

Ginkgo biloba v současné medicíně

MUDr. Jan Bartoušek

Ginkgo biloba a její extrakt představuje v současné době velmi vhodné léčivo na celou řadu chorob v monoterapii s minimálním množstvím kontraindikací, nežádoucích účinků a interakcí. I po stránce cenové představuje v mnoha indikacích nejlevnější alternativu léčby.

Indikace dle počtu pacientů jsou: bolesti hlavy (migréna bez aury, migréna s aurou, chronické bolesti hlavy u aterosklerózy (AS), chronická cerebrovasculární insuficience a její projevy (snížení intelektuální kapacity, poruchy paměti, poruchy sociálního chování, vertigo a stavy po cévních mozkových příhodách), komplikace diabetu mellitu (angiopatie a retinopatie), poruchy periferního prokrvení a mikrocirkulace (AS obliterace dolních končetin, Raynaudův syndrom, akroparestezie), dále tinitus, Alzheimerova choroba a multiinfarktová demence. Málo známá indikace jsou poruchy erektilní potence. Absolutní kontraindikace je podávání warfarinu, relativní kyseliny acetylosalicylové a nesteroidních antiflogistik.

Klíčová slova: Ginkgo biloba, migréna, centrální mozková příhoda, tinitus, demence, angiopatie.

Úvod

Jinan dvoulaločnatý – Ginkgo biloba – je vysoký, zdatný a nesmírně dlouhověký strom dožívající se věku až 4 000 let. Jeho typickým znakem jsou listy rozdělené do dvou laloků, podle kterých dostal strom své druhové jméno. Jde vlastně o žijící fosilii, která se na Zemi vyskytuje v nezměněné podobě od druhohor již 150 milionů let. Z původních pěti druhů se do dnešní doby zachoval pouze jeden druh, jehož předchůdce pocházel až z karbonského období prvohor a patřil k vůbec nejstarším bylinám. Rostlina je mimořádně odolná proti virům, mikrobům a hmyzu i zevnímu prostředí. Zajímavá je historie stromu Ginkgo v Hirošimě, na kterém i po jaderné apokalypse vyrašily mladé výhonky a popálený strom přežil výbuch atomové bomby v lokalitě, kde nepřežilo nic živého. Pro svoji mimořádnou odolnost je rostlina v současné době ve světě vysazována jako okrasná dřevina na místech s největším znečištěním životního prostředí, kde ostatní dřeviny buď hynou nebo jen velmi špatně rostou. Například jde o okraje komunikací ve velkých

průmyslových aglomerací Asie a Ameriky, kde znečištění a toxické průmyslové produkty překračují všechny limity. Neméně zajímavá je i historie Ginkgo biloby v lékařství. Její listy a plody byly používány již před 5000 lety v čínské medicíně. Chen Nong, otec čínské rostlinné medicíny, který žil v letech 2767–2687 před n. l. a je považován za autora prvního čínského lékopisu a vůbec prvního lékopisu světa, obsahujícího 365 drog mezi nimiž nechybělo ginkgo. Léčebná tradice Ginkgo biloby přetrvává v čínské medicíně doposud a i v moderních čínských lékopisech jsou listy a plody tohoto stromu doporučovány na léčbu onemocnění srdce a plic.

Historie extraktu

Proč trvalo zavedení Ginkgo biloby do moderní medicíny přes pět tisíc let?

Důvod je jednoduchý – listy a plody byliny jsou pro část populace velmi silným alergenem i kontaktně a tito senzibilní jedinci bílé rasy nemohou klasické čínské čaje a tinktury používat. Pro tuto vlastnost bych chtěl velmi důrazně varovat před přípravou čajů a jiných amatérských extraktů, i když alergická je jen část české populace. Jsou popsány velmi bouřlivé kožní alergické reakce u několika pracovníků botanické zahrady Univerzity Karlovy, kteří sklízeli plody bez rukavic. Pro tyto alergické reakce u části populace trvalo zavedení Ginkgo biloby do moderní medicíny více než pět tisíc let. Až zavedení extraktu do klinického použití před cca 40 lety v Německu znamenalo renezanci Ginkgo biloby v moderní medicíně a první indikace byly poruchy prokrvení mozku a periferních cév. Extrakt Ginkgo biloby vyrobený Dr. Schwabem v Německu v roce 1965 je označován EGb 761, což znamená extrakt Ginkgo bilobae 761. Pro EGb 761 byla na celém světě provedena řada studií ve velmi přísném a seriózním režimu. Farmaceutické firmy používají různé extrakty a jeden z nich je registrován jako lék. Mnoho jiných firem dodává extrakty Ginkgo biloby pod jiným obchodním názvem jako potraviny doplnky, které mají rozdílný způsob schvalování před vstupem na trh než léčiva procházející Státním ústavem pro kontrolu léčiv. EGb 761 a ostatní extrakty dodávané na trh nemají zcela identické složení. Od roku 1975 narůstá počet prací věnovaných EGb 761 od evropských a asijských autorů a od konce roku 1997 se EGb 761 věnuje velká pozornost výzkumných pracovišť v USA, kde

byla pozornost extraktu věnována pro nepříliš úspěšné hledání nových účinných léků na Alzheimerovu chorobu a další demence. EGb 761 je hojně podáván v Evropě, zvláště v Německu, Rakousku a Francii a to nejen na demence. V počtu prodaných tablet a balení jde o léčivo vyskytující se na předních místech tabulek nejvíce prodávaných léčiv Německa, Rakouska a Francie, v České republice jsou extrakty Ginkgo biloby podstatně méně rozšířené.

Extrakt Ginkgo biloby a jeho farmakologie

Přesné chemické složení extraktu Ginkgo biloby – EGb 761 není dosud detailně známo a jsou dokonale identifikovány pouze předpokládané nejúčinnější látky – dosud více než čtyřicet popsaných látek. Jde o flavonoidy, tzv. ginkgo-flavonoidové glykosidy, terpenové látky charakteristické pro Ginkgo bilobu a to ginkgolidy A, B, C a J, bilobalidy, organické kyseliny i další složky. EGb 761 a jiné extrakty se připravují speciálním postupem, který zahrnuje velmi komplikovaný způsob extrakce. Zdrojem základní suroviny jsou plantáže ginkgo ve Francii, Americe a Číně. Využívají se listy, které se suší a následně podrobují komplikované extrakční proceduře. Nakonec následuje několik dalších kroků, které slouží k eliminaci nežádoucích substancí působících alergie a ke koncentraci účinných aktivních látek. Farmakologické účinky extraktu z Ginkgo biloby jsou dokumentovány řadou studií provedených ve velmi seriózním režimu, prospektivně, dvojité slepě, randomizovaným způsobem proti placebo. Experimentální studie s EGb 761 a historické zkušenosti z čínské medicíny prokázaly celou řadu farmakologických účinků tohoto extraktu, které můžeme rozdělit do následujících skupin. EGb 761 stabilizuje tonus tepen i žil tím, že stimuluje uvolňování a blokuje odbourávání katecholaminů, dále působí relaxačně na cévy cestou prostacyklinů a EDRF (endotel-derived relaxing factor), kde v konečném efektu relaxuje hladkou svalovinu cév a působí jako silný inhibitor agregace destiček. Kromě výše popsaného antiagregačního působení EGb 761 má tato látka i hemoreologické účinky snižováním viskozity plné krve a plazmy i snížení hodnot fibrinogenu. Zvyšuje flexibilitu erytrocytů a leukocytů. Dále blokuje mediátory zánětu PAF, tzv. účinek anti PAF faktoru (platelet-activating factor). PAF je fosfolipid uvolňovaný z bu-

nečných membrán fosfolipázou po různých stimulech např. antigen-protilátka. PAF je silně působící mediátor uplatňující se při akutním zánětu, alergických reakcích, trombóze, astmatu a šokových stavech. Patofyziologické působení PAF ve svém důsledku zvyšuje agregaci trombocytů, poškozuje endotel cévní stěny, zvyšuje tvorbu leukotrienů a iniciuje bronchokonstrikci. Terpenová ginkgolidová frakce EGb 761 má významný anti PAF účinek. Další farmakologický významný účinek EGb 761 je inaktivace volných radikálů, stabilizace buněčné membrány a antiedematózní i neuroprotektivní účinek. Volné radikály se tvoří v malém množství za fyziologických podmínek, ale za patologických situací jejich produkce prudce stoupá. Tyto agresivní molekuly se také významně podílejí na procesu stárnutí jejich inaktivace EGb 761 proces stárnutí zpomaluje. Mezi významné farmakologické účinky patří schopnost normalizovat mozkový metabolismus v podmínkách ischemie, kdy zvyšuje utílaci glukózy a omezuje dysbalanci elektrolytů, a tak rozvoj cytotoxického i vazogenního edému mozku. Uvedeným mechanismem zvyšuje toleranci na hypoxii. Klasické indikace léčby jsou cerebrální poškození různé etiologie, dále poruchy prokrvení periferních cév, tinitus a vertigo, makulární degenerace a oční komplikace diabetu.

Studie s EGb 761

V letech 1986–1992 bylo provedeno 10 randomizovaných, dvojité slepých a placebem kontrolovaných studií u pacientů s cerebrálním poškozením léčených dávkou 3 tablety denně v trvání 10 týdnů. Během studie došlo ke zlepšení u 72 % pacientů.

V letech 1975–1992 bylo provedeno 8 randomizovaných, dvojité slepých a placebem kontrolovaných studií u pacientů s poruchami prokrvení dolních končetin. Během studie došlo ke zlepšení u 64 % pacientů, které bylo verifikováno i termografií.

V letech 1995–1997 byla provedena placebem kontrolovaná, dvojité slepá randomizovaná studie s EGb 761 při léčbě Alzheimerovy choroby a multiinfarktové demence u 309 nemocných po dobu 52 týdnů při denní dávce 3 tablety. Tato studie prokázala objektivními psychologickými metodami zlepšení u 37 % pacientů.

V letech 1992–1993 byly provedeny studie u pacientů s tinitem, kde ke zlepšení došlo u 44 % nemocných a k vymizení tinitu u 30 %.



Testování u skupiny nemocných se středně těžkou poruchou paměti, kde příznivý účinek byl zjištěn u 75 % nemocných, minimální účinek u 20 % nemocných a bez efektu bylo pouze 5 % nemocných.

Klinické indikace léčby

Dle prvních zkušeností mají extrakty velmi příznivé účinky na léčbu tetanických symptomů, kde v kombinaci s magnezíem potíže regredují dříve než při monoterapii pouhým magnezíem. Svým pozitivním účinkem na prokrvení periferie mají extrakty své místo i při léčbě diabetických angiopatií. Nejvíce pacientů indikovaných na léčbu extrakty Ginkgo biloby představují bolesti hlavy, které patří k nejčastějším potížím s nimiž se lékaři prakticky všech oborů setkávají ve své praxi. Přitom je třeba zdůraznit, že zdaleka ne každá bolest hlavy má příčinu v organickém onemocnění nervové soustavy. Naopak velké statistiky uvádějí, že až v 90 % případů jsou bolesti hlavy způsobeny extrakraniálními příčinami. Migréna bez aury představuje nejčastější typ záchvatových bolestí hlavy, kterou dle průzkumů trpí více než 10 % naší populace, to je více než milion lidí. Klasická migréna, dle nové klasifikace označována jako migréna s aurou, je choroba s vyslovenou genetickou závislostí a s výrazně častějším výskytem u žen. Postihuje 2–5 % naší populace tedy 200–500 tisíc obyvatel České republiky. Arterioskleróza mozkových cév působí velmi často chronickou kefaleu, která bývá tupá, mírné intenzity. Z každodenní klinické praxe jsme věděli o dobrém efektu na zmíněné skupiny bolestí hlavy, ale v současné době již máme k dispozici výsledky placebem kontrolované, dvojité slepé randomizované studie s EGb 761 při léčbě bolestí hlavy. Tato velká studie potvrzuje naše velmi dobré klinické zkušenosti a prokazuje 73 % zlepšení u migrény bez aury a dokonce 80 % zlepšení u klasické migrény.

Na základě literárních a klinických zkušeností lze doporučit tyto základní indikace extraktů Ginkgo biloby.

1. Bolesti hlavy

Migréna bez aury vyvolávaná nejrůznějšími faktory, zvláště upozorňují na hormonální

antikoncepci jako velmi častou příčinu bolestí hlavy mladých žen

Migréna s aurou

Chronické bolesti hlavy u AS

2. Chronická cerebrovaskulární insuficience a její projevy:

Snížení intelektuální kapacity, poruchy paměti, poruchy sociálního chování, vertigo a stavy po cévních mozkových příhodách.

3. Komplikace diabetu mellitu angiopatie a retinopatie

4. Poruchy periferního prokrvení a mikrocirkulace:

AS obliterace dolních končetin, Raynaudův syndrom, akroparestzie

5. Tinitus

U výše uvedené skupiny je doporučeno dávkování 3 × 1 tbl. denně po dobu 10–12 týdnů.

6. Alzheimerova choroba a multiinfarktová demence

Dávkování je doporučeno 3 × 1 tbl. denně po dobu 1 roku nebo trvale.

7. Poruchy erektilní potence jsou méně známou indikací

Dávkování je doporučeno 3 × 1–2 tbl. denně, ale nutno podotknout, že výrobci doporučují jen 3 × 1 tbl. denně.

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Nežádoucí účinky jsou mimořádně vzácné a dle literárních údajů se u 8 505 pacientů

objevily nežádoucí účinky pouze u 33 pacientů tj. u 0,3 % nemocných, což je nesmírně malé číslo. U pacientů s cukrovkou spojenou s inzulinovou rezistencí může dojít ojediněle ke snížení hladin cukru v krvi a je třeba po nasazení léčby změřit glykémii a poradit se s ošetřujícím lékařem. Absolutně nelze kombinovat s warfarinem, kde je riziko život ohrožujících krvácení do mozku a nevhodná kombinace je se salicyláty. Raději nekombinovat s antiflogistiky – ibuprofen, diclofenac, nimesulid pro zvýšení rizika krvácivých komplikací nesteroidních antiflogistik. Kde by krvácení při současné medikaci extraktu Ginkgo biloby bylo větší. V těhotenství a při kojení se nepodařilo zjistit mutagenní, karcinogenní ani teratogenní účinky přípravku. Pro nedostatek zkušeností ale nedoporučujeme podávání těhotným a kojícím matkám. Dětem do 12 let se extrakty Ginkgo biloby nepodávají, protože v této věkové skupině neexistuje dostatek zkušeností s uvedenou léčbou.

Závěr

Extrakt Ginkgo biloba představuje novou alternativu v léčbě chorob s cévním postižením a nemocí centrálního nervového systému i jiné etiologie. Jde v mnoha případech o nelevnější alternativu léčby dosud málo rozšířené v České republice s jedinou absolutní kontraindikací – léčbou warfarinem a minimem nežádoucích účinků.

MUDr. Jan Bartoušek

Oddělení urgentního příjmu

Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova

e-mail: jan.bartousek@fnol.cz

Literatura

1. Bojar M. Poznámky k článku o studii severoamerických autorů o účinku extraktu Ginkgo biloba u demence. JAMA – CS, leden 1998; roč. 5, č.1: 58.
2. De Feudis FV. Ginkgo biloba Extract (EGb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier, Paris, 1991.
3. Gaier N. Ginkgo biloba extractum v Evropě. JAMA – CS, leden 1998; roč. 5, č.1: 59.
4. Gauthier S, et al. Clinical diagnosis and management Alzheimers disease. Martin Dunitz, London, 1996.
5. Jiráček R, et al. Demence. Maxdorf, Praha 1999.
6. Koukolík F, Jiráček R. Alzheimerova choroba a další demence. Grada, Praha, 1998.
7. Koukolík F, Jiráček R. Diagnostika a léčba syndromu demence. Grada, Praha, 1999.
8. Křišťofíková Z, Klashka J. In vitro effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the active presynaptic cholinergic nerve terminals in rat hippocampus. Dement Deriat Disord 1997; č.8: 43–48.
9. La Bars PL, Katz MM, Berman N, Turan MI, Freedman AM, Schatzberg AF. Placebem kontrolovaná, dvojité slepá randomizovaná studie s extraktem z Ginkgo biloba při demenci. JAMA – CS, leden 1998; roč. 5, č.1: 10–16.
10. Větvíčka V. Ginkgo biloba, jinan dvoulaločnatý – pamětník dávných časů. JAMA – CS, leden 1998; roč. 5, č.1: 60–62.