

A Ginkgo biloba L. (páfrányfenyő) kivonatok és különböző gyógyszerek közötti kölcsönhatások

Dr. Balázs Andrea

Semmelweis Egyetem Farmakognózia Intézet

A gyógynövények és gyógyszerek közötti interakciók hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiai mechanizmusok útján alakulnak ki, mint a gyógyszerkölcsönhatások, így befolyásolhatják a gyógyszerek és az egyéb természetes anyagok felszívódását. A klinikailag jelentős interakciók leggyakrabban a mikroszomális gyógyszermetabolizáló enzimek, a máj- vagy a vesefunkció befolyásolásán, illetve egyéb mechanizmusokon alapulnak. A gyógynövény – gyógyszer interakció lehetőségét számos in vitro, állatkísérletes és humán megfigyelés indukálja.

Jelen tanulmány célja a páfrányfenyő (*Ginkgo biloba* L.) kivonatok és különböző gyógyszerkészítmények leggyakoribb interakcióinak ismertetése az utóbbi években megjelent irodalmi adatok alapján. A közelmúltban történt néhány olyan szomorú esemény, amely komoly figyelmeztetésül szolgál arra nézve, hogy a természetes anyagok, valamint a gyógynövények fogyasztása korántsem veszélytelen.

„Az élő kővület”

A *Ginkgo biloba* L. a páfrányfenyők (Ginkgoaceae) családjába tartozó nyitvatermők külön osztályát képviselő, egyedüli nemzetség egyetlen faja. Őshazája Kína, eredeti lelőhelyét nem ismerjük. Legendás származású „szent fának” tisztelték, s ezért a szerzetesek gondosan áptolták a kolostorok és templomok kertjében, ezzel biztosították fennmaradását.

Charles Darwin nevezte el „élő kővületnek”. Egyes szerzők „túlélőművészként” is említik ezt a valószínű botanikai kuriózumot. Az évszázadokon keresztül túlélt steril genetikai állományának köszönheti, amelynek segítségével a betegségeknek, a zord időjárásnak és a modern környezetszennyezésnek is ellenáll. Szívósságát alátámasztja, hogy a hirosimai atomrobbantások után az első növény volt, amely kihajtott anélkül, hogy mutációt szenvedett volna.

Európában az első facsetetét 1730-ban ültették Hollandiában (az utrecht-i botanikus kertben), amely ma is él: 22 m magas és 4 m átmérőjű. 1848 óta a budapesti Fűvészkertben is díszlik egy példány.

A kínaiak a levelek úszóhártya alakja miatt „kacsaláb levelű” (ya chio) fának nevezték. Ezt váltotta fel később a „yinxing”, ezüstbarack, majd a „bai guo”, fehér gyümölcs név. A „yinxing”-et a japánok „ginnan”-nak olvasták, és ez változott később „ginkyo”-ra. Kaempfer úti beszámoló könyvében „Ginkgo” név szerepel sajtóhibáiban következtében. A *Ginkgo biloba* elnevezés Carl Linnétől származik 1771-ből. A név első tagja a Kaempfer-féle sajtóhibából keletkezett *Ginkgo*, a második tag a jellegzetes kétlebenszerű levélre utaló *biloba*. A páfrányfenyő magyar neve onnan származik, hogy a páfrányra emlékeztető levelei vannak, törzse és termése pedig a fenyőfélékre hasonlít.

A páfrányfenyő terebélyes, magas fa, koronája kúp alakú, fenyőre emlékeztető. Kétlaki, azaz hím és női virágok külön egyeden jelennek meg. A női egyedek magja ehető, bár kellemetlen szagú, húsos, sárgás burok veszi körül. A levelek legyező alakúak, villás erezetük a fenyőfákat ellátó erekre emlékeztet, középen



1. ábra Páfrányfenyő (*Ginkgo biloba* L.)

egy vagy több bemetszéssel (1. ábra). A fa az első évtizedekben csak lassan fejlődik, kb. 30-40 év után kezd terebélyesedni. Szaporodó képessége 20 éves korában kezdődik és közel 1000 évig tart, ezért nevezik Kínában „kung szun su” nagypapa + unoka fának is.

A gyógyszeripari kutatások az utóbbi évtizedben következetesen vizsgálják a levél hatóanyagait. Ma már a levélkivonat legtöbb aktív összetevőjének szerkezetét feltárták. A ginkgolevél hatásait két hatóanyagcsoportnak tulajdonítják: a flavonoidoknak és a terpenoidoknak. A fő flavonoid-összetevők a kempferol (monoglikozid), a kvercetin (diglikozid) és az izorhamnetin (triglicerid). A terpenoidokat a ginkgolidok (A, B, C és J) és a bilobalidok (szeszkviterpének) képviselik. Ez a két hatóanyag kizárólag a *Ginkgo biloba*-ban fordul elő. Szerves savak, sikiminsav és ginkgol-sav is található még a levélben, melyek közül az utóbbi allergizáló és toxikus hatással rendelkezik. Ennek a szerves savnak köszönhetően nem javasolt a levélből teát készíteni. (A standardizált levélkivonatok ezt a vegyületet nem tartalmazzák.) A növényvilágban legelterjedtebb fenoloidok, a katechinek és a proantocianidinek is megtalálhatók a ginkgolevélben.

Fitoterápiás alkalmazás

A *Ginkgo biloba* magját, gyümölcsét és levelét évszázadok óta használják a legkülönbözőbb betegségeken. Ma főként levelének kivonatát alkalmazzák, melynek legfontosabb hatóanyagai a flavonoidok (szabadgyökfogó aktivitás), valamint a terpénlaktónok (PAF: vérlemezke-aktiváló faktor antagonist). A csontos héjba zárt édes magot, amely keményítőt, szénhidrátot, fehérjét és zsiradékot tartalmaz, a Távol-Keleten pirítva, sózva fogyasztják (a nyers mag mérgező!). A ginkgo gyümölcse hosszú kocsányon függ, aranysárga, szilva nagyságú. Vajsavat és ginkgolsavat tartalmaz, melynek bomlásakor bűzös szag keletkezik. A húsos, ragacsos burok nem fogyasztható. A mag gyógyhatása nem ismert, ezért készítményei nem kerültek széles körű alkalmazásra.

Öregkori elbutulás: a dementia agyi leépülés, idegsejtpusztulással, gyengült ingerületvezetéssel és agyi vérellátási (oxigén és tápanyag) zavarokkal, amelyek következtében csökkennek az intellektuális képességek (koncentráció és memória), érzelmi zavar (depresszió és szorongás), szédülés, látászavar, fáradtság

és fejfájás léphet fel. Adagolása: 150 mg/nap legalább 6 hétig. A ginkgot hatásosnak találták enyhe és közepes súlyos esetekben. Súlyosabb kórképekben és Alzheimer-kórban hatásossága vitatott. Egyes szerzők szerint lassítja a betegek leépülését, stabilizálva állapotukat.

Perifériás artériás vérellátási zavar: oka lehet érelmeszesedés és érszűkület. Ilyen kórkép pl. az ún. claudicatio intermittens (fájdalmas járászavar). A ginkgokivonatos kezelés hatására számottevően megnövekedett a fájdalommentes járás távolsága. Adagolása: 120-160 mg/nap legalább 6 hónapig.

A belső fül megbetegedései: szédülés, fülzúgás, hallásgyengülés. A vizsgálatokban a placebohoz képest jelentős javulást észleltek. Adagolása: 120-160 mg/nap 12 hétig.

Agyi teljesítményjavítás egészséges felnőtteknél: a termékgyártók által javasolt adagolásnál a ginkgokivonat memória- és koncentrációfokozó hatása klinikai vizsgálatokkal nem egyértelműen bizonyított. További tanulmányokat tartanak szükségesnek.

Az ún. hírvívő molekulák felszabadítása: a hírvívő molekulák (pl. adrenalin, noradrenalin) felszabadítása révén értágító hatást fejt ki (flavonoidok hatása).

Szabadgyökfogó (antioxidáns) hatás: a szabadgyökök a szervezetben zajló redox folyamatok során keletkeznek, melyeket a sejten belüli enzimrendszerek közömbösítenek. Ha ez nem valósul meg, erős oxidáló képességük következtében lipideket, proteinek és DNS-t károsíthatnak. Ez sejtpusztuláshoz (idegsejt is) és daganatos, érrendszeri és mozgásszer- vi megbetegedéshez vezethet.

A PAF hatásának gátlása: a PAF (vérlemezke-aktiváló faktor) a vérlemezkék összecsapódását és az érfalra való feltapadását segíti, kóros esetben érelmeszesedést és érszűkületet okozva. A PAF hatásának gátlásán keresztül javítja az agyi vérellátást (a ginkgolid B jellemzője).

Az agyvizenyő csökkentése: a bilobalid hatása.

Sárgafolt-degeneráció: hosszú távon javítja a látás-élességet.

Májfibrosis: a Ginkgo bilobával történő kezelés megakadályozza a májfibrosis fokozódását krónikus hepatitis B-fertőzésben.

Esettanulmányok

Ma már több ginkgokivonatot tartalmazó készítmény van forgalomban Magyarországon. Ezek a toxicitási vizsgálatok alapján biztonsággal alkalmazhatók. Állatkísérletekben nem tapasztaltak toxikus tüneteket, krónikus alkalmazásánál nem fordult elő magzatkárosító hatás. A következőkben esettanulmányokban mutatjuk be a páfrányfenyő jótékony hatását néhány, öregedéssel összefüggő kórképben.

Claudicatio intermittens (fájdalmas járászavar)

Kettős-vak, placebo-kontrollált tanulmányban 111 páciens vizsgáltak 24 héten keresztül. A vizsgálat során mérték a fájdalommentes járási távolságot 12%-os meredekségű taposómalmon, melynek 3 km/h volt a sebessége. A kezelés kezdetén mind a ginkgoval (120 mg/nap) kezelt, mind a kezeletlen csoport 350 lépényi távolságot volt képes megtenni fájdalom nélkül. A kezelések végén mindkét csoportnál mutatkozott javulás, bár a ginkgoval kezeltéknél szignifikánsan jobb

Gyógyszer/hatóanyag	A Ginkgo bilobával való interakció hatása	Együttes alkalmazás
Aspirin	Növeli a vérzésidőt	Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható
Chlorothiazid	Növeli a vérnyomást	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Cyclosporin	Védi a sejtmembránt a sérülésektől	Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható
Dalteparin sodium	Fokozza a vérékenységet	Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható
Diclofenac	Fokozza a gyomorirritációt	Együtt nem alkalmazható!
Diclofenac/misoprostol	Fokozza a gyomorirritációt	Együtt nem alkalmazható!
Diflunisal	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Enoxaparin sodium injekció	Fokozott vérzést okozhat	Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható
Etodolac	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Hydrochlorothiazid	Növeli a vérnyomást	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Hydrochlorothiazid/triamteren	Növeli a vérnyomást	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Ibuprofen	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Indapamid	Növeli a vérnyomást	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Indomethacin	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Inzulin	Nemkívánt módon befolyásolja a vércukorszintet	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Ketoprofen	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Meclofenamat sodium	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Mefenamic acid	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Monoamin oxidáz inhibitorok (MAOIs)	Növeli az antidepresszánsok hatását	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Nabumeton	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Naproxen	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Oxaprozin	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Papaverin	Erectilis diszfunkcióban	Eredményes kombináció
Piroxicam	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Prochlorperazin	Csökkenti az érzékenységi küszöböt	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Salsalate	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Sulindac	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Thiazid diuretikumok	Csökkenti a vérnyomást	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Tolmetin sodium	Növeli a gyomorvérzés lehetőségét	Együtt nem alkalmazható!
Tranlycypromin	Egyes esetekben kómát okozhat	Együtt nem alkalmazható!
Trazodon	Egyes esetekben kómát okozhat	Együtt nem alkalmazható!
Valsartan/hydrochlorothiazid	Növeli a vérnyomást	Alkalmazása orvosi konzultációt igényel
Warfarin	Fokozza a vérzési időt	Együtt nem alkalmazható!

1. táblázat Gyógyszerek, melyekkel együtt a páfrányfenyőből készült termékek fogyasztása nem ajánlott

eredmény volt tapasztalható: a kezelt csoportban 40%-kal nőtt a fájdalommentes távolság nagysága, míg a placebo csoportban csak 20%-kal.

PMS szindróma (premenstruációs tünetegyüttes)

Kettős-vak, placebo-kontrollált tanulmányban a ginkgokivonat jótékony hatásáról számoltak be PMS tünetegyüttes esetén. A vizsgálatokban 143 nő (18-45 év közötti) két menstruációs ciklusát követték. A ciklus 16. napjától a következő ciklus 5. napjáig a csoport egyik része naponta kétszer 80 mg ginkgokivonatot kapott, a többieket placeboval kezelték. Összehasonlítva a két csoportot, megállapították, hogy a kivonattal kezelt nők PMS tünetei – kifejezetten a mellfeszülés és az érzelmi labilitás – szignifikánsan csökkentek.

Tinnitus (fülzúgás)

A fülzúgás kezelésében végzett vizsgálatok ellentmondásos eredményeket mutattak. Míg néhány kis elemszámú vizsgálatban hatásosnak találták, addig a jelentős számú páciensen végzett megfigyelésekben nem bizonyult hatásosnak a ginkgokivonat alkalmazása.

12 héten át tartó kettős-vak vizsgálat során 1121 fülzúgásos páciens naponta háromszor 50 mg ginkgokivonatot kapott a placebo csoporttal szemben. Az eredmény azt mutatta, hogy nincs szignifikáns javulás a kivonattal kezeltékben a placebo csoporthoz képest.

Mellékhatások és együtthatások

Specifikus mellékhatásokról nincs adat, azonban a ginkgokészítmények alkalmazása során beszámoltak emésztési panaszokról, allergiás tünetekről.

A párányfenyő-kivonat különböző gyógyszerekkel történő kombinációja során fellépő hatásokról az 1. táblázat nyújt tájékoztatást.

Összefoglalás

A *Ginkgo biloba* a legöregebb faj a Földön. Levelének orvosi felhasználását először Kínában említik a XV. században. Mára legtöbb aktív összetevőjének szerkezete azonosításra került.

A ginkgolevél hatásaiért valószínűleg két fő hatóanyagcsoport – a flavonoidok és a terpenoidok – felel. A fő flavonoid összetevők a kvercetin és a kempferol. A terpenoidokat a ginkgolidok (A, B, C és J) és a bilobalidok képviselik.

A *Ginkgo biloba* kivonat fő hatása az agyi véráramlás fokozása: csökkenti a vér viszkozitását, közvetetten csökkenti az erek degeneratív elváltozásait, javítja a vörösvértestek rugalmasságát és növeli a véráramlás sebességét, ami kedvezően befolyásolja a mikrocirkulációt. A fokozott véráramlás következtében jobb az oxigénellátás, javítja az éberséget, a koncentráció képességet, a memóriát és a szellemi frissességet.

A tanulmányban említett interakciók inkább figyelemztetést, mint komoly veszélyforrást jelentenek. A téma indokoltságát jelzi, hogy a WHO irányelvet bocsátott ki, amelyben felhívja a figyelmet a gyógynövények esetleges nemkívánatos hatásaira, s e hatások felismerésének, bejelentésének fontosságára.

Megismerve a leggyakoribb interakciókat, az orvos és a gyógyszerész együttesen sokat tehetnek azért, hogy a beteg elkerülje az interakciókért felelős termékek együttes alkalmazását. ♦

IRODALOM:

- Dános B: Farmakobotanika gyógynövényismeret 3. Semmelweis Kiadó, 1998
 Drew S, Davies E: Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 322:1-6, 2001
 Elek S: Lehetséges interakciók gyógynövények és gyógyszerek között, *Magyar Orvos* 12:26-28, 2004
 Fugh-Berman A: Herb–drug interactions. *Lancet* 355:8, 2000
 Fürst Zs: Farmakológia. Medicina Könyvkiadó, 2001
 Izzo AA et al: Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int. J. Cardiol.* 98:1-14, 2005
 Kéry Á, Lemberkovich É, Marczal G, Nagy É: Gyógynövényekkel az egészségért. Kereskedelmi és Idegenforgalmi Továbbképző, 2000
 McKenna DJ: Efficacy, safety and use of Ginkgo biloba in clinical and preclinical application *Altern. Ther. Health Med.* 7:70-86, 2001
 Perti G: Gyógynövény- és drogismeret. Medicina Könyvkiadó, 1991
 Peters H et al: Demonstration of the efficacy of Ginkgo biloba (EGb 761) on intermittent claudication. *Vasa* 27:106-110, 1998
 WHO Monographs on selected medicinal plants-*folium Ginkgo*.
 Tamborini A, Taurelle R: Value of standardized Ginkgo biloba extract (EGb 761) in the premenstrual syndrome. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 88:447-457, 1993
 Tarr J: A Ginkgő (Elektronikus kiadás: Terebess Ázsia E-Tár) <http://terebess.hu/keletkutato/ginkgo.html>
 The Ginkgo Pages. <http://www.xs4all.nl/~kwanten/usage.html>
www.europa.eu.int/eur-lex/hu.html
www.wholefoodmarket.com/healthinfo/wholehealth/licorice-interactions.html
www.healthandage.com/html/res/com/ConsConditions/AlzheimersDiseaseacc.html
www.healthandage.com/html/res/com/ConsHerbs/Interactions/Ginkgobolobach.html