

Hipérico

Revisión

■ ÁNGEL M.^a VILLAR DEL FRESNO, M.^a EMILIA CARRETERO ACCAME • Departamento de Farmacología.
Facultad de Farmacia. UCM.

Los autores efectúan una revisión de los caracteres botánicos, composición química, actividad farmacológica, farmacocinética, indicaciones, usos, posología, interacciones y efectos adversos del *Hypericum perforatum* L., una planta que actualmente ha cobrado gran vigencia en fitoterapia, especialmente por sus beneficios en el tratamiento de la depresión de leve a moderada.

Se conoce con los nombres vulgares de hipérico, hipericón, corazoncillo o hierba de San Juan, entre otros, una especie utilizada desde la antigüedad principalmente por vía tópica como vulneraria y cicatrizante, y por vía interna por sus propiedades digestivas, que se emplea en la actualidad en el tratamiento de la depresión leve a moderada.

Respecto al origen de la palabra, según algunos autores, etimológicamente procede del griego, *hyper* (sobre) y *ereike* (brezo, matorral), aunque para otros vendría de *hyper* (sobre) y *eikon* (imagen, icono), porque se colocaba en las casas como adorno sobre imágenes para proteger frente a los malos espíritus¹.

El nombre vulgar «hierba de San Juan» parece datar del siglo VI de nuestra era y se refiere a que el mejor día para recolectar la planta es el 24 de junio, día de San Juan o bien, según algunos autores cristianos de la antigüedad, a que las manchas rojas simbolizan la sangre de San Juan y aparecen en las hojas el 29 de agosto, fiesta de la degollación de San Juan.

En la actualidad, el hipérico viene recogido en farmacopeas nacionales de diversos países. Concretamente la



Real Farmacopea Española reza: «El hipérico consiste en las sumidades floridas, desecadas, enteras o cortadas de *Hypericum perforatum* L. Contiene no menos del 0,08 % de hipericinas totales expresadas como hipericina (C30H16O8; Mr 504,4), calculado respecto a la droga desecada».

CARACTERES BOTÁNICOS

Hypericum perforatum L., pertenece a la familia *Hypericaceae*, es una especie herbácea de base leñosa, que posee tallos cilíndricos recorridos por dos aristas longitudinales opuestas. Las hojas, también opuestas y sésiles, presentan en el limbo glándulas secretoras que se pueden observar a contraluz (*perforatum*). En los bordes de dichas hojas se encuentran unos pequeños puntos glandulosos oscuros, por contener pigmentos antraquinónicos (hipericina). Los pétalos de las flores, de color amarillo, también llevan en los bordes glándulas secretoras como pequeños puntos oscuros. Como indica la Farmacopea, las sumidades floridas, recolectadas en plena floración, constituyen la droga.

La planta es originaria de Europa, norte de África y Asia occidental, habiéndose introducido posteriormente en América y en Australia, donde se extendió con gran rapidez. Crece en terrenos baldíos y en los márgenes de los caminos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La composición química del hipérico es muy compleja; entre sus componentes se pueden destacar:

- Derivados diantrónicos (naftodiantronas, 0,05-0,15%: hipericina, pseudohipericina, protohipericina, etc.).
- Derivados floroglucínicos: hiperforina (> 4 %), adhiperforina.
- Flavonoides: hiperósido, quercetol, rutósido, quercitrósido, etc.
- Biflavonoides: biapigenina, amenoftlavona).
- Xantonas.
- Aceite esencial.
- Elevada proporción de taninos condensados.
- Ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, etc.).
- Triterpenos.
- Carotenoides.
- Esteroles (beta-sitosterol).

La composición y proporción de los principios activos puede variar de forma importante. Las figuras 1 y 2 reflejan las fórmulas de hipericina, pseudohipericina e hiperforina.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

El hipérico se conoce y utiliza desde la antigüedad (Dioscórides la describía como especie «con hojas semejantes a la ruda» por sus glándulas como pequeños puntos y la recomendaba para tratar la ciática, en quemaduras, como febrífugo, diurético y emenagogo. Hipócrates y otros autores también preconizaban su empleo. En la Edad Media se relacionaba con prácticas mágico-religiosas, etc. En tiempos de Paracelso, se usaba en problemas psiquiátricos y se describía el hipérico como «árnica para los nervios»). Sus propiedades antisépticas y cicatrizantes por vía tópica, así como astringentes y antivirales, han sido demostradas en diversos ensayos experimentales tanto *in vivo* como *in vitro* y en ensayos clínicos. Posee también propiedades antiinflamatorias, antiespasmódicas y diuréticas debidas probablemente a la presencia de flavonoides.

Actividad antiinflamatoria

El efecto antiinflamatorio del extracto de hipérico se relaciona en parte con la modulación de la expresión de COX-2². Se ha sugerido igualmente que la hiperforina puede ser eficaz en el tratamiento de la inflamación y las afecciones alérgicas relacionadas con eicosanoides, ya que en ensayos *in vitro* actúa como inhibidor dual de 5-LO y COX-1³.

Actividad antivirásica

En cuanto a la actividad antivirásica, los responsables de dicha actividad parecen ser principalmente hipericina y pseudohipericina. Estos compuestos actúan frente a un amplio espectro de virus (influenza, herpes, polio, hepatitis C, VIH, etc.)⁴. El hipérico presenta también una interesante actividad antimicrobiana frente a bacterias grampositivas; el principal responsable de este efecto parece ser la hiperforina. Asimismo, una fracción butanólica aislada ha demostrado ser activa sobre *Helicobacter pylori*⁵.

Actividad antidepresiva

En los últimos años, la mayor parte de los estudios realizados corresponden además de a la ya comentada actividad antivirásica a la *antidepresiva*. Esta interesante actividad ha motivado una amplísima utilización, de tal forma que las ventas con estos fines se estimaron en Estados Unidos (1998) en 200 millones de dólares y en Europa (1999) en alrededor de 6.000 millones de dólares. En ese tiempo el hipérico lideró en Alemania el tratamiento para las depresiones, empleándose en cantidades cuatro veces superiores a fluoxetina⁶.

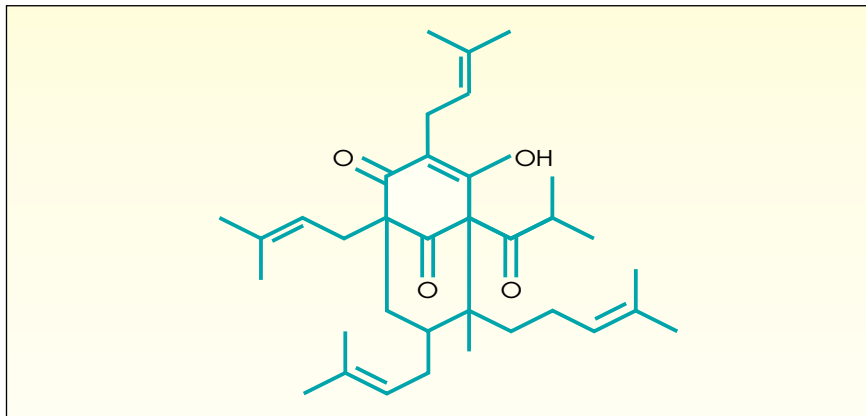
Investigación y estudios clínicos

Estudios en animal de experimentación, bien demostrados y documentados, han establecido que extractos diversos de hipérico se comportan de forma semejante a los antidepresivos convencionales en los test generales de «pérdida de utilización de lo aprendido», y en concreto en los de «suspensión del ratón por la cola», «natación forzada en rata», «test de la curiosidad», y «pérdida del aprendizaje»^{7,8}.

Estas experiencias en animales fueron posterior y ampliamente ratificadas en numerosos ensayos clínicos. Aunque en principio algunos no estuvieron sujetos a las mismas normas, seguidas de forma sistemática para la aprobación de fármacos convencionales, más recientemente han incluido ensayos doble ciego con placebo y generalmente frente a antidepresivos estándar. En la mayor parte de los ensayos clínicos se administraron dosis de 900 mg de un extracto estandarizado con 0,3% de hipericina; a partir de 1997, los estudios controlados emplearon principalmente un extracto metanólico y preparados a partir de un extracto etanólico. Un trabajo de metaanálisis sistemático realizado por *The Cochrane Library*⁹ evaluó 27 estudios que incluyeron un total de 2.291 pacientes con trastornos depresivos comparando con placebo y/o con antidepresivos. Fueron estudios aleatorios que aplicaron la técnica de doble ciego, y en los que se utilizaron escalas clínicas según síntomas depresivos. Los resultados indicaron que los preparados de hipérico eran superiores al placebo y tan efectivos como los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión leve o moderada. Estudios posteriores llegaron a las mismas conclusiones al comparar con fluoxetina¹⁰. En el tratamiento de niños con síntomas depresivos han demostrado gran tolerabilidad y efectividad, lo que hace que los autores consideren el hipérico como un fármaco potencial en el tratamiento efectivo y seguro para niños con síntomas de depresión¹¹.

En los ensayos clínicos se destaca el porcentaje de mejoría de los pacientes, así como la disminución de efectos secundarios frente a los antidepresivos habitualmente utilizados^{12,13,14}. Así por ejemplo, se ha comparado el efecto de dosis múltiples de un extracto de hipérico con amitriptilina y frente a placebo en personas sanas, respecto al ritmo cardíaco, función cognitiva y EEG. El resultado de este ensayo permite afirmar que el hipérico en dosis múltiples no afecta a la variabilidad del ritmo cardíaco ni la función cognitiva, mientras que la administración crónica de amitriptilina origina una disminución de la variabilidad del ritmo y sedación subjetiva, aunque no daña la función cognitiva¹⁵.

Fig. 1. Fórmula de la hiperforina



Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción no se conoce totalmente, la actividad antidepresiva en un principio se atribuyó a la capacidad inhibitoria de la MAO. Posteriormente estas apreciaciones no se han confirmado, habiéndose establecido experimentalmente para los extractos de hipérico, incluida la hipericina, sólo una débil actividad inhibitoria de la MAO tipo A y B^{16,17} y de las COMT, enzimas implicadas en el catabolismo de las aminas biógenas. Mas verosímiles parecen los estudios actuales, que atribuyen a la hiperforina el papel protagonista en la actividad antidepresiva —es también la más abundante en los extractos frecuentemente utilizados, los alcohólicos, llegando hasta un 6%—. Este compuesto actuaría inespecíficamente inhibiendo la recaptación de diversos neurotransmisores tales como serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato y GABA, lo que justificaría esta actividad¹⁸. Esta hipótesis se ha venido confirmando mediante los resultados de las distintas experiencias *in vitro*^{19,20,21}. También algún autor ha sugerido que el receptor benzodiazepínico está implicado en la activación del efecto ansiolítico del extracto de hipérico²².

Como ya se ha comentado, no se conoce con precisión cuál o cuáles son los compuestos responsables de la actividad del hipérico, aunque se considera que la hiperforina es uno de los principales responsables de la misma^{23,24,25}. Para comprobar su implicación en la actividad antidepresiva se ensayaron dos extractos de hipérico comparando con una sal estable de hiperforina. Se ha estudiado mediante el test de la natación forzada en rata y evaluando la actividad locomotora. Las concentraciones de hiperforina en plasma y cerebro se determinaron mediante HPLC. Se llega a la conclusión de que la hiperforina interviene en la actividad del hipérico, sin embar-

go, las concentraciones cerebrales tras la dosis eficaz están muy alejadas de las activas *in vitro* previamente investigadas en los ensayos de mecanismos de neurotransmisores²⁶.

La actividad antidepresiva también parece deberse en parte a las naftodiantronas (hipericina) y a las xantonas (éstas se encuentran en baja proporción, pero se ha comprobado su actividad antidepresiva en animal que parece implicar a los sistemas dopamínico y serotoninérgico²⁷.

**El hipérico constituye
un tratamiento eficaz
en casos de depresión leve
a moderada, pero es preciso
conocer las interacciones
que produce su uso
concomitante
con otros fármacos**

Algunos autores sugieren que la eficacia antidepresiva del hipérico puede deberse en parte a un efecto sinérgico de diferentes constituyentes del mismo. En este sentido, el trabajo publicado por Butterweck *et al.*, en 2002, analiza *in vitro* las naftodiantronas

hipericina y pseudohipericina, el derivado floroglucínico hiperforina y diversos flavonoides aislados de un extracto bruto de hipérico²⁸.

FARMACOCINÉTICA (ESCO²⁹)

Como ocurre con la mayoría de las drogas con una composición compleja y cuyo principio activo se desconoce, los datos farmacocinéticos son solamente parciales y se refieren a alguno de los componentes conocidos de la droga. Así se ha estudiado en ratón cómo la hipericina y la pseudohipericina (marcadas) se absorben a las 6 horas de su administración en un 80 y 60%, respectivamente. La distribución no indicó una acumulación selectiva, encontrándose la principal radioactividad en sangre. También se identificó radioactividad en el cerebro.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y USO

La droga se utiliza actualmente como antidepresivo en depresiones leves a moderadas, en estados de ansiedad e irritabilidad y para mejorar el sueño y el humor. Es útil en casos de enuresis infantil. Como antidepresivo el efecto no se manifiesta hasta al menos dos semanas después de iniciarse el tratamiento. Se emplea, asimismo, por sus propiedades antisépticas y cicatrizantes en heridas superficiales y en quemaduras, sobre todo de primer grado (no formación de queloides).

La Comisión E alemana indica el hipérico por vía interna en trastornos psicovegetativos, malhumor de carácter depresivo, etc., y en forma de preparados oleosos en trastornos dispépticos. En uso tópico, se emplean preparados oleosos para heridas incisas o lacradas, mialgias y quemaduras de primer grado. Blumental³⁰ hace referencia a su uso como antiinflamatorio tópico.

La *British Herbal Pharmacopoeia* indica actividad antidepresiva y la monografía de ESCOP incluye una mejoría significativa del humor, pérdida de interés y otros síntomas de la depresión, como sueño, concentración y dolencias somáticas, recomendando su uso en estados de depresión leve a moderada, ansiedad e irritabilidad²⁹.

POSOLOGÍA

Según la monografía de ESCOP, en adultos se debe administrar tinturas o extractos fluidos estandarizados, o extractos hidroalcohólicos o hidrometanólicos secos, equivalentes a 0,2-1 mg de

hipericina total/día; entre 2 y 4 g de droga/día en infusión. En ancianos se administra la misma dosis que en adultos y en niños de 6 a 12 años la mitad de la dosis, siempre bajo control médico²⁹.

La Comisión E alemana indica que en Alemania, la dosis habitual es de 300 mg/tres veces al día, de un extracto hidroalcohólico. Los registros en forma de infusión han sido retirados recientemente debido a la carencia de evidencia de eficacia. Basándose en los datos de las investigaciones las dosis recomendadas son las siguientes:

- Vía interna: extracto fluido 1:1 (g/ml): 2 ml, dos veces/día. Extracto seco 5-7:1:300 mg, tres veces/día.

- Vía tópica: macerado en aceite (*oleum hyperici*). Macerado de droga fresca en aceite de oliva, con aplicación directa en las áreas afectadas³⁰.

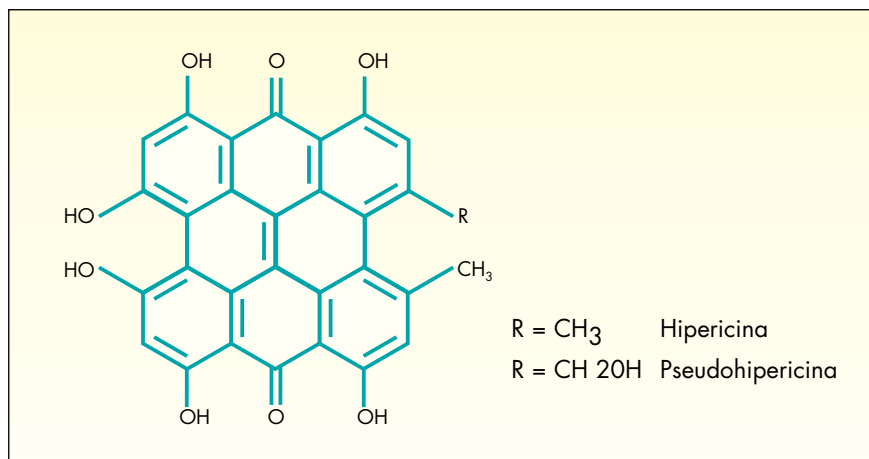
EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES

Las naftodiantronas del hipérico pueden producir reacciones de fotosensibilidad tras su administración por vía oral, por lo que se recomienda evitar la exposición al sol de los pacientes durante su empleo. Otros efectos adversos, escasos, incluyen reacciones alérgicas, estreñimiento, confusión, sequedad de boca, problemas gastrointestinales y trastornos del sueño.

Se ha descrito en la bibliografía algún caso, raro, de aparición de manías en pacientes con depresión bipolar tratados con extractos de hipérico, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de prescribir dichos preparados³¹.

Respecto a las interacciones del hipérico con otros fármacos, se comprobó que su administración conjunta puede disminuir sus niveles plasmáticos y por ello reducir su actividad terapéutica. En 2002 Henderson *et al.* publicaron una revisión sistemática de todos los casos disponibles en la literatura científica en Europa, en la que se recogen interacciones clínicas significativas con anticoagulantes orales (warfarina, fenprocumona), ciclosporina, anticonceptivos orales, teofilina, digoxina e inhibidores de VIH proteasa. Estas interacciones se deben, probablemente, a la inducción de diversos isoenzimas del citocromo P-450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2) y de una glicoproteína transportadora. No se puede prever el grado de inducción, ya que depende de factores tales como variabilidad cuali y cuantitativa de los constituyentes de las preparaciones de hipérico. Igualmente puede haber interacciones farmacodinámicas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agonistas de receptores de serotonina como los triptanos emplea-

Fig. 2. Fórmulas de la hipericina y la pseudohipericina



dos en el tratamiento de las migrañas. Estas interacciones podrían incrementar el riesgo de reacciones adversas. En Suecia y Reino Unido, debido a estos posibles riesgos se informó a profesionales y pacientes. Los preparados registrados de hipérico deben reflejar estas interacciones y dejar constancia en los prospectos de los posibles riesgos³².

En España, la Agencia Española del Medicamento emitió una nota informativa sobre el riesgo de interacciones medicamentosas con *Hypericum perforatum*, ya que éste se encuentra en distintas especialidades farmacéuticas, preparados de parafarmacia y otros de venta libre en herboristería. En dicha nota se dan una serie de recomendaciones para pacientes tratados con medicamentos y que no estén tomando hipérico, así como para los que sí lo estén tomando. Se incluyen, además, tres anexos. El anexo I contiene algunos nombres populares de *Hypericum perforatum* en España; el anexo II es un listado no exhaustivo de especialidades farmacéuticas y otros preparados con *Hypericum perforatum* y el anexo III es un listado de los medicamentos antivirales autorizados en España.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No parecen existir suficientes datos en cuanto a la seguridad de su empleo en embarazo y lactancia, por lo que su uso está contraindicado³³. Se ha efectuado el seguimiento de los niveles de hiperforina e hipericina en la leche materna de una paciente con depresión posparto tratada con hipérico, así como en el plasma del lactante y se ha detectado que sólo la hiperforina se excreta en la leche materna y en pequeña concentración (ambos compuestos se encontraron por debajo de los límites de cuantificación en el plasma). No se observaron efectos secundarios en la madre ni en el

hijo, pero los autores del ensayo aconsejan que se efectúen ensayos a largo plazo antes de recomendar el empleo de hipérico en depresión posparto³⁴.

CONCLUSIÓN

Se puede afirmar que, como se ha demostrado tras numerosos ensayos en animal y en clínica, el hipérico constituye un tratamiento eficaz en casos de depresión leve a moderada, pudiendo sustituir a los medicamentos de síntesis, ya que presenta menos inconvenientes que éstos, si bien es preciso conocer las interacciones que produce su uso concomitante con otros fármacos para evitar la posible pérdida de actividad de los mismos. □

BIBLIOGRAFÍA

- Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's Wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(6):292-7.
- Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R. In vivo and in vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *J Pharm Pharmacol* 2002;54(10): 1379-83.
- Albert D, Zundorf I, Dingermann T, Muller WE, Steinhilber D, Werz O. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol* 2002;64(12):1767-75.
- Robbers JE, Tyler VE. Tyler's Herbs of Choice. The Therapeutic Use of Phyto-medicinals. Binghamton, NY: The Haworth Herbal Press, 2000.
- Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 (Suppl. 1): S116-8.
- Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999;354: 2014-5.
- De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de

La higiene bucal es la mejor aliada contra los problemas de encías

La acumulación de placa bacteriana en la cavidad bucal puede originar un cuadro de **gingivitis** (inflamación de las encías), y ésta a su vez puede degenerar en **periodontitis** (afectación del ligamento periodontal). La forma más eficaz de prevenir estas patologías es tan simple como practicar una higiene bucal adecuada.

Las siguientes **recomendaciones** contribuirán a mejorar la salud dental:

– Visita a tu dentista al menos dos veces al año.

– Emplea un dentífrico con agentes que combatan la placa bacteriana para lograr una limpieza más eficaz.

Hay que limpiar toda la cavidad bucal en cada cepillado, no sólo los dientes:

- En la **lengua** se acumula cuatro veces más placa bacteriana que en los dientes, por lo que también debe ser cepillada.
- Es muy importante dar un suave masaje sobre las **encías** con el cepillo de dientes.

– La línea Bland-A-Med está recomendada por los dentistas de mayor prestigio a nivel mundial y la eficacia de sus fórmulas está avalada por numerosos estudios clínicos.

– La fórmula exclusiva "Protección encías", diseñada por el equipo de investigación de Bland-A-Med, contiene **lactato de zinc**. Este principio activo ha demostrado gran eficacia no sólo en la eliminación de la placa bacteriana, sino también en evitar su reparación.

HIPÉRICO

- Beun R, Jentzsch KR. Comparison of *Hypericum* extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:461-8.
8. Butterweck V, Jürgenliemk G, Nahrstedt A, Winterhoff H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* Show Antidepressant Activity in the Forced Swimming Test. *Planta Med* 2000;66:3-6.
 9. Linde K, Mulrow CD. St John's Wort for depression. En: *The Cochrane Library* (Issue 3). Oxford: Update Software, 2000.
 10. Volz HP, Laux P. Potential treatment of subthreshold and mild depression: a comparison of St John's wort extracts and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000;41(Suppl 1):133-7.
 11. Hubner WD, Kirste T. Experience with St John's Wort (*Hypericum perforatum*) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances. *Phytother Res* 2001;15(4):367-70.
 12. Linde K, Ramírez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's Wort for Depression -An Overview and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Br Med J* 1996;313:253-8.
 13. Hippus H. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) - A Herbal Antidepressant. *Curr Med Res Opin* 1998;14(3):171-84.
 14. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(5):239-52.
 15. Siepmann M, Krause S, Joraschky P, Muck-Weymann M, Kirch W. The effects of St John's wort extract on heart rate variability, cognitive function and quantitative EEG: a comparison with amitriptyline and placebo in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(3):277-82.
 16. Muller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schafer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:16-21.
 17. Yu PH. Effect of the *Hypericum perforatum* extract on serotonin turnover in the mouse brain. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:60-5.
 18. Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M, Esposito E. Effect of acute administration of *Hypericum perforatum*-CO₂ extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(1):14-8.
 19. Biber A, Fischer H, Romer A, Chatterjee SS. Oral bioavailability of hyperforin from *Hypericum* extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1):36-43.
 20. Dimpfel W, Schober F, Mannel M. Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO₂ extract of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on intracerebral field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1):30-5.
 21. Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, Philippu A. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neurosci Lett* 1999;262(3):199-202.
 22. Vandenberghe A, Zanoli P, Puia G, Truzzi C, Kamuhabwa A, De Witte P, Merlevede W, Baraldi M. Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65(4): 627-33.
 23. Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Activity profiles of two hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1): 22-9.
 24. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Muller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. *Life Sci* 1998;63(6):499-510.
 25. Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1): 54-9.
 26. Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo CB, Guiso G, Morazzoni P, Caccia S. Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology* 2002;164(4):423-8.
 27. Muruganandam AV, Ghosal S, Bhattacharya SK. The role of xanthenes in the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* involving dopaminergic and serotonergic systems. *Bioamines* 1999;15(5):553-67.
 28. Butterweck V, Nahrstedt A, Evans J, Hufeisen S, Rauser L, Savage J, Popadak B, Ernberger P, Roth BL. In vitro receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. *Psychopharmacology* 2002;162(2):193-202.
 29. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). *Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs*. Fascicule 1. Exeter: ESCOP, 1996.
 30. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council 2000.
 31. Fahmi M, Huang C, Schweitzer I. A case of mania induced by *Hypericum*. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(1):58-9.
 32. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort: drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(4): 349-56.
 33. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines. A Guide for Health-care Professionals*. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
 34. Klier CM, Schafer MR, Schmid-Siegel B, Lenz G, Mannel M. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) - is it safe during breastfeeding? *Pharmacopsychiatry* 2002;35(1):29-30.