

# Pausinystalia yohimbe

(yohimbe)



**Nome:** *Pausinystalia yohimbe*

**Famiglia:** Rubiaceae

**Genere:** *Pausinystalia* (*Corynanthe*)

**Specie:** *Pausinystalia yohimbe* [K.Schumann]

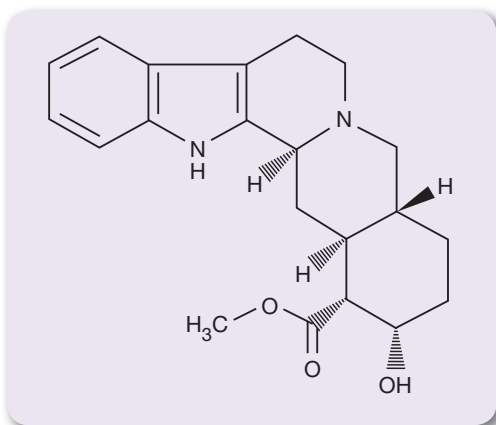
**Sinonimi:** corynanthe yohimbe; yohimbe, ketum; kutum; biak; biak-biak

**Provenienza:** Africa Occidentale: Nigeria, Camerun, Congo

**Principi attivi:** yohimbina,  $\alpha$ -yohimbina, delta-yohimbina, allo-yohimbina, corinanteina<sup>(1)</sup>

La *Pausinystalia yohimbe* contiene fino al 6% di alcaloidi totali di cui il 10-15% di yohimbina<sup>(1)</sup>. La yohimbina è l'alcaloide principale (nonché l'alcaloide più studiato) estratto dalla corteccia di *Pausinystalia yohimbe* dell'Africa occidentale. La qualità e la quantità di yohimbina nella corteccia è altamente variabile, raggiungendo l'*optimum* quali-quantitativo nella corteccia dei fusti principali. La stessa concentrazione di principio attivo è soggetta anche a delle oscillazioni stagionali, essendo massima durante la stagione delle piogge e minima durante la stagione secca. Normalmente si utilizza la corteccia sminuzzata sciolta in acqua o alcol.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



**Nome:** yohimbina.

**Formula Molecolare:**  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  (peso molecolare = 354,4).

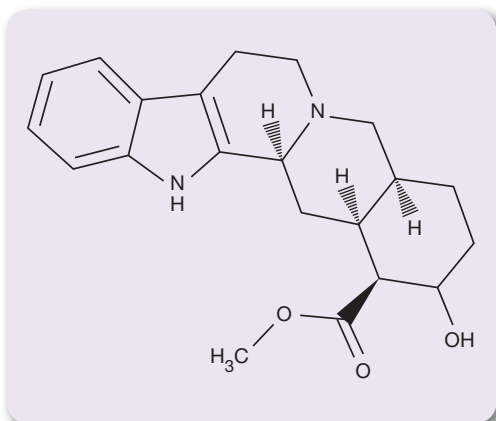
**Nome sistematico:** yoimbano-16- $\alpha$ -acido carbossilico, 17- $\alpha$ -idrossi metilestere.

**Numero di registro CAS:** 146-48-5.

**Punto di fusione:** 241°C.

**UVmax:** (alcol metilico) 226, 280, 291 nm.

**Solubilità:** scarsamente solubile in acqua, moderatamente solubile in etere; solubile in alcol, cloroformio, benzene caldo.



**Nome:**  $\alpha$ -yohimbina.

**Formula Molecolare:**  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  (peso molecolare = 354,4).

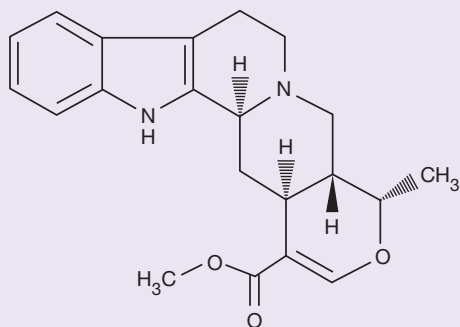
**Nome sistematico:** yoimbano-20- $\alpha$ -16- $\beta$ -acido carbossilico, 17- $\alpha$ -idrossi metilestere.

**Numero di registro CAS:** 131-03-3.

**Punto di fusione:** 243,5°C.

**UVmax:** (alcol metilico) 227, 281 nm.

**Solubilità:** insolubile in acqua, moderatamente solubile in etere e benzene, alcol metilico ed alcol etilico caldo.



**Nome:** delta-yohimbina.

**Formula Molecolare:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare = 352,4).

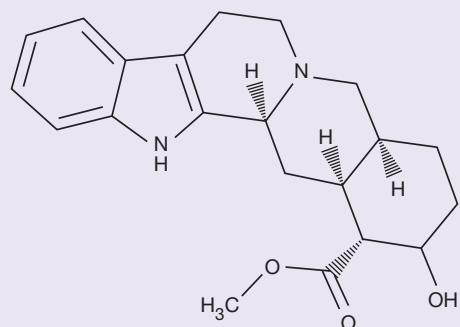
**Nome sistematico:** ossayoimbano-16-acido carbossilico, 16,17-dideidro 19- $\alpha$ -metil- metilestere.

**Numero di registro CAS:** 483-04-5.

**Punto di fusione:** 258°C.

**UVmax:** non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

**Solubilità:** non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



**Nome:** allo-yohimbina.

**Formula Molecolare:** C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare = 354,4).

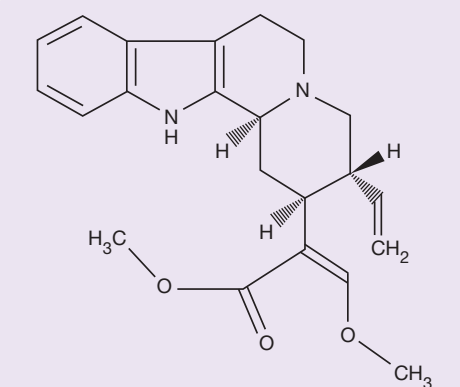
**Nome sistematico:** yoimbano-20- $\alpha$ -16- $\alpha$ -acido carbossilico, 17- $\alpha$ -idrossi-metilestere.

**Numero di registro CAS:** 522-94-1.

**Punto di fusione:** 135-140°C.

**UVmax:** (alcol metilico) 225, 280, 290 nm.

**Solubilità:** insolubile in acqua, solubile in alcol metilico, alcol etilico, piridina.



**Nome:** corinanteina.

**Formula Molecolare:** C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (peso molecolare = 366,4).

**Nome sistematico:** 17-18 secoyoimbano-16-acido carbossilico, 16,17, 18,19-tetraidro, 17 metossi-metilestere.

**Numero di registro CAS:** 18904-54-6.

**Punto di fusione:** la forma  $\alpha$  fonde a 103-107°C, la forma  $\beta$  fonde a 165-166°C.

**UVmax:** (alcol metilico) 227, 280, 291 nm.

**Solubilità:** il cloridrato di corinanteina è solubile in alcol e debolmente in acqua.

## Uso storico

Tradizionalmente la *Pausinystalia yohimbe* (o yohimbe) viene utilizzata nel trattamento dell'impotenza maschile e nel trattamento di una vasta gamma di problemi di tipo vascolare. Il suo uso storico, tuttavia, è quello che la vede impiegata come "afrodisiaco" <sup>(2)</sup>. La pianta viene consumata polverizzando o macinando la corteccia, ed è assunta come liquido dopo la bollitura in acqua assieme ad altre erbe.

## Uso attuale

Lo yohimbe viene talvolta utilizzato dagli atleti per aumentare le proprie performance, nonché dai cantanti per ottenere maggior chiarezza del tono di voce durante le lunghe tournée. I consumatori occidentali ne ricercano soprattutto le proprietà afrodisiache. È possibile trovare ed acquistare yohimbe in capsule, spesso in miscela assieme ad altre erbe (damiana, ginseng, guaranà, *Muirra puama*) su siti Internet che vendono liberamente "Smart Drugs". Il consumatore viene attratto dalle proprietà afrodisiache pubblicizzate: "...aumenta le sensazioni erotiche e sessuali, è afrodisiaco e potenzia il vigore sessuale...".

## Legislazione

In Italia nè yohimbina,  $\alpha$ -yohimbina, delta-yohimbina, allo-yohimbina, corinanteina, né l'intera pianta o parte di essa sono inserite nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. Tuttavia, in Italia, lo yohimbe è inserito nell'elenco del Ministero della Salute, degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari<sup>(3)</sup>. La Finlandia, la Norvegia, l'Australia e il Canada hanno reso illegale la vendita e il commercio dello yohimbe perché ritenuto pericoloso per la salute. Lo yohimbe non è sottoposto a controllo negli Stati Uniti: è possibile infatti comprare, vendere, coltivare e possedere senza licenza o prescrizione l'intera pianta o i suoi estratti. Qualora la pianta o i suoi derivati siano venduti come integratori alimentari, occorre che la vendita sia conforme alle leggi statunitensi relative agli integratori.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La maggior parte delle ricerche che riguardano la *Pausinystalia yohimbe* sono state effettuate in realtà sulla yohimbina, il principale alcaloide presente negli estratti della pianta. La yohimbina è un potente antagonista dei recettori  $\alpha$ -1 adrenergici<sup>(4)</sup>; incrementando la dose si ha blocco dei recettori serotoninergici e dopaminergici, mentre a dosi ancora più elevate la sostanza può agire da anestetico locale<sup>(5)</sup>.

A livello centrale la yohimbina è in grado di bloccare i recettori  $\alpha$ -2 adrenergici pre-sinaptici con inibizione del rilascio di noradrenalina. Come conseguenza di questo effetto il metabolismo della noradrenalina viene incrementato ed i suoi livelli cerebrali e spinali si riducono<sup>(6)</sup>. L'effetto della yohimbina è più marcato sui recettori  $\alpha$ -adrenergici pre-sinaptici piuttosto che su quelli post-sinaptici<sup>(7-8)</sup>.

Studi *in vivo* sull'animale hanno dimostrato che la yohimbina somministrata alle dosi di 0,5 - 1 mg/kg per via intraperitoneale è in grado, agendo sui recettori adrenergici, di antagonizzare in maniera significativa gli effetti comportamentali indotti dall'LSD (dietilamide dell'acido lisergico)<sup>(9)</sup>.

A livello simpatico la yohimbina incrementa l'attività colinergica e riduce l'attività adrenergica. La sua azione sui vasi sanguigni periferici è simile a quella della reserpina sebbene l'effetto sia più rapido e di minore durata<sup>(10)</sup>.

Nell'uomo, la yohimbina è in grado di influenzare il comportamento sessuale<sup>(11)</sup>. L'alcaloide infatti, attraverso il blocco dei recettori  $\alpha$ -2 adrenergici, incrementa l'afflusso e riduce il deflusso sanguigno a livello dei corpi cavernosi mantenendone il riempimento e quindi l'erezione<sup>(12)</sup>. Va comunque evidenziato che secondo la FDA americana (Food and Drug Administration), sebbene fino alla metà degli anni '90 la yohimbina sia stata ampiamente utilizzata per il trattamento delle disfunzioni erettili, la sua efficacia in tal senso non è stata mai provata in maniera inequivocabile<sup>(13)</sup>. La mancanza di prove certe di efficacia della yohimbina nel trattamento delle disfunzioni erettili è stata confermata anche dalle linee guida dell'American Urological Association<sup>(14)</sup>.

La yohimbina agisce da stimolante centrale e ad alte dosi può esercitare un effetto ansiogeno. Responsabili di questo effetto, prevenuto dalla somministrazione di diazepam, potrebbero essere il blocco dei recettori  $\alpha$ -2 adrenergici ed un aumento del rilascio corticale di sostanze colecistochinino-simili<sup>(15)</sup>.

In uno studio condotto su volontari sani è stato dimostrato che la yohimbina, somministrata per via orale, inibisce *ex vivo* l'aggregazione piastrinica indotta dall'adrenalina. Nello studio il farmaco è stato somministrato in singole dosi di 4, 8 e 12 mg. L'effetto antiaggregante è stato osservato a partire dalla dose di 8 mg, mentre alla dose di 12 mg la sua durata è risultata di almeno 10 ore. Nessuna delle dosi somministrate ha determinato variazioni della pressione ematica, della frequenza cardiaca o dei livelli plasmatici di catecolamine e glucosio<sup>(16)</sup>.

La yohimbina oltrepassa con facilità la barriera ematoencefalica e, una volta nel sistema nervoso centrale, antagonizza i recettori serotoninergici periferici, causa incremento dell'attività motoria, eccitazione, tremori e rilascio di ormone anti-diuretico (ADH). La liberazione di ADH causa, a sua volta, ritenzione idrica, incremento della pressione ematica e della frequenza cardiaca<sup>(17)</sup>.

## Tossicità

### Dati relativi alla tossicità acuta della yohimbina

Nell'uomo - TDL dopo somministrazione orale: 0,643 mg/kg  
Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 16 mg/kg  
Nel topo - DL 50 dopo somministrazione orale: 43 mg/kg  
Nel topo - DL 50 dopo somministrazione sottocutanea: 37 mg/kg  
Nel coniglio - DLo dopo somministrazione intravenosa: 11 mg/kg  
Nel coniglio - DLo dopo somministrazione sottocutanea: 50 mg/kg

### Dati relativi alla tossicità acuta della corinanteina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 35 mg/kg

### Dati relativi alla tossicità acuta della $\alpha$ -yohimbina

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 80 mg/kg  
Nel topo - DLo dopo somministrazione orale: 2500 mg/kg  
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 50 mg/kg

### Dati relativi alla tossicità acuta della allo-yohimbina

Nel topo - DLo dopo somministrazione orale: 2500 mg/kg

### Dati relativi alla tossicità acuta della $\delta$ -yohimbina

Nel bambino - DLo dopo somministrazione orale: 12,5 mg/kg  
Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 165 mg/kg  
Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 400 mg/kg  
Nel topo - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 20 mg/kg  
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 200 mg/kg  
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione intravenosa: 24 mg/kg  
Nel ratto - DL50 dopo somministrazione orale: 750 mg/kg

## Effetti avversi

Gli effetti avversi associati all'uso di yohimbina includono incremento della pressione ematica e della frequenza cardiaca<sup>(18)</sup>, stati di ansia, sonnolenza e sintomi maniacali<sup>(19-21)</sup>. Più raramente piloerezione, rinorrea, riduzione della diuresi ed uno stato di eccitazione centrale generalizzato che si manifesta con incremento dell'attività motoria, agitazione, irritabilità e tremori. In alcuni casi sono state segnalate anche parestesie, difficoltà a coordinare i movimenti e stati dissociativi.

In letteratura è riportato il caso di un uomo di 42 anni che, in seguito all'assunzione di yohimbina per il trattamento dell'impotenza, ha sviluppato un'eruzione cutanea eritrodermica accompagnata da insufficienza renale progressiva e da una sindrome simil-lupoide<sup>(22)</sup>.

In un altro paziente affetto da impotenza, a seguito dell'assunzione di yohimbina, si è manifestata una reazione avversa caratterizzata da broncospasmo. Alla base di questa reazione sembra esserci un aumento del tono colinergico con conseguente incremento delle contrazioni e delle secrezioni bronchiali<sup>(23)</sup>. È stato anche descritto un caso di priapismo refrattario al trattamento associato alla ingestione di un estratto di yohimbe che ha richiesto la effettuazione di uno shunt a livello dei corpi cavernosi<sup>(24)</sup>.

In un articolo apparso su "Consumer Report" (rivista scientifica ufficiale del Sindacato dei Consumatori negli Stati Uniti) la yohimbina è stata segnalata come "potenzialmente pericolosa" ed è stata inserita in un elenco di dodici prodotti di origine vegetale associati all'insorgenza di importanti effetti avversi<sup>(25)</sup>.

Nel novembre del 2001 la Food and Drug Administration (FDA) ha messo in guardia i consumatori dall'assumere un integratore alimentare utilizzato per perdere peso contenente yohimbina ed altri principi farmacologicamente attivi (norefedrina, caffeina, diiodotironina ed usniato di sodio), poiché sospettato di epatotossicità<sup>(26)</sup>.

L'overdose di yohimbina si manifesta con incremento della salivazione, midriasi, diarrea, ipotensione e con un effetto inotropo negativo. La morte può sopraggiungere per insufficienza cardiaca<sup>(19)</sup>. Il trattamento prevede lo svuotamento del tratto gastrointestinale (induzione del vomito e/o lavanda gastrica), somministrazione di carbone attivo, monitoraggio dei potenziali disturbi del ritmo cardiaco, eventuale somministrazione di fisostigmina, somministrazione di elettroliti ed infusione di bicarbonato di sodio per trattare le eventuali acidosi metaboliche<sup>(19)</sup>.

Negli ultimi anni si è diffuso il consumo di yohimbina tra i body builder per i suoi presunti effetti lipolitici e simpatico-mimetici. Recentemente è stato riportato il caso di un body builder italiano di 37 anni che ha manifestato sintomi quali malessere, vomito, ipertensione arteriosa, perdita di coscienza e convulsioni a seguito dell'ingestione di elevate quantità di yohimbina (5 g)<sup>(27)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

La yohimbina può interagire con numerosi farmaci causando reazioni avverse caratterizzate da ipertensione arteriosa, tremori, insonnia, palpitazioni e ansia<sup>(28)</sup>.

In particolare possono verificarsi interazioni con:

- Inibitori delle monoamino-ossidasi: si può avere amplificazione degli effetti ipertensivi<sup>(29)</sup>.
- Sibutramina: utilizzata per il controllo dell'appetito nei soggetti obesi. Il farmaco inibisce l'uptake della serotonina e della noradrenalina nei tessuti periferici; la yohimbina potenzia questo effetto e di conseguenza può incrementare il rischio di crisi ipertensive<sup>(30)</sup>.
- Clonidina: la yohimbina può competere con la clonidina a livello del recettore  $\alpha_2$  adrenergico determinando inibizione dell'attività antiipertensiva.
- Morfina: la yohimbina può incrementare l'analgesia e gli effetti avversi associati all'uso di morfina<sup>(31)</sup>.
- Naloxone: associato alla yohimbina determina nervosismo, ansia, tremori, palpitazioni, nausea, sbalzi di temperatura e alterazione dei livelli plasmatici di cortisolo<sup>(32)</sup>.

La yohimbina può causare riduzione della efficacia antiipertensiva dei seguenti farmaci<sup>(33)</sup>:

- ACE-inibitori
- Antagonisti recettoriali dell'angiotensina
- $\beta$ -bloccanti
- Calcio-antagonisti
- Diuretici
- Guanabenz
- Guanadrel
- Guanetidina
- Guanfacina
- Idralazina
- Minoxidil
- Reserpina
- Metildopa

La yohimbina può determinare aumento del rischio di episodi maniacali in pazienti bipolari e non, trattati con i seguenti farmaci<sup>(34)</sup>:

- Carbamazepina
- Litio
- Acido valproico
- Desipramina

La yohimbina può causare crisi ipertensive se associata ai seguenti farmaci <sup>(28)</sup>:

- Tiroxina
- Clomipramina
- Sinefrina ed efedrina

## Effetti in gravidanza

Lo yohimbe non dovrebbe essere usato in gravidanza <sup>(35)</sup>.

## Determinazioni Analitiche

La letteratura scientifica riporta una metodologia per l'analisi della yohimbina, principio attivo della *Pausinystalia yohimbe*, in urina <sup>(36)</sup> e due metodiche per l'analisi di diversi principi attivi nella corteccia dell'albero <sup>(37,38)</sup>. La prima metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi nella corteccia prevede l'utilizzo di un gas cromatografo accoppiato alla spettrometria di massa <sup>(37)</sup>, mentre la seconda prevede l'utilizzo sia di un'elettroforesi capillare accoppiata ad uno spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi che di un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa <sup>(38)</sup>.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

## Analisi per la determinazione della yohimbina nelle urine

(tratto da: BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877: 1162-1168) <sup>(36)</sup>.

L'analisi viene eseguita su campioni di urina mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem (LC-MS/MS).

## Estrazione del campione

50 µl di urine vengono diluiti aggiungendo 150 µl di acqua distillata contenente lo standard interno (dimetiltriptamina-D4, 200 µg/L). 10 µl della soluzione così ottenuta vengono iniettati nella strumentazione.

## Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Hypersil GOLD (100 x 2,1 mm x 5 µm)

Fase mobile A: acido formico 10 mM e acetonitrile (99:1 v/v)

Fase mobile B: acido formico 10 mM e acetonitrile (40:60 v/v)

Modalità di separazione: gradiente lineare (fase mobile B: tra 0.00-10.00 minuti, dall'0% al 100%; tra 10.01-14.00 minuti 0%)

Flusso: 0,2 ml/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Temperatura della sorgente: 350°C

Pressione del gas di nebulizzazione: 20 psi

Voltaggio del capillare: 5000 V

Energia di collisione: 41 eV

## Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

**Yohimbina:** 7,67 minuti

**Dimetiltriptamina-D4 (standard interno):** 6,37

## Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

**Yohimbina:** m/z 355 → 144, 212

**Dimetiltriptamina-D4 (standard interno):** m/z 193 → 148

## Standard

Lo standard di yohimbina utilizzato nelle analisi si può acquistare presso la ditta Chromadex (Santa Ana, CA, USA).

Lo standard interno è stato sintetizzato presso il laboratorio che ha svolto lo studio.

## Curva di calibrazione

La curva di calibrazione in urina è stata preparata coprendo il range di concentrazioni da 5 a 5000 µg/L.

## Risultati

Le urine analizzate sono state ottenute da pazienti recatisi al pronto soccorso per sospetta intossicazione da parte di diverse piante psicoattive, tra cui la *Pausinystalia yohimbe*. Tra i campioni di urine esaminati in questo studio nessuno è risultato positivo alla yohimbina.

## Bibliografia

1. [http://www.pureworld.com/redirect\\_pw2n.html](http://www.pureworld.com/redirect_pw2n.html)
2. SUNDERLAND T, TCHOUNDJEU Z, NGO-MPECK. The exploitation of *Pausinystalia yohimbe*. *Med Plant Cons.* 2000; 6: 21-22.
3. yohimbe. *Med Plant Cons.* 2000; 6: 21-22.
3. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
4. LANGER SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev.* 1980; 32: 337-362.
5. GOLDBERG MR, ROBERTSON D. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha-2-adrenoreceptor. *Pharmacol Rev.* 1983; 35: 143-180.
6. ANDEN N, GRABOWSKA M. Pharmacological evidence for a stimulation of dopamine neurons by noradrenaline neurons in the brain. *Eur J Pharmacol.* 1976; 39: 275-282.
7. BROWN J. Effects of alpha adrenoceptor agonists and antagonists and of antidepressant drugs on pre and postsynaptic alpha adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1980; 67: 33-40.
8. DREW GM. Effects of alpha adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and post synaptically located alpha adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1976; 36: 313-320.
9. MUSTAFA SM., BAVADEKAR SA., MA G., MOORE BM., FELLER DR., MILLER DD. Synthesis and biological studies of yohimbine derivatives on human  $\alpha_2c$ -adrenergic receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15: 2758-2760.
10. ANON. Yohimbine hydrochloride. Mosby, Inc 1998. Available at: <http://www.Rxlist.com> (cited 1/6/00).
11. RILEY AJF. Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *Br J Clin Pract Suppl.* 1994; 48:133-136.
12. BAUM NY. Treatment of impotence. 1. Nonsurgical methods. *Postgrad Med.* 1987; 81: 133-6.
13. BRINDLEY GS. Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br J Pharmacol.* 1986; 87: 495-500.
14. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3602b1c.pdf>
15. <http://www.auanet.org/guidelines/>
16. BECKER C, HAMON M & BENOLIEL JJ. Prevention by 5-HT1A receptor agonists of restraint stress- and yohimbine-induced release of cholecystokinin in the frontal cortex of the freely moving rat. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 525-532.
17. BERLIN I, CRESPO-LAUMONNIER B, COURNOT A et al. The alpha-2-adrenergic receptor antagonist yohimbine inhibits epinephrine-induced platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 49: 362-369.
18. HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB et al. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. McGraw-Hill, New York, NY, 1996.
19. LACOMBLEZ L, BENSIMON G, ISNARD F et al. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 241-251.
20. FLEMING T. *PDR for Herbal Medicines*, Medical Economics company, Montvale, NJ. 1998.
21. TYLER VE. *Herbs of Choice: The Therapeutic use of phytomedicinals*. Pharmaceutical Products Press, New York, NY. 1991.
22. SANDLER B, ARONSON P. Yohimbine-induced cutaneous drug eruption, progressive renal failure, and lupus-like syndrome. *Urology.* 1993; 41: 343-345.
23. LANDIS E, SHORE E. Yohimbine-induced bronchospasm. *Chest.* 1989; 96: 1424.
24. MYERS A, BARRUETO F JR. Refractory priapism associated with ingestion of yohimbe extract. *J Med Toxicol.* 2009; 5: 223-225.
25. [AUTORI NON ELENCATI]. Dangerous supplements: still at large. *Consum Rep.* 2004; 69: 12-17.
26. [AUTORI NON ELENCATI]. Dietary supplement warning. *FDA Consum.* 2002; 36: 4



27. GIAMPRETTA A, LONATI D, LOCATELLI C, ROCCHI L, CAMPAILLA MT. Acute neurotoxicity after yohimbine ingestion by a body builder. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47: 827-9.
28. FIRENZUOLI F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Ed. Tecniche Nuove. 2001
29. FUGH-BERMAN A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000; 355: 134-138.
30. JORDAN J, SHARMA AM. Potential for sibutramine-yohimbine interaction? *Lancet*. 2003; 361: 1826.
31. GEAR RW, GORDON NC, HELLER PH et al. Enhancement of morphine analgesia by the alpha2-adrenergic antagonist yohimbine. *Neuroscience*. 1995; 66: 5-8.
32. CHARNEY DS, HENINGER GR. Alpha-2-adrenergic and opiate receptor blockade. Synergistic effects on anxiety in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 1037-1041.
33. MUSSO NR, VERGASSAOL C, PJENDE A. Yohimbine effects on blood pressure and plasma catecholamines in human hypertension. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 565-571.
34. PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR. Three cases of manic symptoms following yohimbine administration. *Am J Psychiatry*. 1984; 141:1267-1268.
35. FETROW CW, AVILA JR. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Springhouse Co, Springhouse, PA, 1999.
36. BJÖRNSTAD K, BECK O, HELANDER A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009; 877: 1162-1168.
37. BETZ JM, WHITE KD, DER MARDEROSIAN AH. Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products. *J AOAC Int*. 1995; 78: 1189-1194.
38. QINHUA C, PENG L, ZHUI Z, KAIJUN L, JIA L, QIANG L. Analysis of yohimbe alkaloid from *Pausinystalia yohimbe* non-aqueous capillary electrophoresis and gas chromatography-mass spectrometry *J Sep Sci* 2008; 31: 2211-2218.