

Wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa wyciągu z miłorzębu japońskiego (preparat Ginkofar®) w terapii zespołów otępiennych

Preliminary assessment of ginkgo bilobae (Ginkofar®) in patients with dementia

Leszek Bidzan, Adam Bilikiewicz, Jacek Turczyński

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

Summary

Aim. This preliminary open-label study was undertaken to assess the efficacy and tolerability of ginkgo biloba (Ginkofar®) (manufactured by Biofarm Poznań) during a 6-month period in Alzheimer type dementia, vascular and mix dementia.

Method. Patients were required to have at entry a diagnosis of dementia Alzheimer type or vascular according to ICD-10 criteria. The presence of both types of dementia was classified as mix dementia. 30 patients were included into the study. Overall 27 patients entered treatment and completed a 6 months period.

Results. Results of clinical scales (IADL, Clock Test) during period of treatment (baseline, 3 months and 6 months) were stable. MMSE results demonstrated slight benefit.

Conclusion. The results show that ginkgo bilobae was well tolerated. The patients treated with Ginkofar® remaining in the study demonstrate no clinically evident loss of cognitive function.

Słowa klucze: Ginkgo bilobae, otępienie, skuteczność, bezpieczeństwo

Key words: Ginkgo bilobae, dementia, efficacy, safety

Wstęp

Na podstawie dotychczasowych badań epidemiologicznych, prowadzonych głównie w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej, ocenia się częstość występowania otępień w populacji osób powyżej 65 r. ż. na 3,6% (badania francuskie) do 23% (badania holenderskie), otępienie zaś typu Alzheimerera uważane jest za przyczynę 50–77% wszystkich demencji. Istotnym czynnikiem warunkującym częstość występowania demencji jest wiek. Polskie badania epidemiologiczne poświęcone rozpowszechnieniu otępień przyniosły zbliżone wyniki do badań światowych, jednak w Polsce otępienie naczyniopochodne, zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych, występuje równie często jak w przebiegu choroby Alzheimerera [1, 2].

Z uwagi na rozpowszechnienie otępień, ich terapia stanowi jeden z najważniejszych kierunków współczesnych badań medycznych. W badaniach farmakologicznych nawiązywano do różnych koncepcji etiologicznych i patogenetycznych choroby Alzheimera. Niewątpliwie największe znaczenie przypada obecnie inhibitorom acetylocholinesterazy. Aczkolwiek inhibitory przyniosły widoczny postęp w leczeniu choroby Alzheimera, to nie stanowią pełnego rozwiązania jej terapii. Stosowanie inhibitorów przynosi pozytywny efekt (stabilizację procesu otępiennego) u około 1/3–1/2 leczonych pacjentów, który jednak jest ograniczony w czasie, wobec czego wybór właściwej strategii leczenia w chorobie Alzheimera nadal pozostaje sprawą otwartą. W leczeniu otępień należy uwzględnić wieloczynnikowe uwarunkowanie choroby, co skłania do poszukiwania środków o wielokierunkowym mechanizmie działania.

Jednym ze środków, który wzbudza zainteresowanie, są wyciągi z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo bilobae*). Wyciąg z *Ginkgo bilobae* jest jednym z bardziej popularnych środków pochodzenia roślinnego stosowanych w terapii wielu chorób, w których obecne są zaburzenia funkcji poznawczych [3]. Uważa się, że wyciąg z miłorzębu japońskiego m.in. wykazuje działanie nootropowe oraz przeciwmiażdżycowe, jednak mechanizmy odpowiedzialne za takie działania są słabo poznane [4]. Wyciąg z miłorzębu japońskiego stosowany był również w terapii zespołów otępiennych, w tym choroby Alzheimera i otępień mieszanych. W badaniu z użyciem placebo opartym na 52-tygodniowej analizie bezpieczeństwa i skuteczności wyciągu z *Ginkgo bilobae* uzyskano zachęcające wyniki. Stwierdzono efekt stabilizujący w odniesieniu do stopnia progresji zaburzeń otępiennych u większości badanych, przy jednoczesnej dobrej tolerancji leku [3].

Również w innych publikacjach poświęconych ocenie wyciągu z *Ginkgo bilobae* w terapii zespołów otępiennych podkreśla się korzystny, stabilizujący postęp choroby, efekt porównywalny z inhibitorami acetylocholinesterazy [5, 6, 7]. Jednak prace poświęcone ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wyciągów z *Ginkgo bilobae* nie są liczne. Ponadto w przypadku środków produkowanych na bazie ekstraktów roślinnych można się liczyć z występowaniem różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami w odniesieniu do zawartości i aktywności substancji czynnej i w efekcie odmiennej skuteczności terapeutycznej.

Celem podjętych badań opartych na otwartej próbie klinicznej była ocena bezpieczeństwa i skuteczności polskiego preparatu Ginkofar® zawierającego 40 mg wyciągu suchego z liści miłorzębu japońskiego (*Ginkgo bilobae*).

Material i metoda

Do badań włączono 30 osób z grupy wyjściowej, którą stanowili wszyscy pacjenci leczeni od października 2001 do stycznia 2002 w dwóch poradniach na terenie Gdańska i jednej w Pruszczu Gdańskim. Podstawą rozpoczęcia badania było spełnienie następujących kryteriów włączających:

– rozpoznanie według kryteriów ICD-10: otępienia w chorobie Alzheimera, otępienia naczyniopochodnego [8] lub otępienia mieszanego; otępienie mieszane rozpoznawano u osób wykazujących cechy zarówno choroby Alzheimera, jak i otępienia naczyniopochodnego;

- nasilenie zespołu otępiennego określone wynikiem skali MMSE mieszczącym się w przedziale 9–26 pkt. [9];
- wyrażenie zgody przez pacjenta i jego opiekuna na udział w badaniu.

Wyłączono pacjentów, u których w chwili badania lub w wywiadzie stwierdzono jedną z następujących chorób: chorobę afektywną, schizofrenię, alkoholizm, uzależnienie od leków lub środków odurzających, padaczkę, chorobę Parkinsona, upośledzenie umysłowe, zaburzenia świadomości, schorzenia narządu ruchu, wzroku i słuchu, istotnie utrudniających wykonywanie poleceń i procedur zawartych w stosowanych skalach klinicznych, oraz pacjentów, u których stosowano leki o potencjalnym wpływie na funkcje poznawcze w ciągu ostatnich trzech miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku (nr 327/2001). Badania były częściowo finansowane przez firmę farmaceutyczną Biofarm Sp. z o.o.

Włączeni pacjenci przyjmowali wyciąg z miłorzębu japońskiego (preparat Ginkofar®) trzy razy dziennie po jednej tabletkę pół godziny po posiłku. Każda tabletkę zawierała 40 mg standaryzowanego ekstraktu. Leki do badania zostały dostarczone przez firmę farmaceutyczną Biofarm Sp. z o.o. i pochodziły z jednej partii produkcyjnej.

Ocena stanu pacjenta dokonywana była trzykrotnie w trakcie badania – w chwili włączenia leczenia, po trzech i sześciu miesiącach. Każde badanie składało się z następujących elementów: oceny stanu somatycznego, w tym oznaczenia parametrów życiowych, badania neurologicznego oraz oceny psychiatrycznej. Ponadto przeprowadzono badanie wg następujących skal klinicznych:

- Clinical Global Impressions (baseline) i Clinical Global Improvement (badanie po 3 i 6 miesiącach),
- Mini Mental Scale Examination (MMSE)[9] oraz Testu Rysowania Zegara w modyfikacji Sunderlanda i wsp. [10] (ocena nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych),
- Instrumental Activities of Daily Living (IADL) [11] (ocena nasilenia zaburzeń funkcjonowania).

Przeprowadzono również badanie za pomocą zmodyfikowanej, czterostopniowej wersji Global Deterioration Scale wg Reisberga i wsp. (GDS) [12]. Modyfikacja skali polegała na przyjęciu czterostopniowej oceny.

Do weryfikacji statystycznej otrzymanych wyników zastosowano testy parametryczne (t dla dwóch średnich). Dla wszystkich stosowanych testów statystycznych przyjęty poziom istotności (p) wynosił 0,05. Wyniki testów, dla których poziom istotności był równy lub mniejszy od 0,05 ($p < 0,05$ lub $p = 0,05$), uznano za istotne statystycznie. Przyjęto przedział dwustronny.

Wyniki

Na podstawie kryteriów diagnostycznych ICD-10 wśród osób włączonych do badania rozpoznano:

- chorobę Alzheimera (n = 17)

- otępienie naczyniopochodne (n = 4)
- otępienie mieszane (n = 9)

Całe badanie ukończyło 27 osób, 3 osoby nie ukończyły go – nie przeprowadzono badania po 6 miesiącach (dwie osoby nie zgłosiły się na badanie, a trzecia osoba poprosiła o zmianę leczenia). W żadnym przypadku wyłączenie z badania nie było spowodowane wystąpieniem objawów ubocznych. W trakcie obserwacji u kilku pacjentów miało miejsce opuszczenie pojedynczej dawki leki, a u dwóch badanych z przyczyn pozamedycznych przerwano leczenie na dwa do czterech dni.

W tabeli 1 porównano średnie uzyskane dla badanej populacji w okresie baseline i po 3 oraz po 6 miesiącach przyjmowania wyciągu z miłorzębu japońskiego (preparatu Ginkofar®) w dawce 3 razy dziennie jedna tabletką.

Wartości żadnej ze skal nie różniły się istotnie pomiędzy okresem wyjściowym

Tabela 1

Wartości średnich uzyskanych w badaniach za pomocą MMSE, Testu Rysowania Zegara, IADL, CGI oraz GDS w okresie baseline i po upływie 3 i 6 miesięcy terapii dla całej badanej populacji (n = 30)

Zmienna	Wartości średnie					
	baseline (n = 30)		3 miesiąc (n = 30)		6 miesiąc (n = 27)	
	średnia	odchylenie standardowe	średnia	odchylenie standardowe	średnia	odchylenie standardowe
MMSE	18,2	4,73	18,21	5,68	18,11	5,61
TEST RYSOWANIA ZEGARA	6,7	2,38	6,7	2,38	6,7	2,38
IADL	11,67	4,62	11,73	5,62	11,26	4,69
CGI			3,73	0,79	3,67	1,04
GDS	2,67	0,74	2,63	0,71	2,69	0,73

a trzecim i szóstym miesiącem prowadzenia leczenia. Jednak zaznaczają się pewne tendencje sugerujące uzyskanie niewielkiej zmiany, zwłaszcza uwidocznionej w badaniu za pomocą skali MMSE.

Z uwagi na niewielką liczebność badanej grupy w analizie uwzględniono wyłącznie osoby z rozpoznaniem otępieniem Alzheimera i z otępieniem mieszanym. Wyniki uzyskane w tych grupach chorych przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Porównanie średnich uzyskanych w badaniu wyjściowym i po 3 miesiącach terapii może wskazywać na stabilizację procesu w zakresie funkcji ocenianych na podstawie skali MMSE, szczególnie u osób z mieszaną postacią otępienia.

W tabeli 4 przedstawiono objawy uboczne występujące u pacjentów leczonych wyciągiem z miłorzębu japońskiego (Ginkofar®). Nasilenie każdego z wyszczególnionych objawów osiągało nieznaczne lub umiarkowane nasilenie i miało charakter przemijający.

Tabela 2

Wartości średnich uzyskanych w badaniach za pomocą MMSE, Testu Rysowania Zegara oraz IADL w okresie baseline i po upływie 3 miesięcy terapii u osób z rozpoznaną chorobą Alzheimera

Zmienna	Uśrednion średnie					
	baseline (n= 11)		3 miesiąc (n= 11)		6 miesiąc (n= 8)	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
MMSE	16,45	4,90	16,27	5,48	16,25	5,41
TEST RYSOWANIA ZEGARA	6,23	2,41	6,35	2,40	6,53	2,40
IADL	16,24	4,72	17,09	5,15	16,20	5,24
CGI			3,36	0,73	4,00	1,01
GDS	2,64	0,70	2,52	0,71	2,61	0,62

Tabela 3

Wartości średnich uzyskanych w badaniach za pomocą MMSE, Testu Rysowania Zegara oraz IADL w okresie baseline i po upływie 3 i 6 miesięcy terapii u osób z rozpoznanym otępieniem mieszanym

Zmienna	Uśrednion średnie					
	baseline (n= 3)		3 miesiąc (n= 3)		6 miesiąc (n= 3)	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
MMSE	16,33	4,65	21,00*	5,35	22,33*	2,36
TEST RYSOWANIA ZEGARA	1,33	1,4	1,33	1,0	1,33	1,0
IADL	16,33	4,60	16,11	4,1	17,00	3,32
CGI			3,33	0,33	3,33	0,33
GDS	2,33	0,60	2,33	0,60	2,33	0,60

* różnice istotne statystycznie ($p > 0,05$) w odniesieniu do stanu wyjściowego (baseline)

Tabela 4

Objawy uboczne występujące u pacjentów leczonych preparatem Ginkofar®

Objaw	Liczba zgłoszonych zdarzeń o nasileniu łagodnym	Liczba zgłoszonych zdarzeń o nasileniu umiarkowanym
Świąd w uszach	-	1
Bóle głowy (bez współzestawienia katalizacji 2)	4	1
Zawroty głowy	3	-
Dolegliwość dyspeptyczna	4	-
Pobudzenie	1	-
Bezsenność	1	-
Obniżenie nastroju	-	1

Podsumowanie

Uzyskane wyniki, które mają charakter wstępny, zdają się wskazywać na znaczenie wyciągu z *Ginkgo bilobae* w stabilizacji narastania zaburzeń otępiennych. Skuteczność preparatu dotyczy zarówno otępień w przebiegu choroby Alzheimera, jak i uwarunkowanych czynnikami naczyniowymi. Bardziej zdecydowany efekt pojawił się u pacjentów ze złożonymi postaciami otępień. Może to odpowiadać wielokierunkowemu mechanizmowi działania *Ginkgo bilobae* [4], który uwidacznia się zwłaszcza w przypadku otępień o etiologii złożonej. Z drugiej zaś strony należy pamiętać i o tym, że granica pomiędzy chorobą Alzheimera a otępieniami naczyniopochodnymi niejednokrotnie jest nieostra, w badaniu klinicznym niekiedy niemożliwa do określenia. Obecnie zaznacza się tendencja do traktowania procesów naczyniowych jako czynników zwiększających ryzyko pojawienia się choroby Alzheimera.

Pomimo wstępnego charakteru badania możliwe wydaje się postawienie następujących wniosków:

- wyciąg z miłorzębu japońskiego (preparat Ginkofar®) jest środkiem bezpiecznym – nie notowano istotnych objawów ubocznych;
- leczenie preparatem Ginkofar® jest dobrze tolerowane przez pacjentów – z badań wykluczono 3 pacjentów (10% populacji włączonej do badania);
- w badanej grupie pacjentów w ciągu 6 miesięcy stosowania preparatu Ginkofar® obserwowano stabilizację procesu otępiennego wg oceny dokonanej na podstawie skal MMSE, Testu Rysowania Zegara oraz skali RADL.

W celu potwierdzenia skuteczności preparatu Ginkofar® w terapii zespołów otępiennych konieczne jest przeprowadzenie badań randomizowanych opartych na ocenie znacznie większej grupy pacjentów.

Źródło: Bidzan L, et al. (2010) Efficacy of Ginkgo biloba extract in the treatment of dementia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35, 1-10.

Najbardziej

Wnioski. Wyniki badań wstępnych sugerują, że wyciąg z *Ginkgo bilobae* może być skutecznym środkiem w stabilizacji narastania zaburzeń otępiennych. Skuteczność preparatu dotyczy zarówno otępień w przebiegu choroby Alzheimera, jak i uwarunkowanych czynnikami naczyniowymi. Bardziej zdecydowany efekt pojawił się u pacjentów ze złożonymi postaciami otępień. Może to odpowiadać wielokierunkowemu mechanizmowi działania *Ginkgo bilobae*, który uwidacznia się zwłaszcza w przypadku otępień o etiologii złożonej. Z drugiej zaś strony należy pamiętać i o tym, że granica pomiędzy chorobą Alzheimera a otępieniami naczyniopochodnymi niejednokrotnie jest nieostra, w badaniu klinicznym niekiedy niemożliwa do określenia. Obecnie zaznacza się tendencja do traktowania procesów naczyniowych jako czynników zwiększających ryzyko pojawienia się choroby Alzheimera.

Wnioski. Pomimo wstępnego charakteru badania możliwe wydaje się postawienie następujących wniosków: wyciąg z miłorzębu japońskiego (preparat Ginkofar®) jest środkiem bezpiecznym – nie notowano istotnych objawów ubocznych; leczenie preparatem Ginkofar® jest dobrze tolerowane przez pacjentów – z badań wykluczono 3 pacjentów (10% populacji włączonej do badania); w badanej grupie pacjentów w ciągu 6 miesięcy stosowania preparatu Ginkofar® obserwowano stabilizację procesu otępiennego wg oceny dokonanej na podstawie skal MMSE, Testu Rysowania Zegara oraz skali RADL.

W celu potwierdzenia skuteczności preparatu Ginkofar® w terapii zespołów otępiennych konieczne jest przeprowadzenie badań randomizowanych opartych na ocenie znacznie większej grupy pacjentów.

Źródło: Bidzan L, et al. (2010) Efficacy of Ginkgo biloba extract in the treatment of dementia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35, 1-10.

Źródło: Bidzan L, et al. (2010) Efficacy of Ginkgo biloba extract in the treatment of dementia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35, 1-10.

Präliminare Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des Goldfruchtbaum-Extraktes (Arzneimittel Ginkofar®) in der Therapie der Demenzsyndromen

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Studie, die sich auf eine offene klinische Probe stützt, war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des Extraktes aus dem Goldfruchtbaum (polnisches Arzneimittel Ginkofar®) (Hersteller Biofarm GmbH), der 40 mg des trockenen Auszuges aus den Blättern des Goldfruchtbaumes enthält.

Methode. An der Studie nahmen 30 Personen teil. In der Anlehnung an die diagnostischen Kriterien ICD 10 wurden unter den teilnehmenden Personen diagnostiziert: Alzheimer Krankheit (n=17), vaskuläre Demenz (n=4), gemischte Demenz (n=9). Die Studie, die 6 Monate lang dauerte, beendeten 27 Personen.

Ergebnisse. Die Werte keiner Skalen (MMSE, IADL, Test der Uhrzeichnung, CGI) unterschieden sich bedeutend zwischen der Ausgangszeit und dem dritten oder sechsten Monat der Behandlung. Es zeichnen sich aber gewisse Tendenzen, die eine geringe Besserung vermuten lassen, besonders sichtbare in der Untersuchung mit der MMSE Skala.

Schlussfolgerungen. Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass der Goldfruchtbaumextrakt ein sicheres Mittel ist - es wurden keine bedeutenden Nebenwirkungen bemerkt und die Behandlung war von den Patienten gut toleriert.

Nach 6 Monaten der Anwendung des Arzneimittels Ginkofar® wurde die Stabilisation der Demenz bemerkt, die mit Hilfe der MMSE Skala, Zeichnungstest und IADL Skala beurteilt.

L'estimation préliminaire d'efficacité et de sécurité de ginko biloba (Ginkofar®) dans la thérapie des patients avec la démence

Résumé

Objectif. Estimer la sécurité et l'efficacité de Ginko biloba (Ginkofar® - production polonaise Biofarm Poznan).

Méthode. On examine 30 malades diagnostiqués d'après ICD-10 dont 17 souffrent de la maladie d'Alzheimer, 4 – de la démence vasculaire, 9 – de la démence composée. L'examen dure 6 mois et finalement il touche 27 personnes.

Résultats. Résultats des échelles (MMSE, IADL, Clock Test, CGI) restent stables depuis le début jusqu'à la fin de la thérapie. Seulement les valeurs de l'échelle MMSE notent une certaine amélioration.

Conclusions. Ces résultats indiquent que Ginko biloba (Ginkofar®) est un médicament sûr – il est bien toléré, il n'y a pas d'effets défavorables. Durant cette thérapie de six mois on observe la stabilisation de la démence mesurée par les échelles utilisées.

Piśmiennictwo

1. Gabryelewicz T. *Rozpowszechnienie zespołów otępiennych w populacji dzielnicy Mokotów, w przedziale wieku 65-84 lat.* Autoreferat rozprawy doktorskiej. Warszawa: IPN; 1997.
2. Rossa D. *Rozpowszechnienie otępienia typu Alzheimera i otępienia naczyniowego na terenie miasta i gminy Świebodzin.* Psychiatr. Pol. 1997; 31: 121–134.
3. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia.* JAMA 1997; 278: 1327–1333.
4. Roman G. *Perspectives in the treatment of vascular dementia.* Drugs Today 2000; 36: 641–653.
5. Wettstein A. *Cholinesterase inhibitors and Ginkgo extracts – are they comparable in the treat-*

- ment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at least six months' duration.* Phytomed. 2000; 6(6): 393–401.
6. Le Bars PL. *Magnitude of effect and special approach to Ginkgo biloba extract EGb 761 in cognitive disorders.* Pharmacopsychiatry 2003; 36, suppl. 1: 44–49.
 7. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. *Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease.* Neuropsychobiol. 2002; 45(1): 19–26.
 8. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.* Geneva: WHO; 1992.
 9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–198.
 10. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawton BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. *Clock-drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity.* J. Am. Geriatr. Soc. 1989; 37: 725–729.
 11. Lawton M, Brody E. *Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale: Original observer-rated version.* Psychopharmacol. Bull. 1988; 24: 785–792.
 12. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. *The Global Deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia.* Am. J. Psychiatry 1982; 139: 1136–1139.
 13. Katzman R, Kawas C. *The epidemiology of dementia and Alzheimer disease.* W: Terry RD, Katzman R, Bick KL, red. *Alzheimer disease.* New York: Raven Press; 1994, s. 105–122.

Otrzymano: 22.01.2004

Zrecenzowano: 20.07.2004

Przyjęto do druku: 7.01.2005

Adres: Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wieu Podeszle-
go
Akademii Medycznej