

MONOGRAFIA GINKGO BILOBA L.

Ginkgo biloba L., della famiglia delle Ginkgoaceae, è un albero, originario del sud-est della Cina e del Giappone, alto fino a 30 metri, con una ricca ramificazione e con foglie caduche a forma di ventaglio bilobato di colore verde scuro che si trasforma in color giallo-oro in autunno. E' una pianta dioica in quanto porta i fiori maschili e femminili su individui distinti. Si tratta di una delle specie vegetali più antiche e per questo fatto viene considerato un fossile vivente. La parte usata sono le foglie raccolte in autunno.

COMPOSIZIONE CHIMICA

L'estratto delle foglie di *G. biloba* è ricco di diversi generi di sostanze chimiche e, fra i più importanti, ricordiamo la classe dei flavonoidi e la classe dei terpeni.

Tra i flavonoidi prevalgono i mono-, di- e tri-glicosidi, gli esteri dell'acido cumarico, derivanti dai flavonoli kempferolo, quercetina e, in misura minore, isoramnetina e altri (fig.1).

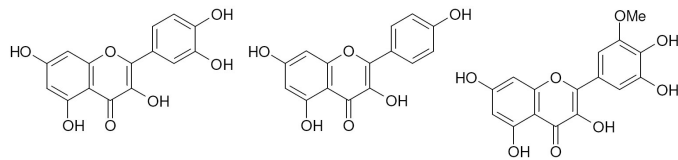


Fig.1 Principali agliconi degli eterosidi flavonoidi di *G. biloba*. Da sinistra quercetina, kempferolo e isoramnetina

L'estratto contiene anche biflavonoidi non glicosidici, catechine e proantocianidine. Sono, inoltre, presenti ginkgolidi (ginkgolide A, B, C, J e M), diterpeni di struttura chimica tipica, e il sesquiterpene bilobalide (fig.2). Oltre a questi, le foglie di *G. biloba* contengono anche acidi ginkgolici ed altri acidi organici, come, per esempio, quelli chinurenico, protocatechico e vanillico.

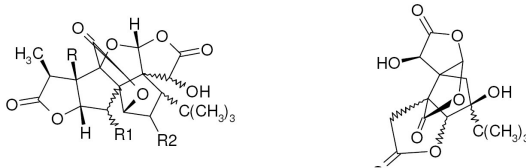


Fig.2 Struttura generale dei ginkgolidi e, a destra, il sesquiterpene bilobalide

Gli acidi ginkgolici sono degli acidi 6-alcil-salicilici principalmente contenuti nella frazione lipidica del guscio del seme di *G. biloba*, i quali tuttavia sono presenti in qualche quantità anche nell'estratto grezzo delle foglie di questa pianta.

Il contenuto di acidi ginkgolici degli estratti delle foglie di ginkgo deve essere inferiore a 5 ppm. Oltre a questi acidi sono presenti anche altri alchilfenoli come i cardanoli, i cardoli, ecc.

Tutti questi composti sono dei potenti allergeni.

Gli estratti idroacetonic standardizzati di *G. biloba* attualmente in uso medico contengono il 24-27% di eterosidi flavonoidi e non meno del 6% di sostanze terpeniche (ginkgolidi e bilobalide).

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE

Gli studi farmacologici, per la maggior parte condotti con un unico tipo di estratto idroacetonic standardizzato delle foglie denominato GBE o EGB 761, hanno rivelato una pluralità di azioni che rendono complesso il tratteggio di un profilo farmacologico sintetico.

I risultati di numerosi studi farmacologici, in vitro e in vivo, e diversi trials clinici indicano che l'azione polivalente del Ginkgo è definibile come un'azione vaso- e tessuto-protettiva, che ne spiega gli effetti centrali e periferici, e come un'azione di incremento delle facoltà cognitive, che testimonia gli effetti benefici sui soggetti con declino cognitivo senile.

L'azione vaso- e tessuto-protettiva include:

- Effetto rilassante sui vasi sanguigni in condizione di spasmo;
- Azione contrattile, probabilmente mediata dal sistema catecolaminergico, che si tramuta in un incremento del tono dei vasi rilassati in maniera non fisiologica;

- Azione protettiva nei confronti dell'aumentata permeabilità capillare;
- Inibizione dell'aggregazione piastrinica e attività antitrombotica;
- Proprietà antiedematose ed antiischemiche.

L'azione di incremento delle facoltà cognitive può essere parzialmente relazionata ai flavonoidi presenti nell'estratto:

- Incremento del rilascio di catecolamine e di altri neurotrasmettitori;
- Inibizione del reuptake delle amine biogene;
- Inibizione della catecol-O-metil transferasi e/o monoamino ossidasi;
- Protezione dei meccanismi dell'EDRF (Endothelial Derived Relaxing Factor = fattore di rilascio di derivazione endoteliale) a livello cerebrale;
- Inibizione delle proteasi.

Attività su EDRF/NO e PGI₂

Gli effetti rilassanti dell'estratto di Ginkgo sulla muscolatura vasale sembrano legati al rilascio di EDRF (Endothelial Derived Relaxing Factor), una delle sostanze endogene che mediano il rilassamento dei vasi e che, recentemente, è stata identificata come ossido nitrico (NO). EDRF/NO induce vasodilatazione tramite l'attivazione di una guanilato ciclasi solubile nella muscolatura liscia vascolare e, dato che EDRF/NO è inattivato dall'anione superossido, l'estratto, probabilmente, protegge i suoi meccanismi tramite un'attività antiradicalica sui radicali dell'ossigeno.

L'effetto rilassante sui vasi sanguigni sembra coinvolgere anche l'aumento del rilascio della prostaciclina (PGI₂) dall'endotelio.

La prostaciclina è la prostaglandina con maggiore attività rilassante e antitrombotica.

L'estratto protegge la PGI₂ sintetasi (enzima che sintetizza la formazione di prostaciclina) dagli effetti distruttivi dei radicali idrossilici e dei perossidi lipidici.

Attività antiossidante

L'attività free-radical scavenging dell'estratto di Ginkgo biloba nei confronti dei radicali idrossilici e dell'anione superossido è, probabilmente, legata all'attività dei flavonoidi. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS – Reactive oxygen species), rilasciate dai neutrofili attivati, sono coinvolte in vari processi patologici quali l'infiammazione, le malattie autoimmuni (artrite reumatoide), l'ischemia-riperfusion e le sindromi di distress respiratorio. Le ROS generate durante l'attivazione metabolica dai neutrofili attivati, o dalla xantina ossidasi durante l'ischemia-riperfusion e nei processi infiammatori, inducono severi cambiamenti endoteliali. L'estratto di Ginkgo biloba protegge le cellule dell'endotelio dagli effetti lesivi delle ROS ottenute dal sistema ipoxantina/xantina ossidasi, inibendo la perossidazione lipidica e prevenendo la diminuzione del contenuto di glutatione ridotto a livello intracellulare.

L'estratto si è dimostrato paragonabile alla superossido dismutasi (SOD) neutralizzando l'anione superossido in pari misura.

Attività PAF-antagonista ed effetti emoreologici

Il PAF (Platelet Activating Factor), potente mediatore dell'infiammazione di natura fosfolipidica, è coinvolto nei meccanismi di varie sindromi fisiopatologiche, in particolare a livello vascolare, del cuore, del cervello e dei polmoni. Il PAF è un fattore chemiotattico per i neutrofili, induce il rilascio di superossido e stimola l'aggregazione piastrinica e la degranulazione dei mastociti.

L'attività PAF-antagonista del Ginkgo è legata all'azione dei ginkgolidi, tra cui il più potente sembra il ginkgolide B, efficace nell'aumentare la reologia del sangue e la microcircolazione.

Le alterazioni emoreologiche, quali la diminuzione della deformabilità degli eritrociti e l'aumento dell'aggregazione, sono state osservate nei disturbi vascolari in cui fosse alterata la microcircolazione.

L'estratto è in grado di ridurre la viscosità del sangue e l'aggregazione degli eritrociti, oltre che di aumentare la deformabilità dei globuli rossi, sia nei pazienti con disordini circolatori che nei soggetti sani, migliorando sintomi quali vertigini, cefalea, tinnito e calo di memoria.

Attività antiischemica e cardioprotettiva

I radicali liberi sono coinvolti nel danno miocardico legato ad ischemia-riperfusione. Infatti, durante la riperfusione conseguente ad ischemia, vi è un aumento dei fenomeni di perossidazione lipidica, come provato dall'aumento dei livelli di malondialdeide e dalla riduzione dell'attività della superossido dismutasi nel tessuto miocardico.

Una droga antiischemica ideale dovrebbe avere attività free-radical scavenging o inibire la formazione dei radicali liberi o proteggere i meccanismi endogeni di difesa.

I risultati degli studi in vitro condotti negli ultimi 20 anni sull'estratto di Ginkgo biloba, suggeriscono che questo estratto può agire efficacemente sul sistema cardiovascolare, incluse arterie, vene, capillari ed elementi del sangue.

Sul cuore isolato di ratto, l'estratto ha dimostrato effetti antiaritmici sull'aritmia post-ischemica ed azione protettiva verso l'ischemia-riperfusione cardiaca da danno ossidativo, inibendo la formazione di radicali dell'ossigeno durante la riperfusione e proteggendo il legame e l'ossidazione dell'ascorbato, antiossidante miocardico endogeno.

Oltre all'estratto in toto, anche i ginkgolidi A e B e il bilobalide hanno mostrato effetti cardioprotettivi ed antiossidanti che, probabilmente, sono legati all'inibizione della formazione di radicali liberi più che a diretta attività free-radical scavenging.

Le cellule endoteliali, proprio per la loro localizzazione all'interfaccia tra il sangue ed i tessuti, giocano un ruolo chiave nei disturbi vascolari e sono il primo target degli eventi tossici che occorrono durante il processo ischemico.

L'estratto è in grado di proteggere le cellule endoteliali dalla citotossicità indotta dai radicali liberi generati durante i processi di ipossia-riossigenazione.

Attività sull'invecchiamento e sui disordini legati all'età

L'estratto di Ginkgo biloba e il bilobalide sono stati testati in un modello in vitro di invecchiamento dei fibroblasti umani, stressati da etanolo, associato ad un decremento dei livelli cellulari di ATP. L'estratto e il bilobalide hanno dimostrato un effetto protettivo nei confronti della morte cellulare e il bilobalide ha anche dimostrato un effetto protettivo contro l'invecchiamento accelerato indotto dall'etanolo. L'estratto, inoltre, protegge i neuroni cerebellari dallo stress ossidativo indotto dal perossido di idrogeno e, pretrattandoli con l'estratto di Ginkgo, viene ridotta la morte neuronale.

E' ormai noto che la perossidazione delle LDL è uno dei meccanismi coinvolti nella formazione delle placche aterosclerotiche. Il danno ossidativo delle LDL, e la frammentazione dell'apolipoproteina B (ApoB), facilitano la deposizione del colesterolo nei macrofagi e la formazione delle "foam cells". L'estratto di Ginkgo è in grado di proteggere le LDL dallo stress ossidativo indotto da superossido e dai radicali perossile e idrossile.

In un estratto citosolico di cervello di ratti anziani, è stata riscontrata un'alta produzione di radicale superossido e una diminuzione dell'attività degli enzimi scavenger (SOD = superossido dismutasi). Ripetute somministrazioni orali di estratto di Ginkgo biloba per 33 mesi nei ratti anziani, sono state in grado di ridurre la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e di aumentare l'attività del SOD.

Funzionalità cerebrale e plasticità neuronale

La proteinchinasi C (PKC) sembra giocare un ruolo importante nel processo degenerativo neuronale conseguente l'ischemia neuronale transitoria, durante la quale avvengono cambiamenti nella distribuzione subcellulare e nell'attività dell'enzima.

L'estratto di Ginkgo si è dimostrato in grado di inibire l'attività della PKC.

Nel SNC il processo di rigenerazione è molto limitato ma, nonostante tutto, il cervello è in grado di rimodellare le connessioni danneggiate tra neuroni in aree specifiche. Apolipoproteine E e J (ApoE e ApoJ) sembrano essere coinvolte nei processi di rimodellamento associati alla plasticità sinaptica. Il danno neuronale, o la degenerazione, sono associate al rilascio di radicali liberi reattivi e di derivati lipidici tossici in grado di danneggiare l'integrità della membrana attraverso l'ossidazione dei lipidi o delle proteine.

L'effetto antiossidante dell'estratto di Ginkgo biloba sulla secrezione di ApoE e ApoJ è stato studiato in vitro sugli astrociti primari corticali (cellule gliali che proteggono il tessuto cerebrale da danni ossidativi) di ratti neonati e sulla sospensione di cellule di ippocampo, striato e corteccia entorinica di ratti adulti, esposti a stress ossidativo.

L'estratto sembra modulare la secrezione di ApoE e ApoJ nei modelli di coltura cellulare e nella sospensione di cellule cerebrali, interagendo, così, con lo stress ossidativo.

Gli aminoacidi eccitatori neurotossici quali il glutammato, sono rilasciati in larga quantità durante il processo ischemico. La formazione di PAF è probabilmente coinvolta nella patogenesi della degenerazione neuronale indotta dagli aminoacidi eccitatori.

I PAF-antagonisti ginkgolide A e B, in vitro, in colture di neuroni, hanno dimostrato un'attività protettiva dose-dipendente contro il danno neuronale indotto dal glutammato. Anche il bilobalide, dotato di proprietà PAF-antagonista, è in grado di proteggere le colture dei neuroni dell'ippocampo dal danno indotto dal glutammato.

La funzionalità del sistema nervoso dipende ampiamente dalla funzionalità dei recettori per i neurotrasmettitori.

E' stato studiato l'effetto di un estratto di Ginkgo biloba sui recettori α_2 -adrenergici e serotoninergici nella regione cognitiva cerebrale sui ratti invecchiati, paragonandoli a quelli di ratti giovani. Trattamenti ripetuti con estratto di Ginkgo sono stati in grado di preservare la perdita di recettori adrenergici e serotoninergici.

L'estratto si è dimostrato anche capace di interagire col sistema colinergico, aumentando il numero dei recettori muscarinici postsinaptici, e di modulare alcune delle patologie associate alle alterazioni a carico della trasmissione colinergica quali i disordini legati all'età.

Nel corpo striato l'estratto aumenta i livelli di dopamina e del suo metabolita acido diidrossifenilacetico spiegando, così, l'attività di stimolo della memoria, antidepressiva e ansiolitica tipiche di questa droga.

L'estratto, somministrato ai topi anziani per 7 mesi, ha esercitato un'azione neuro-protettiva e/o neurotrofica a livello dell'ippocampo. È stato infatti in grado di proteggere le fibre muscolari intra- e infra-piramidali (iipMF) dal danno legato all'invecchiamento e di stimolare i processi compensatori di plasticità sinaptica.

L'attività antiossidante dell'estratto può antagonizzare gli eventi ossidativi che sembrano coinvolti nei processi degenerativi sulle iipMF legati all'età.

L'incremento della memoria e di altre funzioni cognitive, nell'uomo e negli animali da esperimento, possono essere correlati all'attività protettiva esercitata dall'estratto a livello dell'ippocampo.

Effetti sui sistemi neurosensoriali

L'estratto di Ginkgo biloba, somministrato per via orale ai conigli, è stato in grado di proteggere il tessuto retinico dal danno indotto dalla fotocoagulazione. Nella retina isolata di ratti diabetici prolungati trattamenti con l'estratto sono stati in grado di aumentare l'elettroretinogramma e di attenuare i cambiamenti istologici nella retina danneggiata da ischemia-riperfusioni in confronto a controlli non trattati.

L'estratto, somministrato sia per via parenterale che orale, ha influenzato positivamente i sistemi vestibolare ed uditivo danneggiati durante gli esperimenti.

Recentemente è stato dimostrato che l'estratto di Ginkgo protegge la retina del ratto dalla lipoperossidazione indotta da FeSO_4 + Na ascorbato e il danno ossidativo indotto da ischemia-riperfusioni.

La diminuzione dell'ampiezza delle onde β dell'elettroretinogramma (ERG) era limitata e, edema, necrosi e alterazioni dell'omeostasi ionica erano ridotte. L'attività protettiva di un analogo del ginkgolide B contro il danno ischemico indotto sulla retina di ratto, è stata recentemente studiata utilizzando l'esplorazione elettroretinografica. Questo specifico PAF-antagonista, somministrato

intraperitonealmente ai ratti, prima dell'ischemia della retina, riduce la diminuzione dell'ampiezza delle onde β .

Il ginkgolide B riduce anche le lesioni alla retina indotte nei ratti dalla luce e/o dal litio a livello dei fotorecettori. Negli esperimenti sopraccitati sembra che i radicali liberi e il PAF siano coinvolti nei meccanismi della lesione alla retina.

Inoltre i flavonoidi inibiscono l'attività dell'enzima aldoso reduttasi, che trasforma il glucosio in sorbitolo, i cui effetti tossici su molti tessuti, tra cui retina e cristallino, sono ben noti nei pazienti diabetici.

Per quanto concerne il sistema auricolare, ripetute somministrazioni di estratto di Ginkgo hanno influenzato positivamente il flusso sanguigno cocleare alterato dall'acido acetilsalicilico o dall'ipossia negli animali da esperimento adulti. Inoltre l'estratto, nei ratti, ha attenuato fortemente il tinnito indotto da sodio salicilato.

Azione antiallergica

I flavonoidi del Ginkgo si sono dimostrati capaci di inibire il rilascio di istamina dai basofili e dai mastociti, in risposta a numerosi antigeni, probabilmente per inibizione dell'ATPasi Na-K dipendente, dimostrata almeno per la quercetina, il kempferolo e l'amentoflavone.

Un'altra spiegazione potrebbe risiedere nell'attività inibitoria che queste sostanze hanno su alcuni enzimi coinvolti nella secrezione di istamina da parte dei mastociti, quali la GMP fosfodiesterasi, la c-AMP fosfodiesterasi e la calcio ATPasi. I ginkgolidi antagonizzano la broncocostrizione indotta dal PAF, giustificando così il loro effetto antiallergico.

Un altro meccanismo è rappresentato dall'inibizione dell'enzima istidina decarbossilasi endocellulare, il che porta a minore produzione di istamina endogena. Dal ginkgo è stata isolata una sostanza capace di svolgere azione antagonista specifica nei confronti dei recettori del PAF a livello bronchiale. Questo pare confermare che il PAF giochi un ruolo importante nella genesi dell'asma e che il ginkgo possa essere considerato una droga dotata di buon effetto preventivo contro questa malattia. I ginkgolidi A, B e C sembrano in grado di inibire il legame del PAF ai suoi recettori specifici posti sulla membrana cellulare.

Azione afrodisiaca

L'estratto di Ginkgo si è dimostrato in grado di rilassare il tessuto del corpo cavernoso del pene e ciò pare sia dovuto in parte all'azione sull'AMP ciclico intracellulare e sul sistema nervoso adrenergico.

È stato fatto uno studio clinico in aperto su 66 pazienti, 33 uomini e 33 donne, per valutare l'effetto di un estratto secco di Ginkgo biloba alla dose di 120 mg/die per os sull'astenia sessuale tipica di pazienti in terapia con antidepressivi triciclici o ad azione inibitoria sul reuptake della serotonina. Si è visto che le donne sono più sensibili degli uomini all'azione di questa droga, dal momento che il 90% di esse ha avuto effetti positivi contro il 76% dei maschi.

L'azione positiva del ginkgo si manifestava su tutte le quattro fasi del ciclo sessuale e cioè desiderio, eccitazione, orgasmo e risoluzione, e può essere spiegata con le azioni vasodilatatoria e vasoprotettiva, antiaggregante piastrinica, favorente la produzione endoteliale di NO e modulante i livelli intracerebrali di serotonina e di catecolamine.

STUDI CLINICI

Uno studio clinico controllato ha arruolato 31 pazienti di età superiore a 50 anni affetti da decadimento cerebrale senile, per valutare l'effetto dell'EGB 761 sulle funzioni cognitive.

Essi ricevevano, per 6 mesi, 120 mg di EGB 761 o un placebo per os, con misurazione dei risultati effettuata con alcuni test psicometrici validati (Digit Copying sub-test della Kendrick battery) pre terapia, dopo 3 mesi e alla fine dello studio. Si è notato che i pazienti del gruppo EGB 761 avevano un effetto benefico sulle funzioni cognitive significativamente superiore a quello dei soggetti del gruppo placebo, sia dopo 3, sia dopo 6 mesi, con un'evidente velocizzazione nella risposta ad una serie di test computerizzati atti ad indagare la performance mentale.

Uno studio clinico controllato ha valutato l'effetto di un estratto di ginkgo biloba (24% ginkgoflavonoidi e 6% terpeni totali) su pazienti affetti da insufficienza cerebrovascolare senile. Sono stati arruolati 166 pazienti, di età superiore a 60 anni, che ricevevano per os 160 mg/die di estratto o un placebo per 1 anno. Tutti i pazienti avevano un punteggio al test Echelle d'appréciation clinique en gériatrie (EACG) compreso tra 21 e 113. La valutazione era fatta sulla base delle modificazioni al punteggio dell'EACG e su una valutazione dei medici sperimentatori fatta ogni 3 mesi. Al termine della sperimentazione il miglioramento dei risultati del test EACG era del 17% nei pazienti del gruppo verum e del 7% in quelli del gruppo placebo, con una significatività di $p < 0,01$. Per quanto riguarda la valutazione del medico i casi considerati lievi passavano, al termine del trattamento, dal 25 al 37% nel gruppo verum e dal 23 al 16% in quello placebo. Miglioramenti oggettivi evidenti si notavano nel 58% dei pazienti del gruppo ginkgo e nel 43% di quelli del gruppo placebo. Non sono stati notati effetti collaterali degni di nota.

Uno studio clinico in doppio cieco ha arruolato 309 pazienti affetti da morbo di Alzheimer in fase conclamata o da demenza multi-infartuale secondo i criteri ICD 10 e DSM III. Essi ricevevano 120 mg/die di EGB 761 per os per 1 anno. La valutazione era fatta ricorrendo ai seguenti tests: Geriatric evaluation by relatives rating instrument (GERRI), Clinical global impression of change e Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale (ADAS-Cog) fatti pre terapia e al termine della stessa. Alla fine della sperimentazione i pazienti del gruppo placebo avevano un significativo peggioramento di tutti i parametri esaminati, mentre quelli del gruppo verum mostravano un miglioramento statisticamente significativo di tutti i test effettuati, con progresso del 26% all'ADAS-Cog, del 30% al GERRI e del 37% al Clinical global impression. La tollerabilità, sovrapponibile nei due gruppi esaminati, è stata definita come ottima.

Un gruppo di 150 pazienti operati per anomalie e/o deformazioni gravi delle principali arterie cerebrali è stato trattato, durante la fase post-operatoria di riabilitazione, con EGB 761 alla dose di 40 mg 3 volte al dì per os o con un placebo. Nei pazienti del gruppo verum è stato dimostrato un aumento dell'attività antiossidante plasmatica totale ed un incremento delle funzioni cognitive, rispetto a quelli del gruppo placebo, evidenziando il potenziale terapeutico dell'EGB 761 in pazienti operati per anomalie dei vasi cerebrali principali in fase post-operatoria riabilitativa.

In uno studio clinico multicentrico randomizzato, in doppio cieco e contro placebo l'analisi intent-to-treat di pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer e trattati per 24 settimane con due dosi giornaliere di 120 mg dell'estratto di Ginkgo biloba EGB 761 è stata effettuata ponendo a confronto i risultati ottenibili mediante il ricorso alle scale diagnostiche Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) e Sindrome Kurztest (SKT). La valutazione mediante la scala ADAS-Cog ha rivelato una diminuzione media di 2,1 del punteggio totale assegnato ai pazienti trattati per 24 settimane con l'estratto contro una diminuzione media di 2,7 punti quando i pazienti ginkgo sono stati valutati mediante la scala SKT. Le diminuzioni medie dei punteggi totali mostrate dai pazienti del gruppo placebo sono state calcolate in 1,0 e 1,3 rispettivamente con ADAS-Cog e SKT. Inoltre, la valutazione degli effetti del trattamento attivo sulle attività quotidiane dei pazienti (Nurnberger-Altters-Beobachtungs-Skala, NAB) ha rivelato un trend verso il miglioramento nei pazienti ginkgo rispetto a quelli placebo. In complesso, ha risposto positivamente al trattamento il 35% dei pazienti ginkgo contro il 19% dei pazienti placebo.

I risultati di questo studio hanno mostrato che l'estratto EGB 761 migliora in modo clinicamente evidente le funzioni cognitive dei pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer.

In un diverso tipo di studio clinico, pazienti affetti da forme lievi-moderate del morbo di Alzheimer sono stati sottoposti per 24 giorni ad uno dei seguenti tre trattamenti: 1) 160 mg/die dell'estratto di Ginkgo biloba EGB 761; 2) 5 mg/die dell'inibitore delle colinesterasi donepezil; 3) un placebo. Il livello di gravità della situazione demenziale è stato valutato mediante il Sindrome Kurztest (SKT) e la scala Mini-mental State Examination; la scala Clinical Global Impression (CGI) è stata invece impiegata per valutare i cambiamenti delle condizioni generali dei pazienti e l'efficacia dei trattamenti.

Questo studio ha potuto dimostrare che non esistono rilevanti differenze di efficacia tra l'estratto EGB 761 e il donazepil nel trattamento dei pazienti sofferenti di stati demenziali di tipo Alzheimer di lieve-moderata gravità.

È stata fatta una recente metanalisi al Dipartimento di Gerontologia Clinica presso l'Università di Oxford, Gran Bretagna (Dicembre 2002 Cochrane Review) per valutare l'effetto del Ginkgo in pazienti con demenza senile e/o declino delle funzioni cognitive. Le ricerche sono state condotte sulle principali banche dati disponibili. Sono stati inclusi tutti gli studi clinici controllati che hanno paragonato il ginkgo al placebo nel trattamento dei disturbi suddetti. Un primo dato di rilievo è che non sono state evidenziate differenze significative nella tollerabilità tra il ginkgo e il placebo. I risultati della scala CGI (Clinical global impression), che misura il miglioramento clinico globale valutato dallo sperimentatore, erano nettamente favorevoli al ginkgo a dosi giornaliere inferiori a 200 mg, con 54 pazienti su 63 migliorati per il ginkgo rispetto a 20 pazienti su 63 migliorati per il placebo, per studi pari o inferiori a 12 settimane. Risultati simili si notavano anche negli studi di durata superiore.

La funzionalità mentale era migliorata in modo significativo nei pazienti trattati con ginkgo a dosi inferiori a 200 mg/die rispetto a quelli che ricevevano il placebo, sia negli studi con durata non superiore a 12 settimane sia in quelli con durata maggiore di 12 settimane. Risultati simili, anche se leggermente migliori, per dosi di ginkgo superiori a 200 mg/die. I test misuranti l'attività quotidiana del soggetto erano in favore del ginkgo, a dosi inferiori a 200 mg/die, sia a 12 sia a 24 sia a 52 settimane.

I test misuranti il comportamento e le funzioni emozionali erano favorevoli al ginkgo, a dosi inferiori a 200 mg/die, negli studi presenti in letteratura, tutti di durata non superiore alle 12 settimane. Gli stesori della metanalisi affermano che, sulla base dei dati disponibili in letteratura, il ginkgo può considerarsi ragionevolmente sicuro nell'utilizzo perchè dotato di scarsi effetti collaterali e di interazioni farmacologiche ben conosciute e dunque evitabili.

Gli studi sull'efficacia degli estratti di *G. biloba* nel trattamento dell'insufficienza circolatoria degli arti inferiori, ed in particolare della claudicatio intermittens, sono stati numerosi nel corso del tempo. Tra i più importanti, può essere menzionato quello condotto da Peters e Coll. su pazienti affetti da malattie periferiche occludenti delle arterie (POAD) allo stadio IIb di Fontaine. Per questo studio, disegnato in conformità con le linee guida europee in materia e con quelle emesse dalla German Angiological Society, 111 pazienti in condizioni di percorrere solo una distanza inferiore a 150 metri senza avvertire dolore sono stati trattati, dopo un periodo di 2 settimane di wash-out con un placebo, per 24 settimane con 1 dose per 3 volte al giorno di 120 mg dell'estratto EGB 761 oppure nuovamente con il placebo. La principale variabile valutata è stata la differenza tra il percorso libero da dolore all'inizio del trattamento e quello dopo 8, 16 e 24 settimane di trattamento (percorsi effettuati in condizioni standardizzate su di una piattaforma scorrevole). All'inizio del trattamento, la distanza media libera da dolore che i pazienti del gruppo EGB 761 riuscivano a percorrere era di 108,5 m e di 105,2 m era quella percorsa dai pazienti del gruppo placebo; al termine dello studio, queste distanze erano divenute rispettivamente di 153,2 m e di 126,6 m. Le differenze fra i gruppi sono risultate statisticamente significative sia dopo 24 settimane di trattamento che dopo 8 e 16 settimane. In entrambi i gruppi, gli indici Doppler sono rimasti invariati per l'intera durata dello studio. Il trattamento con EGB 761 è stato ben tollerato.

Uno studio clinico controllato ha valutato l'effetto del ginkgo sulla retinopatia diabetica. Sono stati arruolati 29 pazienti diabetici, affetti da una retinopatia diabetica precoce confermata dall'angiografia, associata ad una discromatopsia blu-giallo. Essi ricevevano per os l'EGB 761 alla dose di 120 mg/die o un placebo per 6 mesi. La valutazione era fatta valutando l'evoluzione della visione dei colori, studiata tramite il Desaturated Panel D-15 e il 100-Hue Farnsworth test pre terapia e al termine della stessa. Si è visto che i pazienti del gruppo Ginkgo mostravano un miglioramento delle loro condizioni al termine del trattamento, mentre i pazienti del gruppo placebo erano invece peggiorati. Non sono stati rilevati effetti collaterali significativi.

Uno studio clinico in doppio cieco ha valutato l'effetto del ginkgo sul flusso sanguigno oculare su 11 volontari sani, che ricevevano per os EGB 761 alla dose di 40 mg 3 volte al giorno o un placebo per 20 giorni. La misurazione del flusso oculare era fatta utilizzando un apparecchio ecocolordoppler prima e dopo il trattamento. È stato visto che il ginkgo aumentava in modo significativo il flusso di sangue nell'arteria oftalmica rendendolo utile nel trattamento della neuropatia ottica glaucomatosa e nelle altre malattie ischemiche dell'occhio.

Uno studio clinico controllato ha valutato gli effetti dell'EGB 761 sui danni al campo visivo causati dal glaucoma normotensivo. Sono stati arruolati 27 pazienti affetti da glaucoma normotensivo bilaterale con danni documentati al campo visivo. Essi ricevevano per os 40 mg di EGB 761 tre volte al giorno o un placebo per 4 settimane, seguite da 8 settimane di intervallo e poi da altre 4 settimane di trattamento. La valutazione era fatta indagando le condizioni del campo visivo pre e post terapia. Al termine dello studio i pazienti del gruppo EGB 761 mostravano un significativo miglioramento (+32%) del campo visivo senza modificazioni della pressione oculare, di quella sanguigna e della frequenza cardiaca. Non sono stati osservati effetti collaterali degni di nota.

Uno studio clinico controllato ha indagato l'effetto dell'EGB 761 sul microcircolo in pazienti con retinopatia diabetica. Sono stati arruolati 25 pazienti, che assumevano per os 120 mg/die di EGB 761 o un placebo per 3 mesi, con valutazione della lipoperossidazione negli eritrociti, della deformabilità degli eritrociti, della viscosità del sangue e del plasma, della viscoelasticità del sangue e della velocità del flusso capillare retinico. I pazienti trattati con la droga mostravano, al termine della sperimentazione, un calo significativo della viscosità e viscoelasticità del sangue e dei livelli di malondialdeide ed un aumento della deformabilità e del flusso retinico capillare negli eritrociti.

L'EGB 761 aiuta a migliorare la microcircolazione retinica in pazienti diabetici.

Sono stati condotti vari studi clinici per verificare gli effetti degli estratti di Ginkgo biloba su pazienti affetti da tinnito cronico. In uno tra i più recenti, pazienti ospedalizzati hanno ricevuto in 10 giorni 200 mg/die dell'estratto EGB 761 per infusione. I pazienti risultati valutabili sono poi stati arruolati per un trattamento ambulatoriale consistente nella somministrazione orale per 12 settimane di 80x2 mg/die dello stesso estratto oppure di un placebo. Come end-point primario è stata assunta la riduzione al termine delle 12 settimane di trattamento orale del volume del tinnito nell'orecchio maggiormente colpito.

Per quanto riguarda l'end-point primario, questo studio ha dimostrato la superiorità rispetto al placebo di un trattamento combinato, per infusione e per via orale, dell'estratto EGB 761 nell'alleviare i sintomi del tinnitus aurium (analisi intent-to-treat). I benefici apportati da questo estratto sono risultati associati anche ai risultati positivi riscontrati per gli end-points secondari, cioè la diminuzione della perdita dell'udito rispetto al gruppo di controllo e i miglioramenti del disturbo soggettivamente valutati dai pazienti.

È stato studiato l'effetto antitrombotico e antiaggregante piastrinico di una combinazione di ticlopidina (50 mg/kg/die) e di EGB 761 (40 mg/kg/die) somministrata per via orale nel ratto. L'inibizione dell'aggregazione indotta dall'ADP, il prolungamento del tempo di sanguinamento e il peso del trombo erano simili a quelli indotti da una dose di ticlopidina pari a 200 mg/kg/die.

INDICAZIONI

Le indicazioni terapeutiche principali dell'estratto sono disturbi della funzionalità cerebrale e insufficienza vascolare periferica.

Il termine "insufficienza cerebrale" non indica una sindrome specifica, ma un insieme di disturbi cerebrali quali: perdita della memoria a breve termine, confusione, cambiamenti nel comportamento sociale, perdita di iniziativa, problemi affettivi e somatici.

I sintomi dell'insufficienza cerebrale vengono spesso associati ad una problematica circolazione cerebrale e qualche volta vengono considerati i primi segni di demenza sia di tipo degenerativo

(morbo di Alzheimer, per progressiva degenerazione dei neuroni colinergici centrali) che di origine vascolare (demenza da ipossia multi-infartuale).

Il Ginkgo si è dimostrato utile nel trattare sia sintomi associati ad insufficienza cerebrale che quelli legati alla claudicatio intermittens.

Altre indicazioni concernono i problemi ai sistemi neurosensoriali, patologie allergiche, astenia sessuale.

L'estratto possiede anche attività reologiche quali diminuzione della viscosità del sangue e inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal PAF.

Ginkgo biloba in Germania e in Francia è autorizzato per il trattamento delle disfunzioni cerebrali che includono: difficoltà di memoria, vertigini, tinnito, acufeni, mal di testa, disturbi emotivi. Inoltre è stato approvato come terapia di supporto per la perdita di udito dovuta alla sindrome cervicale e per insufficiente circolazione arteriosa periferica (claudicatio intermittens).

Nel 1994 le autorità tedesche hanno approvato l'estratto standardizzato di Ginkgo biloba per il trattamento dei sintomi legati alla demenza.

EFFETTI COLLATERALI

Gli studi clinici hanno mostrato che gli estratti di Ginkgo biloba sono ben tollerati.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Gli estratti di G. biloba, per via dell'attività PAF-antagonista, possono potenziare gli effetti dei farmaci che inibiscono la coagulazione sanguigna, come gli anticoagulanti orali e gli antiinfiammatori non steroidei.

CONTROINDICAZIONI

Gli estratti di G. biloba sono controindicati per i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali e con farmaci antiaggreganti piastrinici (per esempio, acido acetilsalico e altri antiinfiammatori orali), per i pazienti con malattie della coagulazione e in pazienti prossimi ad essere sottoposti ad interventi chirurgici. Poiché non esistono studi recenti di tossicità riproduttiva, gli estratti di G. biloba sono controindicati in gravidanza e durante l'allattamento.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dei composti terpenici, ginkgolidi A e B e bilobalide è stata studiata in 12 giovani volontari sani di entrambi i sessi, sia per somministrazione orale (a digiuno oppure dopo un pasto standard) che per somministrazione singola i.v. dell'estratto di G. biloba. La dose somministrata oralmente di 120 mg di estratto e la dose i. v. di 100 mg corrispondevano a quantità di ginkgolidi A e B e bilobalide comprese fra 0,90 e 3,36 mg. Il plasma e le urine raccolte fino a 36 e 48 ore dalla somministrazione sono state sottoposte a gas cromatografia e spettrometria di massa. I ginkgolidi A e B e il bilobalide, nelle condizioni di somministrazione orale a digiuno, hanno dimostrato di essere altamente biodisponibili, con coefficienti rispettivamente di 0,80, 0,88 e 0,79. La biodisponibilità determinata dopo somministrazione orale a stomaco pieno è risultata pressoché uguale a quella appena descritta, ad eccezione del maggior tempo di raggiungimento del picco ematico. I valori medi dell'emi-vita di eliminazione sono risultati compresi fra 9,5 e 10,6 ore per il ginkgolide B e fra 3,2 e 4,5 ore per gli altri due componenti. L'emi-vita di eliminazione del ginkgolide A e del bilobalide per somministrazione i.v. è risultata praticamente uguale a quella per os, mentre il ginkgolide B ha fatto registrare un valore inferiore; l'escrezione urinaria dei ginkgolidi A e B e del bilobalide è risultata rispettivamente pari al 72%, 41 % e 31 % della dose somministrata oralmente a digiuno.

DATI TOSSICOLOGICI

La tossicità acuta dopo singola somministrazione intravenosa nel ratto e nel topo è molto bassa, essendo la DL₅₀ pari a 1,1 g/kg, mentre quella per via orale è nel topo 7,73 g/kg e nel ratto 10 g/kg. Dopo iniezione intraperitoneale la DL₅₀ è pari a 1,9 g/kg nel topo e 2,1 g/kg nel ratto. La tossicità dopo somministrazioni ripetute per 27 settimane di 500 mg/kg/die di EGB 761 nel ratto e per 26 settimane di 400 mg/kg/die nel cane risulta praticamente nulla, poiché non sono comparsi segni clinici o alterazioni ematochimiche o danni ad organi istologicamente rilevabili. Dopo somministrazioni orali ripetute di 100-1600 mg/kg ai ratti e 100-900 mg/kg ai conigli non si sono riscontrati effetti teratogenetici o alterazioni sull'attività riproduttiva. In diversi tests di mutagenesi, l'estratto è risultato privo di attività mutagenica.

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA