

## Biljni lijekovi i liječenje demencije [*Ginkgo biloba* L. (ginkgo)]

### Herbal remedies and dementia treatment [*Ginkgo biloba* L. (ginkgo)]

Vjera Bilušić Vundać

Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru, Splitska 1, 23000 Zadar, Hrvatska  
Department for Health Studies, University Zadar, Splitska 1, 23000 Zadar, Croatia

#### Sažetak

Jedan je od glavnih kliničkih i javnozdravstvenih ciljeva danas je prevencija kroničnih bolesti koje uzrokuju trajni invaliditet. Demencija je kronična bolest od koje trenutno u svijetu boluje oko 50 milijuna ljudi te predstavlja vodeći uzrok invalidnosti starijih osoba i smještaja bolesnika u ustanove za produženo liječenje. Pripravci ginkga jedni su od najčešće korištenih fitofarmaceutika te se propisuju najčešće radi poboljšanja kognitivnih sposobnosti. Biljni lijekovi na temelju ginkga pripadaju farmakoterapijskoj skupini lijekova za liječenje demencije. U članku je predstavljen pregled svih varijanata ovog biljnog lijeka na temelju dostupnih i publiciranih znanstvenih istraživanja, fitokemijskog sastava, nekliničkih i kliničkih učinaka, učinkovitosti u liječenju demencije te sigurnosti njegove uporabe.

**Ključne riječi:** Ginkgo biloba • biljni lijek • demencija • liječenje • pregledni rad

**Kratki naslov:** Biljni lijekovi i demencija

#### Abstract

The prevention of disabling chronic diseases in elderly individuals is a major clinical and public health goal. Dementia is a prevalent chronic disease currently affecting more than 50 million people worldwide and is a leading cause of age-related disability and long-term care placement. The herbal products containing ginkgo have been one of the most extensively used phytopharmaceuticals worldwide, prescribed mostly for preservation of memory. Ginkgo as herbal medicinal product belongs to pharmacotherapeutic group of medicinal products for the treatment of dementia. This article summarizes the complete profile of this herbal product based on available scientific research; it's phytochemical composition, non-clinical and clinical data, effectiveness in treatment of dementia as well as its the safety profile.

**Keywords:** Ginkgo biloba • herbal medicinal product • dementia • treatment • review article

**Running head:** Herbal Remedies and Dementia

Received 24<sup>th</sup> August 2018;

Accepted October 18<sup>th</sup> 2018;

**Autor za korespondenciju/Corresponding author:** doc. dr. sc. Vjera Bilušić Vundać, mr. pharm., Department for Health Studies, University Zadar, Splitska 1, 23000 Zadar, Croatia, Poliklinika Bonifarm, Hondlova 2/10, Zagreb • E-mail: vjerab\_2000@yahoo.com

## Uvod/Introduction

Demencija je kronični, globalni, obično ireverzibilni gubitak kognicije, koji se može pojaviti u bilo kojoj dobi, ali ponajprije oboljevaju osobe starije životne dobi (oko 5% bolesnika između 65 i 74 godine, dok je oko 40% bolesnika starije od 85 godina). Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, a laboratorijski testovi i slikovni pregledi koriste se za identifikaciju uzroka koje je moguće liječiti [1].

Faktori rizika za nastanak demencije su hipertenzija i depresija u srednjoj životnoj dobi, dijabetes, pušenje, pretilost, alkoholizam, socijalnu izoliranost te psihička i fizička neaktivnost. Svake godine 9.9 milijuna ljudi oboli od demencije, od čega većinu čine stanovnici zemalja s niskim ili srednjim bruto društvenim proizvodom. U svjetskim razmjerima, od demencije trenutno boluje oko 50 milijuna ljudi te se predviđa porast na 82 milijuna do 2030. godine i 152 milijuna do 2050. godine. Demencija predstavlja drugi uzrok invalidnosti bolesnika starijih od 70 godina, te sedmi uzrok smrti [2].

Liječenje demencije uglavnom je suportivno; trenutno dostupni lijekovi ne mogu izliječiti demenciju ni prekinuti progresivni tijek bolesti. Demencija utječe na kvalitetu života i bolesnika i članova njegove obitelji, stoga je važno rano postavljanje dijagnoze, liječenje ove i ostalih dijagnostičkih pacijentovih bolesti te pružanje informacija i potpore skrbnicima bolesnika [3].

Terapijske su mogućnosti u liječenju demencije ograničene. Ograničavanje ili isključivanje lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav često poboljšavaju opći status bolesnika. Treba izbjegavati sedaciju i primjena antikolinergičnih lijekova koji obično pogoršavaju demenciju. Inhibitori kolinesteraze, kao što su donepezil, rivastigmin i galantamin, donekle su učinkoviti za poboljšanje kognitivnih funkcija u bolesnika s Alzheimerovom bolesti i demencijom Lewyevih tjelešaca te mogu biti korisni i kod drugih oblika demencije. Memantin može pomoći u usporavanju progresije umje-

renog do teškog stupnja demencije te se može koristiti u kombinaciji s inhibitorima kolinesteraze [1].

Od biljnih lijekova koji se koriste za liječenje demencije mjerodavne su institucije odobrile samo ginkgo kao lijek s dugotrajnom medicinskom primjenom. Znatno broj dosad objavljenih kliničkih studija upućuje na pozitivan učinak ginkga na bolesnike s blagom demencijom, posebice na bolesnike starije od 50 godina [4].

Ovaj članak opisuje isključivo primjenu ginkga kao biljnog lijeka, tj. odnosi se na ginkgo dostupan u farmaceutskom obliku gotovog lijeka, kojem je nadležna regulatorna agencija za lijekove izdala rješenje za „stavljanje gotovog lijeka u promet“. Lijekovi na bazi ginkga dostupni su u većini zemalja EU kao OTC-lijekovi, odnosno, lijekovi koji se izdaju bez recepta u ljekarnama i specijaliziranim maloprodajnim trgovinama za lijekove. Treba naglasiti da je ginkgo na tržištu dostupan i u obliku različitih biljnih pripravaka i dodataka prehrani koji nisu odobreni kao lijekovi za liječenje demencije te se ne trebaju primjenjivati za liječenje ove bolesti.

## Opis biljne vrste i djelatne tvari/Description of float types and active substance

Ginkgo je fosilna biljka, jedini preostali predstavnik roda Ginkgoales. Podrijetlom je iz Kine, no rasprostranjena je i u Japanu, JZ Aziji, Australiji, Europi i SAD-u.

Stablo ginkga može narasti do 35 metara visine te je prosječnog dijametra od 3-4 metra (no zabilježeni su i primjerci dijametra veličine do 7 metara). Listovi su specifičnog lepezastog oblika, sivkasti, žutozeleni ili zeleno smeđi, a lice lista tamnije je boje od njegova naličja. Zreli je plod žute boje i neugodna mirisa [5].

Kao biljna lijek koristi se suhi list.

List ginkga sadržava mnogobrojne biološki aktivne sastavnice poput terpena, flavonoida, organskih kiselina te derivata poliacetata. Farmakološki učinak pripisuje se terpenkim spojevima, odnosno, diterpenima ginkgolidu A, B i C, te seskviterpenu bilobalidu.

Za liječenje demencije koristi se biljni lijek dobiven iz predađenog i kvantificiranog suhog ekstrakta ginkga (DER 35-67:1) uz primjenu acetona kao ekstrakcijskog otapala. Predmetni suhi ekstrakt sadržava 22-27% ginkgoflavonglikozida (kvercetin, kemferol i izoramnetin) te 5-7% terpenkih laktona (ginkgolida A, B i C u količini od 2.8% do 3.4%, te bilobalida u količini od 2.6% do 3.2%). Dopušteni sadržaj ginkgolidne kiseline u ekstraktu niži je od 5 ppm.

## Ne Klinički i klinički podaci o biljnom lijeku/ Non-clinical and clinical data on the herbal remedy

Farmakokinetički parametri upućuju na visoku bioraspodjelu terpenkih laktona primijenjenih kao otopina [80% za ginkgolid A; 88% za ginkgolid B; 79% za bilobalid]. Najviše utvrđene koncentracije terpenkih laktona u plazmi kreću se u rasponu 16-22 ng / ml za ginkgolid A, 8-10 ng / ml

za ginkgolid B i 27-54 ng / ml prilikom primjene tableta. Odgovarajuće poluvrijeme života ginkgolida A i B i bilobalida iznosi 3-4, 4-6 i 2-3 sata. Primjenom otopine koja sadržava 120 mg ekstrakta ginkga, vršna koncentracija u plazmi se kreće u iznosu 25-33 ng / ml, 9-17 ng / ml i 19-35 ng / ml za ginkgolid A, B i bilobalid. Vežano poluvrijeme života za ginkgolid A iznosilo je 5 sati, za ginkgolid B 9-11 sati i za bilobalid 3-4 sata.

Mnogobrojne publicirane farmakološke studije upućuju na učinkovitost ekstrakta ginkga *in vivo* i *in vitro*, s naglaskom na antioksidativnu aktivnost, poboljšanje protoka krvi i mikrocirkulacije te inhibitorni učinak na faktor aktivacije trombocita [engl. *platelet-activating factor-PAF*] [4].

Ispitivanja na području antitumorskog učinka ginkga nisu jednoznačna te trenutno nije moguće donijeti konačni zaključak radi malog broja publikacija koje obuhvaćaju kontrolirana istraživanja na ovom području. Pregledni rad koji su objavili DeFeudis i suradnici 2003. godine obuhvatio je mnogobrojna ispitivanja na razini stanice te ispitivanja na životinjama u utvrdio da ekstrakt ginkga pokazuje antioksidativnu i antiangiogenu aktivnost i ima utjecaj na regulaciju ekspresije gena, što govori u prilog njegovu potencijalnom antitumorskom učinku [6]. Istovjetan zaključak opisuju Mohanta i suradnici [2014 godina] i Jiao i suradnici [2016 godina], no ispitivanja provedena na dodacima prehrani na bazi ginkga u sklopu nacionalnog toksikološkog programa provedenog u SAD-u [engl. *national toxicology program-NTP*] i sažeta u radu Mei i suradnici [2017 godina] upućuju na moguće negativne učinke ginkga, te njegovu klasifikaciju kao potencijalnog kancerogena [7, 8, 9]. Najnovija studija provedena na ljudima, kojoj je cilj bio provjeriti rezultate NTP toksikološkog programa [2018 godina] pokazala je da kod bolesnika koji su koristili ekstrakte ginkga nije zabilježen negativan učinak na genom [10]. Zbog konfliktnih rezultata provedenih ispitivanja potrebna su dodatna ispitivanja toksikoloških učinaka ginkga, te njegova utjecaja u kancerogenezi.

U kliničkim ispitivanjima zabilježeno je poboljšanje kognitivnih deficita kod starijih bolesnika koji su liječeni ginkgom, no nije zabilježen učinak na mlađe ispitanike. Dodatno, dostupna ispitivanja primjene ovog biljnog lijeka u preventivne svrhe kod zdravih starijih dobrovoljaca nisu pokazala učinak u prevenciji razvoja demencije u budućnosti [11, 12].

Unatoč provedenim ispitivanjima, točan mehanizam učinka ovog biljnog lijeka nije poznat. U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima starosne dobi od 60 do 70 godina dokazana je povećana EEG aktivnost, smanjenje viskoznosti krvi i povećana cerebralna prokrvljenost u specifičnim regijama mozga te smanjenje agregacije trombocita [4].

## Indikacije i doziranje/Indications and dosage

Biljni lijekovi ginkga za liječenje demencije ubrajaju se u lijekove s dugotrajnom medicinskom primjenom te pripadaju farmakoterapijskoj skupini: »ostali lijekovi protiv demencije«, ATK oznake N06DX02. Indicirani su u slučajevima blage demencije s ciljem poboljšanja kognitivnog oštećenja povezanog sa starenjem.

Lijekovi ginkga namijenjeni su isključivo liječenju odraslih bolesnika. Biljni lijek se primjenjuje per os, u pojedinačnoj dozi od 120 mg do 240 mg, odnosno dnevnoj dozi od 240 mg, u trajanju od minimalno 8 tjedana.

Ako nema poboljšanja simptoma bolesti nakon 3 mjeseca terapije, potrebno je razmotriti primjenu drugih lijekova [4].

## Nuspojave i mjere opreza/Side effects and precautions

Primjena ginkga je kontraindicirana kod preosjetljivosti na djelatne tvari lijeka te tijekom trudnoće i dojenja. Nije poznato izlučuju li se djelatne tvari ginkga u majčino mlijeko.

Kod bolesnika s hemoragijskom dijatezom u anamnezi i kod bolesnika koji istodobno koriste antikoagulanse i anti-trombocitnu terapiju, ovaj lijek se smije primijeniti isključivo nakon procjene liječnika. Budući ginkgo povećava sklonost krvarenju, potrebno je prekinuti liječenje ovim biljnim lijekom 3-4 dana prije operativnog zahvata.

Bolesnici s epilepsijom trebali bi izbjegavati primjenu lijekova ginkga zbog rizika od pojave napadaja.

Nije zabilježen velik broj interakcija lijekova na bazi ginkga s ostalim lijekovima, s iznimkom dokazanog učinka na metabolizam efavirenta i talinola. Ginkgo se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji se liječe efavirenzom, jer se zbog utjecaja ginkga na CYP3A4 smanjuje koncentracija efavirenta u serumu. Pri istodobnom liječenju talinolom i ginkgom potreban je oprez jer su *in vivo* studije pokazale da ginkgo može inhibirati P-glikoprotein u crijevima.

U literaturi nisu zabilježeni podaci o predoziranju ili trovanju lijekom ginkga [4].

## Zaključak /Conclusion

Demencija je sindrom kognitivnog oštećenja koje utječe na pamćenje, kognitivne sposobnosti i ponašanje te znatno utječe na bolesnikovu sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Alzheimerova bolest najčešći je oblik demencije te čini od 60 do 70% svih dijagnosticiranih demencija. Premda je starosna dob najvažniji faktor rizika za razvoj ove bolesti, demencija ne zahvaća samo starije bolesnike i nije neizbježna posljedica starenja [2].

Demencija se obično dijagnosticira kada kognitivno oštećenje postane očito i utječe na socijalne odnose i svakodnevni život bolesnika. Blago kognitivno oštećenje [*engl. mild cognitive impairment–MCI*] je prijelazno stanje između normalne kognitivne funkcije i demencije [13]. Premda se rane faze demencije ne moraju nužno odraziti na socijalne kontakte, članovi obitelji mogu primijetiti da postoji neobično ponašanje praćeno emocionalnom nestabilnošću [1].

Prisutnost faktora rizika povezuje se s većim rizikom od razvoja bolesti i ranijim razvitkom bolesti. Prisutnost faktora rizika ne mora značiti da će neizbježno doći do razvoja bolesti, ali njihova odsutnost ne znači da se bolest neće razviti. Pretpostavlja se da utjecaj na razvoj bolesti ima i vre-

menski period u kojem je bolesnik bio izložen pojedinom faktoru, pri čemu je zapaženo da su najugroženiji bolesnici izloženi rizicima u srednjoj životnoj dobi [13].

Europska Agencija za lijekove [European Medicines Agency-EMA] objavio je dokument "Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias" [2018. godine], koji opisuje razvoj novih lijekova za liječenje demencije te lijekova koji bi mogli pomoći u prevenciji razvoja bolesti. Glavni cilj prevencije bolesti smanjivanje je pojave bolesti u ciljanoj populaciji te sprječavanje progresije bolesti iz predkliničke u kliničku fazu. Nažalost, klinička ispitivanja lijekova namijenjenih prevenciji demencije zahtijevaju velik broj ispitanika i dugo naknadno praćenje (najmanje 3 godine), te nedostaju znanstveni podaci koji bi omogućili čvrsti regulatorni okvir u sklopu kojega bi se razmatralo odobranje ovih lijekova [14].

Zbog učestale pojavnosti ove bolesti među osobama starije životne dobi, stariji bolesnici često u preventivne svrhe uzimaju različite biljne proizvode koji se mogu naći na tržištu, za koje se navodi da poboljšavaju kognitivne funkcije. Iako do danas publicirane studije ne upućuju na preventivni potencijal ginkga [11, 12] u nastanku demencije, pripravci ginkga pripadaju najčešće korištenim biljnim pripravcima na globalnoj razini te se često preporučuje njihova primjena u zdravih osoba starije životne dobi, bilo putem djelatnika primarne zdravstvene skrbi ili putem časopisa namijenjenih zdravlju [10, 15]. U predmetnim slučajevima, zdravstveni djelatnik dužan je objasniti bolesniku da učinak ovog biljnog lijeka u prevenciji demencije nije znanstveno dokazan.

Europska Agencija za lijekove odobrila je primjenu ovog biljnog lijeka u obliku kvantificiranog ekstrakta ginkga za liječenje blage demencije. U pojedinim EU državama (primjerice Njemačka) ginkgo je uvršten na listu lijekova za liječenje demencije koje odobrava zavod za zdravstveno osiguranje te je lijek koji najčešće propisuju liječnici primarne prakse [16, 17].

Iako je potreban oprez u primjeni ovog lijeka u bolesnika na terapiji antikoagulanima, u ispitivanjima istodobne primjene ginkga s aspirinom i varfarinom nisu zabilježene farmakodinamske interakcije. Ginkgo pokazuje visoku razinu sigurnosti primjene te nisku incidenciju nuspojava, uključujući i interakcije s drugim lijekovima, za razliku od ostalih dostupnih sintetskih lijekova, što ga čini pogodnim za liječenje bolesnika koji primaju dodatnu terapiju [18, 19].

Iako je ginkgo dostupan kao bezreceptni lijek, nisu zabilježeni slučajevi trovanja i predoziranja, unatoč primjeni kod starijih bolesnika koji imaju kognitivnih poteškoća povezanih s demencijom, koji pripadaju skupini u kojoj je izražen rizik od neadekvatnog doziranja lijeka [4].

S obzirom na provedena znanstvena istraživanja, primjenu ovog biljnog lijeka kod velikog broja bolesnika i mali broj zabilježenih nuspojava, *Ginkgo biloba* u obliku gotovog lijeka se može smatrati sigurnim i dostupnim terapijskim izborom za liječenje bolesnika s blagim oblikom demencije.

## Literatura/References

- [1] MSD priručnik dijagnostike i terapije. Placebo, Split, 2014.
- [2] Towards a dementia plan: a WHO guide. World Health Organization, Geneva, 2018.
- [3] Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. World Health Organization, Geneva, 2017.
- [4] EMA Herbal medicine: summary for the public - Ginkgo leaf. EMA, London, 2015.
- [5] WHO Monograph on selected medicinal plants, Volume 1– Folium Ginkgo. World Health Organization, Geneva, 1999.
- [6] DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K. Ginkgo biloba extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003; 17(4): 405-417.
- [7] Mohanta TK, Tamboli Y, Zubaidha PK. Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L. *Nat Prod Res*. 2014; 28(10):746-752.
- [8] Jiao R, Liu Y, Gao H, Xiao J, So KF. The anti-oxidant and antitumor properties of plant polysaccharides. *Am J Chin Med*. 2016; 44(3): 463-488.
- [9] Mei, Guo X, Ren Z, Kobayashi D, Wada K, Guo L. Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2017; 35(1):1-28.
- [10] Bonassi S, Prinzi G, Lamonaca P, Russo P, Paximadas I, Rasoni G i sur. Clinical and genomic safety of treatment with Ginkgo biloba L. leaf extract (IDN 5933/Ginkgoselect®Plus) in elderly: a randomised placebo-controlled clinicaltrial [GiBiEx]. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18(1): 22.
- [11] Charemoon T, Jaisin K. Ginkgo biloba for prevention of dementia: asystematic review and meta-analysis. *J Med Assoc Thai*. 2015; 98 (5): 508-513.
- [12] Steven T. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives, DG. I sur.Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomised controlled trial. *JAMA* 2008; 300 (19): 2253-2262.
- [13] Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014; 30(3): 421-442.
- [14] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. EMA, 2018.
- [15] Franke AG, Heinrich I, Lieb K, Fellgiebel A. The use of Ginkgo biloba in healthy elderly. *Age* 2014; 36 (1): 435-444.
- [16] Czeche S, Schüssel K, Franzmann A, Burkart M, Schulz M. Dosage strength is associated with medication persistence with Ginkgo biloba drug products: a cohort study of ambulatory drug claims data in Germany. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 13:278.
- [17] Jeschke E, Ostermann T, Vollmar HC, Tabali M, Schad F, Matthes H. Prescribing patterns in dementia: a multicentre observational study in a German network of CAM physicians. *BMC Neurol*. 2011; 11:99.
- [18] Heinonen T, Gaus W. Cross matching observations on toxicological and clinical data for the assessment of tolerability and safety of Ginkgo biloba leaf extract. *Toxicology* 2015; 327: 95-115.
- [19] Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: asystematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 2065-2077.