

VARNI IN UČINKOVITI: NOVA SPOZNANJA O IZVLEČKIH ŠENTJANŽEVKE (*HYPERICUM PERFORATUM*)

SAFE AND EFFECTIVE: NEW RESEARCH AND EXPERIENCE WITH ST. JOHN'S WORT (*HYPERICUM PERFORATUM*) EXTRACT

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

V članku izražam svoja osebna strokovna stališča, ki niso nujno tudi stališča organizacij v katerih delujem: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko biologijo (predstojnik katedre); Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila (namestnik delegata); JAZMP, Komisija II (podpredsednik).

POVZETEK

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*) je priljubljena in zelo raziskana zdravilna rastlina. Poleg njene učinkovitosti sta v strokovni javnosti znani tudi njeni problematiki glede interakcij in glede fototoksičnosti. V članku navajamo novejša raziskave in izkušnje, ki ti dve nevarnosti precej relativizirajo. Pri večjih odmerkih je kontraindicirana le sočasna raba imunosupresivov, nekaterih zdravil za terapijo infekcij s HIV in raka ter varfarina. Pri sočasni rabi ostalih zdravil, ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4, zadošča opozorilo. Pri interakciji s peroralnimi kontraceptivi je raven dokazov, ki nakazuje na to možnost, zelo majhna. Pri nižjih odmerkih šentjanževke, ki se uporabljajo za lajšanje blažjih simptomov, nevarnosti interakcije niso klinično pomembne. Fototoksičnost oz. povečana občutljivost kože na UV žarke se ne pojavlja niti pri odmerkih, ki so 10-krat večji od terapevtskih.

KLJUČNE BESEDE:

šentjanževka, interakcije, fototoksičnost

ABSTRACT

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) is a popular and highly investigated medicinal plant. Health care professionals know this plant for its efficacy but also for the issues regarding interaction and phototoxicity. In the article, we present recent research and experience that decrease the importance of these two issues. At higher doses, it is only contraindicated in concomitant use of immunosuppressive medications, certain drugs for the treatment of HIV infection and treatment of cancer, and warfarin. In concomitant use of other drugs that are metabolized by cytochrome P450 3A4, a warning is sufficient. As far as the interaction with oral contraceptives is concerned, the level of evidence that suggests this possibility is very low. At lower doses of St. John's wort, which are used to relieve mild symptoms, the risk of interactions is not clinically significant. Phototoxicity or increased skin sensitivity to UV rays does not occur even at doses 10 times higher than therapeutic.

KEYWORDS:

St. John's Wort, interactions, phototoxicity



1 UVOD

Šentjanževka je zdravilna rastlina z dolgo tradicijo uporabe tako v okviru ljudskega zeliščarstva, zadnjih nekaj desetletij pa tudi v okviru sodobne fitoterapije. Šentjanževka je ena od najbolj temeljito in vsestransko raziskanih zdravilnih rastlin. Bibliografska baza Pubmed vsebuje 2216 znanstvenih člankov, med katerimi je 211 kliničnih raziskav. Nekaj pomembnih kamenčkov v mozaik tega znanja smo prispevali tudi raziskovalci ljubljanske Fakultete za farmacijo (1–4). Če se pri kliničnih raziskavah omejimo samo na najpomembnejšo indikacijo (depresivne motnje) in na najkakovostnejše raziskave (randomizirane, dvojno slepe, z dobro definiranimi kliničnimi izidi), lahko najdemo 37 raziskav, ki ustrezajo tem kriterijem (5).

Poleg peroralne uporabe proti depresiji šentjanževko uporabljamo tudi zunanje za »simptomatsko zdravljenje manjših vnetij kože (npr. pri sončnih opeklinah) in za pomoč pri celjenju manjših ran«, kar pa ni podprto s kliničnimi študijami (15). V tem članku bomo obravnavali samo peroralno uporabo, zunanja uporaba pa je bila opisana v nedavnem preglednem članku (38), v katerem ugotavljajo, da je tudi tak način uporabe varen, da ne prihaja do interakcij, fototoksičnost pa je problematična le izjemoma (poškodovana koža, občutljivi posamezniki).

2 VARNOST

Kar se tiče varnosti, so pri šentjanževki vredne pozornosti predvsem interakcije z ostalimi zdravili, kajti neželeni učinki niso pogosti in so blagi.

2.1 INTERAKCIJE

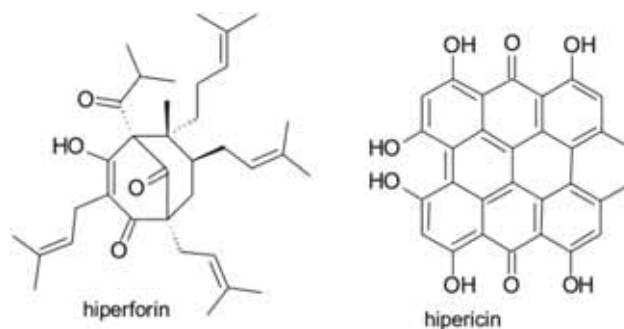
Za šentjanževko bi lahko rekli, da je rastlina, pri kateri so interakcije z drugimi zdravili najbolj izrazite med vsemi rastlinami. Zanimivo je, da kljub množični uporabi šentjanževke, za vse te interakcije še pred dobrimi 10 leti nismo vedeli. Evropska agencija za zdravila je med prvimi že leta 2000 podala izjavo o nevarnosti interakcij šentjanževke z nekaterimi protivirusnimi zdravili (indinavir)(6), o problematiki

pa je bila v kratkem temeljito obveščena tudi slovenska strokovna javnost (7–10).

Od takrat se je nabralo kar nekaj novih spoznanj o interakcijah šentjanževke. Ker se je v delu stroke zasedrilo prepričanje, da je pri hkratni uporabi drugih zdravil šentjanževko najbolje kar odsvetovati, je čas, da predstavimo ta nova spoznanja, in interakcije šentjanževke postavimo v pravi kontekst.

Šentjanževka v telesu inducira nastajanje encimov iz skupine citokromov P450 ter transmembranskega prenašalca glikoproteina P. Izmed različnih izoform se najbolj inducira CYP3A4 (do 140 %), manj izoforma CYP2E1 (do 28 %), šentjanževka pa naj ne bi inducirala izoform CYP1A2 in CYP2D6 (11, 12). Aktivnost encimov se povrne na normalno raven v 1 tednu po prenehanju jemanja šentjanževke. Do interakcij torej lahko pride ob hkratni uporabi šentjanževke in zdravil, ki se presnavljajo z navedenimi izoformami citokromov P450 ali prenašajo z glikoproteinom P (13).

Za indukcijo citokromov in glikoproteina P je odgovoren hiperforin (slika 1). Različni izvlečki iz šentjanževke vsebujejo zelo različne količine hiperforina. Njegova vsebnost lahko variira za faktor več kot 10 (od 0,6 do 6,3 %), deloma zaradi variabilne vsebnosti v drogi, deloma pa zaradi različnih uporabljenih topil. Zdravila na evropskem tržišču večinoma vsebujejo izvlečke, pripravljene s 60-odstotnim etanolom, ki imajo od 1,5 do 2,5 % hiperforina (14). Izvlečki, pripravljene s 80-odstotnim etanolom, pa lahko vsebujejo do 6 % hiperforina (15). Evropska farmakopeja predpisuje za kvantificirane suhe izvlečke šentjanževke največjo dovoljeno vsebnost hiperforina 6 % oz. ne več, kot proizvajalec navede na izdelku. Izvlečki z nizko vsebnostjo oziroma nizki



Slika 1: Strukturni formuli hiperforina in hipericina
Figure 1: Structural formulas of hyperforin and hypericin

odmerki (pod 1 mg hiperforina dnevno) ne povzročajo indukcije (15, 16). Hiperforin, ki je kriv za interakcije, po drugi strani tudi pomembno prispeva k antidepressivni učinkovitosti izvlečkov šentjanževke, zato njegova vsebnost v zdravilih ne sme biti premajhna. Za učinkovite so se izkazali že izvlečki z 1-odstotno vsebnostjo in pri njih interakcije še niso opazne (17).

Pomembne so predvsem interakcije šentjanževke s tistimi zdravili, ki se presnavljajo z navedenimi encimi, poleg tega pa imajo ozko terapevtsko širino in je izostanek v njihovem učinku usoden. Take pomembne interakcije so npr. z imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus), zdravili proti virusu HIV (amprenavir, indinavir) in nekaterimi zdravili proti raku (irinotekan) ter varfarinom. Zaradi indukcije citokromov in glikoproteina P pride do znižanja koncentracije ciklosporina v krvi za 33 do 67 %. Koncentracija je prenizka za doseganje učinka in lahko pride do zavrnitve presajenega organa. V nekaj tednih po prenehanju jemanja šentjanževke se spet vzpostavi začetna koncentracija ciklosporina v krvi (18, 19). Do interakcije prihaja tudi s takrolimusom. Z raziskavo na zdravih prostovoljcih so dokazali, da se pri hkratnem jemanju pripravkov iz šentjanževke biološka uporabnost takrolimusa zmanjša za 35% (20).

Jemanje pripravkov iz šentjanževke je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo biološko uporabnost indinavirja, zaviralca HIV-1-proteaze za 54% (21). Pri sočasni uporabi irinotekana in šentjanževke (900 mg dnevno, 14 dni, tip pripravka ni naveden) so ugotovili 42-odstotno zmanjšanje plazemske koncentracije aktivnega presnovka irinotekana.

Možnost interakcij obstaja tudi z nekaterimi statini (simvastatin, lovastatin, cerivastatin in atorvastatin), ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4 (22), ne pa s pravastatinom, ki se ne presnavlja z encimi, ki jih šentjanževka inducira. Sočasna uporaba šentjanževke (900 mg dnevno, 14 dni) je znižala plazemske koncentracije simvastatina za 28 % (40). Pri sočasni uporabi šentjanževke (600 mg dnevno, 28 dni) in atorvastatina so ugotovili 14-odstotno povišanje holesterola LDL v primerjavi s samostojno uporabo atorvastatina (41).

Če pripravke iz šentjanževke dajemo skupaj s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) (sertralin, paroksetin) ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (nefazodon), lahko pride do serotoninskega sindroma (13, 37).

Po nekaterih podatkih naj bi obstajala tudi nevarnost interakcij šentjanževke s peroralnimi kontraceptivi, ki so prav tako substrat za citokrom P450 3A4. Ta interakcija je izmed vseh najbolj kontroverzna. Znižanje serumskih koncentracij učinkovin peroralnih kontraceptivov so ugotovili v mnogih (23–25), vendar ne vseh raziskavah (spet v odvisnosti od vsebnosti hiperforina). Težje pa je vprašanje glede kliničnega pomena te spremenjene farmakokinetike. Biološka uporabnost učinkovin iz peroralnih kontraceptivov se je ob hkratni uporabi šentjanževke večinoma znižala za 20 do 30 %. Majhen klinični pomen takega znižanja lahko vidimo iz pravila, da se dve zdravili, ki se po biološki uporabnosti razlikujeta za 20 %, štejeta za bioekivalentni (26). Serumska koncentracija učinkovin iz peroralnih kontraceptivov pa se med posameznicami, ki uporabljajo isto zdravilo, razlikuje celo za 92 % (27). V literaturi navajajo nekaj primerov nenačrtovane nosečnosti pri sočasnem jemanju šentjanževke in kontraceptivov (18, 28), vendar pa v teh primerih ni bilo mogoče izključiti, da ni do nosečnosti prišlo zaradi izpuščenih odmerkov. Poleg tega zanesljivost peroralne kontracepcije tudi pri z navodili skladnem jemanju ni 100-odstotna. Ocenjujejo, da pri tipični uporabi peroralne kontracepcije pride do nenačrtovane nosečnosti v enem letu pri 9 %, pri z navodili skladni uporabi pa pri 0,3 % uporabnic (29).

Vmesne krvavitve (ovulacijske krvavitve, metroragija), ki jih pri interakciji šentjanževke s peroralnimi kontraceptivi smatrajo kot kazalec zmanjšanja učinkovitosti peroralnih kontraceptivov, so po drugi strani pogost neželeni učinek že pri sami uporabi peroralne kontracepcije brez hkratne uporabe šentjanževke (30, 31). Vmesna krvavitev pa ni nujno znak zmanjšanja učinka kontracepcije. Več raziskav je sicer res pokazalo, da se je pogostost vmesnih krvavitev povečala ob hkratni uporabi šentjanževke, vendar pa to ni vplivalo na zorenje foliklov, na debelino endometrija niti na serumske koncentracije estradiola in progesterona (23–25).

Do sedaj še niso ugotovili, da bi obstajala vzročna povezava med nenačrtovano nosečnostjo in hkratno uporabo šentjanževke in peroralnih kontraceptivov. Če upoštevamo, da so bile ženske s peroralno kontracepcijo vključene v skoraj vse klinične študije s šentjanževko in pri njih niso ugotovili nenačrtovanih nosečnosti, lahko sklepamo, da je verjetnost interakcije zelo majhna.

2.2 NEŽELENI UČINKI

V kliničnih raziskavah so se pokazali kot najpogostejši naslednji neželeni učinki: prebavne težave (0,6 %), alergijske

reakcije (0,5 %), utrujenost (0,4 %) in nemirnost (0,3 %) (33). Le v nekaj raziskavah so te neželene učinke primerjali z neželenimi učinki placeba in v teh primerih ni bilo razlike v pogostosti. Vsekakor pa so neželeni učinki šentjanževke bistveno manjši kot pri ostalih antidepresivih. Pri inhibitorjih ponovnega prevzema serotonina je namreč njihova pogostost med 20 in 50 % in vključuje tudi resne neželene učinke, kot so anoreksija, spolna disfunkcija, motnja vida, palpitacija, alopecija in samomorilno obnašanje (15, 42, 43, 44).

2.3 FOTOTOKSIČNOST

Fototoksičnost šentjanževke (hipericizem) je že dolgo znana iz veterine. Živalim, ki so se pasle v šentjanževki in so bile kasneje izpostavljene močnemu soncu, so se na neporaščenih delih kože pojavili eritemi. Živali dnevno povprečno zaužijejo suhe mase krme za 2 % njihove mase, medtem ko pri človeku maksimalni terapevtski odmerek šentjanževke (ekvivalent 10 g droge) predstavlja le 0,02 % njegove mase. Pri ljudeh torej takih težav niso opazili, dokler pa niso opravili ustreznih raziskav, jih tudi ni bilo mogoče povsem izključiti. Sedaj imamo podatke iz več raziskav, v katerih so zdravi prostovoljci prejeli velike odmerke izvlečkov šentjanževke (do 10-krat večje od terapevtskih), nato pa so jih obsevali s svetlobo različnih valovnih dolžin in simulirano sončno svetlobo. V nobenem primeru niso ugotovili povečane občutljivosti kože (15, 34–36). Farmakološke raziskave na izoliranih keratinocitih so pokazale, da je za fototoksičnost odgovoren hipericin (Slika 1). Hipericin absorbira svetlobo in zaradi prejete energije preide v vzbujeno stanje, energijo nato prenese na molekulo kisika, ki se s tem pretvori v singletni kisik, po prenosu elektrona pa še v superoksidni radikal in ostale reaktivne kisikove zvrsti (45). Za fototoksičnost je potrebna koncentracija 1000 ng/ml hipericina, medtem ko so koncentracije v plazmi pri terapevtski uporabi 70-krat nižje, v koži pa 300-krat nižje (15).

3 SKLEP

Zdravila, ki vsebujejo izvlečke šentjanževke, so zaradi svoje učinkovitosti pomembna zdravila v terapiji depresij. Pri večjih odmerkih, katerih učinkovitost za zdravljenje blagih do zmernih depresivnih epizod je dokazana z množico kliničnih študij, se teh zdravil ne sme uporabljati hkrati z imunosupresivi, terapijo HIV, irinotekanom in varfarinom. Pri

nižjih odmerkih zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje blažjih simptomov, nevarnosti interakcije niso klinično pomembne. Raziskave niso potrdile fototoksičnosti niti pri odmerkih, ki so 10-krat večji od terapevtskih.

4 REFERENCE

1. Kokalj M, Kolar J, Trafela T, Kreft S. Differences among *Epilobium* and *Hypericum* species revealed by four IR spectroscopy modes: transmission, KBr tablet, diffuse reflectance and ATR. *Phytochem Anal.* 2011; 22; 541-546.
2. Umek A, Kreft S, Kartnig T, Heydel B. Quantitative phytochemical analyses of six *hypericum* species growing in Slovenia. *Planta Med.* 1999; 65; 388-390.
3. Germ M, Stibilj V, Kreft S, Gaberščik A, Kreft I. Flavonoid, tannin and hypericin concentrations in the leaves of *St. John's wort* (*Hypericum perforatum* L.) are affected by UV-B radiation levels. *Food chemistry*, 2010; 122; 471-474.
4. Germ, M, Stibilj, V, Kreft, S, Gaberščik, A, Pajk, F, Kreft, I. Selenium concentration in *St. John's wort* (*Hypericum perforatum* L.) herb after foliar spraying of young plants under different UV-B radiation levels. *Food chemistry*, 2009; 117; 204-206.
5. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. *St John's Wort for depression (Review) 2008 The Cochrane Collaboration.*
6. EMEA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use. EMEA public statement on the risk of drug interactions with *Hypericum perforatum* (*St. John's wort*) and antiretroviral medicinal products. London: EMEA/6321/00, 28 February, 2000.
7. Kreft S, Doljak B, Mlinarič A. Interakcije zdravil rastlinskega izvora z ostalimi zdravili. v.: *Interakcije kontraceptivov in zdravil, ki se uporabljajo pri hormonskem nadomestnem zdravljenju* (ur.: ObrezaA; Vovk T); Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, 2008.
8. Mlinarič A, Kac J: *Interakcije učinkovin v grenivki in šentjanževki z zdravili: Lekarništvo* 2004; 32; 56-58.
9. Kac J, Mlinarič A, Umek A: *Interakcije med zdravilnimi rastlinami in zdravili: Farmacevtski vestnik.* 2004; 55; 453-459.
10. Kac J, Mlinarič A: *Pomembne interakcije nekaterih zdravilnih rastlin z zdravili. Zdravniški vestnik* 2004; 73; 667-671.
11. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, Tong Y, Carrier DJ, Cheboyina S, Battu SK. *Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: Effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. Mol Nutr Food Res.* 2008
12. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. *Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. Drugs Aging.* 2005; 22; 525-539.
13. Izzo AA, Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs* 2001; 61; 2163–2175.
14. Wurglics M, Westerhoff K, Kaunzinger A, Wilke A, Baumeister A, Dressman J, Schubert-Zsilavec M. *Comparison of German St. John's wort products according to hyperforin and total hypericin content. J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001; 41; 560-566.

15. European Medicines Agency: Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba; 2009; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/01/WC500059144.pdf
16. Mai, I., Bauer, S., Perloff, E.S., John, A., Uehleke, B., Frank, B., Budde, K., Roots, I. Hyperforin content determines the magnitude of the St. John's wort – cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76; 330-340.
17. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62; 225-233.
18. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 349–356.
19. Moschella C, Jaber BL. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1105–1107.
20. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 89–94.
21. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 335: 547–8. Erratum in: *Lancet* 2001; 357: 1210.
22. Mlinarič A. Interakcije hipopilemikov z učinkovinami naravnega izvora. *Farm Vestn* 2003; 54: 694–694.
23. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56; 683-690.
24. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, Hilligoss JK, Miller M, Gorski JC. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74; 525-535.
25. Murphy, P.A., Kern, S.E., Stanczyk, F.Z., Westhoff, C.L. Interaction of St. John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception.* 2005; 71; 402-408.
26. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, 20 January 2010.
27. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2009; 14; 221-232.
28. Murphy PA. St. John's wort and oral contraceptives: reasons for concern? *J Midwifery Womens Health* 2002; 47: 447–450.
29. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). »U.S. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6205a1.htm>)
30. SmPC Cilest 0,25 mg/0,035 mg tablete, (datum zadnje revizije besedila 12. 12. 2008), <http://si.draagle.com/>, datum dostopa: 28.6.2014.
31. SmPC Qlaira filmsko obložene tablete, (datum zadnje revizije besedila 08.10.2010), <http://si.draagle.com/>, datum dostopa: 28.6.2014.
32. SmPC Logest 0,02 mg/0,075 mg obložene tablete, (datum zadnje revizije besedila 12.10.2007), <http://si.draagle.com/>, datum dostopa: 28.6.2014.
33. Greeson, J.M., Sanford, B., Monti, D.A. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology.* 2001; 153; 402-414.
34. Schempp CM, Winghofer B, Muller K, Schulte-Monting J, Mannel M, Schopf E, Simon JC. Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's Wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. *Phytother Res.* 2003; 17; 141-146.
35. Schulz HU, Schürer M, Bässler D, Weiser D. Investigation of the effect on photosensitivity following multiple oral dosing of two different *Hypericum* extracts in healthy men. *Arzneimittelforschung.* 2006; 56; 212-221.
36. Köppel H, Naser B, Schulz HU, Kibbel T, Schürer M, Liske E. Investigation of the effect on photosensitivity following repeated oral dosing of *Hypericum* extract in 20 healthy male and female volunteers. *Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie.* 2008; 26.
37. Rahimi R, Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8; 691-708.
38. Wölflle U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med.* 2014; 80; 109-120.
39. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94; 1247–1249.
40. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70; 518–524.
41. Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63; 913–916.
42. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 153; 402-414.
43. Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. *Clin Ther* 1997; 19:1135–1250.
44. SmPC Portal 20 mg trde kapsule, (datum zadnje revizije besedila 10. 10. 2008), <http://si.draagle.com/>, datum dostopa: 6.11.2014.
45. Onoue S, Seto Y, Ochi M, Inoue R, Ito H, Hatano T, Yamada S. In vitro photochemical and phototoxicological characterization of major constituents in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) extracts. *Phytochemistry.* 2011;72; 1814-1820.

