

**Sveučilište u Zagrebu**

**Prirodoslovno-matematički fakultet**

**IPDBK**

**Seminarski rad**

***Ginkgo biloba***

**Zvonimira Lemaić i Marija Zora Mišković**

**Ak.god. 2022/2023.**

## Što je *Ginkgo biloba*?

*Ginkgo biloba* je golosjemenjača i jedinstvena vrsta u porodici Ginkgoaceae. Procjenjuje se da je stariji od 150 milijuna godina i Charles Darwin ga je proglasio živim fosilom. Za blagodati ovog drveta saznali su njemački znanstvenici istražujući utjecaj egzotičnog bilja na cirkulaciju krvi nakon čega se ekstrakt njegovog zelenog lišća rasprostranjuje po Europi. Iako je prvobitna namjena bila za poboljšanje periferne cirkulacije u nogama i mozgu, kasnije su otkrivene mnoge nove koristi ove biljke poput neuroprotektivnih učinaka.

## Tradicionalno korištenje

U tradicionalnoj kineskoj medicini koristio se samo plod protiv astme i poliurije (izlučivanje više od 3L vode dnevno), a konzumacija lista nije zabilježena u tradicionalnoj medicini.

## Poznati učinci *Ginkgo*-a

Povećava protok krvi tj. oksigenaciju i prehranu tkiva pa se stoga koristi kod poremećaja i simptoma uzrokovanih oslabljenim protokom krvi kroz mozak. Iz istog razloga se koristi kod dismenoreje i predmenstrualnog sindroma. Pomaže kod vrtoglavice, zujanja u ušima, rane primarne degenerativne demencije (Alzheimer), anksioznosti te kao komplementarna terapija u kroničnoj shizofreniji. Pomaže u prilagodbi na stres, kod astme i simptomima povezanim s multiplom sklerozom. Kod starijih osoba poboljšava pamćenje i kognitivne sposobnosti i štiti živčano tkivo od oštećenja.

Antagonist je PAF-a (receptor faktora aktivacije trombocita), sprječava oštećenje stanica od strane slobodnih radikala, štiti funkciju mitohondrija tijekom staničnog stresa.

Djelovanja: Antioksidans, anti-PAF aktivnost, pojačivač prokrvljenosti tkiva, anksiolitik, adaptogen.

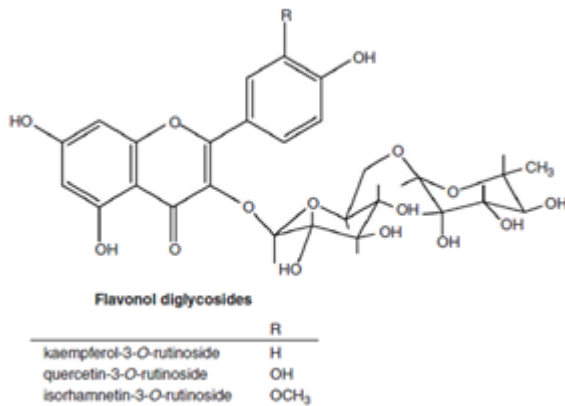
## Priprema

Priprema se kao standardizirani ekstrakt za ingestiju i lokalnu aplikaciju. Zbog potencijalne alergijske reakcije na ginkolnu kiselinu preporuča se korištenje samo standardiziranih ekstrakata, a ne tinktura. Treba barem 6 tjedana svakodnevnog uzimanja lijeka kako bi se mogao procijeniti klinički utjecaj.

## Ključni spojevi standardiziranog ekstrakta

- 24% mono-, di- i triglikozida flavonola kvercetina, kempferola i izorhamnetina, kvercetin-3-beta-D-glukozida, kvercetina i rutina, uz estere kumarinske kiseline ovih flavonoida
- 6% Terpenski laktoni – ginkgolidi A,B,C i J te bilobalid
- Biflavonoidi, ginkolna kiselina (<5 ppm), steroli, polisaharidi i procijanidini

- Ostali sastojci: 7% proantocijanidina, 13% karboksilnih kiselina, 2% katehina, 20% neflavonskih glikozida

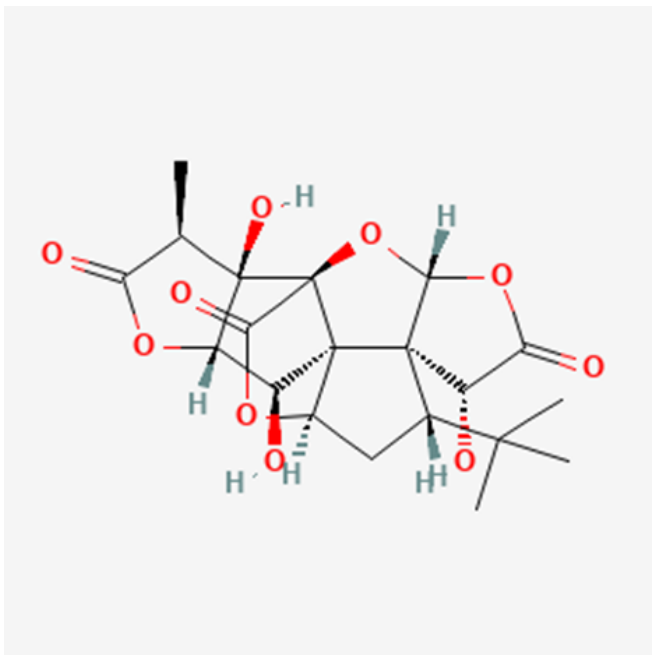


### Farmakodinamika

Farmakodinamika je grana farmakologije koja proučava promjene koje lijek izaziva u nekom organizmu, ali i mehanizam tih promjena.

### PAF – antagonizam

Trombocit-aktivirajući faktor ili PAF je fosfolipid kojeg formiraju trombociti, bazofili, neutrofili, monociti i makrofazi. To je agregator trombocita i upalni faktor koji sudjeluje u induciranju sistemskih anafilaktičkih simptoma. Antagonist tom faktoru su ginkolidi koji imaju dugotrajne efekte te nemaju zabilježene nuspojave čak ni pri visokim dozama danim zdravim ispitanicima.



Slika 1. Strukturna formula ginkolida b.(izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6324617#section=2D-Structure>

Pristupljeno 18.prosinca 2022.)

Visoke doze ginkolida kontroliraju degranulaciju mastocita te se zbog ovog ginkolida istražuju kao novi potencijalni lijekovi s PAF inhibirajućom aktivnošću.

### Ishemija i protok krvi

Eksperimentalno je dokazano da ekstrakti Ginka, posebno bilobalidi, imaju neurozaštitna svojstva kod stanja kao što su hipoksija, ishemija(smanjen protok krvi kroz suženu žilu u organe), napadaji te oštećenja PŽS-a.

Ginko je kod štakora reducirao razine aminokiselina te je povećao antioksidativne enzime. Ovi rezultati indiciraju kako Ginkgo štiti neurone balansirajući omjer inhibitornih i ekscitirajućih aminokiselina te potiče uklanjanje slobodnih radikala.

U istraživanju na pacijentima sa srčanim/moždanim udarom, intravenozni standardizirani Ginko ekstrakt je bio aktivniji u poboljšanju cerebralnog toka krvi od drugih 28 konvencionalnih lijekova.

### Antioksidativna aktivnost

Većina neurozaštitne uloge Ginka bazirana je na njegovoj antioksidativnoj aktivnosti. Ekstrakt Ginka *in vivo* pomaže pri aktivaciji specifičnih faktora u zaštitnim putevima, povećavajući antioksidativne enzime te smanjujući peroksidaciju lipida u hipokampusu kod štakora, te je naročito snažan antioksidans za bakrom potpomognutu oksidaciju ljudskih LPL-a. (povećavaju ekspresiju molekula za adheziju stanica što uzrokuje apoptozu)

### Černobil - zaštita od radijacije

Radnicima na katastrofi u Černobilu dan je standardizirani Ginko ekstrakt tijekom jednog tjedna te je kod svih uočena rezistencija crvenih krvnih stanica na oksidativnu štetu. Također je smanjena klastogena aktivnost(mjera oksidativnog stresa) u krvi što implicira radioprotektivnu aktivnost.

### Neurotransmiteri i drugi efekti CZS-a

Ekstrak ginka inhibira degeneraciju dopaminergičkih neurona te je regulirao prirodni pad acetilkolinских receptora sa starošću kod štakora.

Davanje oralne doze Ginko ekstrakta je značajno povećao vanstaničnu razinu dopamina i noradrenalina(norepinefrina), dok su razine serotonina ostale iste. Porast dopamina je većinski uzrokovan flavonolnim glikozidima i ginkolidima. Ovo ima implikacije za utjecaj Ginka na kognitivne funkcije.

Ginkgo je također pokazao anksiolitičku aktivnost u nekoliko animalnih modela dok je daljnjim testiranjima uočeno da je ginkolid A najvjerojatniji uzročnik ovog efekta.

### Antistres efekti

Studije potvrđuju da Ginko vraća povećane kateholamine (norepinefrin i dopamin) te serotonin i plazmatski kortikosteron na normalne razine u mozgu nakon nekoliko sati obuzdavanja stresa kod štakora.

### Utjecaj Ginka na stres kod ljudi te imunosupresiju

Znamo da stres uzrokuje imunosupresiju, a Ginko ima suprotan efekt. Izloženost kroničnom stresu kod ljudi mijenja kognitivnu funkciju, vjerojatno kao rezultat povećanih glukokortikoida. Ekstrakt Ginka normalizira stresom i kortikosteronom inducirana oštećenja prisjećanja i prostornog pamćenja kod štakora.

Jedna studija procijenila je učinke Ginkga na kortizol u slini i krvnog tlaka tijekom stresa u zdravih mladih dobrovoljaca te je otkriveno da smanjuje porast krvnog tlaka izazvan stresom bez utjecaja na brzinu otkucaja srca. Uzimanjem ekstrakta ginka tijekom 3 mjeseca značajno pada razina kortizola u plazmi tijekom stresa uzrokovanog testom tolerancije glukoze u zdravih dobrovoljaca. Prema znanstvenicima uključenim u istraživanje, Ginkgo bi također mogao smanjiti razine kortizola u krvi kod drugih vrsta stresa.

### Farmakokinetika

Kod štakora je pomoću C14 izotopa ugljika određena apsorpcija od minimalno 60%. Pretpostavlja se da dolazi do apsorpcije u gornjem gastrointestinalnom traktu s obzirom na to da je nakon 1,5h od ingestije porasla aktivnost u krvi. Nakon 3 dana pronađena je  $\frac{1}{4}$  u stolici i u urinu. Žljezdana i živčana tkiva pokazala su veliki afinitet prema označenoj tvari. Oralna primjena Ginko ekstrakta dovela je do povećanja koncentracije glikozidnih flavonola.

Istraživana je sposobnost prelaska flavonoida ginka preko krvno-moždane barijere kod štakora čime su ustanovili da ginkolid B može prolaziti kroz krvno-moždanu barijeru. 90% flavonoida je raspoređeno u hipokampusu, frontalnom korteksu, malom mozgu i bazalnim ganglijima.

Kod ljudi koji su uzeli ekstrakt ginka dokazani su flavonoli u urinu ljudi nakon jedne doze ginka.

Ginkgolidi A i B i bilobalid su izlučeni urinom u nepromijenjenom stanju i pokazuju relativno visoku bioraspodjelivost (udio lijeka koji doseže sistemsku cirkulaciju) nakon oralne ingestije.

### Kliničke studije

#### Ostali neuroprotektivni efekti – zaštita protiv Alzheimerove i Parkinsonove bolesti

Ekstrakt ima preventivnu ulogu protiv Parkinsonove bolesti te smanjuje količinu beta-amiloida zbog kojih nastaju amiloidni plakovi - glavni uzročnici Alzheimerova.

#### Alzheimer (eng. *Alzheimer's disease*, dalje AD) i vaskularna demencija

U istraživanju s više od 2300 pacijenata koji su bolovali od demencije i AD-a zaključeno je kako ekstrakt Ginka poboljšava kogniciju. Mnoge druge studije potvrdile su upravo ovo te dodatno zaključile kako Ginko ekstrakt regulira kognitivni pad u slučajevima blage demencije, dok u ozbiljnijim slučajevima stabilizira ili usporava degeneraciju.

Kombinacijski učinak se pokazao kao veoma bitan u istraživanjima. Takva jedna studija je testirala Ginko i donepezil (lijek za liječenje AD-a) na pacijentima s dijagnosticiranim AD-om. Autori studije su uspješno razvili tri hipoteze: nema znatne razlike između Ginka i donepezila, kombinacijska terapija je efikasnija u odnosu na terapiju samo jednom od ove dvije tvari i treća - nuspojava je znatno manje u kombinacijskoj terapiji u odnosu na terapiju samo s donepezilom.

Ginko je pokazao najbolji učinak kao preventivna mjera protiv demencije i AD-a.

### Drugi vaskularni poremećaji

Ginko se pokazao kao dobra terapija za srčane bolesnike, posebno nakon bypass operacije. Tu su ključni nanoplakovi (prvi stadij degeneracije arterijskih zidova što vodi do ateroskleroze i s vremenom do srčanih bolesti) kao pokazatelji koliko brzo će zamijenjene krvne žile oboljeti. Još značajnije otkriće je smanjenje lipoproteina, neovisnog faktora za rizik od kardiovaskularnih bolesti što ima protuupalni efekt. Do sada nijedan terapijski pristup nije identificiran kao sposoban za takvo efikasno i sigurno smanjenje plazmatske koncentracije lipoproteina. Upravo zbog ovih utjecaja zaključeno je kako Ginko ima aterosklerozno inhibirajući efekt.

### Psihijatrijski i poremećaji učenja

Ginko kao dodatak terapiji antipsihoticima pokazuje statistički značajno umjereno poboljšanje ukupnih simptoma povezanih s kroničnom shizofrenijom. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja, posebno u pogledu moguće interakcije s psihotropnim lijekovima.

Ekstrakt ginka poboljšao je prepoznavanje riječi i čitanje kod djece s disleksijom, kognitivne funkcije i socijalno ponašanje u djece s Downovim sindromom. Kod šest mladih odraslih osoba s poremećajem pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) poboljšao je ponašanje,

hiperaktivnost i nepažnju. U otvorenom ispitivanju, 56% ADHD djece imalo je poboljšanje u liječenju Ginkom.

#### Astma i PAF- povezani poremećaji

Anti-PAF aktivnost smatra se korisnom u liječenju astme, alergijskih reakcija, imunoloških reakcija, šoka, ishemije i tromboze.

Ekstrakt ginka štiti astmatičare izložene inhalaciji alergena. Također je poboljšao astmu kod odraslih, od kojih su neki uspjeli prekinuti terapiju kortikosteroidima, te je normalizirao plućnu funkciju kod djece s atopijskom astmom.

#### Kognitivna funkcija

Pronađeni su dosljedni dokazi iz studija koje su istraživale blago kognitivno oštećenje, depresiju, multiplu sklerozu i zdravih mladih i starijih dobrovoljaca da Ginko poboljšava selektivnu pozornost, neke izvršne procese (radno pamćenje, kognitivnu fleksibilnost) i dugotrajno pamćenje verbalnog i neverbalnog (vizualnog) materijala, dok druga istraživanja pokazuju da je ovo puno izraženije kod starijih ispitanika. Ginko pokazuje najprofitabilnije poboljšanje u slučajevima kognitivnog deficita, koji se češće javlja kod starijih pacijenata. Kod mladih ljudi te ljudi s već postojećom optimalnom kognicijom nema prevelikog utjecaja.

#### Toksikologija

Ginko se odlikuje vrlo malom toksičnošću. Nije bilo kancerogenih pokazatelja kod štakora koji su primali ekstrakt ili jeli sjemenke Ginka godinu dana. Nije bio zabilježen niti utjecaj na čovjeka.

Visoke koncentracije ginkolne kiseline pokazuju citotoksičnost u *in vitro* uvjetima, dok u *in vivo* uvjetima pokazuju imunotoksičnost nakon injekcija. Ginkolna kiselina pokazuje neurotoksičnost, genotoksičnost i potiče procese koji dovode do razvoja tumora *in vitro*.

Za trudnoću i dojenje - kategorija B1, tj nije dokazano da se povećava frekvencija malformacija ili ostalih štetnih posljedica na fetus.

#### Sigurnost i mjere opreza

Treba biti oprezan ako pacijent ima probleme s koagulacijom ili prima antikoagulanse iako nije još dokazan utjecaj ginka. Pripremanje ekstrakta ginka s ginkolnom kiselinom većeg udjela nego što je dozvoljeno može izazvati jake alergijske reakcije.

#### Nuspojave

Standardizirani ekstrakt ima jako nisku incidenciju nuspojava (nije bilo razlike između grupe koja je primala ginkgo i placebo grupe). Vrlo mali udio pacijenata je prijavio smetnje poput blagih gastrointestinalnih problema, vrtoglavice, glavobolje, alergijskih reakcija na koži i palpitacija.

Primarna zabrinutost odnosi se na povećanje krvarenja ili započinjanja spontanog krvarenja, ali nije uspješno dokazano da je do toga došlo zbog ginka. Prijavljena je pojava Stevens-Johnson sindroma (pogađa kožu i sluznicu i usta).

Za ekstrakt nije prijavljena hipersenzibilnost, ali je prijavljena alergijska reakcija kod konzumacije ploda kao i gastrointestinalni problemi.

### Prekomjerno uzimanje

Intoksikacija nastupa nakon konzumacije velikog broja sjemenki ploda, najčešće kod djece (osjetljivija su) - povraćanje, proljev, iritabilnost, napadaji i u rijetkim slučajevima smrt. Za to je zaslužan ginkotoksin koji uzrokuje manjak B6 vitamina. B6 se koristi kod trovanja ginko sjemenkama, a bitan je za pravilan razvoj mozga i živčanog sustava. Kod manjeg broja konzumiranih sjemenki ili kod prokuhanih sjemenki nije zabilježeno ništa od tih problema. S uzimanjem ekstrakta ginka nisu prijavljene nikakve nuspojave.

2 sestre su uzimale duplo od preporučenih doza 2 godine i prijavljena je manična psihoza (uz to da je u obitelji zabilježena shizofrenija s očeve strane).

### Literatura:

Mills Simon and Kerry Bone. 2013. *Principles and Practice of Phytotherapy : Modern Herbal Medicine*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.