

INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM FLAVONOIDŮ - II.

Tůmová Lenka, Sigmundová Tereza

Ginkgo biloba

Extrakt z listů jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*) je základem léčiv a doplňků stravy používaných v léčbě řady onemocnění cerebrovaskulárního a periferního vaskulárního systému. Jeho podávání vede ke stabilizaci a zlepšení kognitivních funkcí u pacientů s Alzheimerovou chorobou nebo s věkem související demencí. Dále se využívá při poruchách periferního prokrvení (syndrom studených končetin), k léčbě tinnitu (hučení v uších) či zhoršení sluchu u starších osob. Přípravky obsahující extrakt z *G. biloba* jsou obvykle dobře tolerovány a při dodržení běžných dávek (120–240 mg/den) jsou i relativně bezpečné. Je však nutno upozornit na riziko vzniku interakcí při současném užívání s dalšími léčivy, zejména z řad antikoagulancií (warfarin)¹.

Hlavními obsahovými látkami listů ginkgo jsou flavonoidy, zahrnující flavonové glykosidy (ginkgetin, isoginkgetin, bilobetin, amentoflavon) a také některé flavonolové deriváty kvercetin a kempferol. Další složku tvoří terpenické laktony, které jsou reprezentovány především ginkgolidy typů A, B, C a bilobalidy. Extrakty jsou standardizovány na 22–27 % flavonoidních glykosidů a 5–7 % terpenických laktonů. Nejčastěji medicínsky využívaným standardizovaným extraktem *G. biloba* je EGb 761, jehož složení je přesně definováno: 24 % flavonoidních glykosidů, 6 % terpenových laktonů a < 5 (ppm) kyseliny ginkgolové, která je silným alergenem a vykazuje toxické účinky, proto se v preparátech musí vyskytovat v co nejmenším množství. Data získaná z mnoha klinických studií se vztahují právě k EGb 761^{2,3,4}.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Obsahové látky extraktu působí v organismu komplexně. Především flavonoidy zajišťují antioxidační působení a chrání tak tkáň před stresem a oxidačním poškozením. Ginkgolidy kompetitivně inhibují PAF (platelet-activating factor), jenž je zodpovědný za agregaci krevních destiček, degranulaci neutrofilů, uvolnění volných kyslíkových radikálů a tím zvýšení permeability krevních kapilár. Tohoto inhibičního vlivu lze využít v léčbě stavů po mozkových cévních příhodách provázených demencí^{1,4,5}.

Ginkgo biloba + antitrombotická léčiva

Ginkgo může potencovat riziko krvácení v kombinaci s antikoagulancii (warfarin) nebo antiagregancii (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel). Ginkgolidy totiž inhibují aktivitu faktoru aktivujícího krevní destičky tím, že ho vytěsňují z vazebného místa membránových receptorů. Snižují tak agregaci destiček¹.

Byly hlášeny jednotlivé případy krvácivých komplikací (např. spontánní intrakraniální krvácení, pooperační krvácení) a prodloužené doby krvácení spojené s požitím přípravků obsahujících ginkgo. Možné interakce s warfarinem či aspirinem jsou také často popisovány v lékařské literatuře. Například u pacienta stabilizovaného warfarinem po dobu pěti let se rozvinulo intracerebrální krvácení dva měsíce po zahájení léčby přípravkem obsahujícím extrakt z jinanu. Dalším příkladem je případ pacienta, který užíval 325 mg kyseliny acetylsalicylové denně po dobu tří let a týden poté, co začal užívat ginkgo začal spontánně krváčet do přední komory oka^{8,7}. Data získaná z těchto a podobných případových zpráv jsou ale v rozporu s výsledky menších klinických studií. Randomizovaná, zkřížená studie na 21 pacientech léčených warfarinem ukázala, že čtyřtýdenní podávání 100 mg EGb 761 nemělo významný vliv na INR^{7,9}. Podobně v randomizované dvojité zaslepené studii bylo 50 dobrovolníkům podáváno náhodně 500 mg/den aspirinu nebo 500 mg/den aspirinu a navíc 240 mg/den EGb 761. Jak lze očekávat, aspirin podávaný samostatně zřetelně prodloužil dobu krvácivosti z 4,1 na 6,2 min. Přidáním *G. biloba* však nebyl pozorován žádný dodatečný dopad^{1,9}. Nutno podotknout, že tyto studie byly prováděny na malém množství subjektů a pouze krátkodobě, proto jsou výsledky těchto studií předmětem spekulací.



Pro posouzení potenciální interakce mezi warfarinem a *G. biloba* zkoumali vědci z University of Utah stávající data z rozsáhlé databáze lékařských záznamů VINCI (Veterans Administration Informatics and Computing Infrastructure) a shromáždili informace o 11 003 pacientech užívajících ginkgo s warfarinem a 796 396 pacientech užívajících samotný warfarin. Zvýšená krvácivost byla zaznamenána u 143 360 pacientů užívajících pouze warfarin (18 %) a u 2 484 pacientů léčených současně warfarinem a ginkgo (22,6 %). Tento výzkum ukázal, že extrakt listu *G. biloba* opravdu může zvýšit riziko krvácení u pacientů užívajících současně warfarin¹⁰.

Podobně nevhodnou kombinací je užívání *G. biloba* současně s látkami ze skupiny NSAID (nesteroidní antiflogistika). Jednotlivé případy opět poukazují na riziko zvýšené krvácivosti⁷.

V každém případě je důležité si uvědomit, že výskyt lékových interakcí i rozsah farmakologických účinků léčivých přípravků a doplňků stravy s obsahem ginkgo může být velmi variabilní vzhledem k různorodému obsahu a lékové formulaci těchto přípravků.

Ginkgo biloba + antiepileptika

Diskutovaná je rovněž problematika nevhodnosti užívání *G. biloba* současně s antiepileptiky (fenytoin, valproát, gabapentin) či tricyklickými antidepresivy. Produkty ginkgo mohou obsahovat různé množství 4'-O-methylpyridoxinu (ginkgotoxinu), což je známý neurotoxin, který může působit proti účinkům antikonvulzivní terapie a vést k jejímu selhání. Je znám například případ epileptického pacienta dobře kontrolovaného valproátem, který v průběhu dvou týdnů od zahájení léčby výtažkem z *G. biloba* znovu utrpěl několik záchvatů. Po vysazení ginkgo byl pacient 8 měsíců bez záchvatu⁷. Přestože se vědci shodují, že množství toxinu v přípravcích je velmi nízké a k vyvolání záchvatu dochází pouze v ojedinělých případech, je vhodné se současnému užívání vyvarovat^{7,3}.



Ginkgo biloba + H₂-antihistaminika

Příkladem pozitivní farmakodynamické interakce *G. biloba* je potenciace mukoprotektivních vlastností cimetidinu, ranitidinu a dalších léčiv z řady H₂-antihistaminik. Zdá se, že se na tvorbě lézí v žaludeční sliznici významně podílejí volné radikály. Díky značné antioxidační aktivitě extraktu z listů *G. biloba* jsou tyto radikály zhášeny a extrakt tak působí protektivně na žaludeční sliznici^{1, 11, 12}.

Literatura

1. CZIGLE S., TÓTH J.: Fytofarmaká a potraviny – klinicky významné interakcie pre všeobecných lekárov. Raabe. 2016; 40-48, 79-91
2. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXTER K.: Stockley's herbal medicines interactions. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 176-434
3. TŮMOVÁ L., BAJEROVÁ J.: Ginkgo biloba - interakce s ostatními léky. Praktické lékařství. 2006; 2(5), 229-230
4. ABAD M. J., BEDOYA L. M., BERMEJO P.: An Update on Drug Interactions with the Herbal Medicine Ginkgo biloba. Current Drug. 2010; 11(2), 171-181
5. UNGER M.: Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba. Drug Metabolism Reviews. 2013; 45(3), 353-385
6. SICA D.: Interaction of Grapefruit Juice and Calcium Channel Blockers. American Journal of Hypertension. 2006; 19(7), 768-773
7. BONE K. M.: Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: What is the evidence?. Molecular Nutrition & Food Research. 2008; 52(7), 764-771
8. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXTER K.: Stockley's herbal medicines interactions. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 176-434
9. CHUA Y. T., ANG X. L., ZHONG X.M., et al.: Interaction between warfarin and Chinese herbal medicines. Singapore Medical Journal. 2015; 56(01), 11-18



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

10. STODDARD G. J., ARCHER M., SHANE-McWHORTER L., et al.: Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large Veterans Administration Population. AMIA Annual Symposium Proceedings, 2015; 1174–1183.
11. WANG Q, ZHAO W, MA C.: Protective effects of Ginkgo biloba extract on gastric mucosa. Acta Pharmacologica Sinica. 2000; 21(12), 1153-1156
12. HIRANO H, YOKOI T.: Studies on gastric lesion protective substances in crude drugs: Isolation of active principle from the leaves of Ginkgo biloba L. Journal of Traditional Medicines. 2010; 27(2), 53-58

