

LE INTERAZIONI TRA FARMACI E FITOTERAPICI ATTIVI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Interactions between drugs and herbal drugs acting on the central nervous system

Elisa Colombo, Enrico Sangiovanni, Marco Fumagalli, Mario Dell'Agli

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

Herbal drugs
Drug interactions
Central nervous system
Antidepressant
Botanicals

Abstract

In the last few years the use of herbal drugs has become very popular. Natural products are commonly used for promoting health and managing diseases, even if there are only few scientific data about clinical efficacy and safety.

A great problem of herbal drugs regards the concomitant use of conventional drugs that may lead to an alteration of the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of the drug, with severe and perhaps even life-threatening adverse effects. Thus, herb-drug interactions are the aim of many studies both *in vitro* and *in vivo*. In the present study herb-drug interactions between botanicals active on central nervous system and conventional drug has been reviewed. Botanicals included in this review were divided into three major classes: anxiolytics (*Passiflora incarnata* L., *Valeriana officinalis* L., *Matricaria recutita* L., *Lavandula angustifolia* M., *Humulus lupulus* L., *Melissa officinalis* L.), antidepressants (*Hypericum perforatum* L., *Rhodiola rosea* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Crocus sativus* L.) and botanicals against brain decline or anti-dementia drugs (*Ginkgo biloba* L., *Curcuma longa* L.). Critical review of the literature on this topic was undertaken in order to assess the clinical relevance of herb-drug interactions.

75 clinical trials or case reports were reviewed and 37 drugs were involved in herb-drug interactions. Among herbal drugs considered, ginkgo and ginseng are implicated in a significant number of reports, but many of these are unsubstantiated. Interactions ginseng-alcohol and lavender-citalopram were considered clinically relevant whereas interaction ginseng-warfarin gave conflicting results but seems to be likely.

No clinical trials or reports occur for *Passiflora incarnata* L., *Humulus lupulus* L., *Melissa officinalis* L., *Rhodiola rosea* L. and *Crocus sativus* L. Herbal drugs active on central nervous system seem to be, in general, safe when properly used. Concomitant use of ginkgo, ginseng and St. John's Wort with conventional drugs must be managed with caution.

Introduzione

Droghe vegetali: utilizzo e percezione della sicurezza in Italia

Le proprietà terapeutiche di molte piante sono tradizionalmente note agli uomini che, fin dai primordi della civiltà, le hanno utilizzate come "erbe curative".

Negli ultimi anni è notevolmente aumentato l'interesse e l'utilizzo di prodotti di origine vegetale per il trattamento di diversi disturbi e patologie o per il mantenimento di una condizione di benessere. Dati epidemiologici evidenziano che circa l'80% della popolazione mondiale preferisce ricorrere alla medicina tradizionale a base di erbe per la cura di lievi disturbi o per il trattamento di patologie non particolarmente gravi [1]. In commercio sono presenti moltissime droghe vegetali, semplici o in miscele, impiegate come strumenti complementari o alternativi a terapie convenzionali; tuttavia solo una piccola parte di questi prodotti rientra sotto il controllo degli organismi preposti alla sanità, come le Farmacopee e le varie autorità di registrazione dei medicinali, ed è quindi sottoposta a metodi analitici validati in grado di determinarne la qualità, la sicurezza e l'efficacia. A tale riguardo, è opportuno chiarire alcune differenze, stabilite da precise normative europee, riguardo alla suddivisione e alla definizione dei prodotti di origine vegetale.

Corrispondenza: Mario Dell'Agli, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: mario.dellaghi@unimi.it

Se per fitoterapico, fino a venti anni fa, s'intendeva un prodotto medicinale, quindi un farmaco a tutti gli effetti, contenente solo ingredienti naturali (ovvero piante o parti di esse, funghi o licheni), oggi questo termine, sostituito a livello europeo dal termine *botanicals*, indica più generalmente un prodotto vegetale che vanta delle proprietà salutistiche. Tra i fitoterapici presenti in commercio pochi sono medicinali ufficialmente approvati dal Ministero della Salute, vendibili esclusivamente in farmacia, dietro prescrizione medica o come farmaci da banco. Con la Direttiva Europea 2004/24/CE, fino al 30 aprile 2011 si è potuto procedere alla registrazione e autorizzazione come farmaci delle droghe vegetali che avevano in Europa una lunga tradizione di utilizzo e su cui si avevano sufficienti dati di efficacia e sicurezza [2]. Dopo tale data non è stato più possibile registrare i fitoterapici come medicinali. Quindi, come riportato in una recente rassegna [3], la maggior parte delle specie botaniche presenti in commercio può essere utilizzata solo con l'obiettivo di mantenere il buono stato di salute, prevenire possibili stati patologici e integrare stati di carenza nutrizionale. L'apparato normativo che regge questi prodotti è quello degli integratori alimentari, definito dettagliatamente dal Regolamento UE numero 1924/2006. Il Ministero della Salute in Italia e l'EFSA (*European Food Safety Agency*) in Europa impongono una serie di requisiti di sicurezza per gli ingredienti vegetali che possono essere utilizzati negli integratori alimentari, sebbene ancora non vi sia chiarezza sulle indicazioni salutistiche attribuibili a questi *botanicals* [3].

L'errata convinzione che qualsiasi prodotto di origine vegetale sia benefico e innocuo in quanto "naturale" è ancora ampiamente diffusa e alla base dell'utilizzo incondizionato delle terapie non convenzionali. Uno studio condotto tra il 1999 e il 2002 sull'utilizzo della medicina non convenzionale in Italia ha evidenziato come la maggior parte dei consumatori (15,6% della popolazione italiana tra il 1997 e il 1999) faccia ricorso a terapie di questo tipo perché considerate meno tossiche [4].

In linea con questi dati, da uno studio del 2008 condotto su 1420 consumatori veneti, è emerso come la maggior parte di essi (30,2%) ricorra all'utilizzo di prodotti di origine vegetale poiché li considera più sicuri dei farmaci di sintesi [5]. Lo stesso studio evidenzia anche come vi sia coscienza dell'effettiva efficacia e sicurezza di questo tipo di prodotti da parte del consumatore, che tuttavia si fida del parere del farmacista, cioè la figura che nella maggior parte dei casi (67%) prescrive e consiglia il prodotto fitoterapico [5]. I farmacisti, tuttavia, sebbene molto ben preparati sulle modalità terapeutiche dei principali fitoterapici, non sempre sono a conoscenza degli effetti avversi e delle possibili interazioni degli stessi con i farmaci tradizionali. Spesso (71,8% nello studio descritto) suggeriscono l'uso di una droga vegetale a pazienti già in terapia con farmaci convenzionali, senza preoccuparsi delle possibili interazioni (che intercorrono, in media, nell'11,3% dei casi presi in considerazione) [6]. Questa mancata informazione sul corretto utilizzo dei fitoterapici è alla base di molte reazioni avverse associate al consumo di questi farmaci. Proprio per monitorare gli eventi avversi conseguenti all'utilizzo dei prodotti di origine vegetale, l'Istituto Superiore di Sanità ha istituito in Italia un organo deputato alla fitovigilanza di queste sostanze (http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/sorv_reaz-avv.asp). Nei primi 5 anni di attività (2002-2007) questo Centro ha registrato 233 sospette reazioni avverse ai fitoterapici, tra cui il 31% dovute a interazioni con farmaci tradizionali [7].

Le interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche che possono intercorrere fra droghe vegetali e farmaci tradizionali (*Herb-Drug Interactions*, HDI) sono principalmente di due tipi: farmacocinetiche e farmacodinamiche. La maggior parte delle interazioni note sono di tipo farmacocinetico, ovvero comportano cambiamenti nell'assorbimento, nel metabolismo o nell'escrezione dei farmaci [8]. I principi attivi di origine vegetale possono interagire con i trasportatori che mediano l'assorbimento dei farmaci di sintesi, come la glicoproteina-P e le proteine associate alla *multidrug resistance* (MRPs, ABCC) [9]; tuttavia il meccanismo principale alla base delle HDI di tipo farmacocinetico è la modulazione degli enzimi intestinali o epatici deputati al metabolismo dei farmaci. Qualsiasi farmaco assorbito dal nostro organismo subisce dei processi di "funzionalizzazione" ad opera degli enzimi della famiglia dei citocromi P450 (CYP) (metabolismo

di fase I, comprende reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi) e successivamente di coniugazione con un gruppo idrofilico (metabolismo di fase II, include le reazioni di glucuronidazione, solfonazione, metilazione e acetilazione) [10]. Queste reazioni modificano l'attività del principio attivo e ne facilitano l'escrezione. Il CYP3A4 è il principale citocromo presente nell'intestino e nel fegato ed è implicato nel metabolismo del 50-60% dei farmaci in commercio [11]. Altri enzimi chiave sono il CYP2C19 e il CYP2D6, responsabili della conversione del 15 e 20% rispettivamente dei principi attivi di sintesi [8]. Le interazioni delle droghe vegetali con queste famiglie di enzimi possono portare all'inibizione o all'induzione degli stessi. Se il metabolismo di un farmaco è inibito, può aumentare la sua tossicità, per un aumento dei suoi livelli plasmatici, o si può ridurre la sua efficacia, come può avvenire nel caso dei pro-farmaci [10]. L'inibizione di un enzima o di un trasportatore può essere di tipo reversibile o irreversibile e può avvenire in modo competitivo o attraverso un meccanismo più complesso; questo influenza notevolmente le modalità di interazione e gli effetti che ne conseguono [8]. Al contrario, l'induzione metabolica dovuta a HDI comporta un aumento nell'escrezione del principio attivo, con rischio di minor efficacia terapeutica [10]. L'enzima o il trasportatore coinvolto sono indotti per legame diretto o per aumento della loro sintesi, attraverso l'attivazione di alcuni recettori nucleari, come il recettore degli idrocarburi aromatici (AhR), il recettore costitutivo dell'androstano (CAR) e il recettore del pregnano X (PXR) [8]. L'attivazione di specifici recettori nucleari (come il recettore della proliferazione perossisomiale PPAR) può essere alla base anche delle HDI di tipo farmacodinamico [12]. Le stesse interazioni di tipo farmacocinetico spesso comportano anche delle conseguenze a livello farmacodinamico, sull'efficacia terapeutica dei farmaci. Tuttavia i componenti presenti in una droga vegetale possono anche interagire in modo diretto o indiretto con il target molecolare del farmaco di sintesi, facendone aumentare (effetto sinergico o additivo) o diminuire (effetto antagonistico) l'attività farmacologica [1].

Le interazioni farmacologiche sono studiate principalmente con metodi *in vitro*, basati su linee cellulari, o modelli *in silico*, sebbene vi siano grosse limitazioni sulla predittività di questi saggi, che non tengono conto della variabilità e della complessità di ciò che accade *in vivo* nell'uomo. Ulteriori complicazioni si aggiungono se le interazioni da studiare sono tra un farmaco di sintesi e una droga vegetale (come approfondito in diversi lavori [8, 10, 13]). La maggior limitazione nello studio di una droga vegetale e della sua attività farmacologica è la mancanza di standardizzazione, ossia della titolazione dei principi attivi del prodotto di origine vegetale. La droga vegetale è costituita da numerose sostanze in grado di fornire una particolare attività terapeutica o salutistica. Tale miscela complessa di molecole di diversa natura chimica, definita fitocomplesso, rappresenta l'unicità del prodotto di origine vegetale e la sua differenza con il farmaco puro, costituito molto spesso da un solo principio attivo isolato o riprodotto per via sintetica e utilizzato in forma estremamente concentrata. La complessità di una formulazione costituita da una droga vegetale e avente potere salutistico risiede nella complessità di azione delle molecole che la compongono, le quali possono esercitare l'azione biologica interagendo con uno o più bersagli molecolari. Inoltre, l'interazione fra i componenti nella droga vegetale può portare ad un effetto sinergico, ossia l'effetto dei componenti della droga può essere superiore alla sommatoria dei singoli effetti. Spesso anche i fitoterapici in commercio sono costituiti da miscele complesse di ingredienti, tra cui i principi attivi, per i quali tuttavia, nella maggior parte dei casi, non è noto il meccanismo alla base dell'azione farmacologica, né vi sono dati sulla farmacocinetica. La variabilità di composizione aumenta notevolmente nel caso di prodotti a base di erbe non registrati come medicinali (come i prodotti erboristici e gli integratori alimentari), ma che possono contenere sostanze in grado di interagire con i farmaci tradizionali. La qualità e la quantità di principio attivo della droga vegetale variano sia per fattori intrinseci (genere e specie della pianta) che estrinseci (metodi di coltivazione e produzione, fattori ambientali e climatici). Gli effetti, inoltre, variano notevolmente a seconda che la droga vegetale sia stata assunta in singola dose o in dosi ripetute [8]. Per queste ragioni l'estrapolazione nell'uomo di dati di HDI ottenuti *in vitro* diventa ancora più complessa e molte sono le contraddizioni che si incontrano paragonando gli studi *in vitro* e clinici per diversi fitoterapici [8].

Droghe vegetali che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC)

Un recentissimo studio, condotto nel corso del progetto europeo PlantLIBRA, ha preso in considerazione e analizzato l'utilizzo di integratori alimentari a base di prodotti vegetali (*Plant Food Supplements*, PFS) in Europa.

È emerso che, su 2359 consumatori intervistati in sei diversi Paesi Europei (Finlandia, Germania, Italia, Romania, Spagna e Regno Unito), il 18,8% fa regolare uso di PSF [14]. Nello stesso studio sono stati individuati 491 differenti ingredienti di origine vegetale, tra cui *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer e *Valeriana officinalis* L. rientrano tra le prime dieci droghe maggiormente utilizzate a livello europeo nei sei Paesi considerati [14]. Tra i consumatori italiani, *Aloe vera* L., *Foeniculum vulgare* spp., *Valeriana officinalis* L. e *Panax ginseng* C.A. Meyer sono le piante officinali più frequentemente assunte, con *Ginkgo biloba* L. al 12° posto e *Hypericum perforatum* L. al 34° [14].

Questo studio sottolinea come molte droghe vegetali, diffuse e utilizzate sia in Italia sia in tutta l'Europa, agiscano sul sistema nervoso centrale.

Numerose sostanze provenienti dal mondo vegetale sono in grado di mantenere o modificare la funzionalità del sistema nervoso.

Tali prodotti possono essere distinti in differenti classi, in base alla loro attività farmacologica: fitoterapici utili nell'invecchiamento cerebrale e che possono essere utili nel migliorare la sintomatologia legata alla presenza di alcune patologie neurodegenerative, antidepressivi, induttori del sonno (ansiolitici/calmanti), antispastici e stimolanti. Questa rassegna prenderà in considerazione i principali prodotti di origine vegetale appartenenti alle prime tre classi farmacologiche, ovvero i prodotti di origine vegetale utili nell'invecchiamento cerebrale, gli induttori del sonno e gli antidepressivi (**Figura 1**).

Per queste droghe vegetali, attraverso l'analisi critica degli studi presenti in letteratura, si cercherà di far chiarezza sulle possibili interazioni, sia di tipo farmacocinetico sia farmacodinamico, riscontrate con l'utilizzo contemporaneo di farmaci, con particolare attenzione alle interazioni individuate da studi clinici (**Tabella 1**).

Figura 1
I principali fitoterapici attivi sul sistema nervoso centrale e considerati in questa rassegna.

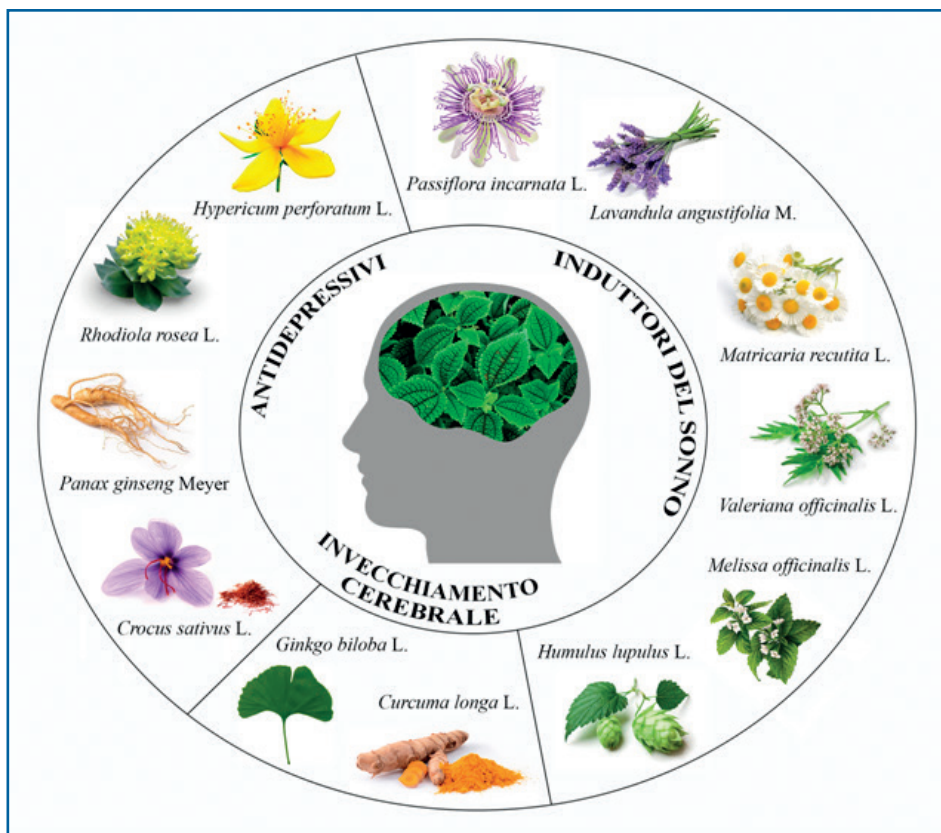


Tabella 1 Le interazioni farmaco/fitoterapico emerse dagli studi clinici*.

Fitoterapico	Farmaco/fitoterapico/Integratore	N° studi clinici	Classificazione clinica
Induttori del sonno			
<i>Lavandula angustifolia</i> M.	imipramina	1	SNS
	citalopram	1	IR
<i>Valeriana officinalis</i> L.	alprazolam	1	INCR
	destrometorfano	1	INCR
	midazolam	1	INCR
	clorzoxazone	1	INCR
	caffeina	1	INCR
	iperico	1	INCR
<i>Matricaria recutita</i> L.	ferro	1	SNS
Invecchiamento cerebrale			
<i>Curcuma longa</i> L.	talinololo	1	INCR
	piperina	1	SNS
<i>Ginkgo biloba</i> L.	alprazolam	1	INCR
	acido acetilsalicilico	1	INCR
	bupropione	1	INCR
	caffeina	4	INCR
	cilostazolo	1	INCR
	clopidogrel	1	INCR
	clorzoxazone	3	INCR
	dapsone	1	INCR
	debrisoquina	3	INCR
	destrometorfano	2	INCR
	diazepam	1	INCR
	diclofenac	1	INCR
	digossina	1	INCR
	donepezil	1	INCR
	fexofenadina	1	INCR
	flurbiprofene	1	INCR
	lopinavir	1	INCR
	mefenitoina	1	INCR
metformina	1	INCR	
midazolam	4	SNS-RC	
nifedipina	2	INCR	
nordiazepam	1	INCR	
omeprazolo	2	SNS-RC	
ritonavir	1	INCR	
simvastatina	1	INCR	
talinololo	3	INCR	
ticlopidina	2	INCR	
tolbutamide	4	INCR	
voriconazolo	1	INCR	
warfarin	3	INCR	
Antidepressivi/stimolanti			
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	warfarin	3	RC
	alcol	1	IR
	midazolam	3	INCR
	acenocumarolo	1	SNS
	fexofenadina	1	NI
	caffeina	2	NI
	clorzoxazone	2	INCR

SNS: studi non sufficienti; NI: nessuna interazione; INCR: interazione non clinicamente rilevante; IR: Interazione rilevante; RC: risultati contrastanti negli studi clinici. * In questa tabella sono considerati solo gli studi clinici in cui il fitoterapico non sia presente in associazione con altre droghe vegetali.

I fitoterapici attivi sul SNC: interazioni farmacologiche

Fitoterapici induttori del sonno

Le interazioni farmacologiche che possono intercorrere fra droghe vegetali e farmaci tradizionali sono principalmente di tipo farmacocinetico, ovvero comportano cambiamenti nell'assorbimento, nel metabolismo o nell'escrezione dei farmaci.

Lavandula angustifolia M. sin. *Lavandula officinalis* Chaix. (Lamiaceae)

La lavanda è una pianta nativa dell'area mediterranea, della penisola arabica, della Russia e dell'Africa. Attualmente è coltivata per i suoi oli essenziali ed è usata in aromaterapia e nella preparazione di prodotti cosmetici. I fiori sono la parte della pianta più utilizzata a scopo medicinale e possiedono proprietà sedative utili in caso di cefalea, emicrania e nei disturbi minori del sonno [15]. L'olio di lavanda è ottenuto tramite distillazione in corrente di vapore da fiori freschi di *Lavandula angustifolia* M. In letteratura sono presenti studi clinici che prendono in considerazione le interazioni farmacologiche della lavanda sia con farmaci antidepressivi che sedativi. Un primo studio clinico in doppio cieco ha dimostrato che la somministrazione di 60 gocce/die di tintura di lavanda, ottenuta dai fiori essiccati in alcool al 50%, in associazione con imipramina (comprese, 100 mg/die) comporta una maggiore efficacia rispetto alla somministrazione della sola imipramina nel miglioramento dei sintomi della depressione [16]. Un secondo studio più recente ha dimostrato che l'assunzione di infuso di *Lavandula angustifolia* M. ottenuto da 5 g di germogli essiccati (due tazze al giorno assunte per 8 settimane) in aggiunta a 20 mg di citalopram due volte al giorno, migliora l'effetto antidepressivo del farmaco, misurato mediante l'indice di Hamilton, in un gruppo di analisi di 80 pazienti [17]. In letteratura sono inoltre documentati tre casi di ginecomastia transiente indotta da olio di lavanda, in un caso in combinazione con l'olio di *Melaleuca alternifolia* Cheel. (*tea tree oil*) applicato per via topica ad un preadolescente, i cui effetti sono scomparsi in seguito alla sospensione del trattamento [18]. Esistono inoltre due studi *in vivo* su ratti che analizzano le interazioni con farmaci attivi sul sistema nervoso. Un primo studio ha dimostrato che l'olio di lavanda (100 mg/kg) raddoppia la durata dell'anestesia indotta da esobarbital (100 mg/kg) e da etanolo (35%, 3,5 g/kg) somministrati per via intraperitoneale. Lo stesso olio aumenta la durata dell'anestesia, indotta da cloralio idrato, di 1,5 volte [19]. Un secondo studio riporta che l'uso concomitante di olio di lavanda (0,4 mg/kg) e pentobarbital (40 mg/kg), somministrato intraperitonealmente, aumenta significativamente il tempo di sonno e l'effetto narcotico del singolo farmaco [20]. Sebbene i fiori di lavanda contengano cumarine, con possibile effetto anti-coagulante, e cineolo, un monoterpene ciclico in grado di abbassare i livelli di colesterolo nel ratto [21], non sono stati segnalati casi di interazioni con farmaci anticoagulanti o ipocolesterolemizzanti.

Melissa officinalis L. (Lamiaceae)

La melissa è una pianta dalla caratteristica fragranza di limone, nativa dell'Europa meridionale, ma molto comune anche in Asia occidentale. Questa pianta è utilizzata tradizionalmente nel trattamento dei disturbi del sonno, ma trova impiego anche nei disturbi della sfera digestiva, grazie alla sua azione spasmolitica e carminativa. La droga consiste nelle foglie essiccate. La melissa è consigliata negli stati di irrequietezza nervosa, negli stati di ansia e irritabilità e negli spasmi di origine nervosa, particolarmente indicata per la cosiddetta "nevrosi gastrica". In letteratura non sono presenti studi riguardanti interazioni nell'uomo, è presente solo uno studio *in vivo* nel topo che dimostra come un estratto idroalcolico (10% w/v) di foglie di melissa sia in grado di indurre il sonno, alla dose di 3 e 6 mg/kg, se associato al pentobarbital (25 mg/kg), effetto che non è più statisticamente significativo a dosaggi più elevati (25 e 100 mg/kg). Nel medesimo studio è stato dimostrato che dosi di 6 e 50 mg/kg sono in grado di prolungare il tempo di sonno in topi trattati con una dose ipnotica di pentobarbital (35 mg/kg), effetto che si perde anche in questo caso a dosi superiori di estratto. L'olio essenziale non è stato in grado di indurre effetti sedativi nei modelli utilizzati per l'estratto idroalcolico [22].

Valeriana officinalis L. (Valerianaceae)

Valeriana officinalis L. è una pianta erbacea perenne che predilige le regioni boschive e umide dell'Europa, del Nord e del Sud America. La droga grezza, costituita dal rizoma, dalle radici e dagli stoloni, è indicata in alternativa alle benzodiazepine per il trattamento di lievi stati d'ansia e di disturbi transitori del sonno.

Uno studio clinico condotto su 12 individui ha dimostrato che l'assunzione di 1 g di estratto di radici di valeriana (contenente 11 mg di acido valerico per grammo) per 14 giorni, seguita da una singola assunzione di alprazolam (2 mg) aumenta la concentrazione plasmatica del farmaco senza indurre effetti collaterali rilevabili; viceversa non sono state riscontrate differenze nella cinetica di destrometorfano (30 mg) [23]. Sebbene studi *in vitro* abbiano dimostrato che la valeriana è in grado di inibire l'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, uno studio clinico su 12 soggetti non ha dimostrato cambiamenti nella farmacocinetica di midazolam (8 mg), clorzoxazone (250 mg) e caffeina (100 mg) dopo 28 giorni di pretrattamento con 125 mg di estratto non standardizzato di radici di valeriana [24]. Uno studio clinico ha dimostrato che il trattamento dei sintomi di ansia migliora se l'assunzione giornaliera di una pillola contenente iperico (600 mg di un estratto idroalcolico contenente dal 3 al 6% di iperforina e dallo 0,1 allo 0,3% di ipericina) è accompagnata da una o due pillole di estratto di valeriana (500 mg/pillola di un estratto idroalcolico di radici di valeriana) [25].

In letteratura sono presenti quattro casi clinici associati al consumo di valeriana. In un primo caso un uomo di 40 anni in trattamento con lorazepam (2 mg/die) ha consumato, per due giorni consecutivi, un infuso di valeriana di circa 300 mg, a cui è stata aggiunta una quantità ignota di erbe essiccate di passiflora, senza avere effetti collaterali; il terzo giorno l'uomo ha sostituito l'uso dell'infuso con l'assunzione di tre pillole contenenti 300 mg di estratto secco di rizoma di valeriana e 380 mg di estratto secco di radici e parti aeree di passiflora, assunte a distanza di 1 ora prima di coricarsi. Il quarto giorno l'assunzione di pillole ha provocato nell'uomo un forte tremore, vertigini, palpitazioni e una pesante sonnolenza che lo ha costretto al sonno. I sintomi sono scomparsi in seguito alla sospensione del trattamento [26]. Nel secondo caso, una donna di 51 anni con un passato di abuso di alcool ha avuto un episodio di sincope dopo l'assunzione di circa 4 litri di vino, un quantitativo sconosciuto di vodka, 4 pillole di valeriana (contenenti 535 mg per pillola) e un quantitativo sconosciuto di *Ginkgo biloba* L. Due anni prima del ricovero la donna aveva iniziato a consumare circa un litro di vino accompagnato da 2 a 4 pillole di valeriana giornalmente. Due settimane prima del ricovero la donna aveva aumentato di un litro il consumo di vino giornaliero e aveva introdotto un quantitativo sconosciuto di ginkgo, per migliorare le funzioni di memoria, manifestando per diversi giorni sintomi di paranoia. I sintomi di psicosi sono diminuiti 4 giorni dopo il ricovero e la paziente è stata dimessa 9 giorni dopo l'ammissione in ospedale [27]. Nel terzo caso una donna di 39 anni ha consumato giornalmente, per 6 mesi, due pillole contenenti *Hypericum perforatum* L. e una pillola contenente radici di valeriana (dosi e prodotti non specificati) ed è stata ricoverata in seguito a disorientamento, agitazione e stato confusionale. La paziente aveva di recente assunto loperamide per il trattamento di stati diarroici prima del ricovero. La paziente è tornata alla normalità due giorni dopo l'interruzione del consumo di valeriana [28]. Infine, un paziente in trattamento con fluoxetina, un inibitore della ricaptazione di serotonina, assunto a causa di disordini comportamentali legati all'abuso di alcool, dopo aver ingerito una pillola contenente valeriana, ha sperimentato cambiamenti nello stato mentale e perdita del controllo del braccio sinistro, sintomi che sono scomparsi nell'arco di 12 ore [29].

Per quanto riguarda gli studi condotti su modelli animali, uno studio sul topo ha dimostrato che l'acido valerico, un costituente della valeriana, alle dosi di 50 e 100 mg/kg, è in grado di prolungare il sonno indotto da pentobarbital (60 mg/kg). La dose di 100 mg/kg di acido valerico è stata in grado di raddoppiare il tempo di sonno degli animali [30]. Un secondo studio sul modello murino ha dimostrato come un estratto di valepotriati di valeriana, ad alte dosi (31,6 e 316 mg/kg), aumenti di circa il 50% il tempo di sonno indotto da alcool [31].

Passiflora incarnata L. (Passifloraceae)

La passiflora è una pianta rampicante originaria dell'America e del Messico, dove cresce prevalentemente in aree desertiche. La droga è costituita dalle parti aeree (comprese le infiorescenze, le fruttescenze, frammenti di fusto e i cirri). Alla pianta sono attribuite proprietà sedative, spasmolitiche e ansiolitiche, parzialmente confermate dagli studi condotti su modelli animali. Attualmente non sono presenti studi clinici di

interazione, tuttavia è riportato un caso clinico di interazione tra passiflora in associazione con valeriana e lorazepam, descritto nella sezione dedicata a *Valeriana officinalis* L. [26].

Gli studi d'interazione sono stati condotti principalmente nel modello murino. Un esperimento condotto su topi ha dimostrato che un estratto di passiflora, somministrato alla dose di 800 mg/kg 90 minuti prima di esobarbital (100 mg/kg), aumenta in modo significativo (+37%) il tempo di sonno indotto dal barbiturico [32]. Un secondo studio ha dimostrato che una soluzione al 2% della frazione flavonoidica di passiflora, somministrata per via orale alla dose di 30 ml/kg, ha un'azione tranquillizzante sugli effetti eccitatori indotti da 10 ml/kg di cocaina somministrata per via sottocutanea [33]. Un estratto idroalcolico di *Passiflora incarnata* L., standardizzato al 4% di flavonoidi, alla dose di 250 mg/kg, ha ridotto del 39% l'iperattività indotta da amfetamina (dose 5 mg/kg) nella cavia. L'aggiunta di un estratto di *Piper methysticum* G. Forster (kava, alla dose di 100 mg/kg) al precedente estratto di passiflora, ha ridotto l'iperattività dell'83% [34]. Nello stesso studio l'estratto di passiflora (250 mg/kg) somministrato a topi trattati con pentobarbital (35 mg/kg) ha aumentato del 53% la durata del sonno rispetto al singolo farmaco, mentre l'aggiunta concomitante di *Piper methysticum* G. Forster e passiflora, ha indotto un aumento del 92%.

Humulus lupulus L. (Cannabinaceae)

Humulus lupulus L. è una pianta erbacea ramificante perenne spontanea, che cresce nei boschi dell'Europa e del Nord America, oltre che in Siberia. Il luppolo è usato soprattutto nel processo produttivo della birra, per conferire alla bevanda il caratteristico sapore amaro e il tipico aroma. La droga è costituita dalle infiorescenze femminili, denominate strobili. Al luppolo sono attribuite attività sedative utili nel trattamento di stati d'iperexcitabilità e insonnia di origine nervosa.

In letteratura non sono presenti studi clinici d'interazione, ma è presente un unico studio *in vivo* che analizza tre differenti genotipi. Un estratto etanolic di luppolo, di tre varietà differenti Magnum, Aroma e wild-type, liofilizzati e poi sciolti in acqua (soluzione acquosa allo 0,5%) sono stati somministrati in topi in 4 dosi da 10 ml/kg prima della somministrazione di cocaina (25 mg/kg) o paracetamolo (80 mg/kg). L'estratto del genotipo Magnum ha inibito quasi completamente l'effetto stimolante di cocaina cloridrato iniettata alla dose di 25 mg/kg, misurato attraverso la motilità degli animali, mentre gli estratti dei genotipi Aroma e wild-type hanno aumentato l'effetto analgesico del paracetamolo, misurato mediante l'*hot-plate test* [35]. Gli stessi estratti, in particolare del genotipo Aroma e Magnum, hanno inibito gli effetti della somministrazione di diazepam 3 mg/kg e gli effetti ipnotici di pentobarbital 40 mg/kg [36].

Matricaria recutita L. (Asteraceae)

La camomilla è una pianta erbacea originaria dell'Europa Meridionale ed Orientale e dell'Asia. Attualmente la pianta è diffusa in tutta Europa, nelle Americhe e in Australia. La droga è costituita dalle sommità fiorite e possiede proprietà antispasmodiche, anti-infiammatorie, ulcero-protettive e sedative. Uno studio clinico condotto su 10 individui ha dimostrato che 275 ml di un infuso di camomilla (3g in 300 ml di acqua bollente per 10 minuti) riducono l'assorbimento di ferro del 45% [37]. In un caso clinico, una donna di 70 anni in terapia con warfarin (3 mg 3 volte alla settimana e 4 mg 4 volte a settimana) ha iniziato a bere 4-5 tazze di camomilla al giorno per trattare una congestione in aggiunta ad una lozione a base di camomilla applicata 4-5 volte al giorno per trattare un edema a livello del piede. Dopo 5 giorni di trattamento con camomilla, la donna ha sviluppato ecchimosi, un ematoma retroperitoneale e emorragie interne [38], sintomi imputabili all'eccessivo uso di camomilla. Uno studio *in vitro* ha dimostrato che diversi composti presenti nell'olio essenziale di camomilla inibiscono gli enzimi CYP1A2 e CYP3A4 della famiglia del citocromo P450 [39]; quest'interazione è stata segnalata anche in un'intervista condotta su 299 pazienti. Queste evidenze hanno portato a ipotizzare una possibile interazione tra la camomilla e il CYP3A4 [40]. Un caso clinico ha riportato l'effetto del consumo di un infuso di camomilla in un paziente in trattamento con ciclosporina in seguito ad un trapianto renale. I livelli di

ciclosporina nel paziente raggiungevano i 180-200 ng/ml dopo l'assunzione due volte al giorno di 75 mg del farmaco, valori che sono scesi alla concentrazione di 50 ng/ml dopo l'interruzione del consumo di infuso [41].

Fitoterapici ad azione antidepressiva

In questa rassegna non saranno prese in considerazione le interazioni farmacologiche che coinvolgono l'iperico (*Hypericum perforatum* L.) poichè numerose review sono già presenti nella letteratura scientifica su tali interazioni [42-44]. Inoltre, non sono state segnalate interazioni farmacologiche che coinvolgono *Crocus sativus* L., lo zafferano.

Rhodiola rosea L. (Crassulaceae)

Rhodiola rosea L. è una pianta perenne succulenta, originaria dei paesi Nordici. La pianta cresce spontanea in alta montagna, ad altitudini superiori ai 900 metri. Con il termine rodiola si indicano le radici e i rizomi della pianta, che sono utilizzati tradizionalmente in diversi paesi del Nord Europa e dell'Asia come stimolante del SNC, per diminuire gli stati di affaticamento e per la loro attività antidepressiva. Sebbene i principi attivi responsabili dell'effetto antidepressivo della rodiola non siano completamente noti, alcuni studi hanno evidenziato che il rodioloside (sinonimo di salidoside) possiede tale attività [45-47].

In letteratura sono presenti solo tre studi d'interazione che coinvolgono estratti di rodiola. Uno studio condotto nel ratto ha evidenziato che la concomitante assunzione di piperina (10-50 mg/kg), un alcaloide presente nel pepe nero (*Piper nigrum* L.) e di un estratto di radice di rodiola denominato SHR-5 (10-50 mg/kg), contenente il 2,5% di rodioloside, il 6% di rosavina e lo 0,8% di tirosolo, influenza l'attività antidepressiva della rodiola. In particolare, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di rodioloside si riduceva del 22%, mentre l'AUC e la C_{max} di rosavina aumentavano rispettivamente del 33 e dell'82%. Gli autori di questo studio suggeriscono che l'effetto osservato possa essere attribuibile a un'inibizione del citocromo P450, isoenzima CYP1A1, da parte della piperina e che, di conseguenza, la concomitante assunzione di pepe e rodiola dovrebbe essere evitata [46]. Il medesimo estratto di rodiola (50 mg/kg/die) è stato somministrato per via orale due volte al giorno, per tre giorni; un'ora dopo l'ultima dose di rodiola, è stato somministrato warfarin (2 mg/kg) o teofillina (192 mg/kg), al fine di evidenziare una eventuale interazione farmacologica nel ratto. I risultati nel modello animale hanno mostrato che l'estratto di rodiola SHR-5 influenzava solo marginalmente la farmacocinetica della teofillina (AUC e livelli plasmatici), con una variazione di tali parametri inferiore al 15% [48]. Inoltre, l'estratto induceva un aumento dei livelli plasmatici di warfarin (34%) senza tuttavia alterare il t_{1/2} e l'AUC del farmaco e non interferendo con il potere anticoagulante del farmaco [48]. I dati presenti in letteratura sono limitati e si riferiscono al solo modello animale, mentre sono assenti studi clinici al riguardo.

Panax ginseng C.A. Meyer (Araliaceae)

Il ginseng è costituito dalla radice di *Panax ginseng* C.A. Meyer o ginseng coreano, una pianta erbacea tipica della Corea e della Cina, ma coltivata anche in Giappone e nei Paesi della ex Unione Sovietica. *Panax ginseng* C.A. Meyer si presenta come un arbusto perenne alto circa un metro, con foglie ovali lanceolate che, a completa fruttificazione, si ricoprono di un ombrello di bacche rosse brillanti. Le radici primarie ne costituiscono la droga, tuttavia le radici secondarie, denominate barbe, sono molto più ricche di principi attivi, i ginsenosidi. Tali molecole sono chimicamente annoverate tra le saponine triterpeniche. In letteratura esistono numerosi studi clinici che riportano gli effetti benefici di estratti opportunamente standardizzati di ginseng in diverse condizioni patologiche legate ad un deficit del SNC, riportando effetti positivi soprattutto nei confronti dell'astenia motoria e mentale, oltre che sulle funzioni cognitive. Secondo diversi autori, il ginseng sarebbe in grado di indurre la liberazione di corticotropina da parte dell'ipotalamo. La corticotropina, a sua volta, indurrebbe la liberazione, da parte dell'adenoipofisi, dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), il quale favorirebbe il rilascio di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali. Il cortisolo si lega ai recettori dei glucocorticoidi inducendo la trascrizione di geni in grado di modulare diverse funzioni

biologiche, stimolando il sistema nervoso centrale, aumentando la gluconeogenesi e inducendo lipolisi. A favore di questa ipotesi vi è, peraltro, l'evidenza sperimentale che l'effetto del ginseng è molto simile a quello che si osserva in seguito a trattamento con cortisolo, in grado di aumentare la gluconeogenesi e di favorire, in condizioni fisiologiche, la resistenza dell'organismo alle condizioni di stress.

Numerosi studi hanno riportato interazioni tra ginseng e farmaci di sintesi; spesso, tali interazioni sono state studiate utilizzando formulazioni contenenti associazioni di prodotti di origine vegetale, dei quali il ginseng è uno degli ingredienti. L'associazione sho-saiko-to, contenente anche la radice di ginseng, non influenza le farmacocinetiche di carbamazepina e ofloxacina in studi condotti in modelli animali [49]. Tuttavia, la formulazione potrebbe influenzare la velocità di assorbimento della tolbutamide, la sua farmacocinetica e farmacodinamica [50]. Bisogna però considerare che questa formulazione contiene altri sei estratti di origine vegetale, oltre al ginseng; pertanto è difficile associare l'interazione alla sua presenza.

Un *case report* descrive una diminuzione del rapporto internazionale normalizzato (INR, da 3,1 a 1,5) in un uomo che da tempo assumeva warfarin, oltre che altri farmaci fra cui diltiazem, in seguito all'assunzione concomitante, per due settimane, di una formulazione contenente ginseng. Le capsule sono state assunte tre volte al giorno e ciascuna capsula conteneva 100 mg di estratto standardizzato di *Panax ginseng* [51]. Dopo due settimane dall'interruzione del trattamento di ginseng, l'INR era risalito ai livelli normali (3,3). In un altro studio, un paziente che assumeva warfarin ha manifestato trombosi di una valvola aortica protesica e una diminuzione dell'INR a valori sub-terapeutici di 1,4. Il paziente aveva cominciato ad assumere un prodotto a base di ginseng; tuttavia, non è stato possibile risalire ai dosaggi e al genere/specie di ginseng assunti [52]. Al contrario, uno studio randomizzato crossover condotto su 12 soggetti sani ha dimostrato che l'assunzione tre volte al giorno per due settimane di una capsula contenente 500 mg di estratto di *Panax ginseng* C.A. Meyer standardizzato in ginsenosidi (espressi come ginsenoside Rg1) seguita, dopo una settimana, da una dose di warfarin (25 mg) non influenzava la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'anticoagulante [53].

Il meccanismo alla base dell'eventuale interazione tra il ginseng e il warfarin non è chiaro; alcuni studi *in vitro* ipotizzano che l'effetto possa essere dovuto alla presenza, nella radice di ginseng, di molecole ad attività antiaggregante piastrinica, in grado quindi di inibire l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombociti [54]. Tuttavia, l'attività antiaggregante piastrinica del ginseng non è mai stata evidenziata in studi clinici [55]. Un *case report* segnala il caso di una donna di 81 anni il cui INR è sceso a livelli <1 in seguito ad assunzione di ginseng (dosaggio non disponibile) e di acenocumarolo (7 mg). L'interazione sembra poter avere una certa rilevanza clinica, gestibile attraverso una modifica del dosaggio del farmaco [56].

Il ginseng (10 mg/kg) aumenta la clearance intestinale (+25%) ma non influenza l'AUC del metabolita attivo di albendazolo nel ratto in seguito a somministrazione endovenosa di ginseng. Il fatto che il ginseng sia sempre assunto per via orale e lo scarso effetto della concomitante somministrazione suggeriscono che tale interazione debba essere considerata di lievissima entità e, pertanto, non clinicamente rilevante [57]. Uno studio condotto su 14 soggetti sani ha dimostrato che la concomitante assunzione di alcol (72 g/65 kg peso corporeo, in una soluzione al 25%) in presenza di un estratto di ginseng (3g/65 kg peso corporeo) abbassava i livelli di alcol nel sangue del 39%. Dieci soggetti mostravano un abbassamento compreso tra il 32% e il 51%, mentre 3 mostravano un abbassamento compreso tra il 14% e il 18%. Solo un soggetto non mostrava cambiamenti di rilievo [58]. In uno studio condotto nel ratto, l'assunzione di ginseng riduceva l'AUC dell'alcol in seguito a somministrazione orale ma non in seguito a somministrazione per via intraperitoneale [59]. Tuttavia, un altro studio, condotto sempre nel ratto, riporta che l'assunzione orale di ginseng è in grado di aumentare la clearance dell'alcol, accelerandone quindi l'eliminazione [60]. L'interazione tra ginseng e alcol è probabile e alcuni autori hanno ipotizzato che il ginseng possa aumentare l'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo dell'alcol, quali l'alcol deidrogenasi e l'aldeide deidrogenasi [61]. Uno studio crossover controllato con placebo condotto su 19 soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci antidiabetici, suggerisce

che il ginseng possa produrre una modesta riduzione dei livelli post-prandiali di glucosio. Il ginseng (2 g) era assunto tre volte al giorno (40 minuti prima dei pasti) in concomitanza al trattamento terapeutico con i farmaci antidiabetici, per 12 settimane. Fra i farmaci assunti dai pazienti vi erano sulfonilurea, rosigitazione e metformina [62]. Questo studio clinico, che peraltro conferma quanto precedentemente dimostrato in numerosi studi condotti su modelli animali, suggerisce una certa precauzione nella concomitante assunzione di ginseng con farmaci antidiabetici in pazienti con diabete di tipo 2, sebbene un drammatico effetto ipoglicemizzante dovuto alla concomitante assunzione sia da considerarsi altamente improbabile.

In uno studio clinico, 12 soggetti sani hanno assunto 500 mg di ginseng (un estratto standardizzato al 5% di ginsenosidi) 3 volte al giorno per 28 giorni; tale trattamento non ha influenzato il metabolismo del midazolam (8 mg, assunto per via orale) [63]. Uno studio successivo ha confermato i risultati del precedente [64]. In un altro studio, 12 soggetti hanno assunto midazolam (8 mg, assunto per via orale) in concomitanza con 500 mg di ginseng (estratto standardizzato), assunto due volte al giorno per 28 giorni. In questo caso si è evidenziata una riduzione dei livelli plasmatici di midazolam (-34%) [65]. Il midazolam è metabolizzato dal CYP3A4, pertanto è possibile che il ginseng induca un aumento del metabolismo del farmaco agendo su questo citocromo; tuttavia è altamente improbabile che questa interazione sia clinicamente rilevante. Il ginseng (500 mg due volte al giorno per 28 giorni) non sembra influenzare l'assorbimento della fexofenadina (120 mg, dose singola orale) in soggetti sani [65] e non altera la farmacocinetica della caffeina, sebbene entrambi possiedano un effetto stimolante sul sistema nervoso centrale; infatti, nello studio condotto su 12 soggetti sani che assumevano 500 mg di ginseng (standardizzato al 5% in ginsenosidi) tre volte al giorno per 28 giorni, non si è evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica della caffeina (100 mg) [63]. Anche questo dato è stato confermato da uno studio clinico analogo al precedente [64]. Nei due studi in precedenza citati, è stato studiato se esistesse un'interazione clinicamente rilevante tra ginseng (la medesima formulazione descritta in precedenza) e il farmaco clorzoxazone (500 mg). Gli studi non evidenziano alcun effetto del ginseng sulla farmacocinetica del clorzoxazone, facendo ipotizzare che questo fitoterapico non abbia alcun effetto sul citocromo CYP450 isoenzima CYP2E1, di cui il farmaco è substrato.

Fitoterapici utili nell'invecchiamento cerebrale

Curcuma longa L. (Zingiberaceae)

La curcuma è una pianta erbacea, rizomatosa e perenne originaria dell'estremo oriente e dell'Australia; si tratta di una pianta caratterizzata da un grosso rizoma variamente ramificato, foglie allungate e fiori riuniti in infiorescenza a spiga, colorati dal giallo all'arancione a seconda della specie e della varietà, che spuntano da vistose brattee. *Curcuma longa* L. (conosciuta anche con il nome di *Curcuma domestica* Val.) rappresenta la specie più comune dal cui rizoma, in seguito a bollitura ed essiccamento, si ricava la nota spezia diffusa in tutto il mondo, in particolare nella cucina indiana. Il rizoma, oltre ad un utilizzo alimentare, è prescritto per le sue proprietà coleretiche e colagoghe nelle turbe funzionali dei processi digestivi attribuibili ad una origine epatica. I principali costituenti del rizoma sono i curcuminoidi (che costituiscono il 3-5% della droga), una miscela di derivati fra i quali la curcumina è il più abbondante. Il rizoma della curcuma è stato oggetto di numerosi studi che hanno contribuito a precisarne le proprietà farmacologiche e a identificare la curcumina come il principio attivo responsabile di queste attività. Tra i principali effetti biologici attribuiti alla curcuma e alla curcumina troviamo l'attività antiossidante, anti-infiammatoria, antitumorale, epatoprotettiva ed ipolipidica [66, 67]; inoltre, diversi studi pre-clinici supportano l'efficacia della curcumina nei confronti del quadro fisiopatologico dell'Alzheimer; sfortunatamente i pochi studi clinici completati fin ora non hanno fornito risultati soddisfacenti [68].

Numerosi studi hanno dimostrato che la curcumina inibisce alcuni trasportatori (glicoproteina-P) ed enzimi (CYP2C9 e CYP3A4) coinvolti nell'assorbimento e nel metabolismo di specifici farmaci [69, 70], determinando, in caso di assunzione concomitante curcumina-farmaco, lo sviluppo di possibili alterazioni dei parametri farmacocinetici

e farmacodinamici dei farmaci stessi. Queste interazioni farmacologiche sono ben documentate in letteratura attraverso studi sia *in vitro* sia *in vivo*. Uno studio condotto sull'uomo, volto a dimostrare le possibili interazioni derivanti dall'utilizzo concomitante di curcumina e beta-bloccanti, ha dimostrato la capacità della curcumina di modificare l'assorbimento di questa classe di farmaci. Dodici soggetti sani hanno assunto 300 mg di curcumina al giorno per 6 giorni; al termine di tale periodo è stata somministrata una singola dose (50 mg) di talinololo. La curcumina ha ridotto l'assorbimento di talinololo, tuttavia non si sono osservate variazioni significative nella frequenza cardiaca e nella pressione sanguigna. Questi dati, nonostante evidenzino un effetto della curcumina sull'assorbimento di talinololo, non sono considerati clinicamente rilevanti, data l'entità modesta dell'effetto [71].

In letteratura sono presenti diversi studi, condotti sui ratti, che hanno dimostrato l'effetto della curcumina sulla cinetica di alcuni farmaci; gli animali hanno ricevuto per via orale una singola dose del farmaco (30 mg/kg clopidogrel e celiprololo; 20 mg/kg midazolam; 10 mg/kg losartan; 4 mg/kg loratadina; 0,2 mg/kg warfarin), preceduta dalla somministrazione di una determinata quantità di curcumina (100 mg/kg con warfarin, clopidogrel, losartan; 60 mg/kg con celiprololo e midazolam; 0,5-8 mg/kg con loratadina) per un tempo variabile tra 5 e 7 giorni, a secondo del farmaco. I risultati ottenuti hanno evidenziato che l'assunzione concomitante di curcumina con uno dei farmaci presi in esame può determinare un aumento della biodisponibilità del farmaco stesso [72-75].

Uno studio *in vitro* suggerisce la capacità della curcumina (8 μ M) di potenziare l'efficacia terapeutica del bortezomib (0,5 nM) nel trattamento del mieloma multiplo [76]. Oltre alle interazioni curcumina-farmaco, è stata dimostrata anche l'interazione della curcumina con una sostanza di origine naturale, la piperina, la quale rappresenta il principale costituente del pepe. I livelli sierici di curcumina, quando assunta singolarmente, sono solitamente molto bassi oppure non rilevabili; tuttavia, mediante uno studio clinico, effettuato su 8 soggetti sani, è stato osservato un aumento della biodisponibilità di curcumina in seguito ad una somministrazione congiunta curcumina (2 g) - piperina (20 mg) [77]. Questo suggerisce che la piperina favorisca sia l'assorbimento di curcumina sia, di conseguenza, i suoi effetti biologici, così come riscontrato in uno studio condotto in ratti, nel quale è stato dimostrato che l'uso concomitante di queste due sostanze potenzia l'attività ipocolesterolemica della curcumina stessa. Dal momento che la piperina non presenta effetti ipocolesterolemici, è ragionevole ipotizzare che la riduzione dei livelli sierici di colesterolo sia attribuibile ad un incremento della biodisponibilità di curcumina; perciò tale combinazione potrebbe rappresentare un valido contributo nel trattamento dell'iperlipidemia [78].

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae)

Ginkgo biloba L. è una pianta di origini ancestrali oggi ampiamente coltivata in Asia, Nord America, Europa, Nuova Zelanda e Argentina, tanto da essere una delle principali droghe vegetali vendute nel mondo [79]. La droga è costituita dalle foglie essiccate sebbene, soprattutto in Asia, anche i semi di ginkgo siano largamente consumati per le loro attività terapeutiche. Le foglie di ginkgo contengono diversi principi attivi, tra cui i flavonoidi (glicosidi di quercetina, camferolo e isoramnetina) e i lattoni terpenici (ginkgolidi A, B, C, J e il bilobalide). Diversi prodotti a base di foglie di ginkgo sono utilizzati per il miglioramento delle capacità cognitive e di memoria e nei pazienti con deficit cognitivi (come i soggetti affetti da morbo di Alzheimer o con demenza di varia natura). Questo fitoterapico è impiegato anche nelle patologie arteriose periferiche (come nella *claudicatio intermittens*) e per migliorare la microcircolazione, grazie alla presenza dei ginkgolidi, a cui è attribuita un'attività anti-infiammatoria e inibitoria dell'aggregazione piastrinica [80]. Il principale estratto di foglie di *Ginkgo biloba* L. in commercio e utilizzato in molti studi clinici è EGb 761 (prodotto dal Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germania), standardizzato per contenere il 24% di glicosidi flavonici, il 6% di lattoni terpenici (il 3,1% di ginkgolidi e il 2,9% di bilobalide) e il 5-10% di acidi organici [81]. Anche per gli altri estratti presenti in commercio, la Commissione E tedesca e diverse Farmacopie hanno stabilito dei precisi criteri di standardizzazione: la droga deve contenere

una percentuale compresa tra il 22 e il 27% di glicosidi flavonici, il 5-7% di lattoni terpenici (2,8-3,4% di ginkgolidi e 2,6-3,2% di bilobalide) e una quantità massima di acidi ginkgolici minore di 5 parti per milione (ppm) [82]. Gli acidi ginkgolici sono componenti della pianta presenti soprattutto nei semi e in minima parte nelle foglie e ritenuti responsabili di reazioni allergiche e immunotossiche. La dose giornaliera consigliata, per non incorrere negli effetti avversi, è di 120-240 mg. Considerato l'ampio utilizzo di questo fitoterapico soprattutto da parte della popolazione anziana, che solitamente assume anche farmaci di sintesi per i problemi legati all'età, è opportuno prestare molta attenzione alle possibili interazioni farmacologiche tra ginkgo e i farmaci tradizionali.

In letteratura sono presenti molti studi *in vitro*, *in vivo*, ma soprattutto clinici che hanno preso in considerazione le interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche tra *Ginkgo biloba* e i farmaci di sintesi. Tutti questi lavori sono stati recentemente trattati e commentati in diverse review [1, 80-82] e non saranno, pertanto, oggetto di questa rassegna. Quello che emerge è che nella maggior parte degli studi clinici, in contrasto con i risultati riportati *in vitro* e nel modello animale, il ginkgo sembra non interagire in modo rilevante con nessuno dei farmaci studiati (vedi **Tabella 1**); inoltre, il ginkgo non influenza in modo clinicamente significativo i citocromi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2D6, mentre risultati contrastanti sono stati ottenuti negli studi clinici riguardanti le HDI tra ginkgo e farmaci metabolizzati dal CYP3A4 o dal CYP2C19. Queste incoerenze tra diversi studi sono in prevalenza causate dai differenti prodotti utilizzati (non tutti standardizzati per il contenuto in componenti attivi) o dalle dosi eccessive somministrate (spesso superiori alle dosi consigliate). Quindi, nonostante l'ampia letteratura presente sulle HDI riguardanti i prodotti a base di ginkgo, l'utilizzo di estratti non ben caratterizzati o l'utilizzo improprio di questo fitoterapico costituiscono un fattore di rischio importante per la comparsa di reazioni avverse. Ne sono testimonianza i vari casi, seppur isolati, riportati in letteratura: un caso di eccessivo sanguinamento con due episodi di emorragia cerebrale dopo l'uso concomitante di ginkgo e di warfarin [83], ibuprofene [84] o rofecoxib [85]; un caso di coma in un paziente affetto da Alzheimer in cura con trazodone e ginkgo [86]; priapismo in un paziente schizofrenico trattato con risperidone e ginkgo [87]; e tre casi di attacchi epilettici in pazienti in cura con acido valproico o acido valproico, fenitoina e ginkgo [88, 89].

Conclusioni

L'ampio uso e il numero limitato di case report presenti in letteratura fa supporre che l'utilizzo corretto di questi prodotti, laddove essi siano controllati e adeguatamente titolati, sia piuttosto sicuro e non dia luogo a interazioni di particolare rilievo.

A differenza della maggior parte dei farmaci convenzionali, i prodotti di origine vegetale sono una miscela complessa di costituenti, spesso sconosciuti, non tutti biologicamente attivi ma che possono coadiuvare l'attività biologica dei principi attivi. Tali prodotti, proprio per la loro origine, subiscono l'influenza di fattori intrinseci (come la specie e l'organo della pianta da cui derivano, le variazioni stagionali, che possono influenzare la concentrazione del principio attivo) e estrinseci (la composizione del suolo di crescita della pianta, il metodo di coltivazione, i processi di estrazione dei principi attivi, le contaminazioni etc.). Questi aspetti rendono la valutazione degli studi clinici che coinvolgono i prodotti di origine vegetale molto complessa e, spesso, di difficile interpretazione.

Sebbene numerose piante siano largamente impiegate per la loro azione sul sistema nervoso centrale, gli studi a livello clinico sono ancora scarsi. Considerando la facilità con cui queste piante possono essere assunte in associazione, sia per scelta del consumatore, sia perché presenti come ingredienti in diverse formulazioni commercializzate dalla grande distribuzione, è importante non solo eseguire indagini per escludere possibili interazioni clinicamente rilevanti con i farmaci convenzionali, ma anche potenziare una corretta fitovigilanza.

L'ampio uso e il numero limitato di *case report* presenti in letteratura fa supporre che l'utilizzo corretto di questi prodotti, laddove essi siano controllati e adeguatamente titolati, sia piuttosto sicuro e non dia luogo a interazioni di particolare rilievo. Tuttavia bisogna prestare particolare attenzione all'uso di alcuni prodotti, fra cui l'iperico, il ginkgo e il ginseng quando utilizzati, soprattutto per periodi di tempo molto lunghi, in associazione con i farmaci convenzionali.

Bibliografia

- [1] Chen XW, Sneed KB, Pan SY, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab* 2012; 13(5):640-51.
- [2] Europea U. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento e del Consiglio del 31 marzo 2004, concernente la modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, della Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* 2004; 136/85.
- [3] Pirillo A, Catapano AL. Nutraceuticals: definitions, European regulations and clinical applications. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6(4):23-30.
- [4] Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, et al. Use of unconventional medicine in Italy: a nation-wide survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(1):61-4.
- [5] Bacchini M, Cuzzolin L, Camerlengo T, et al. Phytotherapeutic compounds: the consumer-pharmacist relationship. *Drug Saf* 2008; 31(5):424-7.
- [6] Cuzzolin L, Benoni G. Attitudes and knowledge toward natural products safety in the pharmacy setting: an Italian study. *Phytother Res* 2009; 23(7):1018-23.
- [7] Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoe-pidemiol Drug Saf* 2008; 17(6):626-35.
- [8] de Lima Toccafondo Vieira M, Huang SM. Botanical-drug interactions: a scientific perspective. *Planta Med* 2012; 78(13):1400-15.
- [9] Li Y, Revalde JL, Reid G, et al. Interactions of dietary phytochemicals with ABC transporters: possible implications for drug disposition and multidrug resistance in cancer. *Drug Metab Rev* 2010; 42(4):590-611.
- [10] Markowitz JS, Zhu HJ. Limitations of in vitro assessments of the drug interaction potential of botanical supplements. *Planta Med* 2012; 78(13):1421-7.
- [11] Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(10):825-33.
- [12] Sachar M, Ma X. Nuclear receptors in herb-drug interactions. *Drug Metab Rev* 2013; 45(1):73-8.
- [13] Gurley BJ. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta Med* 2012; 78(13):1478-89.
- [14] Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. *PLoS One* 2014; 9(3):e92265.
- [15] Hardy M, Kirk-Smith MD, Stretch DD. Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour. *Lancet* 1995; 346(8976):701.
- [16] Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(1):123-7.
- [17] Nikfarjam M, Parvin N, Assarzagdegan N, et al. The Effects of *Lavandula Angustifolia* Mill Infusion on Depression in Patients Using Citalopram: A comparison Study. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15(8):734-9.
- [18] Henley DV, Lipson N, Korach KS, et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007; 356(5):479-85.
- [19] Atanassova-Shopova S, Roussinov KS. On certain central neurotropic effects of lavender essential oil. *Izv Inst Fiziol (Sofia)* 1970; 13:69-77.
- [20] Guillemain J, Rousseau A, Delaveau P. [Neurodepressive effects of the essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill]. *Ann Pharm Fr* 1989; 47(6):337-43.
- [21] Clegg RJ, Middleton B, Bell GD, et al. The mechanism of cyclic monoterpene inhibition of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vivo in the rat. *J Biol Chem* 1982; 257(5):2294-9.
- [22] Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, et al. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med* 1991; 57(2):105-9.
- [23] Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(12):1333-6.
- [24] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(5):415-26.
- [25] Muller D, Pfeil T, von den Driesch V. Treating depression comorbid with anxiety--results of an open, practice-oriented study with St John's wort WS 5572 and valerian extract in high doses. *Phytomedicine* 2003; 10 Suppl 4:25-30.
- [26] Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, et al. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res* 2009; 23(12):1795-6.
- [27] Chen D, Klesmer J, Giovanniello A, et al. Mental status changes in an alcohol abuser taking valerian and *gingko biloba*. *Am J Addict* 2002; 11(1):75-7.
- [28] Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr Serv* 1999; 50(7):969-70.
- [29] Ulbricht C, Chao W, Costa D, et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab* 2008; 9(10):1063-120.
- [30] Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, et al. Central nervous depressant activity of valerianic Acid in the mouse. *Planta Med* 1985; 51(1):28-31.
- [31] von Eickstedt KW. [Modification of the alcohol effect by valepotriate]. *Arzneimittelforschung* 1969; 19(6):995-7.
- [32] Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C. [Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them]. *Riv Neurol* 1981; 51(5):297-310.
- [33] Bizet D. RF. La Passiflore, *Passiflora incarnata* L Passifloracées. *Phytothérapie* 1988; 26:22-24.
- [34] Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and *Passiflora* extracts combination. *Phyto-medicine* 2005; 12(1-2):39-45.
- [35] Horvat O, Raskovic A, Jakovljevic V, et al. Interaction of alcoholic extracts of hops with cocaine and paracetamol in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 32(1):39-44.
- [36] Raskovic A, Horvat O, Jakovljevic V, et al. Interaction of alcoholic extracts of hops with pentobarbital and diazepam in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 32(1):45-9.
- [37] Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999; 81(4):289-95.
- [38] Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Cmaj* 2006; 174(9):1281-2.
- [39] Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci* 2006; 78(8):856-61.
- [40] Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, et al. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3):373-80.
- [41] Nowack R, Nowak B. Herbal teas interfere with cyclosporin levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11):2554-6.

- [42] Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS J* 2009; 11(4):710-27.
- [43] Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(3):603-18.
- [44] Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* 2014; 28(5):643-55.
- [45] Kucinskaite A, Briedis V, Savickas A. [Experimental analysis of therapeutic properties of *Rhodiola rosea* L. and its possible application in medicine]. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(7):614-9.
- [46] Panossian A, Nikoyan N, Ohanyan N, et al. Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. *Phytomedicine* 2008; 15(1-2):84-91.
- [47] Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhannissyan A, et al. The adaptogens *rhodiola* and *schizandra* modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Target Insights* 2007; 2:39-54.
- [48] Panossian A, Hovhannissyan A, Abrahamyan H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytother Res* 2009; 23(3):351-7.
- [49] Ohnishi N, Okada K, Yoshioka M, et al. Studies on interactions between traditional herbal and western medicines. V. effects of Sho-saiko-to (Xiao-Cai-hu-Tang) on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. *Biol Pharm Bull* 2002; 25(11):1461-6.
- [50] Nishimura N, Naora K, Hirano H, et al. Effects of Sho-saiko-to on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in rats. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50(2):231-6.
- [51] Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54(6):692-3.
- [52] Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology* 2003; 99(2):111.
- [53] Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(5):592-9.
- [54] Kuo SC, Teng CM, Lee JC, et al. Antiplatelet components in *Panax ginseng*. *Planta Med* 1990; 56(2):164-7.
- [55] Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, et al. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(7):2044-50.
- [56] Paoletti A, Gallo E, Benemei S, et al. Interactions between Natural Health Products and Oral Anticoagulants: Spontaneous Reports in the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011:612150.
- [57] Merino G, Molina AJ, Garcia JL, et al. Ginseng increases intestinal elimination of albendazole sulfoxide in the rat. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003; 136(1):9-15.
- [58] Lee FC, Ko JH, Park JK, et al. Effects of *Panax ginseng* on blood alcohol clearance in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14(6):543-6.
- [59] Lee YJ, Pantuck CB, Pantuck EJ. Effect of ginseng on plasma levels of ethanol in the rat. *Planta Med* 1993; 59(1):17-9.
- [60] Petkov V, Koushev V, Panova Y. Accelerated ethanol elimination under the effect of Ginseng (experiments on rats). *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1977; 3(1):46-50.
- [61] Choi CW, Lee SI, Huh K. Effect of ginseng on the hepatic alcohol metabolizing enzyme system activity in chronic alcohol-treated mice. *Korean J Pharmacol* 1984; 20:13-21.
- [62] Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(1):46-56.
- [63] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(3):276-87.
- [64] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. 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(6):525-39.
- [65] Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, et al. Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(6):932-9.
- [66] Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75(4):787-809.
- [67] Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *Br. J. Nutr.* 2010; 103(11):1545-1557.
- [68] Brondino N, Re S, Boldrini A, et al. Curcumin as a therapeutic agent in dementia: a mini systematic review of human studies. *ScientificWorld Journal* 2014; 2014:174282.
- [69] Hou XL, Takahashi K, Tanaka K, et al. Curcuma drugs and curcumin regulate the expression and function of P-gp in Caco-2 cells in completely opposite ways. *Int J Pharm* 2008; 358(1-2):224-9.
- [70] Volak LP, Ghirmai S, Cashman JR, et al. Curcuminoids inhibit multiple human cytochromes P450, UDP-glucuronosyltransferase, and sulfotransferase enzymes, whereas piperine is a relatively selective CYP3A4 inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(8):1594-605.
- [71] Juan H, Terhaag B, Cong Z, et al. Unexpected effect of concomitantly administered curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(7):663-8.
- [72] Li C, Choi BC, Kim DK, et al. Effects of Curcumin on the Pharmacokinetics of Loratadine in Rats: Possible Role of CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Curcumin. *Biomolecules and Therapeutics* 2011; 19(3):364-370.
- [73] Liu AC, Zhao LX, Lou HX. Curcumin alters the pharmacokinetics of warfarin and clopidogrel in Wistar rats but has no effect on anticoagulation or antiplatelet aggregation. *Planta Med* 2013; 79(11):971-7.
- [74] Liu AC, Zhao LX, Xing J, et al. Pre-treatment with curcumin enhances plasma concentrations of losartan and its metabolite EXP3174 in rats. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(2):145-50.
- [75] Zhang W, Tan TM, Lim LY. Impact of curcumin-induced changes in P-glycoprotein and CYP3A expression on the pharmacokinetics of peroral celioprolol and midazolam in rats. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(1):110-5.
- [76] Park J, Ayyappan V, Bae EK, et al. Curcumin in combination with bortezomib synergistically induced apoptosis in human multiple myeloma U266 cells. *Mol Oncol* 2008; 2(4):317-26.
- [77] Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998; 64(4):353-6.
- [78] Tu Y, Sun D, Zeng X, et al. Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet. *Exp Ther Med* 2014; 8(1):260-266.

- [79] DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(19):2253-62.
- [80] Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med* 2012; 78(13):1458-77.
- [81] Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med* 2012; 78(13):1490-514.
- [82] Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba*. *Drug Metab Rev* 2013; 45(3):353-85.
- [83] Matthews MK, Jr. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50(6):1933-4.
- [84] Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167(2):367.
- [85] Hoffman T. Ginko, Vioxx and excessive bleeding--possible drug-herb interactions: case report. *Hawaii Med J* 2001; 60(11):290.
- [86] Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *gingko biloba*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(5):679-80.
- [87] Lin YY, Chu SJ, Tsai SH. Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba*. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10):1289-90.
- [88] Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J Anal Toxicol* 2005; 29(7):755-8.
- [89] Granger AS. *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 2001; 30(6):523-5.