

Co nového u standardizovaného extraktu listů Ginkgo biloba EGb 761

Vilma Vranová

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

Léčivé přípravky obsahující extrakt z jinanu dvoulaločného patří do ATC skupiny N06DX Ostatní léčiva proti demenci, jejich indikace jsou syndrom demence, okluzivní choroba periferních tepen, vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru. V současné době více chápeme roli chronického systémového zánětu v patogenezi mnoha onemocnění, od aterosklerózy přes diabetes mellitus II. typu až po Alzheimerovu chorobu a jiné typy demencí. Centrem zájmu výzkumu účinku standardizovaného extraktu listů Ginkgo biloba jsou tak mechanismy protizánětlivého a neuroprotektivního účinku. Protizánětlivý účinek EGB 761 zprostředkovávají zejména ginkgolidy a bilobalidy, které působí jako duální inhibitory jak cyklooxygenázy, tak lipoxigenázy.

Klíčová slova: Ginkgo biloba, zánět, cyklooxygenáza, lipoxigenáza.

What's new with standardised extract Ginkgo biloba leaf extract EGb 761

Medicinal products containing ginseng extract belong to ATC group N06DX Other anti-dementia drugs. Their indications are dementia syndrome, occlusive disease of peripheral arteries, vertigo and tinnitus of a vascular or involutional nature. Currently, we understand more about the role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of many diseases, from atherosclerosis through diabetes mellitus II. type to Alzheimer's disease and other types of dementia. The focus of research on the effect of standardized of Ginkgo biloba leaf extract are the mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective effect. Anti-inflammatory effect of EGB 761 is mainly mediated by ginkgolides and bilobalides, which act as dual inhibitors of both cyclooxygenase and lipoxigenase.

Key words: Ginkgo biloba, inflammation, cyclooxygenase, lipoxigenase.

Úvod

Plod jinanu byl součástí tradiční čínské medicíny již před 5 000 lety. Léčebná tradice *Ginkgo biloba* (GB) přetrvává v čínské medicíně doposud a i v moderních čínských lékopisech jsou listy a zejména plody tohoto stromu doporučovány na léčbu onemocnění srdce a plic. Přímý přenos tradičních receptur z čínských lékopisů do evropské medicíny je prakticky nemožný. Listy a plody jinanu jsou pro část evropské populace velmi silným alergenem a to i kontaktním, užívání jinanových listů nebo plodů formou nálevu nebo podomácku vyráběných

tinktur může být nebezpečné. Nemá to ani smysl, extrakt EGB 761 se připravuje sedimentační extrakcí v nepolárních rozpouštědlech a následnou purifikací, účinné látky totiž nejsou rozpustné ve vodě. Jejich extrakce horkou vodou při přípravě čaje z listů *Ginkgo biloba* tak není příliš efektivní, resp. množství účinných látek je v takto získaném roztoku zanedbatelné; naopak takto získaný nálev může obsahovat alergenní ginkgolové kyseliny, lektiny a jiné zdraví škodlivé látky. Hlavním alergenem GB je kyselina ginkgolová, v registrovaných léčivých přípravcích je její obsah normován na

maximálně 5 ppm. 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 v platných lékopisech centrálních – v evropském (European Pharmacopoeia Ph.Eur) nebo americkém (United States Pharmacopeia USP), tak i lékopisech národních. V současnosti je extrakt z listů jinanu dvoulaločného registrován jako léčivo v desítkách zemí celého světa.

Inzerce Tebokan

Indikace

Léčivé přípravky obsahující extrakt z jinanu dvoulaločného patří do ATC skupiny N06DX Ostatní léčiva proti demenci, podskupina jinanový list (N06DX02). V České republice jsou obchodovaná čtyři registrovaná léčiva, tři obsahují standardizovaný extrakt EGB 761 (Tanakan, Tebokan, Tebofortan), třetí obsahuje čištěný acetonový extrakt z Ginkgo biloba (Gingio).

Schválené indikace těchto přípravků jsou:

- syndrom demence (primární degenerativní demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, smíšené formy demence)
- okluzivní choroba periferních tepen ve stadiu II dle Fontaineho škály,
- vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru (1).

Mnohé studie ověřují další účinky extraktu EGB 761, např. redukci ototoxicity cisplatiny, případně posuzují jeho roli jako kofarmaka zvyšujícího účinek chemoterapie (2, 3).

Zajímavou možností je použití EGB 761 jako adjuvantní terapie v léčbě některých lehkých neurologických komplikací covidu-19, zejména díky schopnosti pozitivně ovlivňovat mikrocirkulaci nervového systému (4).

Mechanismus účinku extraktu GB

Drtivá 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 (1, 5, 6, 7).

V současné době je centrem zájmu zejména protizánětlivý efekt EGB 761. Důvodem je narůstající pochopení úlohy chronického systémového zánětu v patogenezi mnoha

onemocnění, od aterosklerózy přes diabetes mellitus II. typu po Alzheimerovu chorobu a jiné typy demencí (8).

Chronický systémový zánět

Zánět je obrannou reakcí vaskularizovaných tkání organismu na patogenní podnět. Jeho cílem je odstranění příčiny, odstranění poškozených tkání a umožnění regenerace postižených tkání. Podle rozsahu rozlišujeme zánět lokální a zánět systémový, kdy zánětlivá reakce postihuje celý organismus (8). Klíčovou úlohu v zánětlivé reakci sehrávají endotel, krevní destičky, leukocyty a mnoho dalších faktorů. Endotelové buňky jsou při zánětu aktivovány cytokiny, především interleukiny a TNF. Aktivace endotelu zvyšuje jeho trombogenní potenciál, dále dochází k vazodilataci a ke zvýšení permeability, to umožňuje migraci leukocytů. Tyto změny výrazně mění prokrvení poškozené tkáně, při déletrvajícím průběhu mohou získat až autodestrukční charakter. Trombocyty se podílí nejen na procesu zástavy krvácení a srážení krve, nedávno byly objeveny funkce krevních destiček jako buněk nespecifické a specifické imunity. Imunitní role trombocytů je přičítána jednak hemostatické funkci (řízená trombóza může lokálně zpomalit či zastavit šíření infekce), jednak sekrečním funkcím. Krevní destičky modulují zánětlivé procesy interakcí s leukocyty a vylučováním cytokinů, chemokinů a dalších mediátorů zánětu. Poruchy regulace imunotrombózy jsou pravděpodobně jedním z hlavních faktorů vzniku patologické trombózy v mnoha chorobách, jako je diseminovaná intravaskulární koagulace nebo hluboká žilní trombóza (9, 10).

Další důležitou součástí zánětlivé reakce je destičky aktivující faktor (PAF), který je uvolňován při infekčních a zánětlivých procesech z buněk imunitního systému (neutrofilů, bazofilů a makrofágů), endotelu i trombocytů. Je to silný fosfolipidový aktivátor a mediátor mnoha leukocytárních funkcí, destičkové agregace a degranulace, zánětu a anafylaxe.

Ovlivňuje permeabilitu cév, oxidativní stres, chemotaxi leukocytů a metabolismus kyseliny arachidonové. K tvorbě zvýšeného množství PAF dochází po specifické stimulaci zánětlivých buněk, v běžné hemokoagulační kaskádě roli nehraje (11).

Mediátory zánětu

Úloha prostaglandinů v regulaci zánětu je dobře známá a popsána, stejně jako léčiva, která je ovlivňují – inhibitory cyklooxygenázy (COX). Méně známá je úloha leukotrienů. Leukotrieny jsou mediátory alergických reakcí a zánětu, leukotrienová cesta je řízená aktivitou lipoxygenázy (LOX), viz Tab. 1. Leukotrieny vyvolávají bronchokonstrikci, konstrikci arteriol, zvyšují vaskulární permeabilitu a přitahují neutrofilní a eozinofilní leukocyty do místa zánětu. Mezi choroby, při nichž leukotrieny hrají úlohu, patří bronchiální astma, psoriáza, alergická rinitida, revmatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida (12). Poslední výzkumy prokázaly, že mezi tato onemocnění patří i Alzheimerova choroba (13, 14).

Výsledky studií naznačují, že obě dvě větve, jak cyklooxygenázová, tak lipoxygenázová, jsou propojené, takže inhibicí COX-cesty dochází ke zvýšené preferenci LOX-cesty. Cílem výzkumu je proto tvorba duálních COX/LOX inhibitorů (15).

EGB 761

Extrakt ginkgo biloba EGB 761 působí proti zánětu několika různými mechanismy. Listy *Ginkgo biloba* (GB) obsahují jako hlavní složky terpenické laktony (ginkgolidy A, B a C a bilobalid) a flavonoly (kaempferol, kvercetin, isorhamnetin a biflavony). Studie dokazují, že flavonoidy významně snižují hladinu volných radikálů (6). Ochranu mitochondrií a protizánětlivý účinek zprostředkovávají zejména ginkgolidy a bilobalidy, které působí jako duální inhibitory jak cyklooxygenázy, tak lipoxygenázy (16, 17). Diskutují se i další možné mechanismy protizánětlivého a neuroprotektivního účinku,

Tab. 1. Mediátory zánětu dle (12)

MEMBRÁNOVÉ GLYCEROFOSFOLIPIDY	
Kyselina arachidonová	
COX cesta	LOX cesta
prostaglandiny, prostacyklin, tromboxany	leukotrieny, lipoxiny, kys. hydroxyeikosatetraenová (HETE)

zejména inhibice faktoru aktivující krevní destičky zablokováním jeho receptorů (18).

Lékové interakce

Velice často diskutovanou interakcí je ovlivnění účinků antikoagulancií a antitrombotik. Dostupné studie s warfarinem neukazují, že by mezi warfarinem a přípravky s GB docházelo k interakcím, nicméně při zahájení léčby, změně dávky GB, ukončování léčby přípravkem s GB nebo při změně přípravku se doporučují odpovídající kontroly. Obsah jiných než deklarovaných rostlinných extraktů v doplňcích stravy, případně užití

jiných extrakčních postupů, může vysvětlit i nejednotné informace o nežádoucích účincích nebo lékových interakcích, protože potravinové doplňky mají jiné složení než registrované léčivé přípravky. Je třeba zdůraznit, že standardizovaný extrakt EGB 761 je pouze v registrovaných léčivých přípravcích.

Závěr

Na trhu je nepřeberné množství přípravků, 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 v medicíně.

Poděkování patří firmě Schwabe Czech, s.r.o., za podporu a poskytnuté materiály při zpracování článku

LITERATURA

1. SUKL. SPC Tebikan. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0130508>
2. Chen X, Zeng L. Ginkgo biloba extract 761 enhances 5-fluorouracil chemosensitivity in colorectal cancer cells through regulation of high mobility group-box 3 expression. *Am J Transl Res.* 2018 Jun 15;10(6):1773-1783.
3. Liu T, Zhang J, Chai Z, et al. Ginkgo biloba extract EGB 761-induced upregulation of LincRNA-p21 inhibits colorectal cancer metastasis by associating with EZH2. *Oncotarget.* 2017 Sep 27;8(53):91614-91627.
4. Gargouri B, Carstensen J, Bhatia HS et al. Anti-neuroinflammatory effects of Ginkgo biloba extract EGB761 in LPS-activated primary microglial cells. *Phytomedicine.* 2018;44:45-55.
5. Tan MS, Yu JT, Tan CC et al. 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.
6. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neuro.* 2012;11(10):851-9.
7. Jiráček, R. Poruchy paměti – základní přehled. *Medicína pro praxi.* 2011;12(6):14-17.
8. Rokyta et al. Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi, Grada 2015, ISBN 978-80-247-9902-5
9. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2013;35(3):254-261.
10. GAERTNER, Florian; MASSBERG, Steffen. Blood coagulation in immunothrombosis – At the frontline of intravascular immunity. *Seminars in Immunology.* 2016-12;28(6):561-569.
11. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Critical Care Medicine.* 2002; 5294-301
12. Ganong WF. *Přehled lékařské fyziologie.* Praha: Galén; 2005.
13. Michael J, Marschallinger J, Aigner L. The leukotriene signaling pathway: a druggable target in Alzheimer's disease. *Drug Discov Today.* 2019 Feb;24(2):505-516.
14. Lauretti E, Praticò D. Novel Key Players in the Development of Tau Neuropathology: Focus on the 5-Lipoxygenase. *J Alzheimers, Dis.* 2018;64(s1):S481-S489.
15. Obložinský M, Bezáková L, Kollárová R. Farmaceutické aspekty živočišné lipoxygenázy [Pharmaceutical aspects of animal lipoxygenases]. *Ceska Slov Farm.* 2011 Jun;60(3):116-24. *Slovak.* PMID: 21838141.
16. Smith, Robin AJ et al. Mitochondrial Pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2002;21(6):341-352.
17. Son JK, Son MJ, Lee E, et al. Ginkgetin, a Biflavone from Ginkgo biloba leaves, inhibits cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in mouse bone marrow-derived mast cells. *Biol Pharm Bull.* 2005 Dec;28(12):2181-4.
18. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol.* 2002 Jun;67(3):235-57. doi: 10.1016/s0301-0082(02)00015-1. PMID: 12169298.