

ФАРМАКОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА GINKGO BILOBA ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ГЛАУКОМА

Теодора Андреева, Берна Халил, Антония Христова, Момчил Ламбев,
Димана Димитрова

Учебен сектор „Помощник фармацевт“, Медицински колеж,
Медицински университет – Варна

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF GINKGO BILOBA IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA

Teodora Andreeva, Berna Halil, Antonia Hristova, Momchil Lambev,
Dimana Dimitrova

TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Гинко билоба (*Ginkgo biloba*) е семенно растение, единственият съществуващ и днес вид в отдел Гинкови (*Ginkgophyta*).

Разпространено е в цял свят повече от 250 млн. години, но се отглежда главно в Корея, Япония и Китай. На височина достига до 40 м и може да живее повече от 1000 години. Екстрактите от листата на гинко билоба са били използвани в продължение на стотици години за лечение на различни заболявания като астма, световъртеж, умора и шум в ушите или проблеми с кръвообращението. Два от основните екстракти са EGb761 и LI 1370, като повечето фармакологични, токсикологични и клинични проучвания са фокусирани върху невропротективната им стойност. Тя е от особен интерес поради факта, че представлява нова терапия за заболяване като глаукома.

Лечебното използване на видовете привлича интересите на изследователите, особено различните части на дървото, които се използват в народната или традиционната медицина за лечение на различни заболявания. Лечебното им действие се дължи на многото биоактивни съединения. Такива са тритерпеновите лактони и флавоноидите. Те са цел на много биотехнологични стратегии, които се използват за подобряване на производството.

Много генетични и екологични фактори са допринесли за застрашаването на вида, поради което е необходимо да се вземат предпазни мерки за опазването му. В много страни се от-

ABSTRACT

Ginkgo biloba is a seed plant, the only existing species in the Ginkgo plant (*Ginkgophyta*) group.

It has been spread around the world for more than 250 million years, but is mainly grown in Korea, Japan and China. It can reach a height of up to 40 m and can live for more than 1000 years. *Ginkgo biloba* leaf extracts have been used for hundreds of years to treat various diseases, such as asthma, vertigo, fatigue and tinnitus or circulatory problems. Two of the major extracts are EGb761 and LI1370, and most pharmacological, toxicological and clinical studies are focused on their neuroprotective value. It is of particular interest because it represents a new therapy for diseases such as glaucoma.

The curative use of species attracts the interest of researchers, especially the different parts of the tree, used in folk or traditional medicine to treat various diseases. Their healing effect is due to the many bioactive compounds. Such are triterpenic lactones and flavonoids. They are the goal of many biotechnological strategies that are used to improve production.

Many genetic and ecological factors have contributed to the endangered species, which is why precautions should be taken to preserve it. In many countries crops are grown to provide for the pharmaceutical needs of *ginkgo biloba*, and extracts are standardized into a number of herbal medicines used in human medicine.

Glaucoma is not seen as an isolated disease, but as a group of neurodegenerative diseases with optic nerve damage (ophthopathy) and characteristic changes in the field of vision.

глеждат насаждения за обезпечаване на фармацевтичните нужди от гинко билоба, освен това се стандартизират екстракти, влизащи в редица билкови медикаменти, използвани в хуманната медицина.

Според най-съвременните схващания глаукомата не се разглежда като изолирано заболяване, а като група от невродегенеративни заболявания, протичащи с увреда на зрителния нерв (оптикопатия) и характерни промени в зрителното поле на човека.

Гинко билоба влияе положително върху оксидативния стрес и нарушената съдова циркулация, които участват в патогенезата на глаукома. Следователно от теоретична гледна точка фармакологичните свойства на растението могат да повлияят патологията на глаукома.

Ключови думи: гинко билоба, екстракти, глаукома, невропротекция, оксидативен стрес

УВОД

Растението Гинко билоба (*Ginkgo biloba*, f. *Ginkgoaceae*) съществува над 250 милиона години и е разпространено в цял свят, като се отглежда главно в Корея, Япония и Китай. На височина достига до 40 м и може да живее повече от 1000 години. Екстрактите от листата на Гинко билобата се използват от стотици години за лечение на различни заболявания като астма, вертиго, умора и тинитус или проблеми с кръвообращението. Тези екстракти се състоят предимно от флавоноиди и терпеноиди, като основните са EGb761 (extract of *Ginkgobiloba* 761) и LI 1370 (1).

1. Глаукома - едно от най-разпространените очни заболявания в света

Глаукомата е сред основните причини за слепота в световен мащаб. Това се дължи главно на глаукоматозната оптична невропатия (GON). (6) Като невродегенеративно заболяване се характеризира със загуба на ганглийни клетки на ретината и техните аксони. По последни данни от проучвания вътреочното налягане (ВОН) е само един от многото рискови фактори за това заболяване. Сегашните възможности за лечение са ограничени до намаляването му, но все пак е ясно, че прогресията на заболяването продължава при много пациенти въпреки ефективното понижаване на ВОН. Провеждането на експериментални изследвания в световен мащаб цели да се открият нови методи за лечение, адювантни терапии и фармакологични подходи за неврозащита (7).

Ginkgo biloba positively affects oxidative stress and impaired vascular circulation, which are involved in the pathogenesis of glaucoma. Therefore, from a theoretical point of view, the pharmacological properties of the plant may influence the pathology of glaucoma.

Keywords: *Ginkgo biloba, extracts, glaucoma, neuroprotection, oxidative stress*

2. Патопфизиология на глаукома

При разглеждането същността на заболяването, съществува необходимост от ясно отделяне на механизми, водещи до повишаване на вътреочното налягане и механизми, които водят до GON. Има различни аспекти на патомеханизмите при двете условия. Оксидативният стрес е свързан с патогенезата на ВОН, докато за GON факторите, свързани с нарушената съдова регулация играят основна роля. И двата аспекта могат да бъдат повлияни от терапията с Гинко билоба. Гинко билоба влияе положително върху оксидативния стрес и нарушената съдовата циркулация. От теоретична гледна точка, фармакологичните му свойства могат да окажат положителен ефект при пациенти с глаукома (5).

3. Невропротективни свойства на екстрактите от Гинко билоба

Повечето фармакологични, токсикологични и клинични проучвания са фокусирани върху невропротективните свойства на екстрактите от Гинко билоба. Неврозащитата е бързо разширяваща се област на изследване, която е от особен интерес поради факта, че представлява нова възможност за терапия за глаукома (1).

- При хронична глаукома при плъхове е установено, че екстрактът от Гинко билоба (GBE) е невропротективен за фазата на глаукома преди започване на лечението с различни лекарствени медикаменти и ранната фаза след лечението. По същия начин, при хамстери се демонстрира, че GBE

в комбинация с други билкови лекарства води до невропротективни резултати, като подобрява оцеляването и регенерацията на ганглиите в ретината. (3)

- В проба от здрав човек GBE повишава крайната диастолна скорост на офталмологичната артерия в сравнение с плацебо. Също така GBE значително подобрява чувствителността на зрителното поле в проба от 27 пациенти с глаукома на нормалното напрежение, но ВОН не се променя (3).

4. Полифенолните флавоноиди осигуряващи антиоксидантен ефект

Гинко билоба съдържа много различни флавоноиди, включително полифенолни флавоноиди, за които е доказано, че оказват антиоксидантно действие чрез предаване на електрони на свободните радикали.

Много съединения, например витамините Е и С, също имат антиоксидантни свойства. Особеността на екстракта от Гинко билоба е, че за разлика от витамините Е и С, полифенолните флавоноиди могат да действат на митохондриално ниво. В проучване „*in vitro*“ се използват PC12 клетки (клетки от адренална жлеза на плъх), за да се изследват защитните характеристики на EGb761 върху митохондриите, третирани с водороден пероксид и антимицин.

EGb761 е в състояние да защитава митохондриите от атаката на водороден пероксид и антимицин. Освен това намалява нивата на ROS (реактивните кислородни видове) и ROS-индуцираната апоптоза в лимфоцити от възрастни мишки, лекувани перорално с EGb761 в продължение на 2 седмици. Тези данни подкрепят невропротективните свойства на EGb761, като защита срещу антиапоптотични свойства, които вероятно се дължат на антиоксидантния ефект на гинко билоба на митохондриално ниво (1).

5. Противовъзпалителни свойства на екстракта

Много заболявания, включително невродегенеративните, имат определен възпалителен компонент. Обикновено те не са остри възпаления, а по-скоро хронични, засягащи определени клетки, като например глиални клетки в мозъка. Когато тези клетки се активират, те произвеждат възпалителни молекули като TNF α (tumor necrosis factor alpha), NOS-2 (Nitric Oxide Synthase 2), COX-2 (циклооксигеназа 2) и т.н.

Известно е, че екстрактът от Гинко билоба намалява активирането на клетките (например, активиране чрез исхемия, реперфузия). При трети-

ране с EGb761, NOS-2 е по-слабо регулиран и по този начин се произвежда по-малко NO.

Проведени проучвания показват двойния ефект на EGb76 - намалява производството на кислород и намалява производството на NO (1).

6. Положителен ефект върху микроциркулацията при различни групи пациенти

Реологични промени възникват при няколко клинични състояния. Тези промени засягат макроциркулацията в по-малка степен, докато имат значително действие върху микроциркулацията. Значението на реологичната промяна при очно заболяване е изследвано от Софи Ф. и сътрудници (Sofi F et al): Изследва се хематологичния профил при 180 пациенти с оклузия на ретиналната вена (RVO) и при 180 здрави индивиди, сравними по възраст и пол. Техните данни показват, че промяна на хематологичните параметри може да модулира чувствителността към RVO. Гинко билоба насърчава деформируемостта на еритроцитите, намалява нивата на фибриногена, подобрява вискозитета на кръвта и вискоеластичността (2). Хуанг и екипа му (Huang et al) установяват подобрене на аномалните хематологични параметри след приемането на екстракт от Гинко билоба. Хематологичните параметри се измерват преди и 3 месеца след приемането на EGb761 през устата при 25 пациенти с диабет тип 2 с ретинопатия. След приема на EGb761 орално в продължение на 3 месеца, вискозитетът на кръвта и вискоеластичността са значително намалени, нивото на еритроцитния малондиалдехид (MDA) е намалено с 30% и деформируемостта на еритроцитите е увеличена с 20% (4). На последно място, скоростта на капилярния кръвоток на ретината се увеличава значително. Стига се до заключението, че пероралното приложение на EGb761 дава възможност за подобряване на хематологични параметри (1).

7. Безопасност и нежелани реакции

Според публикувани проучвания и доклади, използването на Гинко билоба изглежда безопасно и добре толерирано.

В редки случаи са докладвани леки стомашно-чревни оплаквания, главоболие и алергични кожни реакции. Не са намерени ясни доказателства, че причината за нежеланите ефекти е употребата на Гинко билоба (1).

Някои автори не откриват никаква връзка между употребата на екстракт от Гинко билоба и глаукома, или твърдят, че има малко информация за дългосрочното въздействие на лекарството. Въпреки това, данните, основаващи се на фармакологичните свойства на гинко билоба,

„*in vitro*“ проучвания, проучвания при животни и клинични проучвания, предоставят безспорни доказателства за благоприятния ефект на Гинко билоба, прилагана при глаукома (1).

7. Robert N. Weinreb, MD, Tin Aung, MD, PhD, and Felipe A. Medeiros, MD, PhD, *The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma*, 2015

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растението вероятно би било от полза за всички пациенти с глаукома. Въпреки това използването му може да се препоръча като адювантна терапия само за пациенти с глаукома с нормално вътреочно налягане и за пациенти с глаукома с високо вътреочно налягане, които напредват въпреки нормализираното ВОН. Такова ограничение е икономически целесъобразно и медицински възможно, тъй като за тези две условия досега няма друга терапевтична алтернатива (освен лечението с понижаване на ВОН). Следователно, въз основа на текущия набор от данни и благоприятния профил на безопасност на стандартизирания екстракт от гинко билоба, прилагането на лечение с екстракта може да се обмисли в случаите, когато глаукома прогресира, въпреки нормалното или нормализирано ВОН (1).

ЛИТЕРАТУРА

1. A.K. Cybulska-Heinrich, M. Mozaffarieh, and J. Flammer, *Ginkgo biloba: An adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma*, 2012
2. Sofi F, Mannini L, Marcucci R, Bolli P, Sodi A, Giambene B, Menchini U, Gensini GF, Abbate R, Prisco D., *Role of haemorheological factors in patients with retinal vein occlusion*, 2007
3. Huang SY, Jeng C, Kao SC, Yu JJ, Liu DZ, *Improved haemorrheological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy*, 2004
4. Rita Khoury, MPH, Jennifer Moren Cross, PhD, RN, Christopher A. Girkin, MD, Cynthia Owsley, PhD, MSPH, and Gerald McGwin, Jr., MS, PhD, *The Association between Self-Reported Glaucoma and Ginkgo biloba Use*, 2010
5. Sushil K Vasudevan, Viney Gupta and Jonathan G Crowston, *Neuroprotection in glaucoma*, 2011
6. Wei Song, Ping Huang, and Chun Zhang, *Neuroprotective therapies for glaucoma*, 2015