

جینکوبیلوبا

و

اثرات درمانی آن در آלצהیر

دکتر آزاده عرفانیان

.....
مسؤول اداره برنامه‌ریزی اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر، وزارت بهداشت

چشم می‌خورد. جینکوبیلوبا یکی از پرمصرف‌ترین محصولات گیاهی بوده که بسیار مورد تحقیق قرار گرفته است و در آلمان و چین شایع‌ترین داروی گیاهی است که تجویز می‌گردد. به دلیل قانون سلامتی و آموزش مکمل‌های تغذیه ۱۹۹۴، اداره غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA)، مکمل‌های حاوی گیاهان را از نظر ایمنی یا کارآیی کنترل نمی‌کند. از این‌رو، برخلاف داروهای نسخه‌دار یا بدون نسخه مورد تایید FDA هیچ تضمینی از قدرت، خلوص یا ایمنی مکمل‌های تغذیه حاوی جینکوبیلوبا وجود ندارد.

■ **ترکیب شیمیایی**
عصاره برگ جینکوبیلوبا حاوی فلاونول

■ مقدمه

این مقاله ترکیب شیمیایی، ترکیبات موثره خصوصیات فارماکولوژیک، عوارض جانبی، تداخلات دارویی و مقدار مصرف عصاره برگ گیاه جینکوبیلوبا را تشریح می‌کند. به علاوه مروری بر برخی تحقیقاتی دارد که مصرف جینکوبیلوبا را اختصاصاً برای اختلال حافظه یا بہبود حافظه ارزیابی کرده‌اند.

جینکوبیلوبا از درخت Ginkgo biloba linne به دست می‌آید. این درخت که در عصر یخ‌بندان در خطر انقراض قرار گرفته بود، در چین زنده مانده و به نظر می‌رسد یکی از قدیمی‌ترین گونه‌های درختان باشد، درخت جینکو در اروپا و آمریکای شمالی به عنوان یک درخت تزیینی شناخته شده و در خیابان‌ها و پارک‌های شهر به

باعث بھبود کنترل عروق می‌گردد. تصور می‌شود انقباض عروقی و بھبود تونیسیته وریدی نتیجه مهار فسفودی استراز و آزادسازی کاتکول آمین‌ها باشد. اثرات مفید عصاره برگ جینکوبیلوبا در بیماری الزایمر احتمالاً به دلیل مهار سمیت و مرگ سلولی ایجاد شده با پیتیدهای بتا‌امیلوپیدی است. به نظر می‌رسد که عصاره برگ جینکوبیلوبا:

- منوآمین اکسیداز A و B را مهار می‌کند.
- کاتکول امتیل ترانسفراز (آنزیمی که ناقل‌های آدرنالین را می‌شکند) مهار می‌کند.
- موجب افزایش تعداد گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک در مغز می‌گردد که کاهش این گیرنده‌ها با افزایش سن وجود دارد.

دیگر مکانیسم‌های پیشنهادی عصاره برگ جینکوبیلوبا شامل اثرات احتمالی بر گیرنده‌های بنزو دیازپینی، کاهش احتمالی در بیوسنتز گلوکوریکوپیدها و افزایش احتمالی در عملکرد سلول‌های بتاپانکراس در پاسخ به افزایش گلوکز می‌باشد. خصوصیات فارکولوژیک دانه‌های جینکوبیلوبا با نتیجه گلیکوزیدهای سیانوژنیک و جینکوتوكسین‌ها هستند. گلیکوزیدهای سیانوژنیک اثرات ضد میکروبی و ضد قارچی دارند، در حالی که جینکوتوكسین‌ها می‌توانند موجب صرع، از دست رفتن هوشیاری و حتی مرگ شوند.

■ مصارف گزارش شده

از زمان‌های باستانی، جینکوبیلوبا برای اهداف پزشکی مورد استفاده بوده است. در قدیمی‌ترین منبع پزشکی چین (۲۸۰۰ سال قبل از میلاد مسیح)، جینکوبیلوبا برای آسم، تورم دست و پاها

و گلیکوزیدهای فلاون، مشتقات لاکتون (جینکولیدها)، بیلوبالید، اسید اسکوربیک، کاتشین سوپراکسید بر پایه آهن، اسید ۶-هیدروکسی کینورتیک، اسید پروتوکاتشوتیک، اسید شیکایمیک استرول‌ها و اسید وانیلیک می‌باشد، دسته‌های اصلی ترکیبات فعال جینکولیدها، بیلوبالیدها (که به عنوان ترپن‌ها هم شناخته می‌شوند) و فلاونوپیدها هستند. دانه‌های جینکو حاوی یک ماده بالقوه سمی به نام جینکوتوكسین (۴-۱-متوكسی پیریدوکسین) می‌باشد، که فعالیت ضد ویتامین B₆ داشته و تشکیل گابا را مهار می‌کند که به صورت بالقوه می‌تواند به بروز تشنج و از دست رفتن هوشیاری منجر شود. ریشه‌های درخت جینکو غلظت بیشتری از اجزای فعال دارد. تولید کنندگان صنعتی برای استخراج اجزای فعال از برگ‌های جینکوبیلوبا استفاده می‌کنند. استاندارد کردن فراورده‌های عصاره برگ جینکوبیلوبا با اجزای فعال انجام می‌گردد؛ فلاون‌ها جینکولیدها و بیلوبالیدها.

■ فارماکولوژی

با وجود این که اجزای شیمیایی برگ جینکو خواص فارماکولوژیک ذاتی مشخص دارد، با تقویت اثر یکدیگر اثرات فارماکولوژیکی قوی بیشتری ایجاد می‌کنند. برای مثال، عصاره برگ جینکو از نورون‌ها در مقابل تحریب اکسیدانتیو محافظت کرده و به طور بالقوه از پیشرفت دژنراسیون بافتی در بیماران با دمانس جلوگیری می‌کند. اضافه بر این، عصاره برگ جینکوبیلوبا، جریان خون را در سراسر بدن بھبود بخشیده و باعث تعادل بین پروستاسایکلین و ترومبوکسان A₂ شده که

برای سرگیجه و اختلالات تعادل مورد استفاده قرار می‌گیرند، از دارونما موثرتر بوده است. برخی شواهد پیشنهاد می‌کنند که عصاره برگ جینکوبیلوبا می‌تواند در حساسیت پستان و علاجیم عصبی روانی همراه با سندروم پیش از قاعده‌گی کمک‌کننده باشد. شواهد محدود پیشنهاد می‌کنند که درمان با عصاره برگ جینکوبیلوبا می‌تواند دید رنگی را در بیماران با رتینوپاتی دیابتی بهبود بخشد. نهایتاً مطالعات بالینی بیانگر آن هستند که عصاره برگ جینکوبیلوبا وقتی برای وزوز گوش و پیشگیری از افسردگی زمستانی در بیماران با اختلالات خلقی فصلی مورد استفاده قرار می‌گیرد، موثر نمی‌باشد.

■ عوارض جانبی

عصاره برگ جینکوبیلوبا در دوزهای معمول خوراکی می‌تواند موجب اختلال گوارشی خفیف سردد، سرگیجه، تپش قلب، بیوست و واکنش‌های پوستی آلرژیک گردد. دوزهای بیشتر می‌تواند باعث عدم آسودگی، اسهال، تهوع و استفراغ و ضعف گردد. خونریزی خودبه‌خودی یک اثر جانبی جدی و بالقوه می‌باشد.

■ کنترل اندیکاسیون‌ها

جينکوبیلوبا در بیماران با سابقه ازدیاد حساسیت به فرآورده‌های جینکو منع مصرف دارد. به دلیل اطلاعات غیرکافی، مصرف عصاره برگ جینکوبیلوبا در حاملگی و شیردهی توصیه نمی‌گردد. هرچند اطلاعات غیرکافی برای حمایت از این که محصول عصاره برگ جینکوبیلوبا علت اصلی تشنج باشد در گزارش‌های غیرموثقة متعدد وجود ندارد توصیه

سرفه، اختلالات عروقی، پیری و برای مغز پیشنهاد شده است. از ۱۹۶۵، جینکوبیلوبا در اروپا برای درمان بی‌کفایتی مغزی و بیماری عروق محیطی مورد استفاده قرار گرفته است.

■ کارآیی بالینی

جينکو برای این منظورها مورد تحقیق بالینی قرار گرفته است: بیماری عروق محیطی، دمانس بی‌کفایتی مغزی، حمله ایسکمیک، وزوز گوش اختلال حافظه، آسم و سرگیجه، عصاره برگ جینکوبیلوبا ممکن است وقتی برای دمانس عروقی یا دمانس مخلوط آزاپیر به کار رود موثر باشد مطالعات نشان می‌دهند که عصاره برگ جینکوبیلوبا می‌تواند باعث ثبات بسیاری از معیارهای عملکرد شناختی و عملکرد اجتماعی شده یا آن‌ها را بهبود بخشدند. مطالعات حاصل هنوز اثر جینکو را بر بیماری تایید نکرده و مستقیماً با درمان مرسوم دمانس مقایسه نشده است. به نظر می‌رسد که بهبودهای بالینی در بیمارانی که با عصاره برگ جینکوبیلوبا درمان شده‌اند، مشابه بهبود بالینی در بیماران درمان شده با دونپزیل و تاکرین باشند مرتبط با سن پزشکان آلمانی عصاره برگ جینکوبیلوبا را به عنوان درمان انتخابی برای دمانس و اختلال عملکرد حافظه مرتبط با سن در نظر می‌گیرند. نقش عصاره برگ جینکوبیلوبا در اختلال حافظه بعداً در این مقاله و مورد بحث قرار می‌گیرد. عصاره برگ جینکوبیلوبا راه رفتن بدون درد را در بیماران با لنگش متناوب و بیماران انسداد شریان محیطی *b Fontain II* افزایش می‌دهد. همچنین مشخص شده که عصاره برگ جینکوبیلوبا وقتی

یا بوسپیرون به تنها یی بتواند ایجاد هیپومانیا کند. همچنین عصاره برگ جینکوبیلوبا پتانسیل تشیدی فعالیت مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز داشته گرچه این اثر در انسان‌ها تایید نشده است. به دلیل این حقیقت که عصاره برگ جینکو می‌تواند ترشح انسولین را تعییر دهد، بیمارانی که انسولین دریافت می‌کنند، باید سطح قندشان به دقت ارزیابی شود. علاوه بر آن، به دلیل گزارش‌های ناموثق از صرع همراه با استفاده از عصاره برگ جینکوبیلوبا بیمارانی که داروهایی مصرف می‌کنند که سطح آستانه حمله صرع را پایین می‌آورند، باید از مصرف محصولات برگ جینکوبیلوبا اجتناب ورزند. برخی از داروهای شناخته شده که آستانه حمله صرع را پایین می‌آورند شامل: پروپوفول (دیپریوان)، مگزیلتین (مگزیتیل)، آمفوتریسین B (فونگیزون)، پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها (ایمی‌پنم/اسیلاستاتین (پریماکسین)، بوپروپیون (ول بوترین)، سایکلوسپورین (نتورال)، فنتانیل (سوبلیماز)، متیل فنیدیت و تئوفیلین می‌باشند.

■ مقدار و طریقه مصرف

محصول برگ‌های جینکوبیلوبا از برگ سبز پوست کنده روییده در مزرعه که به طور اختصاصی برای مصارف فارماکولوژی پرورش یافته‌اند، تولید می‌گردد. عصاره برگ جینکوبیلوبا در فرمولا سیون‌های مختلف (کپسول‌ها، قرص‌ها، محلول‌های تغییظ شده، اسپری‌های زیرزبانی، به صورت بار و نوشابه‌های کولا) و همین‌طور بسیاری محصولات ترکیبی در دسترس می‌باشند. محصولات استاندارد شده می‌تواند

می‌شود از این محصولات در بیمارانی که سابقه تشنج دارند، اجتناب شود. فرآورده‌های برگ جینکوبیلوبا باید حداقل دو هفته قبل از اقدامات جراحی انتخابی به دلیل خطر بالقوه افزایش یافته خونریزی قطع شود.

■ تداخل دارویی

شواهد *in vitro* پیشنهاد می‌کند که عصاره برگ جینکوبیلوبا می‌تواند فعالیت سیتوکروم P450 1A2 را تا ۱۳ درصد و فعالیت 2D6 را تا ۹ درصد کاهش دهد. همچنین شواهد غیرموثق پیشنهاد می‌کند که عصاره برگ جینکوبیلوبا ممکن است یک مهارکننده و القاکننده فعالیت 3A4 باشد. گرچه براساس گزارش‌های فعلی، اثرات بر آنزیم‌های سیتوکروم P450 احتمالاً منجر به تداخلات دارویی قابل توجهی می‌گردند. یادآوری این نکته مهم است که وقتی جینکوبیلوبا به همراه داروهای ضدپلاکت [آسپرین، کلوبیدوگرل (پلاویکس)، ضدانعقادها (وارفارین (کومارین) انوکسپارین، Lovenox)، هپارین] یا گیاهان با ترکیبات کومارین (آنجلیکا، بادیان رومی Danshen، فلفل، کرفس، بابونه، میخک، سیر، زنجبیل، Horseradish، شیرینیان، پیاز پاپایین، شبدر چمنی) مصرف شود، پتانسیل خطر افزایش یافته بالقوه خونریزی وجود دارد. در بیماران افسرده وقتی که عصاره برگ جینکوبیلوبا در ترکیب با فلوکستین (پروزاک)/بوسپیرون (بوسپار)، مخمرسن جونز و ملاتونین مصرف می‌شود، هیپومانیا گزارش شده است. مشخص نیست که عصاره برگ جینکوبیلوبا با فلوکستین

افسردگی ناشی از بیماری مغزی ارگانیک مورد تایید قرار گرفته است. تحقیقات متعددی با استفاده از عصاره برگ جینکوبیلوبا استاندارد شده (GBE) برای درمان سنتروم های دماسن و اختلال حافظه طراحی شده اند. تعداد زیادی تحقیقات با تک دوز جینکوبیلوبا برای ارزیابی اثر آن بر حافظه کوتاه مدت شکل گرفته است. این تحقیقات در مقیاس کوچک بوده و از دوز های مختلف جینکوبیلوبا و داوطلبان سالم یا بیماران مسن تر با اختلال حافظه خفیف استفاده شده است. تحقیقاتی که اثرات مفید همراه با عصاره برگ جینکوبیلوبا را گزارش کرده اند. مطالعاتی کوچک و کنترل نشده بوده و اثر مثبتی در تنها یکی از آزمون های شناختی به کار گرفته شده را گزارش کرده اند. آزمایشاتی که جینکوبیلوبا را با دارونما مقایسه کرده اند مقادیر مصرف مختلف (۲۰ تا ۲۴۰ میلی گرم در دوز)، طول های مختلف درمان (۶ تا ۱۲۰ هفتگه) گروه های سنی، و شدت بیماری (بزرگسالان سالم تا بیماران با بیماری آزالیمر) را مورد استفاده قرار دادند. نتایج عصبی روانی اندازه گیری شده بین مطالعات مختلف متفاوت بوده و یک الگوی واضح از فایده جینکوبیلوبا در بیماران درمان شده با این دارو وجود ندارد. علاوه بر این، یک مطالعه اخیر توسط سولومون و همکاران که استفاده از جینکوبیلوبا برای نقص حافظه در یک جمعیت مسن سالم بررسی کرده، نتوانسته هیچ فایده ای را نشان دهد. آزمایشات بالینی که کارایی جینکوبیلوبا را در بیماران با بیمار آزالیمر بررسی کرده اند، برخی فواید را گزارش نموده اند. یک مطالعه اخیر که موثر بودن عصاره برگ جینکوبیلوبا را در بیماران با بیماری

حاوی ۲۴ درصد از گلیکوزیدهای فلاون و ۶ درصد ترپن ها (جینکولیدها و بیلوبالیدها) باشند. شایع ترین محصولاتی که در آزمایشات بالینی مورد استفاده قرار می گیرند، عصاره برگ استاندارد شده جینکوبیلوبا 761 EGb (تاناکان) و ۱۳ LI Lichewer pharma (Lichewer pharma) بوده و در ایالات متحده در دسترس می باشند. محصولاتی با اجزای مشابه شامل جینکای (Lichewer pharma) جینکو ۵ (Pharmline)، جینک گلد و جینک گو Mental (Nature's way)، Quanterra، Sharpness (Warner Lambert) می باشند. مقدار مصرف پیشنهادی جینکوبیلوبا ۴۰ میلی گرم سه بار در روز به صورت مصرف خوارکی، ولی مقدار مصرف روزانه می تواند از ۱۲۰ تا ۱۶۰ میلی گرم بر اساس اختلالی که تحت درمان قرار دارد، تغییر کند. اکثر محصولات جینکوبیلوبا ادعا می شود که حداقل ۴ هفته برای نایل شدن به افزایش تمرکز ذهنی و بهبود حافظه و تمرکز در بیمارانی که با یا بدون اختلالات شناختی قابل توجه مورد نیاز می باشد. مثال های متنوعی از محصولاتی که برای افزایش حافظه به فروش می رساند شامل:

■ One-A-Day Memory and Concentration

■ Quanterra Mental Status Sharpness

■ The Ultimate Memory Formula

■ AIM Ginkgosense

وجود دارند، قیمت متوسط این محصولات ۳۰

دلار برای ۳۰ قرص می باشد.

جینکوبیلوبا برای اختلال حافظه در منوگراف E کمیسیون آلمان جینکوبیلوبا برای درمان علامتی نواقصی در اختلال حافظه مشکلات تمرکز و

برای اختلال حافظه بیشتر در بزرگسالانی که سالم بوده و فراموشی را تجربه کرده‌اند، به صورت تجاری درآمده و این گروه را بیشتر تحت تاثیر قرار داده است. در حال حاضر ادعاهایی مبنی بر سودمندی جینکوبیلوبا در یادگیری و حافظه توسط مقالات پشتیبانی نمی‌شوند. عصاره جینکوبیلوبا برای ثبات یا بهبودی بسیاری معیارهای عملکرد شناختی و عملکرد اجتماعی در بیماری آلزایمر بیماران با دمانس عروقی یا مخلوط استفاده می‌شود. محصولات عصاره برگ جینکوبیلوبا استاندارد شده که در تحقیقات بالینی مورد استفاده قرار گرفته متغیر بوده و تمام تحقیقات کیفیت محصول را بررسی نکرده‌اند. مصرف عصاره برگ جینکوبیلوبا باید برای تداخلات دارویی ارزیابی شده و نباید در بیماران با سابقه تشنج یا در طی حاملگی یا شیردهی مورد استفاده قرار گیرد. خونریزی خودبه‌خودی یک عارضه جانبی جدی بوده بنابراین، محصولات عصاره برگ جینکوبیلوبا در بیمارانی که در خطر بالای خونریزی هستند نباید مورد استفاده قرار گیرد.

منابع

1. Popa A. Ginkgo Biloba and Memory. 2010 [cited 2010 Jan 9]. Available from URL: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy>.
2. Leonard MC, Lehmann MK. Interactions Between Herbs and Cardiac Medications. 2010 [2010 Jan 16]. Available from URL: www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy.

آلزایمر یا دمانس مولتی آنفارکت بررسی کرده ۱/۴ درجه کاهش را در درجه‌بندی ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-) در گروه دارونما در مقایسه با بهبودی خفیف در گروه جینکو را نشان می‌دهد. در حال حاضر یک آزمایش بالینی چند مرکزی در حال ارزیابی بیماران مسن‌تر (سن متوسط ۸۰ سال) برای مقایسه مصرف ۲۴۰ میلی‌گرم جینکوبیلوبا خوراکی یک بار در روز و دارونما برای ۶ سال می‌باشد. نقطه پایانی اولیه شیوع دمانس و نقطه پایانی بعدی شامل شیوع بیمار آلزایمر شیوع دمانس و تغییرات در درجه عملکرد شناختی در طول زمانی و تغییرات در وضعیت عملکردی می‌باشد.

■ خلاصه

علیرغم عدم وجود مطالعات خوب کنترل شده برای حمایت از استفاده عصاره برگ جینکوبیلوبا جهت پیشگیری و درمان اختلال حافظه فروش محصولات جینکو به صورتی فراوان ادامه داشته و مصرف گسترشده‌ای دارد. در ۱۹۹۷ فروش محصولات عصاره جینکو در ایالات متحده به ۲۴۰ میلیون دلار رسید. در آلمان بیش از ۵ میلیون نسخه جینکو برای درمان دمانس کاهش قدرت مغز و بی‌کفایتی شریان محیطی نوشته می‌شود. گزارش الگوی داروهای مورد استفاده در جمعیت بزرگسالان سیار در ایالات متحده نشان می‌دهد که عصاره برگ جینکوبیلوبا دومین مکمل گیاهی/غذایی شایع مورد استفاده می‌باشد. گروه سنی که بیشترین مصرف جینکو را داشتند، مردان و زنان بین ۴۵ تا ۶۵ ساله بودند. مصرف عصاره برگ جینکوبیلوبا