

Ginkgo biloba L.

(*Salisburya adiantifolia*)

Azioni ed interazioni della più antica “pianta medicinale”

Sergio Ricciuti¹ – Cristiana Cardini²

1. Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche
Scuola di perfezionamento in Fitoterapia – Università di Viterbo
2. Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche

Per la corrispondenza:

dr. Sergio Ricciuti – via Secondino Pagano, 7 – 03043 Cassino (FR)

ABSTRACT

Il Ginkgo Biloba, pianta medicinale originaria della Cina, utilizzata in occidente a scopo terapeutico da circa tre secoli, solo di recente è stata oggetto di studi clinici approfonditi, condotti, non di rado, secondo le moderne metodologie. Da queste indagini risulta confermata la sua efficacia clinica nelle arteriopatie ostruttive periferiche e nelle malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer). In altri settori della patologia umana mancano ancora conferme sicure sull'efficacia di questa pianta (disturbi cocleovestibolari, cardiopatia ischemica, neoplasie etc.).

Gli effetti avversi sono rari e di modesta entità, come pure le interazioni con i farmaci purchè si utilizzino preparazioni standardizzate di sicura qualità ottenute dalle sole foglie.

In ogni caso, data anche la diffusa pratica dell'automedicazione, è opportuno che il medico acquisisca una maggiore conoscenza di questa come di altre piante medicinali, e sia particolarmente attento nel ricercare e valutare nel singolo caso i possibili effetti del Ginkgo b.

Actions and interactions of Ginkgo Biloba, the most ancient medicinal remedy

G.B., an herbal medicine of millenary use in China and from XVIII sec. In western medicine, only recently has been the object of rigorous clinical trials. From these data evidence was gathered of definite efficacy of G.B. in some human disease, like peripheral arterial disease and vascular and Alzheimer's dementia. In other clinical syndromes the claimed efficacy of G.B. was not confirmed, till now, by controlled trials (tinnitus, ischemic heart disease etc.).

The adverse effects and herbal-drug interactions are rare and seemingly of moderate entity, as long as the preparations (only from leaves) of the G.B. will be standardized and proven efficacy.

In any case, given also the frequent habit of self-prescription, it is advisable that physicians would acquire a more pertinent knowledge of this and other medicinal plants and would search and assess, through a meticulous clinical history, the effects of G.B. in every single case.

Unico superstite di una famiglia che si sviluppò nel Mesozoico e nel Terziario, il *Ginkgo biloba* è considerato l'albero più antico del pianeta; questa caratteristica, da cui deriva l'appellativo di "fossile vivente", conferisce alla pianta una grande importanza in campo botanico.

Il *Ginkgo biloba* riveste un notevole interesse anche come pianta medicinale: è, infatti, una delle specie maggiormente studiate ed utilizzate in fitoterapia ed il suo uso si va sempre più diffondendo anche per il largo consenso di cui godono attualmente le terapie naturali. I suoi impieghi principali riguardano le vasculopatie periferiche e cerebrali ed i disordini neurodegenerativi dell'anziano. Per il suo uso in geriatria e, forse, per la sua storia millenaria, questa pianta è anche detta "albero della vita".

Nome comune: Ginkgo

Famiglia: Ginkgoaceae

Parte utilizzata: foglie

Cenni storici:

"Ginkgo" è, in realtà, una storpiatura di "YIN-KUO-TSU", nome cinese della pianta. Il termine fu utilizzato per la prima volta da Kaempfer nel 1712, al ritorno da un viaggio nell'Estremo Oriente, per decantare la bellezza di alcuni alberi sacri, che i monaci buddisti coltivavano presso i monasteri. Linneo, nel 1750, rilevò l'errore, ma ormai questa pianta era diventata, per tutti, il Ginkgo.

Le proprietà terapeutiche del Ginkgo, utilizzate da millenni nella nativa Cina e rese note alla medicina occidentale da poco più di due secoli, soltanto da qualche decennio sono divenute oggetto di ricerca scientifica.

Botanica:

Habitat. Originario della Cina e del Giappone, il Ginkgo fu introdotto in Inghilterra nel 1754 e di qui diffuso in America e nell'Europa del Nord, dove è

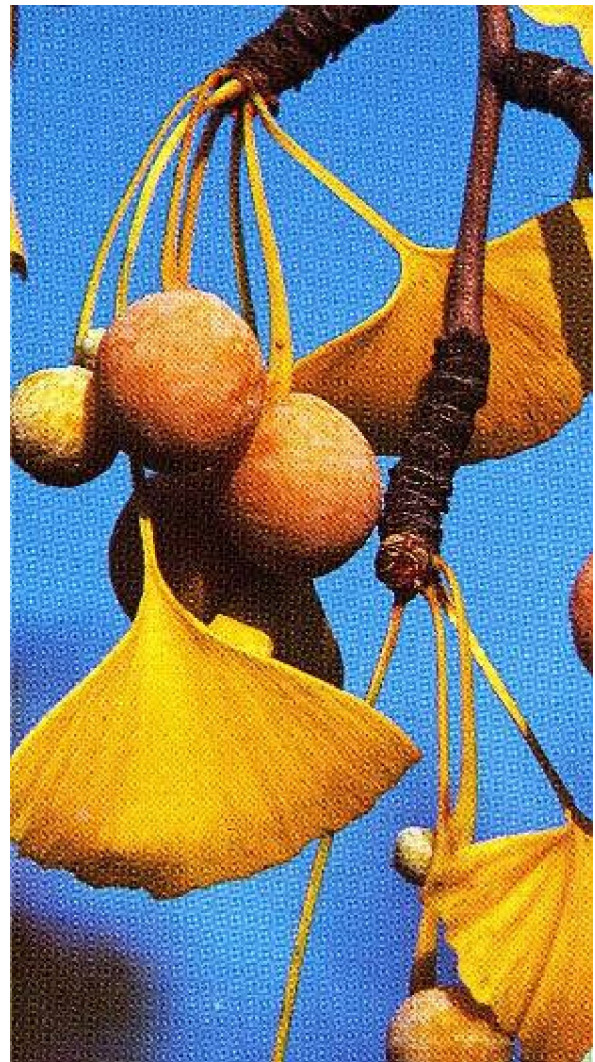


Fig. 1

coltivato a scopo ornamentale, oltre che per le sue proprietà terapeutiche. Vive fino a 700 metri s.l.m. ed ha una elevata resistenza a siccità, freddo (fino a -34°C) ed inquinamento atmosferico. Fiorisce ad aprile-maggio.

Morfologia. Il Ginkgo è un grande albero a foglie decidue che può raggiungere l'altezza di 30-35 metri, con tronco diritto, corteccia chiara, scorza bruno-rossastra fessurata e chioma espansa piramidale. Le foglie, che in autunno assumono un colore giallo molto intenso, presentano sul margine una incisione che le divide in due lobi (biloba) ed hanno una caratteristica forma a ventaglio, che ricorda quella dei flabelli dei faraoni egiziani, per cui sono dette in botanica "flabellate". I frutti carnosì, di colore giallo-bruno, a maturazione hanno un odore

nauseabondo, per la presenza di acido butirrico, e sono fortemente irritanti. Il Ginkgo è una pianta dioica, porta cioè fiori maschili e femminili su individui distinti. L'albero maschile, più slanciato di quello femminile, è preferito come pianta ornamentale.

Composizione e principi attivi

- Glucosidi flavonoidici: quercetol-3-ramnoglucoside, siringetin-3-O-rutinoside, ecc.

- Derivati del campferolo e dell'isoramnetolo
- Procianidine
- Bioflavonoidi: ginkgetolo, isoginkgetolo, bilobetolo
- Lattoni diterpenici: ginkgolidi, A, B, C, M, J
- Lattone sesquiterpenico: bilobalide
- Terpeni: bilobanone
- Acido ginkgolico, ginkgolo, bilobolo, acido 6-idrossikinurenico

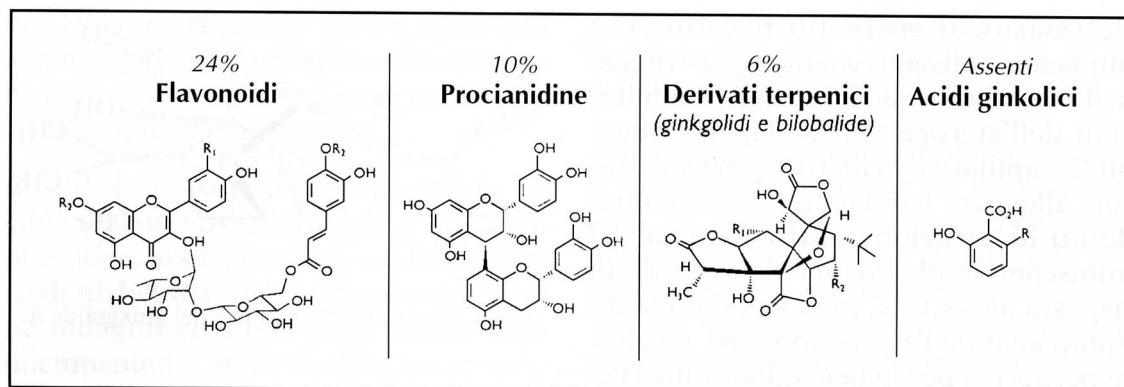


Fig. 2

Gli acidi ginkgolici (presenti nel guscio del seme ed in minima parte nelle foglie) sono, con gli alchilfenoli, i principali responsabili delle reazioni allergiche, per cui dovrebbero essere eliminati o essere presenti in quantità inferiore a 5 p.p.m.

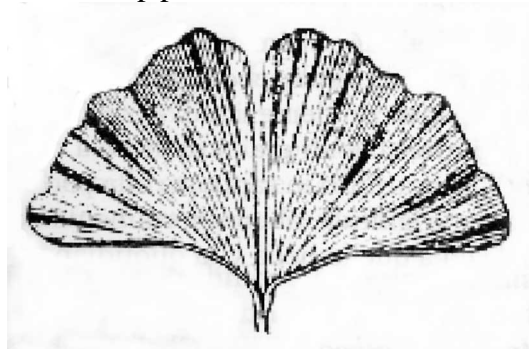


Fig. 3

Le proantocianidine sono un particolare tipo di polifenoli capaci di favorire l'assorbimento degli altri costituenti e, quindi, di migliorarne l'efficacia, sempre che siano assenti gli acidi ginkgolici. Di qui l'esigenza di avere una standardizzazione delle preparazioni nelle quali i singoli costituenti devono essere

compresi in ben definiti valori. Questi processi di purificazione e standardizzazione, per rendere il prodotto sicuro ed efficace, sono numerosi, lunghi e costosi.

I principali costituenti dotati di attività farmacologica sono i bioflavonoidi, liberi o sotto forma di glicosidi, ed i terpenoidi, in particolare il ginkgolide B ed il bilobalide.

Farmacocinetica

Assunti per via orale, gli estratti di Ginkgo biloba vengono assorbiti facilmente; le concentrazioni sieriche di flavonoidi di Ginkgo raggiungono un picco 2-3 ore dopo l'ingestione. Non è noto se essi vengano metabolizzati. Una radiomarcatura degli estratti indica che essi vengono escreti attraverso l'aria espirata, le urine e le feci, con un'emivita di circa 5 ore.¹

La biodisponibilità dei ginkgolidi A e B è ottima (79-100%) ed è buona anche quella del bilobalide (70%). I livelli plasmatici sono elevati dopo 2-4 ore dalla somministrazione.

Farmacodinamica

I bioflavonoidi del Ginkgo hanno azione vitamino-P simile – provocano, cioè, una diminuzione della permeabilità capillare ed un aumento del tono e della resistenza delle pareti venose – ed azione antiradicalica.

Il ginkgolide B è risultato essere un inibitore del P.A.F. (Platelet Activating Factor), noto mediatore fosfolipidico prodotto da numerose cellule infiammatorie (mastociti eosinofili basofili etc.) implicato nell'aggregazione piastrinica, nella tromboformazione, negli stadi iniziali dell'aterogenesi, nell'iperpermeabilità capillare e nella patogenesi dell'asma allergico. I ginkgolidi sono, inoltre, dotati di un'azione antiradicalica² ed inibiscono la liberazione di cortisolo in risposta allo stress, provocando una diminuzione dell'espressione del recettore periferico per le benzodiazepine (Peripheral Benzodiazepine Receptor, P.B.R.) a livello della corteccia surrenalica.³

Il bilobalide sembra regolare il consumo cerebrale di glucosio, determinando un aumento dei livelli neuronali di ATP.³

Principi attivi non ancora ben identificati conferiscono, inoltre, all'estratto di Ginkgo, un'azione neuroprotettiva specifica nei confronti dell'ippocampo e la capacità di inibire la progressiva perdita di recettori alfa 1-adrenergici, 5-HT_{1A} e muscarinici connessa con l'età.³

Impieghi terapeutici e studi clinici

Presente nella Farmacopea Cinese, il Ginkgo è riportato nelle monografie della Farmacopea Tedesca e della Farmacopea Statunitense XXIV Ed. 2000.

La pianta è ampiamente utilizzata, da solo o in associazione, nelle turbe vascolari della microcircolazione periferica, in proctologia, nelle arteriopatie obliteranti degli arti inferiori, nella malattia di Raynaud ed in particolar modo nell'insufficienza circolatoria cerebrale, nelle conseguenze dell'ictus, negli acufeni, nelle sindromi vertiginose, nelle cefalee, nelle turbe psicocomportamentali e nell'asma. Viene, inoltre, impiegato nel deterioramento mentale, nella prevenzione e nella cura dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni, nella microangiopatia

diabetica, nell'ipertensione arteriosa, nella prevenzione delle trombosi venose.

L'efficacia terapeutica del Ginkgo è comprovata da diverse indagini cliniche.⁴

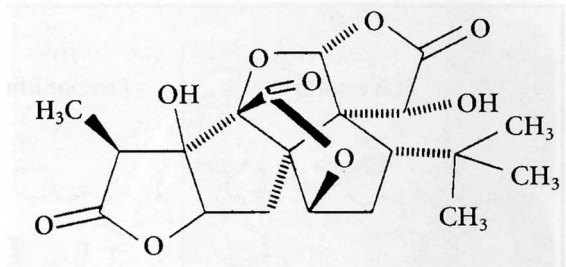


Fig. 4 – Formula di struttura del ginkgolide A

AFFEZIONI NEURO-PSICHICHE

Un consistente numero di indagini cliniche preliminari, talora condotte senza rigorose metodologie, ha dimostrato l'efficacia del *Ginkgo biloba* nel trattamento di un'ampia varietà di disturbi cognitivi legati all'età, come la demenza di Alzheimer di grado lieve e moderato, la demenza vascolare (es. demenza multiinfartuale) e le turbe della memoria.⁵

Questi dati sono stati confermati anche da alcuni studi più recenti. In particolare, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, con estratto di *Ginkgo biloba* (Egb 761), alla dose giornaliera di 120 mg per 26 settimane, ha dato risultati superiori al placebo nel trattamento di pazienti con demenza di Alzheimer o multiinfartuale di grado da lieve a marcato, soprattutto in rapporto alla performance cognitiva, al comportamento sociale ed a quello nella vita quotidiana.⁶

Secondo una recente metanalisi, l'estratto di *Ginkgo biloba* EGb 761 può essere considerato efficace nella demenza di Alzheimer di grado lieve o moderato al pari degli inibitori dell'acetilcolinesterasi di seconda generazione: donepezil, rivastigmina e metrifonato.⁷

Il *Ginkgo biloba* può rivelarsi utile in alcune malattie psichiatriche, come la depressione, associata o meno alla demenza di Alzheimer³, e la schizofrenia. Alcune indagini condotte negli ultimi anni documentano, in particolare, un aumento dell'efficacia, da parte del Ginkgo, di trattamenti farmacologici classici a base di antipsicotici ed antidepressivi.

In un altro studio, un estratto di *Ginkgo biloba* (EGb Li 1370), alla dose di 240 mg/die per 4 settimane, ha migliorato la continuità del sonno ed ha aumentato la durata del sonno Non-REM in pazienti affetti da depressione maggiore con disturbi del sonno trattati con trimipramina.⁸

Al contrario, in uno studio clinico in doppio cieco, un estratto di *Ginkgo biloba* (PN246) si è rivelato inefficace nel prevenire la depressione stagionale.⁹

In uno studio clinico controllato e randomizzato, in pazienti con schizofrenia cronica refrattaria a trattamento farmacologico, un estratto di *Ginkgo biloba* ha significativamente migliorato il controllo dei sintomi positivi da parte dell'aloiperidolo.¹⁰

Il Ginkgo sembra migliorare le funzioni cerebrali anche in individui sani, sia adulti che anziani; gli effetti della pianta sono stati valutati soprattutto in seguito a somministrazione acuta o a cicli di trattamento relativamente brevi.

In uno studio clinico su giovani volontari sani, un estratto standardizzato di *Ginkgo biloba* (GK501), somministrato in unica soluzione alla dose di 120 mg, 240 mg e 360 mg, ha prodotto un significativo miglioramento dose-dipendente dello stato di attenzione.¹¹

Ancora, in uno studio clinico su volontari sani di età compresa tra i 30 ed i 59 anni, un estratto di *Ginkgo biloba*, somministrato per 2 giorni alle dosi di 150 mg (50 mg t.i.d.), 300 mg (100 mg t.i.d.), 120 mg (al mattino) e 240 mg (al mattino) ha migliorato sensibilmente le facoltà mnemoniche. Fra i diversi dosaggi quello di 120 mg ha prodotto risultati più evidenti, suggerendo l'esistenza di una relazione non lineare dose-effetto. Inoltre, gli effetti cognitivi del Ginkgo appaiono più evidenti in individui di 50-59 anni.¹²

A risultati opposti sono giunti Kennedy et al. che, in un articolo pubblicato nel 2000 su *Psychopharmacology*, illustrano uno studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco, dove un estratto di *Ginkgo biloba* (LI 1370), somministrato per 5 giorni alla dose di 60 mg/die, si è dimostrato

incapace di stimolare la memoria in volontari sani di sesso maschile.¹³

Per quanto riguarda gli effetti cronici della pianta sulle funzioni cerebrali di individui sani, particolarmente significativo appare un recente studio clinico randomizzato, condotto su pazienti di età compresa tra i 55 e gli 86 anni senza disfunzioni neurocognitive. In questi soggetti, l'estratto di *Ginkgo biloba* EGb 761, somministrato per 6 settimane alla dose di 180 mg/die, si è dimostrato più efficace del placebo nel migliorare la performance cognitiva.¹⁴

Il meccanismo d'azione del *Ginkgo biloba* nel sistema nervoso centrale è noto solo in parte, ma sembra che i principali effetti siano correlati alle sue proprietà antiossidanti, che richiedono l'azione sinergica dei flavonoidi e dei terpenoidi (ginkgolidi, bilobalide), principali costituenti della pianta. Questi composti agiscono in qualità di *scavengers* di radicali liberi, specie chimiche altamente reattive considerate responsabili dell'eccessiva perossidazione lipidica e del danno cellulare osservato nella malattia di Alzheimer.²

A quest'azione si aggiungerebbero quella nootropica del bilobalide, che regola il consumo cerebrale di glucosio provocando un aumento dei livelli di ATP, e quella "anti-stress" dei ginkgolidi, che hanno mostrato la capacità di inibire la liberazione di cortisolo a livello della corteccia surrenalica.³

Principi attivi non ancora ben identificati conferiscono -come già accennato- all'estratto di Ginkgo, un'azione neuroprotettiva specifica nei confronti dell'ippocampo e la capacità di inibire la progressiva perdita di recettori α_1 -adrenergici, 5-HT_{1A} e muscarinici connessa con l'età.³

DISTURBI VISIVI

Il Ginkgo antagonizza il danno retinico causato dalla cloroquina.

Inoltre, studi sperimentali e clinici hanno dimostrato la potenziale efficacia degli estratti di *Ginkgo biloba* nel trattamento di alcuni disturbi della vista e di danni del campo visivo associati con l'insufficienza cerebrovascolare cronica, il glaucoma, la

degenerazione maculare senile ed il diabete mellito.¹⁵

In particolare, in un recente studio clinico controllato, condotto su volontari sani di età media pari a 34 ± 3 anni, sono stati valutati gli effetti sul flusso ematico oculare di un estratto di *Ginkgo biloba*. L'estratto, somministrato per 2 giorni alla dose giornaliera di 120 mg, ha aumentato significativamente la velocità diastolica finale (End Diastolic Velocity, E.D.V.) nell'arteria oftalmica. Gli Autori concludono che questi dati, tenuto conto anche delle proprietà antiossidanti della pianta, aprono una nuova prospettiva di impiego del Ginkgo nel glaucoma ed in alcune affezioni ischemiche dell'occhio.¹⁶

DISTURBI VESTIBOLARI ED Uditivi

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'efficacia degli estratti di *Ginkgo biloba* nel trattamento di varie sindromi vestibolo-cocleari, come ipoacusia, acufeni, vertigini, ronzio ed acufeni.¹⁵

Il Ginkgo, nel paziente affetto da disturbi dell'equilibrio, riduce intensità, frequenza e durata delle crisi in modo statisticamente significativo (47% contro il 18% del placebo). Determina inoltre miglioramento dell'epitelio vestibolare sensoriale probabilmente per la sua azione sul microcircolo.

In un recente studio clinico controllato in doppio cieco, un estratto di *Ginkgo biloba* (EGb 761), ha mostrato, nella sordità improvvisa e negli acufeni, un'efficacia pari a quella della pentossifillina: i due trattamenti si sono rivelati statisticamente equivalenti per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi clinici o, addirittura, il ritorno alla normale soglia uditiva; inoltre, non sono state rilevate differenze tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda il recupero della capacità di discriminazione delle parole e la riduzione del ronzio, sopraggiunti con la perdita dell'udito. Per finire, in base alla valutazione soggettiva dei pazienti, il Ginkgo è stato superiore alla pentossifillina nel produrre un miglioramento dell'udito ed una riduzione del ronzio.¹⁷

In un altro studio clinico controllato in doppio cieco, in pazienti di età media pari a

44 ± 16 anni con sordità improvvisa acuta idiopatica unilaterale di almeno 15 dB, è stato somministrato un estratto di *Ginkgo biloba* (Egb 761), alla dose giornaliera di 240 mg o di 24 mg (b.i.d.), per 8 settimane. In ambedue i gruppi trattati si è avuta una elevata frequenza di recupero completo della funzione uditiva; tuttavia, nel gruppo che aveva ricevuto il dosaggio più alto di Ginkgo, la guarigione è stata completa in un maggior numero di pazienti, oltre che più rapida.¹⁸

I risultati ottenuti in questi studi contrastano con quelli riportati in un lavoro recentemente pubblicato sul *British Medical Journal* da un gruppo di ricercatori inglesi dell'Università di Birmingham. L'articolo descrive uno studio clinico controllato in doppio cieco, dove un estratto di *Ginkgo biloba* (LI 1370), somministrato per 12 settimane alla dose giornaliera di 150 mg, si è dimostrato inefficace nel trattamento degli acufeni in pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni.¹⁹

VASCULOPATIE PERIFERICHE

Il Ginkgo è una pianta di provata efficacia nell'insufficienza venosa. Per la sua marcata azione flebotropa, la pianta viene estesamente impiegata nel trattamento di varici, tromboflebiti, emorroidi.

I suoi effetti sarebbero riconducibili soprattutto all'azione vitaminica P dei bioflavonoidi con diminuzione della permeabilità delle pareti dei capillari.

In uno studio clinico controllato in pazienti con microangiopatia diabetica e non diabetica, un estratto di *Ginkgo biloba* in associazione con arginina e magnesio ha prodotto, dopo 6 mesi, risultati statisticamente significativi in merito al tempo di guarigione delle lesioni trofiche, all'intensità dei sintomi dolorosi ed alla neoangiogenesi perilesionale.²⁰

I risultati ottenuti con il Ginkgo nella claudicatio intermittens e, più in generale, nelle arteriopatie ostruttive degli arti inferiori, sono in parte contrastanti.

In un recente studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco, in pazienti con arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori allo stadio II di Fontaine, un estratto

di *Ginkgo biloba* (Egb 761), somministrato per 24 settimane alla dose giornaliera di 120 e di 240 mg, ha portato ad un miglioramento dose-dipendente della sintomatologia clinica, con un allungamento del tragitto percorso in assenza di dolore rispettivamente di 60,6 e 107,0 metri.²¹

Questi risultati contrastano parzialmente con quelli ottenuti da due recenti metanalisi e pubblicati nel 2000 dalle riviste *Drugs* e *The American Journal of Medicine*, i quali dimostrano che, nella claudicatio intermittens, il Ginkgo è meno efficace della pentossifillina²² e possiede solo una lieve superiorità rispetto al placebo, peraltro di limitata importanza clinica.^{22,23}

Gli effetti di questa pianta nella patologia occlusiva periferica sarebbero riconducibili all'inibizione del P.A.F. da parte dei ginkgolidi ed alla rimozione di radicali liberi soprattutto ad opera dei flavonoidi.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

Numerosi studi farmacologici sia *in vitro* che *in vivo*, hanno dimostrato la capacità del Ginkgo di ridurre i danni ossidativi del miocardio conseguenti a fenomeni di ischemia e ri-perfusione.^{24,25}

Questi effetti sarebbero riconducibili all'attività antiossidante dei terpenoidi (ginkgolidi, bilobalide) e dei bioflavonoidi: questi composti provocherebbero, tra l'altro, una riduzione dei livelli di nitrossido, specie chimica dotata di reattività radicalica, sia attraverso un'attività diretta di *scavenging*, sia mediante una diminuzione della concentrazione di RNA messaggero codificante per l'enzima nitrossido sintetasi.²⁵

Tali risultati suggeriscono un possibile ruolo del Ginkgo nella prevenzione dei danni da stress ossidativo in chirurgia cardiovascolare. Risultati clinici preliminari in questo senso hanno evidenziato un parziale beneficio della pianta, peraltro statisticamente non significativo, nel ripristino della funzione cardiaca in seguito all'impianto di un bypass coronarico.²⁶

IPERLIPIDEMIE

Indagini farmacologiche preliminari hanno dimostrato che alcuni flavonoidi

presenti nel Ginkgo (luteolina, quercetina ed ispidulina) provocano una diminuzione dei livelli plasmatici di colesterolo, trigliceridi e beta-lipoproteine. L'effettiva efficacia di questa pianta nel trattamento delle iperlipidemie dovrebbe essere, tuttavia, comprovata da studi clinici, che risultano, allo stato attuale, alquanto carenti.

SINDROMI ALLERGICHE

Il Ginkgo presenta nel suo fitocomplesso sostanze (apigenina, luteolina, crisoeiriole, diosmetina, isoramnetina, quercetina, kempferolo e amentoflavone) in grado di inibire la liberazione di istamina in risposta a stimoli antigenici.

Inoltre, studi preliminari nell'animale hanno evidenziato la capacità dei ginkgolidi, in particolare del ginkgolide B, di antagonizzare la broncocostrizione indotta dal P.A.F., insieme all'istamina e ad altri mediatori chimici dell'infiammazione, in risposta all'esposizione a determinati allergeni in soggetti sensibilizzati.^{27,28,29}

Questi dati suggeriscono un potenziale impiego della pianta nella prevenzione e trattamento dell'asma e di altre manifestazioni allergiche.

NEOPLASIE

In uno studio clinico in pazienti con cancro coloretale avanzato trattati con 5-fluorouracile, un estratto di *Ginkgo biloba* (EGB 761), somministrato per infusione endovenosa lenta alla dose di 350 mg a cicli di 6 giorni ogni 3 settimane, avrebbe prodotto un ritardo nella progressione della malattia in alcuni pazienti refrattari alla monoterapia.³⁰

Questi risultati comunque contrastano con quelli ottenuti in un altro studio clinico, condotto dagli stessi Autori con modalità analoghe in pazienti con cancro pancreatico localizzato o metastatico: da questa indagine è, infatti, emerso che l'estratto di *Ginkgo biloba* EGB 761, non ha indotto miglioramenti significativi rispetto alla monoterapia con 5-fluorouracile o gemcitabina.³¹

DISFUNZIONI SESSUALI

Il *Ginkgo biloba* sembrerebbe migliorare la performance sessuale di donne

in età fertile ed in menopausa. Poiché negli studi condotti la pianta è stata somministrata in associazione a vitamine, sali minerali e ad altre erbe con presunta attività stimolante sulla sfera sessuale, rimane da chiarire in che misura gli effetti riscontrati siano effettivamente riconducibili al Ginkgo.^{32,33}

EFFETTI AVVERSI

Sono rari e di moderata entità.

Una metanalisi su 10.815 pazienti ha rilevato una minima presenza di effetti collaterali, del 1.69%.

Secondo alcuni autori può essere addirittura usato nel bambino al di sotto dei 12 anni, in gravidanza e durante l'allattamento. Secondo Capasso la *droga* (la parte attiva della pianta medicinale) è, nel complesso, di sicura efficacia, relativamente ben tollerata, ma va usata sotto controllo per i possibili effetti collaterali. Sono state segnalate turbe digestive minori. A dosaggi elevati (600 mg di estratto di foglie) si hanno reazioni da ipersensibilità, emicrania, riduzione del tempo di coagulazione e disturbi gastrointestinali.

Va somministrato con cautela a pazienti che assumono aspirina, anticoagulanti ed antiaggreganti piastrinici, la cui attività viene aumentata.

I frutti hanno invece azione urticante sulla pelle (ac. ginkgolico e sostanze fenoliche) e per ingestione provocano disturbi all'apparato digerente, respiratorio e circolatorio.



fig. 5

I semi contengono 4-O-metilpiridossina, ritenuta responsabile di intossicazioni alimentari in Cina e Giappone (convulsioni, perdita di coscienza e morte, soprattutto nei bambini).

Firenzuoli sottolinea il rischio legato all'uso di estratti non standardizzati, di dosaggi molto elevati ed all'assunzione del frutto che causano disturbi digestivi (nausea, vomito, diarrea) e cefalea.

È controindicato in pazienti ipersensibili ad uno o più dei componenti ed in pazienti con deficit emocoagulativi.

Sono possibili interazioni con anticoagulanti orali, warfarin, acido acetilsalicilico, estratti di aglio, pentossifillina, ticlopidina, trombolitici (possibile aumento del rischio di emorragie), I-MAO (possibile potenziamento del farmaco) papaverina (potenziamento del farmaco sui corpi cavernosi).

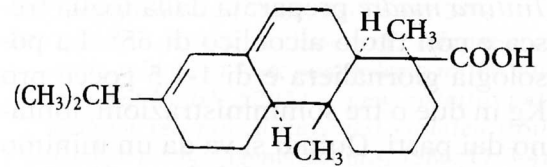


Fig. 6 – Formula di struttura dell'ac. abietico

Va somministrato con cautela in pazienti epilettici in terapia con sodio valproato e carbamazepina potendone ridurre l'effetto farmacologico.

In sintesi anche se gli effetti avversi sono rari non vanno sottovalutati e si consiglia un atteggiamento improntato ad una doverosa cautela.

FORME FARMACEUTICHE E POSOLOGIA

La forma farmaceutica preferibile è l'estratto secco, titolato in terpeni totali (5-7%) e ginkgoflavonoidi (22-27%) e contenente meno di 5 p.p.m. di acidi ginkgolici (Commissione E tedesca Banz. Nr. 133 del 19/7/1994).

Estratto secco. Si assumono 2-3 mg pro Kg in due o tre somministrazioni, possibilmente lontano dai pasti. In genere sono sufficienti 40 mg per capsula 2-3 volte al dì, ma, in relazione al quadro clinico, si può arrivare a 80 mg x 2-3 volte al dì (estratto standardizzato in ac.ginkgolici al 24% in flavonoidi e 6% in derivati terpenici) in cicli da 6 settimane a 3 mesi da ripetere due volte l'anno.

Tisana preparata per infusione di 10 g di foglie, triturate, in una tazza di acqua bollente per 10'. Si assumono 3 tazze al dì.

Tintura madre preparata dalla foglia fresca e con titolo alcolico di 65°. La posologia giornaliera è di 1-1,5 gocce pro Kg in due o tre somministrazioni, lontano dai pasti. Quindi si va da un minimo di 30-40 gtt 1-3 volte al dì fino a 30-60 gtt 3 volte al dì.

Bibliografia

- ¹ Kleijnen J, Knipschild P. “Ginkgo biloba”. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1136-9.
- ² Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. “A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia”. *JAMA*, 1997 Oct; 278(16):1327-32.
- ³ DeFeudis FV, Drieu K. “*Ginkgo biloba* extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications”. *Curr Drug Targets* 2000 Jul;1(1):25-58.
- ⁴ Ernst E, Pittler M.H., Herbal Medicine, M. Clinics of North America – 2002, 86, 149-161.
- ⁵ *The Medical Letter* XXVII, 16, 1998.
- ⁶ Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. “A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia”. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000 Jul-Aug;11(4):230-7.
- ⁷ Wettstein A. “Cholinesterase inhibitors and Ginkgo extracts--are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at least six months' duration”. *Phytomedicine* 2000 Jan;6(6):393-401.
- ⁸ Hemmeter U, Annen B, Bischof R, Bruderlin U, Hatzinger M, Rose U, Holsboer-Trachsler E. “Polysomnographic effects of adjuvant *Ginkgo biloba* therapy in patients with major depression medicated with trimipramine”. *Pharmacopsychiatry* 2001 Mar;34(2):50-9.
- ⁹ Lingaerde O, Foreland AR, Magnusson A. “Can winter depression be prevented by *Ginkgo biloba* extract? A placebo-controlled trial”. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Jul;100(1):62-6.
- ¹⁰ Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY. “The effect of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia”. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):85-8.
- ¹¹ Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. “The dose-dependent cognitive effects of acute administration of *Ginkgo biloba* to healthy young volunteers”. *Psychopharmacology* (Berl) 2000 Sep;151(4):416-23.
- ¹² Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. “The effects of acute doses of standardized *Ginkgo biloba* extract on memory and psychomotor performance in volunteers”. *Phytother Res* 1999 Aug;13(5):408-15.
- ¹³ Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. “The effect of *Ginkgo biloba* on memory in healthy male volunteers”. *Physiol Behav* 2001 Jul;73(4):659-65.
- ¹⁴ Mix JA, Crews WD Jr. “An examination of the efficacy of *Ginkgo biloba* extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults”. *J Altern Complement Med* 2000 Jun;6(3):219-29.
- ¹⁵ Clostre F. “*Ginkgo biloba* extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000” [Article in French]. *Ann Pharm Fr* 1999 Jul;57 Suppl 1:1S8-88.

- ¹⁶ Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kagemann C, Ritch R. “*Ginkgo biloba* extract increases ocular blood flow velocity”. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999 Jun;15(3):233-40.
- ¹⁷ Reisser CH, Weidauer H. “*Ginkgo biloba* extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind study”. *Acta Otolaryngol* 2001 Jul;121(5):579-84.
- ¹⁸ Burschka MA, Hassan HA, Reineke T, van Bebbler L, Caird DM, Mosges R. “Effect of treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients”. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 Jul;258(5):213-9.
- ¹⁹ Drew S, Davies E. “Effectiveness of *Ginkgo biloba* in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial”. *BMJ* 2001 Jan 13;322(7278):73.
- ²⁰ Pepe C, Rozza A, Veronesi G. “The evaluation by video capillaroscopy of the efficacy of a *Ginkgo biloba* extract with L-arginine and magnesium in the treatment of trophic lesions in patients with stage-IV chronic obliterating arteriopathy” [Article in Italian]. *Minerva Cardioangiol* 1999 Jun;47(6):223-30.
- ²¹ Schweizer J, Hautmann C. “Comparison of two dosages of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's stage IIb. A randomised, double-blind, multicentric clinical trial”. *Arzneimittelforschung* 1999 Nov;49(11):900-4.
- ²² Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber GG. “Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials”. *Drugs* 2000 May;59(5):1057-70.
- ²³ Pittler MH, Ernst E. “*Ginkgo biloba* extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials”. *Am J Med* 2000 Mar;108(4):276-81.
- ²⁴ Liebgott T, Miollan M, Berchadsky Y, Drieu K, Culcasi M, Pietri S. “Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion”. *Basic Res Cardiol* 2000 Oct;95(5):368-77.
- ²⁵ Varga E, Bodi A, Ferdinandy P, Droy-Lefaix MT, Blasig IE, Tosaki A. “The protective effect of EGb 761 in isolated ischemic/reperfused rat hearts: a link between cardiac function and nitric oxide production”. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 Nov;34(5):711-7.
- ²⁶ Pietri S, Seguin JR, d'Arbigny P, Drieu K, Culcasi M. “*Ginkgo biloba* extract (EGb 761) pretreatment limits free radical-induced oxidative stress in patients undergoing coronary bypass surgery”. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997 Apr;11(2):121-31.
- ²⁷ Mahmoud F, Abul H, Onadeko B, Khadadah M, Haines D, Morgan G. “*In vitro* effects of Ginkgolide B on lymphocyte activation in atopic asthma: comparison with cyclosporin A”. *Jpn J Pharmacol* 2000 Jul;83(3):241-5.
- ²⁸ Touvay C, Etienne A, Braquet P. “Inhibition of antigen-induced lung anaphylaxis in the guinea-pig by BN 52021 a new specific paf-acether receptor antagonist isolated from *Ginkgo biloba*”. *Agents Actions* 1986 Jan;17(3-4):371-2.
- ²⁹ Braquet P. “Proofs of involvement of PAF-acether in various immune disorders using BN 52021 (ginkgolide B): a powerful PAF-acether antagonist isolated from *Ginkgo biloba* L”. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1986;16:179-98.

- ³⁰ Hauns B, Haring B, Kohler S, Mross K, Unger C. “Phase II study of combined 5-fluorouracil/*Ginkgo biloba* extract (GBE 761 ONC) therapy in 5-fluorouracil pretreated patients with advanced colorectal cancer”. *Phytother Res* 2001 Feb;15(1):34-8.
- ³¹ Hauns B, Haring B, Kohler S, Mross K, Robben-Bathe P, Unger C. “Phase II study with 5-fluorouracil and *Ginkgo biloba* extract (GBE 761 ONC) in patients with pancreatic cancer”. *Arzneimittelforschung* 1999 Dec;49(12):1030-4.
- ³² Ito TY, Trant AS, Polan ML. “A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function”. *J Sex Marital Ther* 2001 Oct-Dec;27(5):541-9.
- ³³ Waynberg J, Brewer S. “Effects of Herbal vX on libido and sexual activity in premenopausal and postmenopausal women”. *Adv Ther* 2000 Sep-Oct;17(5):255-62.