

Zdravila z ginkom (*Ginkgo biloba*)

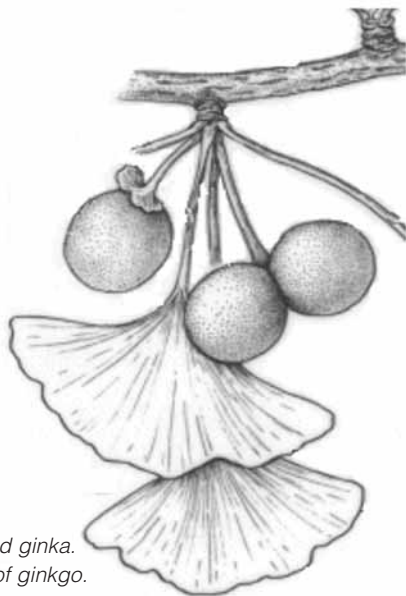
Samo Kreft

POVZETEK: Ginko je priljubljeno parkovno drevo z značilno pahljačasto oblikovanimi listi. Ginko pa je tudi ena izmed zdravilnih rastlin, o kateri obstaja največ kliničnih raziskav. Uporablja se za dve skupini indikacij: za indikacije, ki se nanašajo na delovanje možganov (miselna sposobnost, spomin, okrevanje po prestani kapi), in za indikacije, povezane s prekrvavitvijo nog (periferna arterijska okluzivna bolezen in občasno šepanje – claudicatio intermittens). V preteklosti se je uporabljal skoraj izključno pri starejših ljudeh, danes pa vse bolj odkrivajo njegovo terapevtsko uporabnost tudi pri mlajših ljudeh.

Botanični opis in zgodovina

Za ginko pravimo, da je živi fosil. Pred dvesto milijoni let, torej precej pred dobo dinosavrov, je na Zemlji uspevalo več vrst ginka ter njihovih bližnjih in malo manj bližnjih sorodnikov. O tej pestrosti nam danes pričajo le še fosilizirani ostanki, dvokrpi ginko (*Ginkgo biloba*) pa je edina vrsta, ki je preživela do danes. Ginko torej nima bližnjih sorodnikov. Je edini predstavnik svojega rodu, svoje družine in svojega razreda. Spada med golosemenke, po sorodu so mu še najbližje iglavci in efedra.

Morda je k nazivu živi fosil pripomoglo tudi dejstvo, da posamezno drevo lahko doseže starost prek tisoč let. Domovina ginka je Kitajska. V naravi je skoraj izumrl, zaradi njegove estetske in zdravilne vrednosti pa ga veliko gojijo v samostanskih in drugih vrtovih in parkih. V tradicionalni kitajski medicini uporabljajo liste ginka za zdravljenje astme in ozeblin, uporabljajo pa tudi ginkova semena. Kitajci imenujejo ginko Ya Chio, kar pomeni drevo z račjimi nogami – njegovi pa-



Slika 1: List in nepravi plod ginka.
Figure 1: Leaf and arilus of ginkgo.

hljačasti listi namreč spominjajo na račjo plavut (slika 1). Latinsko (*Ginkgo*) in slovensko rodovno ime (ginko) pa izhajata iz japonsščine, kjer ga zaradi oblike in barve plodov imenujejo srebrna marelica – ginkyo (1). Vrsto ime (biloba, tj. dvokrpi) je dobil zato, ker so pahljačasti listi preklani na dva dela.

V evropske parke je ginko prišel že v 17. stoletju, za zdravljenje pa smo ga Evropejci začeli uporabljati šele pred približno petdesetimi leti.

Kaj vsebuje ginko

Najpomembnejše sestavine ginka so flavonoidi in terpeni. V njegovih listih so našli okoli 40 vrst flavonoidov; najznačilnejše so dimerne oblike, ki so po tej rastlini dobile tudi ime, npr. bilobetin in ginkgetin.

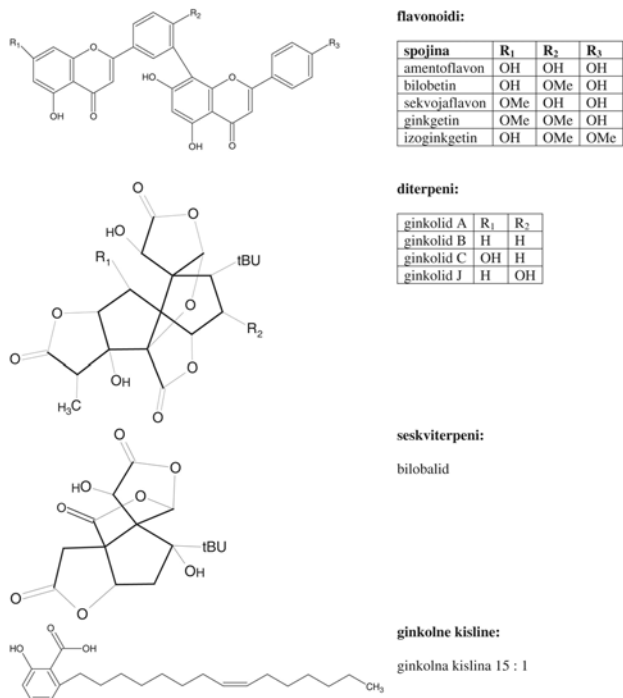
Med terpeni najdemo v ginku diterpene (ginkolid A, ginkolid B, ginkolid C) in seskviterpene (bilabolid).

V listih ginka je le 0,1 do 0,9 % terpenov. Za zdravljenje se uporablja obogatene standardizirane izvlečke, v katerih je 6 % terpenov in 24 % flavonoidov. S takšnimi izvlečki je bila narejena večina kliničnih raziskav.

Med sestavinami ginkovih listov velja omeniti še ginkolne kisline, ki lahko povzročajo alergije. Pri proizvodnji rastlinskih zdravilnih pripravkov te kisline odstranijo, tako da je njihova vsebnost manj kot 5 ppm (2). Na ameriškem tržišču, kjer pripravke z ginkom, tako kot večino pripravkov iz zdravilnih rastlin, tržijo kot prehranska dopolnila, večina pripravkov vsebuje več kot 500 ppm ginkolnih kislin, ena tretjina pripravkov pa celo več kot 25.000 ppm (3).

Poleg teh je v ginkovih listih še vrsta drugih neznačilnih snovi, ki jih najdemo tudi v drugem rastlinskem materialu: fitosteroli (sitosterol, stigmasterol), fenolne kisline (šikimna kislina, vanilinska kislina, p-kumarna kislina), sladkorji, polisaharidi, beljakovine ...

Kakovostna zdravila z ginkom, ki so na voljo na evropskem tržišču, vsebujejo obogaten standardiziran suhi izvleček listov ginka enega izmed dveh proizvajalcev (Egb 761 – Schwabe, Nemčija, in LI 1370 – Lichter Pharma, Nemčija). S takšnimi zdravili so bile opravljene tudi praktično vse klinične raziskave.



Slika 2: Najpomembnejše sestavine izvlečka iz ginka.
Fig. 2: The main components of ginkgo extract.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja učinkovin iz ginka na celičnem oziroma molekularnem nivoju še ni poznan, biokemijske in farmakološke raziskave pa kažejo na naslednje učinke (2):

- zmanjševanje starostnega upadanja muskarinskih holinergičnih receptorjev in povečevanje prevzema holina v hipotalamusu;
- preprečevanje ishemije in povečevanje pretoka krvi skozi možgane (prek dilatacije žil in inhibicije trombocitov (4));
- regeneracija nevronov pri nekaterih modelnih poškodbah možganov pri živalih;
- antioksidativna aktivnosti in lovljenje radikalov.

Terapevtska učinkovitost

Zdravila z izvlečkom ginkgovih listov uporabljamo za vrsto različnih indikacij, pri vseh pa je mehanizem delovanja povezan s funkcijo žil. Predvsem naj bi šlo za dilatacijo žil, zmanjšanje viskoznosti krvi, vpliv na neurotransmiterje in lovljenje kisikovih radikalov.

Najpomembnejši indikaciji sta **pojemanje spomina in koncentracije** (tudi pri mladih), naslednje so **vrtoглаvica in tinitus**, motnje v **prekrvitvi okončin**, pa tudi drugi znaki motenj v prekrvitvi in delovanju možganov, npr. nerazpoloženje, občutek strahu, glavobol in motnje spanja.

Pojemanje spomina in miselnih sposobnosti

Metaanaliza triintriidesetih s placebom kontroliranih slepih randomiziranih kliničnih raziskav je pokazala (5), da rezultati niso povsem

konsistentni in ne omogočajo dokončnega sklepa, kažejo pa na obetavne učinke. Kadar so pri raziskavah merili učinek ginka s pomočjo zdravnikove ocene po lestvici CGI (clinical global improvement), ki so jo dihonomizirali na dva izida, tj. (1) izboljšanje in (2) ni izboljšanja oz. poslabšanje, je bilo razmerje obojetov (odds ratio) za izboljšanje stanja pri uporabi ginka kar 15 ($p = 0,0001$) za 12-tedensko terapijo oz. 2 ($p = 0,02$) za 24-tedensko terapijo. Izboljšanje miselnih sposobnosti (kot numerična spremenljivka) pri terapiji z ginkom je bilo v primerjavi s placebom statistično značilno večje samo v raziskavah, v katerih je terapija trajala več kot 12 tednov.

Tinitus

Tinitus je občutek zvenenja oz. piskanja v glavi ali v ušesih. Zaradi narave te težave je učinek placeba zelo izrazit, terapevtski učinek pa težko merljiv. Opravljenih je bilo 12 kliničnih raziskav vpliva ginka na tinitus, vendar so jih zaradi metodoloških nepravilnosti 10 izključili iz metaanalize (6). Preostali dve raziskavi (7; 8) pa nista pokazali statistično značilne učinkovitosti ginka pri odpravljanju tinitusa. Po opravljeni metaanalizi je bila narejena še ena klinična raziskava (9), ki je pokazala, da terapija z ginkom že po 4 tednih zmanjša občutek zvenenja za 6 dB (pri placebo za 0 dB). Učinek se s časom zmanjšuje, tako da se zvenenja po 8 tednih zmanjša le za 3 dB (pri placebo 1,3 dB). Učinki niso veliki, so pa statistično značilni. Terapija z ginkom ne izboljša sluha.

Akutna ishemična možganska kap

Opravljenih je bilo 14 kliničnih raziskav o vplivu izvlečka ginka na okrevanje po prestali akutni ishemični možganski kapi. Pri štirih so izvleček ginka dajali intravensko, pri preostalih pa peroralno. Kljub metodološkim pomanjkljivostim teh raziskav je bila opravljena metaanaliza, ki je pokazala, da so obeti za izboljšanje pri terapiji z ginkom kar 2,66-krat večji kot pri placebo (interval zaupanja 1,79 do 3,94) (10).

Periferna arterijska okluzivna bolezen in občasnno šepanje (claudicatio intermittens)

Periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB) je bolezen arterij, ki se pri bolnikih pogosto pojavlja v kombinaciji z boleznimi ven (varicami oz. krčnimi žilami), še posebno pogosto pri sladkornih bolnikih (11). Eden prvih znakov te bolezni, ki se lahko konča s smrtjo, je občasnno šepanje (claudicatio intermittens) (12). Opravljenih je bilo 11 randomiziranih dvojno slepih in s placebom kontroliranih raziskav o vplivu izvlečka ginka na PAOB (13). Pri vseh devetih raziskavah, pri katerih so terapevtski učinek merili z objektivno meritvijo razdalje, ki jo zmore prehoditi bolnik, je bilo izboljšanje večje pri skupini, ki je jemala izvleček ginka. Pri sedmih raziskavah je bila razlika statistično statistično značilna. Klinični pomen tega učinka pa ni bil zelo velik, saj je bilo razmerje obojetov pri vseh raziskavah manjše od 2 (povprečje 1,23). Meritve na ergometru s hitrostjo 3 km/h in z naklonom 12 % so pokazale, da je bila pri bolnikih, ki so jemali izvleček ginka, prehojena razdalja za 34 m daljša v primerjavi s placebo skupino (interval zau-

panja 26 do 43 m) (12). Povprečna razdalja, ki so jo bolniki prehodili pred terapijo, je bila okoli 100 m in se pri placebo skupini ni spremenila.

Starostna degeneracija makule

Starostna degeneracija makule je očesno obolenje, ki lahko hitro povzroči izgubo vida.

Je najpogostejši vzrok slepote pri starejših ljudeh v zahodnem svetu.

Opravljeni sta bili dve klinični raziskavi o vplivu izvlečka ginka na starostno degeneracijo makule (14). V prvo (15) je bilo vključenih samo 20 bolnikov (10 placebo, 10 ginko), zanesljivost vida pa se je pri tistih, ki so jemali ginko, statistično značilno bolj izboljšala (razmerje obetov 36; $p = 0,007$). V drugi raziskavi (16), ki je bila večja ($n = 99$), pa učinek ni bil statistično značilen ($p = 0,08$), pokazal pa se je pomemben trend.

Vpliv na miselno sposobnost zdravih mladih ljudi

Ideja, da z zdravili ne bi le zdravili oz. preprečevali bolezni, ampak bi z njimi tudi izboljševali sposobnosti zdravih ljudi, je zelo privlačna. V športu je povečevanje fizičnih sposobnosti z dopingom strogo prepovedano iz zdravstvenih in tudi etičnih razlogov.

Uporaba ginka za izboljševanje miselne funkcije je že nekaj časa aktualna, vendar raziskave še niso dale jasnega odgovora (2), metaanaliza pa je šele v pripravi (4). Spodbudni so rezultati raziskave, ki je bila objavljena leta 2005 (17). V dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so na 52 prostovoljcih ugotavljali vpliv enkratnega odmerka (120 mg suhega izvlečka), na 40 prostovoljcih pa vpliv 6-tedenske terapije (120 mg suhega izvlečka na dan). V raziskavi akutne uporabe so bili testi miselne sposobnosti opravljeni štiri ure po vzetem odmerku zdravila, v raziskave kronične uporabe pa po šestih tednih. Miselno sposobnost so testirali z naborom različnih standardiziranih in validiranih nalog, ki so jih prostovoljci reševali 75 minut. S testom so med drugim merili pozornost, epizodni in delovni spomin (grafični in besedni), prilagodljivost in sposobnost načrtovanja. Prostovoljci so sami ocenili tudi svoje razpoloženje. Rezultati so pokazali, da akutni odmerek izvlečka ginka statistično značilno izboljša reševanje nalog pozornosti in prepoznavanja vzorcev, ne izboljša pa sposobnosti reševanja drugih tipov nalog. Kronična uporaba ginka ni vplivala na nobenega izmed testov.

Uporaba ginka v Evropi in po svetu

Zdravila z ginkom so v Nemčiji med petimi najbolj predpisovanimi zdravili (5). V ZDA so pripravki z ginkom (ki po tamkajšnji zakonodaji niso zdravila, ampak prehranska dopolnila) na drugem mestu, takoj za pripravki z ameriškim slamnikom (tabela 1) (18). Zanimiv je podatek iz turške raziskave, ki so jo izvedli na populaciji študentov. Kljub temu da je šlo za mlade ljudi, se je ginko po pogostosti uporabe uvrstil na tretje mesto (za ameriški slanik in ginseng); gl. tabelo 2 (19).

Tabela 1: Delež ljudi, ki so pripravke iz zdravilnih rastlin uporabljali v zadnjih 12 mesecih (18).

	Ženske			Moški			Skupaj
	20-44	45-64	65	20-44	45-64	65	
katerakoli rastlina	34,8	36,5	24,2	25,3	24,7	22,0	29,3
ameriški slanik	21,6	17,2	7,7	14,9	8,8	4,3	14,7
ginko	9,0	15,4	14,2	8,4	10,7	11,1	10,9
šentjanževka	6,0	6,9	2,7	2,9	3,4	1,9	4,4
kavakava	2,2	2,1	0,6	1,5	1,2	0,7	1,6
palmeto	(samo moški)			1,9	6,6	8,6	
druge rastline	5,2	6,6	4,5	3,6	3,3	3,2	4,6

Tabela 2: Delež študentov, ki so jemali pripravke iz posamezne zdravilne rastline (19).

ameriški slanik	38,6
ginseng	36,4
ginko	32,8
česen	20,8
zeleni čaj	19,8
šentjanževka	16,5
ingver	15,2
aloja	8,7
lan	6,8
divji kostanj	6,2
baldrijan	5,2
korenina repinca	4,9
hidrastis	3,9
brusnica	3,6
gvarana	2,9
kamilica	2,6
kava-kava	2,3
Dong Quai (vrsta angelike)	1,3

Uporaba ginka v Sloveniji

Slovenski trg ginka je po obsegu prodaje majhen in se še razvija. Ginko se pri nas uporablja predvsem pri starostnem pojemanju spomina. Sledimo sodobnim trendom v svetu, saj imamo na tržišču poleg zdravila s 40 mg izvlečka zadnje leto na voljo tudi zdravilo z večjim odmerkom (80 mg) za povečanje koncentracije in spomina pri mlajši aktivni populaciji.

Literatura

1. Bilia AR *Ginkgo biloba* L. Workshop report, *Fitoterapia* 73 2002:276-279.
2. Barnes J: Cognitive deficiency and dementia, *The Pharmaceutical Journal*, 2002; 269: 160-162.

3. Kressmann S, Muller WE, Blume HH. Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands. *J Pharm Pharmacol.* 2002 May;54(5):661-9.
4. Lee H, Birks J. Ginkgo biloba for cognitive improvement in healthy individuals. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1.
5. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002.
6. Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba for tinnitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art.No.: CD003852.
7. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus. *British Medical Journal* 2001;322:1-6.
8. Morgenstern C, Biermann E. Long term therapy of tinnitus with Ginkgo biloba extract EGb 761 [Tinnitus-Langzeittherapie mit Ginkgo-spezialextrakt EGb 761]. *Fortschritte der medizin* 1997;115 (29):57-8.
9. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002 May;40(5):188-97.
10. Zeng X, Liu M, Yang Y, Li Y, Asplund K. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
11. Mlačak B, Rotar-Pavlič D, Ivka B, Krajačić B. Periferna arterijska okluzivna bolezen in krčne žile pri diabetikih, *Zdrav. Vestn.* 2004; 73: 885–7.
12. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2000 Mar;108(4):276-81.
13. Horsch S, Walther C. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD)—a review based on randomized, controlled studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Feb;42(2):63-72.
14. Evans JR. Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001775.
15. Lebuissou DA, Leroy L, Rigal G. [Traitement des degenerescences "maculaires seniles" par l'extrait de Ginkgo biloba: etude preliminaire a double insu face au placebo]. *La Press Medicale* 1986;15:1556-58.
16. Fies P, Dienel A. Ginkgo extract in impaired vision - treatment of visual impairment due to senile dry macular degeneration with the special extract EGb 761. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2002; 152:423-6.
17. Elsabagh S, Hartley DE, Ali O, Williamson EM, File SE. Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 May;179(2):437-46.
18. Schaffer DM, Gordon NP, Jensen CD, Avins AL.: Nonvitamin, non-mineral supplement use over a 12-month period by adult members of a large health maintenance organization. *J Am Diet Assoc.* 2003 Nov;103(11):1500-5.
19. Ayranci U, Son N, Son O.: Prevalence of nonvitamin, nonmineral supplement usage among students in a Turkish university. *BMC Public Health.* 2005 May 16;5(1):47.