

## LES PLANTES MEDICINALS

### Introducció

Aquestes monografies tractaran específicament de l'equinàcia, el ginkgo biloba, el ginseng, l'*Hypericum perforatum* i la soja. S'exposa de cadascuna d'aquestes plantes una revisió bibliogràfica actualitzada i s'intenta veure quin paper poden tenir en la pràctica clínica.

### Equinàcia (*Echinacea angustifolia* D.C., *E. purpurea*, *E. pallida*)

Planta herbàcia d'origen nord-americà. Les summitats florides, les fulles i les arrels contenen fraccions de polisàrïds, poliactilens, fenols i isobutilamides que actuen per sinergisme.

L'ús tradicional de l'equinàcia s'ha associat a la prevenció de malalties i al tractament d'afeccions de les vies respiratòries altes. En els darrers anys, s'ha convertit en una planta d'ús ampli entre la població perquè se li atribueixen efectes estimulants sobre els mecanismes de defensa de l'organisme.

Assajos *in vitro* han demostrat que els principis actius presenten activitat immunomoduladora i antiviral mitjançant l'increment dels mecanismes de defensa a través d'una estimulació general inespecífica: augment de la fagocitosi<sup>1</sup>, de l'activitat Natural Killer (NK) i increment de l'alliberació de macròfags i limfòcits T mediats pe Tumor Necrosis Factor (TNF)<sup>2</sup>; alhora estudis *in vivo* amb ratolins han permès observar un augment de la resposta immunològica<sup>3</sup>. Tot i això, l'evidència clínica sobre l'activitat immunoestimulant és controvertida<sup>4</sup>.

Està contraindicada en tuberculosi, leucèmia, al·lèrgies, esclerosi múltiple, VIH/SIDA i processos autoimmunes<sup>5</sup>.

Els derivats cafeïcs identificats en la planta poden inhibir la hialuronidasa tissular i bacteriana i conferir-li activitat antiinflamatòria i antibacteriana.

La Comissió E Alemanya indica l'extracte alcohòlic de les arrels de l'*E. pallida* per al tractament combinat d'infeccions respiratòries de tipus víric (refredat comú, grip, amigdalitis i sinusitis) i el suc obtingut de la part aèria de l'*E. purpurea* com a tractament de suport en infeccions recurrents del tracte respiratori superior i les vies urinàries; així mateix té aprovat l'ús en el tractament de les ferides superficials.

Tant l'ús tradicional com els estudis recents suggereixen que els tractaments amb equinàcia són segurs i no presenten efectes secundaris. No obstant això, teòricament els extractes d'equinàcia podrien ser antagònics a l'efecte farmacològic dels fàrmacs immunosupressors<sup>6</sup> i, tot i que no s'ha pogut demostrar clínicament, no s'aconseguen tractaments concomitants<sup>7</sup>. D'altra banda, els flavonoides presents en els extractes obtinguts de les summitats i les arrels podrien inhibir el CYP3A4, encara que hi ha poca informació sobre interaccions amb altres drogues o nutrients<sup>8</sup>. La presència d'alcaloides pirrolizidínic hepatotòxics no aconsellen un tractament superior a 8 setmanes i tampoc la combinació amb fàrmacs que poden ser causa de hepatotoxicitat com, per exemple, metotrexat, amiodarona o ketoconazol. El possible efecte hipoglucèmic obligaria a ajustar les dosis d'antidiabètics orals o d'insulina<sup>9</sup>.

### Ginkgo biloba

El ginkgo biloba és una planta amb més de dos-cents milions d'anys de vida a la terra. La part de la planta amb activitat farmacològica és la fulla. Els flavonoides i terpens són els responsables de l'acció a nivell vascular cerebral<sup>10</sup> que se li atribueix. Tradicionalment, s'ha utilitzat per a la flebitis, hemorroides, fragilitat capil·lar, cefalea, nerviosisme i ansietat.

Està comercialitzat com a fitofàrmac (Tanakene®), per als trastorns circulatoris cerebrals i de les extremitats. S'ha utilitzat en alteracions associades a les funcions cerebrals i, més concretament, a l'Alzheimer. Alguns assajos clínics han permès observar que l'extracte de ginkgo pot millorar les funcions cognitives de pacients amb Alzheimer. Ginkgòlids i bilobàlids també poden inhibir la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa i el PAF (factor d'agregació plaquetari)<sup>10</sup>. L'efecte vasodilatador perifèric pot millorar la simptomatologia associada a patologies que comporten una disminució del reg sanguini com la claudicació intermitent<sup>10</sup>.

D'altra banda, els flavonoides estarien implicats en l'activitat vasoprotectora mitjançant l'acció antioxidant i, en conseqüència, en la inhibició de la peroxidació lipídica. Aquest mecanisme explicaria l'efecte protector davant de lesions isquèmiques i postisquèmiques<sup>11</sup>.

S'ha descrit la utilitat del ginkgo biloba en situacions associades a hipòxia cerebral amb resultats en la millora

de l'oxigenació cerebral, increment de l'activitat reològica circulatoria cerebral i disminució en el temps de recuperació de les facultats cognitives<sup>12</sup>.

En assajos clínics randomitzats i metaanàlisis, ginkgo biloba sembla que ha mostrat una eficàcia superior a placebo pel que fa a la millora de la memòria en pacients amb insuficiència cerebral i cerebrovascular<sup>13</sup>. En pacients amb retinopatia diabètica tractats amb ginkgo biloba s'ha descrit una millora en la visió del color i de la isquèmia. Així mateix, alguns pacients amb disfunció sexual associada a tractament amb inhibidors selectius dels receptors de serotonina (ISRS) han millorat la situació amb l'administració de ginkgo biloba<sup>14</sup>.

Cal tenir en compte que molts d'aquests assajos clínics presenten deficiències metodològiques —extractes no estandarditzats, pocs grups de pacients, etc.—, cosa que dificulta una avaluació correcta dels resultats obtinguts<sup>14</sup>.

L'efecte neuroprotector i antiestrès (activitat estabilitzant i antioxidant de la membrana específica per a cèl·lules de l'hipocamp) s'ha atribuït a una acció inhibidòria reversible sobre la MAO-A i MAO-B<sup>15</sup>, encara que estudis recents mostren que no es produeixen canvis significatius en aquests dos enzims enfront de l'extracte de ginkgo<sup>16</sup>, en conseqüència caldria buscar altres mecanismes d'acció.

La Comissió E del Ministeri de Sanitat alemany té aprovat l'ús de ginkgo biloba en terapèutica en cas d'insuficiència cerebral, claudicació intermitent i vertigen i tinnitus d'origen vascular.

Respecte als efectes secundaris —i la seguretat— de ginkgo biloba, solen ser lleus, transitoris i reversibles<sup>13</sup>. S'han detectat, però, alguns casos d'hemorràgies greus, oculars i cerebrals, associades al ginkgo biloba, que van millorar amb la retirada del tractament<sup>17</sup>.

Les interaccions més comunes amb altres fàrmacs es poden produir principalment per la seva activitat com antiagregant plaquetari, de manera que pot incrementar l'efecte anticoagulant de warfarina i AAS<sup>18</sup>. En conseqüència, caldria valorar-ne l'ús en cas de problemes de coagulació. El risc d'aparició d'hemorràgies cerebrals associat a hipertensió i diabetis desaconsella l'ús concomitant<sup>21</sup>.

S'han descrit casos d'interaccions amb trazodona. Els flavonoides són activadors enzimàtics del CYP3A4<sup>19</sup>, del qual és substrat la trazodona que, una vegada metabolitzada, dona lloc a una molècula també activa. D'altra banda, s'ha observat que els flavonoides tenen activitat gabaèrgica i actuen com agonistes parcials dels receptors benzodiazepínic<sup>20</sup>. Aquest sinergisme provocaria una potenciació de l'efecte benzodiazepínic.

## Ginseng

El ginseng és una planta tipus arbust. Presenta un ampli nombre de varietats: el ginseng americà inclou el *Panax quinquefolius*, l'asiàtic és designat com *Panax ginseng*, el *Sanchi (Tienchi)* ginseng s'anomena *Panax pseudoginseng* (Índia i sud de la Xina), el *Panax japonicum* correspon al que procedeix del Japó; el ginseng siberià (de la mateixa família) popularment és conegut com eleuteroc (*Eleutherococcus senticosus*).

A l'arrel de la planta se li han atribuït tradicionalment propietats tòniques i reconstituents. Els sapònids (gingenòsids i eleuteròsids) actuarien com adaptògens augmentant la resistència enfront de l'esgotament físic i mental i l'astènia<sup>22</sup>.

Els estudis en ratolins han permès observar que incrementa el temps de resistència a la fatiga, augmenta la termogènesi i estimula la producció de ribosomes hepàtics<sup>23</sup>. No obstant això, els estudis realitzats per demostrar l'activitat en humans presenten biaixos metodològics importants<sup>24</sup>.

Sembla que els gingenòsids podrien estar implicats en un efecte esteroideic sobre els receptors de la progesterona, dels glucocorticoides i dels mineralocorticoides<sup>25</sup>.

L'activació endògena hormonal es vincularia amb l'adaptació a situacions d'estrès<sup>26</sup>, així com amb la regulació de l'òxid nítric sintasa<sup>27</sup> que, amb l'augment endogen d'òxid nítric mitjançant el receptor glucocorticoides, tindria efectes beneficiosos sobre els processos inflamatoris<sup>28</sup> i l'activitat immunològica<sup>29</sup>.

S'ha observat que l'extracte de ginseng té un efecte hipoglucemiànt<sup>31</sup> i també hipolipemiànt, estimulànt la lipoproteinlipasa amb reducció dels nivells de quilomicrons i VLDL<sup>30</sup>.

D'altra banda, els gingenòsids inhibirien l'AMPc fosfodiesterasa que comportaria un increment en l'AMPc<sup>32</sup>. Aquest efecte explicaria, en part, l'activitat psicoativa associada a IMAO; amb tot, el mecanisme precís d'acció central requeriria de més estudis<sup>33</sup>. Així mateix, s'han portat a terme diferents estudis sobre la seva acció en processos cancerígens, però no se n'han obtingut dades concloents<sup>34</sup>.

La Comissió E del Ministeri de Sanitat Alemany té aprovat el seu ús en esgotament físic, mental i astènia. Tradicionalment la seva aplicació terapèutica ha estat associada a l'anorèxia, nerviosisme, ansietat, neuràlgies, insomni, depressió i diabetis. Tot i que no hi ha un criteri uniforme, s'aconsellen tractaments no superiors a tres mesos i dosis no superiors a dos grams/dia.

La literatura científica recull interaccions amb anticoagulants orals (warfarina)<sup>35</sup> com a conseqüència de la inducció enzimàtica del CYP-450, antidiabètics orals i insulina per l'efecte hipoglucèmic<sup>36</sup>. El ginseng siberià podria ser el responsable de l'augment dels nivells sèrics de digoxina<sup>37</sup>. Hi ha casos descrits d'increment en l'aclariment de l'alcohol en sang<sup>38</sup>. El tractament concomitant amb fenelzina pot causar insomni, tremolor i mal de cap<sup>39</sup>, i juntament amb altres IMAO pot ser responsable d'aparició de mania<sup>40</sup>. El ginseng podria inhibir el metabolisme de l'hexobarbital i incrementar l'excreció de vitamina B1, B2 i C<sup>36</sup>.

Els efectes secundaris més comuns associats al consum de ginseng inclouen estats transitoris de nerviosisme, excitació, insomni, incapacitat de concentració, mal de cap, hipertensió i al·lèrgies.

L'activitat estrogènica del ginseng podria estar vinculada a mastàlgia i hemorràgies vaginals<sup>41</sup>. Tanmateix, cal tenir en compte que s'han descrit efectes adversos que podrien ser causats per l'adulteració de la droga amb altres substàncies de menor cost (p.ex. *Mandragora officinarum*, *Rauwolfia serpentina* i *Cola sp.*)<sup>42</sup>, cosa que pot arribar a dificultar la imputació dels efectes secundaris al ginseng.

El ginseng no s'hauria d'utilitzar en nens, embaràs, ansietat, hipertensió, problemes cardiovasculars i de coagulació.

## Soja

La soja (*Glycine max*) és una planta lleguminosa amb principis actius constituïts per isoflavones, les quals s'han vinculat en els darrers anys amb accions estrogèniques, antiaterogèniques i antitumorals. La presència d'una estructura similar als estrògens endògens (derivat de 3-fenilbenzopiran-4-ona) estaria relacionada amb l'activitat fitoestrogènica de la planta, com a conseqüència de la interacció agonista, amb els receptors del 17-Beta-estradiol. A partir de l'estudi de la dieta dels països asiàtics s'ha observat l'aparició de menys alteracions associades a la menopausa i el consum de productes derivats de la soja<sup>43</sup>.

L'activitat estrogènica podria estar vinculada amb una millora dels símptomes climatèrics, amb una acció preventiva sobre l'osteoporosi, sense possible reversió de l'osteopènia ja instaurada, ja que el mecanisme d'acció no tindria relació amb la resorció òssia, sinó amb la formació d'os<sup>43,44</sup>. Així mateix, s'ha pogut detectar que una ingesta regular de soja en dones postmenopàusiques podria tenir efectes sobre l'hormona tiroïdal, sense que s'hagi pogut avaluar la seva rellevància clínica<sup>45</sup>.

L'activitat antiaterogènica que se li podria atribuir a les isoflavones estaria mediada per un efecte hipolipemiant associat a una millora del perfil lipídic, amb un hipotètic mecanisme d'acció controvertit en el qual estaria implicat un augment dels receptors LDL<sup>46</sup>. A l'efecte antiaterogènic

també podrien contribuir els mecanismes protectors de l'oxidació de les LDL. D'aquesta manera s'ha descrit una disminució del risc cardiovascular i arteriosclerosi amb la ingesta de productes de soja<sup>47</sup>.

L'acció antitumoral de la soja es podria deure a la inhibició de determinats enzims involucrats en els processos cancerígens: tirosina-quinasa, topoisomerasa II i aromataza<sup>48,49</sup>.

Altres activitats que se li podrien atribuir a les isoflavones estarien relacionades amb un efecte vasodilatador<sup>50</sup> i antiagregant plaquetari per inhibició del tromboxà A2<sup>51</sup>.

Els efectes adversos que s'han descrit associats a la soja són deguts a alteracions en la menstruació per l'efecte estrogènic, reducció dels nivells de tiroxina (com a conseqüència de la inhibició de la peroxidasa microsomal tiroïdal). No es recomana el seu ús durant l'embaràs, la lactància i en nens petits, per l'efecte estrogènic i la manca d'estudis. També cal tenir precaució en casos de trastorns tiroïdals, diabetis (per la disminució dels receptors hepàtics de la insulina a causa de la inhibició dels receptors de tirosin-kinasa insulinodependents) i càncer de mama per l'efecte estrogènic.

Les isoflavones de la soja presenten interaccions farmacològiques importants per la inhibició dels isoenzims del citocrom P-450. En concret, s'ha detectat que la ipriflavona tindria efectes inhibidors sobre el isoenzim CYP 1A2 augmentant els nivells plasmàtics de teofil·lina i podria afectar els nivells plasmàtics de fàrmacs que utilitzen aquesta ruta de metabolització<sup>52</sup> (cafeïna, clozapina, ciclobenzaprina, fluvoxamina, haloperidol, olanzapina, propranolol, tacrina, zolmitriptan). Assajos *in vitro* han demostrat que la ipriflavona també inhibiria de manera competitiva l'isoenzim CYP2C9 amb un possible augment dels nivells plasmàtics i de la semivida d'eliminació de fàrmacs que utilitzen aquesta via (celecoxib, AINE, fenitoïna, fluoxetina, fluvastatina, tamoxifèn, warfarina, zafirlukast)<sup>53</sup>. La soja podria dificultar l'efecte terapèutic del tamoxifèn en càncer de mama, per tant està contraindicat l'ús concomitant<sup>54</sup>. Altres interaccions detectades estarien relacionades amb la disminució dels nivells plasmàtics de fàrmacs amb la disminució de l'absorció de fàrmacs i de l'excreció biliar<sup>55</sup>.

En els darrers anys la informació divulgativa sobre la soja ha provocat un augment del consum de productes que contenen soja i ha promogut l'interès de la població i dels professionals sanitaris cap a una utilització terapèutica en determinades situacions com ara la menopausa. Caldria dur a terme més estudis que n'avaluessin l'ús en determinades alteracions associades a la menopausa, com les alteracions climatèriques, l'osteoporosi, així com a l'efecte hipolipemiant. Tanmateix, cal tenir en compte que el seu ús hauria d'estar controlat sanitàriament i el suplement alimentari amb derivats de soja<sup>45</sup> hauria de requerir un estudi previ del pacient per tal d'evitar possibles interaccions amb altres fàrmacs o efectes secundaris indesitjables.

## Hipèric (*Hypericum perforatum*)

L'*Hypericum perforatum*, coneguda popularment com herba de Sant Joan, és una planta que s'ha utilitzat tradicionalment com astringent, antisèptic i cicatritzant per via tòpica i per al tractament d'alteracions del son, ansietat i depressió per via oral<sup>56</sup>. Diversos estudis li atribueixen activitat farmacològica per al tractament de les depressions lleus o moderades<sup>57,58</sup>. Els principis actius són les naftoantraquinones, floroglucinols i flavonoides<sup>59</sup>.

A altes concentracions i en estudis *in vitro* la hipericina, les xantones i els flavonoides actuen com a inhibidors dèbils de la monoaminoxidasa A i B, però no sembla que aquest sigui l'únic mecanisme d'acció implicat en l'efecte ansiolític i antidepressiu; de fet, entre els consumidors d'hipèric no s'han descrit les interaccions alimentàries pròpies dels inhibidors de la MAO<sup>60,61</sup>. Diferents estudis han detectat que l'extracte de la planta provoca una inhibició selectiva de la recaptació de serotonina<sup>62</sup> i una reducció de l'expressió de les citoquines i en especial de la interleucina 6<sup>63</sup>. En aquest sentit, l'efecte farmacològic no es podria atribuir a un sol mecanisme d'acció. No obstant això, l'efecte ansiolític i antidepressiu dependria principalment de l'activitat de la hipericina, ja que s'ha demostrat que té acció sobre els receptors no selectius<sup>64</sup>. D'aquesta manera s'ha considerat que els preparats comercials han de contenir concentracions, com a mínim, de 0,2% d'hipericina i 3% d'hiperforina<sup>65</sup>.

L'any 1998, la col·laboració Cochrane va portar a terme una metaanàlisi amb una revisió de 27 assajos clínics de tractaments amb hipèric en pacients amb depressió lleu o moderada. D'aquests 27 assajos, 17 van ser controlats amb placebo. El resultat va indicar que l'eficàcia va ser superior amb hipèric, amb una resposta del 56% enfront del 25% dels grups control. Dins el total dels assajos seleccionats, 5 es van realitzar enfront d'un antidepressiu estàndard. La detecció de problemes metodològics importants va fer concloure que no hi havia evidència suficient per determinar que les preparacions amb hipèric tinguessin eficàcia similar als antidepressius estàndards. En referència als efectes adversos, no es va observar un nombre major de retirades de la medicació respecte placebo o altres fàrmacs antidepressius<sup>66</sup>.

Les reaccions adverses més comunes estan associades a problemes gastrointestinals, confusió, fatiga i sedació<sup>67</sup>. La hipericina seria la responsable de casos de fotosensibilitat, de manera que no és aconsellable l'ús concomitant amb altres fàrmacs fotosensibilitzadors<sup>68</sup>. Assajos *in vitro* han detectat que l'omeprazol intensificaria l'activitat fotosensibilitzant de la hipericina, però quedaria per confirmar si l'activitat *in vitro* és reproduïble *in vivo* en humans<sup>69</sup>.

Dos estudis clínics suggereixen que l'hipèric amb concomitància amb l'alcohol no alteraria les capacitats cognitives<sup>70</sup>, ni la concentració, ni la capacitat auditiva, ni de visió ni la coordinació motora.

A causa de les seves propietats abortives el seu ús seria contraindicat durant l'embaràs<sup>72</sup>.

En els darrers anys, s'ha observat que l'hipèric pot interaccionar amb un gran nombre de fàrmacs a causa de la inducció enzimàtica atribuïda a alguns components de la planta sobre els isoenzims del cit. P-450 (CYP 3A4, CYP1A2A, CYP2C9)<sup>73</sup> i glicoproteïna P. No obstant això, els resultats sobre els estudis realitzats al respecte són contradictoris: alguns han detectat un augment de la inducció enzimàtica<sup>74,75</sup>, mentre que altres no han pogut demostrar aquest efecte<sup>76,77</sup>. Aquests casos en què no s'ha detectat inducció enzimàtica podrien explicar-se per la curta durada dels estudis o bé per la qualitat de l'extracte vegetal<sup>78</sup>.

Tenint en compte aquests mecanismes d'acció, s'han descrit casos d'interaccions amb disminució de les concentracions plasmàtiques de warfarina (per inducció de CYP2C9)<sup>79</sup>, anticonceptius orals<sup>79,80,81</sup>, digoxina (per inducció de la glicoproteïna P), ciclosporina (per inducció de CYP3A4 i glicoproteïna P)<sup>79,82,83</sup> i teofil·lina (inducció enzimàtica de complex CYP1A2)<sup>73</sup>.

També hi ha un risc potencial amb fàrmacs antiretrovirals, especialment els inhibidors de proteasa (IPs) i els inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa (INNTI), per inducció del CYP3A4 i de la glicoproteïna P (s'han descrit reduccions del 57% de l'AUC d'indinavir<sup>84</sup>). Els estudis realitzats amb fàrmacs comicials, en concret amb carbamazepina i 10-11 epoxicarbamazepina, no han detectat alteració dels nivells sèrics<sup>85</sup>; no obstant això, es recomana el control dels nivells plasmàtics en cas de tractament conjunt amb antiepilèptics. D'altra banda, l'ús concomitant d'herba de Sant Joan amb antidepressius (amitriptilina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodona, citalopram, venlafaxina) pot desencadenar una síndrome serotoninèrgica que provoca cefalea, cansament, diarrea, debilitat muscular i, fins i tot, agudització dels símptomes depressius<sup>86</sup>.

Tenint en compte les interaccions descrites, l'any 2000, l'Agència Espanyola del Medicamento, en la Circular 6/2000, va emetre una sèrie de recomanacions per tal d'evitar els riscos associats a les interaccions (taula 1).

L'herba de Sant Joan podria ser una alternativa terapèutica per al tractament de la depressió lleu i moderada, per l'absència d'efectes secundaris típics de l'ATC o IMAO<sup>67</sup> i estaria indicada en població geriàtrica<sup>87</sup>. Amb tot, caldria el disseny de nous estudis que confirmessin l'eficàcia enfront dels antidepressius tradicionals.

M. Perpinyà, D. Malla, E. de Puig  
Servei de Farmàcia  
Hospital Santa Caterina

**Taula 1. Principals interaccions descrites amb l'*Hypericum perforatum* (herba de sant Joan)**

Fàrmac	Tipus interacció	Implicació clínica	Recomanacions
Digoxina	Disminució AUC i concentració vall	Pèrdua del ritme cardíac o insuficiència cardíaca	Controls dels nivells plasmàtics de digoxina i reducció administració d'hipèric, ajustant la dosi de digoxina conforme als nivells que es vagin obtenint
Warfarina, Acenocumarol	Disminució INR	Manca d'efecte anticoagulant	Control i seguiment valors INR, reducció gradual adm. hipèric. Ajustar dosi anticoagulant segons INR
Teofil·lina	Disminució concentració plasmàtica	Manca d'efectivitat terapèutica	Control dels nivells plasmàtics de teofil·lina, reducció gradual administració hipèric, ajustant dosi teofil·lina conforme nivells plasmàtics
Ciclosporina	Disminució concentració plasmàtica	Possible rebuig trasplantament renal	Interrompre administració hipèric i evitar l'ús concomitant
Anticonceptius orals	Aparició de sagnats d'abstinència	Disminució de l'eficàcia anticonceptiva	Interrompre administració hipèric i evitar l'ús concomitant
Antiretrovirals	Disminució concentració plasmàtica	Disminució de l'efecte antiretroviral	Interrompre administració hipèric i evitar l'ús concomitant i mesurar càrrega viral ARN HIV
Antidepressius ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)	Agudització dels símptomes depressius, fatiga, cefalea, diarrea	Aparició de la síndrome serotoninèrgica	Interrompre administració hipèric i evitar l'ús concomitant
Triptans (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan)	Augment de la incidència de reaccions adverses	Increment dels efectes serotoninèrgics	Interrompre administració hipèric i evitar l'ús concomitant
Anticonvulsionants (carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna)	Possible reducció dels nivells plasmàtics	Pèrdua de l'efectivitat anticonvulsionant	Mesurar els nivells plasmàtics d'anticonvulsionants i reduir gradualment l'administració d'hipèric, ajustant dosi d'anticonvulsionant segons els nivells que es vagin obtenint

AUC: Àrea sota la corba

INR: International normalized ratio

**Bibliografia**

- Melchart D, Linke K, Worku F, et al. Results of five randomized studies on the immunomodulatory activity of preparations of Echinacea. *J Altern Complement Med* 1995; 1: 145-60.
- See DM, Broumand N, Sahl, Tilles JG. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology* 1997; 35: 229-35.
- Hayashi I, Ohotsuki I, Watanabe T. Effects of oral administration of Echinacea purpurea on incidence of spontaneous leukemia caused by recombinant leukemia viruses in AKR/J mice. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2001; 24: 10-20.
- Melchart D, Linke K, Fisher P, et al. Echinacea for the prevention and treatment of the common cold (Cochrane Review). Update software. Issue 1. Oxford: The Cochrane Library, 1999.
- Bisset Ng. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Wichtl M Ed., (German edition). Stuttgart/Boca Raton: Medpharm Scientific Publishers/CRC Press; 1994: 182-84.
- Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products. Part 1. a systematic review of the indirect evidence. *Perfusion* 2000; 13: 4-15.
- Ernst E. Herb-drug interactions: potentially important but woefully under-researched. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 523-24.
- Boullata J I., Nace Angela M. Safety issues with herbal medicine. *Reviews of therapeutics. Pharmacotherapy* 2000; 20 (3): 257-69.
- Miller LG. Herbal medicinal: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158 (20): 2200-11.
- Diamond BJ, Shiffet SC, Feiwei N, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 668-78.
- Shen JG, Zhou DY. Efficacy of Ginkgo biloba extract (Egb 761) in antioxidant protection against myocardial ischemia and reperfusion injury. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35 (1): 125-34.
- Logani S, Chen MC, Trau Tt, et al: *Life Sci* 2000; 67: 1389-96.
- Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, Kava. *Ann Intern Med*. Jan 2002; 136 (1): 42-53.
- Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70.
- Wu WR, Zhu X Z. Involvement of monoamine oxidase inhibition in neuroprotective and neurorestorative effects of Ginkgo biloba extract against MPTP-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity in c57 Mice. *Life Sci* 1999, 65 (2): 157-64.
- Fowler Js, Wang GJ, Volkow ND, et al. Evidence that Ginkgo biloba extract does not inhibit MAO A and B in living human brain. *Life Sci* 2000, 66 (9): PL 141-22.
- Berdard M *Can Pharm J* 2001; 134 (1): 25-6.
- Ernst E, Fugh-Berman A. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 587-95.
- Koley AP, Buters JTM, Robinson RC, et al. Differential mechanisms of cytochrome P450 inhibition and activation by alfa-naphthoflavone. *J Biol Chem* 1997; 272: 3149-52.
- Medina JH, Viola H, Wolfman C, et al. Overview-flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res* 1997; 22: 419-25.
- Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba (Letter). *Lancet* 1998; 352: 36.
- D'Angelo L, Grimaldi R and Caravaggi M, A Double-Blind, Placebo controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. *J Ethnopharmacol* 1986; 16: 15-22.
- Jeong TC, Kim HJ, Park JI et al. Prospective effects of red ginseng saponines against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in sprague dawley rats. *Planta Medica* 1997; 63 (2): 136-40.
- Drugdex R. Editorial staff. Drug consults. Ginseng-therapeutic uses and toxicity. 1974-1997. Micromedex INC.
- Lee YJ, Chung, Lrr KY, Lrr YH, Huh b, and Lee SK. Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is functional ligand of glucocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol*, 1997; 133: 135-40.

- 26 Fulder SJ. Ginseng, Corticoids and the response to Stress. Proceeding of the 20nd International Ginseng Symposium, 1980; 25-7.
- 27 Gillis CN. Panax ginseng pharmacology: a nitric oxide link? *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1-8.
- 28 Palmer RM, Bridge L, Foxwell NA and Moncada S. The role of nitric oxide in endothelial damage and its inhibition by glucocorticoids. *Brit J Pharmacol*, 1992; 105: 11-2.
- 29 Scaglione F, Cogo R, Cocuzza C, Arcidiacono M and Beretta. A Immunomodulatory effects of Panax ginseng C.A. Meyer (G115) on alveolar macrophages from patients suffering with chronic bronchitis. *Int J Immunotherapy*, 1994; 10: 21-4.
- 30 Yamamoto M, Kumagai M. Anti-atherogenic action of Panax ginseng in rats and in patients with hyperlipidemia. *Planta Med* 1982; 45: 149-66.
- 31 Vuksan V et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type II diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1009-13.
- 32 Stanchera SL, Alova LG. Gingenoside Rg1 inhibites the brain cAMP phosphodiesterase activity in young and aged rats. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1459-62.
- 33 Izzo A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. A systematic review. *Drugs* 2001; 61(15):2163-75.
- 34 Yun TK, Choi Y. Non-organ specific cancer prevention of ginseng: A prospective study in Korea. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 359-64.
- 35 Fugh-Berman A. Herb-drugs interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-38.
- 36 Ernst E. Herb-drug interactions: potentially important but woefully under-researched, *Eur J Clin Pharmacol* 2000, 56: 523-24.
- 37 McRae. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 293-5.
- 38 Lee FC, Ko JH, Park JK, et al. Effects of panax ginseng and blood alcohol clearance in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14: 543-6.
- 39 Jones BD, Runikis AM. Interaction of ginseng with phenelzine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 201-2.
- 40 González-Seijo JC, Ramos YM, Lastra I. Maniac episodi and ginseng: report of possible case. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 447-8.
- 41 Hopkins MP, Androff L, Benninghoff AS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. *Am J Obstret Gynecol* 1988; 159: 1121-2.
- 42 Siegel RK. Kola, ginseng and mislabelled drug. *JAMA* 1977; 237-5.
- 43 Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T et al. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in post-menopausal Japanese women. *Obstet* 2001; 97(1): 109-15.
- 44 Alekel DL, Germain AS, Peterson CT et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3): 844-52.
- 45 Persky VW, Turyk ME, Wang L et al. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women *Am J Clin Nutr* 2000; 75(1): 145-53.
- 46 Adams Mr, Golden DL, Anthony MS et al. The inhibitor effect of soy protein isolate on atherosclerosis in mice does not require the presence of LDL receptors or alteration of plasma lipoproteins. *J Nutr* 2002; 132(1): 43-9.
- 47 Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr* 2001; 131(4): 1202-6.
- 48 Djuric Z, Chen G, Doerge DR, Heilbrun LK, et al. Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Lett* 2001; 172 (1): 1-6.
- 49 Nakagawa H, Yamamoto D, Kiyozuka Y, Tsuta K, Uemura Y, Hioki K, Tsutsui Y, Tsubura A. Effects of genistein and synergistic action in combination with eciosapentaenoic acid on growth of breast cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. Aug 2002; 126 (8): 448-54.
- 50 Yamaguchi K, Honda H, Wakisaka C et al. Effects of phytoestrogens on acetylcholine and isoprenaline induced vasodilation in rat aorta. *Jpn J Pharmacol* 2001; 87 (1): 67-73.
- 51 Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2-mediated human platelet reponses. *Mol Pharmacol* 1991; 39 (4): 475-80.
- 52 Takahashi J, Kawakatsu K, Wakayama T, Sawaoka H. Elevation of serum theophylline levels by ipriflavone in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 43: 207-8.
- 53 Monostory K, Vereczkey L, Levai F, Szatmari I. Ipriflavone as an inhibitor of human cytochrome P450 enzymes. *Br J Pharmacol*. Feb 1998; 123 (4): 605-10.
- 54 Nicholas Scott G & W. Elmer G. Update on Natural Product-Drug Interactions. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002; 59 (4): 339-47.
- 55 Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Ther Drug Monit*. Feb 2000; 22 (1): 131-6.
- 56 Berkow R, Fletcher AJ. *El manual Merck de diagnóstico y terapéutica* 10a ed. Barcelona: Doyma Libros, sa 2000; 1125.
- 57 Linde K, Ramírez G., Mulrow CD, et al. St. John's wort for depression -an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253-8.
- 58 Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression (Cochrane Review). Update software. Issue 3. Oxford: The Cochrane Library, 2000.
- 59 Wagner H, Bladt S. Pharmaceutical quality of Hypericum perforatum extracts. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: s65-8.
- 60 Cott JM, Fugh-Berman A. Is St's John's Wort an effective antidepressant? *J Nerv Ment Dis*. 1998 Aug; 186 (8): 500-1.
- 61 Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by Hypericum perforatum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S54-6.
- 62 Muller WE, Rossol R. Effects of Hypericum perforatum extract on the expression of serotonin receptors. Pharmacological profile of Hypericum perforatum extract. Effect on serotonin receptors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S63-4.
- 63 Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by Hypericum perforatum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S60-2.
- 64 Raffa RB. Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St John's wort reveals sigma receptor binding. *Life Sci* 1998; 62: 265-70.
- 65 ESCOP. Hyperici Herba. Monographs on the medicinal uses of the plants drugs. Exeter: European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
- 66 Cochrane Review a: The Cochrane Library. Oxford: update Software, Issue 3; 2000.
- 67 Ernst E, Rand JI, Barnes, Stevinson C. Adverse affects prolife of the herbal antidepressant St. John's wort (Hypericum perforatum) *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 589-94.
- 68 Meguffin N, Hobbs C, Goldberg A. Eds Botanical safety handbook. New York. NY: CRC Press Inc 1997: 62-3.
- 69 Ricercatori Slovacchi. Omeprazol and photosensibility of hipericin in Hypericum perforatum. *Phytomedicine* 1999; 6: 311-7.
- 70 Schmidt U, Harrer G, Kuhn U, et al Wechsekwirkungen von hypericum-extrakt mit alkohol. *Neuenheilkunde* 1995; 12: 314-9.
- 71 Herberg KW. Alternative zu synthetischen Psychopharmaka. *Therapiewoche* 1994; 44: 704-13.
- 72 Miller AL. St John's Wort (Hypericum perforatum): clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev* 1998; 3: 18-26.
- 73 Nebel A, Schenider BK, Baker R, Kroll D. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 502.
- 74 Roby CA, Anderson GD, Kantor E, et al. St. John's wort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 451-57.
- 75 Kerb R, Bauer S, Brockmoller J, Roots I. Urinary 6-(hydroxycortisol excretion rate is affected by treatment with hypericum extract (abstract). *Em J Clin Pharmacol* 1997; 52 (Suppl) A186.
- 76 Markowitz JS, Devane CL, Boulton DW, et al. Effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 2000; 66 (9):133-39.
- 77 Ereshfsky B, Gewertz N, Lam YWF, et al. Determination of differential metabolism at CYP2D6 and CYP3A4 using de dextromethorphan probe methodology. Presented at the 39th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Program; 2000 Jul 20-21; Boca Raton. (FL): P130.
- 78 Ernst E, Fugh-Berman A. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 587-95.
- 79 Yue Q-Y, Bergquist C, Gerden. Safety of John's wort (Hypericum perforatum). *Lancet* 2000; 355: 576-7.
- 80 Bon S, Hartmann K, Kubn M. Johanniskraut: Ein Enzyminduktor?. *Schweizer Apothekerzeitung* 1999; 16: 535-6.
- 81 Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (Hypericum perforatum). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-45.
- 82 Breindenbach Th, Kliem V, Burg M, et al. Profound drop of cyclosporin. A whole blood trough levels caused by St. John's Wort (Hypericum perforatum). *Transplantation* 2000; 69: 2229-32.
- 83 Breindenbach Y. Hoffmann MW, Becher T, et al. Drug interaction of St. John's wort with cyclosporin. *Lancet* 2000; 335: 1912.
- 84 Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro Rm, Falloon J. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-8.
- 85 Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of effect of St. John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 605-12.
- 86 Roots I, John A, Schmider I, et al. Interaction of a herbal extract from St John's wort with amitriptyline and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 159.
- 87 Vorbach EU, Arnoldt KH, Wolpert E. St. John's Wort: a potential therapy for elderly depressed patients? *Drugs Aging* 2000; 16: 189-97.