

Santiago belarraren elkarrekintzak medikamentuekin

St. John's wort interactions with medicines

Ane Miren Barrutia Guenaga¹

¹Farmazialaria. Farmazia Bulegoan farmazialari atxikia

anemirenbarrutia@farmanorte.org

Laburpena

Hypericum perforatum edo Santiago belarra depresio arin eta moderatua tratatzeko egokietsita dagoen landarea da, medikamentu eta elikagai osagarri moduan komertzializatuta dagoena. Eraginkortasun handia erakutsi du, alta, elkarrekintza ugari aurkezten ditu sendagai batzuekin batera hartzean. Eskuragarritasun erraza duenez, kontuan hartu beharreko arriskua da. Hori dela-eta, artikulua honek kontuan eduki beharreko elkarrekintzen ebidentzia zientifikoa biltzen du. Herritarrek ezagutu behar duten jazoera posible bat da, landare-jatorriko produktuak beti seguruak edo seguruagoak diren pertzepzio okerra baitute anitzek. Kontrol eta heziketan medikuen, erizainen eta batez ere farmazialarien eginkizuna funtsezkoa da.

Gako-hitzak: *Hypericum perforatum*, Santiago belarra, depresioa, medikamentu-elkarrekintzak.

Abstract

Hypericum perforatum or *St. John's wort* is a plant that is indicated as a treatment for mild and moderate depression, which is commercialized as a medication and dietary supplement. Its high efficacy has been demonstrated, however, it presents a great deal of interactions with some medicines. Its accessibility is a potential risk that must be considered. For this reason, this article includes the scientific evidence of the interactions that must be taken into account. It is a possible adverse event that people should know, since the social perception that plant origin products are always safe or safer is incorrect. In control and education the role of doctors, nurses and especially chemists is essential.

Key words: *Hypericum perforatum*, *St. John's wort*, depression, drug interactions.

1. Sarrera

Hypericum perforatum belarra *Hypericaceae* familiako landarea da, 30-90 mm inguru neurtzen ditu, eta ertzetan orban marroiak dituzten lore-hosto horiak eta hosto oposatu txikiak ditu (1. irudia). Bere hostoaren olio esentzialaren guriak edo poltsak beste antzeko landareetatik bereizteko ezaugarri interesgarri bat dira. Zeharrargitara ikus daitezke, hostoa gure begien gainetik altxatuz eta eguzkipean jarriz.

1. **irudia.** *Hypericum perforatum*-en lorea (jatorria: pixabay).



Hypericum perforatum Euskal Herrian eta Europako beste hainbat tokitan aldizkako buruko nekearentzako, eta hantura, eguzki-erredura eta zaurientzako tratamendu sintomatiko moduan gurtua izan da. Hala ere, propietate interesgarriena depresioaren aurkakoa da. Halaber, Europako Medikamentu Agentziak onartuta dago, beraz, prestakin ugari prestatu eta merkaturatu dira medikamentu moduan (2).

Animalia-ereduetan eta ikasketa kliniko askotan (plazeboarekin edo antidepressibo sintetikoekin alderatutako 50 entsegu kliniko baino gehiago argitaratu dira, aleatorizatuta eta kontrolatuta), depresio arinak eta moderatuak tratatzeko erabilgarritasuna erakutsi du. Gainera, plazeboak baino eraginkortasun handiagoa eta ohiko antidepressibo sintetikoen antzeko eraginkortasuna erakutsi du (1).

Sendagaiekin elkarrekintza ugari ditu, batez ere farmakozinetikoak. Elkarrekintza-mekanismoari dagokionez, 1.000 mg droga baino gehiago edo 3 mg hiperforina baino gehiago duten hiperikoaren prestakinek P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19 batez ere) eta P-glikoproteinaren aktibitatea eragiten dute (3, 4). Haatik, 1.000 mg droga baino gutxiago edo gutxienez 1 mg hiperforina dutenek ere izan dezakete elkarrekintza eragiteko arriskua (5). Bestalde, serotoninaren birxurgapena inhibitzen duenez, elkarrekintza farmakodinamikoak ere gerta ditzake serotonina-mailen handipena eragiten duten farmakoekin (4). Hortaz, komeni da dosia doitzea, batez ere hiperforinaren edukiari dagokionez, Santiago belarraren produktuak entzima horien bidezko metabolismoa duten sendagaiekin batera hartzean, elkarrekintza-arriskua murrizteko.

Sendabelarren produktu ugari ez dute potentzia eta purutasunaren kalitate-kontrolik edota segurtasunaren inguruko daturik. Gainera, kontuan edukita Espainiako Estatuan ez dela errezetarik behar eskuratu ahal izateko eta herritar askoren segurtasun-pertzepzioa okerra dela, osasunarentzat arriskutsua izan daiteke medikazioren bat hartzen duten pazienteetan, eta arriskutsuagoa polimedikatuetan. Frantzia debekatuta dago Santiago belarra duten produktuen salmenta, Alemanian eta Irlandan medikuaren errezeta behar da eta Japoniak, Erresuma Batuak eta Kanadak etiketan arrisku honen oharra ipintzea derrigortu dute (6). Hori dela-eta, hiperikoaren eta medikamentuen elkarrekintzen ezagutza eta kontrola garrantzitsuak dira.

2. Helburua

Santiago belarraren eta medikamentuen arteko elkarrekintza motak eta horien ekintza-mekanismoak, ondorioak eta ebidentzia zientifikoa aztertzea.

3. Metodologia

Hiperikoaren ezaugarriak eta eraginkortasuna testuinguruan jartzeko eta hasiera batean gaintik elkarrekintzen aniztasuna eta izaera aztertzeko Europako Medikamentu Agentziaren (EMA) hiperikoaren monografia eta fitoterapia.net-en vademecuma aztertu dira. “Google Academics”, “PubMed” eta “Dialnet” bilatzaileetan hiperikoaren eta sendagai-talde nagusien adibideen arteko elkarrekintzen ebidentzia zientifikoaren azterketa sakona egin da. “Google Academics”-en “St John's-wort AND interaction” gako-hitz moduan erabiliz, 2000-2019 urteen arteko 15.200 emaitza aurkitu dira. “St John's-wort AND interaction and hyperforin” baldintza berdinetan idatziz 3.120 emaitza aurkitu dira. “PubMed”-en “St John's-wort AND interaction” erabiliz gako-hitz moduan, 2000-2019 urteen artean 178 “full test” agertu dira. “St John's wort AND interaction AND depression” baldintza berdinetan idatziz 34 emaitza daude. “Dialnet”-en “legislación y plantas medicinales” idatzita 18 emaitza agertu dira. Nahiz eta elkarrekintzen bilaketa egitean emaitza oro agertzen diren, garrantziaren arabera sailkatuz (entsegu-antolaketa, autoreak, aipamen kopurua eta aldizkari mota), adibide esanguratsuenak biltzen dituzten artikulak aukeratu dira lan honetan. Azterketa

farmakozinetiko eta farmakodinamikoei eman zaie garrantzia. Elkarrekintzaren ebidentzia entsegu klinikoetan aurkitu da, kasu batean izan ezik (kasu klinikoa).

4. Emaitzak

Santiago belarrak sendagai-talde desberdinekin elkarrekintzak ditu eta horiek aztertu dira. Talde horien farmakoen adibide esanguratsuenak ebaluatu dira, ikerketaren garrantziaren arabera. 10 elkarrekintza mota larrienak eta ohikoenak aztertzen dituzten ikerketa garrantzitsuak nabarmendu dira (1. taula).

1. taula. Santiago belarraren elkarrekintzak sendagaiekin. Elkarrekintza motaren, ekintza-mekanismoaren, ondorioaren eta ebidentziaren arabera sailkatuta.

Sendagaia	Elkarrekintza mota	Elkarrekintzaren ekintza-mekanismoa	Elkarrekintzaren ondorioa	Elkarrekintzaren ebidentzia
Amitriptilina (antidepressibo triziklikoa)	Farmakozinetikoa (1,2)	Amitriptilinen metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1,2)	Amitriptilinen eraginkortasuna gutxitua. Efektu antidepressibo edota analgesikoa gutxitua. (1,2,7,8)	Entsegu klinikoa (7,8)
Aho bidezko antisorgailuak	Farmakozinetikoa (1,2)	Antisorgailuen metabolismoa handitzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (9,10)	Antisorgailuaren eraginkortasuna gutxitua. Hilekoaren odol-jarioa handitzea eta kontrazepzioaren segurtasuna gutxitzea. (1,2,9,10)	Entsegu klinikoa (9,10)
Benzodiazepinak	Farmakozinetikoa (1,2)	Benzodiazepinen metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 11, 12)	Benzodiazepinen eraginkortasuna murriztua. Efektu ansiolitikoa gutxitua. (1, 2, 11, 12)	Entsegu klinikoa (11, 12)
Ziklosporina (Immunogutxitzailea)	Farmakozinetikoa (1,2)	Ziklosporinaren metabolismoa areagotzen da P450	Ziklosporinaren eraginkortasuna	Entsegu klinikoa (13,14)

)		zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 13, 14)	murriztua. Efektu immunogutxizalea murriztua. (1,2,13,14)	
Digoxina (heterosido kardiotonikoa)	Farmakozinetikoa (1,2)	Digoxinaren metabolismoa areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 15)	Digoxinaren eraginkortasuna gutxitua. Efektu digitalikoa gutxitua. (1, 2, 15)	Entsegu klinikoa (15) Jarraipena hurrengo orrialdean
Sendagaia	Elkarrekintza mota	Elkarrekintzaren ekitza-mekanismoa	Elkarrekintzaren ondorioa	Elkarrekintzaren ebidentzia
Finasterida	Farmakozinetikoa (1, 2)	Finasteridaren metabolismoa azkartzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 16)	Finasteridaren eraginkortasuna gutxitua. Efektu antiespasmodikoa gutxitua. (1, 2, 16)	Entsegu klinikoa (16)
Indinabir (proteasa birikoaren inhibitzailea)	Farmakozinetikoa (1, 2)	Indinabirren metabolismoa bizkortzen da P450 zitokromoaren (CYP3A4, CYP2C9, CY92B6, CYP2C19) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2)	Indinabirren eraginkortasuna gutxitua. Tratamendu antirretobiralaren eraginkortasuna gutxitua. (1, 2, 17)	Entsegu klinikoa (17)

1. taularen jarraipena.

<p>Paroxetina (serotoninaren birxurgapenaren inhibitzailea den antidepressiboa)</p>	<p>Farmakodinamikoa (19)</p>	<p>Nerbio-bulkada serotoninergikoa sendotzen da monoaminoxidasaren inhibizioagatik eta serotoninaren birxurgapenaren inhibizioagatik. (19)</p>	<p>Sindrome serotoninergikoa (1, 2, 18). Buruko alterazioak, hiperaktibitate autonomoa eta asaldura neuromuskularrak agertzen dira.</p>	<p>Kasu klinikoa (18)</p>
<p>Sinbostatina (hipolipemiatzailea)</p>	<p>Farmakozinetikoa (1, 2)</p>	<p>Sinbostatinen gibelego kontzentrazioak gutxitu daitezke CYP3A4-ren indukzioagatik. (20)</p>	<p>Sinbostatinen eraginkortasuna gutxitua. Tratamendu hipolipemiatzailearen eraginkortasuna gutxitua. (1, 2, 20)</p>	<p>Entsegu klinikoa (20)</p>
<p>Warfarina (odolbilduen aurkakoa)</p>	<p>Farmakozinetikoa (1, 2)</p>	<p>Warfarinaren metabolismoaren areagotzen da P450 zitokromoaren (CYP2C9) eta P-glikoproteinaren indukzioagatik. Bere plasma-maila jaisten da. (1, 2, 19, 21)</p>	<p>Warfarinaren eraginkortasuna gutxitua. Iktus-arriskua. (1, 2, 21)</p>	<p>Entsegu klinikoa (21)</p>

CYP; P450 zitokromoa

Alabaina, adibide hauen elkarrekintza mota, ekintza-mekanismoa eta ondorioa bakoitzari dagokion sendagai-taldearen beste farmakoek ere jasan ditzakete. Horien artean eta guztira, hurrengoak daude onartuta sendagaigileen elkargo ofizialen kontseilu nagusiaren datu-basearen arabera (22): tramadola, fentaniloa, propofola, midazolama, sebofluranoa, exemestanoa, ibabradina, amiodarona, eritromizina, klaritromizina, telitromizina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, primidona, sodio balproatoa, itrakonazola, borikonazola, lumefantrina, errasagilina, aripirazola, aho bidezko antisorgailuak, anprenabirra, atazanabirra, darunabirra, fosanprenabirra, indinabirra, lopinabirra, nelfinabirra, ritonabirra, sakinabirra, tipranabirra, efabirena, nebirapina, delabirdina, aprepitanta, amlodipinoa, nifedipinoa, berapamiloa, felodipinoa, irinotekana, dasatiniba, erlotiniba, imatiniba, sorafeniba, sunitiniba, etoposidoa, mitotanoa, eplerenona, metilfenidatoa, teofilina, ziklosporina, takrolimusa, digoxina, gliklazida, sinbostatina, atorbastatina, tiroxina, lansoprazola, omeprazola eta litioaren plasma-mailak jaisten ditu. Buspirona, zitaloprama, fluoxetina, fluboxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, benlafaxina, moklobemida, amitriptilina, klomipramina, almotriptana, eleptriptana, frobatriptana, naratriptana, errizatriptana, sumatriptana, eta zolmitriptanaren efektu serotoninergikoak areagotzen ditu. Warfarina eta azenokumarolen eraginkortasuna gutxitzen du.

5. Eztabaida

Emaitzetan azaldutako adibideak esanguratsuak dira, batez ere medikamentu-familia desberdinen adibideak biltzen dituzten entsegu kliniko eta azterketak aztertzen baitira garrantziaren arabera, hau da, entsegu-antolaketa, autore, aipamen kopuru eta aldizkari motaren arabera. Ebidentzia zientifioen maila altua dute ikerketen diseinuek. Alabaina, alborapenak ekiditeko diseinua beti ez da egokiena

Ane Miren Barrutia Guenaga

izan, esaterako partaideen esleipena ausazkoa izatea, kontrolak sartzea eta itsutzea ez da beti egin. Horrez gain, ikerketek metodologia eta hiperikoaren produktu oso desberdinak erabiltzen dituzte askotan, beraz, emaitzen estandarizazioa zaila da.

Horretaz gain, beste medikamentu orok ere, emaitzetako taulan azaldu ez direnak, eragin arriskutsua izan dezakete Santiago belarrarekin, eta horien ebidentzia-maila ez da jaso lan honetan. Interesgarriak izan daitezkeen faktore batzuk ere ez dira aztertu, esaterako, p450 zitokromoaren isomeroen aktibitate eta kontzentrazio-desberdintasunaren eragina populazio batzuetan, elkarrekintza desberdinak bultzatu ditzakeena. Jazoera antzekoa eman daiteke zenbait patologia edo elikagai batzuen ingestioaren ondorioz.

6. Ondorioak

Orokorrean, elkarrekintza nagusia p450 zitokromoaren isomeroen indukzio entzimatikoa da, medikamentu gehienetan eraginkortasuna gutxitzen duena. Hala ere, medikamentuaren izaera eta metabolismoaren arabera emaitzak desberdinak izan daitezke. Emaitza esanguratsuen, serotoninaren birxurgapena inhibitzen duten sendagaiekin konbinatzean sindrome serotonergikoa eragin ahal izatea da, esaterako, paroxetinarekin batera.

Hori dela-eta, zuzenena medikuaren, erizainen eta batez ere farmazialariaren aholkua eskatzea da, hiperikoa farmazian errezeta-beharrik gabe eskura dagoelako eta horrek medikamentuekin eduki ditzakeen elkarrekintzak ezagutzen dituelako farmazialariak ere.

7. Erreferentzia bibliografikoak

1. Cita Publicaciones y Documentación: Fitoterapia.net [Internet]. Valencia: Cita Publicaciones y Documentación; c1992-2016. Hipérico; [Kontsulta: 2019-02-12]. Eskuragarri: https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/index.html?planta=85&tipo_nombre=1
2. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Hypericum perforatum L., herba (traditional use) [internet]. London: EMA, 2018 [Kontsulta: 2019-02-13]. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use-revision-1_en.pdf
3. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018.
4. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum): an update on clinical observations. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. 2009; 11(4):710–727.
5. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62:225–233.
6. Vidal Casero MC. El desarrollo de la legislación sobre plantas medicinales en la comunidad europea y su incorporación en el ordenamiento jurídico español. Su problemática [Internet]. *DS*. 2003; 11(1): 85-108.

6. Mills E, Montori VM, Wu P, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials [Internet]. *BMJ*. 2004; 329(7456): 27–30.
7. Johne A, Schmider J, Brockmöller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, Scholler G, Langheinrich M, Roots I. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*) [Internet]. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 2(1):46-54.
8. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(1): 75-82.
9. Pfrunder A, Schlessler M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 683-690.
10. Wenk M, Todesco I, Krähenbühl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 495-499.
11. Wang Z, Gorski C, Hammanm, Huang S-M, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70: 317-326
12. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction of St. John's wort with ciclosporin. *Lancet*. 2000; 355 (9218): 1912.
13. Bauer S, Störmer E, Johne A, Krüger H, Budde K, Neumayer HH, Roots I, Mai I. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55: 203-211.
14. Johne A, Brockmöller 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(4):338-345.
15. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 36(4-5):433-443.
16. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000; 355: 547-548.
17. Davis M. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions [Internet]. Lenexa, Kansas: International Essential Tremor Foundation, c2012 [Kontsulta 2019-02-14]. 4 or. Eskuragarri: <https://pdfs.semanticscholar.org/93b8/e1e0d7fb66d2aa05db75f0cc778eac753673.pdf>
18. Real Farmacopea Española [Internet]. Madrid : BOE Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios , 2015.
19. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, Arakawa M, Sakamoto K, Masada M, Miyamori I, Fujimura A. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70(6):518-524.

Ane Miren Barrutia Guenaga

20. Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*. 2000; 355: 576-577.
21. Hierba de San Juan, interacciones. Bot-plus, portal-farma [Internet].