Ginkgo biloba L. u liječenju kardiovaskularnih bolesti

Šanta Ištvanović, Emilija

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:004250

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Emilija.Šanta Ištvanović

GINKGO BILOBA L. U LIJEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij: RAZVOJ LIJEKOVA

Mentor rada: prof. dr. sc. Vladimir Trkulja

Specijalistički rad obranjen je dana 14. rujna 2018. na Farmaceutsko-biokemijekom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
2. prof. dr. sc. Vladimir Trkulja
3. izv. prof. dr. sc. Željka Vanić

Rad ima 54 list.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vladimira Trkulje, dr. med.

Zahvaljujem se dr. sc. Vladimiru Trkulji što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bio na raspolaganju te na uloženom strpljenju, trudu, pomoći i korisnim stručnim savjetima.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, motivaciji i ljubavi kojom su me pratili tijekom cijelog ovog vremena.

SAŽETAK

Ginkgo biloba L. u liječenju kardiovaskularnih bolesti

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je dati pregled rezultata nekliničkih i kliničkih istraživanja biljne vrste *Ginkgo biloba* L., koji ukazuju na mogućnost primjene u liječenju kardiovaskularnih bolesti.

Materijali i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene dostupne elektronske bibliografske baze podataka (*Current Contents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*) te mrežne stranice relevantnih institucija (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, Europska Agencija za lijekove i medicinske proizvode i Svjetska zdravstvena organizacija).

Rezultati

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u svijetu. Premda postoji mnogo konvencionalnih lijekova, sve se više pozornosti posvećuje istraživanju aktivnih tvari prirodnog porijekla s potencijalom u prevenciji i liječenju bolesti srca i krvnih žila. Fitopreparati s ginkom se široko primjenjuju za ublažavanje simptoma oslabljenih kognitivnih funkcija povezanim sa starenjem, od blagog gubitka pamćenja i cerebralne insuficijencije do demencije. Ustanovljeno je da ekstrakt ginkovih listova potiče cirkulaciju te da pozitivno djeluje na cjelokupni vaskularni sustav, srce i mozak. Ispitivanja ukazuju na dobar sigurnosni profil i podnošljivost biljnih lijekova s ginkom.

Zaključak

Provedena istraživanja pružaju znanstvenu potvrdu opravdanosti primjene ginka u prevenciji i liječenju bolesti srca i krvnih žila. No, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dobili nedvojbeni klinički dokazi te razjasnili mehanizmi djelovanja.

SUMMARY

Ginkgo biloba L. in the treatment of cardiovascular diseases

Objectives

The aim of this work is to provide an overview of the nonclinical and clinical investigations of *Ginkgo biloba* L., indicating the possibility of its use in the treatment of cardiovascular diseases.

Material and methods

This work is a theoretical investigation of the available literature on the topic. Targeted literature search was conducted using online scientific for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia, European Medicines Agency and World Health Organization).

Results

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world. Although there are many conventional drugs, more attention is devoted to research of bioactive natural products with potential for the prevention and treatment of heart and blood vessel diseases. Phytopreparations with ginkgo are widely used for the improvement of age-associated cognitive impairment, from mild memory loss and cerebral insufficiency to dementia. It has been found that ginkgo leaf extract stimulates circulation and has a positive effect on the entire vascular system, heart and brain. Scientific investigations indicate a good safety profile and the tolerability of herbal drugs with ginkgo.

Conclusion

The conducted research provides scientific evidence for the use of ginkgo in the prevention and treatment of heart and blood vessel diseases. However, further research is needed to obtain unambiguous clinical evidence and clarify the mechanisms of action.

SADRŽAJ

1. **UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA** …… 1
1.1. KARDIOVASKULARNI SUSTAV …….. 1
1.2. PATOFIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI …….. 3
1.3. RIZIČNI ČIMBENICI U NASTANKU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI ……. 5
1.4. EPIDEMIOLOGIJA ……..... 5
1.5. PODJELA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI …… 7
1.5.1. Hipertenzivna bolest ……... 7
1.5.2. Ishemijska (koronarna) bolest srca ……. 8
1.5.3. Cerebrovaskularna bolest ……... 9
1.5.4. Bolesti perifernih krvnih žila …… 10
1.5.5. Ostale kardiovaskularne bolesti …….. 10
1.6. TERAPIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI ……... 11
1.6.1. Farmakoterapija …….. 11
1.6.2. Tvari prirodnog porijekla s djelovanjem na kardiovaskularni sustav ……. 14
1.6.3. Kirurški pristup u liječenju kardiovaskularnih bolesti ……... 15
1.7. PREVENCIJA ……. 16
1.7.1. Primarna prevencija ……... 16
1.7.2. Sekundarna prevencija ……... 19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA ……... 20
3. MATERIJALI I METODE …… 21
4. REZULTATI I RASPRAVA ……. 22
4.1. POVIJEST I TRADICIONALNA UPORABA GINKA …… 22
4.2. FITOKEMIJSKI SASTAV GINKA ……... 24
4.3. MEHANIZMI DJELOVANJA GINKOVOG EKSTRAKTA NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV ……..... 26
4.3.1. Antioksidacijski učinak …… 28
4.3.2. Utjecaj na vazomotorne funkcije …… 28
4.3.3. Utjecaj na staničnu adheziju …… 28
4.3.4. Utjecaj na aktivaciju trombocita …….. 29
4.3.5. Utjecaj na aktivaciju stanica glatkih mišića ……. 29
4.3.6. Utjecaj na signalne putove ……... 30
4.4. POTENCIJALNA TOKSIČNOST GINKA ……... 30
4.4.1. Toksičnost jednokratne doze …… 30
4.4.2. Toksičnost višekratnih doza ……. 31
4.4.3. Kancerogenost i teratogenost ……... 32
4.5. PRETKLINIČKA ISPITIVANJA ……... 32
4.5.1. Učinak na upalu u zidu aorte aterosklerotičnih štakora ……... 32
4.5.2. Učinak na krvne žile u modelu denerviranog mišića gastroknemijusa u štakora …… 33
4.5.3. Učinak na metabolički profil u štakora s ishemijom miokarda ……..... 33
4.6. KLINIČKE STUDIJE ……. 34
4.6.1. Akutni učinak na vaskularnu funkciju i krvni tlak ……... 34
4.6.2. Učinak na inhibiciju agregacije trombocita niskom dozom acetilsalicilne kiseline … 34
4.6.3. Učinak na koronarni protok krvi …….. 35
4.6.4. Učinak na funkciju endotela u bolesnika s ranim stadijem dijabetičke nefropatije …. 35
4.6.5. Učinak na test opterećenja u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti …… 36
4.6.6. Učinak na funkciju lijeve klijetke u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca …… 37
4.6.7. Akutni učinak na protok krvi u oku ……. 37

4.6.8. Zaštitni učinak u bolesnika s primarnom kroničnom venskom insuficijencijom …… 37
4.6.9. Učinak na rizik od kardiovaskularnih događaja ……... 38
4.6.10. Učinak na sniženje krvnog tlaka …… 38
4.7. POTENCIJALNE INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA ……. 39
4.8. REGULATIVA FITOPREPARATA S GINKOM ……..... 41
4.9. BILJNI LIJEKOVI S GINKOM ……..... 43
4.9.1. Indikacije, doziranje i način primjene …… 43
4.9.2. Biljni lijekovi s ginkom u Republici Hrvatskoj ……... 45
5. ZAKLJUČAK ……... 47
6. LITERATURA ……..... 48
7. ŽIVOTOPIS ……..... 54

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Kardiovaskularni sustav sastoji se od srca i krvnih žila. Srce možemo shvatiti kao pumpu koja pumpa krv u krvne žile. Zadaća je kardiovaskularnog sustava dovesti kisik i hranjive tvari u sve dijelove ljudskog organizma, kao i odstraniti štetne nusprodukte metabolizma. Shvaćajući ovu pojednostavljenu definiciju, možemo zaključiti koliko su važne bolesti kardiovaskularnog sustava u životu ljudskog organizma (1).

Srce je četverokomorni šuplji mišićni organ koji se sastoji od dviju pretklijetki (atrija) i dviju klijetki (ventrikula). Nalazi se u perikardijalnoj šupljini. Srčano mišićno tkivo, u užem smislu riječi, naziva se miokard. Lijeva pretklijetka i klijetka, s jedne strane, i desna pretklijetka i klijetka, s druge strane, spojene su i međusobno odvojene pregradnim zidom. U desni atrij ulaze gornja i donja šuplja vena. One nose vensku krv iz tjelesnog krvotoka do desnog ventrikula koji mišićnom kontrakcijom izbacuje krv do pluća plućnim arterijama. Nakon oksigenacije krvi u plućima, krv se plućnim venama ulijeva u lijevi atrij te iz lijevog atrija u lijevi ventrikul. On izbacuje oksigeniranu krv u aortu, glavnu arteriju ljudskog organizma koja doprema kisik i hranjive tvari u cijeli organizam. Taj normalni srčani ciklus možemo podijeliti na dva dijela: sistolu i dijastolu. U sistoli se kontrahiraju ventrikuli i dio krvi izbacuje se u velike arterije (aorta, pulmonalno stablo). U dijastoli se ventrikuli relaksiraju te se pune krvlju. Za funkcionalnost ovog sustava nužni su srčani zalisci. Oni sprečavaju povratak krvi u smjeru suprotnom od navedenog. Razlikujemo zaliske između atrija i ventrikula, desni atrioventrikularni zalistak (trikuspidalni) i lijevi atrioventrikularni zalistak (bikuspidalni, mitralni) te zaliske na izlazu arterija iz ventrikula, pulmonalni zalistak te aortni zalistak. Tijekom sistole, zbog volumena krvi i kontrakcije ventrikula, dolazi do povećanja tlaka. Kada

taj tlak nadvlada tlak u velikoj arteriji, dolazi do otvaranja aortalnog i pulmonalnog zaliska te posljedičnog izbacivanja krvi. Krvni tlak se uobičajeno izražava kao sistolički (maksimalni tlak tijekom jednog otkucaja srca) i dijastolički (minimalni tlak između dvaju otkucaja srca). Udarni volumen srca je količina krvi izbačena u aortu tijekom jedne sistole srca. Približno iznosi oko 70 mL (1, 2).

Uz radnu muskulaturu srca, postoje i specifična mišićna vlakna koja tvore sustav podražaja i provođenja podražaja. Taj je sustav odgovoran za fiziološku autoritmiju (autonomiju) srca, a to znači sposobnost cikličke samokontrakcije srčanog mišića. Dakle, srce je snažan mišić koji doživotno pumpa krv frekvencijom 60-100 otkucaja u minuti. Koronarne arterije su arterije koje opskrbljuju kisikom i hranjivim tvarima sam srčani mišić. Ako dođe do začepljenja tih arterija, razvija se po život opasno stanje, akutni koronarni sindrom. Vegetativni živčani sustav (simpatikus i parasimpatikus) utječe na rad srca te ga usklađuje s aktualnim potrebama organizma. Sustav stvaranja i provođenja podražaja sastoji se od sinusnog čvora, atrioventrikularnog čvora i Hisovog snopa koji završava tankim Purkinjeovim vlaknima u muskulaturi klijetke (2).

Funkcija cirkulacije je održavanje prikladne okoline u pojedinim tkivima, a dijeli se na sistemsku i plućnu cirkulaciju. Cirkulatorni krug sastoji se od srce-arterije-arteriole-kapilare-venule-vene-srce. Arterije odvode krv iz srca pod visokim tlakom velikom brzinom i imaju jaku stijenku. Arteriole su ogranci arterija koji djeluju poput ventila, a imaju i jaku stijenku te se mogu proširiti i sužavati ovisno o potrebama tkiva. Kapilare imaju tanku stijenku i puno kapilarnih pukotina kroz koje prolaze voda i male molekule te su mjesto izmjene tvari. Venule se spajaju u veće vene koje su glavni spremnici krvi. Tlak u njima je vrlo nizak i imaju tanke stijenke, ali ipak dovoljno mišića kako bi se mogle rastezati (1).

Cirkulaciju možemo svesti na tri osnovna načela:

1. Veličina krvnog protoka kroz svako tkivo usklađena je s njegovim potrebama. Mikrocirkulacija nadzire potrebe svakog pojedinog tkiva te dolazi do konstrikcije ili dilatacije lokalnih krvnih žila kako bi se regulirao protok.
2. Srčani minutni volumen nadzire se ukupnim lokalnim krvnim protokom. Kad krv prođe kroz tkivo, odmah se, venama, vraća u srce. Srce, na povećan pritok krvi, reagira tako da svu pristiglu krv izbaci van.
3. Arterijski se tlak nadzire neovisno o lokalnom krvnom protoku. Ako tlak padne, aktiviraju se razni mehanizmi koji stežu vene i arteriole kako bi se nakupljala krv u arterijama i povisio njihov tlak. Tijekom nekoliko sati ili dana uključe se i bubrezi koji luče hormone za regulaciju tlaka (1).

1.2. PATOFIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Funkcija kardiovaskularnog sustava može biti narušena: poremećajima koji primarno remete njegovu funkciju, poremećajima drugih organskih sustava koji posljedično remete njegovu funkciju ili poremećajima u organizmu kojima se kardiovaskularni sustav ne može prilagoditi kako bi održao suficijentnu cirkulaciju. Najvažnije bolesti prema učestalosti i prema posljedicama su ateroskleroza i esencijalna arterijska hipertenzija te primjeri bolesti kompleksne etiopatogeneze u kojoj se isprepliću nasljedni i okolišni etiološki čimbenici (čimbenici rizika).

Ateroskleroza je multifaktorska bolest, gotovo fiziološki degenerativan proces starenja krvne žile, tijekom koje dolazi do odlaganja lipida (masnih čestica) u stijenku krvne žile. Takvo odlaganje povezano je s daljnjim umnažanjem glatkomišićnih stanica krvne žile, odlaganjem

vezivnog tkiva, kalcifikacijom i upalom s posljedičnim sužavanjem lumena krvne žile te poremećajem protoka krvi. Daljnji poremećaj protoka krvi može uzrokovati nedovoljni dotok kisika u tkiva (ishemija) što rezultira oštećenjem tkiva u smislu smrti stanica. Ako je poremećen protok krvi u krvnim žilama koje opskrbljuju srce (koronarne krvne žile), može se kao posljedica javiti gubitak normalne funkcije srca, a u krajnjem slučaju zatajenje srca i smrt. Također, još jedan mehanizam koji može dovesti do poremećaja protoka krvi, u smislu začepljenja krvne žile, stvaranje je tromba (ugruška) na mjestu aterosklerotskog procesa. Začepljena koronarna krvna žila u potpunosti gubi svoju funkciju što dovodi do značajnijeg gubitka dotoka krvi mišiću srca i do razvoja simptoma. Takvi bolesnici trebaju pristupiti hitnoj intervenciji jer im je život drastično ugrožen. Posljedice ateroskleroze su ishemijska bolest srca (koja se očituje kao pektoralna angina i infarkt miokarda), ishemijsko oštećenje mozga (moždani udar) i periferni poremećaji arterijske cirkulacije s odgovarajućim ishemijskim poremećajima. Ti su poremećaji glavni uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama, a prema patogenezi su hipoenergoze (smanjeno stvaranje energije) uzrokovane cirkulacijskim hipoksijama, odnosno ishemijom.

Arterijska hipertenzija, osim što je čimbenik rizika za aterosklerozu, važan je čimbenik opterećenja srca i posljedične hipertrofije (povećanja) srca. Hipertrofično srce zahtijeva veću količinu krvi za svoj rad što, uz aterosklerotične koronarne krvne žile, može dovesti do srčanog infarkta (3).

1.3. RIZIČNI ČIMBENICI U NASTANKU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

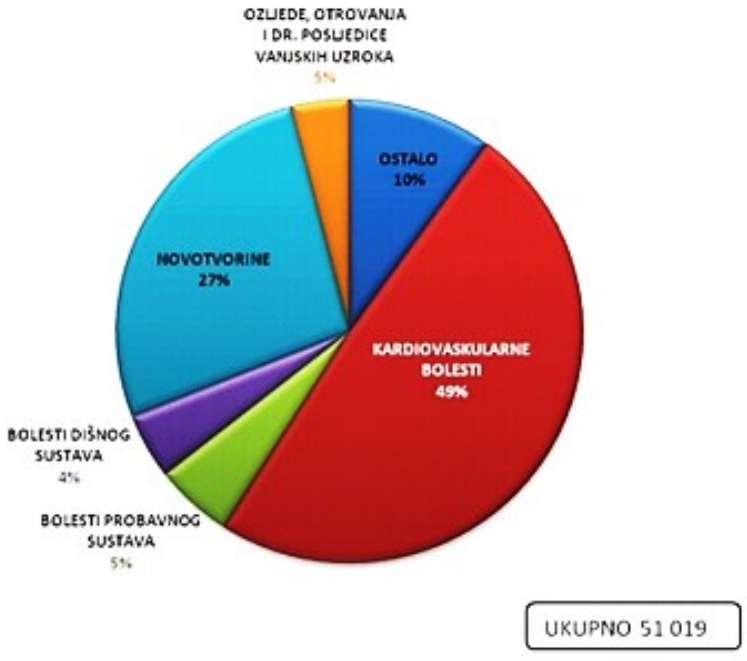
Glavni je uzrok najčešćih kardiovaskularnih bolesti ateroskleroza. Čimbenici rizika koji dovode do nje izravno će utjecati i na razvoj tih čimbenika. Zapaženo je da je učestalost ateroskleroze povećana u prisutnosti nekih genetskih, biokemijskih, metaboličkih i fizioloških činitelja poznatih kao čimbenici rizika. Muški je spol bitan činitelj rizika. U usporedbi sa ženama gotovo šest puta je podložniji aterosklerozi, osobito koronarnih i perifernih arterija. Postojanje jednog ili više rizičnih čimbenika povećava mogućnost razvoja ateroskleroze (iako ne znači da će se ona razviti i kad su oni prisutni). Čimbenici rizika mogu se podijeliti na one na koje se može utjecati i na one na koje se ne može utjecati. Ne može se utjecati na dob, spol i obiteljsku anamnezu aterosklerotskih komplikacija. Čimbenici rizika na koje se može utjecati dijele se na glavne i sporedne. Među glavne se ubrajaju povišena koncentracija serumskih lipida (kolesterol i trigliceridi), arterijska hipertenzija, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, šećerna bolest i debljina. Sporedni su oralni kontraceptivi te način života (npr. tjelovježba) (4). Posljednjih se godina ističe da je i depresija jedan od čimbenika rizika za razvoj koronarne bolesti srca (5).

1.4. EPIDEMIOLOGIJA

Bolesti kardiovaskularnog sustava značajan su javnozdravstveni problem te vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama svijeta. *Svjetska zdravstvena organizacija* izvještava da je 2012. godine zabilježeno 17,5 milijuna smrti od kardiovaskularnih bolesti, odnosno 31% sveukupne smrtnosti: od toga 7,4 milijuna smrti od ishemijske bolesti srca, a 6,7 milijuna od cerebrovaskularnih bolesti (6).

Na razini Europe kardiovaskularne bolesti odgovorne su za 4,3 milijuna smrti godišnje, odnosno 48% svih smrti, i to 54% smrti žena i 43% smrti muškaraca. Procjenjuje se da će do 2030. godine 23,6 milijuna ljudi godišnje umirati zbog kardiovaskularnih bolesti. No, u nekim razvijenim zemljama došlo je do smanjenja mortaliteta i do 50% u zadnjih 30 godina (npr. SAD, Finska), što ukazuje na mogućnost utjecaja na obolijevanje i umiranje od kardiovaskularnih bolesti odgovarajućim programima prevencije.

U Hrvatskoj je 2011. godine umrlo 51.019 osoba. Vodeći su uzrok smrti kardiovaskularne bolesti s 24.841 umrlom osobom i udjelom od 48,7% u ukupnom mortalitetu (slika 1). Dakle, uzrok smrti za svaku drugu umrlu osobu u Hrvatskoj bila je jedna od bolesti kardiovaskularnog sustava. Među umrlim osobama od kardiovaskularnih bolesti bilo je 42,4% muškaraca i 57,6% žena (7).



Slika 1. Uzroci smrti u Hrvatskoj 2011. godine (7)

Tablica 1. Najčešće dijagnoze u mortalitetu od kardiovaskularnih bolesti ukupno (2011.) (7)

DIJAGNOZA	BROJ	UDIO (%)	STOPA/100.000
Kronična ishemična bolest srca (125)	7 117	28,7	166,1
Inzult, nespecificiran (164)	4 324	17,4	100,9
Akutni infarkt miokarda (121)	3 480	14,0	81,2
Insuficijencija srca (150)	1844	7,4	43,0
Hipertenzivna bolest srca (111)	1 313	5,3	30,6
5 najčešćih dijagnoza	18 078	72,8	421,9
Kardiovaskularne bolesti ukupno (100 – 199)	24 841	100,0	579,7

1.5. PODJELA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

1.5.1. Hipertenzivna bolest

Arterijsku hipertenziju možemo statistički definirati kao trajno povišenje sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka u vrijednosti većoj od 140/90 mmHg. Arterijski tlak varira u većine ispitanika, bez obzira na to jesu li normotenzivni ili hipertenzivni. Stoga, dijagnozu hipertenzije ne možemo donijeti na temelju jednog mjerenja, nego nakon višestrukog mjerenja u razmaku od nekoliko dana. U većini razvijenih zemalja arterijski tlak u populaciji raste s dobi. Muškarci imaju više vrijednosti arterijskog tlaka od žena do 60. godine starosti kada se ta razlika gubi. Naime, žene će u starijoj dobi imati veću učestalost i više vrijednosti tlaka. Prevalencija hipertenzije ovisi o spolu, dobi, rasi, ali i o kriterijima definiranja tog stanja. Hipertenzija se nalazi između 10% i 20% osoba srednje dobi u razvijenim zemljama i raste s porastom dobi. Dijele se na esencijalne (primarne), na koje otpada 95% hipertenzija, i na sekundarne. Uzrok esencijalne hipertenzije je nepoznat, a kao faktori rizika spominju se dob, genetika, čimbenici okoliša, težina i rasa. Sekundarna hipertenzija jest ona koja je uzrokovana drugim bolestima ili stanjima kao što su hipertenzija bubrežnog porijekla, endokrina hipertenzija, kardiovaskularna hipertenzija, hipertenzija uzrokovana lijekovima i dr. (3).

Hipertenzija, ako dugo traje, ostavlja trajne posljedice na krvne žile pojedinih tkiva i organa što dovodi do različitih pojava. Srčana kompenzacija sistoličkog preopterećenja postiže se, u početku, koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke (jačanje srčanih mišićnih vlakana), koja se manifestira zadebljanjem stijenke. Funkcija takve klijetke ipak postupno slabi, šupljina se proširuje i javljaju se znaci zatajivanja srca. Bol u prsima javlja se zbog koronarne bolesti i povećane potrebe za kisikom u hipertrofičnom miokardu. Osim srca, hipertenzija povećava rizik za nastanak bolesti drugih organa, ponajprije bubrega, mozga te perifernih krvnih žila. Mnogi bolesnici nemaju nikakve smetnje, a bolest otkriju slučajno na sistematskom pregledu ili pri nastupu nekih od komplikacija. Od simptoma javljaju se: otežano disanje (42%); nervoza i razdražljivost (35%); palpitacije (osjećaj lupanja srca) (32%); vrtoglavice i omaglice (30%); glavobolja i šumovi u ušima (23%); epistaksa (krvarenje iz nosa) i stenokardija (bol u prsištu). Kasnije se javljaju simptomi komplikacija (3).

1.5.2. Ishemijska (koronarna) bolest srca

Pojam ishemija odnosi se na stanje manjka kisika uslijed nedostatne opskrbe tkiva krvlju. Ishemijska bolest srca (IBS) stanje je uzrokovano različitom etiologijom, a zajednička joj je neravnoteža između potrebe miokarda za kisikom i dotoka krvi. Najčešći uzrok ishemije miokarda jest ateroskleroza koronarnih arterija. Ona dovodi do postupnog suženja njihova lumena i smanjenja perfuzije miokarda bilo u stanju mirovanja, bilo da ograničava primjereno povećanje perfuzije, ako su zahtjevi za protok povećani (npr., tjelesna aktivnost). Ishemija miokarda može se razviti i tijekom ekstremnog povećanja mase miokarda kao što se događa uslijed dugotrajne arterijske hipertenzije što za posljedicu ima hipertrofiju lijevog ventrikula. Koronarna cirkulacija tada više nije dostatna da bi mogla adekvatno opskrbiti krvlju hipertrofični miokard (3).

Kronična (dugotrajna) ishemijska bolest srca najčešće se očituje kao stabilna angina pektoris. To je klinički sindrom koji je obilježen anginoznim bolovima: žarećim bolovima u prsima koji se mogu širiti, najčešće u lijevo rame. Takvi bolovi ne mijenjaju jačinu, učestalost ni trajanje u posljednja dva mjeseca. Epizode anginoznih bolova posljedica su prolazne ishemije miokarda, i to obično u stanju tjelesnog ili emocionalnog napora, a promptno prolaze u mirovanju ili nakon uzimanja nitroglicerina. Akutne (nagle) manifestacije ishemijske bolesti srca jesu akutni koronarni sindrom (AKS) koji uključuje infarkt srca. Infarkt miokarda podrazumijeva nekrozu srčanog tkiva uslijed nagle hipoksije. Uzrok je drastična stenoza koronarne arterije trombom ili embolusom. Stenokardija je najčešći i vodeći znak u AKS-a. Javlja se iza prsne kosti u vidu žarenja, nelagode, pritiska ili muklog bola. Ona se obično širi u lijevo rame i lijevu ruku, ali može sezati u vilicu, u desnu stranu ili prema leđima. Bolesnici su zaplašeni, blijedi i oznojeni. Mogu se javiti i opća slabost, mučnina, povraćanje, nevoljkost i sl. (3).

1.5.3. Cerebrovaskularna bolest

Cerebrovaskularna bolest treći je uzrok smrti u razvijenom svijetu, odmah nakon bolesti srca i zloćudnih bolesti. Uzrokovana je jednim od nekoliko patoloških procesa poput ateroskleroze moždanih krvnih žila, upale, razvojnih malformacija krvnih žila, prsnuća krvnih žila uslijed visokih vrijednosti krvnog tlaka ili može imati udaljeno podrijetlo, kao kada embolus (ugrušak) iz srca zastane u moždanoj cirkulaciji.

Moždani udar je akutno neurološko oboljenje koje se javlja kao posljedica jednog od navedenih patoloških procesa, a manifestira se kao infarkt mozga ili krvarenje. Otprilike je 80% moždanih udara ishemijsko, a 20% uzrokovano moždanim krvarenjem. Mozak se ne može regenerirati, već jedino stvoriti ožiljkasto tkivo na mjestu infarkta ili krvarenja. Simptomi i posljedice cerebrovaskularnog inzulta uključuju široki spektar neuroloških stanja, ovisno o tome koliki je opseg inzulta te koje su regije mozga zahvaćene. Tako neki ljudi mogu proživjeti ishemijski

moždani udar, a da ga ni ne primijete, dok će na neke ljude ostaviti trajne posljedice poput disfunkcionalnosti govora ili hoda. Stoga, najdjelotvornija terapija moždanog udara njegova je prevencija (3).

1.5.4. Bolesti perifernih krvnih žila

Od bolesti perifernih krvnih žila treba istaknuti duboku vensku trombozu, kao jedan od najčešćih entiteta ove skupine. Duboka venska tromboza (DVT) označava stvaranje tromba (ugruška) u dubokom venskom sustavu nogu. Opasnost duboke venske tromboze jest u tome što je ona povezana s nastankom plućne tromboembolije. Tri su presudna faktora u nastanku DVT-a: oštećenje endotela, venska staza (npr. tijekom dugotrajnih imobilizacija) i hiperkoagulabilnost (stečeno ili prirođeno stanje povećanog zgrušavanja krvi). U kliničkoj slici razlikuje se nekoliko kliničkih entiteta, a tipična je distalna tromboza. Distalna tromboza odnosi se na stvaranje ugruška u dubokim venama potkoljenice. Često je asimptomatska (samo 50% bolesnika ima neki od navedenih simptoma). U ovih bolesnika nalazimo sljedeće simptome: noga lagano okrenuta prema van i savijena u koljenu; lagana bolna osjetljivost tijekom palpacije lista, prepone i gornjeg dijela tabana; težina i bol tijekom stezanja mišića lista; naznačeni otok potkoljenice (3).

1.5.5. Ostale kardiovaskularne bolesti

Od ostalih kardiovaskularnih bolesti valja spomenuti prirođene srčane greške, infektivni endokarditis te aritmije. Prirođene srčane greške označavaju poremećaj u strukturi i/ili u funkciji srca koji postoji od rođenja, a klinički se može očitovati i u odrasloj dobi. Prevalencija u općoj populaciji iznosi 0,8% i predstavlja najčešće prirođene anomalije uopće. Infektivni endokarditis upala je endokarda uzrokovana biološkim uzročnicima, a karakterizirana je stvaranjem bakterijskih vegetacija na zaliscima. Danas je dijagnoza infektivnog endokarditisa daleko rjeđa nego prije i obično se javlja u ugroženim populacijama, a to su intravenski ovisnici,

bolesnici s umjetnim zaliscima, bolesnici na hemodijalizi i bolesnici koji se podvrgavaju različitim invazivnim dijagnostičkim ili terapijskim postupcima.

Aritmija označava svaki poremećaj u frekvenciji, ritmu, mjestu nastanka ili provođenju srčanog podražaja. Oni imaju veliku učestalosti u općoj populaciji. Niz čimbenika može poremetiti elektrofiziološke i metaboličke osobine miokarda i uzrokovati smetnje u stvaranju ili provođenju impulsa: acidobazni poremećaji, elektrolitni poremećaji, ishemija, promjene vegetativnog sustava, koncentracija katekolamina, lijekovi i sl. (3).

1.6. TERAPIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

1.6.1. Farmakoterapija

Farmakološko liječenje kardiovaskularnih bolesti uključuje razne skupine lijekova koji se najčešće primjenjuju zajedno u smislu reguliranja rizičnih faktora te kao primarna i sekundarna prevencija. U ovom kratkom pregledu bit će navedene samo najvažnije skupine lijekova, kao i njihovi mehanizmi djelovanja (8).

ACE-INHIBITORI – (ramipril, enalapril) lijekovi koji inhibiraju angiotenzin konvertirajući enzim te smanjuju količinu angiotenzina II (vazokonstriktor) te povećavaju količinu endogenih vazodilatatora (bradikinin). Koriste se za liječenje arterijske hipertenzije i za liječenje srčanog zatajenja. Uklanjaju nepovoljne učinke na krvne žile, srce i bubrege te smanjuju simpatičku aktivnost. Druga su grupa antagonista angiotenzina blokatori receptora koji kompetitivno inhibiraju angiotenzin II. Primjer je losartan. Učinkoviti su u snižavanju krvnog tlaka.
ANTIARITMICI su lijekovi za liječenje nepravilnosti srčanog ritma, supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija. Podijeljeni su u četiri skupine.

I. skupina (dizopiaramid, lidokain, flekainid) su blokatori natrijskih kanala. Oni smanjuju podražljivost srčanih stanica te dolazi do smanjenja brzine provođenja impulsa u srcu. II. skupina (sotalol) su blokatori beta-1-adrenergičkih receptora u srcu – blokiraju utjecaj simpatikusa na srce i usporavaju srčanu frekvenciju. III. skupina (amiodaron) su blokatori kalijskih kanala – produžuju akcijski potencijal u srčanim stanicama. IV. skupina (verapamil) su blokatori kalcijskih kanala.

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA (heparin, varfarin) sprečava progresiju i nastanak novog tromba blokiranjem kaskade koagulacije.

ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI djeluju antiagregacijski na trombocite te tako smanjuju incidenciju smrti u akutnom koronarnom sindromu. Acetilsalicilna kiselina inaktivira trombocitni enzim ciklooksigenazu i sprečava stvaranje tromboksana A2 koji je uzrok trombocitnog sljepljivanja i vazokonstrikcije. Eptifibatid blokira receptore glikoproteina i tako sprečava agregaciju trombocita. Klopidogrel je alternativa acetilsalicilnoj kiselini, tj. obuzdava aktivaciju trombocita.

BETA-ADRENERGIČKI BLOKATORI (propranolol, karvediol) smanjuju utjecaj simpatikusa (frekvenciju srca i kontraktilnost): prvotno smanjuju udarni volumen, a zatim smanjuju i otpor u krvnim žilama. Koriste se kao antiaritmici, antihipertenzivi, u liječenju zatajenja srca te u dugotrajnoj prevenciji simptoma angine pektoris.

DIURETICI su lijekovi koji, djelovanjem na bubreg, smanjuju volumen plazme, dilataciju srčanih šupljina te potiču diurezu (stvaranje mokraće). Koriste se u liječenju arterijske hipertenzije i srčanog zatajenja. Razlikujemo nekoliko skupina. Tiazidski diuretici (hidroklortiazid) inhibiraju resorpciju natrija u distalnom zavijenom tubulu, dovodeći do hipokalemije. Diuretici distalnog tubula, koji štede kalij (spironolakton), djeluju kao antagonisti aldosterona te im je učinak srodan tiazidima, uz iznimku štednje kalija. Diuretici Henleove petlje (furosemid) inhibiraju kotransport natrija, kalija i klorida.

FIBRINOLITICI (streptokinaza, alteplaza) otapaju stvoreni ugrušak i tako postižu revaskularizaciju. Indicirani su u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Takvim bolesnicima, zbog kontraindikacija, nije moguće učiniti PCI (perkutanu koronarnu intervenciju), ali ni bolesnicima s dubokom venskom trombozom.

INHIBITORI KALCIJSKIH KANALA (verapamil, diltiazem, nifedipin) modificiraju utok kalcija u stanice blokiranjem sporih, o voltaži ovisnih, kalcijskih kanala, čime izazivaju vazodilataciju. Rabe se kao antiaritmici i antianginozni lijekovi.

INOTROPNI LIJEKOVI – glikozidi digitalisa su pozitivno inotropni lijekovi koji blokiraju Na/K crpku te posljedično potiču interakciju između aktina i miozina u srčanim stanicama. Rezultat je povećana kontraktilnost srčanog mišića. Koriste se tijekom zatajenja srca.

NITRATI (nitroglicerin) važni su u liječenju akutnih napadaja angine pektoris – sublingvalna primjena. Nitrati povećavaju koncentraciju dušikovog oksida. On uzrokuje vazodilataciju vena čime se smanjuje volumno opterećenje srca i potreba miokarda za kisikom.

SIMPATOMIMETICI (dobutamin, dopamin) – agonisti beta-1-adrenergičkih receptora povećavaju frekvenciju i kontraktilnost srca te time i udarni volumen. Koriste se u akutnom srčanom zatajenju te u stanjima šoka.

STATINI (simvastatin, atorvastatin) kompetitivno inhibiraju enzim hidroksimetilglutaril-CoA reduktazu što je nužan korak u sintezi kolesterola u jetri. Imaju direktni antiaterosklerotički učinak te smanjuju koronarni mortalitet i morbiditet.

VAZODILATATORI (minoksidil, hidralazin) snižavaju krvni tlak smanjujući periferni otpor kroz vazodilataciju (8).

1.6.2. Tvari prirodnog porijekla s djelovanjem na kardiovaskularni sustav

Mnoge prirodne tvari od davnina se primjenjuju u tradicionalnoj medicini za čitav niz bolesti, a neke od njih su komponente hrane te se konzumiraju svakodnevno. Među najpopularnijim i

najčešće korištenim prirodnim tvarima u liječenju kardiovaskularnih bolesti su ginko, crvena riža, kurkuma, koenzim Q, omega-3 masne kiseline, β-glukani, češnjak i ginseng. U većini zemalja nalaze se u skupini dodataka prehrani, iako neki, poput ginka mogu biti i u kategoriji biljnog lijeka te su dostupni u bezreceptnom, kao i u receptnom režimu izdavanja.

Svi lijekovi, osim željenih terapijskih učinaka, imaju i brojna neželjena štetna djelovanja. Ta neželjena štetna djelovanja potrebno je poznavati i izbjegavati, uzimajući pritom u obzir rizične skupine pacijenata, primjenjivane doze, interval doziranja te vrijeme uzimanja. Zbog različitih komorbiditeta, ali i teških rezistentnih oblika samih kardiovaskularnih bolesti, česta je primjena više lijekova iz različitih skupina, odnosno politerapija, čime vjerojatnost interakcija među lijekovima raste. Budući da se radi o konvencionalnim lijekovima koji su prošli stroga i dugotrajna istraživanja kliničke sigurnosti i učinkovitosti tijekom faze razvoja, može se reći da je njihov farmakološki profil poznat. Nadalje, praćenje sigurnosti i učinkovitosti, kroz dobro dizajnirana multicentrična klinička iskustva, provodi se kontinuirano nakon što je lijek odobren za određenu indikaciju. Tim se podatcima upotpunjuju i šire informacije o lijeku, naročito informacije vezane uz njegovu sigurnost. Za većinu tvari iz prirodnih izvora koje svoju primjenu temelje na tradicionalnoj, odnosno narodnoj medicini, takvi podatci ne postoje ili su nedostatni. To značajno narušava njihov status potencijalne dodatne terapije s određenom kliničkom koristi (10).

Značajno je istraživanje koje su proveli Cravotto i sur. (2010) o količini dostupnih znanstvenih informacija za 1000 najčešće korištenih biljnih vrsta pregledavanjem bibliografskih baza podataka. Pokazali su da za oko 12% biljnih vrsta nema podataka o provedenim ispitivanjima bilo koje vrste, a za njih 50% postoje samo podaci o *in vitro* i *in vivo* studijama koje pružaju određenu podršku terapijskoj primjeni, odnosno dokaz farmakološkog djelovanja. Za oko 20% biljaka provedena su samo fitokemijska ispitivanja, dok su za samo 156 biljaka dostupni podatci

kliničkih studija s dokazom terapijskog djelovanja. Na temelju rezultata ovog istraživanja, može se zaključiti da terapijska primjena i popularnost većine biljnih pripravaka nema znanstvenu potvrdu, odnosno nedostaju dokazi farmakoloških svojstava te terapijske učinkovitosti i toksičnosti (11).

1.6.3. Kirurški pristup u liječenju kardiovaskularnih bolesti

Moderna kardiologija temelji se na minimalno invazivnim zahvatima u liječenju akutnog koronarnog sindroma. Koronarografija je najčešće izvođena invazivna dijagnostička metoda u kardiologiji, a daje nam uvid u patoanatomsko stanje koronarne cirkulacije (anomalije, stenoze, stupanj stenoze). Bitna je i zbog moguće istodobne intervencije – perkutana koronarna intervencija (PCI) balonskom dilatacijom stenoze ili postavljanjem metalnih stentova. Ako bolesnik ima višežilnu koronarnu bolest, upućuje se na aortokoronarno premoštenje, tj. kardiokirurški zahvat u kojemu se postiže anastomoza između aorte i koronarne arterije distalno od okluzije pomoću premosnice. Kao premosnica najčešće se upotrebljava vena safena magna, krvna žila bolesnikove noge. Što se tiče aritmija, danas postoje razni elektrostimulatori (pacemakeri) koji se uvode u srčane šupljine i vrše električnu stimulaciju miokarda. Osim stimulacije, važna funkcija elektrostimulatora je i zamjećivanje vlastitih impulsa na temelju čega se određuje potrebitost električne stimulacije. Elektrostimulatori se građuju pacijentima s rizikom po život opasnih aritmija, ventrikularne tahikardije i fibrilacije (4).

1.7. PREVENCIJA

1.7.1. Primarna prevencija

Modificiranje i reguliranje rizičnih faktora smanjuje kliničku prezentaciju bolesti i preuranjenu smrtnost u osoba koje već imaju kardiovaskularne bolesti, kao i u osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom. Primarna prevencija odnosi se na osobe koje još nisu razvile

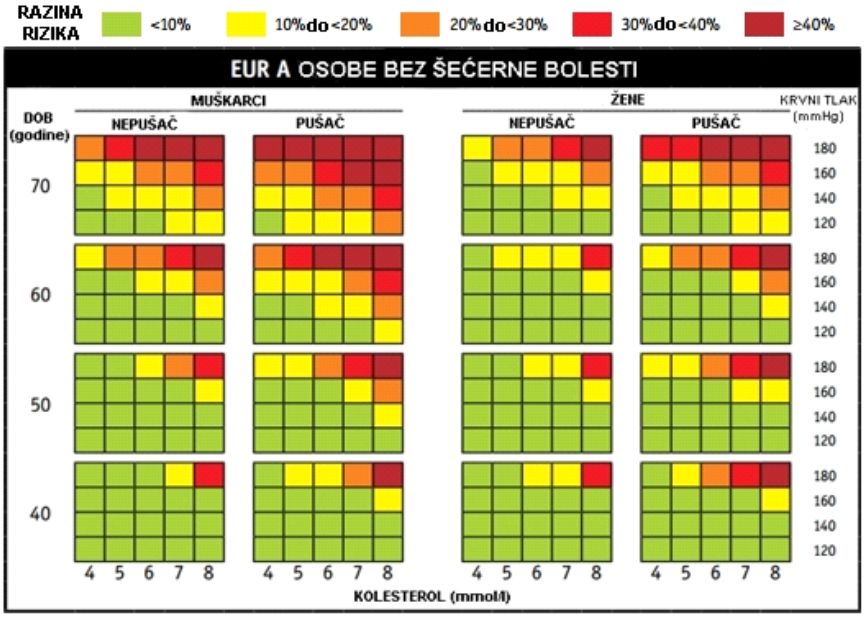
klinički manifestnu kardiovaskularnu bolest. Cilj primarne prevencije je prevenirati akutni koronarni sindrom i cerebrovaskularni inzult smanjivanjem kardiovaskularnog rizika promjenom životnog stila te medikamentoznom terapijom (12).

Prema studijama provedenim u različitim populacijama, čak 44-76% smanjenja smrtnosti od ishemijske bolesti srca pripisuje se prevenciji i promjeni rizičnog ponašanja, dok se 23% – 47% smanjenja smrtnosti pripisuje terapijskim intervencijama. Prema europskim smjernicama za prevenciju KVB-a iz 2012. godine moguće je spriječiti 80-90% KVB-a. Implementacijom preventivnih mjera na razini populacije, kao što je povećanje poreza i reguliranje oglašavanja duhana, alkohola i nezdrave hrane, moguće je izbjeći 50% smrti od KVB-a u Europi (13).

Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije:

1. Prestanak pušenja uz mogućnost nikotinske suplementacije;
2. Zdrava prehrana sa smanjenjem unosa masti, soli te većom konzumacijom voća i povrća;
3. Fizička aktivnost barem 30 minuta dnevno;
4. Kontrola tjelesne mase – smanjiti BMI (body mass index) ako je potrebno;
5. Smanjiti konzumaciju alkohola;
6. Sniziti krvni tlak, slobodni kolesterol i LDL-kolesterol;
7. Kontrolirati glikemiju – razina glukoze u krvi veća od 6mmol/l indikacija je za oralne hipoglikemike poput metformina;
8. Uzimati antitrombocitnu terapiju – za osobe s visokim rizikom (12).

Prediktivne tablice rizika *S*vjetske zdravstvene organizacije prikazuju 10-godišnji rizik od kardiovaskularnog incidenta. Te tablice temeljene su na dobi, spolu, krvnom tlaku, pušenju, kolesterolu u krvi i prisustvu šećerne bolesti za 14 epidemioloških regija. Republika Hrvatska nalazi se u regiji EUR A (slika 2).



Slika 2. Prikaz prediktivne razine rizika za regiju EUR A u kojoj se nalazi Hrvatska (12)

Većini ljudi s desetogodišnjim rizikom do 20% za razvoj težeg kardiovaskularnog incidenta, promjene životnih navika bile bi zadovoljavajuće u smislu primarne prevencije bolesti. Iskustveno, životne navike najteže je promijeniti te često takvi bolesnici napreduju u skupinu s većim rizikom gdje je potrebna medikamentozna terapija. Krvni tlak veći od 140/90 mmHg mora se regulirati nižim dozama antihipertenziva poput ACE-inhibitora, tiazidnih diuretika, blokatorima kalcijskih kanala i blokatorima beta- adrenergičkih receptora. Što se tiče kontroliranja hiperlipidemije, najviše su uspjeha pokazali statini. Kao što je već navedeno, statini djeluju na endogeno stvaranje kolesterola i snižavaju njegovu vrijednost u krvi. Jasno je da, ako ne dođe do smanjenja i egzogeno unesenog kolesterola prehranom, lijekovi će se pokazati slabo djelotvorni. Smjernice SZO-a govore da je dijeta dovoljna u rizičnim grupama do 20%, a za grupe s više od 20% rizika nužni su statini, tj. ako je u krvi izmjerena koncentracija kolesterola veća od 5.0 mmol/l i/ili koncentracija LDL-kolesterola veća od 3,0 mmol/L (12). Neke retrospektivne studije ukazuju na to da statini dvostruko povećavaju šansu za razvoj dijabetesa i dijabetičkih komplikacija, bez kompenziranja kardiovaskularnih benefita (14).

Antitrombocitni lijekovi ne preporučuju se u osoba s rizikom manjim od 30% zato što moguće nuspojave nadvladavaju pozitivne učinke aspirina. No, osobe koje spadaju u rizičnu grupu, tj. osobe s rizikom većim od 30%, aspirin bi se trebale uzimati u standardnim, nižim dozama. Također, treba napomenuti da hormonalna nadomjesna terapija za žene u menopauzi pogoduje nastanku duboke venske tromboze te je kontraindicirana u žena s visokim kardiovaskularnim rizikom (12).

Pored konvencionalnih lijekova koji se izdaju na recept, sve više se istražuju tvari iz prirodnih izvora kojima se u tradicionalnoj medicini koriste u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti. Biljna vrsta *Ginkgo biloba* L. ima dugu povijest tradicionalne primjene u liječenju poremećaja krvožilnog sustava te za poboljšanje pamćenja. Mnoga su istraživanja dokazala da ginko poboljšava cirkulaciju otvaranjem krvnih žila i poboljšavanjem konzistencije krvi te tako doprinosi prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Ekstrakt ginkovih listova koristi se u liječenju kardiovaskularnih bolesti, demencije, gubitka pamćenja uslijed cerebralne ishemije te Alzheimerove bolesti. Farmakološki način djelovanja uključuje antioksidacijsko djelovanje, vezanje slobodnih radikala, inhibiciju faktora aktivacije trombocita, promjene u membranskoj fluidnosti (signalna transdukcija) te inhibiciju sinteze glukokortikoida (15).

Osim ginka postoje i drugi prirodni izvori ljekovitih tvari s primjenom u narodnoj medicini koji su pokazali različite pozitivne učinke na kardiovaskularni sustav. Primjerice, crvena riža uspješno smanjuje razinu ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola (16), a esencijalne omega-3 masne kiseline imaju važnu ulogu u brojnim funkcijama u organizmu (17). Koenzim Q10 prisutan je u svim ljudskim stanicama, najviše u srcu, jetri, bubrezima i gušterači, a poznat je po svoj ulozi u oksidacijskoj fosforilaciji i kao antioksidans (18). Nadalje, kurkuma koja sadrži aktivnu komponentu kurkumin pozitivno djeluje na inzulinsku signalnu kaskadu, što pozitivno djeluje na posljedice hipoglikemije (19). Češnjak, koji je opće poznat i dio svakodnevne

prehrane, pozitivno djeluje na kardiovaskularni sustav (20). Ginseng, čije aktivne komponente imaju vazorelaksacijski učinak te antioksidacijska, protuupalna i antikarcinogena svojstva, učestalo primjenjuju osobe s kardiovaskularnim rizikom kao što su hipertenzija i hiperkolesterolemija (21).

1.7.2. Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija odnosi se na osobe kojima je već dijagnosticirana kardiovaskularna bolest. Takvi bolesnici imaju vrlo visok rizik za razvoj ponovnog kardiovaskularnog incidenta. Smjernice SZO-a za sekundarnu prevenciju identične su kao i za primarnu prevenciju što se tiče promjena životnih navika. No, sekundarna prevencija temelji se na medikamentoznom liječenju navedenih bolesnika jer su pravi primjer polipragmazije. Takvi bolesnici najčešće moraju doživotno uzimati antihipertenzive, statine i antitrombocitne lijekove. ACE-inhibitori, beta-blokatori i aspirin pokazali su se učinkovitim u produženju života takvih bolesnika Od invazivnih tretmana, u smislu sekundarne prevencije, danas se rade aortokoronarno premoštenje i perkutana koronarna intervencija u bolesnika s dokazanim stenozama na koronarnim arterijama (12).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u svijetu. Premda postoji mnogo konvencionalnih lijekova, sve se više pozornosti posvećuje istraživanju aktivnih tvari prirodnog porijekla s potencijalom u liječenju bolesti srca i krvnih žila. Stoga je cilj ovog rada dati pregled nekliničkih i kliničkih istraživanja biljne vrste *Ginkgo biloba* L., koji ukazuju na mogućnost njegove primjene u prevenciji i liječenju oboljenja kardiovaskularnog sustava.

3. MATERIJALI I METODE

Ovo istraživanje predstavlja sustavni pregled literature o bioaktivnim sastavnicama te nekliničkim i kliničkim istraživanjima djelovanja vrste *Ginkgo biloba* L. na kardiovaskularni sustav. Kao izvori korišteni su odgovarajući priručnici i udžbenici kojima se kao nastavnom literaturom koriste na studijima medicine i farmacije te elektronske baze podatata *Scopus*, *Medline* i *PubMed* za ključne riječi: *Ginkgo biloba* L., *ginkgo, cardiovscular diseases, herbal*

drugs, clinical trials. Konzultirani su i dokumenti dostupni na mrežnim stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, Europske agencije za lijekove i Svjetske zdravstvene organizacije.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. POVIJEST I TRADICIONALNA UPORABA GINKA

Biljnu vrstu *Ginkgo biloba* L. u Kini smatraju svetim drvom. Naziv mu dolazi od kineske riječi „Sankyo“ ili „Yinkuo“ (YinGuo), a znači *brdo marelica* ili *srebrno voće*. Dvodomna je biljka koja može narasti do 30 metara u visinu i imati obujam od gotovo sedam metara. Listovi rastu

u grozdovima i jednostavnog su lepezastog oblika (slika 3). Biljka se počinje razmnožavati nakon dvadeset godina, razvijajući plod koji čine gole sjemenke s vanjskim mesnatim slojem (22). Ginko je najstarija biljka na Zemlji te ne pokazuje botaničko-taksonomsku srodnost s drugim danas živućim biljnim vrstama. Jedina je preživjela vrsta iz porodice Ginkgoaceae (razred Ginkgoatae). Potječe iz razdoblja prije 250-260 milijuna godina, a razlog dugovječnosti je izuzetna otpornost na najrazličitije klimatske i druge promjene te na štetna djelovanja iz okoliša. Pradomovina ginka je područje Kine i Japana, a danas se uzgaja gotovo u cijelom svijetu (23). U prirodnom rezervatu u provinciji Jiangsu nalazi se oko 180 stabala starih više od 500 godina. Tijekom daljnih istraživanja otkriveno je da postoje i stabla koja su stara više od 3000 godina (24).

Ginkovi listovi i sjemenke upotrebljavaju se stoljećima u tradicionalnoj kineskoj medicini. Već 5000 godina poznato je da sjemenke pomažu u liječenju plućnih bolesti, alkoholizma i upali mjehura, a listovi kod bolesti srca i kožnih infekcija. Posljednja desetljeća prošlog stoljeća obilježio je povratak mnogih, davno zaboravljenih ljekovitih biljaka, među kojima se posebice ističe ginko. Sustavna istraživanja djelovanja ginka su započela tridesetih godina prošlog stoljeća, a rezultati potvrđuju i objašnjavaju njegovu neospornu biološku aktivnost. Suvremenim analitičkim metodama određen je njegov fitokemijski sastav te su utvrđeni mehanizmi djelovanja na reološka svojstva krvi i ubrzanje njezina protoka. Stoga je razumljiva sve raširenija primjena ginka u očuvanju zdravlja i ublažavanju raznih zdravstvenih tegoba (23, 24). Tako su u Sjedinjenim Američkim Državama fitopreparati s ginkom najčešće korišteni dodaci prehrani za poboljšanje kognitivnih funkcija. U zadnjih dvadesetak godina za izradu fitopreparata se koristi standardizirani ekstrakt EGb 761 (25, 26), a biljna droga od koje se dobiva se sastoji od cjelovitih ili fragmentiranih, osušenih ginkovih listova (slika 4).



Slika 3. Listovi vrste *Ginkgo biloba* L. (www.commons.wikimedia.org)

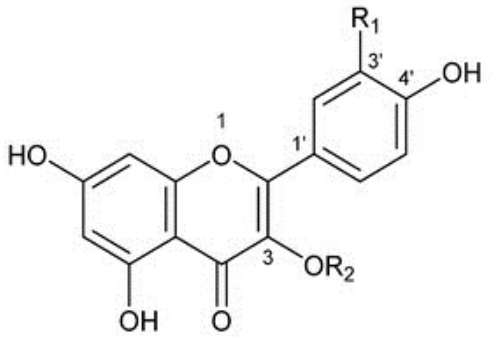


Slika 2. Osušeni ginkovi listovi (www.pharmawiki.ch)

4.2. FITOKEMIJSKI SASTAV GINKA

Do sada je iz ginkovih listova izolirano pedesetak spojeva, među kojima su za biološku aktivnost najvažniji flavonoidi i terpenski trilaktoni. U skupini flavonoida prevladavaju flavonolski mono-, di- i triglikozidi. Najčešći aglikoni su kvercetin, kemferol i izoramnetin, dok se u glikonskom dijelu najčešće nalaze glukoza i ramnoza, ponekad esterificirane p-

kumarnom kiselinom (slika 5). Ginko sadrži i biflavonoide kao što su amentoflavon (slika 6), gingetin i bilobetin (27, 28).



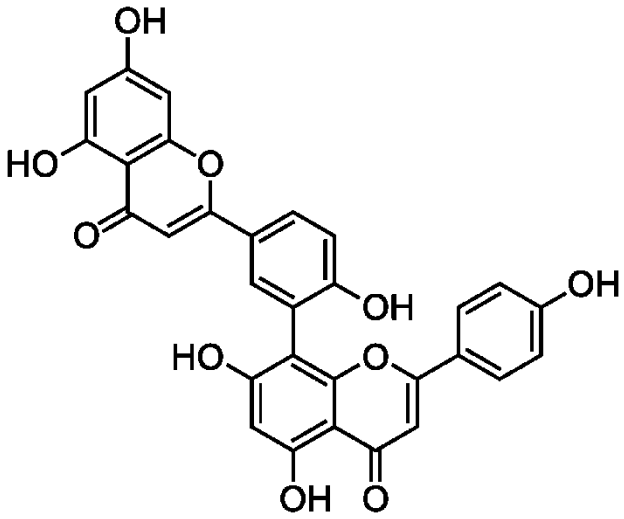
R_1 = H, kemferol

R_1 = OH, kvercerin

R_1 = OCH_3, izoramnetin

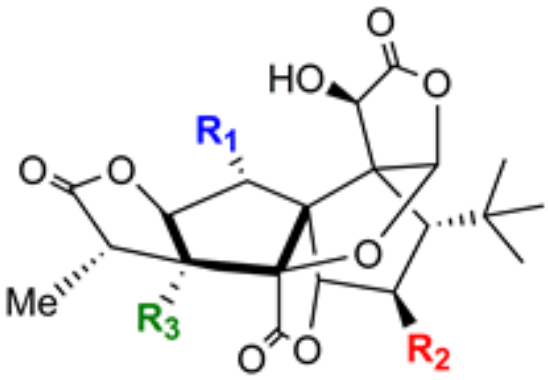
R_2 = mono-, di- i triglikozidi
(ramnoza, glukoza, p-kumarna kis.)

Slika 3. Kemijska struktura flavonolskih O-glikozida ginka (28)



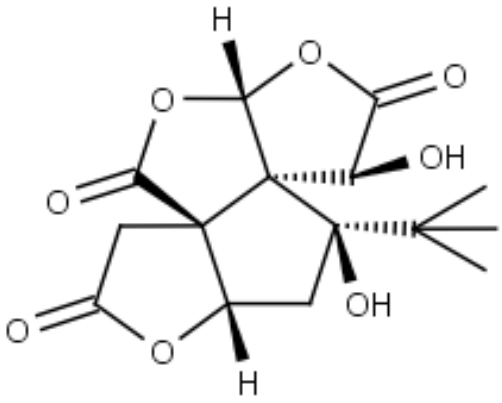
Slika 6. Kemijska struktura amentoflavona (www.en.wikipedia.org)

Skupinu terpenskih trilaktona čine diterpenski laktoni – ginkolidi A, B, C, J i M (slika 7) te seskviterpenski lakton – bilobalid (slika 8). Ovi se jedinstveni spojevi u prirodi nalaze samo u ginku. Ginkovi listovi sadržavaju i ginkolniu kiselinu (slika 9) koja pripada skupini alkilfenola (27, 29).

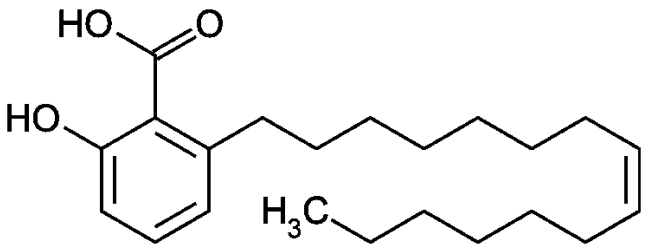


		R_1	R_2	R_3
ginkgolid	A (GA)	H	H	OH
ginkgolid	B (GB)	OH	H	OH
ginkgolid	C (GC)	OH	OH	OH
ginkgolid	J (GJ)	H	OH	OH
ginkgolid	M (GM)	OH	OH	H

Slika 7. Kemijska struktura ginkolida (29)



Slika 8. Kemijska struktura bilobalida (www.extrasynthese.com)


HO
O
HO
H3C

Slika 9. Glikolna kiselina (www.commons.wikimedia.org)

4.3. MEHANIZMI DJELOVANJA GINKOVOG EKSTRAKTA NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Unatoč porastu primjene standardiziranog ekstrakta ginkovih listova (EGb 761) i dokaza o njegovoj učinkovitosti, mehanizmi djelovanja na kardiovaskularni sustav još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Rezultati nekliničkih istraživanja sažeto su prikazani u tablci 2 (30).

Tablica 2. Rezultati različitih studija učinaka GBE-a na kardiovaskularni sustav (30)

UČINAK	**STANICE I TKIVA**	**PREDLOŽENI MEHANIZAM DJELOVANJA**
Antioksidacijski	Makrofagi Plućni endotel	Antioksidacija i slabljenje aktivnosti NFκB Supersija aktivacije NFκB, istjerivanje H_2O_2 izvan stanica

	C.elegans Analiza ekspresije mRna Miociti	Supersija inducibilnog Hsp16-2 Posredovanje preko genske transkripcije Indukcija ekspresije hem oksigenaze
Vazodilatacija	Zečja aorta	Relaksacija posredovana NO putem i Relaksacija posredovana endotelnim faktorima
Stanična adhezija	Miociti i endotel aorte Neutrofili i SV endotel	Regulacija stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva, aktivacija NFκB i ekspresija adhezijskih molekula Redukcija aktiviranog PL-A2, smanjenje sadržaja ATP-a
Aktivacija trombocita	Trombociti	Inhibicija vezanja PAF-a za membranske receptore Inhibicija oksidativnog stresa Kompetitivna inhibicija PAF-a
Aktivacija stanica glatkih mišića	Arterije (nakon angioplastike)	Inhibicija odgovora intime redukcijom ekspresije IL-1β mRNA i broja proliferirajućih stanica
Modulacija ionskih kanala	Mozak miša Eritrociti Aorta štakora Pluća arterija štakora	Prevencija ishemije, induciran popravak Na^+K^+-ATP-azne aktivnosti Stabilizacija stanične membrane modifikacijom ionskih kanala Povećanje unutarstaničnog Ca^{2+} Inhibicija influksa Ca^{2+}, aktivacija NO puta Smanjenje funkcije ionskog kanala kontroliranog s PKC-om

4.3.1. Antioksidacijski učinak

Slobodni radikali imaju glavnu ulogu u vaskularnim ozljedama i formiranju aterosklerotskog plaka. Opsežne studije na staničnim kulturama i životinjskim modelima dokazale su učinkovitost EGb 761 u borbi protiv slobodnih radikala koji oštećuju vaskularni endotel. Dokazano je da smanjuje intenzitet ventrikularnih aritmija u štakora i zamoraca tijekom ishemije i hiperfuzije (30). Welt i suradnici proučavali su utjecaj EGb 761 na mikrožile

miokarda u štakora za vrijeme hipoksije, koristeći elektronski mikroskop. Zabilježili su protektivno djelovanje na endotelne stanice (31).

4.3.2. Utjecaj na vazomotorne funkcije

Istraživanja provedena na različitim izoliranim tkivima pokazuju da EGb 761 može smanjiti vazospazam i inducirati o endotelu ovisnu relaksaciju. Nishida i Satoh (32) istraživali su vazorelaksirajuće učinke različitih sastojaka EGb 761 na prstenima aorte štakora te se pokazalo da sve sastavnice imaju o koncentraciji ovisan vazorelaksirajući učinak te da je konačni učinak posljedica komplicirane interakcije sastavnica ekstrakta Uspoređen je učinak nekoliko vazomotornih lijekova na dvjema fazama kontraktilnog odgovora izazvanog noradrenalinom na izoliranoj aorti zeca. Dodatno je ustanovljeno da EGb 761 povećava relaksaciju koja slijedi brzu fazu kontrakcije i inhibira sporu fazu kontrakcije (30).

4.3.3. Utjecaj na staničnu adheziju

Nakon ozljede, endotelne stanice mogu otpuštati različite čimbenike koji induciraju vensku trombozu. Studije su pokazale da EGb 761 snižava rizik od tromboze u oštećenom endotelu tako što inhibira aktivaciju endotela i adheziju. Chen i suradnici (33) proučavali su utjecaj ekstrakta na interakciju između citokinima induciranih monocita i endotelnih stanica humane aorte te su otkrili da je u endotelnim stanicama koje su bile tretirane ekstraktom došlo do supresije staničnog vezanja humanih monocita i tumorskih stanica. Nadalje, demonstrirali su da EGb 761 snizuje citokinima stimuliranu endotelnu adhezivnost tako što smanjuje unutarstanično stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva, aktivnost NFκB (nuklearni faktor κB) i ekspresiju adhezije molekula u humanim endotelnim stanicama aorte. Arnould i suradnici (34) promatrali su učinak EGb 761 na različite korake hipoksije uzrokovane aktivacijom endotelnih stanica, uključujući aktivaciju fosfolipaze A2 i smanjenje sadržaja adenozin trifosfata (ATP).

4.3.4. Utjecaj na aktivaciju trombocita

Aktivacija i agregacija trombocita pridonose stvaranju aterosklerotskog plaka i tromboze. Postoji više studija koje pokazuju protektivan učinak EGb 761 na aktivaciju trombocita. Testiran je učinak EGb 761 na humane stanice u kojima je agregacija izazvana faktorom aktivacije trombocita (PAF) te je pokazano da ekstrakt ima kompetitivni inhibitorni učinak, ovisan o koncentraciji na aktivaciju trombocita (30). Akiba i suradnici (35) pokazali su o dozi ovisne inhibitorne učinke EGb 761 na trombocitnu agregaciju uzrokovanu oksidacijskim stresom, primjerice indukcijom terc-butil hidroksiperoksida.

4.3.5. Utjecaj na aktivaciju stanica glatkih mišića

Postangioplastična restenoza razvija se kao odgovor na aktivaciju citokina i staničnu proliferaciju glatkih mišića. Lin i suradnici (36) istraživali su unutarnji odgovor na arterijama kunića hranjenih kolesterolom te podvrgnutih balonarnoj angioplastici. Otkriveno je da EGb 761, ovisno o dozi, inhibira serumom induciranu mitogenezu vaskularnih glatkih mišićnih stanica u uvjetima *in vitro*. Također su demonstrirali da EGb 761 snizuje IL-1mRNA i ekspresiju proteina, kao i postotak proliferirajućih stanica.

4.3.6. Utjecaj na signalne putove

Pretpostavlja se da utjecaj EGb 761 na kardiovaskularni sustav uključuje i djelovanje na ionske kanale. Pierre i suradnici (37) istražili su utjecaj GBE-a na aktivnost Na+K+ adenozin trifosfatazu (Na+K+ ATP-azu) u mozgu miševa. Otkrili su da ishemijom smanjena aktivnost Na+K+ ATP-aze i povećan sadržaj malondialdehida nestaju pri peroralnoj primjeni EGb 761 deset dana prije ishemijskog napada. Istražen je utjecaj EGb 761 na osmotsku krhkost eritrocita štakora. Zaključeno je da EGb 761 povećava otpornost membrane na hemolizu, što uključuje promjenu funkcija ionskih kanala i s membranom povezanih signalnih prijenosa (30). Kubota i

suradnici (38) otkrili su da EGb 761 i kvercetin povećavaju koncentraciju kalcija u vaskularnim endotelnim stanicama, što dovodi do vazodilatacije. Studija kineskih znnstvenika pokazala je da utjecaj EGb 761 na protein kinazom C, reguliran ionskim kanalom, smanjuje kroničnu hipoksičnu plućnu hipertenziju (30).

4.4. POTENCIJALNA TOKSIČNOST GINKA

U sirovom ekstraktu ginkovih listova. izdvaja se skupina alkilfenola (npr. ginkgolna kiselina, bilobol, ginkgol). Ta skupina pokazuje potencijalna toksična i alergena svojstva. U skladu s propisom Europske farmakopeje mora im se održavati maksimalna vrijednost od 5 ppm kako bi se osigurala sigurnost primjene (39).

4.4.1. Toksičnost jednokratne doze

DeFeudis izradio je izvješće o akutnoj toksičnosti provodeći eksperimente na štakorima i na miševima s različitim dozama EGb 761. Letalna doza za miševe iznosila je 7,73 (p.o.), 1,1 (i.v.) i 1,9 g/kg (p.o.), dok su letalne doze za štakore iznosile 1,1 (i.v.) i 2,1 g/kg (i.p.). Akutnu toksičnost oralno primijenjenog EGb 761 za štakore nije bilo moguće utvrditi. Primjenom doze EGb 761 od 10 g/kg oralno nije došlo do smrtonosnih posljedica te se veće doze nisu mogle primijeniti (39).

Leistner i Drewke ispitali su djelovanje izoliranog ginkgotoksina, znajući za prijavljene slučajeve epileptičnih napadaja, nesvjestice i paralize nogu. Doza od 11 mg/kg izazvala je u zamoracima napadaje. Primjena 30-50 mg/kg uzrokovala je u životinjama atrioventrikularni blok i ventrikularne fibrilacije, što je dovelo do smrti životinja. Određena je letalna doza za zečeve od 30 mg/kg, a za izazivanje konvulzija u štakora bilo je potrebno 400-600 mg/kg. HPLC analize, provedene na lijekovima različitih proizvođača, pokazuju sadržaj između 11,4 i

58,62 μg ginkgotoksina u maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi (120-240 mg). Stoga se postavlja pitanje bi li prisutnost ginko toksina mogla dovesti do neželjenih učinaka poput epileptičkih napadaja. Uzmemo li u obzir najgori mogući scenarij, tj. da primjenom jednodnevne doze u serumu završi sav ginkgotoksin (58,6 μg), njegova koncentracija u plazmi iznosila bi od 53 do 80 nM na 6-4 L krvi, što bi rezultiralo napadajem. Također je dokazana smanjena koncentracija vitamina B6 u krvnoj plazmi (114 nM) (39). Ginkgotoksin (4-O-metilpiridoksin) inducira neurotoksične simptome te se smatra antivitaminom B6. Zbog slične strukture s vitaminom B6, stupa u interakcije s njegovom biosintezom, metabolizmom i funkcijom te tako snižava njegovu koncentraciju u plazmi (40).

4.4.2. Toksičnost višekratnih doza

Provedene studije o kroničnoj toksičnosti ginkovog ekstrakta nisu pokazale dokaze o štetnosti na organe i utjecaj na hepatičku i renalnu funkciju (39).

Hecker i suradnici proveli su istraživanje citotoksičnog učinka ginkgolne kiseline u *in vitro* studiji provedenoj na staničnoj liniji humanih keratinocita HaCaT i na tubularnim epitelnim stanicama bubrega majmuna stanične linije LLC-MK2. Rezultati potvrđuju da ginkgolna kiselina, koja se uklanja pri izradi EGb 761, ima značajan citotoksični potencijal (39).

4.4.3. Kancerogenost i teratogenost

Trenutačno nema dokaza o povećanom riziku nastanka karcinoma u pacijenata koji uzimaju fitopreparate s ginkom u preporučenoj dozi. Do sada nije dokazano da ginko ima teratogeni učinak. Ekskrecija u majčino mlijeko nije se pokazala štetnom za novorođenčad (29, 39).

4.5. PRETKLINIČKA ISPITIVANJA

Potencijalna terapijska učinkovitost ginkovog ekstrakta ispitana je u nizu animalnih modela i u kliničkim studijama na osobama s Alzheimerovom bolešću, oslabljenim pamćenjem/demencijom povezanim sa starošću, smetnjama cerebralnog i okularnog protoka krvi te s kongestivnim predmenstrualnim sindromom. Ipak, primarna potencijalna terapijska uloga ginka odnosi se na liječenje cerebrovaskularnih i perifernih vaskularnih poremećaja (22). Razni pripravci s ginkom istraživani su na životinjskim modelima različitih bolesti. Ovdje su prikazane studije koje se odnose na učinke pripravaka ginka u modelima krvožilnih poremećaja.

4.5.1. Učinak na upalu u zidu aorte aterosklerotičnih štakora

U studiji Zhua i suradnika (40) ustanovljeno je da, u odnosu na zdrave štakore, štakori s aterosklerozom imaju u krvi povišene razine glukoze, ukupnog kolesterola (TC) i kolesterola u sklopu lipoproteina male gustoće (LDL-C), kalcija i C-reaktivnog proteina (indikator upale) te da imaju povišene razine topljive intercelularne adhezijske molekule (sICAM-1) i topljive vaskularne stanične adhezijske molekule (sVCAM-1). Istodobno, stijenke aorte karakterizirali su izrazito sužen lumen, zadebljanje intimalnog i neointimalnog sloja te ekspresija scavanger receptora A (SRA). Oralni tretman pripravkom ginka u zdravih štakora, ali ne i u onih s aterosklerozom, rezultirao je sniženjem serumskih razina CRP-a, SICAM-1, sVCAM-1 te sniženjem ekspresije SRA-a. Rezultati ukazuju na ginkov potencijal da ostvari metaboličke / protuupalne učinke koji bi mogli biti korisni u prevenciji vaskularnih promjena.

4.5.2. Učinak na krvne žile u modelu denerviranog mišića gastroknemijusa u štakora

Zhang i suradnici (41) pokazali su da se bilateralnom denervacijom gastroknemijusa u štakora, u mišiću, smanjuje omjer kapilara spram mišićnog tkiva, što je povezano s promjenama ekspresije vaskularnog endotelnog čimbenika (VEGF), receptora za fetalnu jetrenu kinazu (Flk-

1) i heat-shock proteina 70 (HSP70). Kronični oralni tretman ekstraktom ginka (EGb761) umanjio je učinak denervacije na omjer kapilare/mišićno tkivo, kao posljedica djelaovanja na povećanje ekspresije HSP70, dok nije uočen učinak na ekspresiju VEGF-a i Flk-1.

4.5.3. Učinak na metabolički profil u štakora s ishemijom miokarda

Koristeći posebno razvijenu *platformu* za simultanu analizu velikog broja metaboličkih pokazatelja u krvi (proteini, ugljikohidrati, razni lipidi i njihovi metaboliti, indikatori oksidativnog stresa – ukupno 808 različitih pokazatelja), Wang i suradnici (42) ispitali su učinak oralnog tretmana ginkovim ekstraktom u modelu ishemije miokarda u štakora koja je inducirana primjenom izoproterenola (agonist adrenergičkih beta-receptora). Sveukupni metabolički profil štakora pretretiranih ginkom tijekom četiri tjedna bitno se razlikovao od onoga u životinja bez pretretmana. Posebice, povišene su bile razine fosfolipida, slobodnih masnih kiselina i fosfoglicerida kojima se srčani mišić u stanju hipoksije koristi kao izvorima energije, a sniženi su bili svi pokazatelji oksidacijskog stresa, kao i razine kolesterola i razine čimbenika aktivacije trombocita (PAF). Zaključeno je da se ginkov protektivni učinak na miokardijalnu ishemiju temelji na kompleksnim metaboličkim učincima

4.6. KLINIČKE STUDIJE

4.6.1. Akutni učinak na vaskularnu funkciju i krvni tlak

Keheyan i suradnici (43) ispitali su akutni učinak ginkovog ekstrakta (6 kapsula od kojih svaka sadrži 60 mg ekstrakta EGb 761 s najmanje 24% flavonoidnih glikozida i 6% terpenskih laktona) na vaskularnu funkciju i na krvni tlak u jednostruko slijepoj, placebom kontroliranoj, randomiziranoj, križnoj studiji u 14 zdravih muškaraca, nepušača, u dobi od 18 do 37 godina. Neposredno nakon uzimanja ekstrakta (nakon cjelonoćnog gladovanja) ili placeba ispitanicima je serviran standardiziran doručak s niskim sadržajem masti (2795 kJ, 5,3 g masti, 145 g

ugljikohidrata i 17 g proteina) te je tijekom 6 sati praćen krvni tlak, indeks periferne augmentacije (pAIx), indeks krutosti krvnih žila (DVP-SI) i indeks refleksije (DVP-RI). Niti jedan od mjerenih pokazatelja nije se razlikovao nakon primjene ginkovohg ekstrakta ili placeba.

4.6.2. Učinak na inhibiciju agregacije trombocita niskom dozom acetilsalicilne kiseline

Gardner i suradnici (44) proveli su dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, randomiziranu studiju u trajanju od 4 tjedna u svrhu ispitivanja učinka ginkovog ekstrakta na inhibiciju agregacije trombocita dnevnom dozom acetilsalicilne kiseline (ASK) od 325 mg. Ukupno 67 bolesnika s verificiranom perifernom arterijskom bolesti (PAD) randomizirano je primalo ASK + pripravak ekstrakta ginka (60 mg EGb 761 s najmanje 24% flavonoidnih glikozida i 6% terpenskih laktona u dozi od 3 kapsule ujutro, uz ASK + 2 kapsule uvečer) ili ASK i placebo. Agregabilnost trombocita ocijenjena je testovima reakcije na stimulaciju agregacije *in vitr*o adrenalinom, adenozindifosfatom, kolagenom ili ristocetinom. Nije bilo razlike u agregabilnosti trombocita u bolesnika tretiranih ginkom u odnosu na placebo pa je zaključeno da ginko ne mijenja antiagregacijski učinak ASK-a.

4.6.3. Učinak na koronarni protok krvi

Wu i suradnici (45) proveli su dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, randomiziranu studiju na 60 zdravih odraslih osoba (isključni čimbenici: koronarna bolest, bolesti jetre, bubrega, hipertenzija, poremećaji zgrušavanja krvi; isključeni pušači i konzumenti alkohola) prosječne dobi 55 godina koji su (1:1) primili jednokratnu intravensku injekciju ginkovog ekstrakta (gination; 17,5 mg ekstrakta) ili fiziološku otopinu (placebo). Neposredno prije i nakon primjene lijeka ili placeba, izmjereni su pokazatelji protoka krvi kroz lijevu silaznu arteriju (nastavak lijeve koronarne arterije), a istodobno je mjerena o protoku ovisna dilatacija brahijalne arterije. Placebo nije imao nikakav učinak ni na jedan mjereni pokazatelj (stanje

nakon injekcije u usporedbi sa stanjem prije injekcije). Za razliku od placeba, ginkov ekstrakt značajno je povećao sve pokazatelje koronarnog protoka (najveću vršnu brzinu protoka u dijastoli, najveću vršnu brzinu protoka u sistoli i integriranu mjeru dijastoličkog protoka) i istodobno je stimulirao o protoku ovisnu dilataciju brahijalne arterije. Na taj je način pokazan povoljan akutni učinak ginka na endotelom posredovanu dilataciju i protok krvi kroz koronarne krvne žile.

4.6.4. Učinak na funkciju endotela u bolesnika s ranim stadijem dijabetičke nefropatije

U dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj randomiziranoj studiji, bolesnici s ranim stadijem dijabetičke nefropatije (mikroalbuminurija 30-299 mg/24 sata, bez znakova proteinurije), antihipertenzivima dobro kontroliranom hipertenzijom (sistolički tlak 120-125 mmHg, dijastolički 75-80 mmHg) i strogom kontrolom glikemije (glukoza natašte < 7,0 mmol/L, postprandijalno < 9 mmol/L) te primjenom dijetnih mjera, oralnih antidijabetika i/ili inzulina, primali su ekstrakt ginkovog lista (19,2 mg flavonoidnih glikozida i 4,8 mg terpenskih laktona) (n=32) ili odgovarajući placebo (n=32) tijekom 8 tjedana. Na kraju tretmana, u odnosu na stanje prije početka, placebo nije pokazao učinak na koncentraciju fibrinogena u plazmi, a ginkov ekstrakt ju je značajno snizio. Placebo nije djelovao na urinarnu ekskrecije albumina (pokazatelj bubrežne lezije, niže vrijednosti su povoljnije), a ekstrakt ju je snizio. Nadalje, placebo nije imao učinka na serumski kreatinin (pokazatelj bubrežne funkcije - niže vrijednosti su povoljnije), a ekstrakt ga je značajno snizio. Placebo nije djelovao na razinu dušikovog oksida u krvi, dok ju je ekstrakt povisio (NO je važan vazodilatator). Niti placebo niti ekstrakt nisu pokazali učinak na razine cirkulirajućeg endotelina 1 (važan vazokonstriktor). Placebo nije djelovao na razine vonWillebrandovog faktor u krvi (čimbenik koagulacije, niže vrijednosti su povoljnije), a ekstrakt ih je snizio. Konačno, placebo nije imao učinka na promjer nadlaktične arterije induciran zastojem krvi, a ekstrakt ga je povećao. Niti placebo niti ekstrakt nisu

djelovali na promjer nadlaktične arterije stimuliran nitroglicerinom. Rezultati su pokazali da bi ekstrakt ginkovog lista mogao biti koristan u dijabetičara s početnom dijabetičkom nefropatijom u smislu prevencije pogoršanja stanja bubrežne mikrocirkulacije jer smanjuje prokoagulantne čimbenike (vonWillebrandov čimbenik, fibrinogen), pojačava aktivnost vazodilatacijskih čimbenika (dušikov oksid), što sve odražava usporenu progresiju bubrežne ozljede i dulje očuvanje bubrežne funkcije (46).

4.6.5. Učinak na test opterećenja u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti

Gardner i suradnici (47) proveli su dvostruko slijepu, placebom kontroliranu studiju u 64 bolesnika s dokazanom perifernom arterijskom bolesti. Bolesnici su randomizirani te su primali (uz ostalu standardnu terapiju) ginkov ekstrakt (1 kapsula sadrži 60 mg ekstrakta EGb 761 standardiziranog na 24% flavonoidnih glikozida, 6% terpenskih laktona; dnevna doza 3 kapsule uz doručak + 2 uz večeru) (n=32) ili odgovarajući placebo tijekom 4 mjeseca. Izmjerene su bazalne vrijednosti vremena provedenog u hodu na pokretnoj traci (test opterećenja) do pojave boli. Izmjeren je i niz oksidiranih oblika lipoproteina male gustoće u krvi, protokom uvjetovane dilatacije femoralne arterije te su svi ispitanici ispunili validirane upitnike o smetnjama u hodu i o kvaliteti života. Promjene svih ovih parametara na kraju studije, u odnosu na početno stanje, bile su usporedive uz ginko i placebo, uz statistički neznačajan blagi trend povećavanja vremena u hodu na traci u bolesnika koji su uzimali ginko.

4.6.6. Učinak na funkciju lijeve klijetke u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca

Zhang i suradnici (48) proveli su randomiziranu, kontroliranu studiju u 84 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca. Ti su bolesnici liječeni standardnom terapijom inhibitorom konvertirajućeg enzima (perindopril), antagonistom aldosteronskih receptora (spironolakton) i diuretikom (furosemid) te su (n=42) primali i tablete ginkovog ekstrakta ili ga nisu primali (n=42). Nakon 12 i 24 tjedna liječenja bolesnici na ginku (u odnosu na one bez te terapije) imali

su više (bolje) vrijednosti triju pokazatelja funkcije lijeve klijetke utvrđene ultrazvukom na mitralnom zalisku: vršni protok krvi u sistoli i vršni protok krvi u ranoj i kasnoj dijastoli.

4.6.7. Akutni učinak na protok krvi u oku

Wimpssinger i suradnici (49) proveli su dvostruko slijepu, placebom kontroliranu randomiziranu križnu studiju u 15 zdravih muških dobrovoljaca. Ispitanicima su neposredno prije i tri sata nakon uzimanja oralnog pripravka s ginkovim ekstraktom EGb761 izmjereni pokazatelji okularne cirkulacije: retinalni arterijski i venozni promjer, protok krvi kroz retinu, intraokularni tlak i amplituda pulsacije fundusa oka. Ni u jednom parametru nije bilo statistički značajne razlike između ginka i placeba.

4.8.8. Zaštitni učinak u bolesnika s primarnom kroničnom venskom insuficijencijom

Bolesnici s kroničnom venskom insuficijencijom (CVI) imaju povišene razine cirkulirajućih endotelnih stanica (pokazatelj ozljede endotela). Janssens i suradnici (50) proveli su dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, randomiziranu studiju u kojoj su bolesnici s CVI-jem primali proizvoda Ginkor Fort (sadrži ginkov ekstrakt, trokserutin i heptaminol) ili odgovarajući placebo tijekom 4 tjedna. Sniženje broja cirkulirajućih endotelnih stanica u odnosu na stanje prije terapije bilo je veće u bolesnika tretiranih Ginkor Fort preparatom (14,5%) nego u onih na placebu (8,4%), što ukazuje na mogući blagotvorni učinak ginka u ovih bolesnika.

4.6.9. Učinak na rizik od kardiovaskularnih događaja

Kuller i suradnici (51) proveli su dvostruko slijepu, placebom kontroliranu randomiziranu studiju na ukupno 3069 bolesnika starijih od 75 godina, s barem jednom dijagnosticiranom kardiovaskularnom bolesti. Uz svoju redovnu terapiju primali su 2x120 mg/dan ginkovog ekstrakta EGb 761 ili odgovarajući placebo. Prosječno vrijeme praćenja iznosilo je 6,1 godinu.

Nije uočena razlika između skupina u pojavnosti infarkta miokarda, angine, moždanog udara (ishemijskog ili hemoragijskog) ili klinički manifestne periferne arterijske bolesti.

4.6.10. Učinak na sniženje krvnog tlaka

Pojedinim kliničkim ispitivanjima dokazivala se djelotvornost primjene ginka na sniženje krvnoga tlaka u osoba starije životne dobi. Tako se u studiji u kojoj je sudjelovalo 3069 ispitanika, proučavao srčano-krvožilni zaštitni učinak ginka na vazodilataciju i na sniženje krvnoga tlaka. Sudionici su primjenjivali ili 240 mg ginkovog ekstrakta na dan ili ekvivalentnu količinu placeba tijekom 6 godina. Kako su svi sudionici bili stariji od 75 godina, uzeti su u obzir i svi lijekovi za bolesti srčano-krvožilnog sustava koje su primjenjivali u svakodnevnoj terapiji. Rezultati su mjereni svakih 6 mjeseci. Ukupno 54% sudionika na početku ispitivanja imalo je hipertenziju, 28% je bilo klinički u stanju predhipertenzije, a 17% je imalo normalne vrijednosti krvnog tlaka. Tijekom praćenja rezultata zabilježene su podjednake promjene u krvnom tlaku i pulsu u objema skupinama. Zanimljivo je istaknuti da je ista studija dokazivala djelotvornost ginka na pamćenje i demenciju istih sudionika, u istoj dozi (240 mg/dan) tijekom istog vremenskog razdoblja. No, nije dokazan bolji učinak ginka u odnosu na placebo (52).

4.7. POTENCIJALNE INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA

Neki autori tvrde da kombinacija ginka s antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima može dovesti do krvarenja. Te se tvrdnje temelje na klinički dokazanom antitrombocitnom djelovanju ginka. Neki rezultati kontroliranih studija dokazuju da ginko nema značajan utjecaj na hemostazu niti će nepovoljno utjecati na sigurnost istovremene primjene varfarina ili aspirina. Većina tih studija provedena je s dobro definiranim ekstraktom EGb 761. Stoga se na

temelju dostupnih informacija ne može u potpunosti isključiti mogućnost krvarenja u slučaju istovremenog uzimanja fitopreparata s ginkom (53).

Engelson i suradnici (54) proveli su dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano, ukriženo istraživanje na 24 pacijenata prosječne starosti 64,5 godina koji su na dugotrajnoj, stabilnoj terapiji varfarinom. Tijekom 4 tjedna pacijentima se davalo 100 mg Coenzyme Q10, 100 mg ginka ili placebo, nakon čega je slijedila dvotjedna stanka. INR se pacijentima održavao između 2 i 4 kako bi doza varfarina bila dobro prilagođena. Tijekom studije pacijentima se INR nije mijenjao te nije bilo potrebe za promjenom doze varfarina. Zaključeno je da ginko ne stupa u interakcije s varfarinom.

Wolf i suradnici (55) proveli su dvostruko slijepu studiju u kojoj su htjeli ispitati mijenja li učinak ginka (EGb 761) djelovanje acetilsalicilne kiseline (ASK) na agregaciju trombocita, vrijeme krvarenja i druge koagulacijske parametre zdravih ispitanika. U studiji je sudjelovalo 50 zdravih muškaraca u dobi 20-44 godine. Bili su podijeljeni u dvije skupine. Ispitna skupina uzimala je ujutro 500 mg ASK-a u tableti i 120 mg EGb 761 u tableti ujutro te navečer placebo tabletu i 120 mg EGb 761 u tableti. Kontrolna skupina uzimala je 500 mg ASK-a u tableti i placebo ujutro te dvije placebo tablete navečer. Tretman je trajao 7 dana nakon čega je slijedila trotjedna pauza. Mjereno je vrijeme krvarenja, aktivnost trombocita i koagulacijski parametri. Ispitanicima koji su uzimali samo ASK došlo je do produljenja vremena krvarenja. U skupini koja je dodatno tretirana s EGb 761 nije bilo značajno drugačijih rezultata. Ostali mjereni parametri, aktivnost trombocita i koagulacijski parametri bili su jednaki u objama skupinama. Iz ovih rezultata može se zaključiti da kombinacija ginka i ASK-a ne predstavlja rizik, uključujući i starije pacijente koji su na terapiji s EGb 761.

Gardner i suradnici (56) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebom kontroliranu kliničku studiju u trajanju od 4 tjedna. Ispitanici su bile osobe sa simptomima periferne

arterijske bolesti. U ispitnoj skupini ispitanici su na dan uzimali pet tableta sa 60 mg ekstrakta EGb 761 i 325 mg ASK-a, dok su u kontrolnoj uzimali 325 mg ASK-a i placebo. Rezultati nisu pokazali značajnu razliku u parametrima koagulacije između placeba i kontrolne skupine. Možemo zaključiti da istovremeno uzimanje EGB-a i ASK-a nema klinički značaj.

Pripravci s ginkom često se primjenjuju u populaciji koja je na terapiji varfarinom. Veći broj studiaj proučavao je njihove potencijalne interakcije, posebice kada se primjenjuju veće doze ekstrakta. Tako su Jiang i suradnici (57) ispitivali učinak zajedničke primjene na koagulaciju krvi. U njoj je sudjelovalo 12 ispitanika, a primijenjena je jednokratna doza varfarina od 25 mg ili je primijenjena 7 dana nakon uzimanja ginkovog ekstrakta. Primjena ginka trajala je još 7 dana nakon jednokratne doze varfarina. Pripravak ginka bio je standardiziran, ekvivalentan količini od 2 grama ginkovog lista s 9,6 mg flavonoidnih glikozida i s 2,4 mg ginkolida i bilobalida. Rezultati su izraženi agregacijom trombocita, internacionalnim vrijednostima za protrombinsko vrijeme. Pokazalo se da u zadanim uvjetima ispitivanja ginkov ekstrakt u preporučenim dnevnim dozama ne utječe na vrijednosti protrombinskog vremena.

4.8. REGULATIVA FITOPREPARATA S GINKOM

U današnje vrijeme velike farmaceutske tvrtke sve više pokazuju interes za istraživanje biljaka kao izvor novih struktura te za razvoj standardiziranih tvari s dokazanom djelotvornosti, sigurnosti i kvalitetom (58). Proizvodnja pripravaka nas ginkom počela je dobivati ozbiljnije razmjere nakon 1994. godine, kada su *Svjetska zdravstvena organizacija* (WHO) i *Savezna komisija za monografije droga SR Njemačke* (E Commission) donijele monografiju za ginkov ekstrakt. Time je i formalno odobrena primjena ginka za poboljšanje periferne i cerebralne cirkulacije (29, 59). Kao droga koriste se osušeni listovi vrste *Ginkgo biloba* L., Ginkgonis

folium, odnosno suhi ekstrakt ginkovih listova, Ginkonis extractum siccum raffinatum et quantificatum. Prema monografijama Europske farmakopeje droga Ginkonis folim treba sadržavati najmanje 0,5% flavonoida, izraženih kao flavonolski glikozidi (osušena droga), dok se suhi ekstrakt kvantificira na 22-27% flavonoida, 2,6-3,2% bilobalida te najviše 5 ppm ginkolne kiseline (60).

Fitopreparati koji sadrže ginkov ekstrakt su među najprodavanijim i najpopularnijim biljnim lijekovima i dodacima prehrani posljednjih 20-tak godina. Nadležno tijelo za lijekove u Republici Hrvatskoj (RH) i Europskoj uniji (EU) su Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europska agencija za lijekove (EMA), a za dodatke prehrani Ministarstvo zdravstva RH te Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA). Za razliku od biljnih lijekova, dodaci prehrani ne služe liječenju već samo pomažu u održavanju zdravlja. Stoga ove dvije skupine ne podliježu istom postupku odobravanja za stavljanje u promet. Biljni lijekovi su regulirani Zakonom o lijekovima, dok su dodaci prehrani regulirani zakonodavstvom o hrani te se kontrola njihove kvalitete prvenstveno odnosi na analizu zdravstvene (sanitarne) ispravnosti. Nije uključeno dokazivanje djelotvornosti, kao što je to slučaj za lijekove. Nadalje, praćenje nuspojava za dodatke prehrani nakon njihova stavljanja na tržište nije obvezno, dok je za lijekove razvijen sustav obveznog prijavljivanja i praćenja nuspojava da bi sigurnost njihove primjene bila pod stalnim stručnim nadzorom (61).

Zakon o lijekovima (63) donosi definicije relevantne za biljne lijekove. Biljni lijek je lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka. Tradicionalni biljni lijek je biljni lijek čiju je sigurnost primjene i djelotvornost moguće prepoznati na temelju njegove tradicionalne uporabe i koji ispunjava uvjete određene ovim Zakonom. Biljne tvari jesu cijele ili narezane biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi, gljive, u osušenom ili svježem obliku te

neobrađene izlučine biljaka; biljne tvari označavaju se korištenim dijelom biljke i botaničkim nazivom biljke u skladu s binomnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor). Biljni pripravci jesu pripravci dobiveni različitim postupcima iz biljnih tvari (usitnjavanje, ekstrakcija, fermentacija, destilacija, pročišćavanje, koncentriranje, tiještenje) te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine biljaka.

Odbor za biljne lijekove (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) usvojio je 28. siječnja 2015. godine monografiju droge Ginkgonis folium prema kojoj se fitopreparati mogu registrirati kao lijekovi s provjerenom medicinskom primjenom (*well established use*) te tradicionalni biljni lijekovi na temelju iskustva dugotrajne primjene (63).

4.9. BILJNI LIJEKOVI S GINKOM

4.9.1. Indikacije, doziranje i način primjene

Biljni lijek s provjerenom medicinskom uporabom koji sadrži ginko je indiciran za poboljšanje kognitivnih poremećaja i kvalitete života kod blage demencije (ne postoje relevantne indikacije za djecu i adolescente). Tradicionalni biljni lijek se indicira za ublažavanje osjeta težine u nogama te hladnih ruku i nogu povezano s manjim cirkulacijskim poremećajima, nakon što je liječnik isključio ozbiljna stanja. Tablica 3 donosi propisano doziranje i način primjene biljnih lijekova s ginkom u EU ovisno o kategoriji u kojoj se lijek registrira (63).

Tablica 3. Doziranje i način primjene biljnih lijekova s ginkom

Provjerena medicinska uporaba	**Tradicionalni biljni lijekovi**
Doziranje *Odrasli, stariji* Pojedina doza: 120-240 mg	**Doziranje** *Odrasli, stariji* Pojedina doza: 250-360 mg.

Dnevna doza: 240 mg Ne postoje relevantne indikacije za djecu i adolescente. **Trajanje primjene** Liječenje bi trebalo trajati najmanje 8 tjedana. Ako se stanje ne popravi ili se čak pogorša nakon terapijskog razdoblja od 3 mjeseca, liječnik mora odlučiti je li nastavak terapije opravdan. **Način primjene** Za primjenu kroz usta.	Dnevna doza: 750 mg Upotreba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije preporučena. **Trajanje primjene** Ako simptomi potraju duže od 2 tjedna, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim stručnjakom. **Način primjene** Za primjenu kroz usta.

EMA u monografiji donosi i nekoliko upozorenja kod primjene ovih lijekova. Ukoliko se simptomi bolesti pogoršaju tijekom primjene, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili ljekarnikom. U bolesnika koji imaju patološki povećanu sklonost krvarenju (hemoragijska dijateza) i istodobno uzimaju antikoagulanse i antitrombotike, ovaj lijek se smije primijeniti tek nakon savjetovanja s liječnikom. Pripravci koji sadrže ginko može povećati sklonost krvarenja, lijek treba prekinuti uzimati kao mjeru opreza tri do četiri dan prije operacije. U bolesnika koji boluju od epilepsije, ne možu se isključiti pojava daljnjih napadaja potaknutih uzimanjem proizvoda koji sadrže ginko.

Ako se lijek primijenjuje istodobno s antikoagulansima (npr. fenoprokumon i varfarin) ili antitromboticima (npr. klopidrogel, acetilsaliclna kislina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi), moguć je utjecaj na njihov učinak. Dostupne studije s varfarinom nisu ukazale na interakciju između varfarina i proizvoda koji sadrže ginko, no adekvatno praćenje se preporučuje kad se počinje s terapijom, mijenja doza, prestaje s primjenom ili ako se mijenja proizvod koji sadrži ginko. Interakcija s talinololom ukazuje da bi ginko mogao inhibirati intestinalni P-glikoprotein. To može dovesti do povećane izloženosti lijekovima koji imaju učinak na intestinalni P-glikoprotein, kao što je dabigatran eteksilat. Preporučuje se oprez ako

se ginko uzima istodobno s dabigatranom. Jedna studija o interakcijama je ukazala da C_{max} nifedipina (za liejčenje angine pektoris i arterijske hipertezije) može biti povećana uzimanjem ginka. U nekih pojedinaca s povećanjem do 100% je uočena vrtoglavica i pojačano crvenilo, uz osjećaj vrućine. Istodobna upotreba preparata koji sadrže ginko i efavirenz (za liječenje oboljelih od HIV-infekcija) nije preporučena jer se može smanjiti razina koncentracije efavirenza u plazmi zbog indukcije CYP34A.

Trudnoća i dojenje

Primjena u trudnoći je kontraindicirana budući da ginkovi ekstrakti mogu umanjiti agregacijsku sposobnost trombocita, može se pojačati sklonost krvarenju. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna za definiranje reproduktivne toksičnosti. Zbog ograničenih podataka primjena za vrijeme dojenja nije preporučena jer nije poznato izlučuju li se metaboliti bioaktivnih sastavnica ginka u majčino mlijeko, pa se rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Specifične studije za procjenu učinaka ginka na plodnost nisu provedene (u ispitivanjima na ženskim miševima opaženi su učinci na plodnost).

Neželjeni učinci

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Prijavljivana su krvarenja pojedinih organa (uho, nos, mozaki gastrointestinalni sustav).
Učestalost nije poznata.

Poremećaji živčanog sustava
Vrlo često: glavobolja.
Često: omaglica.

Poremećaji probavnog sustava
Često: proljev, abdominalna bol, mučnina, povraćanje.

Poremećaji imunološkoj sustava
Mogu se javiti reakcije preosjetljivosti (alergijski šok). Učestalost nije poznata.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Mogu se javiti kožne alergijske reakcije (eritem, edem, svrbež i osip). Učestalost nije poznata (61).

4.9.2. Biljni lijekovi s ginkom u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj je registrirani su biljni lijekovi s djelatnom tvari Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum (omjer biljne droge i suhog ekstrakta je 35–67 : 1; ekstrakcijsko otapalo aceton, 60% *m/m*). Općenito su indicirani za poboljšanje stanja bolesnika s oštećenjem kognitivnih funkcija (povezanim sa starenjem) i kvalitete života u bolesnika s blagom demencijom. Detaljnije navedene indikacije obuhvaćaju:

a) ublažavanje simptoma koji nastaju kao posljedica poremećaja prokrvljenosti mozga (sindrom demencije pri vaskularnoj demenciji i miješanim oblicima demencije) koji se mogu očitovati kao: oslabljeno pamćenje, poremećaj koncentracije, neraspoloženje, omaglica, vertigo, tinitus i glavobolja;
b) ublažavanje simptoma koji nastaju kao posljedica oslabljene cirkulacije u nogama: osjećaj hladnoće, trnci i obamrlost, te bolovi tijekom hodanja u bolesnika s perifernom arterijskom okluzivnom bolešću, stadija II prema Fontaine-u (intermitentna klaudikacija) unutar okvira fizikalnih terapijskih mjera, posebno vježbi hodanja;
c) pomoćna terapija u slučaju vertiga vaskularnog i degenerativnog porijekla;
d) pomoćna terapija kod tinitusa vaskularnog i degenerativnog porijekla.

Na stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode navedeni su lijekovi s ginkom od tri proizvođača koji dolaze u obliku tvrdih kapsula i filmom obloženih tableta s 40, 80 i 120 mg ekstrakta:

Bilobil 40 mg tvrde kapsule
Bilobil forte 80 mg kapsule, tvrde

Bilobil Intense 120 mg kapsule, tvrde
Ginkgo 40 mg filmom obložene tablete
Tebokan 40 mg filmom obložene tablete
Tebokan forte 120 mg filmom obložene tablete (61).

5. ZAKLJUČAK

Bolesti srca i krvožilnog sustava glavni su uzrok smrti u razvijenim zemljama svijeta, a u Hrvatskoj gotovo svaka druga osoba umire zbog kardiovaskularne bolesti. Prevenciji i liječenju ovih bolesti svakako pridonose fitopreparati koji se registriraju kao biljni lijekovi ili dodaci prehrani. Među najvažnijim biljnim lijekovima s učinkom na srce i krvne žile nalaze se oni koji kao djelatnu tvar sadržavaju pročišćen i kvantificirani ekstrakt listova vrste *Ginkgo biloba* L.

Provedenim nekliničkim istraživanjima ustanovljeno je da standardizirani ginkovov ekstrakt utječe na patofiziološke procese koji pogađaju endotel žila različitim mehanizmima djelovanja poput antioksidacijskog učinka, inhibicije oslobađanja dušikovog oksida i medijatora upale te smanjenja aktivacije proupalnih stanica i trombocita.

Kliničke studije su pokazale pozitivno djelovanje standardiziranog ginkovog ekstrakta na endotelom posredovanu dilataciju i protok krvi u zdravih osoba te povoljan učinak u bolesnika s početnom dijabetičkom nefropatijom, kroničnim zatajenjem srca i primarnom kroničnom venskom insuficijencijom djelujući na niz indikatora funkcije endotela. Suprotno tome, klinički nije ustanovljen učinak na vaskularnu funkciju i krvni tlak te protok krvi u oku, kao ni utjecaj

na antiagregacijski učinak acetilsalicilne kiseline, test opterećenja u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti te na rizik od kardiovaskularnih događaja.

Provedena istraživanja pružaju znanstvenu potvrdu opravdanosti primjene ginka u prevenciji i liječenju bolesti srca i krvnih žila te ukazuju na njegov dobar sigurnosni profil. No, potrebne su nove studije da bi se dobili nedvojbeni klinički dokazi te razjasnili mehanizmi djelovanja.

6. LITERATURA

1. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada 2012, str. 104-112, 157-175.
2. Fanghanel J, Anderhuber F, Pera F. Waldeyerova anatomija čovjeka. Golden marketing 2009, str. 850-867.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Medicinska naklada 2002, str. 749-794.
4. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, Interna medicina. Naklada Ljevak 2008, str. 465-620.
5. Liu RT, Hernandez EM, Trout ZM, Kleiman EM, Bozzay ML. Depression, social support, and long-term risk for coronary heart disease in a 13-year longitudinal epidemiological study; Psychiatry Res 2017;251:36-40.
6. World Health Organisation (WHO): Cardiovascular diseases.
   Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
   Pristupljeno: 5. svibnja 2017.
7. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2013.
8. Dostupno na: https://hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/KVBbilten_2011-10-5f-2013-3.pdf; Pristupljeno: 5. travnja 2017.
9. Katzung BG. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, 2011, str. 167-269.
10. HZZO: Objavljene liste lijekova. Dostupno na:
    http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/
    Pristupljeno: 28. kolovoza 2015.

11. Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan SY, Zhou SF. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. Curr Med Chem 2011;18:4836-4850.
12. Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. J Clin Pharm Therap 2010;35:11-48.
13. World Health Organisation (WHO): Prevention of Cardiovascular Disease, Pocket Guidelines for Assessmentand Management of Cardiovascular Risk. Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/PocketGL.ENGLISH.AFR-D-E.rev1.pdf, Pristupljeno: 5 svibnja 2015.
14. Kralj V. Kardiovaskularne bolesti - veličina problema i mogućnosti prevencije. Cardiol Croat 2012;7:231-233.
15. Mansi IA, English JL, Morris MJ, Zhang S, Mortensen EM, Halm EA. Statins for primary prevention in physically active individuals: Do the risks outweigh the benefits?, J Sci Med Sport 2017;20:627-632.
16. Köhler S, Funk P, Kieser M. Influence of a 7-day treatment with *Ginkgo biloba* specialextract EGb 761 on bleeding time and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study inhealthy volunteers. Blood Coagul Fibrinolysis 2004;15:303-309.
17. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. PLoS One 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0098611
18. Scherer DJ, Nicholls SJ. Lowering triglycerides to modify cardiovascular risk: will icosapen tdeliver? Vasc Health Risk Manag 2015;11:203-209.
19. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. Nutrition 2010;26:250-254.
20. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. Int J Endocrinol Metab 2014;12:180-181.
21. Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. Integr Blood Press Control 2014;7:71-82.
22. McKenna DJ, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of *Ginkgo biloba* in clinical and preclinical applications. Altern Ther Health Med 2001;7:70-86.

23. World Health Organisation (WHO): Cardiovascular diseases (CVDs). Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/; Pristupljeno: 7. svibnja 2015.
24. van Beek TA. ur. *Ginkgo Biloba* (Medicinal and aromatic plants-industrial profiles) CRC; 2000, str. 7-23.
25. Pang Z, Pan F, and He S. *Ginkgo biloba*: History, current status, and future prospects, J Altern Complem Med 1996;2:359-363.
26. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. J Food Sci 2008,73:14-19.
27. van Beek TA. Chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaves and extracts. J Chromatogr A 2002;967:21-55.
28. Zhang L, Wu T, Xiao W, Wang Z, Ding G, Zhao L. Enrichment and purification of total ginkgo flavonoid o-glycosides from *Ginkgo biloba* extract with macroporous resin and evaluation of anti-inflammation activities *in vitro*. Molecules 2018;23:1-12.
29. World Health Organisation (WHO): WHO monographs on selected medicinal plants - Volume 1, Geneva, 1999, str. 154-167.
30. Zhou W, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C., Clinical Useand Molecular Mechanisms of Actionof Extract of Ginkgo biloba L eavesin Cardiovascular Diseases, Cardiovasc Drug Rev. 2004, 22(4):309-19.
31. Welt K, Fitzl G, Schaffranietz L. Myocardium-protective effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in old rats against acute isobaric hypoxia. An electron microscopic morphometric study. II. Protection of microvascular endothelium. Exp Toxicol Pathol 1996;48:81-86.
32. Nishida S, Satoh H. Comparative vasodilating actions among terpenoids and flavonoids contained in *Ginkgo biloba* extract. Clin Chim Acta 2004;339:129-133.
33. Chen JW, Chen YH, Lin FY, Chen YL, Lin SJ. *Ginkgo biloba* extract inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced reactive oxygen species generation, transcription factor activation, and cell adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1559-1566.
34. Arnould T, Michiels C, Janssens D, Berna N, Remacle J. Effect of Ginkor Fort on hypoxia-induced neutrophil adherence to human saphenous vein endothelium. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31:456-463.

35. Akiba S, Kawauchi T, Oka T, Hashizume T, Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of *Ginkgo biloba* L. on oxidative stress-induced platelet aggregation. Biochem Mol Biol Int 1998;46:1243-1248.
36. Lin SJ, Yang TH, Chen YH, Chen J-W, Kwok C-F, Shiao M-S, Chen Y-L. Effects of *Ginkgo biloba* extract on the proliferation of vascular smooth muscle cells in vitro and on intimal thickening and interleukin-1beta expression after balloon injury in cholesterol-fed rabbits in vivo. J Cell Biochem 2002;85:572-582.
37. Pierre S, Jamme I, Droy-Lefaix MT, Nouvelot A, Maixent JM. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects Na,K-ATPase activity during cerebral ischemia in mice. Neuroreport 1999;10:47-51.
38. Kubota Y, Tanaka N, Umegaki K, Takenaka H, Mizuno H, Nakamura K, Shinozuka K, Kunitomo M. *Ginkgo biloba* extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level. Life Sci 2001;69:2327–2336.
39. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on *Ginkgo biloba* L., folium Dostupno na: http://www.ema.europa.eu, Pristupljeno 5. kolovoza 2016.Jang HS, Roh SY, Jeong EH, Kim BS, Sunwoo MK. Ginkgotoxin induced seizure caused by vitamin B6 deficiency. J Epilepsy Res 2015;5:104-106.
40. Zhu GY, Zhu W, Pan LY, Ma XJ, Yuan HT, Yang G. Effect of *Ginkgo biloba* tablet on the expression of scavenger receptor a of the aortic wall in atherosclerotic rats. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2016;36:449-453.
41. Zhang D, Wu R, Kang H, Hong G, Kang S, Zhang Z. The protective effect of EGB761 on vessels of denervated gastrocnemius in rats and its mechanismus, J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2011 Dec;31(6):789-93.
42. Wang Z, Zhang J, Ren T, Dong Z. Targeted metabolomic profiling of cardioprotective effect of *Ginkgo biloba* L. extract on myocardial ischemia in rats. Phytomedicine 2016;23:621-631.
43. Keheyan G, Dunn LA, Hall WL. Acute effects of *Ginkgo biloba* extract on vascular function and blood pressure. Plant Foods Hum Nutr 2010;66:209-211.
44. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. Blood Coagul Fibrinolysis 2007;18:787-793.

45. Wu Y, Li S, Cui W, Zu X, Du J, Wang F. *Ginkgo biloba* extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation. Phytomedicine 2008;15:164-169.
46. Li XS, Zheng WY, Lou SX, Lu XW, Ye SH. Effect of Ginkgo leaf extract on vascular endothelial function in patients with early stage diabetic nephropathy. Chin J Integr Med 2009;15:26-29.
47. Gardner CD, Taylor-Piliae RE, Kiazand A, Nicholus J, Rigby AJ, Farquhar JW. Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on treadmill walking time among adults with peripheral artery disease: a randomized clinical trial. J Cardiopulm Rehabil Prev 2008;28:258-265.
48. Zhang H, Li YJ, Yang R. Tissue doppler imaging observation on effect of long-term use of *Gingko biloba* tablet on left ventricular function in patients with chronic heart failure. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2010;30:478-481.
49. Wimpissinger B, Berisha F, Garhoefer G, Polak K, Schmetterer L. Influence of *Ginkgo biloba* on ocular blood flow. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:445-449.
50. Janssens D, Michiels C, Guillaume G, Cuisinier B, Louagie Y, Remacle J. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33:7-11.
51. Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL, Carlson MC, Mercado C, Lopez OL, Burke GL, Furberg CD, DeKosky ST. Does *Ginkgo biloba* reduce risk of cardiovascular events? Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:41-47.
52. Brinkley TE, Lovato JF, Arnold AM, Furberg CD, Kuller LH, Burke GL, Nahin RL, Lopez OL, Yasar S, Williamson JD. Effect of *Ginko biloba* on blood pressure and incidence of hypertension in elderly men and women. Amer J Hypertens 2010;23:528-533.
53. Bone, KM. Potential interaction of *Ginkgo biloba* leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? Mol Nutr Food Res 2008;52:764-771.
54. Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KF. Effect of Coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment. A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-overtrial, Ugeskr Laeger 2003;165:1868-1871.
55. Wolf HR. Does *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? Drugs R D 2006;7:163-172.

56. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. Blood Coagul Fibrinolysis. 2007;18:787-793.
57. Jiang X,Williams KM, Liauw WS. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology 2004;59:425-432.
58. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Braz J Med Biol Res 2000;33:179-189.
59. Blumenthal M. ur. Herbal medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council 2000, str. 160-169
60. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, 2014.
61. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/, Pristupljeno: 15. siječnja 2018.
62. Zakon o lijekovima. Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html. Pristupljeno 7. prosinca 2017.
63. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu, Pristupljno: 5. studenog 2017.