

Ginkgo (*Ginkgo Biloba*)

Risalente a più di 200 milioni di anni, il Ginkgo biloba è l'unica specie rimanente della famiglia delle Ginkgoaceae, è una delle piante più antiche spesso definita come un “fossile vivente”, perché è nota la sua esistenza già dall'inizio del periodo Giurassico (Jacobs and Browner, 2000). I principi attivi si trovano nelle foglie, mentre la polpa dei frutti è irritante e tossica. Il ginkgo deve le sue proprietà a flavonoidi e terpeni (o ginkgolidi), che gli conferiscono doti protettive nei confronti di cuore, vasi e sistema nervoso:

- i flavonoidi diminuiscono la permeabilità dei capillari sanguigni e ne aumentano la resistenza; interagendo con i radicali liberi contrastano i danni alle membrane cellulari(Ou et al., 2009);
- i terpeni esercitano un'azione nutritiva e protettiva sui neuroni della corteccia cerebrale, aumentano i livelli di sostanze antidepressive e psicostimolanti e ostacolano il declino della memoria e dell'attenzione.

Inoltre ha attività inibente l'aggregazione delle piastrine, svolge un'azione antiallergica riducendo la liberazione di istamina e contrasta il restringimento dei bronchi.

Molti composti, come per esempio, vitamine E e C hanno anche proprietà antiossidanti. La particolarità del Ginkgo biloba è che a differenza di vitamine E e C, i polifenolici flavonoidi sono in grado di agire a livello mitocondriale.

Ginkgo biloba è stato riportato influenzare il sistema dei neurotrasmettitori e di avere proprietà antiossidanti che possono influire sulla patogenesi del Disturbo dello Spettro Autistico (Hasanzadeh et al., 2012). Ginkgo biloba è stato usato per centinaia di anni per il trattamento di vari disturbi come l'asma, le vertigini, l'affaticamento e tinnito o problemi circolatori. Due dei principali estratti sono l'EGb761 e LI 1370. La maggior parte degli studi farmacologici, tossicologici e clinici si sono concentrati sul

valore neuroprotettivo di questi due principali estratti (de Lima et al., 2006). In molte condizioni cliniche, in particolare nel glaucoma, vasospasmo essi giocano un ruolo cruciale (Flammer et al., 2001). Gli estratti del Ginkgo hanno effetti antitrombotici. Tuttavia, dati attuali escludono l'ipotesi che estratti di Ginkgo possono significativamente aumentare il rischio di emorragie (Sasaki et al., 2002). Ginkgo biloba aumenta la microcircolazione migliorando la vasodilatazione dell'endotelio (Wu et al., 2008).

L'estratto di Ginkgo biloba, EGb761 interferisce con vari meccanismi patogenetici relativi alla demenza, alla tossicità (Wu et al., 2006), alla disfunzione mitocondriale (Abdel- Kader et al., 2007) e alla compromissione della neurogenesi ippocampale (Tchantchou et al., 2007). EGb761 diminuisce la viscosità del sangue e aumenta la microperfusion (Költringer et al., 1995). Recenti reviews e meta-analisi di trials controllati randomizzati evidenziano che l'EGb761 è efficace nel trattamento della demenza, incluso il morbo di Alzheimer, la demenza vascolare e forme miste (Weinmann et al., 2010; Janssen et al., 2010). Inoltre, gli estratti del Ginkgo sono spesso somministrati in combinazione con delle statine (atorvastatina) per il trattamento di malattie, in particolare di alcuni disturbi del sistema nervoso (Guo et al., 2012). È stato riportato che l'estratto del Ginkgo biloba (GBE) è un induttore o inibitore dell'isoforma del complesso microsomiale citocromo P450, CYP 2C19 (Zuo et al., 2010). GBE può inibire la glucuronazione intestinale ed epatica dell'acido micofenolico (Mohamed and Frye, 2010).

Interazione tra **Ginkgo** e Farmaci: effetti sul principio attivo co-somministrato

Classe	Principio Attivo	Specialità Medicinale	Risultati Interazione	Commenti	Bibliografia
Anticoagulanti	Warfarin	Coumadin	Emorragia intracerebrale		Matthews, 1998
Antidepressivi	Trazodone	Trittico			Chen et al., 2011
Antiemcranici	Combinazione Ergotamina/cafeina	Cafergot VirDEX	Ematoma subdurale bilaterale		Blasko et al., 2005
Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)	Acido acetil salicilico Paracetamolo	Aspirina Tachipirina	Ifema spontaneo Ematoma subdurale bilaterale	I Ginkgolidi sono potenti inibitori del PAF	Abebe, 2002 Ulbricht et al., 2008
Benzodiazepine	Midazolam Alprazolam	Versed Alpravecs Frontal Mialin Valeans Xanax	Aumento dell'AUC, diminuzione clearance e della concentrazione Diminuzione e AUC	Inibizione del CYP3A4	Uchida et al., 2006 Markowitz et al., 2003, Robertson et al., 2008
Broncodilatatori	Teofillina	Aminomal Theo-dur Respicur	Aumenta la clearance	Aumento del CYP1A2	Tang et al., 2007

Classe	Principio Attivo	Specialità Medicinale	Risultati Interazione	Commenti	Bibliografia
Diuretici tiazidici	<u>Clorotiazide</u> , <u>Clortalidone</u> , <u>Idroclorotiazide</u> , Triclorometazide, Idroflumetazide, <u>Metolazone</u>	Diuril Igrotone Esidrex Diucardin Zaroxolyn	Iperensione		
Sulfaniluree	Tolbutamide	Orinase (USA) Tolmetina (USA)	Diminuzione AUC		

Bibliografia:

Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Leuner K, Eckert A, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacological Research* 2007. 56: 493-502.

Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther.* 2002. 27: 391-401.

Blasko I, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, Jellinger K, Tragl KH, Fischer P. Plasma amyloid beta protein 42 in non-demented persons aged 75 years: effects of concomitant medication and medial temporal lobe atrophy. *Neurobiol Aging.* 2005. 26:1135-43.

Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan SY, Zhou SF. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem.* 2011. 18: 4836-50.

de Lima KC, Schilichting CL, Junior LA, da Silva FM, Benetoli A, Milani H. The Ginkgo biloba extract, EGb 761, fails to reduce brain infarct size in rats after transient, middle cerebral artery occlusion in conditions of unprevented, ischemia-induced fever. *Phytother Res* 2006. 20: 438-43.

Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001. 20: 319-49.

Guo CX, Pei Q, Yin JY, Peng XD, Zhou BT, Zhao YC, Wu LX, Meng XG, Wang G, Li Q, Ouyang DS, Liu ZQ, Zhang W, Zhou HH. Effects of Ginkgo biloba extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. *Xenobiotica.* 2012.

Hasanzadeh E, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Rezazadeh SA, Tabrizi M, Rezaei F, Akhondzadeh S. A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Ginkgo biloba Added to Risperidone in Patients with Autistic Disorders. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012

Jacobs BP, Browner WS Ginkgo biloba: A living fossil. Am J Med. 2000. 108: 341–342.

Janssen IM, Sturtz S, Skipka G, Zentner A, Garrido MV, Busse R. Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2010. 160: 539-46.

Költringer P, Langsteger W, Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. Clinical Hemorheology. 1995.15: 649-56.

MK Matthews Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage Neurology, 50 (1998), p. 1933

Mohamed MF, Frye RF. Inhibition of intestinal and hepatic glucuronidation of mycophenolic acid by Ginkgo biloba extract and flavonoids. Drug Metab Dispos. 2010. 38: 270-5.

Markowitz, J S, Donovan, JL, Lindsay DeVane, C, Sipkes, L, Chavin, KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. J. Clin. Psychopharmacol. 2003. 23: 576-581.

Ou HC, Lee WJ, Lee IT, Chiu TH, Tsai KL, Lin CY, Sheu WH. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDL-induced oxidative functional damages in endothelial cells. J Appl Physiol 2009. 106:1674-85.

Robertson, S. M., Davey, R. T., Voell, J., Formentini, E., Alfaro, R. M., and Penzak, S. R., Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. Curr. Med. Res. Opin. 2008. 24, 591-599.

Sasaki Y, Noguchi T, Yamamoto E, Giddings JC, Ikeda K, Yamori Y, Yamamoto J. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on cerebral thrombosis and blood pressure in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 2002. 29:963-7.

Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Food Chem Toxicol. 2007. 45(12):2441-5.

Tchantchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y, Luo Y. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB Journal 2007. 21:2400-8.

Uchida, S., Yamada, H., Li, X. D., Maruyama, S., Ohmori, Y., Oki, T., Watanabe, H., Umegaki, K., Ohashi, K., and Yamada, S., Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. J. Clin. Pharmacol. 2006. 46, 1290-1298 .

Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. Curr Drug Metab. 2008. 9: 1063-120.

Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics 2010. 10. Art 14.

Wu Y, Wu Z, Butko P, Christen Y, Lambert MP, Klein WL, et al. Amyloid-b-induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans. Journal of Neuroscience 2006. 26: 13102-13.

Wu Y, Li S, Cui W, Zu X, Du J, Wang F. Ginkgo biloba extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation. Phytomedicine 2008. 15: 164-9.

Yin, O. Q., Tomlinson, B., Waye, M. M., Chow, A. H., and Chow, M. S., Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics*. 2004. 14: 841-850.

Yoshioka, M., Ohnishi, N., Koishi, T., Obata, Y., Nakagawa, M., Matsumoto, T., Tagagi, K., Takara, K., Ohkuni, T., Yokoyama, T., and Kuroda, K., Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.* 2006-2009. 27.

Zuo XC, Zhang BK, Jia SJ, Liu SK, Zhou LY, Li J, Zhang J, Dai LL, Chen BM, Yang GP, Yuan H. Effects of Ginkgo biloba extracts on diazepam metabolism: a pharmacokinetic study in healthy Chinese male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010. 66: 503-9.