

# Extractum Ginkgo biloba EGb761 a jeho využití v psychiatrii

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. Lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Extractum Ginkgo biloba EGb761 je směs mnoha aktivních látek s rozdílnými farmakologickými aktivitami. Výsledný efekt je synergický. Nejdůležitější efekty jsou pozitivní efekty na kognitivní funkce (nootropní), neuroprotektivní, efekty vychytávání volných radikálů a efekty hemoreologické. Výsledky řady klinických studií u demencí nejsou zcela jednoznačné, ale většina z nich vykazuje mírné až střední zlepšení kognice i nekognitivních symptomů demence. Z toho důvodu je EGb761 určeno především pro léčbu mírné kognitivní poruchy, mírné demence Alzheimerova typu, vaskulárních demencí a smíšených demencí, také jako přídatná látka k inhibitorům acetylcholinesteráz a k memantinu. Je zkoumán efekt EGb761 na zlepšení sexuálních funkcí při funkčních sexuálních poruchách a pravděpodobný anxiolytický efekt.

**Klíčová slova:** Alzheimerova nemoc, demence, extractum Ginkgo biloba, kognitivní funkce, vaskulární demence.

## Ginkgo biloba EGb761 extract and its use in psychiatry

Ginkgo Biloba extract EGb761 constitutes the mixture of many active substances with different pharmacological activities. Final effect is synergistic. Main effects are nootropic, neuroprotective, scavenging of free radicals, hemorrheologic. The outcomes of many clinical studies in dementia are ambiguous, but most of them demonstrate mild to medium improvement of cognition and non-cognitive symptoms of dementia. That is why EGb761 is established for the treatment of mild cognitive impairment and mild dementias of Alzheimer's type, for the treatment of vascular dementias and mixed dementias, also as an add-on therapy to acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Effectiveness of EGb761 on the improvement of functional sexual disorders and probable anxiolytic effect are investigated.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, extractum Ginkgo biloba, cognitive functions, vascular dementia.

## Úvod

Extractum Ginkgo biloba patří k léčivům, dlouhodobě používaným pro léčbu organických psychických chorob, zejména těch spojených s poruchou kognitivních funkcí. Extrakt se vyrábí z listů stromu Ginkgo biloba (jinan dvoulaločný). Tento strom náleží mezi nahosemenné rostliny jako jediný zástupce řádu jinanovitých. Strom pochází z jiho-východní Asie, pěstuje se hlavně v Číně, Japonsku a Koreji, u nás je pěstován jako parkový strom. I když se řadí mezi jehličnany, je to opadavý strom. V Evropě je pěstován jako okrasný strom v parcích. Vyznačuje se velkou odolností vůči škůdcům i jiným faktorům zevního prostředí. Exmplář Ginkgo

biloba přežil výbuch atomové bomby v Hirošimě (DeFeudis, 1998; Kanowski et al., 1996).

Léčivý extrakt z listů této rostliny obsahuje řadu farmakologicky aktivních látek (odhaduje se na 60, ale některé účinné látky nebyly pravděpodobně ještě určeny).

Veškerý uvedený výzkum včetně klinických studií byl prováděn na extraktu Ginkgo biloba EGb761.

**Farmakologie EGb761:** EGb761 se skládá z:

- 24 % ginkgo flavonových glykosidů (quercetin, kaempferol, isoharmnetin aj.)
- 6 % terpenových laktonů – 3,2 % ginkgolidů A,B,C, 2,8 % bilobalidů

- 20 % neflavonových glykosidů
- 13 % karboxylových kyselin
- 7 % proantocyanidinů
- 2 % katechinů
- 4 % vysokomolekulárních látek
- 5 % anorganických látek
- 13 % látek neznámých nebo nepřesně určených
- < 5 ppm ginkgolové kyseliny (toxická látka a potenciální alergen, obsah výrazně snížen oproti naturálnímu extraktu)

Hlavní nositelé farmakologických aktivit jsou flavonové glykosidy a terpenové laktony, působí však v součinnosti s dalšími látkami (DeFeudis, 1998).

Hlavní účinky EGB761:

- Antioxidační efekty – lze je rozdělit na přímé vychytávání volných radikálů a nepřímé antioxidační efekty, spočívající ve zvyšování aktivity antioxidačních enzymů – superoxid-dismutázy, glutathion peroxidázy, katalázy, hemoxigenázy 1.
- Ochranné působení na mitochondrie – snížení tvorby volných radikálů, úprava tvorby molekul adenosintrifosfátu.
- Ovlivnění buněčného energetického metabolismu (souvisí s působením na mitochondrie).
- Protizánětlivý efekt.
- Vaskulární a reologické efekty – zlepšení hemodynamiky, mikrocirkulace.
- Nepřímo snižuje tvorbu beta-amyloidu, snižuje tvorbu beta-amyloidových fibril.
- Antiapoptotické efekty – snižuje aktivitu kaspáz.
- Zvýšení tvorby některých neurotransmiterů v mozku.
- Neuroprotektivní účinek.

Za inaktivaci volných radikálů zodpovídají především ginkgoflavonové glykosidy. Ginkgolidy A, B zprostředkovávají především hemodynamický/hemoreologický efekt, inhibují faktor aktivující krevní destičky (PAF) bloádou receptorů pro tuto látku. PAF kromě shlukování trombocytů působí také jako mediátor leukocytárních funkcí a zánětu, jeho bloáda působí neuroprotektivně. Bloádou PAF dochází ke zvýšení žilního návratu, stoupá parciální tlak  $O_2$ . Bilobalidy zodpovídají především za neuroprotektivní efekt. Ginkgolidy a bilobalidy (terpenové trilaktony) působí především na mitochondriální funkce (DeFeudis, 1998; Smith et al., 2002). Bilobalidy v mitochondriích chrání před poškozením především komplexy I a III, snižují riziko ischemického poškození mitochondrií. Po podání EGB761 dochází u zvířat ke zvýšení hipokampální neurogeneze a fosforylaci jaderného faktoru CREB (tím dochází ke zvýšení syntézy antiapoptotických faktorů).

Po podání EGB761 dochází ke zvýšení syntézy a uvolnění acetylcholinu a ke zvýšení počtu především nikotinových acetylcholinergních receptorů. V prefrontálním kortexu je zvyšována hladina dopaminu, dochází také ke zvýšení hladiny noradrenalinu. Nebyl prokázán vliv na hladiny serotoninu. Po podání extraktu dochází

k mírné inhibici monoaminoxidázy typu A i B (White, Scates et Cooper, 1996).

EGB761 má dobrou biologickou dostupnost v mozku. Dochází k rozdílné koncentraci v různých oblastech mozku – nejvíce se koncentruje ve frontálním kortexu, striatu, hipokampu a cerebellu, v ostatních oblastech mozku je koncentrace nižší.

EGB761 má vynikající bezpečnostní profil, u krys nebyla zjištěna toxicita ani při dávce 10 g/l (DeFeudis, 1998; Demarin et al., 2017; Diamond, 2013; Haschiguchi et al., 2005).

## Klinické studie s EGB761

Ve světě proběhla řada klinických studií s EGB761 v léčbě demencí. Byly provedeny i studie u mírné kognitivní poruchy. První studie nebyly většinou zcela metodicky čisté. Soubory pacientů byly složeny jak z lidí trpících Alzheimerovou nemocí, tak z lidí s čistou vaskulární demencí nebo se smíšenými alzheimerovsko-vaskulárními demencemi. Později proběhly metodicky čisté rozsáhlé klinické studie. Uvedené studie byly dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované, multicentrické (Ernst et Pittler, 1999; Ihl, 2012).

Kanowski a spol. v r. 1996 provedli prospektivní, randomizovanou, dvojité zaslepenou multicentrickou studii s EGB761 trvající 24 týdnů. Celkem se účastnilo 216 pacientů s klinickou diagnózou pravděpodobné Alzheimerovy nemoci s pozdním začátkem nebo multiinfarktové vaskulární demence. Bylo užito denní dávky 240 mg EGB761. Studii dokončilo 156 pacientů. Frekvence terapeutické odpovědi byla signifikantně vyšší u EGB761 oproti placebu ( $p < 0,005$ ) (Kanowski et al., 1996).

Rovněž studie Le Barse a spol. byla prováděna na pacientech jak s Alzheimerovou nemocí, tak s multiinfarktovou demencí. Délka podání byla 26 týdnů, denní dávka 120 mg (3x40 mg). Studii ukončilo 244 pacientů z původních 309. Podávání EGB prokázalo oproti placebu mírné zlepšení kognitivních funkcí, aktivit denního života i sociálního chování (Le Bars et al., 2002).

Studie GINDEM-NP zkoumala vliv EGB761 na kognici, behaviorální a psychologické příznaky demence i na aktivity denního života. Bylo zahrnuto 400 osob trpících Alzheimerovou nemocí lehkého až středně těžkého stupně a osob trpících vaskulární demencí. Podávání aktivní látky nebo placeba trvalo 22 týdnů; byla použi-

ta dávka 240 mg (2x120 mg). EGB761 vykazalo statisticky signifikantní příznivý efekt na kognici, měřeno testem SKT (Symptom Kurz Test), k signifikantnímu zlepšení došlo též v behaviorálních a psychologických příznacích demence i v aktivitách denního života. Shodného efektu bylo dosaženo u alzheimerovské demence i vaskulární demence (Napreyenko et Borzenko, 2007).

R. Ihl vyhodnotil efekt EGB761 ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích při použití dávky 2x120 nebo 1x240 mg/den. Celkem bylo zahrnuto 1 294 pacientů trpících Alzheimerovou nemocí nebo vaskulární demencí s neuropsychiatrickými příznaky. V souhrnu byla zlepšena kognice měřená testem SKT – statisticky významně ( $p < 0,01$ ). Totéž se týká behaviorálních symptomů, aktivit denního života a zátěže pečovateli (Ihl et al., 2011; Ihl, 2012a; Ihl 2012b; Ihl, 2013).

V USA byla provedena rozsáhlá klinická studie, zaměřená na prevenci vzniku Alzheimerovy nemoci i jiných demencí (DeKosky et al., 2008). Bylo zařazeno celkem 3 069 zdravých subjektů nebo pacientů trpících mírnou kognitivní poruchou ve věku 75 let a výše, kteří absolvovali pravidelné kontroly v průběhu šesti let s cílem zjištění rozvoje demence. Studie byla randomizovaná, placebem kontrolovaná. Aktivní terapie zahrnovala podání 2x denně 120 mg EGB761. Výsledky studie neprokázaly preventivní vliv EGB761 ve srovnání s placebem na snížení incidence Alzheimerovy nemoci a dalších demencí (DeKosky et al., 2008).

Obdobná velká preventivní studie byla provedena ve Francii (studie GuidAge). Byli vybráni dobrovolníci ve věku 70 let a více, se subjektivními stížnostmi na poruchy paměti. Hodnocení byli praktickými lékaři 1x za tři měsíce a jedenkrát za rok specialisty v centrech pro poruchy paměti (memory centres), celková doba sledování trvala pět let. Primárním cílem studie bylo vyhodnocení, zda užívání EGB761 snižuje počet subjektů, u kterých se rozvine Alzheimerova nemoc. Studie byla dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, EGB761 bylo podáváno 2x denně v dávce 120 mg. Skríníngem prošlo 4 066 probandů a vstupní kritéria do studie jich splnilo 2 854. Mezi skupinou pacientů užívajících EGB761 a skupinou užívající placebo nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ve výskytu Alzheimerovy nemoci, studie neprokázala protektivní vliv EGB761 na rozvoj Alzheimerovy nemoci (Vellas et al., 2012).

Studie GINDON srovnávala efekt EGb761, donepezilu a kombinace obou látek na léčbu Alzheimerovy nemoci s neuropsychiatrickými symptomy. Studie byla dvojité zaslepená. Výsledky neukázaly statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami léčenými samotným EGb nebo samotným donepezilem nebo kombinací obou látek. Překvapivé je, že nejméně nežádoucích účinků bylo u skupiny užívající kombinaci (Yancheva et al., 2009).

Studie GIMCIPlus sledovala efekt a bezpečnost podání EGb761 u mírné kognitivní poruchy s neuropsychiatrickou symptomatikou. Bylo zařazeno 160 pacientů, kteří ve škále NPI (Neuropsychiatric Inventory) skórovali alespoň v šesti ze dvanácti položek. Denní dávku EGb761 nebo placebo užívali po dobu 24 týdnů. EGB prokázalo efekt v hodnotách testu NPI, zlepšení oproti placebo bylo statisticky signifikantní ( $p = 0,001$ ). Ke zlepšení alespoň ve čtyřech bodech NPI došlo u 78,8% osob užívajících EGb 761 a u 55,7% osob užívajících placebo. Při srovnání EGb a placebo byl efekt EGb statisticky významně lepší ( $p = 0,05$ ) také ve skóre testu State-Trait Anxiety Inventory a v testech cesty (Trail Making Test) varianta A a B (Gavrilova et al., 2014).

Bylo provedeno více systematických review a metaanalýz hodnotících užití EGb761 u demencí. Výsledky těchto metaanalýz jsou obdobné – Egb761 má mírný až střední vliv na zlepšení kognitivních funkcí u demencí a mírné kognitivní poruchy. Výsledky však nejsou vždy zcela konzistentní (Birks et Grimley, 2007; Gauthier et Achlaefke, 2014; Haschiguchi et al.,

2015; Jiráček 2014; Tan MS, et al., 2015; Yang et al., 2016). Dobré výsledky prokázala terapie především u pacientů s demencí, trpících zároveň behaviorálními a psychologickými příznaky (Gunte, Schlaefke et Überla, 2016).

## Klinické užití EGb761 v léčbě poruch psychických funkcí

EGb761 je využíváno v terapii mírné kognitivní poruchy i demencí. Dle guidelines Světové společnosti pro biologickou psychiatrii (WFSBP) je jedním ze tří farmakoterapeutických postupů, založených na důkazech (spolu s inhibitory mozkových acetylcholinesteráz a s memantinem) v léčbě Alzheimerovy nemoci ve stadiu demence (Ihl et al., 2011; Ihl, 2012). Doporučené postupy České psychiatrické společnosti IV doporučují použít EGb761, pokud je již při MMSE >25 prokázáno incipientní stadium Alzheimerovy nemoci (a není ještě v tomto případě hrazena léčba inhibitory acetylcholinesteráz), nebo k augmentaci účinku inhibitorů acetylcholinesteráz, memantinu nebo jejich kombinace po jejich nasazení při nedostatečné odpovědi na léčbu (Jiráček, 2014). Některé studie však zjišťují efekt EGb761 analogický efektu inhibitorům mozkových cholinesteráz (Ihl et al., 2010; Napreyenko et Borzenko, 2007; Yang et al., 2016). Dále je látka používána u všech typů mírné kognitivní poruchy. Další indikační pole představují vaskulární demence, a také smíšené alzheimerovsko-vaskulární demence. Důležité je vyhnout se poddávkování, je nutno používat dávku 240 mg/den (2x120 mg) (Jiráček, 2014).

Zhang a kol. provedli klinickou placebem kontrolovanou, randomizovanou studii u 157 pacientů trpících schizofrenií a dlouhodobě léčených antipsychotiky s příznaky tardivní dyskineze. Po dvanáctitýdenní léčbě EGb761 v dávce 240 mg/den došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení příznaků tardivní dyskineze. Předpokládá se, že se uplatnil antioxidační efekt EGb761 (28).

Vzhledem k tomu, že u extraktu z listů Ginkgo biloba byl zjištěn efekt inhibice monoaminoxidáz A i B, lze předpokládat i mírné anxiolytické a protistresové efekty (White, Scates et Cooper, 1996). Jiné pravděpodobné pole využití v psychiatrii představuje oblast funkčních sexuálních poruch.

## Závěr

EGb761 je účinný lék, i když jeho účinnost v léčbě Alzheimerovy nemoci je pokládána za nižší než u inhibitorů acetylcholinesteráz nebo memantinu. Je to vhodný lék pro augmentaci při použití těchto léčiv. Jednoznačně lze doporučit v léčbě vaskulárních demencí nebo smíšených demencí, kde kromě neurodegenerativní složky je přítomna i vaskulární komponenta. Další možná oblast v psychiatrii je léčba tardivních dyskinez u schizofrenie, léčba mírné úzkosti, funkční sexuální poruchy. Zde jsou nezbytné další klinické studie. Řadou klinických studií i klinickou praxí byla prokázána bezpečnost tohoto přípravku.

*Podpořeno projektem Progres Q27 LFI:  
Neuropsychiatrické aspekty  
neurodegenerativních onemocnění.*

## LITERATURA

1. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18(2): CD003120.
2. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb761): from Chemistry to the clinic. Wiesbaden, Ullstein Medical, 1998.
3. DeKosky S, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300(19): 2330.
4. Demarin V, Bašič Kes V, Trkanec Z, Budišič M, Bošnjak Pašič M, Črnac P, Budinčević H. Efficacy and safety of Ginkgo biloba standardized extract in the treatment of vascular cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017; 13: 483–490.
5. Diamond BJ. Ginkgo biloba: indications, mechanisms and safety. Psychiatr Clin N Am. 2013; 36: 73–83.
6. Ernst E, Pittler MH. Ginkgo Biloba for dementia: a systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Drug Invest 1999; 17(4): 301–308.
7. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JWM, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N, and the GIMCIPlus Study Group. Efficacy

- and safety of Ginkgo biloba extract EGb761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. Int J Geriatr Psychiatry 2014.
8. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clinical Interventions in Aging 2014; 9: 2065–2077.
9. Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with behavioural and psychological symptoms: a systematic review. The World Journal of Biological Psychiatry 2016; 17(8): 622–633.
10. Haschiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. J Pharm Health Care Sci, 2015; 1: 14.
11. Hoerr R. Treatment effects of EGb761 and cholinesterase inhibitors – why available studies do not demonstrate superiority of the latter. Phytomedicine 2005; 12: 598–600.
12. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, Napreyenko O, On behalf of the Gotaday Study Group. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry, 2010.
13. Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ. WFSBP task force of treatment guidelines for Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry 2011; 12(1): 2–32.
14. Ihl R. Ginkgo biloba extract EGb 761: clinical data in dementia. Int Psychogeriatr 2012; 24(Suppl 1): S35–40.
15. Ihl R. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. Pharmacopsychiatry 2012; 45(2): 41–46.
16. Ihl R. Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 in dementia with neuropsychiatric features: review of recently completed randomised, controlled trials. Int J Psychiatry Clin Pract 2013, Early Online 1–7.
17. Jiráček R. Extrakt z Ginkgo biloba EGb761 v léčbě organických psychických poruch. Remedia 2014: 6.
18. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Hörr R. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct

dementia. Pharmacopsychiat. 1996; 29: 47–56.

19. Jiráček R. Alzheimerova choroba. In: Doporučené postupy psychiatrické péče IV, ed. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. Česká psychiatrická společnost ČLS JEP, Praha, 2014: 9–16.

20. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson FM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGB761 in Alzheimer's disease. Neuropsychobiology 2002; 45: 19–26.

21. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology 2006; 13: 981–985.

22. Napreyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group: Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychia-

tric features: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Arzneimittel-Forschung 2007; 57(1): 4–11.

23. Smith RAJ, Hartley RC, Cochemé HM, Murphy MP. Mitochondrial pharmacology. Trends in Pharmacological Sciences 2002; 21(6): 341–352.

24. Tan MS, Yu JT, Tan ChCh, Wang HF, Meng XF, Wang Ch, Jiang T, Zhu XCh, Tan L. Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's disease 2015; 43(2): 589–603.

25. Vellas B, Coley N, Ousset P, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, GuidAge Study Group. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11: 851–859.

26. White HL, Scates PW, Cooper BR. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibits monoamine oxidase. Life Sci 1996; 58(16): 1315.

27. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGB761, donepezil and both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. Aging and Mental Health 2009; 13(2): 183–190.

28. Yang G, Wang A, Sun J, Zhang K, Liu J. Ginkgo biloba for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Top Med Chem. 2016; 16(5): 520–528.

29. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2011; 72(5): 616–621.