

Fytofarmakologie standardizovaného extraktu z listů Ginkgo biloba EGb 761

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Brno

Standardizovaný extrakt EGb 761 je v posledních letech jedno z nejčastěji klinicky testovaných a nejčastěji předepisovaných fytofarmak v Evropě, jako léčivo je registrován v 72 zemích. Na trhu je nepřeberné množství preparátů, od registrovaných léčiv s přesně definovaným složením, po výrobky nedohledatelných výrobců se složením prakticky neznámým. Léčiva s EGb761 jsou určena především pro léčbu mírné kognitivní poruchy, mírné demence Alzheimerova typu, vaskulárních demencí a smíšených demencí. Klinické studie dokazují, že užívání standardizovaného extraktu z Ginkgo biloba je bezpečné a výskyt nežádoucích účinků je vzácný.

Klíčová slova: ginkgo biloba, EGb 761, kyselina ginkgolová, falšování.

Phytopharmacology of standardized Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761)

In recent years, the standardized EGb 761 extract has been one of the most commonly clinically tested and most frequently prescribed phytopharmaceuticals in Europe, being registered as a medication in 72 countries. There is a multitude of preparations in the market, ranging from registered medications with a precisely defined composition to products of untraceable manufacturers with virtually unknown composition. Medications with EGb 761 are primarily intended to treat mild cognitive disorder, mild dementia of the Alzheimer type, vascular dementias, and mixed dementias. Clinical trials show that the use of standardized Ginkgo biloba extract is safe and the occurrence of adverse effects is rare.

Key words: Ginkgo biloba, EGb 761, ginkgolic acid, falsification.

Úvod

Dne 18. listopadu 2009 byl na pražském Žižkově zasazen Strom Jaroslava Foglara. Čtenáři Rychlých šípů určitě vědí, že v knize Stínadla se bouří se Rychlé šípy setkávají se skupinou Vontů, kteří si říkají Uctívači ginkga. Scházejí se ve staré zahradě, své svatyni, v níž roste vzácný strom Ginkgo biloba, česky jinan dvoulaločný. Není divu, že si Jaroslav Foglar vybral jako tajemný strom zrovna jinan. Jedná se o žijící fosilii, současníka dinosaurů, který se na Zemi vyskytuje v nezměněné podobě již 150 milionů let. Z původních pěti druhů se do dnešní doby zachoval pouze jeden, jehož předchůdce pocházel až z karbonského období prvohor a patřil k vůbec nejstarším bylinám. Rostlina je mimořádně odolná proti virům, mikrobům, hmyzu i vlivům

zevního prostředí – jaderný výbuch v Hirošimě přežily čtyři stromy ginkga, stojící necelé 2 km od epicentra výbuchu, některé tyto stromy žijí doposud.

Plod jinanu byl součástí tradiční čínské medicíny již před 5 000 lety. Léčebná tradice Ginkgo biloby přetrvává v čínské medicíně doposud a i v moderních čínských lékopisech jsou listy (paj–kuo, jie) a zejména plody (paj–kuo) tohoto stromu doporučovány na léčbu onemocnění srdce a plic. Je ovšem nutno dodat, že v současnosti se i v Číně mnohem více využívají standardizované extrakty, zejména EGb 761.

Přímý přenos tradičních receptur z čínských lékopisů do evropské medicíny není možný. Listy a plody jinanu jsou totiž pro část evropské populace velmi silným alergenem a to i kontaktním.

Citliví jedinci bílé rasy nemohou klasické čínské čaje a tinktury používat vůbec, jsou popsány velmi bouřlivé kožní alergické reakce. Užívání ginkga formou nálevu nebo podomácku vyráběných tinktur může tak být velice nebezpečné. Hlavním alergenem je kyselina ginkgolová, v registrovaných léčivých přípravcích je proto její obsah normován na maximálně 5 ppm.

Regulace/legislativa

Klinické užití v evropské medicíně umožnilo až zavedení standardizovaného extraktu, který obsahuje: 24 % ginkgo flavonových glykosidů; 6 % terpenických laktonů; 3,2 % ginkgolidů A, B, C; 2,8 % bilobalidů a méně než 5 ppm kyseliny ginkgolové. Tyto požadavky jsou zakotveny v platných lékopisech, jak cent-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., vranovav@vf.u.cz
Ústav aplikované farmacie, Palackého 1–3, 612 42 Brno

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2018

Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2018

rálních – evropském (European Pharmacopoeia Ph.Eur) nebo americkém lékopise (United States Pharmacopoeia USP), tak i lékopisech národních např. německém (Deutsches Arzneibuch DAB). Neméně důležité jsou i ostatní složky extraktu, nejbezpečnější je tak užívání registrovaných léčiv s přesně definovaným složením a patenovaným způsobem výroby.

Hlavní regulační orgán lékové politiky Evropské Unie – Evropská léková agentura (EMA) – vypracovává monografie o rostlinných léčích (EUHM). Indikace na úrovni osvědčeného léčebného použití tohoto definovaného extraktu z listů jinanu dvoulaločného (well-established medical use, s klinickým důkazem účinnosti) zní: na zlepšení kognitivních funkcí a kvality života pacientů při mírném stupni demence. Na úrovni tradičního léčebného použití (traditional medical use, bez klinických důkazů účinnosti) se uvádí: na zmírnění pocitu těžkých nohou nebo pocitu studených dlaní a chodidel, oboje způsobené lehčími komplikacemi krevního oběhu, po vyloučení závažných onemocnění (European Medicines Agency, 2014). V současnosti je extrakt z listů jinanu dvoulaločného registrován jako léčivo v 72 zemích, jako např. Německo, Švédsko, Belgie.

Indikace

Léčivé přípravky obsahující extrakt z jinanu dvoulaločného patří do ATC skupiny N06DX. Ostatní léčiva proti demenci, podskupina Ginkgo biloba (N06DX02). V České republice jsou obchodovaná tři registrovaná léčiva, dvě obsahují standardizovaný extrakt EGB 761 (Tanakan, Tebokan), třetí obsahuje čištěný acetonový extrakt z Ginkgo biloba (Gingio). Standardizovaný extrakt EGB 761 je v posledních letech jedno z nejčastěji klinicky testovaných a nejčastěji předepisovaných fytofarmak v Evropě.

Schválené indikace těchto přípravků jsou:

- Syndrom demence (primární degenerativní demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, smíšené formy demence), jejímiž hlavními symptomy jsou: poruchy paměti, poruchy koncentrace, depresivní nálada, vertigo, tinitus, bolesti hlavy.
- Okluzivní choroba periferních tepen ve stadiu II dle Fontaineho škály.
- Vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru.

Mechanismus účinku

Podkladem vzniku syndromu demence jsou různé typy neurodegenerace. Na neurodegeneraci se podílejí zánětlivé změny mozku, poruchy přenosu vzruchu s následným nedostatkem tvorby a uvolnění nervových růstových faktorů, což vede ke snížené neuroplasticitě, vedoucí k poruchám paměti a dalších funkcí. Zvyšuje se neuronální apoptóza a dochází k řadě dalších poruch (Jiráček, 2011). Velký podíl na vzniku neurodegenerace mají i mitochondriální dysfunkce, které vedou k oxidačnímu stresu, poškození a delecí mtDNA, narušení kalciové homeostázy, změněné morfologii mitochondrií, změnám v dělení a spojování mitochondrií a případně až ke smrti neuronu. Podíl mitochondriálních dysfunkcí byl popsán v patogenezi Alzheimerovy, Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci, mrtvice, amyotropní laterální sklerózy, a také u schizofrenie, depresivní poruchy a bipolární afektivní poruchy (Fišar, 2011). Existuje řada důkazů o tom, že dysfunkce mitochondriálních enzymů mohou být zlepšeny odpovídajícím příjmem substrátů a prekurzorů koenzymů, a tyto látky tedy mohou být užitečné v prevenci poškození mitochondrií při Alzheimerově či Parkinsonově nemoci (Fišar, 2011).

Je nutné zdůraznit, že většina klinických i preklinických studií účinků výtažku z listů jinanu dvoulaločného byla prováděna se standardizovaným extraktem EGB 761. Tento extrakt vykazoval:

- antioxidační efekt – jak přímé vychytávání volných radikálů, tak nepřímý, založený na zvyšování aktivity antioxidačních enzymů
- ochranné působení na mitochondrie a s tím související zlepšení buněčného energetického metabolismu
- vaskulární a reologické působení, zahrnující zlepšení hemodynamiky a mikrocirkulace
- protizánětlivý efekt
- antiapoptotický efekt
- zvýšení tvorby některých neurotransmiterů (Mazza, 2006; Smith et al., 2002; Tan et al., 2015; Vellas et al., 2012; White et al., 1996)

Složení

Listy Ginkgo biloba (GB) obsahují jako hlavní složky terpenické laktony (6 %) a flavonoly (24 %). Terpenické laktony jsou reprezentovány především diterpeny-ginkgolidy A, B a C a seskviterpenem bilobalidem A. Flavonoly zahrnují hlavně kaempferol, kvercetin, isorhamnetin jako

mono-, bi- a triglykosidy a/nebo estery s kyselinou kumarovou. Nacházejí se zde i biflavony, a to 1,5-di-methoxy bilobetin, amentoflavon, lobstein, ginkgetin, soginkgetin a sciadopitysin. Dalšími obsahovými látkami jsou i katechiny, kyselina šikimová a prokyanidiny (Tůmová, 2006). Zastoupení jednotlivých frakcí závisí na vegetační době, tomu se přizpůsobuje i doba sklizně. Nejvýhodnější složení obsahových látek je na přelomu léta a podzimu, než listy zežloutne.

Studie dokazují, že flavonoidy významně snižují hladinu volných radikálů (Ude et al., 2013). Epidemiologická data dokládají preventivní efekt vysokého příjmu flavonoidů na výskyt a průběh kardiovaskulárních onemocnění, stejně jako jejich účinnost při léčbě chronických žilních onemocnění. To dokazuje i skutečnost, že mezi ATC skupinami je skupina Vasoprotektiva, venofarmaka, do níž patří Troxerutin (Cilkanol), Troxerutin kombinace (Ginkor Fort), Rutosid kombinace (Ascorutin, Cyclo-3-Fort), Diosmin kombinace (Detralex).

Terpenické laktony, zejména ginkgolidy A, B, C a seskviterpen bilobalid A jsou unikátní látky, vyskytující se pouze v jinanu dvoulaločném. Ochranu mitochondrií a protizánětlivý účinek zprostředkovávají zejména ginkgolidy a bilobalidy. Diskutují se i další možné mechanismy účinku, zejména inhibice faktoru aktivující krevní destičky (PAF) zablokováním jeho receptorů. PAF je totiž mediátor leukocytárních funkcí a zánětu, jeho blokáda tak působí neuroprotektivně. Ginkgolidy A, B také zprostředkovávají hemoreologický efekt (Ude et al., 2013).

Ginkgolové kyseliny jsou zodpovědné za většinu nežádoucích účinků doplňků stravy s výtažky z ginkga. Jedná se zejména o gastrointestinální obtíže, bolesti hlavy a alergické projevy. Ve skutečnosti se jedná o skupinu alkylfenolů a bylo identifikováno cca pět ginkgolových kyselin. Jak již bylo zmíněno, jejich obsah v registrovaných léčivech může být maximálně 5 ppm (Ude et al., 2013).

Falšování

Léčiva a doplňky stravy s obsahem výtažku z jinanových listů patří celosvětově k nejužívanějším přípravkům. Stinnou stránkou tohoto faktu je tak skutečnost, že patří i k přípravkům, které jsou často falšovány. Je to usnadněno i legislativou, kdy doplňky stravy nepodléhají žádnému schvalovacímu procesu – provozovatel potravinářského podniku, který vyrábí nebo uvá-

dí na trh doplňky stravy, má pouze informační povinnost – před jejich prvním uvedením na trh musí zaslat Ministerstvu zemědělství český text označení, který bude uveden na obalu výrobku. Pro splnění informační povinnosti není nutné přikládat výsledky jakýchkoliv testů či kontrol nezávadnosti a ani v rámci přijetí notifikace nebo nahlašování v místě určení nepodléhají doplňky stravy ze strany Ministerstva zemědělství žádnému schvalovacímu procesu (Ministerstvo zemědělství České republiky, doplňky stravy). Pokud výrobce doplňku stravy uvede na obalu, že doplněk stravy obsahuje „výtažek z listu jinanu dvojložného,“ neporušuje zákon ani v případě, že by z toho listu byl extrahován pouze chlorofyl.

Častým způsobem falšování je užívání menšího množství výtažku z jinanu a pro dosažení požadovaného množství 24 % flavonoidů jsou dodány levné flavonoidy, obvykle z pohanky obecné (*Fagopyrum esculentum*) nebo jerlínu japonského (*Sophora japonica*). Toto falšování se dá ověřit jedinečně kvalitativní a kvantitativní analýzou jednotlivých složek, zejména poměru specifických flavonoidů a to kaempferolu, kvercetinu a isorhamnetinu. Studie prováděná v Německu v roce 2010 ukázala, že většina analyzovaných doplňků stravy s ginkgo bilobou, prodávaných v Německu, je pravděpodobně falšovaná (Tawab et al., 2010). Je to další důvod pro užívání registrovaných léčiv, která mají deklarované složení a jejich výroba je přísně kontrolována.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou v našich podmínkách široce diskutovány. Hodnocení nežádoucích účinků je zatíženo skutečností, že se na trhu současně vyskytují registrovaná léčiva a doplňky stravy, jejichž složení není známo, a které mohou obsahovat i toxickou kyselinu ginkgolovou, popř. výtažky z úplně jiných rostlin. I přes toto riziko SÚKL zveřejnil pouze jediné hlášení o nežádoucích účincích výtažků ginkgo biloba a to kožní alergickou reakci (SÚKL).

Klinické studie dokazují, že užívání standardizovaného extraktu z Ginkgo biloba je bezpečné a výskyt nežádoucích účinků je vzácný (European Medicines Agency, 2014). Velmi diskutovaným možným nežádoucím účinkem je narušení srážlivosti krve, zvýšený výskyt krvácivých stavů a farmakodynamické lékové interakce, zejména s léky ovlivňujícími srážlivost krve. V ČR žádný takový případ nebyl popsán, klinické studie EGB 761 toto podezření nepotvrdily (Bone, 2008; Gaus et al., 2005; Kellermann, 2011). Podobná situace je i u lékových interakcí. Teoretické studie upozorňují na možnost farmakokinetických i farmakodynamických interakcí. Farmakokinetické interakce jsou pravděpodobné na úrovni cytochromu P450, zejména CYP2C9 a CYP3A4. Tyto předpoklady se nepotvrdily ani u dávek vyšších než jsou maximální doporučené (Hermann et al., 2012; Unger et al., 2013; Wanwimolruk et al., 2014; Zadayan et al., 2012). Tyto studie byly ale prováděny s extraktem EGB 761, jejich výsledky tak není možné vztahovat na léčiva s jiným složením, popř. na doplňky stravy.

Co se týče interakcí farmakodynamických – panují obavy, že může dojít ke spontánnímu krvácení při současném podávání extraktu Ginkgo biloba a warfarinu, klopido-grelu nebo kyseliny acetylsalicylové. Ani tohle podezření nebylo u EGB 761 dokázáno, současné užití GB a warfarinu, klopido-grelu se však doporučuje konzultovat s lékařem. Adekvátní sledování pacienta se doporučuje při současném užití GB a warfarinu, zejména při zahájení a ukončení léčby, při změně dávky nebo přípravku (European Medicines Agency, 2014). Tato doporučení se ale nedají automaticky aplikovat na doplňky stravy, u nichž neznáme přesné složení. Bohužel, v současnosti je pravděpodobnější, že pacient užívá doplněk stravy, aniž by to lékaři oznámili.

Závěr

Na trhu je nepřehledné množství preparátů, které obsahují výtažky z listů jinanu, od registrovaných léčiv s přesně definovaným složením, po výrobky nedohledatelných výrobců se složením prakticky neznámým. Jak již bylo zmíněno výše, pro léčebné užití se využívají přesně definované extrakty, v našich podmínkách je to nejčastěji EGB 761, které vyhovují podmínkám stanoveným Evropskou lékovou agenturou i požadavkům platných lékopisů. Užívání registrovaných léčiv doporučují mnohé odborné společnosti, včetně Evropské lékové agentury, bezpečnost a účinnost potvrzují desítky klinických studií i výsledky padesátiletého užívání na trhu.

LITERATURA

1. European Medicines Agency (HMPC 2014) Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. Dostupné na http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000105.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
2. van Beek TA, Montoro P. Chemical analysis and quality control of Ginkgo biloba leaves, extracts, and phytopharmaceuticals. *J Chromatogr A*. 2009; 1216 (11): 2002–2032.
3. Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: What is the evidence? *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(7): 764–771.
4. Fišar HR. Úloha mitochondrií v mechanismech synaptické plasticity, buněčného poškození a poruch nálady. *Čes a slov Psychiat*. 2011; 107(1): 14–27.
5. Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for risk of bleeding. *Methods Inf Med*. 2005; 44(5): 697–703.
6. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med*. 2012; 78: 1458–1477.
7. Jiráček R. Poruchy paměti – základní přehled. *Medicína pro promoci* 2011; 6.
8. Kellermann AJ, Klotz C. Is there a risk of bleeding associated-

with standardized ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2011; 31(5): 490–502.

9. Mazza M. 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.
10. Ministerstvo zemědělství České republiky. Doplňky stravy. Pravidla pro uvádění na trh a splnění informační povinnosti. [online] [cit. 2017-11-15]. Dostupné z <http://eagri.cz/public/web/mze/potravin/legislativa/doplanky-stravy/>.
11. Smith RA, Hartley RC, Cocheme HM, Murphy MP. Mitochondrial pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 2002; 21(6): 341–352.
12. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Informační zpravodaj. Nežádoucí účinky léčiv [online] [cit. 2017-11-15]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-3-2017?highlightWords=ginkgo>.
13. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, 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.
14. Tawab M, Krzywon M, Schubert-Zsilavecz M. Dietary supplements with Ginkgo under the microscope. *Pharm. Ztg*. 2010; 20: 62–67.

15. Tůmová B. Ginkgo biloba – interakce s ostatními léky. *Prakt. Lékárenství* 2006; 2(5): 229–230.
16. Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(9): 727–749.
17. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba. *Drug Metab Rev*. 2013; 45(3): 353–385.
18. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J, Garnier P, Mathiex-Fortunet H, Andrieu S, 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(10): 851–859.
19. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1) *Excli Journal* 2014; 13: 347–391.
20. White HL, Scates PW, Cooper BR. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibits monoamine oxidase. *Life Sci* 1996; 58(16): 1315.
21. Zadayan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatté T, Fuhr U. Effect of Ginkgo biloba special extract EGB 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68: 553–560.