

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

INFORME DE SERVICIO SOCIAL

Revisión bibliográfica de casos clínicos de la interacción farmacológica entre plantas medicinales y medicamentos del año 2019 al 2021 como una aportación al desarrollo de investigación preclínica

Alumna: Lesli Noemi Vizueth Bautista

Asesores:

Dr. Fernando Rodríguez Ramos

Vo. Bo. Asesor interno

Dra. María Salud Pérez Gutiérrez

Vo. Bo. Asesor externo

Marzo de 2022

I. Datos generales y matrícula del prestador

Nombre: Lesli Noemi Vizuetz Bautista

Matrícula: 2163064786

Correo electrónico: 2163064786@alumnos.xoc.uam.mx

II. Lugar y periodo de realización

Lugar: Departamento de Sistemas Biológicos – Actividad no presencial

Período: 20 de septiembre de 2021 – 20 de marzo de 2022

III. Unidad, División y licenciatura que cursa

Unidad: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

División: Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

IV. Nombre del plan, programa o proyecto en el que participó.

Proyecto Genérico del Departamento de Sistemas Biológicos: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Etapas: Extracción de principios activos o sustancias auxiliares a partir de productos naturales

V. Nombre de asesores

Asesor interno: Fernando Rodríguez Ramos.

Asesor externo: María Salud Pérez Gutiérrez.

Índice

Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Medicina tradicional y complementaria.....	7
Fórmulas herbales	7
Reacciones adversas a medicamentos (RAM).....	8
Interacciones fármaco-planta (IFP).....	9
Farmacocinética de las IFP	10
Farmacodinámica de las IFP	11
Justificación	12
Planteamiento del problema.....	12
Objetivo general	13
Objetivos específicos.....	13
Metodología	15
Estrategia metodológica	15
Muestra de estudio	15
Búsqueda y selección del material bibliográfico.....	15
Segunda selección del material bibliográfico.....	17
Análisis cuantitativo	17
Documentación del procedimiento y la información.....	17
Resultados y análisis de resultados	18
Muestra de estudio	18

Región de estudio.....	18
Uso de plantas medicinales	19
<i>Familias y especies más utilizadas en casos clínicos de IFP</i>	<i>19</i>
<i>Familias y especies de plantas más estudiadas en estudios experimentales de IFP.....</i>	<i>22</i>
<i>Estructuras morfológicas más empleadas de las plantas con fines terapéuticos en casos clínicos de IFP.....</i>	<i>23</i>
<i>Estructuras morfológicas más estudiadas experimentalmente de IFP</i>	<i>24</i>
<i>Forma de preparación o consumo más empleada en casos clínicos de IFP ...</i>	<i>25</i>
<i>Forma de administración más empleada en la evaluación de IFP experimentalmente</i>	<i>26</i>
Compuestos bioactivos.....	27
<i>Identificación de compuestos bioactivos en casos clínicos de IFP</i>	<i>27</i>
<i>Identificación de compuestos bioactivos en evaluación experimental de IFP</i>	<i>28</i>
Interacciones farmacológicas.....	28
<i>Clasificación farmacológica de las IFP informadas en casos clínicos.....</i>	<i>28</i>
<i>Clasificación farmacológica de las IFP informadas a nivel experimental</i>	<i>30</i>
<i>IFP clasificadas como benéficas o dañinas en casos clínicos</i>	<i>31</i>
<i>IFP clasificadas como benéficas o dañinas en evaluaciones experimentales</i>	<i>31</i>
Fármacos involucrados en las IFP	33
<i>Fármacos involucrados con mayor frecuencia en las IFP (casos clínicos).....</i>	<i>33</i>
<i>Fármacos evaluados en estudios experimentales de IFP</i>	<i>35</i>

Variabilidad biológica	36
<i>Influencia de las IFP sobre la variabilidad biológica de los pacientes</i>	36
Enfermedades	37
<i>Enfermedades asociadas con las IFP en casos clínicos</i>	37
<i>Enfermedades estudiadas en las IFP a nivel experimental</i>	39
Influencia del metabolismo	41
<i>Metabolismo relacionado con IFP en casos clínicos</i>	41
<i>Estudios experimentales de IFP relacionadas con el metabolismo</i>	41
Conclusiones	44
Referencias	46

Introducción

El uso de plantas medicinales ha sido y continúa siendo una de las prácticas terapéuticas más empleadas en la medicina tradicional y complementaria en todo el mundo para el tratamiento y la prevención de múltiples enfermedades. Uno de los aspectos más importantes de las fórmulas herbales es la composición química, pues una sola especie puede variar en cuanto a la cantidad y naturaleza de los compuestos bioactivos presentes.

Comúnmente, las personas que padecen de enfermedades crónicas suelen usar fórmulas herbales en combinación con sus medicamentos prescritos por diversas razones. A pesar de los beneficios prometedores de las plantas medicinales, la mayoría de estos productos disponibles en el mercado carecen de información científica que avale su uso en combinación con prescripciones médicas, por lo que existe un riesgo de presentar interacciones farmacológicas nocivas. Esto se debe a que los metabolitos secundarios presentes en las plantas son capaces de modificar las funciones celulares y en consecuencia alterar la farmacodinámica o farmacocinética de un fármaco presente en un medicamento prescrito por un médico.

El presente trabajo de servicio social llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre las interacciones farmacológicas de importancia clínica reportadas entre el año 2019 y 2021 producidas por la coadministración de tratamientos herbales y convencionales. No obstante, existe información muy limitada sobre la prevalencia de posibles interacciones fármaco-planta (IFP) entre los pacientes.

El resultado de esta investigación puede dar lugar al planteamiento de proyectos de investigación que evalúen de forma experimental si ciertas combinaciones de fármacos y plantas producen un efecto benéfico o negativo.

Antecedentes

Medicina tradicional y complementaria

La medicina tradicional y complementaria (MTC) es utilizada comúnmente a nivel mundial como un recurso de salud que comprende enfoques, conocimientos, habilidades y prácticas destinadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades que no están asociadas con la medicina convencional o que están basadas en teorías, creencias y experiencias de otras culturas (Kristoffersen et al., 2019, p. 2). Una de las razones de la creciente práctica de la MTC es el enfoque de los pacientes para buscar otras formas de autocuidado. Sin embargo, en países de bajos ingresos, la MTC es el principal o el único acceso a servicios médicos debido a factores económicos, sociales, demográficos, religiosos o culturales (Zakaria et al., 2021, p. 2).

Fórmulas herbales

La Medicina Tradicional China ha sido utilizada por más de 3000 años y se caracteriza principalmente por el uso de fórmulas elaboradas a base de plantas que comprende los extractos o preparaciones de una o más plantas medicinales que tienen la capacidad de prevenir o tratar enfermedades mediante interacciones potencialmente sinérgicas (Y. Wang et al., 2021, p. 2). Las fórmulas herbales pertenecen a una de las prácticas más populares de la MTC y son utilizadas frecuentemente como terapia de primera línea por al menos el 80% de la población en algunos países (Taneri et al., 2021, p.1).

Uno de los aspectos más complejos en el uso de las plantas medicinales es la múltiple cantidad de compuestos activos presentes en estas. Los efectos sinérgicos en las combinaciones de plantas medicinales se deben principalmente a las interacciones entre sus componentes. Sin embargo, los conocimientos a nivel molecular sobre los efectos sinérgicos de la combinación de plantas son limitados (Y. Wang et al., 2021, p. 2).

Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Generalmente, el uso de las fórmulas herbales se reconoce como una práctica segura y eficaz (Asokkumar & Ramachandran, 2020, p. 548). No obstante, al igual que los fármacos sintéticos, los fitoquímicos son capaces de alterar los procesos fisiológicos y causar toxicidad debido a los compuestos activos presentes en las plantas (Fasinu & Rapp, 2019, p.1). Estudios recientes han demostrado que las reacciones adversas a los medicamentos a base de plantas son tan graves como las reacciones adversas a los medicamentos convencionales (Hoban et al., 2019, p. 338).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son respuestas nocivas y no intencionadas que se producen durante el uso de productos farmacéuticos (Cho et al., 2019, p. 473). Estas pueden presentarse a cualquier dosis utilizada y causar la hospitalización o la hospitalización prolongada que da como resultado una discapacidad o incluso la muerte. Por otro lado, los efectos secundarios son aquellas respuestas no intencionales que ocurren cuando los medicamentos se administran de acuerdo con el régimen de dosificación recomendado (Asokkumar & Ramachandran, 2020, p. 549).

En 1981 Thomson y Rawlins establecieron la primera clasificación de las RAM que consistía en dos tipos: reacciones de tipo A y de tipo B. Las reacciones de tipo A ocurren cuando los medicamentos son administrados en dosis terapéuticas y dan como resultado una respuesta anormal y las reacciones de tipo B corresponden a aquellas que no están relacionadas con el efecto farmacológico o la dosis administrada y, comúnmente son mortales. Posteriormente se incluyeron cuatro tipos de reacciones: reacciones de tipo C, que se presentan cuando en una terapia a largo plazo existe una acumulación de la dosis; reacciones de tipo D, que están relacionadas con el momento del tratamiento; reacciones de tipo E, que tienen lugar cuando un medicamento es suspendido y; reacciones de tipo F, que se producen cuando un tratamiento no es eficaz (Zazzara et al., 2021, p. 464).

Interacciones fármaco-planta (IFP)

La principal preocupación del uso de medicamentos a base de plantas es la coadministración con medicamentos convencionales. Si bien, el beneficio del uso simultáneo de medicamentos herbolarios y alopáticos es incierto, una de las consecuencias de dicha práctica es el riesgo de interacciones farmacológicas entre medicamentos (Fasinu & Rapp, 2019, p. 2).

Estudios epidemiológicos han informado que al menos el 10% de las admisiones hospitalarias se deben al uso de múltiples medicamentos que resultan en interacciones farmacológicas. Las interacciones farmacológicas son capaces de alterar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos, provocando la exposición supraterapéutica o subterapéutica de estos y, consecuentemente, inducir toxicidades potencialmente mortales, especialmente cuando se trata de medicamentos de índice terapéutico estrecho (ITE) o citotóxicos (Fasinu & Rapp, 2019, p. 2).

Los medicamentos convencionales de ITE tienen el potencial de causar reacciones adversas cerca de la dosis requerida para lograr el efecto terapéutico deseado, por lo que en la práctica clínica requieren de un monitoreo especial de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos (Habet, 2021, p. 1287). Al utilizar simultáneamente medicamentos de ITE con fórmulas herbales, incrementa el riesgo de interacciones fármaco-planta (IFP), que regularmente alteran la farmacocinética o farmacodinamia de estos medicamentos, tales como la warfarina, tacrolimus, ciclosporina, fenitoína, entre otros (Alshakka et al., 2021, p. 60).

Las IFP son ocasionadas por la alteración de la disposición farmacológica y/o el efecto de un fármaco cuando es coadministrado con una fórmula herbal (Fasinu & Rapp, 2019, p. 2). La interacción farmacocinética produce alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por otra parte, las interacciones farmacodinámicas provocan efectos antagónicos o sinérgicos de los fármacos (Surana et al., 2021, p. 1)

Farmacocinética de las IFP

La mayoría de las IFP están mediadas por interacciones farmacocinéticas relacionadas con la activación o inhibición de las enzimas del citocromo (CYP) P450 y el transporte de fármacos (Amaeze et al., 2021, p. 437). El citocromo P450 constituye una superfamilia de enzimas que se encargan de catalizar la biotransformación de una gran cantidad de fármacos (Thikekar et al., 2021, p. 4764). Durante el desarrollo de la preformulación de medicamentos que se administran por vía oral, se debe de tomar en cuenta el metabolismo del fármaco para definir la dosis terapéutica. Una interrupción del metabolismo por la coadministración de una fórmula herbal puede alterar los parámetros farmacocinéticos del fármaco en cuestión (Shaikh et al., 2020, pp. 1009, 1010).

En humanos las enzimas CYP 1A2, 2A6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 son las principales enzimas encargadas del metabolismo de fármacos, en donde cada una posee una alta especificidad de sustrato. La subfamilia 3A4 constituye el 40% de las diferentes isoformas en humanos, se expresa comúnmente en el hígado y los intestinos, metabolizando más de la mitad de los medicamentos disponibles en el mercado (Shaikh et al., 2020, p. 1009).

La inhibición de enzimas CYP puede ser reversible o irreversible. La inhibición irreversible resulta de la unión covalente y la modificación química de una enzima que provoca la inactivación enzimática de manera irreversible. Por otra parte, la inhibición reversible implica la inactivación de una enzima a través de interacciones intermoleculares y no covalentes, esta última puede ser competitiva, no competitiva o acompetitiva (Amaeze et al., 2021, pp. 437, 438). La inhibición de las enzimas CYP comúnmente es de naturaleza competitiva, por lo que sus efectos son instantáneos y dependientes de la concentración. Una disminución en el metabolismo presistémico aumenta la biodisponibilidad del fármaco, causando una elevación de la concentración sistémica por encima del nivel terapéutico, presentando riesgo de efectos tóxicos (Shaikh et al., 2020, p. 1010).

Las fórmulas herbales también pueden inducir la actividad enzimática a nivel intestinal y hepático disminuyendo los niveles terapéuticos del fármaco, por lo que no es capaz de lograr el efecto deseado. Esta es causada por el incremento de la transcripción de ARN mensajero, que a su vez eleva la cantidad de proteínas y da como resultado un aumento en la metabolización de los fármacos (Shaikh et al., 2020, p. 1009).

La biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral también se ve afectada por los transportadores, que actúan solos o en conjunto con las enzimas CYP. La glicoproteína-P (P-gp) juega un papel importante en la administración, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos (Asokkumar & Ramachandran, 2020, pp. 554, 555). Los remedios a base de plantas son capaces de modificar la actividad de los transportadores, lo que a su vez influye en la farmacocinética de los medicamentos, reduciendo la eficacia o promoviendo la aparición de efectos nocivos (Shaikh et al., 2020, p. 1010).

Farmacodinámica de las IFP

Las interacciones farmacodinámicas causadas por el uso concomitante de fórmulas herbales y medicamentos convencionales son aquellas que producen un cambio en la respuesta farmacológica de los medicamentos. Estas pueden ocurrir debido a la interacción de los componentes por los sitios de unión comunes del receptor, provocando un efecto sinérgico, antagónico, aditivo o indiferente (Asokkumar & Ramachandran, 2020, p. 556; Thikekar et al., 2021, p. 4763).

Justificación

Los remedios a base de plantas son considerados la mejor opción como MTC debido a su menor costo, fácil acceso y menor número de reportes de efectos secundarios (Surana et al., 2021, p. 1). Sin embargo, la eficacia y seguridad de esta práctica es un tema que no está esclarecido. Uno de los factores que compromete la seguridad es la aparición de interacciones entre fórmulas herbales y fármacos sintéticos. Comúnmente las personas que usan simultáneamente estos productos pueden provocar alteraciones farmacológicas que pueden resultar en eventos adversos (Feltrin et al., 2019, p. 79).

Las probabilidades de que se presente una interacción entre medicamentos herbolarios y medicamentos convencionales son más elevadas que las probabilidades de que se presente una interacción entre medicamentos convencionales, esto está relacionado con la gran variedad de compuestos bioactivos que están presentes en las fórmulas herbales (Mohammadi et al., 2020, p. 62). Estudios recientes han demostrado que aproximadamente el 60% de las interacciones farmacológicas que resultan en hospitalización están constituidas por las IFP (Hlengwa et al., 2020, p. 1520).

El riesgo de IFP es un problema de salud pública cada vez más relevante que se acompaña de eventos adversos potencialmente mortales, hospitalización prolongada o incluso la muerte (Chi et al., 2020, p. 2677). Actualmente la información documentada con respecto a las IFP es muy limitada, por lo que es necesaria la identificación de los compuestos que interactúan, el mecanismo y la respuesta que se obtiene al usar fórmulas herbales y medicamentos convencionales de manera simultánea.

Planteamiento del problema

¿Qué tan común es la aparición de interacciones farmacológicas en pacientes que utilizan fórmulas herbales y medicamentos alopáticos de manera simultánea?

Objetivo general

Recopilar información bibliográfica de artículos científicos de estudios de casos clínicos relacionados con la interacción farmacológica entre plantas medicinales y medicamentos con el fin de proponer proyectos de investigación preclínica que ponderen la actividad benéfica o negativa de las combinaciones.

Objetivos específicos

1. Realizar una revisión inicial identificando familia, género y especie de las plantas que presentan una interacción farmacológica con medicamentos convencionales y que han sido reportadas en artículos científicos de casos clínicos.
2. Identificar que parte de la planta medicinal o extracto se ha reportado con interacción farmacológica.
3. Clasificar el tipo de interacción farmacológica que se presenta en la coadministración de plantas medicinales y medicamentos convencionales, ya sea farmacocinética o farmacodinámica.
4. Identificar si la interacción farmacológica es benéfica o dañina para el organismo.
5. Identificar la relación entre la incidencia de interacciones farmacológicas y el tipo de enfermedad.
6. Identificar la relación entre la incidencia de interacciones farmacológicas y la variabilidad biológica.
7. Identificar el mecanismo de acción farmacológico que se le atribuye a los extractos y el mecanismo de interacción farmacológica en caso de estar descrito.
8. Analizar qué metabolitos secundarios se han estudiado como responsables de la interacción farmacológica, ya sea aislados o marchas fitoquímicas cualitativas por

cromatografía de líquidos o gases acoplados a una técnica espectroscópica.

9. Concluir si con la información documentada se pueden plantear investigación experimental relacionada con la interacción farmacológica planta-medicamento.

Metodología

Estrategia metodológica

En la presente investigación se llevó a cabo una revisión sistemática de artículos científicos que se refieren a las interacciones farmacológicas entre plantas y medicamentos publicados de 2019 a 2021. Posteriormente se extrajeron los datos de interés y se realizó el análisis cuantitativo.

Muestra de estudio

La muestra de estudio estuvo constituida por un total de 88 artículos extraídos de la base de datos internacional Web of Science entre los meses de septiembre y diciembre de 2021.

Búsqueda y selección del material bibliográfico

1. Se establecieron los criterios de búsqueda a través de la palabra clave “herb-drug interactions”.
2. Se definieron los criterios de inclusión y de exclusión previo al inicio de la búsqueda. Los criterios establecidos fueron:
 - A. Criterios de inclusión
 - Artículos científicos de texto completo publicados entre el año 2019 y 2021.
 - Artículos científicos que se refieran a las interacciones farmacológicas entre hierbas y medicamentos.
 - Estudios que hagan referencia a un abordaje clínico.
 - B. Criterios de exclusión
 - Material bibliográfico divulgado en libros, revisiones, conferencias, entre otras.
 - Artículos científicos que no sean de libre acceso.
 - Artículos científicos publicados fuera del periodo establecido.

3. Se realizó la búsqueda de documentos publicados en la base de datos Web of Science disponible en la plataforma digital de la biblioteca Dr. Ramón Villareal Pérez de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.
4. Se delimitó la búsqueda utilizando filtros correspondientes al año publicación: 2019, 2020 y 2021), al tipo de documento: artículos y a algunas categorías disponibles en Web of Science: farmacología farmacia, medicina integrativa complementaria, química medicinal, ciencias de las plantas, toxicología, investigación experimental médica y oncología.
5. Los documentos resultantes se exportaron en una hoja de datos.
6. Para una revisión avanzada se adicionaron las palabras clave “herb – drug interactions” y “herb – drug interactions patients”.
7. Se llevó a cabo el primer filtraje de información mediante la lectura del título y el resumen y se excluyeron aquellos artículos duplicados y que no cumplieran con los criterios de inclusión.
8. Se ejecutó el segundo filtraje mediante la lectura completa de los artículos y se excluyeron aquellos que no presentaran la información requerida para el cumplimiento de los objetivos particulares.
9. La recopilación de los artículos se llevó a cabo en una carpeta de Google Drive.

La búsqueda estuvo constituida por un total de 386 artículos, de los cuales solo 28 cumplían con los criterios e información requerida para el cumplimiento de los objetivos particulares. Debido a la escasa información de interacciones entre fórmulas herbales y medicamentos convencionales a nivel clínico en los últimos tres años, se decidió incluir aquellos artículos a nivel laboratorio que proporcionan un abordaje experimental.

Segunda selección del material bibliográfico

Para la segunda selección se llevó a cabo la lectura completa de los documentos que no se contemplaron en la primera selección y se incluyeron aquellos que establecieran una relación clínica para llevar a cabo los experimentos.

Análisis cuantitativo

1. De los artículos seleccionados se extrajo la información disponible sobre la familia, nombre científico, nombre común, compuestos activos y forma de consumo o preparación de fórmulas herbales utilizadas; el tipo de interacción farmacológica; el fármaco objeto; la influencia de la variabilidad biológica; el diagnóstico del paciente y la actividad enzimática.
2. La información se estructuró en dos apartados; uno para las IFP en casos clínicos (pacientes estudios retrospectivos) y otro para las IFP que realizan una exploración experimental basándose en casos clínicos. Una vez estructurada la información en hojas de cálculo se realizaron las gráficas correspondientes y se elaboró el informe de servicio social.

Documentación del procedimiento y la información

1. Todas las actividades realizadas se describieron en una bitácora física.
2. La información estructurada, los gráficos y los artículos que conformaron la revisión se subieron a una carpeta de Google Drive compartida con los asesores:
<https://drive.google.com/drive/u/2/folders/1soRZqthKTxlzPsQGBfqz1cKX-w38dvjY>

Resultados y análisis de resultados

Muestra de estudio

La muestra de estudio estuvo constituida por un total de 88 artículos extraídos de la base de datos internacional “Web of Science” entre los meses de septiembre y diciembre de 2021. Debido a la escasa información de interacciones entre fórmulas herbales y medicamentos convencionales a nivel clínico en los últimos tres años, se decidió incluir aquellos artículos a nivel laboratorio que proporcionan un abordaje clínico.

La búsqueda estuvo constituida por un total de 386 artículos, de los cuales el 7.25% correspondían a casos clínicos y el 15.54% tenían una base clínica para llevar a cabo estudios de laboratorio y el 77.20% de los artículos restantes fueron excluidos al no cumplir con la información requerida para cumplir con los objetivos de esta revisión (figura 1).

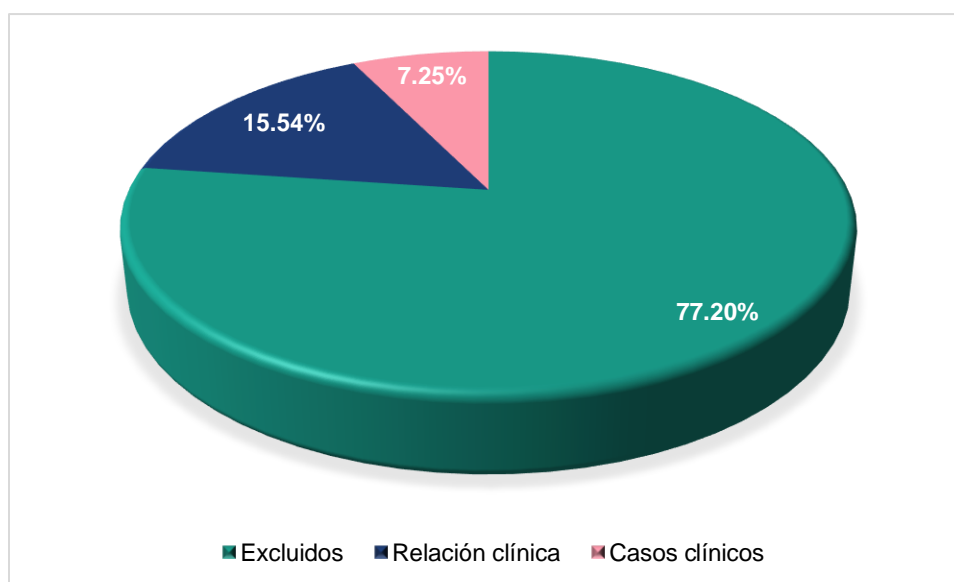


Figura 1. Artículos que constituyen la revisión

Región de estudio

De los de los 88 estudios incluidos en esta revisión, el 38.64% provenían de China, el 7.95% de la India y el 4.55% de Corea del Sur (figura 2). En estos países se ha informado que

la medicina tradicional y complementaria es utilizada en una proporción equivalente a la medicina convencional (Xin et al., 2020, p. 2).

En Asia, el consumo de las fórmulas herbales es una práctica que se ha realizado durante más de 2000 años. Aunado a esto, se estima que se conocen alrededor de 96,592 fórmulas descritas únicamente en el Diccionario de Recetas de Medicina China (Bu et al., 2021, p. 63). Si bien, esta práctica se originó en Asia, actualmente las plantas medicinales son utilizadas a nivel global para el tratamiento de múltiples enfermedades (Alamoudi et al., 2021, p. 1)

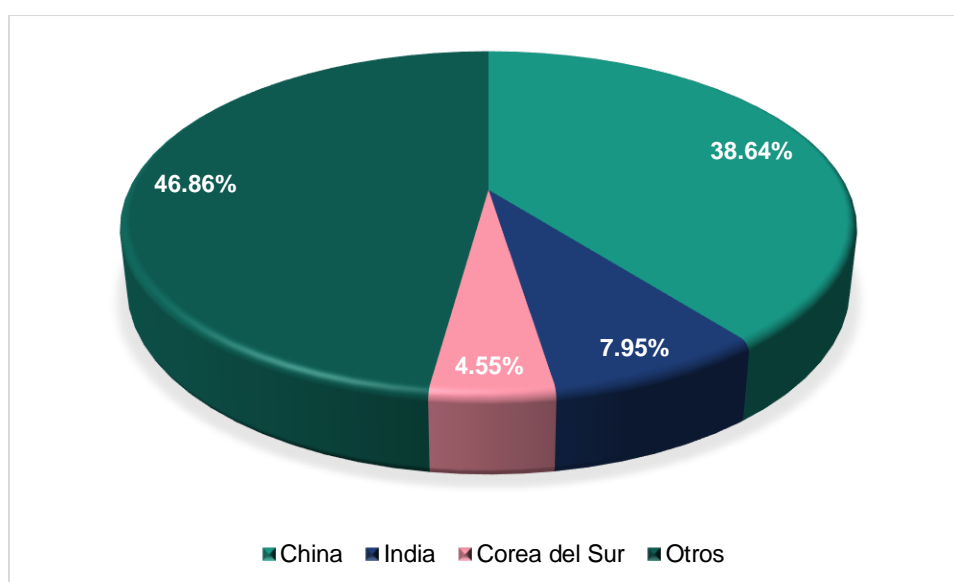


Figura 2. Región de estudio de los artículos que conforman la revisión

Uso de plantas medicinales

Familias y especies más utilizadas en casos clínicos de IFP

De los estudios clínicos seleccionados, se encontró que la familia Rutaceae fue la más citada por los pacientes (18.29%), seguida de la familia Fabaceae (9.76%), Lamiaceae (8.54%) y Zingiberaceae (6.10%) (figura 3). La familia Rutaceae está constituida por alrededor de 2100 especies y 154 géneros, siendo una de las familias químicamente más versátiles y conocidas. Las moléculas biológicamente activas de la familia Rutaceae incluyen quinolonas, acridonas,

limonoides, cumarinas y acetofenonas que exhiben varias actividades farmacológicas, capaces de interactuar con fármacos sintéticos (Appelhans et al., 2021, pp. 1035-1037; Nascimento et al., 2021, p. 1122).

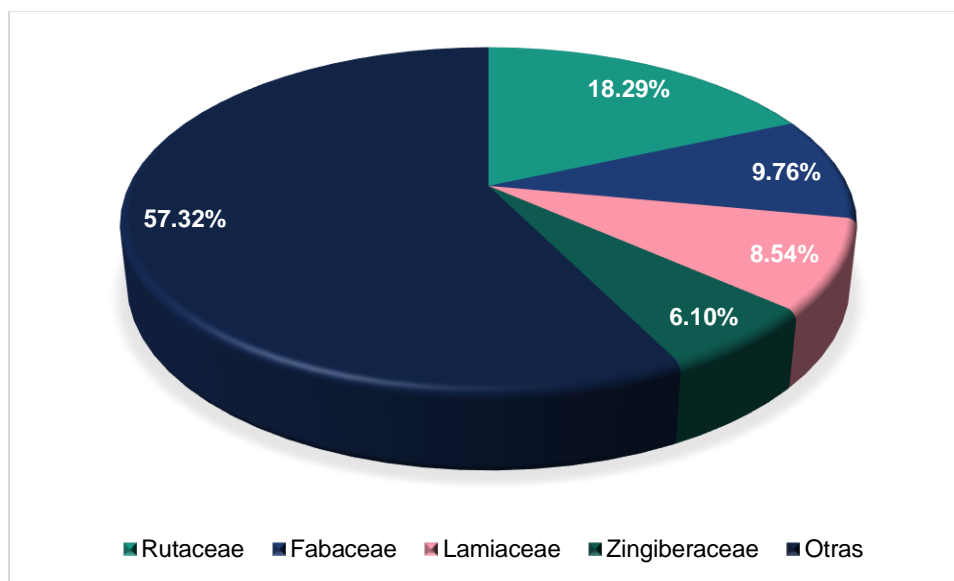


Figura 3. *Uso de plantas medicinales por familia a nivel clínico*

La familia Rutaceae es bien conocida por el género *Citrus*. La especie *Citrus paradisi*, denominada comúnmente como toronja o pomelo, registró el mayor número de reacciones adversas provocadas por su uso concomitante con medicamentos convencionales (figura 4). La toronja es utilizada comúnmente entre pacientes con obesidad para lograr la pérdida de peso. Sin embargo, se ha encontrado que algunos componentes bioactivos pueden interactuar con las estatinas y provocar reacciones adversas. Este tipo de interacción farmacológica puede ser ocasionada por la inhibición de las enzimas CYP o de las proteínas transportadoras debido a las furanocumarinas presentes en el pomelo (Appelhans et al., 2021, p. 1035; Spanakis et al., 2021, p. 15).

La segunda especie más citada fue *Glycyrrhiza glabra* con una frecuencia del 6.10% y conocida tradicionalmente como regaliz, cuyo uso ha sido excesivo hasta el borde de la extinción.

Su principal metabolito de interés es la glicirricina. Esta se encuentra principalmente en la raíz y se le atribuyen numerosas propiedades farmacológicas como antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antialérgicas, entre otras (Srivastava et al., 2019, p. 373). No obstante, se informó que esta especie en combinación con medicamentos como el diclofenaco, levonogestrel y etinilestradiol produce reacciones adversas como hipertensión, edemas e hipopotasemia (Lam et al., 2021, p. 10).

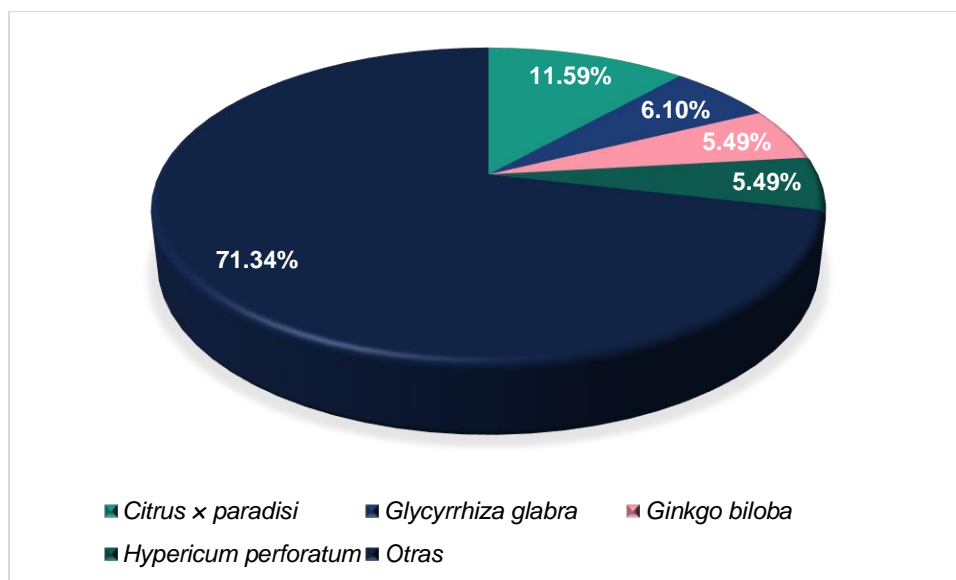


Figura 4. *Uso de plantas medicinales por especie a nivel clínico*

Tanto *Hypericum perforatum* como *Ginkgo biloba* registraron una frecuencia importante sobre su uso (5.49%). A esta última se le atribuyó la capacidad de aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con enfermedad renal crónica que tomaban fármacos como clopidogrel, aspirina, heparina, warfarina o enoxaparina. Por otra parte, se informó que *Hypericum perforatum* produjo alteraciones en los parámetros farmacocinéticos de ciertos fármacos como la ciclosporina, el omeprazol y la carbamazepina (Mohammadi et al., 2020, p. 64).

Familias y especies de plantas más estudiadas en estudios experimentales de IFP

A nivel experimental las familias de plantas más utilizadas fueron la familia Fabaceae, Lamiaceae, Araliaceae y Schisandraceae con una frecuencia del 13.39%, 8.04%, 7.14% y 6.25% respectivamente (figura 5).

La familia Fabaceae es la tercera familia de plantas más grandes con alrededor de 19,000 especies distribuidas a nivel mundial y la segunda familia de cultivo económicamente más importante (Tungmunnithum et al., 2021, pp. 1,2). *Astragalus membranaceus* (5.36%) y *Sophora flavescens* (4.46%) fueron las especies que presentaron mayor número de IFP (figura 6), ambas pertenecientes a la familia Fabaceae, conocidas comúnmente como huang-qi y ku-shen, respectivamente.

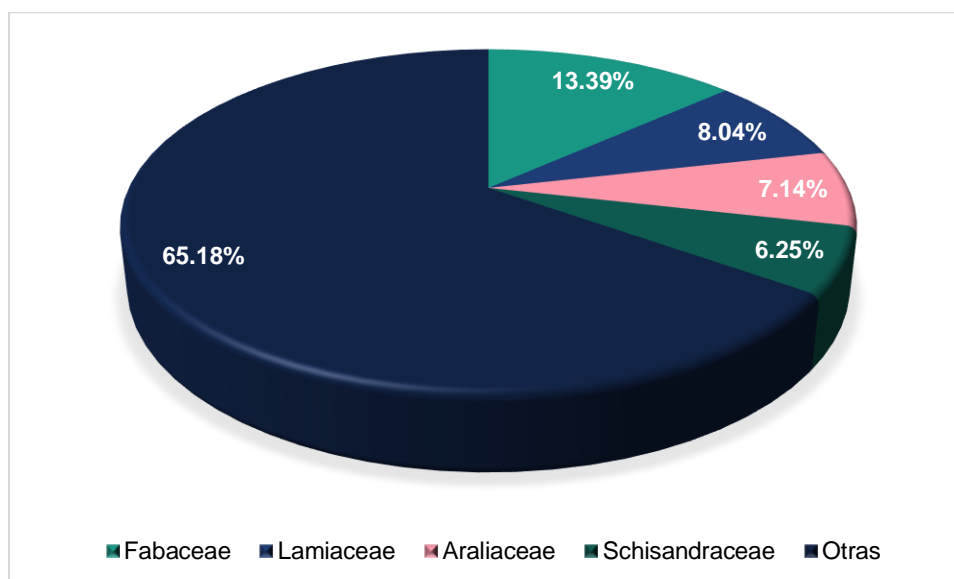


Figura 5. *Uso de plantas medicinales por familia a nivel experimental*

La raíz de *Astragalus membranaceus* ha sido utilizada ampliamente como tónico y diurético durante miles de años en China. Exhibe amplias actividades farmacológicas como efectos inmunomoduladores, antihiper glucemiantes, antiinflamatorios, antioxidantes y antivirales (Y. Li et al., 2019, p. 392). Para esta especie se informó que contribuye a la modificación de los

parámetros farmacocinéticos de algunos fármacos, tales como el omeprazol y la doxorrubicina (W. Liu et al., 2019, p. 451; Lu et al., 2021, p. 6). A pesar de esto, no se ha establecido si estas alteraciones pueden proporcionar algún efecto benéfico o dañino.

La raíz de *Sophora flavescens* también ha sido utilizada en varios países asiáticos para el tratamiento de fiebre, diarrea, eczema, ictericia, hemorragias gastrointestinales, trastornos inflamatorios, úlceras y quemaduras en la piel durante miles de años (J. Li et al., 2020, p. 1). Sus principales compuestos bioactivos incluyen flavonoides, alcaloides, quinonas, glucósidos triterpénicos, ácidos grasos y aceites esenciales (Cao et al., 2020, p. 1458). La interacción de esta especie con algunos fármacos fue determinada mediante la actividad enzimática, encontrando que inhibe las enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A4 (Yim et al., 2019, p. 8).

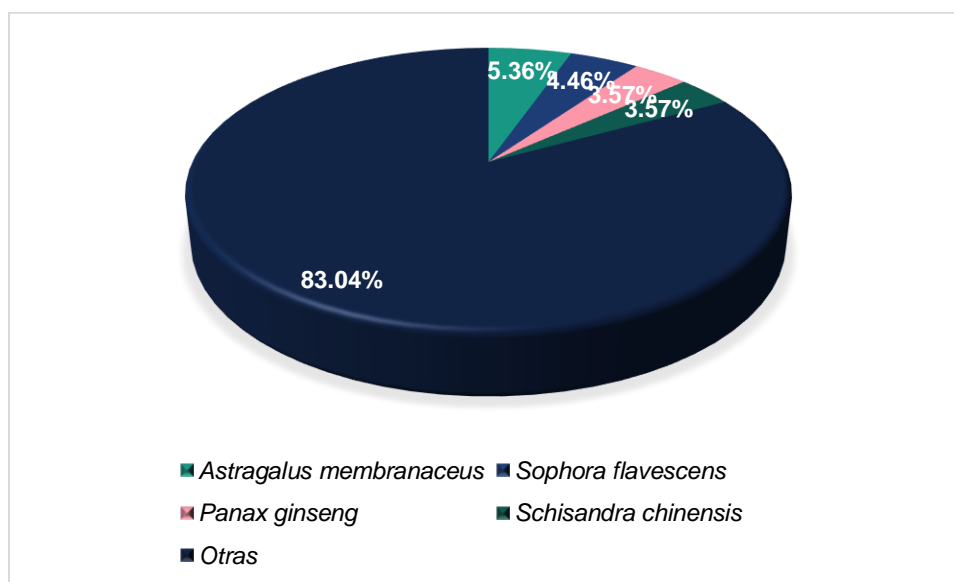


Figura 6. *Uso de plantas medicinales por especie a nivel experimental*

Estructuras morfológicas más empleadas de las plantas con fines terapéuticos en casos clínicos de IFP

Las plantas están constituidas por una gran variedad de estructuras cómo son las raíces, hojas, cortezas, frutos, semillas, etc. En esta revisión, el 67.07% de las veces no se identificó la estructura utilizada para su consumo, esto se debe a que la mayoría de los estudios implican una encuesta o formulario para identificar posibles IFP. Dichas encuestas abarcan únicamente información general sobre el paciente y la combinación fármaco-planta utilizada.

En aquellos estudios en los qué se incluyó información sobre las estructuras empleadas, los frutos, hojas y raíces registraron frecuencias del 12.80%, 6.71% y 4.88% respectivamente (figura 7).

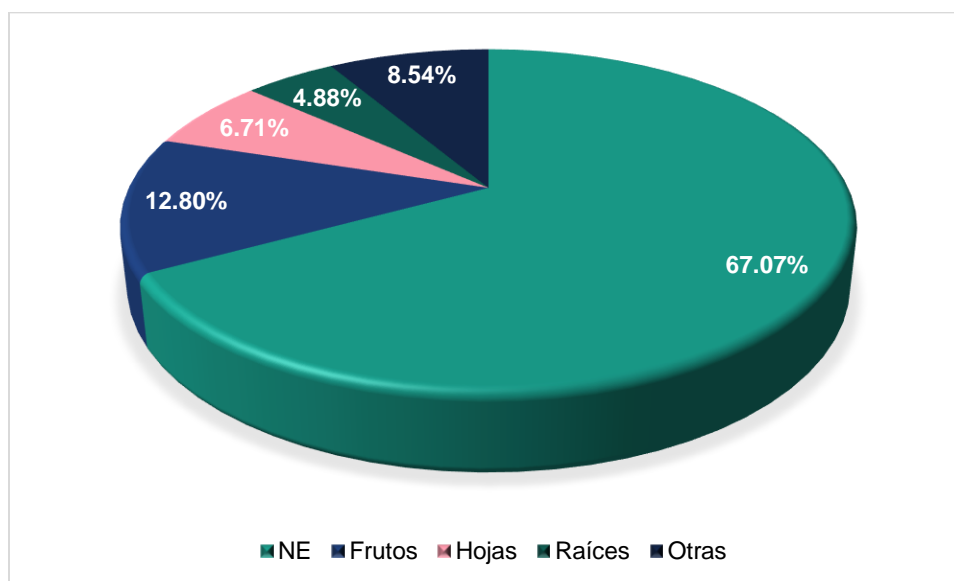


Figura 7. Estructuras herbales más empleadas a nivel clínico

Nota. Ne = No especificado.

Estructuras morfológicas más estudiadas experimentalmente de IFP

A nivel experimental, el 26.79% de las veces tampoco se especificó la parte de la planta que se utilizó. A pesar de esto, se puede decir que las raíces fueron una de las estructuras más empleadas (21.43%), seguido de las hojas (17.86%), semillas (9.82%) y frutos (8.04%) (figura 8).

En relación con la figura 6, la raíz de *Astragalus membranaceus*, conocida comúnmente como *Radix Astragalix*, es utilizada para tratar la deficiencia de qi (energía vital) y ha sido clasificada como una medicina tradicional de grado superior en *Shen Nong's Materia Médica*, una de las 4 obras clásicas de la Medicina Tradicional China. La demanda creciente e insatisfecha del uso terapéutico, ha provocado la disminución de las poblaciones naturales de *Radix Astragalix*, catalogando a esta estructura como una planta protegida nacional de tercer nivel (C. H. Zhang et al., 2021, p. 229).

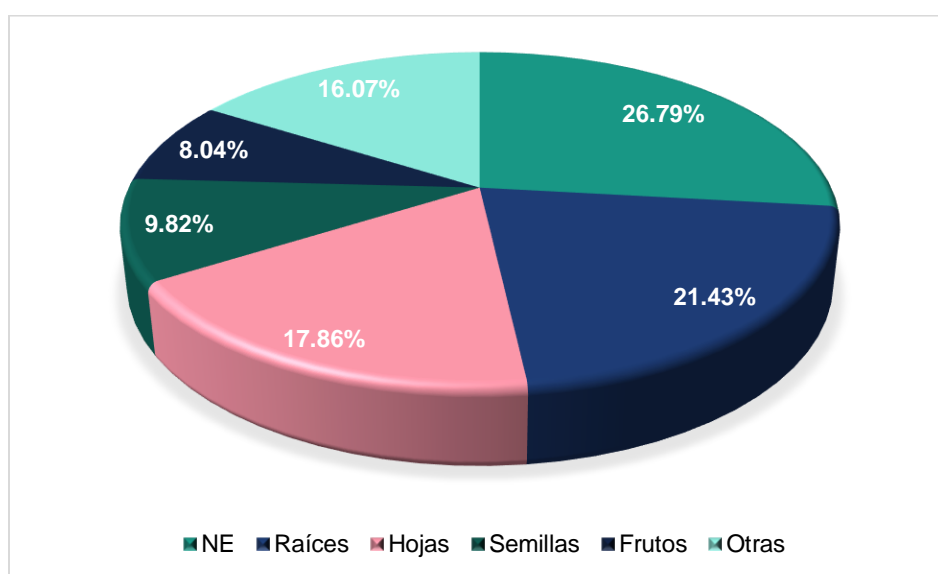


Figura 8. Estructuras herbales más empleadas a nivel experimental

Nota. Ne = No especificado.

Forma de preparación o consumo más empleada en casos clínicos de IFP

De manera similar, la forma de preparación o administración de las plantas fue uno de los aspectos que se omitieron en la mayoría de los estudios (72.55%). No obstante, se puede establecer que entre las formas de consumo más empleadas se encuentran los jugos (9.80%) las cápsulas (3.92%) y el té (3.92%) (figura 9).

Frecuentemente, los pacientes suelen tomar medicamentos convencionales con jugos, ya sea por los beneficios que se les atribuyen o para enmascarar el sabor amargo de algunos medicamentos (Thiab et al., 2021, sección de introducción). Con base en la evidencia de otros estudios y en relación con la figura 3 y 4, se puede afirmar que el jugo de toronja está involucrado en una gran parte de las IFP (Spanakis et al., 2021, p. 17).

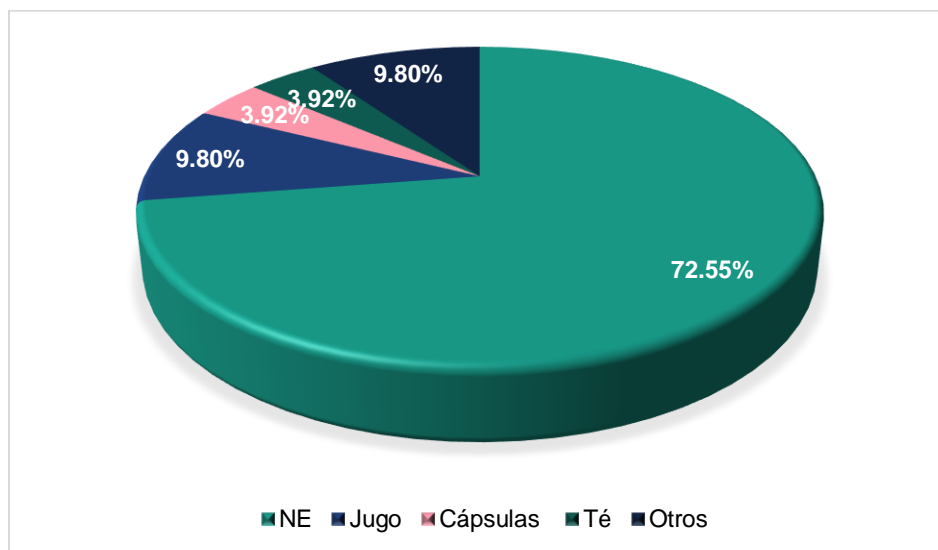


Figura 9. Formas de consumo más empleadas a nivel clínico

Nota. Ne = No especificado.

Forma de administración más empleada en la evaluación de IFP experimentalmente

En ocasiones las plantas medicinales suelen utilizarse directamente en su forma nativa (material crudo) o, frecuentemente, como extractos. La extracción es el paso más importante para aislar los componentes naturales de una planta medicinal y, por tanto, la eficacia de sus componentes depende del tipo de extracción y de las condiciones bajo las que se realice el procedimiento (Muzolf-Panek & Stuper-Szablewska, 2021, p. 4561).

A nivel experimental, se utilizaron mayormente extractos como forma de administración en un 46.15%. Después de los extractos, las inyecciones y cápsulas fueron las formulaciones

más empleadas con una frecuencia del 9.89% y 6.59%, respectivamente. Asimismo, se registró que el 18.68% de las veces no se especificó una forma de administración (figura 10).

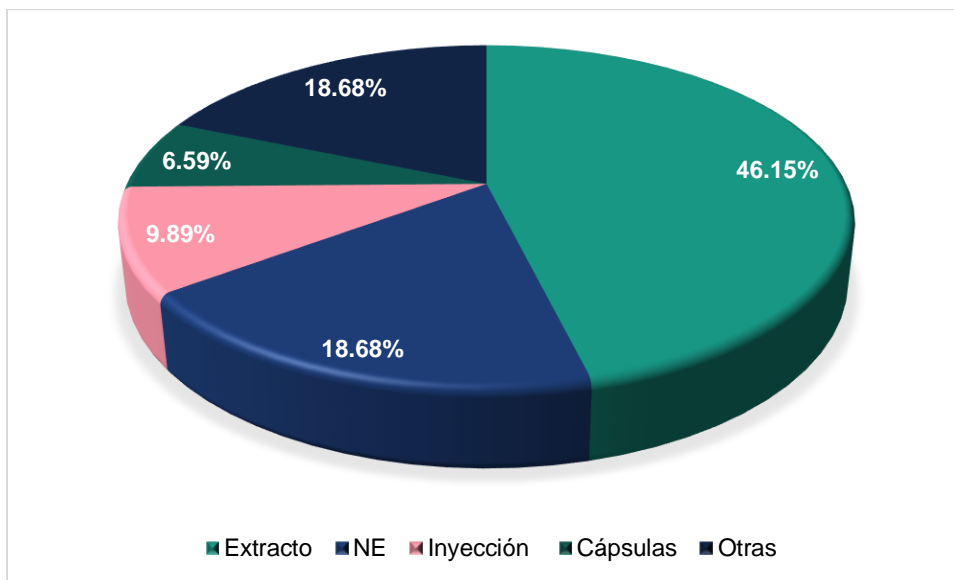


Figura 10. *Formas de consumo más empleadas a nivel experimental*

Nota. Ne = No especificado.

Compuestos bioactivos

Identificación de compuestos bioactivos en casos clínicos de IFP

En ocasiones, la identificación de compuestos bioactivos a partir de plantas medicinales comprende procesos tardíos, de costo elevado, baja eficiencia y dificultad prominente. Se ha reportado que las diferencias entre compuestos bioactivos de diferentes plantas medicinales, no han sido estudiadas todavía, así como la actividad de estas moléculas sobre diferentes objetivos biológicos (Guo et al., 2021, p.2). De acuerdo con esta información, se encontró que a nivel clínico la mayoría de las veces (90.85%) los compuestos bioactivos responsables de las IFP no fueron identificados (figura 11).

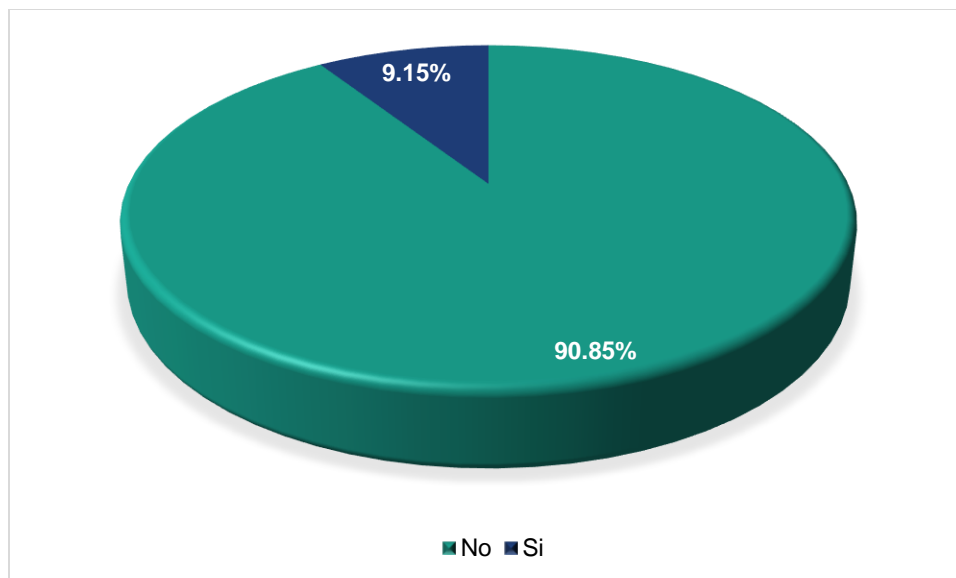


Figura 11. *Proporción de las veces en las que se indicaron los compuestos bioactivos presentes en las fórmulas herbales a nivel clínico*

Identificación de compuestos bioactivos en evaluación experimental de IFP

En el ámbito experimental, pese a que no hubo una diferencia significativa, el 50.00% de las veces se identificó uno o varios componentes (figura 12), ya sea mediante la bibliografía o mediante técnicas analíticas como la espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida de alta resolución (LC-MS/MS).

Se podría decir que, en comparación con los ensayos clínicos, en los ensayos experimentales los investigadores tienen un control más estricto sobre ciertos factores como la dosificación, el tipo de formulación o las estructuras utilizadas y, por tanto, pueden emplear métodos analíticos que les permitan la identificación de compuestos.

Interacciones farmacológicas

Clasificación farmacológica de las IFP informadas en casos clínicos

Como ya se ha indicado, la coadministración de medicamentos sintéticos y a base de plantas puede mostrar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (Surana et al., 2021,

p.1). Aunque se estima que las IFP son mayormente interacciones farmacocinéticas, a nivel clínico la mayoría de las interacciones reportadas fueron farmacodinámicas (53.46%) (figura 13).

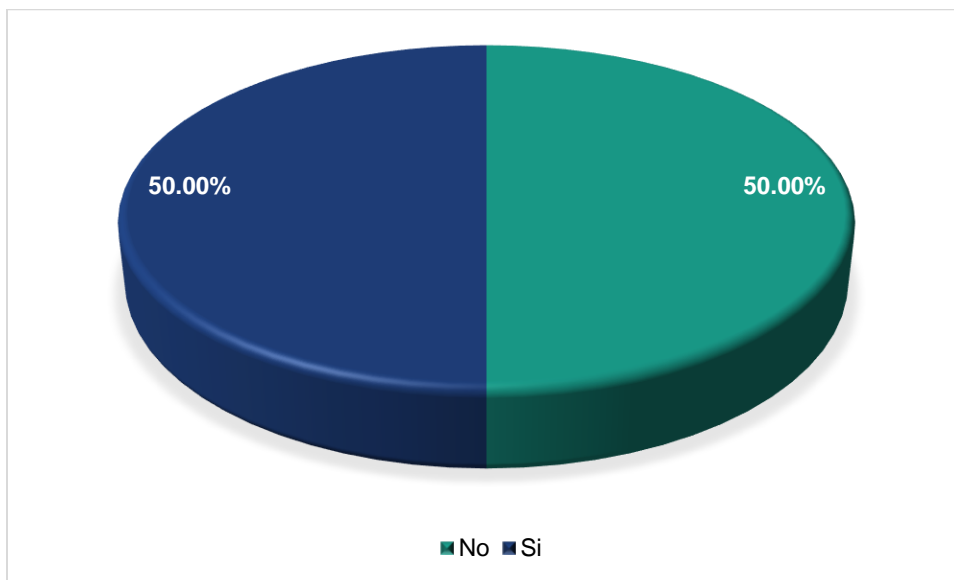


Figura 12. *Proporción de las veces en las que se indicaron los compuestos bioactivos presentes en las fórmulas herbales a nivel experimental*

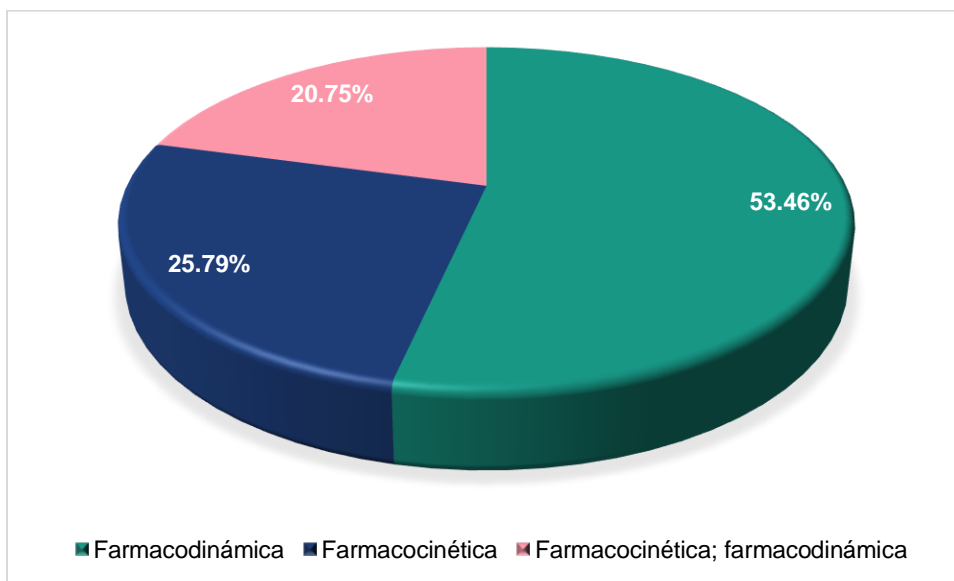


Figura 13. *Porcentaje total de interacciones fármaco-planta informadas a nivel clínico*

Existe la posibilidad de que observar un efecto sinérgico o antagónico provocado por el uso simultáneo de estos medicamentos sea la única opción o la opción más viable para los investigadores, pues en diversos estudios las interacciones fueron registradas debido a efectos observados en pacientes hospitalizados, registros bibliográficos o mediante el uso de programas.

El 20.75% de las interacciones fueron identificadas tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico, lo que la mayoría de las veces contribuyó a determinar si las combinaciones fármaco-planta podrían causar reacciones adversas o favorecer el tratamiento.

Clasificación farmacológica de las IFP informadas a nivel experimental

Contrariamente a los resultados obtenidos en el ámbito clínico, el 57.14% de las interacciones informadas a nivel experimental fueron interacciones farmacocinéticas y el 19.78% implicaban interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas (figura 14).

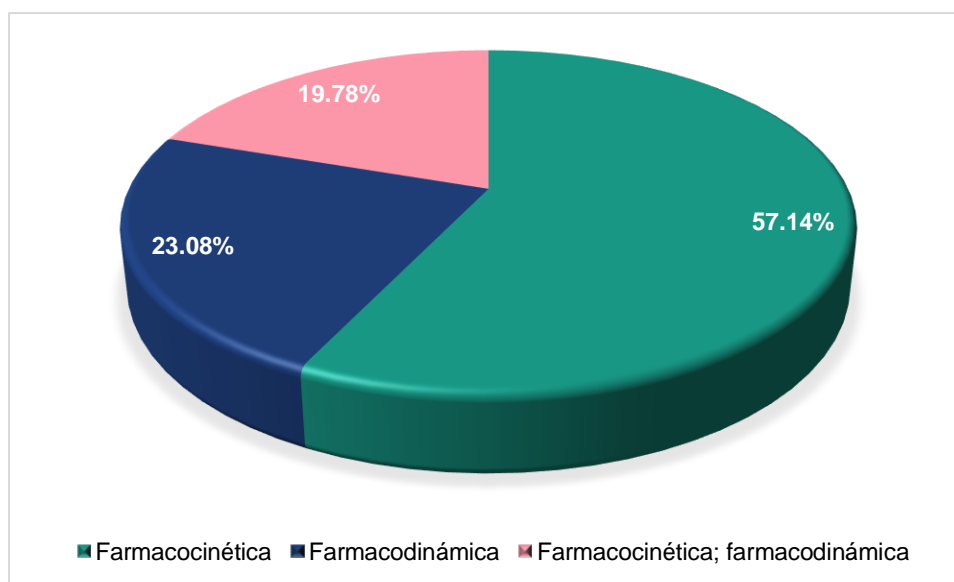


Figura 14. *Porcentaje total de interacciones fármaco-planta informadas a nivel experimental*

Existe una desventaja en cuanto a la determinación de las IFP mediante la farmacocinética, y es que la mayoría de las veces no se concluye si la combinación de ciertas

plantas y medicamentos es benéfica o dañina. Por ejemplo, en un estudio se utilizó el extracto de *Polygonum capitatum* y levofloxacino en combinación, dando como resultado una reducción de la exposición de levofloxacino. Si bien, se han informado beneficios clínicos de esta administración conjunta, los investigadores sólo concluyeron que se producen interacciones farmacológicas tras la coadministración del extracto de *Polygonum capitatum* y levofloxacino (H. Chen et al., 2021, pp. 7-8). Por lo que la determinación de IFP mediante parámetros farmacocinéticos o la actividad enzimática representó una desventaja en esta revisión.

IFP clasificadas como benéficas o dañinas en casos clínicos

Frecuentemente, los pacientes no suelen informar a los proveedores de salud sobre el uso simultáneo de medicamentos herbales y convencionales. Esto se debe principalmente a que tanto médicos como pacientes, consideran que las fórmulas herbales no son productos importantes que deban mencionarse. A esto se le suma la desinformación sobre el uso, efectos secundarios y las interacciones farmacológicas (Thiab et al., 2021, sección de introducción). En relación con esta información, se encontró que el 62.89% de las interacciones registradas fueron dañinas, el 28.93% no fueron establecidas y solo el 8.18% fueron benéficas (figura 15).

IFP clasificadas como benéficas o dañinas en evaluaciones experimentales

A diferencia de las IFP registradas a nivel clínico, se encontró que a nivel experimental el 39.56% de las interacciones eran benéficas (figura 16). Por ejemplo, un estudio en la India señaló que la inhibición de la α -amilasa muestra efectos benéficos sobre el control glucémico en pacientes por lo que decidieron utilizar semillas de comino negro para estudiar el efecto inhibitor sobre la α -amilasa. Los investigadores indicaron que el extracto de semillas microencapsulado tiene un gran potencial para reducir la hipoglucemia postprandial, por lo que puede ser utilizado como antidiabético de manera efectiva. A pesar de la disminución encontrada en la inhibición de la α -amilasa provocada por la administración conjunta de *Nigella sativa* y acarbosa, se concluyó

que esta combinación además de reducir la hiperglucemia, no causa efectos adversos indeseables graves (Varghese & Mehrotra, 2020, pp. 107, 111).

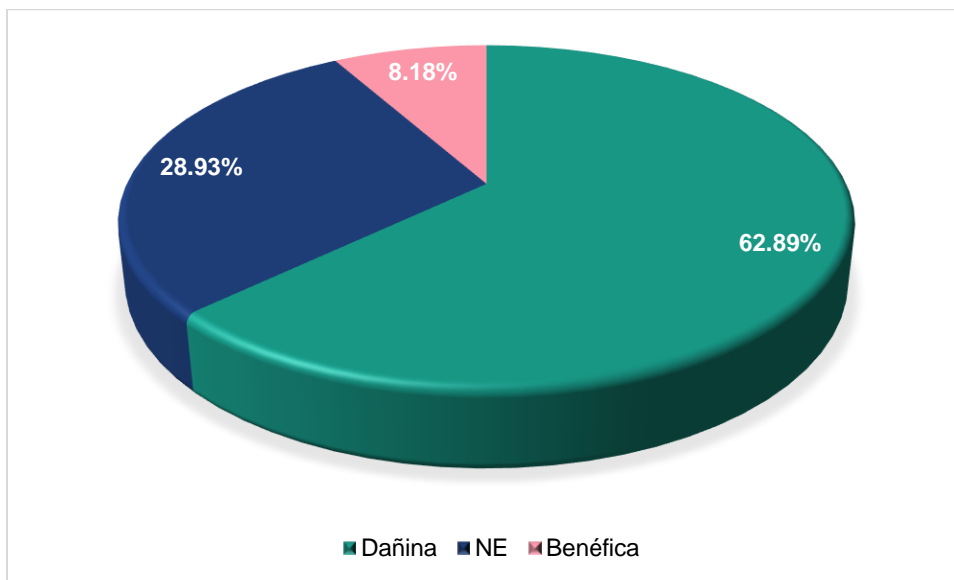


Figura 15. *Interacciones fármaco-planta clasificadas como benéficas o dañinas (casos clínicos)*

Nota. Ne = No especificado.

Sin embargo, también se identificó que el 13.19% de las interacciones fueron dañinas y el 47.25% no fueron especificadas.

Existe una notable diferencia entre las interacciones reportadas en casos clínicos y evaluaciones experimentales de IFP. En casos clínicos solo el 8.18% de las interacciones totales fueron benéficas, mientras que a nivel experimental se registró un 39.56%. Estos resultados confirman la necesidad de realizar estudios previos a la administración de cualquier combinación de plantas y medicamentos. Anteriormente se ha señalado que una planta medicinal puede ser utilizada para tratar múltiples enfermedades, cuyos compuestos bioactivos pueden interactuar con los fármacos sintéticos. La desinformación por parte de los pacientes ante esta situación, se refleja en los resultados de esta revisión (figura 15).

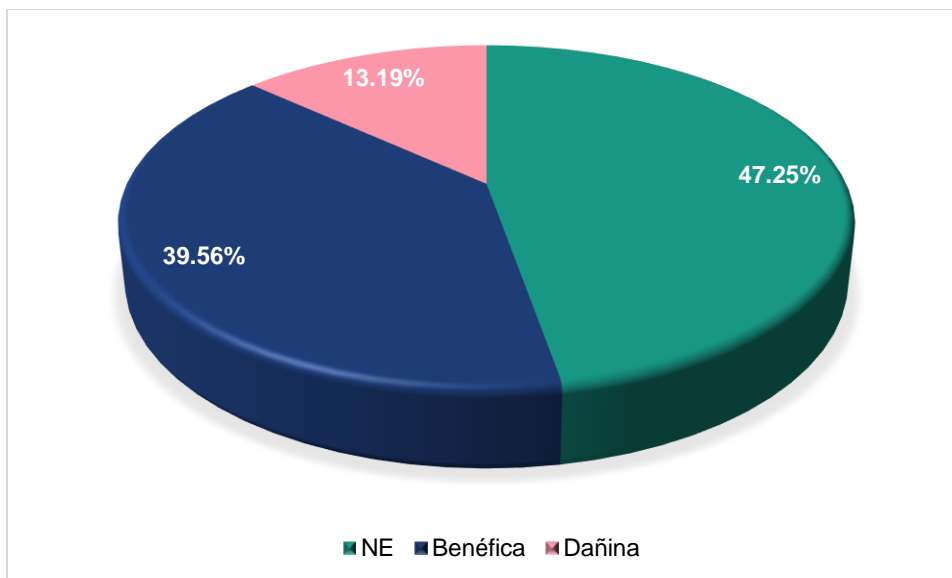


Figura 16. *Interacciones fármaco-planta clasificadas como benéficas o dañinas (nivel experimental)*

Nota. Ne = No especificado.

Fármacos involucrados en las IFP

Fármacos involucrados con mayor frecuencia en las IFP (casos clínicos)

Los pacientes que presentaron interacciones fármaco-planta tomaban predominantemente medicamentos como la warfarina (11.95%), aspirina (5.03%) y metformina (4.40%) (figura 17). La warfarina es un anticoagulante comúnmente utilizado para prevenir la formación de trombos. Sin embargo, su principal inconveniente es que presenta una ventana terapéutica estrecha que puede provocar complicaciones potencialmente mortales a dosis supraterapéuticas o subterapéuticas. El efecto anticoagulante de la warfarina es muy variable entre individuos y, por lo tanto, puede provocar hemorragias, tromboembolismos, hematurias, vasculitis y nefritis intersticial incluso bajo una administración cuidadosa de la dosis (Yadav et al., 2019, p. 3045; Zhuang et al., 2020, p. 1).

La aspirina es uno de los medicamentos utilizados para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (Y. Zhao et al., 2021, p. 1). En algunos estudios ya se ha registrado que la administración conjunta de ciertas fórmulas herbales con aspirina podría causar interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas significativas (Y. Zhang et al., 2020, p. 8). Los estudios incluidos en esta revisión indicaron reacciones como aumento del riesgo de sangrado, lesión de la mucosa gastrointestinal, reducción de la concentración sistémica de tromboxano B2 e inhibición de la enzima CYP2C9 por el uso simultáneo de la aspirina con diversas plantas medicinales (Mohammadi et al., 2020, p. 64; Y. Zhang et al., 2020, p. 1)

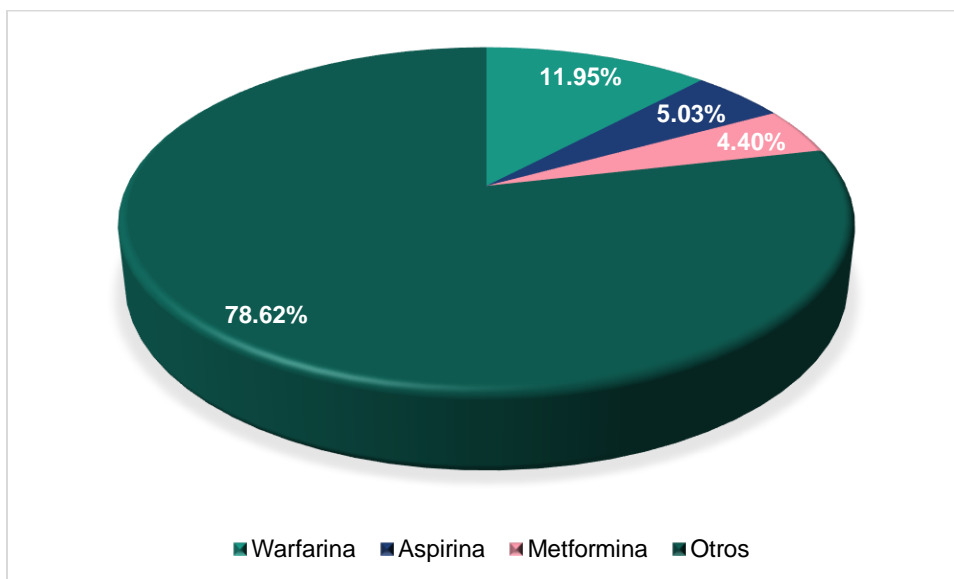


Figura 17. *Fármacos involucrados con mayor frecuencia en las IFP reportadas en pacientes*

Por último, la metformina es el antidiabético más prescrito como monoterapia o en combinación con otros medicamentos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Jin et al., 2021, p. 1). En varios ensayos clínicos ya se ha descrito que algunas plantas antidiabéticas pueden tener un efecto sinérgico con antidiabéticos orales. Tal es el caso del fenogreco con la metformina, pues uso simultáneo conlleva a la disminución de los niveles de glucosa sérica,

colesterol y triglicéridos. De manera similar la coadministración de ajo y metformina produce una potenciación del efecto hipoglucémico del fármaco. Sin embargo, su uso no está exento de reacciones adversas, pues algunas combinaciones son capaces de potenciar el efecto de la metformina y provocar hipoglucemia (Chelghoum et al., 2021, p. 6).

Fármacos evaluados en estudios experimentales de IFP

En el ambiente experimental, la warfarina también fue el fármaco con mayor número de interacciones registradas (5.49%) (figura 18). Por ejemplo, se encontró que Sytrax, una medicina popular obtenida de la resina de *Liquidambar orientalis*, inhibe el metabolismo de la warfarina a través de diferentes enzimas, lo que puede provocar un aumento del riesgo de sangrado (F. Zhang et al., 2020, p. 1).

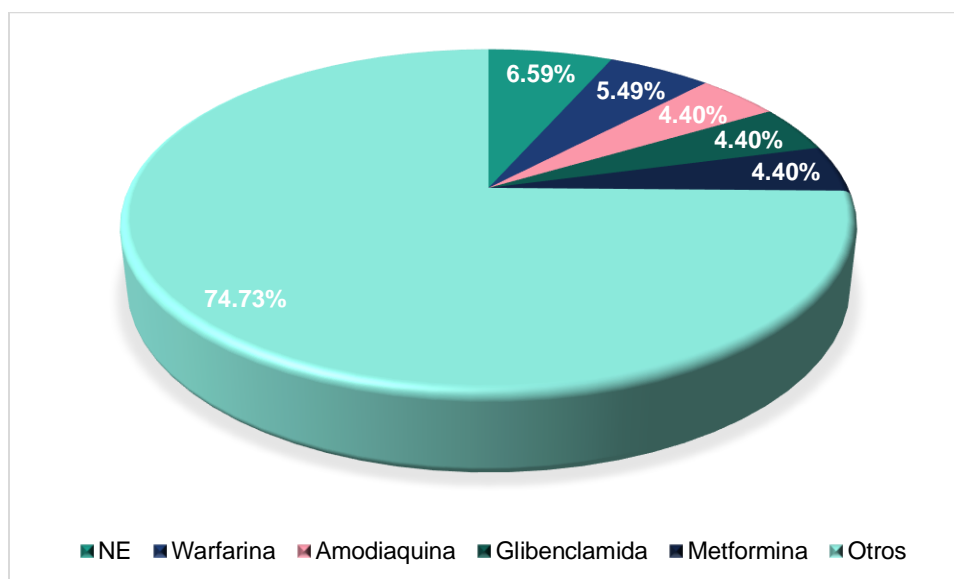


Figura 18. Fármacos involucrados con mayor frecuencia en las IFP reportadas en laboratorio

Nota. Ne = No especificado.

La amodiaquina, glibenclamida y metformina fueron otros de los fármacos con mayor número de interacciones, con una frecuencia del 4.40% en todos los casos. La amodiaquina es

un fármaco antipalúdico, que en esta revisión fue utilizado generalmente en sondas de cóctel para evaluar la actividad de las enzimas del citocromo P450. Alternativamente, en un estudio se evaluó la interacción antipalúdica entre las hojas de *Vernonia amygdalina* en combinación con amodiaquina. Esta combinación dio como resultado efectos inmunosupresores elevados y un aumento en la eliminación de parásitos, lo que se traduce como un efecto aditivo (Osirime et al., 2020, p. 15).

Un estudio evaluó la posible interacción del extracto de hojas de olivo con glibenclamida para determinar si existía un beneficio farmacológico, encontrando que las hojas potencian el efecto antidiabético del fármaco y mejora los parámetros histopatológicos pancreáticos (Abdel-Kader, 2019, p. 1194).

Variabilidad biológica

Influencia de las IFP sobre la variabilidad biológica de los pacientes

Si bien, las encuestas realizadas en algunos estudios incluían información del paciente como la edad y el género, no se hacían inferencias sobre la relación entre las interacciones y la variabilidad biológica. De hecho, solo el 2.61% de las veces se especificó si alguna interacción provocada por la coadministración de medicamentos herbolarios y convencionales puede presentarse con mayor frecuencia en personas con ciertas características (figura 19).

Por ejemplo, se ha informado que la administración simultánea de la inyección Xiyangping (extracto de *Andrographis paniculata*) con ribavirina aumenta el riesgo de eventos adversos, los cuales suelen presentarse con frecuencia en pacientes mayores de 65 años (Zheng et al., 2020, p. 5). De manera similar, se indicó que en pacientes que utilizan los gránulos Relinqing en combinación con ciprofloxacino, el sexo femenino es un factor de riesgo de eventos adversos, debido a una reducción del 70% en la biodisponibilidad de ciprofloxacino (Z. Li et al., 2021, p. 773).

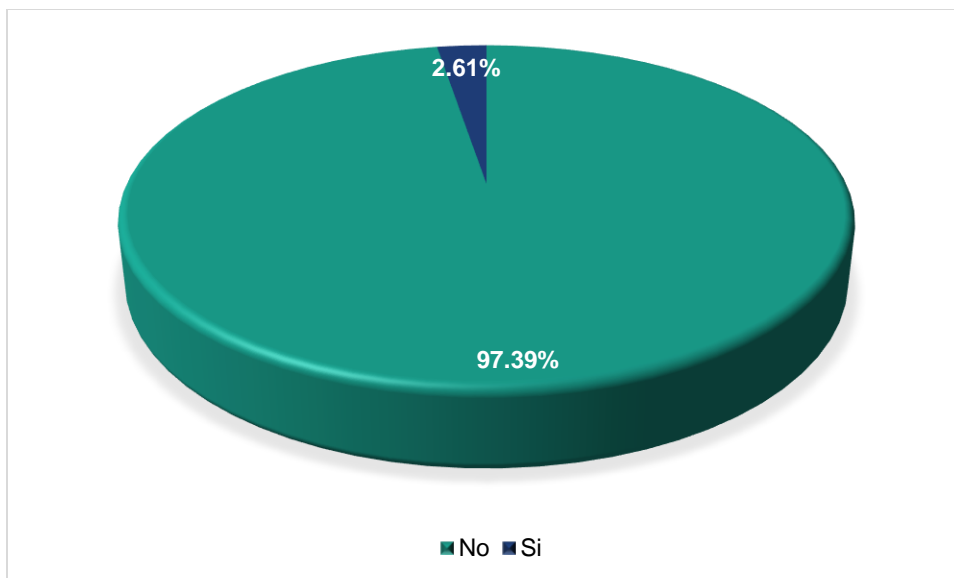


Figura 19. *Porcentaje de las veces en las que se estableció una relación entre las IFP y la variabilidad biológica de los pacientes*

Enfermedades

Enfermedades asociadas con las IFP en casos clínicos

En esta revisión se encontró que la mayoría de los pacientes que presentaron alguna interacción, eran pacientes con algún tipo de cáncer (37.91%) (figura 20). Regularmente, los pacientes con cáncer suelen combinar fórmulas herbales con agentes quimioterapéuticos para controlar los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Sin embargo, las interacciones entre plantas y agentes quimioterapéuticos no son deseables por diversas razones. En primer lugar, la mayoría de los agentes quimioterapéuticos tienen un índice terapéutico estrecho, por lo que cualquier alteración en la relación dosis-respuesta puede causar toxicidad. En segundo lugar, se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de algunos agentes terapéuticos son un predictor deficiente de seguridad y eficacia, por lo que una alteración de los parámetros farmacocinéticos puede ser contraproducente y conducir al fracaso de la terapia. En tercer lugar, algunos agentes como la ifosfamida y la ciclofosfamida son profármacos cuya existencia depende de la biotransformación por parte de las enzimas CYP, por lo que la inducción o

inhibición de los fitoquímicos sobre estas sobre las enzimas metabólicas pueden volver ineficaces a estos fármacos (Fasinu y Rapp, 2019, p.2).

El segundo padecimiento con mayor frecuencia en esta revisión fue la enfermedad renal crónica (ERC) (23.53%). Algunas complicaciones de la ERC son las enfermedades cardiovasculares, osteodistrofia renal y anemia renal; la diálisis y el trasplante son opciones de sustitución cuando el paciente se encuentra en una etapa terminal. Los pacientes con ERC con frecuencia recurren a diferentes modalidades de la medicina tradicional y complementaria para tratar estas complicaciones debido a la naturaleza crónica de la enfermedad y la mala calidad de vida. Sin embargo, la mayoría de estas combinaciones resultaron en eventos adversos o toxicidades (Mohammadi et al., 2020, pp. 61-62).

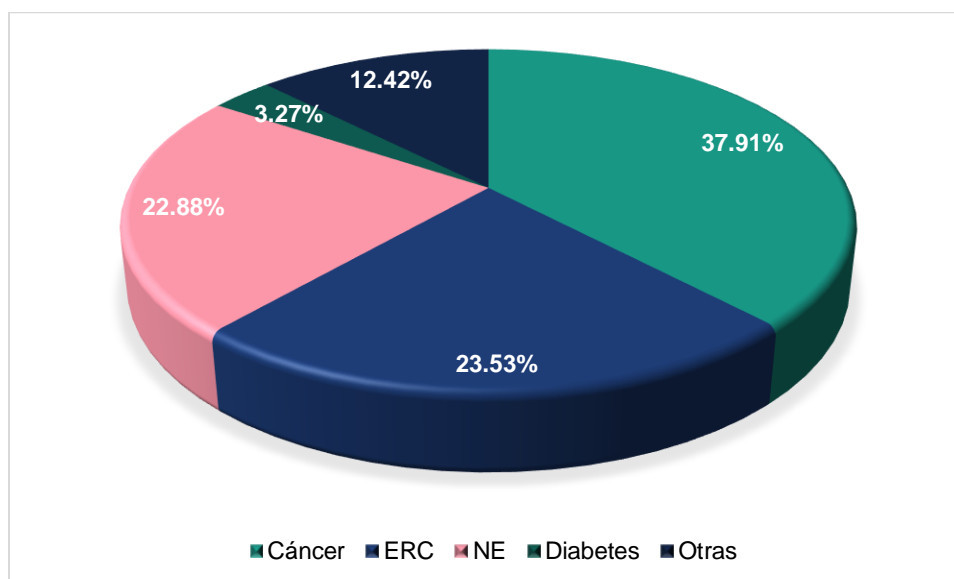


Figura 20. *Enfermedades asociadas con las IFP en casos clínicos*

Nota. Ne = No especificado; ERC = Enfermedad renal crónica.

Alrededor del 22.88% de las veces no se especificó la enfermedad por la cual los pacientes toman ciertos medicamentos. En relación con uno de los fármacos que presentaron mayor número de IFP, la diabetes es la tercera enfermedad más frecuente entre los pacientes

con un 3.27%. Se ha indicado que debido a los efectos secundarios del uso crónico de fármacos los pacientes tienden a usar plantas conocidas por sus efectos antidiabéticos. El efecto hipoglucemiante de algunas plantas ha sido probado en numerosos estudios, entre los que incluso se ha llevado el desarrollo de fármacos. Sin embargo, el efecto hipoglucemiante puede provocar interacciones con medicamentos cuando se usan simultáneamente. Estas interacciones resultan de la suma de actividades biológicas entre los diferentes compuestos bioactivos presentes en la planta, dando en algunos casos un efecto inhibitor o sinérgico del fármaco (Chelghoum et al., 2021, pp. 1, 2).

Enfermedades estudiadas en las IFP a nivel experimental

A nivel experimental, se encontró que la mayoría de las interacciones investigadas estaban relacionadas con medicamentos para tratar el cáncer (15.38%), la diabetes (14.29%) y la hipertensión (8.79%). Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se especificó el uso previsto del 37.36% de los fármacos (figura 21).

Como ya se ha destacado anteriormente, las combinaciones fármaco-planta para tratar el cáncer son particularmente indeseables por diferentes motivos. No obstante, en esta revisión se encontró que el 50.00% de las interacciones relacionadas con el cáncer eran benéficas, el 42.86% no estaban especificadas y sólo el 7.14% eran interacciones dañinas. Un estudio en China, identificó que la administración de las cápsulas de Wuzhi en combinación con ciclofosfamida ejerció un efecto protector sobre el estrés oxidativo inducido por la ciclofosfamida en el riñón (L. Chen et al., 2019, p.142). Otro estudio en Corea del Sur, indicó que la combinación de *Phragmitis rhizoma* con docetaxel mejora la mielotoxicidad inducida por docetaxel. Además, no se encontraron alteraciones en los parámetros farmacocinéticos por el pretratamiento con *Phragmitis rhizoma* (Shin, 2019, p. 326).

De manera similar, también se informó que el efecto antidiabético de algunas plantas medicinales puede provocar interacciones al utilizarse en combinación con algunos fármacos.

En este caso, el 92.31% de las combinaciones utilizadas para el tratamiento de la diabetes eran benéficas. Anteriormente, se destacó que el uso de *Nigella sativa* en combinación con acarbosa, favorecía la inhibición de la α -amilasa sin posibles efectos adversos (Varghese y Mehrotra, 2020, p. 111). Asimismo, un estudio en Malasia reportó que el uso de semillas de caoba con metformina, aumenta el efecto antidiabético de la metformina y normaliza los parámetros bioquímicos séricos desregulados como la glucosa, el colesterol y los triglicéridos (Shiming et al., 2021, p. 1).

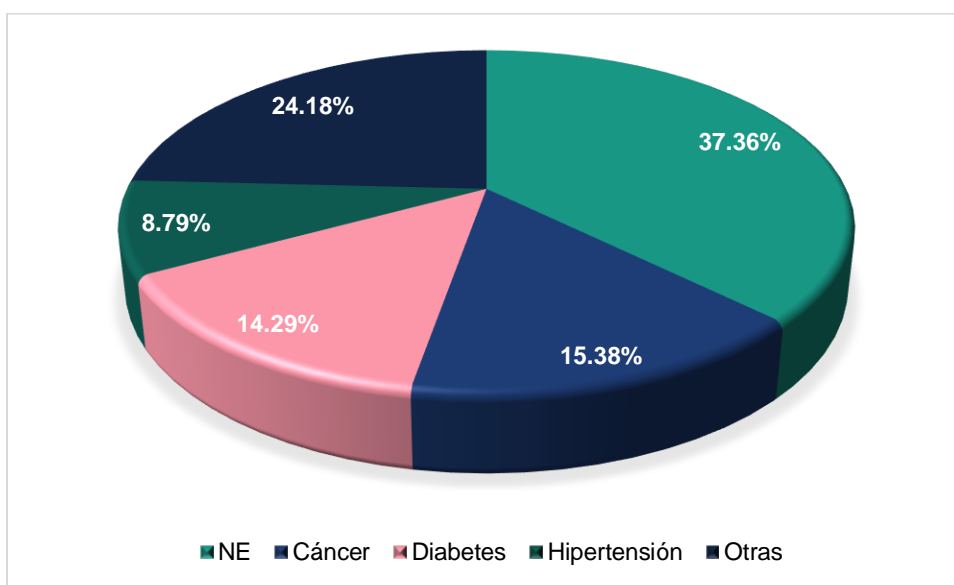


Figura 21. *Enfermedades asociadas con las IFP a nivel experimental*

Nota. Ne = No especificado

Por lo que se puede establecer que existen combinaciones benéficas para el tratamiento de diferentes enfermedades y, que se requiere de la información adecuada para poder hacer uso de las fórmulas herbales y los medicamentos convencionales de manera segura.

Influencia del metabolismo

Metabolismo relacionado con IFP en casos clínicos

Se ha sugerido que las enzimas CYP son predominantemente responsables de las IFP. Estas enzimas se dividen convencionalmente en familias y subfamilias; cada una de ellas posee un alto grado de especificidad de sustrato. Las enzimas CYP están involucradas en el metabolismo de los xenobióticos y desempeñan un papel importante en la producción de compuestos endógenos (Shaikh et al., 2020, p. 1009). Los fitoquímicos tienen la capacidad de inducir o inhibir la actividad enzimática y, en general, las interacciones graves ocurren cuando la actividad de la enzima CYP se activa de manera irreversible (K. Wang et al., 2020, p. 235). La enzima CYP3A4 está implicada en el metabolismo de aproximadamente el 50% de los fármacos prescritos y se expresa mayormente en el hígado humano (Mulder et al., 2021, p. 1). Las interacciones farmacológicas que involucran a las enzimas de la subfamilia 3A pueden provocar efectos no deseados durante la terapia farmacológica (Hsu y Johnson, 2019, p. 8015).

En relación con esta información, se indicó que el 88.10% de las interacciones que se definieron mediante la actividad enzimática, fue mediante la inhibición del metabolismo de las enzimas del citocromo P450, principalmente la enzima CYP3A4 que fue responsable del 83.33% de las interacciones (figura 22 y figura 23).

Estudios experimentales de IFP relacionadas con el metabolismo

Al igual que a nivel clínico, la mayoría de las interacciones farmacocinéticas definidas mediante la actividad enzimática, registraron que la inducción es el mecanismo más común (74.36%) y nuevamente, la enzima CYP3A4 (35.90%) reportó la mayor actividad, puesto que metaboliza el 70% de los fármacos y se encuentra en mayor cantidad (figura 24 y figura 25)

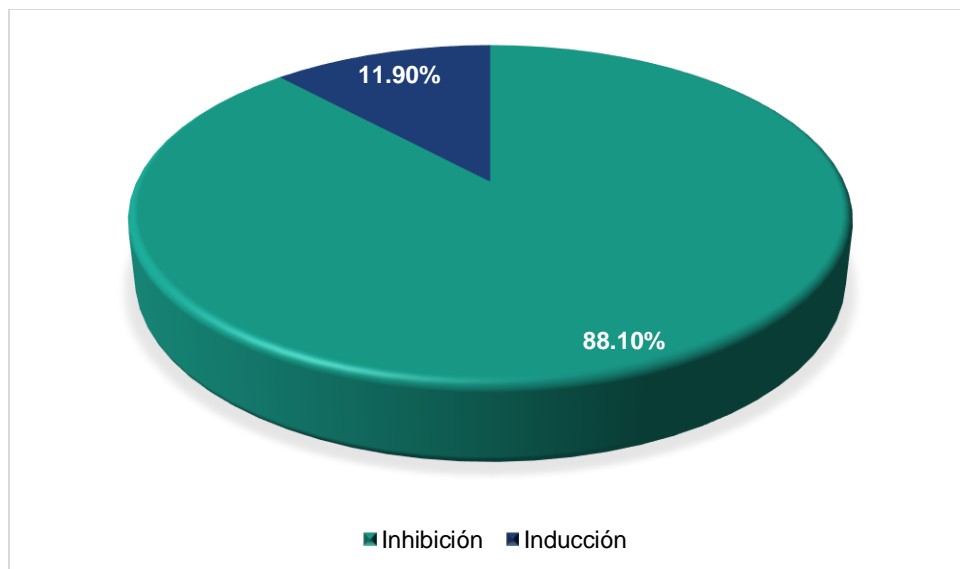


Figura 22. Mecanismo enzimático más frecuente caso clínico

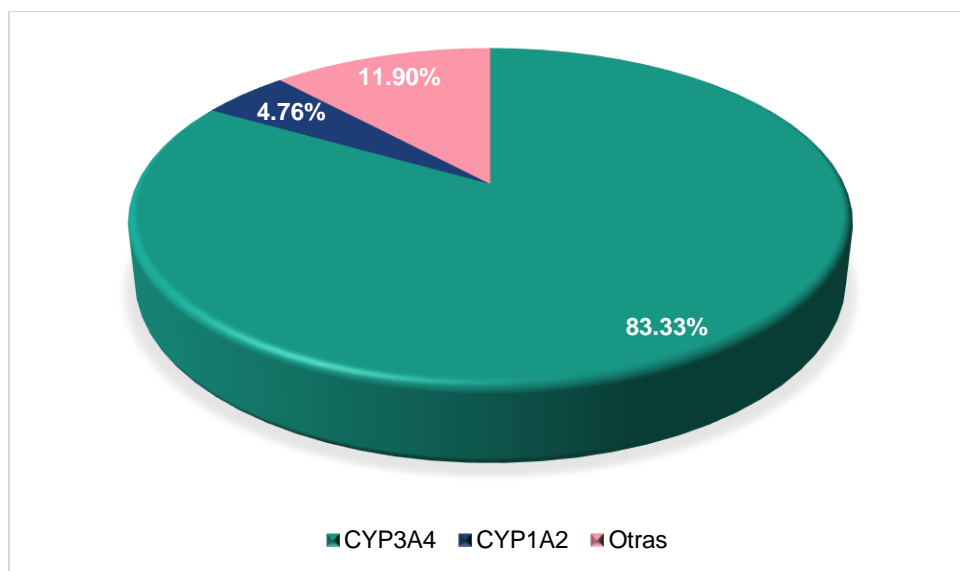


Figura 23. Enzimas CYP que registraron mayor actividad caso clínico

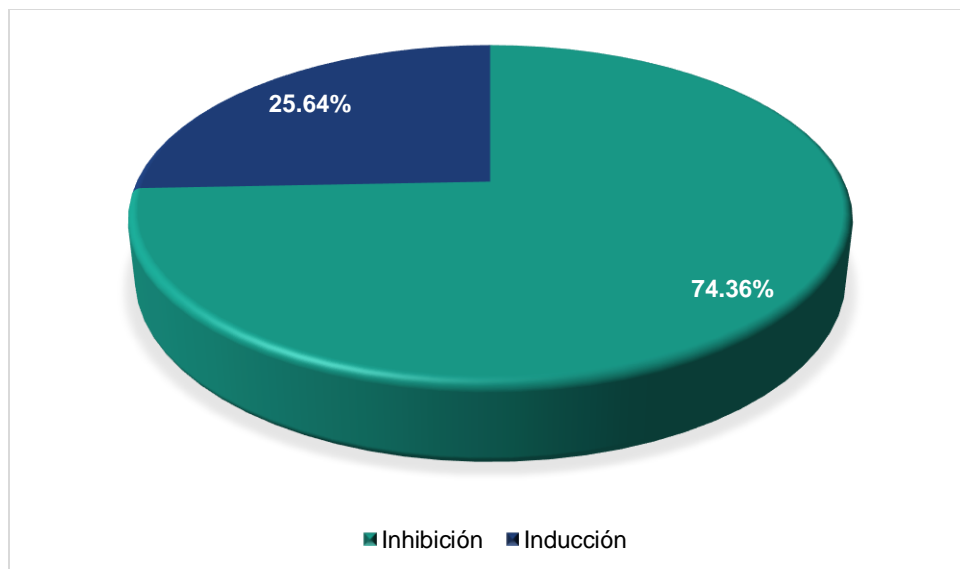


Figura 24. Mecanismo enzimático más frecuente a nivel experimental

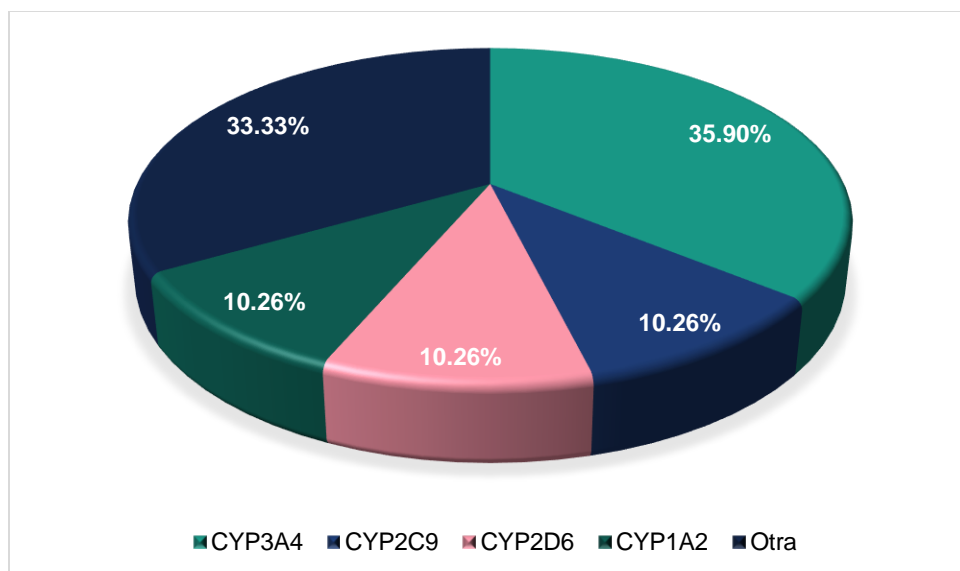


Figura 25. Enzimas CYP que registraron mayor actividad a nivel experimental

Conclusiones

- Los hallazgos de esta revisión mostraron una prevalencia por el consumo de *Citrus x paradisi* (Rutaceae) en casos clínicos de IFP; mientras que en evaluaciones experimentales de IFP la mayoría de los estudios fueron sobre *Astragalus membranaceus* (Fabaceae).
- Tanto en los casos clínicos de IFP como en las evaluaciones experimentales, la mayoría de los estudios excluyeron información sobre las estructuras involucradas en las IFP.
- La mayoría de las interacciones reportadas en los casos clínicos fueron predominantemente interacciones farmacodinámicas (53.13%). Contrariamente, a lo mostrado en los estudios experimentales de IFP pues la mayoría de las interacciones identificadas fueron interacciones farmacocinéticas (58.06%).
- Hay una elevada prevalencia por el uso concomitante de combinaciones planta-fármaco dañinas para el organismo entre pacientes (63.13%). Por otra parte, a escala de laboratorio no se clasificó el 47.31% de las interacciones, es decir, que se requieren estudios a mayor profundidad.
- Más de la mitad de las interacciones registradas se relacionaron con pacientes que tomaban medicamentos quimioterapéuticos (37.66%).
- No se encontró una relación entre la incidencia de las interacciones farmacológicas y la variabilidad biológica.
- De manera general, no se encontró una descripción del mecanismo de acción farmacológico que se le atribuía a cada una de las especies descritas.
- En los casos clínicos no se registraron los compuestos bioactivos involucrados en las IFP, 92.73% de las veces; mientras que a nivel experimental no hubo una prevalencia como tal.

- La presente revisión demostró que es necesario realizar investigaciones experimentales de las combinaciones fármaco-planta que suelen utilizar los pacientes, pues muchas veces estas pueden derivar en interacciones potencialmente mortales.

Referencias

- Abdel-Kader, M. S., Soliman, G. A., Abdel-Rahman, R. F., Saeedan, A. S., Abd-Elsalam, R. M., & Ogaly, H. A. (2019). Effect of olive leaves extract on the antidiabetic effect of glyburide for possible herb-drug interaction. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(8), 1182-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.10.001>
- Abdel-Rahman, R. F., Soliman, G. A., Saeedan, A. S., Ogaly, H. A., Abd-Elsalam, R. M., Alqasoumi, S. I., & Abdel-Kader, M. S. (2019). Molecular and biochemical monitoring of the possible herb-drug interaction between *Momordica charantia* extract and glibenclamide in diabetic rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(6), 803-816. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.05.002>
- Adiwidjaja, J., & Sasongko, L. (2021). Effect of *Nigella sativa* oil on pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide in rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 42(8), 359-371. <https://doi.org/10.1002/bdd.2300>
- Ahad, A., Raish, M., Bin Jordan, Y. A., Alam, M. A., Al-Mohizea, A. M., & Al-Jenoobi, F. I. (2020). Effect of *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* on the antihypertensive activity and pharmacokinetic of losartan in hypertensive rats. *Xenobiotica*, 50(7), 847-857. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1729446>
- Akowuah, G. A., Chin, J. H., Yeong, S. W., Quah, S. Y., & Ahmad, M. (2019). In vitro UDP-Glucuronosyltransferase and Cytochrome P450 Enzymes Activities of *Clinacanthus nutans* Leaf Juice and Aqueous Extract. *Pharmacognosy Magazine*, 15(65), 532-537. https://doi.org/10.4103/pm.pm_138_19
- Alamoudi, A., Alrefaey, Y., Asiri, Y., Farrash, E., Farahat, F., & Zaidi, S. (2021). Pattern and Factors Associated With the Utilization of Herbs As Medications Among Patients in a

- Tertiary Care Hospital in Western Saudi Arabia. *Cureus*, 13(11), 1-7.
<https://doi.org/10.7759/cureus.19502>
- Albassam, A. A., Alanazi, A., Alhaqbani, N., Alhoti, F., Almalki, Z. S., Alshehri, A. M., & Alzahrani, J. (2021). The potential of drug-herbal interaction among patients with chronic diseases in Saudi Arabia. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 43, 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101324>
- Alizadeh-Fanalou, S., Babaei, M., Hosseini, A., Azadi, N., Nazarizadeh, A., Shojaii, A., Borji, M., Malekinejad, H., & Bahreini, E. (2020). Effects of *Securigera Securidaca* seed extract in combination with glibenclamide on antioxidant capacity, fibroblast growth factor 21 and insulin resistance in hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 248, 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112331>
- Alonso-Castro, A. J., Ruiz-Padilla, A. J., Ortiz-Cortes, M., Carranza, E., Ramírez-Morales, M. A., Escutia-Gutiérrez, R., Ruiz-Noa, Y., & Zapata-Morales, J. R. (2021). Self-treatment and adverse reactions with herbal products for treating symptoms associated with anxiety and depression in adults from the central-western region of Mexico during the Covid-19 pandemic. *Journal of Ethnopharmacology*, 272, 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113952>
- Alshakka, M., Badulla, W. F. S., Alshagga, S., Awadh, N. A., Jha, N., & Ibrahim, M. I. M. (2021). Monitoring the Safety of Herbal Medicines in Yemen: A Call for Action. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(49A), 59-63.
<https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i49A33302>
- Amazeze, O., Eng, H., Horlbogen, L., Varma, M. V., & Slitt, A. (2021). Cytochrome P450 enzyme inhibition and herb-drug interaction potential of medicinal plant extracts used for

- management of diabetes in Nigeria. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 46(3), 437-450. <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00685-1>
- Appelhans, M. S., Bayly, M. J., Heslewood, M. M., Groppo, M., Verboom, G. A., Forster, P. I., Kallunki, J. A., & Duretto, M. F. (2021). A new subfamily classification of the *Citrus* family (Rutaceae) based on six nuclear and plastid markers. *Taxon*, 70(5), 1035-1061. <https://doi.org/10.1002/tax.12543>
- Asokkumar, K., & Ramachandran, S. (2020). Herb-Drug Interactions: Focus on Adverse Drug Reactions and Pharmacovigilance of Herbal Medicines. En *Herbal Medicine in India* (547-571). Springer, Singapore.
- Bhamra, S. K., Slater, A., Howard, C., Heinrich, M., & Johnson, M. R. (2019). Health care professionals' personal and professional views of herbal medicines in the United Kingdom. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2360-2368. <https://doi.org/10.1002/ptr.6418>
- Bin Jardan, Y. A., Ahad, A., Raish, M., Alam, M. A., Al-Mohizea, A. M., & Al-Jenoobi, F. I. (2021). Effects of garden cress, fenugreek and black seed on the pharmacodynamics of metoprolol: An herb-drug interaction study in rats with hypertension. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 1088-1097. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1961817>
- Braal, C. L., Hussaarts, K. G., Seuren, L., Oomen-de Hoop, E., de Bruijn, P., Buck, S. A., Bos, M. E., Thijs-Visser, M.F., Zuetenhorst, H. J., Mathijssen-van Stein, M., Vastbinder, M.B., van Leeuwen, R. W., van Gelder, T., Koolen, S.L. Jager, A., & Mathijssen, R. H. (2020). Influence of green tea consumption on endoxifen steady-state concentration in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 184(1), 107-113. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05829-6>
- Bosch-Barrera, J., Verdura, S., Ruffinelli, J. C., Carcereny, E., Sais, E., Cuyàs, E., Palomero, R. Lopez-Bonet, E., Hernández-Martínez, A., Oliveras, G., Buxó, M., Izquierdo, A., Morán,

- T., Nadal, E., & Menendez, J. A. (2021). Silibinin suppresses tumor cell-intrinsic resistance to nintedanib and enhances its clinical activity in lung cancer. *Cancers*, 13(16), 1-27. <https://doi.org/10.3390/cancers13164168>
- Bu, D., Xia, Y., Zhang, J., Cao, W., Huo, P., Wang, Z., He, Z., Ding, L., Wu, Y., Zhang, S., Gao, K., Yu, H., Liu, T., Ding, X., Gu, X., & Zhao, Y. (2021). FangNet: Mining herb hidden knowledge from TCM clinical effective formulas using structure network algorithm. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 62-71. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.11.036>
- Cao, X., & He, Q. (2020). Anti-Tumor Activities of Bioactive Phytochemicals in *Sophora flavescens* for Breast Cancer. *Cancer Management and Research*, 12, 1457-1467. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S243127>
- Chan, J. C., Ng, M. H., Wong, R. S., & Tomlinson, B. (2019). A case of simvastatin-induced myopathy with SLCO1B1 genetic predisposition and co-ingestion of linagliptin and Stevia rebaudiana. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(3), 381-383. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12805>
- Chaudhari, S., Zambad, S., & Ali, M. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamics interaction between *Syzygium cumini* and glipizide: Role of cytochrome P450 enzyme. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(3), S273-S279. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.3s.97>
- Chelghoum, M., Khitri, W., Bouzid, S., & Lakermi, A. (2021). New trends in the use of medicinal plants by Algerian diabetic patients, considerations of herb-drug interactions. *Journal of Ethnopharmacology*, 274, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113984>
- Cheng, C., Qian, J., Wang, Z., Li, W., Huang, C., Chen, M., Dong, Y., Lian, L., & Sun, W. (2019). Influences of *Corydalis decumbens* on the Activities of CYP450 Enzymes in Rats with a

- Cocktail Approach. *BioMed Research International*, 2019, 1-9.
<https://doi.org/10.1155/2019/9614781>
- Chen, H., Yuan, L., Ma, X., Gong, Z. P., Li, Y. T., Chen, S. Y., Pan, J., Wang, A. M., Zheng, L., & Huang, Y. (2021). Herb-drug interaction: The effect of *Polygonum capitatum* extract on pharmacokinetics of levofloxacin in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 195, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113832>
- Chen, L., Xiong, X., Hou, X., Wei, H., Zhai, J., Xia, T., Gong, X., Gao, S., Feg, G., Tao, X., Zhang, F., & Chen, W. (2019). Wuzhi capsule regulates chloroacetaldehyde pharmacokinetics behaviour and alleviates high-dose cyclophosphamide-induced nephrotoxicity and neurotoxicity in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(2), 142-151. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13211>
- Chen, Y., Hu, Z., Qi, W., Gao, S., Jiang, J., Wang, S., Xu, L., Xu, X., Song, M., & Hang, T. (2021). Pharmacovigilance of herb-drug interactions: A pharmacokinetic study on the combination administration of herbal Kang'ai injection and chemotherapy irinotecan hydrochloride injection by LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 194, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113784>
- Chi, D., Ding, D., Zhao, Q., Liang, X., Wu, W., Luo, J., & Wang, B. (2020). Potential herb-drug interactions in community-dwelling older adults in China: the Shanghai Aging Study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(12), 2677-2685. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01489-0>
- Cho, M. K., Kang, D. Y., & Kang, H. R. (2019). Adverse drug reactions. *Journal of the Korean Medical Association*, 62(9), 472-479. <https://doi.org/10.5124/jkma.2019.62.9.472>
- Cui, M., Li, C., Kong, X., Zhang, K., Liu, Y., Hu, Q., Ma, Y., Li, Y., & Chen, T. (2019). Influence of Flavonoids from *Galium verum* L. on the activities of cytochrome P450 isozymes and

- pharmacokinetic and pharmacodynamic of warfarin in rats. *Pharmacognosy Magazine*, 15(65), 645-651. https://doi.org/10.4103/pm.pm_584_18
- Darweesh, R. S., El-Elimat, T., Zayed, A., Khamis, T. N., Babareesh, W. M., Arafat, T., & Al Sharie, A. H. (2020). The effect of grape seed and green tea extracts on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite, N-desmethyl imatinib, in rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00456-9>
- Drozdoff, L., Klein, E., Kalder, M., Brambs, C., Kiechle, M., & Paepke, D. (2019). Potential interactions of biologically based complementary medicine in gynecological oncology. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 1-10. <https://doi.org/10.1177/1534735419846392>
- Fasinu, P. S., & Rapp, G. K. (2019). Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. *Frontiers in Oncology*, 9, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01356>
- Fan, J., Chen, L., Lu, X., Li, M., & Zhu, L. (2019). The pharmacokinetic prediction of Cyclosporin A after coadministration with Wuzhi capsule. *AAPS PharmSciTech*, 20(6), 1-7. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1444-6>
- Feltrin, C., Brambila, P. F., & Simões, C. M. O. (2019). Development of Caco-2 cells-based gene reporter assays and evaluation of herb-drug interactions involving CYP3A4 and CYP2D6 gene expression. *Chemico-Biological Interactions*, 303, 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.030>
- Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Pino, J., Viñuela, J. E., Lago, F., Conde, J., Gómez, R., Rocha Carvalho, G., Costa Pereira, T. M., Campos-Toimil, M., & Gualillo, O. (2021). Evaluation of *Virola oleifera* activity in musculoskeletal pathologies: Inhibition of human multiple myeloma cells proliferation and

- combination therapy with dexamethasone or bortezomib. *Journal of Ethnopharmacology*, 272, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113932>
- Fu, R., Wang, X. N., Guo, C. H., Li, Y., Ding, C. Y., Li, Y. J., & Dong, Z. J. (2021). Wuzhi capsule increased systemic exposure to methotrexate by inhibiting the expression of OAT1/3 and P-gp. *Annals of Translational Medicine*, 9(10), 1-10. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1303>
- Guo, H., Chen, Y. H., Wang, T. M., Kang, T. G., Sun, H. Y., Pei, W. H., Song, H. P., & Zhang, H. (2021). A strategy to discover selective α -glucosidase/acetylcholinesterase inhibitors from five function-similar citrus herbs through LC-Q-TOF-MS, bioassay and virtual screening. *Journal of Chromatography B*, 1174, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122722>
- Ha, Y., Wang, T., Li, J., Li, J., Lu, R., Li, J., Chen, L. & Gan, P. (2020). Herb–drug interaction potential of licorice extract and paclitaxel: A pharmacokinetic study in rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 45(2), 257-264. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00593-5>
- Habet, S. (2021). Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(10), 1285-1291. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab102>
- Hlengwa, N., Muller, C. J., Basson, A. K., Bowles, S., Louw, J., & Awortwe, C. (2020). Herbal supplements interactions with oral oestrogen-based contraceptive metabolism and transport. *Phytotherapy Research*, 34(7), 1519-1529. <https://doi.org/10.1002/ptr.6623>
- Hoban, C. L., Byard, R. W., & Musgrave, I. F. (2019). Analysis of spontaneous adverse drug reactions to echinacea, valerian, black cohosh and ginkgo in Australia from 2000 to 2015. *Journal of Integrative Medicine*, 17(5), 338-343. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.04.007>
- Hsu, M. H., & Johnson, E. F. (2019). Active-site differences between substrate-free and ritonavir-bound cytochrome P450 (CYP) 3A5 reveal plasticity differences between CYP3A5 and

- CYP3A4. *Journal of Biological Chemistry*, 294(20), 8015-8022.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007928>
- Hsueh, T. P., & Tsai, T. H. (2020). Preclinical study of simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interactions between Yin-Chen-Hao-Tang and spironolactone. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1186/s12906-020-03042-y>
- Hussaarts, K. G., Hurkmans, D. P., Oomen-de Hoop, E., van Harten, L. J., Berghuis, S., van Alphen, R. J., Spierings, L. E., van Rossum-Schornagel, Q. C., Vastbinder, M. B., van Schaik, R. H., van Gelder, T., Jager, A., van Leeuwen, R.W., & Mathijssen, R. H. (2019). Impact of curcumin (with or without piperine) on the pharmacokinetics of tamoxifen. *Cancers*, 11(3), 1-12. <https://doi.org/10.3390/cancers11030403>
- Jiang, M., Zhou, Y., Chen, J., Zhang, W., Sun, Z., Qin, M., Liu, Y., & Liu, G. (2021). Effects of Herba Erigerontis injection on pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in rats in vivo. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 128(3), 386-393.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13531>
- Jin, S., Lee, S., Jeon, J. H., Kim, H., Choi, M. K., & Song, I. S. (2019). Enhanced intestinal permeability and plasma concentration of metformin in rats by the repeated administration of red ginseng extract. *Pharmaceutics*, 11(4), 1-17.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040189>
- Kalluru, H., Kondaveeti, S. S., Telapolu, S., & Kalachaveedu, M. (2020). Turmeric supplementation improves the quality of life and hematological parameters in breast cancer patients on paclitaxel chemotherapy: A case series. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 41, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101247>

- Kopustinskiene, D. M., & Bernatoniene, J. (2021). Antioxidant effects of *Schisandra chinensis* fruits and their active constituents. *Antioxidants*, 10(4), 1-11. <https://doi.org/10.3390/antiox10040620>
- Kristoffersen, A. E., Stub, T., Broderstad, A. R., & Hansen, A. H. (2019). Use of traditional and complementary medicine among Norwegian cancer patients in the seventh survey of the Tromsø study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2762-7>
- Kumar, R., Arora, R., Sarangi, S. C., Agarwal, A., Kaleekal, T., & Gupta, Y. K. (2021). Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of hydroalcoholic leaf extract of *Centella asiatica* with valproate and phenytoin in experimental models of epilepsy in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 270, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113784>
- Kumar, S., Bouic, P. J., & Rosenkranz, B. (2021). Investigation of CYP2B6, 3A4 and β -esterase interactions of *Withania somnifera* (L.) dunal in human liver microsomes and HepG2 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 270, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113766>
- Kurtaran, M., Koc, N. S., Aksun, M. S., Yildirim, T., Yilmaz, Ş. R., & Erdem, Y. (2021). *Petroselinum crispum*, a commonly consumed food, affects sirolimus level in a renal transplant recipient: a case report. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 12, 1-5. <https://doi.org/10.1177/20420986211009358>
- Lam, C. S., Cheng, Y. M., Li, H. S., Koon, H. K., Li, C. K., Ewig, C. L., & Cheung, Y. T. (2021). Use of complementary or alternative medicine and potential interactions with chronic medications among Chinese survivors of childhood cancer. *Journal of Cancer Survivorship*, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-01051-5>
- Lee, C., Jeong, H., Lee, K. H., Park, S., Gang, M. J., Bae, S. K., & Bae, H. (2020). Evaluation of the Efficacy and Safety of the Herbal Formula PM014 in a Cisplatin-and Paclitaxel-Treated

- Tumor-Bearing Mouse Model. *Integrative Cancer Therapies*, 19, 1-10.
<https://doi.org/10.1177/1534735420924711>
- Li, J. J., Zhang, X., Shen, X. C., Xu, C. Y., Tan, C. J., & Lin, Y. (2020). Phytochemistry and biological properties of isoprenoid flavonoids from *Sophora flavescens* Ait. *Fitoterapia*, 143, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104556>
- Li, Y., Guo, S., Zhu, Y., Yan, H., Qian, D. W., Wang, H. Q., Yu, J. Q., & Duan, J. A. (2019). Comparative analysis of twenty-five compounds in different parts of *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* and *Astragalus membranaceus* by UPLC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 9(6), 392-399.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.06.002>
- Li, Z., Du, X., Li, Y., Wang, R., Liu, C., Cao, Y., Wu W., Sun, J., Wang, B., & Huang, Y. (2021). Pharmacokinetics of gallic acid and protocatechuic acid in humans after dosing with Relinqing (RLQ) and the potential for RLQ-perpetrated drug–drug interactions on organic anion transporter (OAT) 1/3. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 757-768.
<https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1934039>
- Li, Z., Lyu, Y., Zhao, J., Li, D., Lin, Z., To, K. K. W., Yan, X., & Zuo, Z. (2021). Disease Status–Dependent Drug–Herb Interactions: NASH Lowered the Risk of Hepatotoxicity in Rats Coadministered With Simvastatin and *Gardenia jasminoides* J. Ellis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1-18. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.622040>
- Liang, B., & Gu, N. (2021). Traditional Chinese Medicine for Coronary Artery Disease Treatment: Clinical Evidence From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.702110>
- Lin, J. F., Fan, L. L., Li, B. W., Zhao, R. R., Jiang, L. G., Zhang, B. C., Lu, Y. S., & Shao, J. W. (2020). A study to evaluate herb-drug interaction underlying mechanisms: An investigation

- of ginsenosides attenuating the effect of warfarin on cardiovascular diseases. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 142, 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105100>
- Liu, R., Dobson, C. C., Foster, B. C., Durst, T., Sanchez, P., Arnason, J. T., & Harris, C. S. (2019). Effect of an anxiolytic botanical containing *Souroubea sympetala* and *Platanus occidentalis* on *in-vitro* diazepam human cytochrome P450-mediated metabolism. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(3), 429-437. <https://doi.org/10.1111/jphp.13045>
- Liu, W., Liu, G., & Liu, J. (2019). Effects of astragaloside IV on the pharmacokinetics of omeprazole in rats. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 449-452.
<https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1636828>
- Lu, Y., Pan, J., Zhu, X., Zhang, S., Liu, C., Sun, J., Li, Y., Chen, S., Huang, J., Cao, C., Wang, Y., Li, Y., & Liu, T. (2021). Pharmacokinetic herb-drug interactions between Aidi injection and doxorubicin in rats with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 22(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00515-9>
- Lv, S., Yu, H., Liu, X., & Gao, X. (2021). The Study on the Mechanism of Huga Tablets in Treating Drug-Induced Liver Injury Induced by Atorvastatin. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1-13.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683707>
- Lyu, Y., Zhang, Y., Yang, M., Lin, L., Yang, X., Cheung, S. C. K., Shaw, P. C., Chan, P. K. S., Kong, A. P. S., & Zuo, Z. (2019). Pharmacokinetic interactions between metformin and berberine in rats: Role of oral administration sequences and microbiota. *Life Sciences*, 235, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116818>
- Mahalingam, V. T., Kaliappan, I., Chandra, S. K., George, M., Ramasamy, M. K., Sabarathinam, S., & Prasad, D. G. (2021). Clinical pharmacokinetic drug interaction potential of

- MenoAct851 in adult, female healthy volunteers. *Current Therapeutic Research*, *94*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100619>
- Marin, A. S., Cendros, M., Ciudad, C. J., & Sabater, A. (2021). Case report: Fatigue and bleeding in a polymedicated patient using several herbal supplementations, detected with g-Nomic® Software. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *14*, 963-970. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S323463>
- Mazhar, H., Foster, B. C., Necyk, C., Gardiner, P. M., Harris, C. S., & Robaey, P. (2020). Natural health product–drug interaction causality assessment in pediatric adverse event reports associated with attention-deficit/hyperactivity disorder medication. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *30*(1), 38-47. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0102>
- Mekjaruskul, C., & Sripanidkulchai, B. (2020). *In vivo* effect of *Kaempferia parviflora* extract on pharmacokinetics of acetaminophen. *Drug and Chemical Toxicology*, *43*(6), 602-608. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1542435>
- Meng, L., Li, Y., Xue, C., Ding, C., Wang, X., Fu, R., Li, Y., Li, X., & Dong, Z. (2021). Compound danshen dripping pills affect the pharmacokinetics of azisartan by regulating the expression of cytochrome P450 2B1, 2C6, and 2C11 in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *195*, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113887>
- Mohammadi, S., Asghari, G., Emami-Naini, A., Mansourian, M., & Badri, S. (2020). Herbal supplement use and herb–drug interactions among patients with kidney disease. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, *9*(2), 61-67. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_20_30
- Mulder, T. A., van Eerden, R. A., de With, M., Elens, L., Hesselink, D. A., Matic, M., Bins, S., Mathijssen, R., & van Schaik, R. H. (2021). CYP3A4*22 Genotyping in Clinical Practice: Ready for Implementation? *Frontiers in Genetics*, *12*, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.711943>

- Muzolf-Panek, M., & Stuper-Szablewska, K. (2021). Comprehensive study on the antioxidant capacity and phenolic profiles of black seed and other spices and herbs: Effect of solvent and time of extraction. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(5), 4561-4574. <https://doi.org/10.1007/s11694-021-01028-z>
- Nascimento, L. P., Passos, M. D. S., Nogueira, T. S., Vieira, M. G., Moreira, A. S. N., Braz-Filho, R., & Vieiraa, I. J. (2021). Isolation and Identification of Prenylated Coumarins from the Species *Flindersia brayleyana* F. Muell (Rutaceae). *Revista Virtual de Química*, 13(5), 1122-1129. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20210057>
- Nurfaradilla, S. A., Saputri, F. C., & Harahap, Y. (2020). Pharmacokinetic Herb-Drug Interaction between *Hibiscus sabdariffa* Calyces Aqueous Extract and Captopril in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/5013898>
- Osirime, E., Adeyemi, O. I., Igbinoba, S. I., & Onyeji, C. O. (2020). Chemotherapeutic interaction of *Vernonia amygdalina* (Delile) leaf extract with Artesunate and Amodiaquine in murine malaria model. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 32(3), 15-24. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i330410>
- Prely, H., Herledan, C., Caffin, A. G., Baudouin, A., Larbre, V., Maire, M., Schwiertz, V., Vantard, N., Ranchon, F., & Rioufol, C. (2021). Real-life drug–drug and herb–drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(3), 707-718. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03645-z>
- Qin, X. L., Li, J. L., Wang, S. H., Chen, X., Huang, M., & Bi, H. C. (2020). Co-administration of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) alters tacrolimus pharmacokinetics in a

- dose-and time-dependent manner in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 263, 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113233>
- Reilly, R. F., & Jain, N. (2019, November). Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation—Time for a change? *Seminars in Dialysis*, 32(6), 520-526. <https://doi.org/10.1111/sdi.12829>
- Ren, Y., Li, H., & Liu, X. (2019). Effects of *Ginkgo* leaf tablets on the pharmacokinetics of atorvastatin in rats. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 403-406.
<https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1622569>
- Roydhouse, J. K., Menapace, L. A., Xia, H., Song, P., Berman, T., Agarwal, R., Suzman, L., Wright, K., Beaver, J. A., & Kluetz, P. G. (2020). Concomitant botanical medicine use among patients participating in commercial prostate cancer trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 54, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102549>
- Rusdiana, T., Mardhiani, Y. D., Putriana, N. A., Gozali, D., Nagano, D., Araki, T., & Yamamoto, K. (2021). The influence of javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza*) on the pharmacokinetics of warfarin in rats with single and multiple-dose studies. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 639-646. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1928716>
- Sardari, S., Fallahi, F., Emadi, F., Davati, A., Khavasi, N., Gholamifesharaki, M., & Esmaeili, S. S. (2019). Daily consumption of caper fruit along with atorvastatin has synergistic effects in hyperlipidemic patients: Randomized clinical trial. *Galen Medical Journal*, 8, 1-7.
<https://doi.org/10.31661/gmj.v0i0.1345>
- Schlichtig, K., Dürr, P., Dörje, F., & Fromm, M. F. (2021). Medication errors during treatment with new oral anticancer agents: Consequences for clinical practice based on the AMBORA study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(4), 1075-1086.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2338>

- Shaikh, A. S., Thomas, A. B., & Chitlange, S. S. (2020). Herb–drug interaction studies of herbs used in treatment of cardiovascular disorders—A narrative review of preclinical and clinical studies. *Phytotherapy Research*, *34*(5), 1008-1026. <https://doi.org/10.1002/ptr.6585>
- Shin, S., Kim, N. S., Kim, Y. A., Oh, H. R., & Bang, O. S. (2019). Effect of the *Phragmites rhizoma* Aqueous Extract on the Pharmacokinetics of Docetaxel in Rats. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, *22*(5), 326-332. <https://doi.org/10.2174/1386207322666190419110724>
- Shiming, Z., Mak, K. K., Balijepalli, M. K., Chakravarthi, S., & Pichika, M. R. (2021). Swietenine potentiates the antihyperglycemic and antioxidant activity of Metformin in Streptozotocin induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *139*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111576>
- Spanakis, M., Melissourgaki, M., Lazopoulos, G., Patelarou, A. E., & Patelarou, E. (2021). Prevalence and clinical significance of drug–drug and drug–dietary supplement interactions among patients admitted for cardiothoracic surgery in greece. *Pharmaceutics*, *13*(2), 1-20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020239>
- Srivastava, M., Singh, G., Sharma, S., Shukla, S., & Misra, P. (2019). Elicitation Enhanced the Yield of Glycyrrhizin and Antioxidant Activities in Hairy Root Cultures of *Glycyrrhiza glabra* L. *Journal of Plant Growth Regulation*, *38*(2), 373-384. <https://doi.org/10.1007/s00344-018-9847-2>
- Sun, Z., Wu, H., Wu, Y., Wang, C., Wang, Y., Hu, S., & Du, S. (2021). Comparative Analysis of Compatibility Influence on Invigorating Blood Circulation for Combined Use of Panax Notoginseng Saponins and Aspirin Using Metabolomics Approach. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.544002>

- Surana, A. R., Agrawal, S. P., Kumbhare, M. R., & Gaikwad, S. B. (2021). Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00256-w>
- Suriyo, T., Chotirat, S., Rangkadilok, N., Pholphana, N., & Satayavivad, J. (2021). Interactive effects of *Andrographis paniculata* extracts and cancer chemotherapeutic 5-Fluorouracil on cytochrome P450s expression in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Journal of Herbal Medicine*, 26, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100421>
- Tan, H. J., Ling, W. C., Chua, A. L., & Lee, S. K. (2021). Oral epigallocatechin gallate reduces intestinal nadolol absorption via modulation of *Oatp1a5* and *Oct1* transcriptional levels in spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine*, 90, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153623>
- Taneri, P. E., Akis, N., & Karaalp, A. (2021). Herbal product use patterns and possible herb-drug interactions among older adults in Turkey. *Journal of Herbal Medicine*, 29, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100487>
- Thiab, S., Barakat, M., Al-Qudah, R. A., Abutaima, R., Jamal, R., & Riby, P. (2021). The perception of Jordanian population towards concomitant administration of food, beverages and herbs with drugs and their possible interactions: A cross-sectional study. *International Journal of Clinical Practice*, 75(3). <https://doi.org/10.1111/ijcp.13780>
- Thikekar, A. K., Thomas, A. B., & Chitlange, S. S. (2021). Herb-drug interactions in diabetes mellitus: A review based on pre-clinical and clinical data. *Phytotherapy Research*, 35(9), 4763-4781. <https://doi.org/10.1002/ptr.7108>
- Tran, Q. T., Park, S. J., Back, H. M., Ngo, L. T., Cao, D. T., Nguyen, H. V., Jung, S., Chae, J.W., Park, Y.C., & Yun, H. Y. (2020). Clinical evaluation of acetaminophen–galgeuntang

- interaction based on population approaches. *Pharmaceutics*, 12(12), 1-14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121182>
- Tungmunnithum, D., Drouet, S., Lorenzo, J. M., & Hano, C. (2021). Characterization of Bioactive Phenolics and Antioxidant Capacity of Edible Bean Extracts of 50 Fabaceae Populations Grown in Thailand. *Foods*, 10(12), 1-19. <https://doi.org/10.3390/foods10123118>
- Varghese, L. N., & Mehrotra, N. (2020). α -Amylase inhibitory activity of microencapsulated *Nigella sativa* L. and herb-drug interaction: An *in vitro* analysis. *Annals of Phytomedicine: An International Journal*, 9(1), 107-112. <https://doi.org/10.21276/ap.2020.9.1.12>
- Vora, A., Varghese, A., Kachwala, Y., Bhaskar, M., Laddha, A., Jamal, A., & Yadav, P. (2019). *Eugenia jambolana* extract reduces the systemic exposure of Sitagliptin and improves conditions associated with diabetes: A pharmacokinetic and a pharmacodynamic herb-drug interaction study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 9(4), 364-371. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.10.001>
- Vora, A., Varghese, A., Kachwala, Y., Laddha, A. P., Bhaskar, M., Akhtar, J., & Yadav, P. (2020). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of *Tinospora cordifolia* aqueous extract and hypoglycemic drugs in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacognosy Magazine*, 16(68), S47-S56. https://doi.org/10.4103/pm.pm_272_19
- Wang, B. W., Qiu, C. Z., Tang, C. Q., Zhang, J. H., Zhang, Y., Du, Q. G., Feng, Y. & Qiu, X. J. (2021). UPLC-MS/MS for the herb-drug interactions of Xiao-Ai-Ping injection on enasidenib in rats based on pharmacokinetics. *BioMed Research International*, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2021/6636266>
- Wang, K., Gao, Q., Zhang, T., Rao, J., Ding, L., & Qiu, F. (2020). Inhibition of CYP2C9 by natural products: insight into the potential risk of herb-drug interactions. *Drug Metabolism Reviews*, 52(2), 235-257. <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1758714>

- Wang, Y., Yang, H., Chen, L., Jafari, M., & Tang, J. (2021). Network-based modeling of herb combinations in traditional Chinese medicine. *Briefings in Bioinformatics*, 22(5), 1-13. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab106>
- Weissenstein, U., Kunz, M., Oufir, M., Wang, J. T., Hamburger, M., Urech, K., Regueiro, U., & Baumgartner, S. (2019). Absence of herb-drug interactions of mistletoe with the tamoxifen metabolite (E/Z)-endoxifen and cytochrome P450 3A4/5 and 2D6 in vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2439-2>
- Wolf, C. P., Rachow, T., Ernst, T., Hochhaus, A., Zomorodbakhsch, B., Foller, S., Rengsberger, M., Hartmann, M. & Hübner, J. (2021). Interactions in cancer treatment considering cancer therapy, concomitant medications, food, herbal medicine and other supplements. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(2), 461-473. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03625-3>
- Wu, M. L., Lin, Y. P., Wei, Y. L., Du, H. J., Ying, X. Q., Tan, W. Z., & Tang, B. E. (2020). Calycosin influences the metabolism of five probe drugs in rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 429-434. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S236221>
- Xin, B., Mu, S., Tan, T., Yeung, A., Gu, D., & Feng, Q. (2020). Belief in and use of traditional Chinese medicine in Shanghai older adults: a cross-sectional study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02910-x>
- Yadav, P., Yadav, S., & Pathak, S. (2019). Warfarin: A double-edged sword. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(9), 3045-3047. 10.4103/jfmpc.jfmpc_671_19
- Yang, C. N., Peng, W. Y., Lin, L. C., & Tsai, T. H. (2021). Protein unbound pharmacokinetics of ambroxol in the blood and brains of rats and the interaction of ambroxol with *Polygala*

- tenuifolia* by multiple microdialysis. *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113764>
- Yang, P., He, F., Tan, M., Zhong, F., Liao, X., Li, Y., Deng, H., & Mo, X. (2020). Marked decrease of tacrolimus blood concentration caused by compound Chinese herbal granules in a patient with refractory nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(1), 215-218. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13256>
- Yang, X., Hu, G., Lv, L., Liu, T., Qi, L., Huang, G., You, D., & Zhao, J. (2019). Regulation of P-glycoprotein by Bajijiasu in vitro and in vivo by activating the Nrf2-mediated signalling pathway. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 184-192. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1582679>
- Yim, D., Kim, M. J., Shin, Y., Lee, S. J., Shin, J. G., & Kim, D. H. (2019). Inhibition of Cytochrome P450 Activities by *Sophora flavescens* Extract and Its Prenylated Flavonoids in Human Liver Microsomes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/2673769>
- Yuan, L., Chen, H., Ma, X., Pan, J., Gong, Z. P., Chen, S. Y., Li, Y. T., Wang, A. M., Zheng, L. & Huang, Y. (2020). Herb-Drug Interaction: Application of a UPLC-MS/MS Method to Determine the Effect of *Polygonum capitatum* Extract on the Tissue Distribution and Excretion of Levofloxacin in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/2178656>
- Zakaria, N. F., Mohd Noor, M. T., & Abdullah, R. (2021). Traditional and complementary medicine use among chronic haemodialysis patients: a nationwide cross-sectional study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03268-4>

- Zazzara, M. B., Palmer, K., Vetrano, D. L., Carfi, A., & Graziano, O. (2021). Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *European Geriatric Medicine*, 12(3), 463-473. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
- Zhang, C. H., Yang, X., Wei, J. R., Xu, J. P., Bi, Y. Q., Yang, M., Gong, X., Li, Z. Y., Ren, K., Han, Q. H., Zhang, L., Li, X., Ji, M. Y., Wang, C. C., & Li, M. H. (2021). Ethnopharmacology, Phytochemistry, Pharmacology, Toxicology and Clinical Applications of *Radix Astragali*. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 27(3), 229-240. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3032-8>
- Zhang, F., Huang, J., He, R. J., Wang, L., Huo, P. C., Guan, X. Q., Fang, S. Q., Xiang, Y. W., Jia, S. N., & Ge, G. B. (2020). Herb-drug interaction between *Styrax* and warfarin: molecular basis and mechanism. *Phytomedicine*, 77, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153287>
- Zhang, F., Sun, L., Zhai, J., Xia, T., Jiang, W., Li, M., Gao, S., Tao, X., Chen, W., & Chai, Y. (2019). The Effect of Tanreqing Injection on the Pharmacokinetics of Sirolimus in rats. *BioMed Research International*, 2019, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/1854323>
- Zhang, H., Abid, S., Ahn, J. C., Mathiyalagan, R., Kim, Y. J., Yang, D. C., & Wang, Y. (2020). Characteristics of *Panax ginseng* cultivars in Korea and China. *Molecules*, 25(11), 1-18. <https://doi.org/10.3390/molecules25112635>
- Zhang, X., Xie, Z., Chen, X., Qiu, J., Tan, Y., Li, X., Li, H., & Zhang, J. (2021). Herb-drug interaction in the protective effect of *Alpinia officinarum* against gastric injury induced by indomethacin based on pharmacokinetic, tissue distribution and excretion studies in rats. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 11(2), 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.05.009>

- Zhang, Y., Lyu, C., Fong, S. Y. K., Wang, Q., Li, C., Ho, N. J., Chan, K. S., Yan, X., & Zuo, Z. (2019). Evaluation of potential herb-drug interactions between oseltamivir and commonly used anti-influenza Chinese medicinal herbs. *Journal of Ethnopharmacology*, *243*, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112097>
- Zhang, Y., Yang, M., Ho, N. J., Mok, R. Y., Zhang, Z., Ge, B., Leung, P.C., Fung, K.P., San Lau, C.B., Leung Lee, V.H., Lin, Z., Ming Wong, R.S., & Zuo, Z. (2020). Is it safe to take Radix Salvia Miltiorrhiza–Radix Pueraria Lobate product with warfarin and aspirin? A pilot study in healthy human subjects. *Journal of Ethnopharmacology*, *262*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113151>
- Zhao, F., Chen, Y. P., Salmaki, Y., Drew, B. T., Wilson, T. C., Scheen, A. C., Celep, F., Bräuchler, C., Bendiksby, M., Wang, Q., Min, D. Z., Peng, H., Olmstead, R. G., & Xiang, C. L. (2021). An updated tribal classification of Lamiaceae based on plastome phylogenomics. *BMC Biology*, *19*(1), 1-27. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00931-z>
- Zhao, Y., Yang, S., & Wu, M. (2021). Mechanism of Improving Aspirin Resistance: Blood-Activating Herbs Combined With Aspirin in Treating Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.794417>
- Zheng, R., Tao, L., Kwong, J. S., Zhong, C., Li, C., Chen, S., Sun, Y., Zhang, X.,¹² & Shang, H. (2020). Risk factors associated with the severity of adverse drug reactions by Xiyanping injection: A propensity score-matched analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, *250*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112424>
- Zhou, J., Wu, J., Wu, C. Y., Long, F., Shen, H., Zhang, W., & Li, S. L. (2019). Herb-drug interaction: A case study of effects and involved mechanisms of cisplatin on the

pharmacokinetics of ginsenoside Rb1 in tumor-bearing mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.021>

Zhou, L., Wong, K. Y., Yu, W., Poon, C. C. W., Xiao, H., Chan, C. O., Mok, D. K. W., Zhang, Y., & Wong, M. S. (2021). Selective estrogen receptor modulator-like activities of herba epimedii extract and its interactions with tamoxifen and raloxifene in bone cells and tissues. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2333. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571598>

Zhuang, W., Sun, G., Lin, X., Chen, B., Wu, L., Jiang, D., & Xi, S. (2020). Medication with caution: Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets. *Journal of Ethnopharmacology*, 254, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112586>