

Hatás, mellékhatás, kölcsönhatás a fitoterápiában

Az orbáncfű

Dr. Kéry Ágnes

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet

Friss vagy szárított növények, illetve növényi alapú termékek használata egy-egy betegség megelőzésére, kezelésére és gyógyítására a 19. század közepéig szinte egyeduralgoló volt az orvostudomány terápiás lehetőségei között. Ezt követően viszont a medicina figyelme a szintetikus előállított hatóanyagok felé fordult, s ezek olyan előnyre tettek szert a fitoterápiával szemben, hogy a gyógynövényekkel való gyógyítás sok akut betegség esetén elavulttá vált.

Agyógynövényekkel történő gyógyítás mégsem tűnt el teljesen az orvostudomány eszköztárából. Az elmúlt mintegy 20-25 évben az emberek újra felfedezték maguknak a növényi szereket. Alkalmazásuk növekvő népszerűsége miatt orvosi és gazdasági szempontból egyaránt fontos kérdéssé vált, hogy tisztázzuk, hol van helyük a növényi gyógyszereknek, illetve milyen feltételek mellett fogadhatók el a racionális, korszerű terápia eszközeként.

Fitoterápia

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslése szerint Földünkön a betegek legalább 80%-át nagyrészt vagy kizárólag természetes szerekkel kúrálják. A fejlett ipari országokban használatos gyógyszereknek is mintegy 40%-a származik természetes forrásból.

A gyógyszerkészleten belül a természetes hatóanyagokhoz tartozik az a több mint 100 növényi vegyület, amelyekből egyetlen izolált hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket állítanak elő. Ezek többnyire erős hatású szerek és orvosi rendelvény alapján kerülnek a betegek kezébe bizonyított terápiás és gyógyszerészeti minőségben. Az izolált növényi hatóanyagok felhasználása mellett jelentős azon gyógynövények köre, amelyeket különböző kivonatok formájában alkalmaznak, mint a fitoterápia gyógyszerkincsét. Utóbbiakat önmagukban, gyakrabban adjuvánsként alkalmazzák a gyógyszeres terápiában, és az öngyógyításnak is fontos eszközei.

A fitoterápiás kutatáson belül három területen folyik különösen aktív kutatómunka:

- A modern eljárásokkal egyre könnyebbé és gyorsabbá válik a gyógynövények hatóanyagainak

azonosítása, a kísérő anyagok megismerése, ami kedvező hatással van a terápiás és gyógyszerészeti minőségbiztosításra és a standardizálási lehetőségekre.

- Molekuláris biológiai tesztrendszerek segítségével lehetővé válik a növényi kivonatok teljes hatásprofiljának és szinergikus kölcsönhatásainak felderítése, ami a valóban oki terápia alapja lehet.
- Az előzőek eredményei alapján a standardizált készítményekkel egyre pontosabb klinikai vizsgálatokat lehet végezni, és lehetővé válik a fő hatóanyagok farmakokinetikájának, valamint biológiai értékesíthetőségének vizsgálata is.

Biztonságos, bizonyítékokon alapuló fitoterápia csak akkor valósítható meg, ha igazolni tudjuk a készítmények hatásosságát és meg tudjuk határozni azok haszon/kockázati értékét. Ehhez elengedhetetlen a mellékhatások és gyógyszerkölcsönhatások ismerete is. A farmakovigilancia rendszer kiépítését fitoterápiás készítményeknél is szorgalmazzák. Ennek köszönhetően napjainkra jelentős adatbázis gyűlt össze, jelezve, hogy a több évszázados tapasztalat sem helyettesítheti a tudományos igényű lefolytatott ártalmatlansági vizsgálatokat. Farmakokinetikai ismereteink a fitoterápiás készítményeknél szegényesek, holtly ilyen irányú adatgyűjtés elősegítheti a tradicionális alkalmazások megértését, megalapozhatja az optimális dozírozást, ezzel hozzájárulhat a fitoterapeutikumok hatásos és biztonságos alkalmazásához. Ennek nélkülözhetetlen része az esetleges gyógyszerkölcsönhatások kiszűrése.

Egy beteg kezelésekor kötelességünk, hogy a lehetséges mellékhatásokat és gyógyszer-interakciókat elkerüljük, vagy a létező interakciókat időben felismerjük és

jelentőségüket a betegre vonatkozóan értékeljük. A fitoterápiás készítményekről ma még hiányosak az ismereteink. A megfelelő szemlélet és nélkülözhetetlen adatgyűjtés és kutatás nélkül a gyógynövények iránt megnyilvánuló fokozott érdeklődés nosztalgia marad, és nem valósul meg a növényi készítmények valódi beillesztése az általános gyógyszeres terápiába.

Orbánfűkészítmények (*Hypericum perforatum*)

A depresszió népbetegség. Prevalenciája világszerte meghaladja a 10%-ot, a felnőttek körülbelül 20%-a, a felnőtt nők közel 30%-a pedig élete során legalább egyszer megbetegszik depresszióban. A fel nem ismert vagy nem megfelelően kezelt depresszió az egyik leggyakoribb kiváltó vagy súlyosbító tényezője a tartós munkaképtelenségnek, a családok széthullásának, az alkohol/drog problémáknak és különböző szomatikus betegségeknek.

A gyógynövények iránt megnyilvánuló fokozott érdeklődés, a nagyszámú klinikai vizsgálat eredménye, nem utolsósorban az összességében mintegy tízszer ritkábban előforduló mellékhatások miatt a könnyű és közepes súlyosságú reaktív és neurotikus depressziók kezelésére előtérbe került az orbánfűkészítmények alkalmazása. Napjainkban a legkeresettebb fitofarmakonok egyike, főként Németországban és az USA-ban; de a legnagyobb kereskedelmi forgalmú 13 gyógynövény között az elsők között található az orbánfű a legtöbb európai országban.

A több mint 2000 éve gyógynövényként számon tartott *Hypericum perforatum* L. hangulatjavító hatásáról a korai 12. századból vannak ismereteink.

A közönséges orbánfű az orbánfűfélék (*Hypericaceae*) családjába tartozó nemzetség leggyakoribb faja hazánkban és Európa-szerte. Növényi drogként a 10-100 cm magas, dúsan elágazó évelő növény virágzó hajtásait (*Hyperici herba*), ritkábban virágzatát (*Hyperici flos*) gyűjtik. A *Hyperici herba* hivatalos drogként szerepel az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur. 5) és az érvényes Magyar Gyógyszerkönyvben is.

A kereskedelemben beszerezhető valamennyi orbánfűkészítmény, illetve gyógyszeralapanyag a drog 60-70%-os etilalkoholos extrakciójával készül, alapvetően azon indokból, hogy a jelenlegi állásfoglalás szerint hatóanyagának a növény összkivonatát tekintjük. Indokolt és eredményes lehet az orbánfű terápiás felhasználása a frissen készített forrázat alkalmazásá-

val is. A javasolt dózis 2-4 g finoman aprított drog 150 ml forrásban lévő vízzel készített kivonata, 10 perc állásidő utáni szűréssel.

Az orbánfű a farmakológiailag aktív vegyületek valóságos kincstára. Főbb, terápiás hatáshordozó vegyületcsoportok:

- *naftodiantronok* (0,1-0,3%): hipericin, pszeudohipericin és származékai;
- *floroglucinolok* (2-4%): hiperforin és adhiperforin;
- *flavonoidok* (2-4%): hiperozid, antozid, kvercetin, kvercitrin, izokvercitrin, biflavonoidok,
- *xantonok* (0,2-0,7%): tetrahidroxi-xantonok; illóolaj (0,1-0,3%) mono- és szeszkviterpén komponensekkel, proantocianidinek és tanninok (6-15%); egyéb vegyületek.

Az orbánfűdrogot a népgyógyászatban ősidők óta alkalmazzák: külsőleg főként sebgyógyításra, nehezen gyógyuló sebek, zúzódások, égési sérülések, csipések kezelésére; belsőleg gyomor- és nyombélfekély, emésztési rendellenességek, alvászavarok gyógyítására.

Az utóbbi évtized igen intenzív kutatásainak köszönhetően napjainkra terápiás alkalmazását a farmakodinámiás és farmakokinetikai vizsgálati eredmények megnyugtatóan megalapozták, és kiterjedt ismereteink vannak a biztonságos alkalmazást érintő mellékhatásokról és kölcsönhatásokról is.



1. ábra *Hypericum perforatum*

Eszerint az orbáncfűkivonatok feltételezett hatásmechanizmusának összetevői az alábbiak:

- Mono-amino-oxidáz (MAO) és/vagy katekol-O-metiltransferáz (COMT) gátlás, tehát a katekolaminok lebontásának blokkolása. A csökkent MAO és COMT aktivitás, illetve következményeként az emelt katekolaminszint a szervezet legtöbb funkcióját serkenti. A *Hypericum-kivonatok* az elvégzett kísérletek során enyhe és közepes depressziós esetekben a hangulat és kezdeményező-képesség javulását eredményezték a MAO és COMT aktivitás gátlása révén.
- Igazolták a szerotonin-, dopamin- és noradrenalin-visszavétel gátlását.
- Megállapították, hogy feszültségoldó hatásuk miatt az orbáncfűkivonatok enyhítették vagy megszüntették az idegességgel járó pszichoszomatikus panaszokat.
- Feltételezik, hogy a bőr fénymegkötő képességének javítása, azaz a melatonin szint emelése révén fokozzák azokat a fotobiokémiai reakciókat, amelyek segítenek normalizálni a szerotoninszintet.
- Igazolták a gamma-amino-vajsav (GABA) -transzmisszió modulációját.
- Feltételezik a stresszhormon szintjének csökkentését.

Az orbáncfű-készítmények farmakokinetikai vizsgálataiban számos komponense közül általában a jelzett hipericin használták markerként. A készítmény adása után 1-3 órával a hipericin kimutatható volt a plazmában. Hipericinre számolva a biohasznosulás 10-14% volt. A terminális felezési időt adagtól függetlenül kb. 30 órának találták (Remotiv® filmtabletta).

Az orbáncfű antidepresszáns hatását számos klinikai vizsgálat igazolta. Német kutatók az orbáncfűvet a fluoxetinnel (Prozac®), az egyik legsikeresebb antidepresszánsal hasonlították össze. Megállapították, hogy a klinikai tesztben a kétféle kezelés egyenértékű volt. Jóval ritkább és kevesebb mellékhatása miatt enyhe-középsúlyos depresszióban ezért elsőként javasolt szerként emelik ki az orbáncfűkészítményt. További klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy standardizált *Hypericum-kivonatok* alkalmazásával nemcsak a pszichés panaszok javultak egyértelműen, hanem a szomatikus tünetek is, például a légzési nehézségek és nyomásérzés a kezelés előtti értékhez képest 47%-kal javult. 70%-kal kisebb arányban fordultak elő ön-

gyilkossággal kapcsolatos gondolatok, a pszichés félelem 49%-kal, míg az alvászavarok 47%-kal mutattak jobb eredményt.

Kettős-vak, randomizált és placebo-kontrollált multicentrikus tanulmányban igazolták, hogy egy magas koncentrációjú orbáncfűkészítmény már napi egyszeri alkalmazás esetén is meggyőző terápiás eredményhez vezet könnyű-középsúlyos depressziós betegekben. A készítménnyel kezelték 64%-a elégedett volt a hathetes, compliance-barát fitoterápiával.

Az antidepresszáns hatás a kezelés megkezdése után általában 10-14 napon belül jelentkezik. Négyhat hetes kezelési periódusok ajánlottak.

Az orbáncfűkészítmények jól tolerálhatók. Az előforduló mellékhatások gastrointestinalis eredetűek, általában átmeneti jellegűek. A fotoszenzibilizáló hatás miatt – különösen nagyobb dózisoknál – fehérbőrűeknél allergiás bőrreakció jelentkezhet. Alkalmazásuk alatt a napozás, szolárium ellenjavallt. A WHO mellékhatás-figyelés adattárában a 90-es évek végén mintegy 60 jelzés szerepel (allergia és bőrtünet 16; pszichiátriai rendellenesség 15; perifériás idegrendszeri tünet 5; légzőrendszeri tünet 4; véralvadási rendellenesség 4; emésztő-szervrendszeri rendellenesség 2; egyéb 11).

E számok – figyelembe véve az orbáncfűkészítmények alkalmazásának volumenét – csekélynek tekinthető, amit megerősítenek a klinikai vizsgálatok összegzése is. Ezek szerint az orbáncfűkészítmények jó elviselhetősége és hatása mellett szől az általában kitűnő (> 95%) compliance.

Gyógyszer-interakciók

Az utóbbi években az egészségügyi hatóságok világszerte felhívták a figyelmet arra, hogy a *Hypericum perforatum* drogja (Hyperici herba) és készítményei befolyásolhatják több, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer hatását.

Az orbáncfűkészítménnyel egyidejűleg szelektív szerotonin-reuptake-gátló antidepresszánsokat (paroxetin, fluoxetin) használó betegeknél farmakodinámiai interakció révén a szerotoninszint növekedését írták le. Szerotonin szindróma alakulhat ki, amelynek klinikai következményei jelentősek.

Fokozhatják a *nefazodon*, *trazodon* mellékhatását. A kérdést *in vitro* is tanulmányozták neuroblastoma sejtvonalon, és egyértelműen igazolták a szerotonin receptorokra kifejtett hatást. Hasonlóképpen

fokozhatják az orbáncfűkészítmények a MAOI-k hatását, illetve toxicitását.

Lithiummal kezelt, bipoláris depresszióban, különösen annak mániás fázisában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott orbáncfűkészítmény az állapot romlását eredményezheti a *Hypericum* hatóanyagok szerotoninviszavétel-gátlása okán.

Egyre több megfigyelés és kísérleti adat támasztja alá, hogy az orbáncfű hatóanyagai befolyásolják a máj citokróm P450 enzimrendszerét. Növelik egyes izoenzimek aktivitását, ezáltal megváltozhat az egyidejűleg alkalmazott azon gyógyszerek aktivitása, melyek az adott izoenzim szubsztrátjai lehetnek.

Az EMEA, az EU gyógyszerügyi hatósága állásfoglalásában kimondja, hogy a *Hypericum perforatum* fentiekben említett interakciós hatásai valószínűleg a készítmények citokróm P450 rendszerre kifejtett hatása a rendszer egyes izoenzimjeinek indukációjával kapcsolatos. Az orbáncfű-tartalmú készítmények enziminduktív hatására csökkenhet, másrészt a készítmények megvonása esetén hirtelen megemelkedhet, felerősödhet egyes gyógyszerek plazmaszintje, hatása, toxicitása.

Az *indinavir* (Crixivan®) (proteáz-inhibitor, HIV-fertőzés elleni gyógyszer) esetében az interakció a *Hypericum perforatum* CYP 3A4 izoenzimre kifejtett indukációján alapul, és szubterápiás indinavir-plazmaszintet eredményezhet. Klinikailag ennek azért van igen nagy jelentősége, mert a szubterápiás indinavir-plazmakoncentráció rezisztencia kialakulásához, a terápia hatástalanságához vezethet. Bár egyelőre nem tudni, hogy hasonló mechanizmussal kell-e számolni az egyéb proteáz-inhibitorok esetében is, az EMEA ellenjavallja *Hypericum perforatum* tartalmú készítmények alkalmazását a proteáz-inhibitorokkal és nem-nukleozid-reverztranszkriptáz-inhibitorokkal kezelt betegeknél. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy 8 óránkénti indinavir-bevitelnél (800 mg) 57%-os, illetve 81%-os extrapolált plazmakoncentráció-csökkenést eredményezett a 30x300 mg orbáncfűkészítmény egyidejű alkalmazása.

Az orbáncfű-hatóanyagok citokróm P450 rendszerre, pontosabban a CYP 1A2-re kifejtett indukációja okozza a *theophyllin*-, *cyclosporin*-, *clozapin*-, *olanzapin*-, *clomipramin*-, *imipramin*-tartalmú gyógyszerekkel való interakciót.

Amikor *theophyllint* orbáncfűkészítménnyel együtt alkalmaznak, a gyógyszer szérumszintje csökken, de közöltek olyan eseteket is, amikor a *theophyllin*-plaz-

maszint hirtelen megemelkedése mögött a *Hypericum* hatóanyagú preparátum használatának hirtelen megszakítása állt.

A *warfarin* antikoaguláns hatása veszélyeztetett, ha a beteg egyidejűleg orbáncfűkészítményeket alkalmaz. A CYP2C9 indukációja miatt csökkenhet a gyógyszer plazmaszintje. Ugyancsak szubterápiás plazmakoncentrációt tapasztaltak a *phenprocoumon*, az elnyújtott hatású antikoaguláns alkalmazásánál.

Több közlemény foglalkozik a *cyclosporinok* és a *Hypericum perforatum* interakciójának kérdésével. Transzplantáción átesett betegek immunszuppresszív terápiájában kiemelkedő jelentősége van a specifikusabb hatású, celluláris immunitást gátló preparátumoknak, de különösen a *cyclosporin*nak, amely éppen e tulajdonsága miatt előnyösen alkalmazható a transzplantátum kilökődésének gátlására. A *cyclosporin* ezért a transzplantológiában használt immunszuppresszív szerek közül kiemelkedő fontosságú, újabban pedig az autoimmun betegségek kezelésében is fokozódó szerephez juthat. Ismert, hogy a *cyclosporin* biotranszformációját számos más gyógyszer befolyásolja. E gyógyszerek körét bővítik az orbáncfűkészítmények a *cyclosporin* metabolizáló citokróm P450 indukációja révén. Növelik a *cyclosporin* clearance-ét, ezért annak vérszintjét csökkentik. E hatásmechanizmushoz társul – feltételezések szerint – az intestinális P-glikoprotein indukciója, amely hozzájárul az orálisan adagolt *cyclosporin* vérszintjének csökkenéséhez. Esetleírásokból életet veszélyeztető interakciókat ismerünk szív- és májtranszplantált betegeknél.

Szórvány adatok ismertek további gyógyszerek interakcióiról *Hypericum perforatum* hatóanyagokkal. Ezen esetek mögött az előző példákhoz hasonlóan valamelyik P450 izoenzim indukációja áll. Az orbáncfű-tartalmú készítmények enziminduktív hatására felgyorsul ezen gyógyszerek metabolizmusa (pl. *orális fogamzásgátlók*: ethinyloestradiol + desogestral; *makrolid antibiotikumok*, *nonszedatív antibisz-taminok*, *fenobarbiturát* stb.) és csökken vérszintjük. E folyamatok időbeli lefolyásának előrejelzése meglehetősen nehéz. Bonyolíthatja a képet, ha az enziminduktor adagját csökkentik, pl. megszakítják az orbáncfűkészítmény alkalmazását és nem történik meg az alkalmazott gyógyszer adagjának megfelelő módosítása. Esetenként túladagolás is bekövetkezhet az elmaradó induktorhatás miatt.

Szólni kell a *digoxinnal* való interakció kérdésről is, ahol feltételezik a CYP 3A4 és a P-glikoprotein indukációt és következményeként a digoxin-vérszint csökkenését. Klinikailag ez igen jelentős, mert a szubterápiás digoxin-plazmaszint veszélyezteti a beteg állapotát, másrészt az orbáncfűkészítmény hirtelen megvonása a toxikus tünetek előtérbe kerülését eredményezheti.

Mivel az orbáncfű hatóanyagok közül a naftodiantronok (hipericin és származékai) fotoszenzibilizáló hatásúak, minden olyan gyógyszerrel együtt alkalmazva interakciós veszélyt jelenthetnek, amelyek önmagukban is ezzel a mellékhatással rendelkeznek. A fotoszenzibilizáló mellékhatású gyógyszerek listája meglehetősen hosszú (piroxican, phenylbutazon, furosemid, oxytetracyclin, ibuprofen stb.), így ezen interakciók lehetőségére feltétlenül gondolni kell.

Az orbáncfűkészítmények jelentős tannin (polifenol) -tartalma gátolhatja a vas felszívódását. Ezt érdemes figyelembe venni még az általában alacsonyabb hatóanyagtartalmú tea gyógyszerformánál is.

Túlmenően a szakfolyóiratokban megjelenő farmakológiai, kinetikai, klinikai vizsgálatok eredményein és az esetleírásokon, a világ fejlett országainak (pl. Kanada, Svédország, USA, Magyarország stb.) gyógyszerügyi hatóságai is állást foglaltak, és ennek alapján előírták a *Hypericum perforatum* tartalmú készítmények betegájékoztatójának módosítását. A módosítások lényege hazánkban is abban áll, hogy a *tájékoztatóban meg kell nevezni azokat a gyógyszereket, melyek alkalmazása esetén tilos a Hypericum perforatum (orbáncfű) tartalmú készítmények alkalmazása.*

A *Hypericum perforatum* drogja, a Hyperici herba hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur. 5) és hivatalos lesz a készülő VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben (Ph. Hg. VIII.). Az orbáncfű herba szabadon nem, kizárólag gyógyszerárban forgalmazható [203/2002. (IX.14.) Korm. rendelet 6. sz. melléklete].

Jelenleg gyógyszerként törzkönyvezett orbáncfű-készítmény a hazai forgalomban a *Hypericum Stade*[®] kapszula, a *Remotiv*[®] és *Remotiv*[®] extra filmtabletta, a *Laif*[®] 600 filmtabletta, a *Hypericon*[®] filmtabletta, a *Helarium Hypericum*[®] draszté és a *Remifemin*[®] plusz tabletták. Gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítményként a *Modigen 300 mg* kapszula és a *Sanhelios Johanniskrautöl* kapszula ismert.

A Hyperici herba ezen kívül több teakeveréknek és összetett készítménynek is alkotórésze, ezekben

az orbáncfű hatóanyagok mennyisége jelentősen kisebb [*Melius tisztító tea, Fitosenior csepp, Nyugtató teakeverék (Naturland), Telma teakeverék, Gastosol csepp stb.*].

Összefoglalás

Az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) -tartalmú tradicionális készítmények napjainkra a hatóanyag-vizsgálatok, a standardizálás, a hatásprofil és a szinergizmus feltárása, valamint a klinikai hatásosság és biológiai értékesíthetőség megismerése révén beilleszthetők az általános gyógyszeres terápiába. Gyógyszerészi és terápiás minőségük alapján megfelelnek a racionális fitoterápia feltételrendszerének. Széles körű, biztonságos alkalmazásukhoz azonban nélkülözhetetlen a potenciális interakciók megismerése. Fontos tehát, hogy a családorvosok a kockázatos interakciók lehetőségével tisztában legyenek. Az adott gyógynövény-készítményt tehát szükséges beilleszteni a terápiába, nem elfeledve, hogy az orbáncfű hatóanyagok számos kedvező terápiás hatással bírnak. ♦

IRODALOM:

- Brockmoller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hubner WD, Roots I: Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 30:94-101, 1997
- Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Reusch KM, Steinert HC, Meier PJ: St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/HDR 1 and intestinal and hepatic CYP 3A4. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68:598-604, 2000
- Kaminsky LS, Zhang ZY: Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol. Ther.* 73:67-74, 1997
- Karlioiva M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE: Interaction of *Hypericum perforatum* with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J. Hepatol.* 33:853-855, 2000
- Lantz MS, Buchalter E, Glambanco V: St. John's Wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J. Geriatr. Psychiat. Neurol.* 12:7-10, 1999
- Lenoir S, Degenring FH, Saller R: A double-blind randomised trial to investigate three different concentrations of a standardized fresh plant extract obtained from the shoot tips of *Hypericum perforatum* L. *Phytomedicine* 3:141-146, 1999
- Möller KW: Depressive Verstimmungen lassen sich gut mit Phytopharmaka therapieren. *Gesundes Leben* 2:d72-73, 1996
- Muller WEG, Rossol F: Effects of *Hypericum* extracts on the expression of serotonin receptors. *J. Geriatr. Psychiat. Neurol.* 7:S63-64, 1994
- Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ: Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann. Pharmacother.* 33:502, 1999
- Piscitelli SC, Burnstein AH, Chait D et al: Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 355:92-103, 547-548 (letter), 2000
- Roby CA: St. John's wort – effect on CYP 3A4 activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67:451-457, 2000
- Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G: Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355:548-549, 2000
- WHO Information Exchange System Alert No. 96, 2000