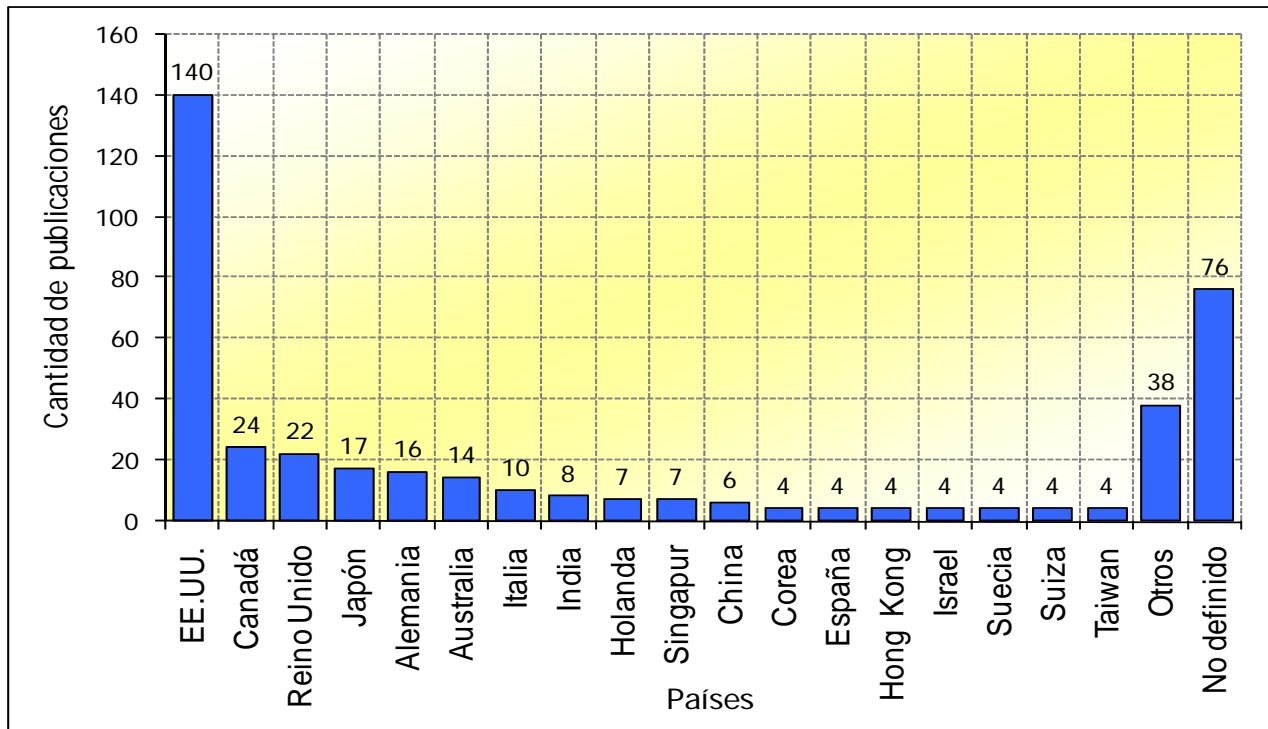


Figura 3. Número de artículos por año y tendencia de las publicaciones hasta el año 2012 relacionados con la interacción de hierbas y fármacos.

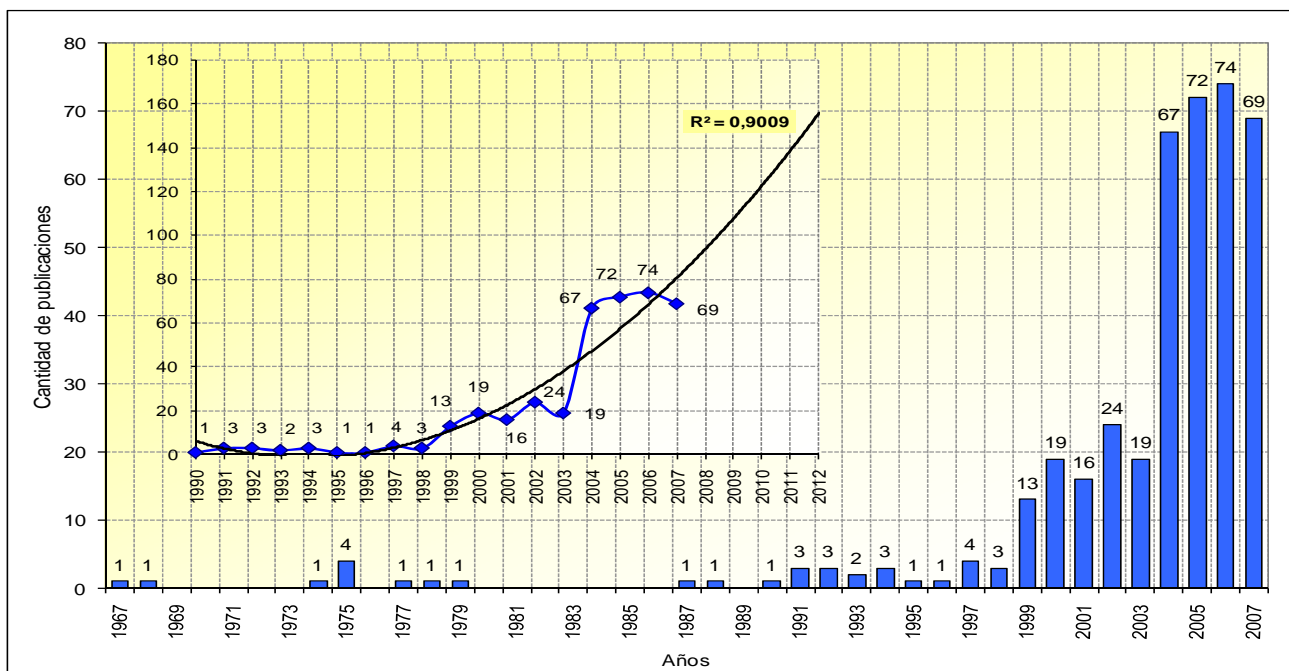


Tabla 4. Relación de los primeros 10 autores principales que más han publicado sobre la interacción de hierbas y fármacos.

Primer autor	No. de artículos	Filiación
Cheng TO	6	Department of Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC 20037, United States. tcheng@mfa.gwu.edu
Dugoua JJ	6	Graduate Department of Pharmaceutical Sciences, Leslie Dan Facility of Pharmacy, University of Toronto, Canada. jeanjacques.dugoua@utoronto.ca
Gurley BJ	6	Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA. gurleybillyj@uams.edu
Zhou S	5	School of Life Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia.
Izzo AA	4	Department of Experimental Pharmacology, University of Naples "Federico II", via D. Montesano 49, 80131 Naples, Italy. aaizzo@unina.it
Mills E	4	Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada. millsej@mcmaster.ca
Ohnishi N	4	Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto Pharmaceutical University Kyoto, Japan. ohnishi@mb.kyoto-phu.ac.jp
Anke J	3	Faculty of Pharmacy, University of Sydney, NSW, Australia.
Bressler R	3	University of Arizona Health Sciences Center and the Sarver Heart Center, Tucson, AZ, USA.
D'Arcy PF	3	School of Pharmacy, Queen's University of Belfast, Northern Ireland.

Tabla 5. Relación de los primeros 10 coautores que más han publicado sobre la interacción de hierbas y fármacos.

Autores	No. de artículos	Filiación
Mills E	14	Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada. millsej@mcmaster.ca
Ernst E	10	Complementary Medicine, Peninsula Medical School, Universities of Exeter & Plymouth, 25 Victoria Park Road, Exeter EX2 4NT, UK. Edzard.Exeter@pms.ac.uk
Koren G	9	Graduate Department of Pharmaceutical Sciences, Leslie Dan Facility of Pharmacy, University of Toronto, Canada.
Perri D	9	Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Canada.
Dugoua JJ.	8	Graduate Department of Pharmaceutical Sciences, Leslie Dan Facility of Pharmacy, University of Toronto, Canada. jeanjacques.dugoua@utoronto.ca
Gurley BJ.	7	Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA. gurleybillyj@uams.edu
Cheng TO	6	Department of Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC 20037, United States. tcheng@mfa.gwu.edu
Hubbard MA	6	Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA.
Williams DK	6	Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA.
Zhou S	6	School of Life Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia.

Figura 4. Distribución por revistas de los artículos relacionados con la interacción de hierbas y fármacos.

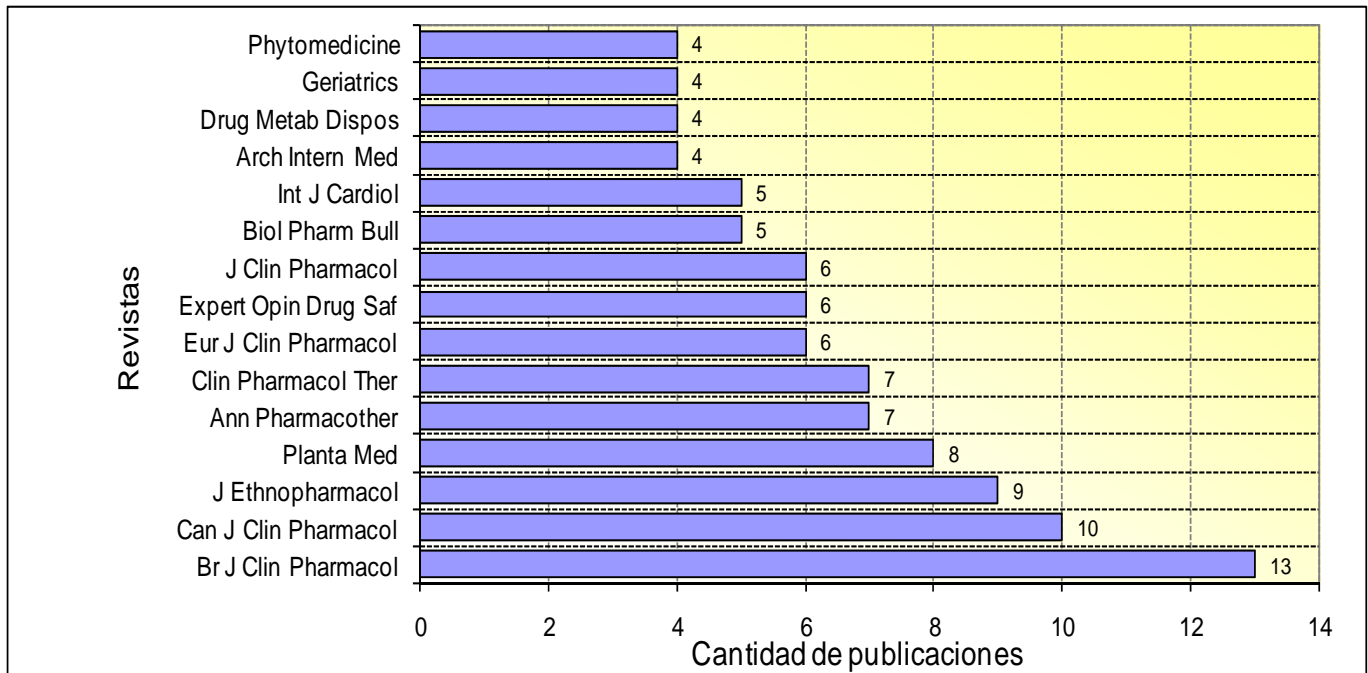


Figura 5. Distribución por el tipo de idioma de los artículos publicados que relacionan la interacción de hierbas y fármacos.

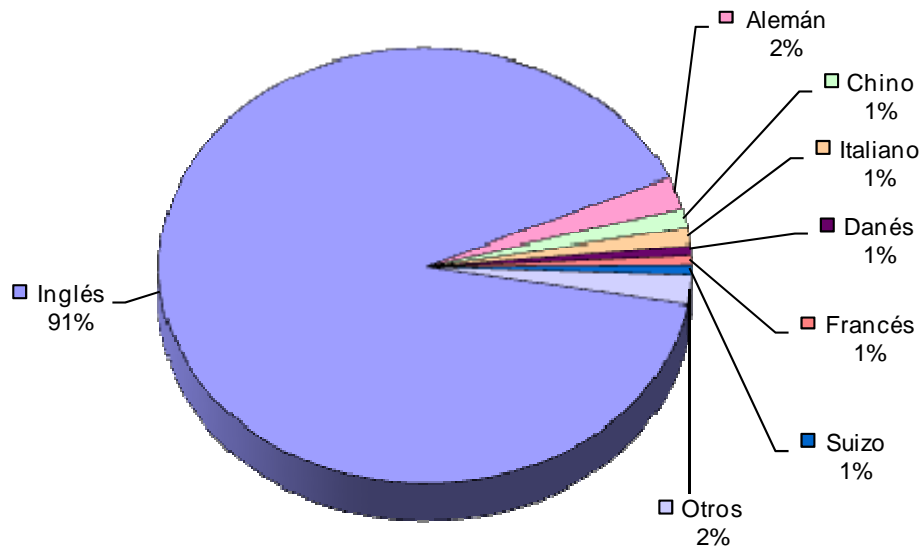


Tabla 6. Distribución por el tipo de artículo de las publicaciones relacionadas con la interacción de hierbas y fármacos.

Tipo de artículo	Cantidad de artículos	%
Artículo de Revisión en Revista (<i>Journal Article Review</i>)	103	24,9
Artículo de Revista (<i>Journal Article</i>)	75	18,2
Artículo de Investigación en Revista no auspiciado por el gobierno de EE.UU. (<i>Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't</i>)	46	11,1
Artículo de Investigación Revisión en Revista no auspiciado por el gobierno de EE.UU. (<i>Journal Article Research Review Support, Non-U.S. Gov't</i>)	16	3,9
Artículo de Revista como Reporte de Caso (<i>Case Reports Journal Article</i>)	14	3,4
Carta Comentario (<i>Comment Letter</i>)	13	3,1
Artículo de Revista con Resumen en Inglés (<i>English Abstract Journal Article</i>)	10	2,4
Artículo de Revisión en Revista con Resumen en Inglés (<i>English Abstract Journal Article Review</i>)	9	2,2
Carta (<i>Letter</i>)	8	1,9
Artículo de Revista como Estudio Comparativo (<i>Comparative Study Journal Article</i>)	6	1,5
Noticias (<i>News</i>)	6	1,5
Artículo de Investigación en Revista como Estudio Comparativo no auspiciado por el gobierno de EE.UU. (<i>Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't</i>)	5	1,2
Editorial (<i>Editorial</i>)	5	1,2
Carta de Reportes de Casos (<i>Case Reports Letter</i>)	4	1,0
Estudio Comparativo como Artículo de Revisión en Revista (<i>Comparative Study Journal Article Review</i>)	4	1,0
Artículo de Revista In Vitro (<i>In Vitro Journal Article</i>)	4	1,0
Artículo de Investigación en Revista como Estudio Clínico Controlado no auspiciado por el gobierno de EE.UU. (<i>Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't</i>)	4	1,0
Otros	81	19,6
TOTAL	413	100,0

CONCLUSIONES

A partir del año 1999 hubo un obvio interés respecto a la investigación de las interacciones hierbas-fármacos manifestado en el incremento del número de artículos publicados sobre este tema y se pronostica que la tendencia sea a duplicar el número de ellas en el año 2012. Estas investigaciones no son suficientes si tenemos en cuenta que la medicina herbal es una de las elecciones más populares de las terapias complementarias, lo que podría inducir interacciones con los medicamentos convencionales traducidos en un tratamiento deficiente o reacciones adversas que conducen a una terapia errónea. La introducción en las investigaciones relacionadas con

las interacciones de fármacos de los sistemas enzimáticos y transportadores metabólicos podría identificar tempranamente el tipo de interacción desarrollada y con ello disminuir los costos en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y evitar efectos adversos en los futuros tratamientos.

Llama la atención que este tipo de estudio es realizado y por ende publicado por investigadores de países desarrollados, mientras que los países de Latinoamérica y el Caribe, en los que el consumo de productos derivados de hierbas está muy extendido, no publican este tipo de estudios relacionados con la interacción de hierbas y fármacos.

REFERENCIAS

- Alkharfy KM, Frye RF. 2007. Effect of valerian, valerian/hops extracts, and valerianic acid on glucuronidation *in vitro*. *Xenobiotica* 37:113-123.
- Álvarez de Felipe AI, Pulido Duarte MM. 2008. Transportadores de tipo ABC: consecuencias de su interacción con flavonoides. *BLACPMA* 7(6): 296-311.
- Aruna D and Naidu MU. 2007. Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 63: 333-338
- Bauer S, John A, Kruger H, Budde K, Neumayer HH, Roots I, Mai I. 2003. Alterations in cyclosporin-a pharmacokinetics and metabolism during treatment with St. John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 55: 203-211.
- Bauer ES, Kerb R, John A, Brockmoller J, Roots I. 2002. Differential effects of Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) on the urinary excretion of D-glucuric acid and 6 β -hydroxycortisol in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 581-585.
- Bell EC, Ravis WR, Lloyd KB, Stokes TJ. 2007. Effects of St. John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics. *Ann Pharmacother* 41: 229-234
- Chan K, Lo AC, Yeung JH, Woo KS. 1995. The effects of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *J Pharm Pharmacol* 47: 402-406.
- Chieli E and Romiti N. 2008. Kidney proximal human tubule HK-2 cell line as a tool for the investigation of P-glycoprotein modulation by natural compounds. *BLACPMA* 7(6): 281-295.
- Crowe S, McKeating K. 2002. Delayed emergence and St. John's wort. *Anesthesiology* 96: 1025-1027.
- Cui Y, Ang CY, Beger RD, Heinze TM, Hu L, Leakey J. 2004. *In vitro* metabolism of hyperforin in rat liver microsomal systems. *Drug Metab Dispos* 32: 28-34.
- de Maat MM, Hoetelmans RM, Matht RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, Beijnen JH. 2001. Drug interaction between St. John's wort and nevirapine. *AIDS* 15: 420-421.
- Eich-Hochli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. 2003. Methadone maintenance treatment and St. John's wort—a case report. *Pharmacopsychiatry* 36: 35-37.
- Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. 2002. Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemostasis* 87: 1075-1076.
- Foti RS and Wahlstrom JL. 2008. The role of dietary supplements in cytochrome P450-mediated drug interactions. *BLACPMA* 7(2): 66-84.
- Fugh-Berman A, Ernst E. 2001. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 52: 587-595.
- Gazák R, Walterová D, Kren V. 2007. Silybin and silymarin—new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem* 14: 315-338.
- Gebhardt R, Hengstler JG, Müller D, Glöckner R, Buenning P, Laube B, Schmelzer E, Ullrich M, Utesch D, Hewitt N, Ringel M, Hilz BR, Bader A, Langsch A, Koose T, Burger HJ, Maas J, Oesch F. 2003. New hepatocyte *in vitro* systems for drug metabolism: metabolic capacity and recommendations for application in basic research and drug development, standard operation procedures. *Drug Metab Rev* 35: 145-213
- German, K., Kumar, U., Blackford, H.N. 1995. Garlic and the risk of TRUP bleeding. *Br J Urol* 76: 518.
- Gibson G, Skett P. 2001. Introduction to drug metabolism. viii, Nelson Thornes Publishers, United Kingdom. 256 pp.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL. 2005. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 45: 127-132.
- HanYH, Lou HX, Ren DM, Sun LR, Ma B, Ji M. 2004. Stereoselective metabolism of silybin diastereoisomers in the glucuronidation process. *J Pharmaceut Biomed Anal* 34: 1071-1078.
- Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. 2004. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 44: 89-94.
- Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. 2000. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 57: 1221-1227.
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. 1992. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 102 (4 Suppl.): 312S-326S.
- Hodges PJ, Kam PC. 2002. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia* 57: 889-899.
- Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S. 2005. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 65: 1239-1282
- Izzo AA, Ernst E. 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 61: 2163-2175.
- Jarukamjorn K. 2008. *Andrographis paniculata*: a review of aspects of regulatory mechanisms of hepatic CYP1A enzymes. *BLACPMA* 7(2):100-107.
- Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. 2004. Effect of St. John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 57: 592-599.
- Johannessen Landmark C and Patsalos PN. 2008. Interactions between antiepileptic drugs and herbal medicines. *BLACPMA* 7(2): 108-118.

- Johne A, Schmider J, Brockmoller J, Stadelmann AM, Stormer E, Bauer S, Scholler G, Langheinrich M, Roots I. 2002. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol* 22: 46–54.
- Karyekar CS, Eddington ND, Dowling TC. 2002. Effect of St. John's wort extract on intestinal expression of cytochrome P4501A2: studies in LS180 cells. *J Postgrad Med* 48: 97–100.
- Kawaguchi A, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Harada K, Miyamori I, Yano R, Nakamura T, Masada M, Fujimura A. 2004. Drug interaction between St. John's wort and quazepam. *Br J Clin Pharmacol* 58: 403–410.
- Konig J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D. 1999. Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 1461: 377–394.
- Kruth P, Brosi E, Fux R, Morike K, Gleiter CH. 2004. Ginger-associated over anticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother* 38: 257–260.
- Kudolo GB, Dorsey S, Blodgett J. 2002. Effect of the ingestion of *Ginkgo biloba* extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects. *Thromb Res* 108: 151–160.
- Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, Fattinger K, Meier PJ, Hagenbuch B. 2001. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* 120: 525–533.
- Lappin G, Stevens L. 2008. Biomedical accelerator mass spectrometry: recent applications in metabolism and pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4: 1021–1033.
- Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS. 1995. Danggui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *Eur J Drug Metab Ph* 20: 55–60.
- Ma MK, McLeod HL. 2003. Lessons learned from the irinotecan metabolic pathway. *Curr Med Chem* 10: 41–49.
- Mannel M. 2004. Drug interactions with St. John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Safety* 7: 773–797.
- Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Carson SW, Nahas Z, Risch SC. 2000. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 66: PL133–PL139.
- Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, Chavin KD. 2003. Effect of St. John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 290: 1500–1504.
- Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. 2002. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 94: 1247–1249.
- Maurer A, John A, Bauer S, Brockmoller J, Donath F, Roots I, Langheinrich M, Hubner WD. 1999. Interaction of St. John's wort extract with phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 55: A22.
- Morris J, Burke V, Mori TA, Vandongen R, Beilin LJ. 1995. Effects of garlic extract on platelet aggregation: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22: 414–417.
- Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM, Sievers H, Frank B, Riethling AK, Drewelow B. 2004. Effect of St. John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 75: 546–557.
- Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. 1999. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 33: 502.
- Obach RS. 2000. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 294: 88–95.
- Oude Elferink RP, Meijer DK, Kuipers F, Jansen PL, Groen AK, Groothuis GM. 1995. Hepatobiliary secretion of organic compounds; molecular mechanisms of membrane transport. *Biochim Biophys Acta* 1241: 215–268.
- Page 2nd RL, Lawrence JD. 1999. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy* 19: 870–876.
- Patel JA and Gohil KJ. 2008. Warfarin-herb interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *BLACPM* 7(2): 85–99.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Chaith D, Alfaro RM, Falloon J. 2000. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 355 (9203): 547–548.
- Rehulkova O. 2001. Interactions of warfarin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 145: 27–38.
- Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. 1995. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther* 275: 1011–1018.
- Schwarz UI, Buschel B, Kirch W. 2003. Unwanted pregnancy on selfmedication with St. John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol* 55: 112–113.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. 1994. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 270: 414–423.
- Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. 2004. The influence of St. John's wort on the

- pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 24: 1508–1514.
- Smith AJ, van Helvoort A, van Meer G, Szabo K, Welker E, Szakacs G, Varadi A, Sarkadi B, Borst P. 2000. MDR3 P-glycoprotein, a phosphatidylcholine translocase, transports several cytotoxic drugs and directly interacts with drugs as judged by interference with nucleotide trapping. *J Biol Chem* 275: 23530–23539.
- Stenton SB, Bungard TJ, Ackman ML. 2001. Interactions between warfarin and herbal products, minerals and vitamins: A Pharmacist's Guide *Can J Hosp Pharm* 54: 186–192.
- Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, Arakawa M, Sakamoto K, Masada M, Miyamori I, Fujimura A. 2001. Different effects of St. John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 70: 518–524.
- Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernas H. 2004. St. John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 75: 298–309.
- Taylor JR, Wilt VM. 1999. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother* 3: 426–428.
- Wang Z, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. 2002. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 71: 414–420.
- Wang LS, Zhu B, El-Aty AM, Zhou G, Li Z, Wu J, Chen GL, Liu J, Tang ZR, An W, Li Q, Wang D, Zhou HH. 2004a. The influence of St. John's wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol* 44: 577–581.
- Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM, Li T, Liu J, Yang TL, Wang D, Zhong XY, Zhou HH. 2004b. St. John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 75: 191–197.
- Watkins RE, Maglich JM, Moore LB, Wisely GB, Noble SM, Davis-Searles PR, Lambert MH, Kliewer SA, Redinbo MR. 2003. 2.1 A crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin. *Biochemistry* 42: 1430–1438.
- Wittkowsky AK. 2001. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolys* 12: 67–71.
- Woolf Thomas F. 1999. *Handbook of Drug Metabolism*, vol. xi. Marcel Dekker Inc.: New York. 596 pp.
- Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, Kasza K, Ang-Lee M, Moss J. 2004. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 141: 23–27.
- Yue QY, Bergquist C, Gerden B. 2000. Safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 355 (9203): 576–577.
- Yun YP, Do JH, Ko SR, Ryu SY, Kim JH, Song HC, Park YD, Ahn KS, Kim SH. 2001. Effects of Korean red ginseng and its mixed prescription on the high molecular weight dextran-induced blood stasis in rats and human platelet aggregation. *J Ethnopharmacol* 77: 259–264.
- Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang H, Lee EJD. 2004. Pharmacokinetic interaction of drugs with St. John's wort. *J Psychopharmacol* 18: 262–275.



© 2008 The authors, licensee BLACPMA ISSN 0717 7917

