

Interactions entre phytothérapie et médicaments

Karin Fattinger^a, Andrée Meier-Abt^b



Les parties de plantes utilisées en phytothérapie contiennent diverses substances actives et annexes. Dans notre organisme existent plusieurs systèmes de protection contre les toxiques que nous absorbons avec la nourriture, dont d'une part les systèmes enzymatiques dégradant les toxiques et les médicaments dans le foie et l'intestin, comme les isoenzymes du cytochrome P450, que nous connaissons surtout du métabolisme des médicaments (fig. 1). D'autre part, les transporteurs de médicaments dans l'intestin et le foie font que de nombreuses substances étrangères sont expulsées des cellules épithéliales de l'intestin dans la lumière intestinale, ou des cellules hépatiques dans la bile, substances qui seront ensuite éliminées dans les selles [1]. Le transporteur de médicaments le mieux examiné à l'heure actuelle est la glycoprotéine P, ou «Multidrug Resistance Protein» MDR1, faisant partie de la superfamille des protéines vectrices ABC (ATP-Binding Cassette), qui transportent sous la dépendance de l'adénosine-triphosphate (ATP) plusieurs xénobiotiques, comme la cyclosporine A, la dexaméthasone, la digoxine, la doxorubicine, l'étoposide, l'ivermectine, l'ondansétron, le paclitaxel et la vinblastine [2–5].

Les constituants des spécialités phytomédicinales peuvent modifier la fonction et/ou l'expression de tels systèmes de détoxication. Ce qui peut par conséquent provoquer des interactions avec des médicaments pris en parallèle. Une inhibition, ou une expression atténuée des isoenzymes du cytochrome P450 et/ou de la glycoprotéine P au niveau de l'intestin et du foie, donne pour certains médicaments une plus grande biodisponibilité (c.-à-d. qu'une plus grande proportion du principe actif atteint la circulation systémique), et une diminution de leur excrétion, ce qui peut donner lieu à un effet médicamenteux plus marqué (fig. 1, au milieu). Mais les substances étrangères à l'organisme peuvent également donner une production accrue (induction) de ces systèmes de défense et augmenter par là l'excrétion présystémique des médicaments administrés en parallèle, diminuer leur biodisponibilité et/ou augmenter leur excrétion systémique, atténuant ainsi leur effet (fig. 1, en bas). Il est également possible que les phytothérapeutiques et les médica-

ments conventionnels s'influencent mutuellement dans leur pharmacodynamique (c.-à-d. directement à leur site d'action), comme dans le cas d'une sédation accrue lors de la prise d'un phytomédicament tranquillisant et d'un somnifère conventionnel.

Ci-dessous quelques exemples d'interactions médicamenteuses avec les phytomédicaments. Il faut savoir à ce propos que les conditions d'admission des phytomédicaments sont nettement moins strictes que celles des médicaments conventionnels. En conséquence, lors de l'introduction de ces phytomédicaments, les données sur leur potentiel d'interactions sont souvent absentes, ou insuffisantes. C'est pourquoi de nombreuses interactions discutées ci-dessous ne se basent que sur des cas rapportés. Les mécanismes qui en sont à l'origine sont souvent mal étudiés et ne peuvent donc qu'être suspectés.

Millepertuis (*Hypericum perforatum*, herbe à mille trous, St. John's wort)

Le millepertuis est utilisé comme antidépresseur léger depuis bientôt 200 ans. Le millepertuis a été enregistré en Suisse en 1931 déjà comme thé des dames Künzle. Le millepertuis est pratiquement tombé dans l'oubli avec l'apparition des psychotropes modernes. Il a été redécouvert ces dernières années et c'est actuellement l'un des phytomédicaments les plus vendus. Les spécialités d'extraits secs en vente dans le commerce contiennent différentes proportions d'hypericine, de pseudo-hypericine, d'hyperforine, de même que plusieurs flavonoïdes [6].

Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont été publiées sur les interactions avec l'extrait de millepertuis et les mécanismes qui sont en cause, ce qui n'a pas été le cas pour de nombreux autres phytomédicaments. Après la prise d'extrait de millepertuis à la dose thérapeutique habituelle, l'expression du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P dans l'intestin augmente chez l'être humain, et le CYP3A4 augmente d'env. 40–50% dans le foie [7]. Cette induction du CYP3A4 et

^a Division de Pharmacologie et Toxicologie clinique, Département de Médecine interne, Hôpital universitaire Zurich

^b Centre Suisse d'information toxicologique, Zurich

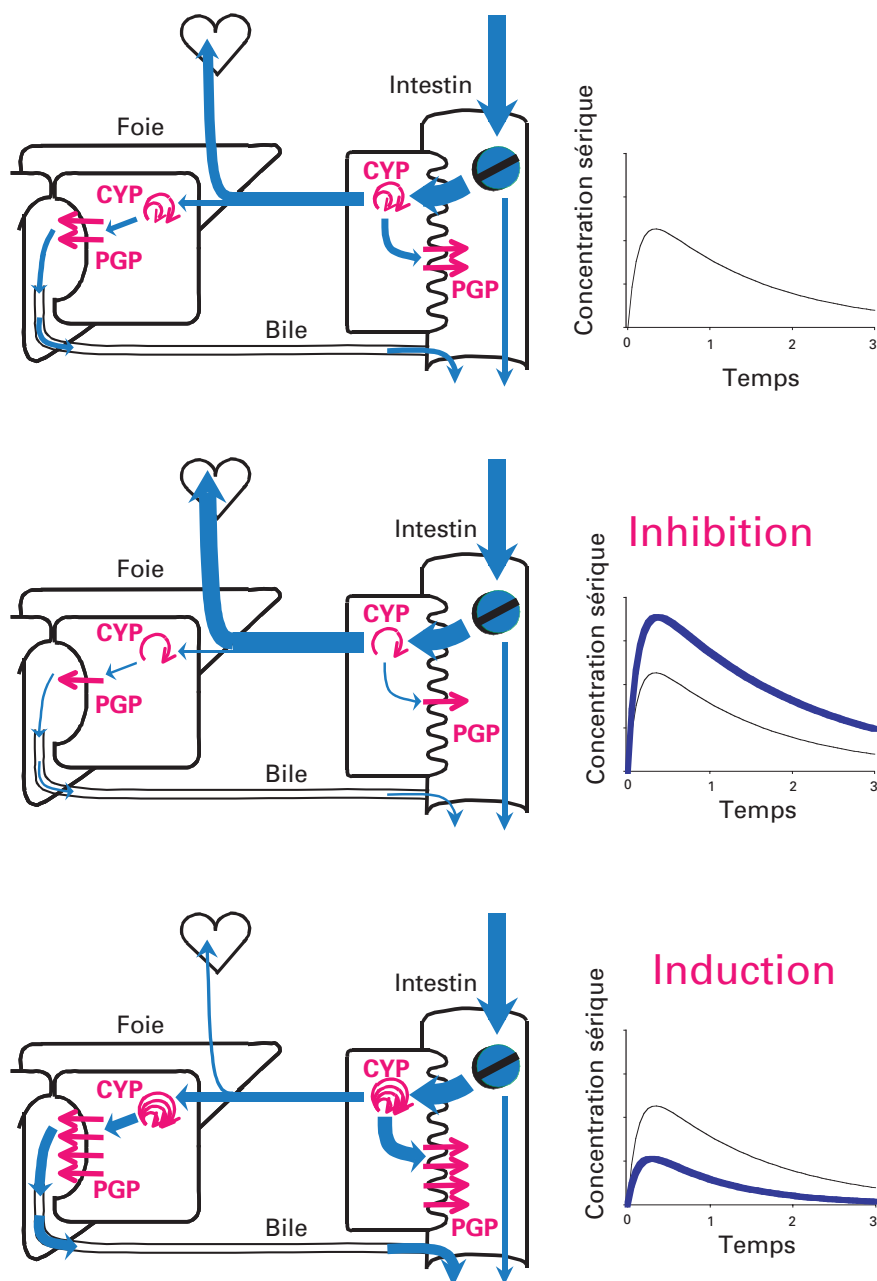
Correspondance:
PD Dr Karin Fattinger
Division de Pharmacologie et Toxicologie clinique
Département de Médecine interne
Hôpital universitaire Zurich
CH-8091 Zurich

fattinge@kpt.unizh.ch

Figure 1.

Systèmes de protection contre les substances étrangères dans le foie et l'intestin: influence de leur inhibition ou induction sur la pharmacocinétique.

CYP: cytochrome P450A4;
PGP: glycoprotéine P ou «Multidrug Resistance Protein» MDR1.



de la glycoprotéine P dans l'intestin et le foie est transmise par le récepteur nucléaire pregnane-X (PXR). Ce récepteur PXR contrôle également l'expression du CYP2B6, qui assure par exemple l'élimination du bupropion, médicament destiné à la désaccoutumance au tabac [6, 8].

L'induction du CYP3A4 et de la glycoprotéine P explique l'atténuation de l'exposition et/ou de l'effet de l'indinavir, de la névirapine, de la cyclosporine A, du tacrolimus, de l'amitriptyline, du midazolam, de l'irinotécan, de la digoxine et de la féxofénadine observée dans des cas et/ou études cliniques (tableau 1) [9–13]. Il y a également une interaction entre la simvastatine, inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase, et le millepertuis, ce qui n'est pas le cas pour la pravastatine [14].

L'induction du CYP3A4 peut également expliquer pourquoi certaines femmes ont présenté un spotting ou aient été enceintes malgré le fait qu'elles aient été sous contraceptifs oraux. L'administration simultanée de millepertuis diminue de 15% l'exposition à l'anticoagulant phenprocoumone [12], ce qui est probablement aussi dû à l'induction du CYP3A4. Comme environ 60% de tous les médicaments sont métabolisés, en partie tout au moins, par le CYP3A4, et comme de nombreux substrats du CYP3A4 sont en outre également ceux de la glycoprotéine P, il faut s'attendre à ce que le millepertuis interagisse avec de nombreux autres médicaments [6].

Comme pour le CYP3A4, un traitement de 4 semaines par un extrait de millepertuis a fait

Tableau 1. Phytomédicaments, médicaments concernés et effets.

Phytomédicament	Médicaments concernés	Effets
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	indinavir névirapine cyclosporine tacrolimus simvastatine contraceptifs oraux amitriptyline midazolam irinotécan digoxine fexofénadine phenprocoumone paroxétine sertraline trazodone néfazodone	exposition -57% exposition -35% exposition -40%, effet ↓↓↓ exposition -60% exposition -60% spotting, grossesse exposition -20% biodisponibilité -40% exposition au métabolite actif -42% exposition -25% exposition -46% exposition -15% syndrome sérotoninergique syndrome sérotoninergique syndrome sérotoninergique syndrome sérotoninergique
Ail (<i>Allium sativum</i>)	saquinavir chlorzoxazone anticoagulants inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire	exposition -51% métabolisme par CYP 2E1 ↓ INR ↑ (cas rapportés) effet ↑ (hypothèse)
Huile de menthe (<i>Mentha piperita</i>)	féلودipine cyclosporine	exposition +70% exposition +100% (chez l'animal)
Psyllium, graines de puce (<i>Plantago sp.</i>)	lithium carbamazépine	exposition ↓ (cas rapporté) exposition ↓
Kava-kava (<i>Piper methysticum</i>)	alprazolam	effet additif (cas rapporté)
Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>)	benzodiazépines, sédatifs	effet ↑ (cas rapportés)
Echinacea (<i>Echinacea purpurea</i>)	immunosuppresseurs	effet ↓ (hypothèse)
Ephedra, Ma Huang (<i>Ephedra sinica</i> et autres espèces)	sympaticomimétiques halothane, cyclopropane et glucosides cardiotoniques	effet ↑ effet arythmogène ↑
Ginkgo biloba	anticoagulants héparine acide acétylsalicylique anti-inflammatoires non stéroïdiens clopidogrel	risque de complications hémorragiques ↑ (cas rapportés)
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	warfarine furosémide phénelzine	effet ↓ (cas rapporté) effet ↓ (cas rapporté) manie (cas rapporté)
Bois doux, réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	spironolactone prednisolone hydrocortisone	effet ↓↓ concentration plasmatique ↑ concentration plasmatique ↑

Figure 2.
Millepertuis
(*Hypericum perforatum*).



augmenter le métabolisme de la chlorzoxazone, dépendant du CYP2E1, de 110% [15]. Le CYP2E1 joue un rôle important dans l'activation métabolique de nombreux carcinogènes, de nombreuses toxines et de quelques médicaments [16]. Ce qui fait supposer que la prise à long terme de spécialités de millepertuis prédispose certains patients à une toxicité médicamenteuse plus marquée (par ex. paracétamol) ou à certaines formes de cancer. Contrairement à cela, le millepertuis n'influence pas la pharmacocinétique de la caféine, du

tolbutamide et du dextrométhorphan, ce qui montre que les cytochromes CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6 ne sont pas influencés de manière significative par le millepertuis [6].

En plus de ces études cinétiques, il y a également des rapports de cas témoignant d'une interaction pharmacodynamique potentialisante, dans le sens d'un syndrome sérotoninergique entre extraits de millepertuis et inhibiteurs de la recapture de sérotonine. Les symptômes décrits ont été tremor, nausée, céphalées, agitation, sudation, myalgies, ralentissement et états confusionnels [6].

En résumé, le millepertuis a surtout des interactions pharmacocinétiques avec les substrats du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (effet ↓) et des interactions pharmacodynamiques avec d'autres antidépresseurs (syndrome sérotoninergique).

Ail (*Allium sativum*)

Les spécialités contenant de la poudre ou de l'extrait d'ail sont utilisées contre les hyperlipidémies, l'artériosclérose et les infections. Une interaction pharmacocinétique a récemment été décrite entre l'ail et le saquinavir, substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Après la prise de capsules d'ail 2 fois par jour pendant 3 semaines, l'exposition au saquinavir a diminué de 51% [17]. L'administration d'extrait d'ail pendant 4 jours seulement a diminué l'exposition au ritonavir, un autre inhibiteur des protéases, mais pas de manière statistiquement significative; il n'y a eu qu'une légère diminution de l'exposition, de 17%, avec un intervalle de confiance à 95% allant de 0 à 31% [18]. La prise d'huile d'ail pendant 28 jours n'a par contre occasionné aucune modification du métabolisme du midazolam, de la caféine ni de la débrisoquine, ce qui parle contre un effet notable sur les CYP3A4, CYP2E1 et CYP2D6 [15]; alors que le métabolisme de la chlorzoxazone a été diminué, ce qui témoigne d'une inhibition du CYP2E1. Ces résultats contradictoires sur l'induction du CYP3A4 pourraient éventuellement résulter des différentes durées d'administration d'ail, et/ou de différences

entre les spécialités utilisées: les constituants de l'ail réagissent de manière très sensible aux réactions enzymatiques et thermiques, raison pour laquelle l'«aged garlic», qui a perdu son odeur par fermentation contrôlée, est peut-être très peu actif pharmacologiquement. Et l'huile d'ail obtenue par distillation à la vapeur d'eau ne contient plus tous les principes actifs de la plante, et ce sont les produits de dégradation de la substance active principale, l'alliine, qui dominent.

Des études chez le rat ont clairement montré qu'un traitement de 6 semaines par huile d'ail fait augmenter l'expression et l'activité du CYP3A4 et du système du CYP6B au niveau hépatique [19]. Il a en outre été démontré que c'est surtout le diallylsulfite de l'ail qui est responsable de cette induction, et ceci par une augmentation de la transcription [19, 20]. Il serait donc imaginable que les constituants de l'ail provoquent des interactions médicamenteuses par les mêmes mécanismes que le millepertuis. Le diallylsulfite, et son parent le diallyldisulfite ont augmenté chez le rat l'activité d'autres enzymes métabolisant les médicaments, dont le CYP1A2 et la glutathion-transférase [21]. Par contre, l'huile d'ail a fait diminuer l'activité et la concentration de protéines du CYP2E1, en analogie à l'étude ci-dessus chez l'homme [19].

Contrairement à la baisse de l'efficacité du saquinavir, certains patients anticoagulés peuvent voir monter leur INR en prenant de l'ail, c.-à-d. que leur anticoagulation est plus marquée [22]. Certaines substances contenues dans l'ail ont une influence sur la fonction des thrombocytes, ce qui pourrait entraîner des complications lors d'un traitement en parallèle par anticoagulants ou inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire [22].

Huile de menthe (*Mentha piperita*)

L'huile de menthe, obtenue par distillation à la vapeur d'eau de feuilles de menthe, contient comme élément principal du menthol, qui a des propriétés spasmolytiques sur le côlon. Elle est donc souvent utilisée dans le traitement du côlon irritable, et ceci non sans succès. Elle prévient les spasmes lors d'examen endoscopiques [23]. Tout comme le jus de pamplemousse, l'huile de menthe inhibe probablement le CYP3A4 intestinal et fait augmenter la biodisponibilité de certains médicaments. Seule la félodipine, antagoniste du calcium, a été étudiée jusqu'ici chez l'être humain; la prise simultanée d'huile de menthe a augmenté l'exposition à 170%. Chez le rat, l'huile de menthe a doublé l'exposition à la cyclosporine [25]. Par analogie avec le jus de pamplemousse, on peut

Figure 3.
Ail (*Allium sativum*).



imaginer que l'huile de menthe ait un effet sur d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Psyllium (*Plantago sp.*, herbe aux puces)

Les graines de puce (*Semen psyllii*) sont les graines mûres de plusieurs espèces de plantain. C'est surtout la gousse qui contient des polysaccharides complexes gonflant au contact de l'eau. Le psyllium a un effet régulateur des selles, et peut également être utilisé pour atténuer les effets gastro-intestinaux indésirables de l'inhibiteur de la lipase orlistat [26]. Les graines de puce peuvent aussi réduire les taux plasmatiques du lithium et de la carbamazépine

[27, 28]. Le psyllium et d'autres spécialités mucilagineuses ne doivent donc pas être pris simultanément avec d'autres médicaments, par mesure de précaution.

Kava-kava (*Piper methysticum*, poivre enivrant)

Les extraits de kava sont surtout utilisés comme anxiolytiques [29]. Leur mode d'action est probablement une influence allostérique du complexe du récepteur GABA-A par les kava-pyrones, qui ont un effet myorelaxant et anti-convulsivant central. *In vitro*, ils inhibent la mono-amino-oxydase B. La sécurité de ces spécialités a été remise en question ces derniers temps en raison de graves lésions hépatiques [30]. Et un cas de tableau clinique semi-comateux sous traitement parallèle par kava et alprazolam a été rapporté, ce qui témoigne d'un effet additif avec les benzodiazépines [31].

Valériane (*Valeriana officinalis*) et autres sédatifs végétaux

La racine de valériane s'administre généralement sous forme d'extraits secs aqueux-alcooliques en cas de troubles du sommeil ou comme sédatif [32]. Son mécanisme d'action serait une modulation de la fonction du récepteur du GABA [32, 33]. La valériane peut ainsi potentialiser l'effet sédatif des benzodiazépines et d'autres sédatifs [32]. D'autres études parlent d'une affinité des lignanes de la valériane pour le récepteur de la 5-HT_{1A} [34]. Malgré des études très poussées, il n'a jusqu'ici pas été possible d'identifier les constituants de l'extrait de valériane responsables de son effet sédatif. Une potentialisation de l'effet des benzodiazépines est également discutée pour d'autres sédatifs végétaux, dont la fleur de la passion, la lavande, la mélisse et le houblon.

Echinacée (*Echinacea purpurea*, *rudbeckie*)

L'expérimentation animale et des études *in vitro* témoignent d'un certain effet immunomodulateur des extraits de rudbeckie. Il est donc déconseillé de manière générale de prendre des spécialités de rudbeckie en même temps que des médicaments immunosuppresseurs, de même qu'en cas de maladies autoimmunes [32].

Figure 4.
Herbe aux puces (*Psyllii semen*).



Figure 5.
Valériane (*Valeriana officinalis*).



Figure 6.
Raisin de mer
(*Ephedra distachya*).



Ephedra (Ma Huang, raisin de mer)

L'éphédra se trouve souvent dans des produits amaigrissants ou excitants, parfois illégaux, et drogues de party telles que «Herbal Ecstasy», souvent avec de hautes doses de caféine. L'éphédra contient comme principaux principes actifs de l'éphédrine, de la pseudoéphédrine et de la noréphédrine [32]. Ses interactions sont donc les mêmes que celles de l'éphédrine standard: la prise d'éphédra en même temps que d'autres sympathicomimétiques en potentialise les effets. L'éphédra peut en outre potentialiser l'effet arythmogène de l'halothane, du cyclopropane et des glucosides cardiotoxiques. Si de l'éphédra est pris en même temps que des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, cela peut provoquer une augmentation de la tension artérielle, une hyperpyrexie et un coma.

Figure 7.
Ginkgo (Ginkgo biloba).



Figure 8.
Racine de ginseng
(Ginseng radix).



Figure 9.
Racine de réglisse
(Liquiritiae radix).



Ginkgo biloba

Les extraits de feuilles du Ginkgo biloba se prennent chez nous pour augmenter les performances mnésiques [29]. Dans le pays d'origine du ginkgo, en Asie orientale, ses extraits étaient utilisés surtout dans l'asthme. Les extraits du Ginkgo biloba inhibent le facteur activateur des plaquettes (PAF) et peuvent ainsi prolonger le temps de saignement, ce qui explique les cas d'hématomes sous-duraux et d'hémorragies spontanées signalés sous ginkgo [29]. D'autres cas montrent en outre qu'il faut craindre une fréquence accrue de complications hémorragiques sous association de ginkgo et d'anticoagulants, d'héparine, d'acide acétylsalicylique, de clopidogrel ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [29]. Le ginkgo ne semble par contre avoir aucune influence sur les CYP [15].

Ginseng (Panax ginseng)

Tout comme le ginkgo, le ginseng se trouve dans plusieurs spécialités en vente libre pour augmenter les performances cérébrales. Plusieurs interactions entre ginseng et médicaments sont suspectées sur la base de cas rapportés. Chez un patient anticoagulé par warfarine, l'INR a chuté sous ginseng, ce qui veut dire que l'effet de l'anticoagulant a été atténué [35]. Une diminution de l'effet des diurétiques de l'anse, comme le furosémide, a également été décrite [36]. Deux cas d'insomnie, tremor, céphalées et agitation ont été décrits sous prise parallèle de ginseng et de phénelzine, un inhibiteur non sélectif de la mono-amino-oxydase [29]. Il n'y a aucune donnée sur l'association de ginseng et d'inhibiteurs de la mono-amino-oxydase de type A et d'autres antidépresseurs utilisés de nos jours. Tout comme pour le ginkgo, aucune influence du ginseng n'a été démontrée sur l'activité ni sur la quantité des différents CYP [15].

Réglisse (Glycyrrhiza glabra)

La réglisse contient, en plus de différents flavonoïdes, de la glycyrrhizine. Elle devrait avoir un effet antiphlogistique dans les gastrites et les maladies ulcéreuses. Mais à hautes doses, la glycyrrhizine peut avoir un effet de type minéralocorticoïde (hyperaldostéronisme secondaire), et atténuer l'effet de la spironolactone, antagoniste de l'aldostérone [22]. Il a en outre été démontré que l'administration de glycyrrhizine par voie orale diminue l'élimination de la prednisolone et de l'hydrocortisone, et fait donc augmenter leurs concentrations plasmatiques [37]. Les extraits de réglisse se retrouvent souvent aussi dans les sirops et pastilles contre la toux, ou s'utilisent pour la

désaccoutumance au tabac; mais le mode d'action est inconnu. Pour la sécurité des patients, il serait certainement préférable d'utiliser des spécialités pauvres en glycyrrhizine.

Quintessence

- Par phytomédicament, il faut entendre des médicaments finis contenant comme constituants médicalement actifs uniquement des préparations végétales. Il s'agit de systèmes de plusieurs substances dont la composition est complexe. En plus des principaux principes actifs, qui déterminent l'effet principal, ils contiennent d'autres substances capables de modifier cet effet principal, de même que de nombreuses substances accessoires pouvant n'avoir aucun effet, ou avoir des effets indésirables.
- A partir de la même plante, en fonction de la technique d'extraction, de la partie de la plante utilisée et de son sous-type, il est possible d'obtenir des préparations ayant différentes qualités d'effet. L'organisme humain a toujours été confronté à ces substances étrangères à travers l'alimentation, et a développé plusieurs systèmes de protection dont les isoenzymes du cytochrome P450 et le transporteur de médicaments qu'est la glycoprotéine P, dans l'intestin et le foie, qui contrôlent également la résorption et l'excrétion des médicaments.
- Les constituants des phytomédicaments, des produits d'agrément et des aliments peuvent modifier la fonction et/ou l'expression de ces systèmes de désintoxication, et avoir de ce fait des interactions avec des médicaments. L'extrait de millepertuis, par exemple, fait augmenter l'expression de la glycoprotéine P et du CYP3A4, et peut ainsi atténuer l'effet d'autres médicaments. Il existe des arguments selon lesquels les extraits d'ail diminuent l'effet de certains substrats du CYP3A4.
- Le fait que certaines interactions graves n'ont été découvertes qu'après une utilisation à large échelle et sur plusieurs années, dit bien à quel point il est important, en cas d'effets indésirables inhabituels, ou de diminution imprévue de l'efficacité d'un médicament, d'interroger les patients non seulement sur les changements dans la comédication avec leurs médicaments conventionnels, mais aussi au sujet de l'ingestion éventuelle de médicaments alternatifs.

Conclusion

Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes peuvent se produire non seulement avec les médicaments conventionnels, mais aussi avec des spécialités alternatives telles que les phytothérapeutiques. L'exemple du millepertuis, pour lequel des interactions sérieuses n'ont été découvertes et explicitées qu'après une utilisation durant de nombreuses années et à large échelle, montre à quel point il est important, en cas d'effets indésirables inhabituels ou de cessation subite et imprévisible de l'efficacité d'un médicament, de demander au patient non seulement s'il a modifié sa comédication par médicaments conventionnels, mais aussi s'il a éventuellement pris des spécialités alternatives. Certains produits d'agrément tels que l'alcool, la caféine, la cigarette, certains aliments tels que le jus de pamplemousse et le cresson, ou des drogues illégales et des stimulants tels que le khat et la yohimbine, peuvent également provoquer des interactions importantes en pratique [6, 38, 39]. Il serait souhaitable qu'à l'avenir, avant l'admission de spécialités alternatives, davantage d'études sur leur potentiel d'interaction soient exigées pour garantir la sécurité de ces spécialités, notamment pour les personnes devant prendre des médicaments en raison de maladies graves.

(Traduction Dr Georges-André Berger)

Références

- 1 Suzuki H, Sugiyama Y. Role of metabolic enzymes and efflux transporters in the absorption of drugs from small intestine. *Eur J Pharm Sci* 2000;12:3-12.
- 2 Muller M, Jansen PL. Molecular aspects of hepatobiliary transport. *Am J Physiol* 1997;272:1285-303.
- 3 Gosland MP, Lum BL, Sikic BI. Reversal by cefoperazone of resistance to etoposide, doxorubicin, and vinblastine in multidrug resistant human sarcoma cells. *Cancer Res* 1989;49:6901-5.
- 4 Sparreboom A, Vanasparen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DKF, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel caused by p-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2031-5.
- 5 Mayer U, Wagenaar E, Beijnen JH, Smit JW, Meijer DKF, Vanasparen J, et al. Substantial excretion of digoxin via the intestinal mucosa and prevention of long-term digoxin accumulation in the brain by the Mdr1a P-glycoprotein. *Br J Pharmacol* 1996;119:1038-44.
- 6 Fattinger K, Meier-Abt A. Interaktionen von Phytopharmaka, Nahrungs- und Genussmitteln mit Medikamenten. *Therapeutische Umschau* 2002;59:292-300.
- 7 Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's wort extract induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic cytochrome CYP3A4 in man. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:598-604.
- 8 Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, Shord SS, Yan B, Laethem RM, et al. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1222-30.
- 9 Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999;354:2014-6.
- 10 Mai I, Stormer E, Bauer S, Kruger H, Budde K, Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:819-22.
- 11 Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:41-50.
- 12 Henderson L, Yue QY, Bergquist C,

- Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54: 349-56.
- 13 de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *Aids* 2001;15:420-1.
- 14 Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:518-24.
- 15 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:276-87.
- 16 Raucy JL. Risk assessment: toxicity from chemical exposure resulting from enhanced expression of CYP2E1. *Toxicology* 1995;105: 217-24.
- 17 Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effects of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:234-8.
- 18 Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:199-202.
- 19 Wu C, Sheen L, Chen H, Kuo W, Tsai S, Lii C. Differential effects of garlic oil and its three major organosulfur components on the hepatic detoxification system in rats. *J Agric Food Chem* 2002;50:378-83.
- 20 Pan J, Hong JY, Ma BL, Ning SM, Paranawithana SR, Yang CS. Transcriptional activation of cytochrome P450 2B1/2 genes in rat liver by diallyl sulfide, a compound derived from garlic. *Arch Biochem Biophys* 1993;302:337-42.
- 21 Haber D, Siess MH, de Waziers I, Beaune P, Suschetet M. Modification of hepatic drug metabolizing enzymes in rat fed naturally occurring allyl sulphides. *Xenobiotica* 1994;24:169-72.
- 22 Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200-11.
- 23 Leicester RJ, Hunt RH. Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. *Lancet* 1982;2:989.
- 24 Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72: 247-55.
- 25 Wachter VJ, Wong S, Wong HT. Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: comparison with D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate and ketoconazole. *J Pharm Sci* 2002;91:77-90.
- 26 Cavaliere H, Floriano I, Medeiros Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1095-9.
- 27 Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990;335:416.
- 28 Etman M. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev Ind Pharm* 1995;21:1901-6.
- 29 Gold JL, Laxer DA, Dergal JM, Lancotot KL, Rochon PA. Herbal-drug therapy interactions: a focus on dementia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:29-34.
- 30 Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 2001;135:68-9.
- 31 Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Ann Intern Med* 1996;125: 940-1.
- 32 Ang Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001;286:208-16.
- 33 Ortiz JG, Nieves Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H] GABA release. *Neurochem Res* 1999;24:1373-8.
- 34 Bodesheim U, Holz J. Isolierung, Strukturaufklärung und Radiorezeptorassays von Alkaloiden und Lignan aus Valeriana officinalis L. *Pharmazie* 1997;52:386-91.
- 35 Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:692-3.
- 36 Becker BN, Greene J, Evanson J, Chidsey G, Stone WJ. Ginseng-induced diuretic resistance. *Jama* 1996;276:606-7.
- 37 Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991;38:167-74.
- 38 Attef OA, Ali AA, Ali HM. Effect of Khat chewing on the bioavailability of ampicillin and amoxycillin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39: 523-5.
- 39 Lacomblez L, Bensimon G, Isnard F, Diquet B, Lecrubier Y, Puech AJ. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:241-51.