



Т.А. ДОВБОНОС, Л.І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ

## До питання про біоеквівалентність препаратів гінкго білоба

Стаття присвячена аналізу проблеми еквівалентності і взаємозамінності відомих лікарських засобів на основі гінкго білоба. Проведено узагальнення даних щодо ідентичності хімічного складу і фармакологічної активності різних гінкговмісних препаратів. Зроблено висновок про те, що лише наявність перевіреного екстракту EGb 761® є запорукою відповідності ефектів препарату результатам клінічних випробувань цього стандартизованого екстракту.

**Ключові слова:** гінкго білоба, стандартизований екстракт EGb 761®, Танакан®.

**Р**озвиток неврологічної патології нерідко зумовлений поєднанням впливом багатьох етіологічних чинників і каскадом патогенетичних механізмів, які створюють хибне коло в організмі хворої людини. Це особливо актуально у разі судинних захворювань головного мозку, які відзначаються змінами як системного, так і церебрального кровотоку, впливом супутніх захворювань тощо. Перед неврологом часто постає завдання вибору оптимальної терапевтичної тактики, яка б давала змогу впливати на різні ланки патогенезу захворювання за рахунок полімодальності ефекту препаратів комплексної дії.

Засоби натурального походження характеризуються кращою переносністю, особливо серед пацієнтів похилого віку, що дає змогу використовувати їх для тривалої підтримувальної терапії.

Реліктове дерево гінкго білоба вважають найдавнішим представником класу гінкгових, який існував ще в мезозойську еру (близько 200 млн років тому). Про лікарські властивості цієї рослини часто згадується у стародавніх китайських книгах, зокрема в медичній монографії Лі Шичженя (XVI ст.). Назву «гінкго», що у перекладі означає «срібний плід» або «срібний абрикос», рослина одержала завдяки опису Є. Кемпфера (1712). Поширене в Китаї, Японії та Кореї дерево гінкго завезено до Європи та Америки лише у XVIII ст.

Вивчення лікувальних властивостей препаратів на основі гінкго білоба розпочав у 1960-х німецький дослідник W. Schwabe — виробник запатентованого екстракту EGb 761® [8].

Протягом останніх 40 років проведено понад 400 наукових досліджень властивостей екстракту листя гінкго [1, 25, 29]. Недоліками окремих ранніх випробувань були нечисленність залучених у дослідження пацієнтів, недостатній опис процесу рандомізації, характеристики хворих, оцінки ефективності і презентативності одержаних даних, які не відповідають вимогам доказової медицини. Однак обнадійливі результати експериментальних та клінічних досліджень спонукали до подальших випробувань.

Практично в усіх плацебоконтрольованих рандомізованих подвійних сліпих випробуваннях лікарських засобів на основі гінкго білоба використовували стандартизований екстракт EGb 761® [15, 19, 27]. Згідно з експериментальними та клінічними даними, його компоненти мають доведений антиоксидантний, вазорегулювальний [17], гемореологічний, нейромоделювальний, нейропластичний, метаболічний ефекти, стабілізують стан мітохондріальних мембран, захищають нейрони від ішемії, знижують в'язкість крові, гальмують формування β-амілоїда [30], посилюють активність холінергічної системи, збільшують позаклітинний рівень допаміну [26, 34, 35]. Результати метааналізів і огляду численних клінічних випробувань екстракту EGb 761® засвідчують відсутність суттєвих побічних реакцій [4, 21, 32].

Широкий спектр терапевтичної дії і безпечність при застосуванні пояснюють популярність у понад

60 країнах гінгковмісних препаратів як засобів з нейтропротекторними і вазоактивними властивостями при різних формах цереброваскулярної недостатності [2], когнітивних розладах [13, 18], порушеннях периферичного кровообігу [5], вертиго й шумі у вухах [3], висотній хворобі та еректильній дисфункції.

Створення галенових і новогаленових препаратів асоціюється зі складністю регламентації та контролю за дотриманням стандартів вихідної лікарської сировини [11]. Саме стандартизованість препаратів на рослинній основі є запорукою передбачуваності їх ефективності і безпечності. Аналітичні методи дають змогу контролювати процеси вирощування, збору та екстрагування, щоб забезпечити сталий склад препаратів, а отже, якість та основні фармакологічні ефекти [12, 20].

Сучасні вимоги до фітопрепаратів передбачають суворе дотримання вмісту основних складових і допоміжних речовин. Основні фармакологічні ефекти екстракту гінкго білоба зумовлені дією флавонових глікозидів, терпенлактонів (гінкголіди А, В, С і білобалід) та гінкголієвих кислот [18, 22]. Європейські регуляторні органи рекомендують таку специфікацію екстракту: 22—27 % флавонових глікозидів, 5—7 % терпенлактонів (у тому числі 2,8—3,4 % гінкголідів А, В, С і 2,6—3,2 % білобаліду) [24, 31]. У травні 1997 р. німецький Федеральний інститут з контролю за лікарськими засобами і продукцією медичного призначення (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BAM) рекомендував виробникам екстракту гінкго та інших препаратів з гінкго, щоб вміст гінкголієвих кислот у цих продуктах не перевищував 5 ppm. Оскільки гінкголієві кислоти — це речовини з алергенними і цитотоксичними властивостями, перевищення зазначеного стандарту збільшує ризик побічної дії порівняно з потенційним терапевтичним ефектом [33].

Екстракт гінкго білоба EGb 761® відповідає регламентованому вмісту активних інгредієнтів і вважається стандартизованим відповідно до цих параметрів. Лікарі часто обирають препарат Танакан® компанії Irsen Pharma, з огляду на результати численних вітчизняних і зарубіжних клінічних випробувань ефективності та безпечності стандартизованого екстракту EGb 761® [1, 2, 5, 6, 23, 32]. Згідно з отриманими даними застосування препарату Танакан® поліпшує показники вищої мозкової діяльності, зменшує цефалічний синдром, вираженість вертиго та емоційних розладів. Важливо, що Танакан® добре переноситься пацієнтами з артеріальною гіпертензією — одним із провідних механізмів цереброваскулярної патології.

При виборі аналогічних, але не ідентичних препаратів-генериків керуються доказовою базою більшості проведених експериментальних і клінічних досліджень препарату. Наявні відмінності зумовлюють виражену різницю у фармакокінетиці і фармакодинаміці препаратів-аналогів, тому остан-

ні не можуть вважатися тотожними за показниками безпечності та ефективності.

За даними світової літератури, проблема біоеквівалентності різних лікарських форм на основі екстракту гінкго білоба залишається малодослідженою. Переконливих наукових даних щодо клінічних переваг іншої концентрації екстракту гінкго немає. К.-М. Holgers та співавт. (1994) виявили недостатню терапевтичну ефективність нестандартизованого екстракту щодо шуму і дзвону у вухах [14]. Препарати на основі екстракту гінкго білоба відрізняються за складом [7]. Наприклад, препарат Sp202 не містить терпенових лактонів, а BN52063 — флавоноїдів [10, 33]. Вазодилаторний ефект із достовірним збільшенням периферичного кровотоку асоціюється з наявністю таких речовин в екстракті [28]. Визначення електричної активності мозку шляхом ЕЕГ-картування виявило, що аналогові препарати поступалися EGb 761® за системністю позитивного впливу на різні ділянки головного мозку добровольців [9, 16].

Хоча більшість біодобавок на рослинній основі розглядають як ідентичні за основними показниками аналогічним лікарським засобам, більшість з них не проходять контролю, якому підлягають стандартизовані препарати. З огляду на це S. Kressman та співавт. провели дослідження фармакологічної якості 27 найпоширеніших гінгковмісних фітопрепаратів згідно з вимогами Комісії незалежних експертів (Комісія Е) BAM [23]. Виявлено низку невідповідностей: наявність не екстракту, а листя гінкго білоба, поєднання екстракту і листя в одній капсулі або додавання вітамінів [24, 31].

Методом рідинної хроматографії (high performance liquid chromatography, HPLC) визначено профіль розчинності різних екстрактів гінкго білоба. Він виявився порівнянним, оскільки терпенлактони і флавонові глікозиди в усіх екстрактах розчинялися протягом перших 30 хв більше ніж на 75 %. Водночас профіль розчинності основних компонентів екстракту більшості перевічених засобів не відповідав референтним величинам. Крім того, вміст гінкголієвих кислот у більшості екстрактів значно перевищував межу чутливості 500 ppm модифікованого методу Ph. Eur. (European Pharmacopoeia), а отже, у сотні разів — регламентовану межу.

Суттєві відхилення від стандартів, а також невідповідність між заявленим і фактичним складом більшості перевічених екстрактів гінкго білоба спростовує твердження про еквівалентність і взаємозамінність відомих лікарських засобів. Більшість засобів на основі гінкго не є біоеквівалентними. Тому лише наявність перевіреного екстракту EGb 761® є запорукою відповідності ефектів препарату результатам клінічних випробувань, у яких застосовували стандартизований екстракт. У перспективі слід провести дослідження щодо порівняння ідентичності фармакологічної активності та побічної дії різних гінгковмісних препаратів.

## Література

1. Давыдова Т.А., Густов А.В., Антипенко Е.А., Паршина Е.В. Применение танакана в комплексном лечении вестибуло-атактического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии.— 2011.— № 4.— С. 84—86.
2. Дамулин И.В. Применение танакана в неврологической практике // Русск. мед. журн.— 2009.— № 5.— С. 335—339.
3. Корнилова Л.Н., Темникова В.В., Наумов И.А., Соловьева А.Д. Терапия больных, страдающих головокружениями и нарушением равновесия // Журн. неврол. и психиат.— 2009.— № 11.— С. 58—64.
4. Марута Н.А., Явдак И.А. Применение Билобила форте в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (аспекты эффективности и безопасности) // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 4 (26).— Р. 5—11.
5. Песоцкая Е.В., Линская А.В., Якущенко И.А., Песоцкая К.О. Комплексный эффект препарата Танакан у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с нарушением периферического кровообращения // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 4 (84) VII—VIII.
6. Юрьев К.Л. Танакан в неврологической и терапевтической практике: на стыке специальностей // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 2 (82) III—IV.
7. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia // Cochrane Database Syst. Rev.— 2009.— Vol. 21 (1): CD003120. doi: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
8. DeFeudis F.V. Ginkgo biloba extract (EGb 761) // From Chemistry to the Clinic.— Weisbaden, Germany: Ullstein Medical Verlagsgesellschaft, 1998.
9. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial // JAMA.— 2008.— Vol. 300.— P. 2253—2262.
10. Diamond B.J., Shiflett S.C., Feiwel N., Matheis R.J. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 2000.— Vol. 81, N 5.— P. 668—678.
11. Effect of Drug-Herb Interactions on Therapeutic Drug Monitoring. Resolving Erroneous Reports in Toxicology and Therapeutic Drug Monitoring: A Comprehensive Guide // Amitava Dasgupta.— 2012.— P. 355—384.
12. Ekman L., Fransson D., Claesson P., Johansson M. Development of an alternative method for determination of terpene lactones in ginkgo dry extract // Pharmeur Bio Sci Notes.— 2009.— Vol. 1.— P. 67—71.
13. Gaus W. An example for an underpowered study: a comment on Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting by McCarney et al. // Int. J. Geriatr. Psychiatry.— 2009.— Vol. 24.— P. 216—217.
14. Holgers K.-M. et al. Ginkgo biloba extract for the treatment of tinnitus // Audiology.— 1994.— Vol. 33.— P. 85—92.
15. Ihl R., Tribanek M., Bachinskaya N. Baseline neuropsychiatric symptoms are effect modifiers in Ginkgo biloba extract (EGb 761) treatment of dementia with neuropsychiatric features. Retrospective data analyses of a randomized controlled trial // J. Neurol. Sci.— 2010.— Vol. 299.— P. 184—187.
16. Itil T.D. Martorano Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia) // Psychopharm. Bull.— 1995.— Vol. 31 (1).— P. 147—158.
17. Kamkaew N., Norman Scholfield C., Ingkaninan K. et al. Bacopa monnieri increases cerebral blood flow in rat independent of blood pressure // Phytother Res.— 2013.— Vol. 27 (1).— P. 135—138. doi: 10.1002/ptr.4685. Epub 2012 Mar 23.
18. Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement—a selective review in search of differential effects // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.— 2009.— Vol. 24, N 5.— P. 345—370.
19. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers // Phytomedicine.— 2011.— Vol. 18 (14).— P. 1202—1207. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.021. Epub 2011 Jul 30.
20. Kaur P., Chaudhary A., Singh B., Gopichar D. Optimization of extraction technique and validation of developed RP-HPLC-ELSD method for determination of terpene trilactones in Ginkgo biloba leaves // J. Pharm. Biomed. Anal.— 2009.— Vol. 50, N 5.— P. 1060—1064.
21. Kellermann A.J., Kloft Ch. Is there a risk of bleeding associated with standardized ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis // Pharmacotherapy.— 2011.— Vol. 31, N 5.— P. 490—502.
22. Kobus J., Flaczyk E., Siger A. et al. Phenolic compounds and antioxidant activity of extracts of Ginkgo leaves // Eur. J. Lipid Sci. Technol.— 2009.— Vol. 111, N 11.— P. 1150—1160.
23. Kressmann S., Biber A., Wonnemann M. et al. Influence of pharmaceutical quality on the bioavailability of active components from Ginkgo biloba preparations // Pharm. Pharmacol.— 2002.— Vol. 54.— P. 1507—1514.
24. Kressmann S., Muller W.E., Blume H.H. Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands // J. Pharm. Pharmacol.— 2002.— Vol. 54 (5).— P. 661—669.
25. Kuller L.H., Ives D.G., Fitzpatrick A.L. et al. Does Ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events? // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.— 2010.— Vol. 3.— P. 41—47.
26. Mashayekh A., Pham D.L., Yousef D.M. et al. Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot study // Neuroradiology.— 2011.— Vol. 53 (3).— P. 185—191.
27. McCarney R., Fisher P., Iliffe S. et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial // Int. J. Geriatr. Psychiatry.— 2008.— Vol. 23.— P. 1222—1230.
28. Monographie: Trockenextrakt (35-67:1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser // Bundes-Anzeiger.— 1994.— N 133.
29. Napryeyenko O., Sonnink G., Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® by type of dementia: Analyses of a randomised controlled trial // J. Neurol. Sci.— 2009.— Vol. 283.— P. 224—229.
30. Schneider L.S. Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease // JAMA.— 2008.— Vol. 300.— P. 2306—2308.
31. The complete German Commission E monographs. Integrative medicine communications / Ed. by M. Blumenthal.— Boston, Massachusetts, 1998.
32. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C. et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis // BMC Geriatrics.— 2010, 10.— P. 14.
33. Woelkart K., Feizlmayr E., Dittrich P. et al. Pharmacokinetics of bilobalide, ginkgolide A and B after administration of three different Ginkgo biloba L. preparations in humans // Phytotherapy Research.— 2010.— Vol. 24, N 3.— P. 445—450.
34. Yeh K.Y., Wu C.H., Tai M.Y., Tsai Y.F. Ginkgo biloba extract enhances noncontact erection in rats: the role of dopamine in the paraventricular nucleus and the mesolimbic system // Neuroscience.— 2011.— Vol. 189.— P. 199—206.
35. Yoshitake T., Yoshitake S., Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex // Br. J. Pharmacol.— 2010.— Vol. 159.— P. 659—668.

Т.А. ДОВБОНОС, Л.И. СОКОЛОВА

## К вопросу о биоэквивалентности препаратов гинкго билоба

Статья посвящена анализу проблемы эквивалентности и взаимозаменяемости лекарственных средств на основе гинкго билоба. Проведено обобщение данных относительно идентичности химического состава и фармакологической активности разных гингкосодержащих препаратов. Сделан вывод о том, что наличие экстракта EGb 761® является гарантией соответствия эффектов препарата результатам клинических испытаний этого стандартизированного экстракта.

**Ключевые слова:** гинкго билоба, стандартизированный экстракт EGb 761®, Танакан®.

T.A. DOVBONOS, L.I. SOKOLOVA

## The issue of bioequivalence of ginkgo biloba preparations

The article deals with the analysis of bioequivalence and relevance of ginkgo biloba remedies. The data about chemical constituents and pharmacological activity of different ginkgo biloba drugs have been summarized. It is found that the obligatory presence of extract EGb 761® is necessary for claims of clinical trials of the standard extract regarding human health can be fulfilled.

**Key words:** ginkgo biloba, standard extract EGb 761®, Tanakan®.

