

ג'ינקו בילובה (*Ginkgo biloba*) לטיפול ומניעה של אלצהיימר ודמנציה

רקע כללי

אלצהיימר (*Alzheimer's disease*) היא מחלה נפוצה בעיקר בקרב מבוגרים וקשישים, המתבטאת בניוון של תאי עצב ובשינויים מבניים בקליפת המוח. המחלה הוגדרה לראשונה בשנת 1906, בידי החוקרים הגרמנים - אלואיס אלצהיימר ואמיל קרפלין. זוהי המחלה הסופנית השכיחה ביותר באוכלוסייה הקשישה, בקרב המדינות המתועשות בעולם המערבי. מחלת האלצהיימר מאופיינת בירידה ביכולת הקוגניטיבית וברמת התפקוד היומיומי. מעבר לקשיים בזיכרון לטווח קצר, עשויות להופיע גם הפרעות התנהגותיות, כמו התקפי זעם, דיכאון, חרדה, אפטיה ואדישות כללית אל הסביבה ועוד. סימן ההיכר הבולט של המחלה הוא הדמנציה (*Dementia* - שיטיון), אשר בו החולה מאבד את הזיכרון לטווח הארוך ואת יכולתו לבצע פעולות פשוטות, כמו דיבור, שליטה על הסוגרים, אכילה ושתייה. במקרים הקשים יותר, החולה מאבד גם את החיבור אל המציאות היומיומית - עד כדי חוסר יכולת לציין את התאריך והיום בשבוע בו הוא נוכח ואף חוסר יכולת להיזכר בשמו ובזהותו.

ג'ינקו בילובה

עץ הג'ינקו בילובה (ג'ינקו דו אונתי / *Ginkgo biloba*) הינו עץ נשיר בעל נוף צר וזקוף. עץ הג'ינקו יכול לחיות כ-2500 שנים ויותר ולהתנשא לגובה של מעל 40 מטרים. חלקי הצמח בשימוש רפואתי הצמחים המערבית הם העלים. יש לציין כי באופן מסורתי השימוש המועדף הוא בעצים אשר גילם מופלג ככל האפשר. עץ הג'ינקו הוא אחת מצורות החיים הפרהיסטוריות אשר שרדו ללא שינוי קרוב ל-200 מיליון שנים. הוא נשמר ע"י הסינים, אשר הוקירו אותו ושתלו אותו סביב מקדשים ברחבי סין. הוכחה לכושר הישרדותו המופלאה התקבלה לאחר הטלת הפצצה האטומית בהירושימה. העץ נשרף לגמרי, אך הודות לכושר העמידה של שורשיו בחום הגבוה, הם הצליחו לשרוד ובאביב שלאחריו הם כבר לבלבו בחזרה. ג'ינקו הוא אולי האחרון במחלקה של צמחים שרובם כבר נעלמו מן העולם. אלו היו עצי ענק, אשר פיתחו מערכות של הובלת נוזלים מתוחכמת אל כל מימדי העץ העצומים, בתוך סביבה פראית של יערות הגשם הפרה-היסטוריים. על מנת שהעץ עצום המימדים ישרוד, תהליך הפוטוסינתזה (המרת קרני השמש לאנרגיה) היה צריך להיות יעיל ביותר והוא הצריך כמויות אדירות של כלורופיל ונוגדי חמצון שונים, אשר הביאו לגדילה מהירה של העץ. קליטה טובה יותר של קרני השמש (באמצעות הכלורופיל שבעלים) והובלת החומרים המטאבוליטיים המשניים בתוך מימדי העץ העצומים, הייתה הכרחית להתפתחות יעילה מבחינת קצב הגדילה, מערכת החיסון של העץ, אדפטציה לתנאים משתנים, יכולת לעמוד בתנאי בצורת, פצצות אטום (ע"ע הירושימה) וכו'. עובדות אלו אולי מרמזות במעט על איכותיות הרפואיות של הג'ינקו לתועלת האדם. אותם החומרים הפיטוכימיקלים שהניעו את אותו מנגנון הישרדותי קדום של תנועת הנוזלים בעץ - משמשים אותנו כיום למגוון פתולוגיות הקשורות בזרימת הדם בגוף – על ידי השפעה על כלי הדם.

קבוצה של חוקרים גרמנים, אשר חקרה את השפעותיהם של צמחים אקזוטיים על זרימת הדם בשנות ה-60, מצאה כי לעלי הג'ינקו ישנה השפעה ספציפית. כמה שנים מאוחר יותר, בשנת 1975, נתקבעה סטנדרטיזציה אחידה למיצי יבש מרוכז בפלבנואידים מעלי הג'ינקו (*EGb 761*). בשנים האחרונות, מיצוי זה הפך לנפוץ ברחבי אירופה ובעולם כולו והוא משמש כמודל המחקר לרוב המחקרים המשמעותיים אשר בוצעו אודות הג'ינקו, בהם גם המחקרים שיובאו להלן. מיצוי *EGb 761* מתוקן מכיל: *Ginkgolides A, B, C, J & Bilobalide* (6% *Terpene lactones*, 24% *Ginkgo-flavonol glycosides* וכן מינימום של *Ginkgolic acids* (פחות מ-5ppm), אשר עשוי לעורר אלרגיות.¹

ג'ינקו בילובה - פעילות רפואית

אופי הצמח מתחלק להשפעה על מערכות הגוף השונות, המתרכזות במכנה משותף אחד – כלי דם, בעיקר הפריפריים (גפיים ומוח). החומרים הפעילים בג'ינקו משפיעים על אחד מהצמתים החשובים ביותר בגוף - תאי האנדותרל ודופנות כלי הדם. לאלו ישנה השפעה מכרעת על אופן וקצב זרימת הדם, בין אם ע"י גמישותם וקוטרם ובין אם ע"י הפרשה של חומרים שונים אל זרם הדם, המשפיעים על איכות הדם ועל הגוף כולו. זוהי הצומת המווסתת הפרשות שונות הקשורות לנוזלים הבין תאיים, ספיגה אל כלי הדם הוורידיים, הפרשות חומרים מתווכי דלקת, מתווכי אלרגיה ועוד.

השפעות על איסכמיה וזרימת דם

השפעתו הראשונית של ג'ינקו בילובה על כלי הדם מושגת על ידי חיזוק דפנות כלי דם. פעילות זו חלה על כלי הדם העורקיים והורידיים. השפעה על זו על הדפנות ועל המבנה השרירי של כלי הדם שומרת על הטונוס הנכון של כלי הדם והיא זו שמביאה לשיפור ניכר בזרימת הדם. הג'ינקו עושה זאת בין היתר ע"י הגברת הפרשת חומרים הקרויים *Prostacyclin* וכן *Endothelium Derived Relaxing Factor* (*EDRF*) מתאי האנדותרל.² *Prostacyclin* הינה מולקולה שומנית המיוצרת מפרוסטגלנדינים (*PGH2*) בתאי האנדותרל ומופרשת אל הדם. לחומר זה ישנה חשיבות רבה בעיכוך צימות טסיות ובהפחתת מידת קרישתיות הדם. ההשפעה הנוספת של חומר זה היא הרפיה

והרחבה של השרירים החלקים העוטפים את כלי הדם – מה שמאפשר זרימת דם טובה יותר. ג'ינקו בילובה נמצא כמגביר הפרשת Prostacyclin אל זרם הדם, במספר מחקרים.³ במחקר אקראי, מבוקר כולל פלסבו, שנערך על נבדקים בריאים, נמצא כי מיצוי ג'ינקו בילובה הפחית בצורה משמעותית היצמדות של טסיות דם והגביר זרימת דם בנימים.⁴ כמו כן, ג'ינקו נמצא כמעכב סינטזה של Thromboxane, חומר המאיץ קרישת דם (in vitro).⁵

פעילות נוגדת PAF (Platelet Activity Factor)

PAF הינו פוספוליפיד אשר מיוצר ע"י טסיות דם, תאים באזופילים, נוטרופילים ומקרופאגים. PAF משמש כחומר מתווך בפעילות טסיות הדם וכמאיץ הופעת סימפטומים אלרגיים ואנפילקטיים סיסטמיים (Anaphylactic symptoms). הג'ינקולידיים (Ginkgolides) הינם אנטגוניסטיים ל-PAF.⁶ פעולתם הינה ספציפית והשפעתם היא ארוכת טווח, ללא תופעות לוואי, אפילו לאחר מינונים גבוהים.⁷ PAF מעורב במגוון תהליכים פתו-פיזיולוגיים בגוף, לרבות בדלקות שונות, דלקות של כלי הדם, זאבת, אסטמה, אלרגיות, קרישתיות יתר של הדם, הפרעות כלייתיות,⁸ התפתחות גידולים⁹ ומחלות עור דלקתיות.¹⁰

השפעה ישירה על המוח

אחת הסיבות לירידה בזיכרון נובעת מזרימת דם לקויה אל המוח, המתבטאת בחוסר טונוס נכון ונוקשות של כלי הדם (האופיינית בגילאים המבוגרים). תופעה זו קשורה להסתיידות של כלי הדם, שינוי במבנה החלבוני ועוד. ירידה בזרימת הדם אל המוח גורמת לירידה באספקת החמצן למרכזי המוח ומשם לירידה בזיכרון, בריכוז, בראייה, שמיעה, שיווי משקל וכדומה. ג'ינקו בילובה עובד על אותה הנוקשות (ע"פ מנגנוני הפעולה שתוארו לעיל) ובמקביל – משפר את זרימת הדם אל ובתוך המוח.¹¹ מיצוי ג'ינקו בילובה הגביר חדירות של כלי דם במוח לאחר נטילה אוראלית¹² ואף הגביר את עמידות התאים במוח לחוסר בחמצן.¹² בניסויים שנערכו על בע"ח, הג'ינקולידיים (Ginkgolides) התגלו כמונעים נזק אשר נוצר עקב איסכמיה מוחית.¹³ בניסוי נוסף בעכברים – מיצוי של ג'ינקו העניק הגנה מפני נזקים מוחיים, אשר נגרמו כתוצאה מחוסר בחמצן לרקמות (Hypoxia).¹⁴ במספר מחקרים הודגמה פעילות נוגדת חמצון חזקה של הג'ינקו.^{15, 16, 17} במחקר שנערך על עכברי מעבדה – אף נמצא כי הודות לפעילות נוגדת החמצון של הג'ינקו – הוא מגן מפני נזקים פוסט-איסכמיים במוח.¹⁸

השפעה ישירה על תהליכים פתו-פיזיולוגיים הקשורים באלצהיימר

Amyloid Precursor Protein הוא חלבון הנמצא בתאי מוח, כאשר בדרך כלל הוא מתפרק לחלבונים מסיסים קטנים יותר. במקרים של מחלות ניווניות של המוח, לרבות במקרים של אלצהיימר – תהליך הביקוע של החלבון הנ"ל משתבש והוא חל בריחוק של 2 חומצות אמיניות מהנקודה המקורית. כך למעשה נוצר חלבון שונה, בן 42 חומצות אמיניות, הקרוי *Beta-amyloid protein*. חלבון זה מתקבץ לפלאקים אמילואידיים (Amyloid plaques) בחלל הבינתאי במוח. המשקע החלבוני סותם את כלי הדם ואת צינורות האספקה לתאי העצב וכך הוא גורם למותם. הפגיעה העיקרית היא בתאים הקשורים לקליטת הניורטרנסמיטר אצטילכולין. זהו המוליך העצבי החשוב ביותר של המערכת המוטורית ומערכת העצבים הפארא-סימפטטית בגוף האדם. כמו כן, לאצטילכולין ישנה חשיבות מכרעת לתהליכי זיכרון ולמידה וכן ביצירת זיכרונות חדשים, באזור המוח הקדמי.

מיצוי *EGb761* הראה השפעה לעיכוב *mRNA*, הגורם לשעתוק הקוד לחלבון ה-*Amyloid precursor protein*. השפעה זו נצפתה בעכברים (in vivo), אשר קיבלו תזונה מועשרת במיצוי הג'ינקו למשך 6 חודשים. ההשפעה בוצעה בעיקר ע"י הפלבנואיד *Terpenelactone*, המצוי בעלי הג'ינקו.¹⁹ כמו כן, הודגם (במחקרי *in vitro / vivo*) כי ג'ינקו בילובה מעכב ייצור של *PAF-1* ו-*H202*, חומרים המתווכים בייצור החלבון הפגום *Beta-amyloid protein*.^{20, 21} במספר מחקרים שונים – מיצוי ג'ינקו בילובה הראה יכולת להגנה מפני רעילות, אשר נגרמה ע"י החלבון *Beta-amyloid protein*.^{22, 23, 24} הרכיבים *Quercetin / Ginkgolide B*, המצויים בעלי הג'ינקו, הראו פעילות הגנה (Neuroprotective effect) כנגד החלבון *Beta-amyloid protein*, ע"י עיכוב מוות תאי מתוכנן של תאי עצב ושיפור בתהליכים בתוך מיטוכונדריות התאים.²⁵ בנוסף, נראה כי מיצוי ג'ינקו אף מפחית את ההשפעה המעכבת של החלבון *Beta-amyloid protein* על שחרור אצטיל כולין.²⁶ מחקר שנערך בהונג קונג, הראה בנוסף כי ג'ינקו בילובה שיפר יכולות קוגניטיביות ותוצאות מבחני זיכרון שונים בעכברים, אשר סבלו מהצטברות רמות גבוהות של *Beta-amyloid protein*.²⁷

מחקרים נבחרים

בספטמבר 2009 – שני חוקרים מוינה – אוסטריה (Kasper S, Schubert H.) פרסמו סקירה מחקרית לגבי היעילות שבטיפול עם ג'ינקו בילובה לטיפול באלצהיימר ודמנציה.²⁸ במאמרם הם התייחסו לעשרה מחקרים שונים, כולם מבוקרים ואקראיים, אשר כללו קבוצת פלסבו וסמיות כפולה. מתוך העשרה, ארבעה מחקרים נערכו בקנה מידה גדול (סדר גודל של מאות משתתפים) ושישה מחקרים נוספים – בהיקף קטן יותר. בכלם נמצא כי מיצוי ג'ינקו בילובה הראה עליונות ברורה, בהשוואה לפלסבו. יש לציין כי מחקר אחד לא הציג מסקנות חד משמעיות, אך לטענת כותבי המאמר, הסיבה היא בחירה שגויה של המשתתפים במחקר זה. יתרה מכך, בחלק מהמחקרים שנסקרו ג'ינקו בילובה אף הציג פעילות שאינה נופלת מזו של התרופה המקובלת לטיפול באלצהיימר – Donepezil. חלק מהמחקרים שנסקרו במאמר זה יובאו להלן. יש לציין כי בכל המחקרים הללו וכן באלו שיובאו להלן (אלפי משתתפים), הטיפול באמצעות ג'ינקו בילובה לא גרם לתופעות לוואי משמעותיות כלשהן ולא נצפתה אינטראקציה כלשהי עם תרופות פסיכיאטריות או אחרות, אשר נלקחו על ידי המשתתפים.

מחקר אפידימיולוגי, אשר פורסם בצרפת בשנת 2003, בדק את השפעתן המונעת של תרופות שונות, המשפיעות על כלי דם, בהם גם ג'ינקו בילובה, למניעה של אלצהיימר בקרב נשים מעל גיל 75. מחקר זה כלל 1462 נשים, אשר חיו בטווח וכלל מבדקים תקופתיים אשר נפרשו לאורך שבע שנים. רוב הנשים נכנסו לשקלול נתונים לאחר תקופת ביניים של 4 שנים, אך בפועל רק 718 נשים הוכנסו לשקלול הנתונים המלא שנערך לאחר 7 שנים.

מתוך סך הנשים - 50.07% נטלו תרופות שונות המשפיעות על כלי דם (*Cerebral & Peripheral Vasotherapeutics*), למשך שנתיים לפחות, מתוך 32.9% נטלו מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761*). בשקלול הכולל נמצא כי בקבוצת הנשים אשר נטלו את התרופות הנ"ל, שיעור ההסתברות ללקות באלצהיימר היה נמוך יותר (בהשוואה ללא טיפול כלל - הסתברות של 0.31%), כאשר בקבוצת הג'ינקו הנתונים היו דומים (שיעור ההסתברות של 0.38%), אם כי בקבוצת הג'ינקו לא נראתה מובהקות סטטיסטית. יש לציין כי במחקר זה נבדקו גם פרמטרים נוספים ונמצא כי שיעור ההסתברות הגבוה ביותר ללקות באלצהיימר היה דווקא בקבוצת הנשים מהמעמד הכלכלי הנמוך ביותר, עם שכר חודשי הנמוך מ-457 יורו (שיעור ההסתברות של 5.56%).²⁹

שיפור סטטוס החולים, ע"פ מבדקים קוגניטיביים

מחקר שנערך בגרמניה בשנת 1997 הראה השפעה של מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761*) על 20 משתתפים (גילאי 50-80), הסובלים מדמנציה קלה עד בינונית על רקע אלצהיימר (*Randomized, placebo-controlled, double-blind*). המיון היומי אשר נלקח היה 240 מ"ג של מיצוי *Egb 761*. במהלך המחקר, המשתתפים עברו בדיקות ומבחנים קוגניטיביים שונים, על פי סולמות הערכה מקובלים - (מבדקי *Trailmaking test, SKT-test, ADAS-Cog*), מבחני אוצר מילים וכן בדיקות אלקטרו-פיזיקליות שונות. למרות שנתוני הפתיחה של קבוצת הג'ינקו היו גרועים מאלו של קבוצת הפלסבו, בתום שלושת חודשי המחקר הם השיגו ניקוד כולל גבוה הרבה יותר, מה שהעיד על יעילות בטיפול עם מיצוי ג'ינקו בילובה.³⁰

מחקר שנערך בניו יורק בשנת 2000 בדק השפעה של מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761*) על 309 משתתפים, הלוקים באלצהיימר או לחלופין - דמנציה ווסקולארית (*Multi-infarct dementia - דמנציה לאחר אוטם*). בפועל, 244 משתתפים השלימו את המחקר באופן מלא, כאשר הם נטלו 120 מ"ג ליום של מיצוי *Egb 761* (3 X 40mg), למשך 26 שבועות (*Double-blind, Placebo-controlled*). במהלך המחקר המשתתפים עברו בדיקות ומבחנים קוגניטיביים שונים, ע"פ סולמות הערכה מקובלים - מבדקי *ADAS-Cog - (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)*, מבדקי *GERRI (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument)* וכן התרשמות קלינית כללית. באופן סטטיסטי, קבוצת הפלסבו הראתה הרעה בכל הפרמטרים הנבדקים, בהשוואה לנתוני הפתיחה. לעומתם, קבוצת המחקר הראתה שיפור קל בהערכות הקוגניטיביות, כאשר מתוכה - 26% הראו שיפור ניכר ע"פ מבדקי *ADAS-Cog* ו-30% הראו שיפור ניכר ע"פ מבדקי *GERRI*. כמו כן, החוקרים מציינים כי לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות במהלך המחקר.³¹

מחקר שנערך בניו יורק ופורסם בשנת 2002 בדק השפעה של מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761*) על 236 משתתפים, הלוקים באלצהיימר בדרגות חומרה שונות (*Double-blind, Placebo-controlled*). המיון הניתן היה 120 מ"ג ליום של מיצוי *Egb 761* (3 X 40mg), למשך 52 שבועות. במהלך המחקר, המשתתפים עברו בדיקות ומבחנים קוגניטיביים שונים, על פי סולמות הערכה מקובלים - מבדקי *ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)*, מבדקי *GERRI (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument)* וכן מבדקי *MMSE (Mini-Mental State Examination)*. השיפור בפעילות הקוגניטיבית ובתפקוד החברתי הכללי היה ניכר יותר בקבוצת הג'ינקו, בהשוואה לקבוצת הפלסבו. החוקרים מציינים כי השיפור היה משמעותי יותר בקרב החולים אשר הוגדרו כבעלי אלצהיימר קל עד בינוני, בעוד שבדרגות חומרה הגבוהות יותר של האלצהיימר - נצפה רק ייצוב במצב החולים והאטה של התקדמות המחלה. לעומתם, בקבוצת הפלסבו נראתה החמרה במצבם של החולים אשר הוגדרו כבעלי אלצהיימר בדרגה בינונית ומעלה.³²

מחקר שנערך בלוס אנג'לס ופורסם בשנת 2005 בדק השפעה של מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761*) על 513 משתתפים, הלוקים בדמנציה על רקע אלצהיימר (*Randomized, placebo-controlled, double-blind*). המשתתפים חולקו לשלוש קבוצות: קבוצה א' נטלה מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761* - במינון יומי של 240 מ"ג), קבוצה ב' נטלה מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761* - במינון יומי של 120 מ"ג) וקבוצה ג' נטלה פלסבו. המחקר כלל מבדקים מסוג *ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive)* וכן *ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change)*. בתום תקופה של 26 שבועות, החוקרים ציינו כי הייתה ירידה קלה בתפקוד הקוגניטיבי וההתנהגותי בקבוצת הפלסבו, לעומת שיפור קוגניטיבי משמעותי בקבוצת הג'ינקו. יחד עם זאת, החוקרים ציינו כי בשקלול הנתונים הסופי לא הייתה מובהקות סטטיסטית.³³

השוואה בין ג'ינקו בילובה לתרופה Donepezil

Donepezil (שם מסחרי - *Aricept*) היא תרופה מובילה לטיפול באלצהיימר, המעכבת את פעילות האנזים אצטיל-כולין-אסטראז. כך, התרופה מביאה לעלייה של אצטיל-כולין ברקמת הקורטקס של המוח.³⁴

מחקר שנערך בשנת 2009 בבולגריה השווה בין השפעה של מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761*) והתרופה *Donepezil*, לטיפול בתסמינים נורו-פסיכיאטרים הנובעים ממחלת האלצהיימר. 96 משתתפים, בגילאי 50 ומעלה, הסובלים מאלצהיימר - חולקו לשלוש קבוצות: קבוצה א' נטלה מיצוי ג'ינקו בילובה (*Egb 761* - במינון יומי של 240 מ"ג), קבוצה ב' נטלה *Donepezil* וקבוצה ג' נטלה שילוב של

השניים (באותם המינונים). תקופת המחקר נמשכה 22 שבועות, במהלכה בוצעו בדיקות תקופתיות, אשר נועדו להעריך ביצועים קוגניטיביים של המשתתפים. הבדיקות בוצעו על פי סולמות הערכה מקובלים. בהשוואה לנתוני הפתיחה, ניכר שיפור בכל הקבוצות, ללא הבדל משמעותי ביניהן. משמעות הדבר היא כי הטיפול באמצעות מיצוי הג'ינקו השיג יעילות טיפולית דומה ל- Donepezil, התרופה המובילה לטיפול באלצהיימר. יתרה מכך, נמצא כי בשל הטיפול ב- Donepezil (טיפול ב- Donepezil בלבד או טיפול משולב), חלק מהמשתתפים דיווחו על תופעות לוואי, כמו בעיות שינה, עייפות ושלושים. סימנים אלו לא הופיעו בקרב המשתתפים שנטלו אך ורק את מיצוי הג'ינקו.³⁵

מחקר זה מחזק את התוצאות שנתקבלו במחקר קודם, שנערך בשנת 2006 באיטליה. במחקר זה, המינון היומי לג'ינקו היה אף נמוך יותר - 160 מ"ג ליום והוא כלל 76 משתתפים (מעל גיל 50) הסובלים מאלצהיימר, כאשר 60 מתוכם השלימו את תקופת המחקר שנמשכה 24 שבועות (Randomized, placebo-controlled, double-blind). החוקרים ציינו כי בקבוצות שנטלו את מיצוי הג'ינקו, או לחלופין את ה- Donepezil – השיפור היה ניכר לעומת קבוצת הפלסבו. יחד עם זאת, לא נצפו הבדלים משמעותיים בין קבוצת הג'ינקו לקבוצת ה- Donepezil.³⁶

השפעה על סממנים התנהגותיים ותסמיני משנה

מחקר שנערך באוקראינה ופורסם בשנת 2007 בדק השפעה נירו-פסיכיאטרית של מיצוי ג'ינקו בילובה (EGb 761) על 400 משתתפים, הלוקים באלצהיימר או דמנציה ווסקולארית (Multi-infarct dementia) (Double-blind, Placebo-controlled). המינון הניתן היה 240 מ"ג ליום של מיצוי EGb 761, למשך 22 שבועות. ג'ינקו הראה עליונות ברורה על פני הפלסבו, בבדיקות ומבחנים קוגניטיביים שונים (SKT test). החוקרים מציינים כי בנוסף, נרשמו גם הבדלים משמעותיים בין הקבוצות בהקשר להופעה של תסמינים כמו: חרדה, רגזנות, דיכאון, אדישות כללית ואפטיה וכן בעיות שינה.³⁷

מחקר נוסף שנערך באוקראינה ופורסם בשנת 2009, כלל 395 משתתפים, בגילאי 50 ומעלה, אשר נטלו מיצוי ג'ינקו (EGb 761) במינון יומי של 240 מ"ג למשך 22 שבועות. המבחנים הקוגניטיביים כללו מבדקי שטף דיבור וכן (Gottfries Bråne Steen Scale), (HAMD), (Hamilton Rating Scale for Depression), SKT test, ומבחני רישום שעות זמנים. מתוך סך המשתתפים, 214 אובחנו כבעלי אלצהיימר ו-181 משתתפים עם דמנציה ווסקולארית (Multi-infarct dementia). שיפור משמעותי (מבחינה סטטיסטית) הושג בכל הפרמטרים הקוגניטיביים והתנהגותיים בקבוצת הג'ינקו, לעומת קבוצת הפלסבו. לא היו הבדלים משמעותיים בשיעור השיפור בין המשתתפים שאובחנו עם אלצהיימר או עם דמנציה ווסקולארית.³⁸

חדשות אחרונות

בחודש יוני 2010 פורסמו תוצאות ראשוניות (בהודעה לעיתונות) של המחקר המקיף ביותר שבוצע אי פעם, אודות מניעה אפשרית של אלצהיימר על ידי ג'ינקו בילובה. במחקר זה, שבוצע בטווח שבצרפת, נטלו חלק 2,854 משתתפים בגילאי 70 ומעלה, כאשר צוות של לא פחות מ-684 רופאים, אחיות וחוקרים עמלו על הוצאתו לפועל ואיסוף הנתונים הסטטיסטיים. מחקר זה נערך בסטנדרטים הבינלאומיים המחמירים ביותר (Randomized, Double-blind / Placebo) והוא נמשך 5 שנים, בהן נטלו המשתתפים מיצוי EGb 761 או פלסבו, לתקופות זמן שונות בין המשתתפים.

בסיכום הכללי נמצא כי מתוך קבוצת הפלסבו - 5.2% לקו באלצהיימר, לעומת 4.3% בקבוצת הג'ינקו (ללא הבדל סטטיסטי משמעותי – $p=0.31$). יחד עם זאת, בקרב המשתתפים שהתמידו בלקיחת הטיפול לתקופה של לפחות 4 שנים - רק 1.6% לקו באלצהיימר בקבוצת הג'ינקו, לעומת 3% בקבוצת הפלסבו. זהו הבדל משמעותי מאוד מבחינה סטטיסטית ($p=0.03$). בקרב אוכלוסיית הגברים, התוצאות היו אף ברורות יותר, כאשר רק 2.9% לקו באלצהיימר, בהשוואה ל-7% בקבוצת הפלסבו ($p=0.007$).

טרם פורסמו הנתונים המלאים עבור מחקר זה, אך הנתונים הראשונים שפורסמו עוררו עניין רב בקרב הקהילה המדעית. פרופ' ברונו וולאס, מנהל המחקר, ציין בהודעתו לעיתונות כי אין ספק שאמינותו הרבה והתוצאות המבטיחות של המחקר - מהוות קפיצת מדרגה בתחום מחקר האלצהיימר בכלל וההשפעה של הג'ינקו בילובה בפרט (מצורף לינק לפרסום התוצאות הנ"ל – ראה ביבליוגרפיה למטה - מספר 39).³⁹

סיכום

נראה כי בעשור האחרון נעשתה התקדמות מחקרית גדולה בכל הקשור לגבי ההשפעה המיטיבה של ג'ינקו בילובה על מחלות ניווניות של המוח ואלצהיימר בפרט. יש לשער כי לאור המחקרים הללו ובפרט המחקר האחרון שנערך בצרפת, נושא זה ייחקר בצורה יסודית יותר ואף יוכר בצורה רחבה יותר על ידי קהילת הרופאים והמוסדות הרפואיים השונים. יש לצייין כי בניגוד לתרופות אחרות, בכל המחקרים שנערכו אודות ג'ינקו בתחום זה, לא נמצאה השפעה רעילה כלשהי או תופעות לוואי משמעותיות כלשהן. עץ הג'ינקו בילובה עשה כברת דרך ארוכה של כמה מאות מיליוני שנים עד להכרה הרפואית לה הוא זוכה כיום. במשך כל השנים הללו אותם הרכיבים הפיטוכימיים, שבעץ המרשים הזה, ביצעו את פעולתם "הרחק מעבר לזרקורים", עם או בלי הסימוכין המדעיים או ההכרה של קהילת המטפלים ברפואה המשלימה, על ענפיה השונים. מעבר למסקנות לגבי הטיפול באלצהיימר, ניתן רק אולי לשער - לגבי מספר רב של חומרים נוספים המצויים בעולם הצומח, האוצרים בתוכם פתרונות לאתגרים רפואיים רבים העומדים בפני האנושות. אתגרים עכשוויים ובוטריים שמוכרים לנו, או אולי גם כאלו שנפגוש בעוד כמה מיליוני שנים, אם נהיה כאן.

-
- ¹ Clostre F. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann Pharm Fr.* 1999 Jul;57 Suppl 1:1S8-88.
- ² Auguet M, et al: Pharmacological bases of the vascular impact of *Ginkgo biloba* extract. *Presse Med.* 1986 Sep 25;15(31):1524-8.
- ³ Hansel R, Haas H *therapie mit phytopharmaka*. springer-verlag, berlin 1984, p 76.
- ⁴ Jung F, Mrowitz C, Kiesewitz H et al. *arzneim-forsch* 1990;40 (5):589-598
- ⁵ Hansel R, Haas H *therapie mit phytopharmaka*. springer-verlag, berlin 1984, p 76
- ⁶ Lane, H.C. and Fauci, A.S: *Ann Intern Med* 103 714 (1985)
- ⁷ Chung KF, Dent G, McCusker M et al. *pharmacol rev* 1987;39:97-145
- ⁸ Sanchez-Crespo, M. et al: *Clin Exp Immunol* 49 631 (1982)
- ⁹ Keamey, R. Interview: *Int Clin Nutr Rev* 8 62 (1988)
- ¹⁰ Grandel, K.E: *N. Engl J Med* 313 405 (1985)
- ¹¹ Safi N, *gallery p. bordeaux med* 1977;10:171-176
- ¹² Schaffler K, Reeh PW *arzneim-forsch* 1985;35:1283-1286
- ¹³ Barquet P, Paubert-Braquet M, Koltay M, et al. *trends pharmacol sci* 1989;10(1):23-30
- ¹⁴ Oberpichler H, Beck T, Abdel-Rhman MM et al. *pharmacol res commun* 1988;20 (5) :349-368
- ¹⁵ Joyeux M, Lobstein A, Anton R et al. *planta med* 1995;61(2):126-129
- ¹⁶ Maitra I, Marcocci L, Droy-Lefaix MT, et al. *biochempharmacol* 1995;49(11) :1649-1655
- ¹⁷ Yan LJ, Droy-Lefaix MT, Packer L. *biochem biophys res commun* 1995;212 (2):360-366
- ¹⁸ Seif-El-nasr M, El-fattah-AA. *pharmacol res* 1995;32 (5):273-278
- ¹⁹ Augustin S, Rimbach G, Augustin K, Cermak R, Wolfram S. Gene Regulatory Effects of *Ginkgo biloba* Extract and Its Flavonol and Terpenelactone Fractions in Mouse Brain. *J Clin Biochem Nutr.* 2009 Nov;45(3):315-21. Epub 2009 Oct 28.
- ²⁰ Shi C, Wu F, Xu J. H₂O₂ and PAF mediate Abeta1-42-induced Ca²⁺ dyshomeostasis that is blocked by EGb761. *Neurochem Int.* 2010 Jul;56(8):893-905. Epub 2010 Mar 31.
- ²¹ Smith JV, Luo Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *J Alzheimers Dis.* 2003 Aug;5(4):287-300.
- ²² Bastianetto S, Ramassamy C, Doré S, Christen Y, Poirion J, Quirion R. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Eur J Neurosci.* 2000 Jun;12(6):1882-90.
- ²³ Bate C, Tayebi M, Williams A. Ginkgolides protect against amyloid-beta1-42-mediated synapse damage in vitro. *Mol Neurodegener.* 2008 Jan 7;3:1.
- ²⁴ Vitolo O, Gong B, Cao Z, Ishii H, Jaracz S, Nakanishi K, Arancio O, Dzyuba SV, Lefort R, Shelanski M. Protection against beta-amyloid induced abnormal synaptic function and cell death by Ginkgolide J. *Neurobiol Aging.* 2009 Feb;30(2):257-65. Epub 2007 Jul 20.
- ²⁵ Shi C, Zhao L, Zhu B, Li Q, Yew DT, Yao Z, Xu J. Protective effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against beta-amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact.* 2009 Sep 14;181(1):115-23. Epub 2009 May 21.
- ²⁶ Lee TF, Chen CF, Wang LC. Effect of ginkgolides on beta-amyloid-suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices. *Phytother Res.* 2004 Jul;18(7):556-60.
- ²⁷ Tang F, Nag S, Shiu SY, Pang SF. The effects of melatonin and *Ginkgo biloba* extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with beta-amyloid 1-40. *Life Sci.* 2002 Oct 18;71(22):2625-31.
- ²⁸ Kasper S, Schubert H. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in the treatment of dementia: evidence of efficacy and tolerability. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2009 Sep;77(9):494-506. Epub 2009 Jul 20.
- ²⁹ Andrieu S, Gillette S, Amouyal K, Nourhashemi F, Reynish E, Ousset PJ, Albarede JL, Vellas B, Grandjean H; EPIDOS study. Association of Alzheimer's disease onset with *ginkgo biloba* and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Apr;58(4):372-7.
- ³⁰ Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. Clinical efficacy of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res.* 1997 Nov-Dec;31(6):645-55.
- ³¹ Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the *ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000 Jul-Aug;11(4):230-7.
- ³² Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology.* 2002;45(1):19-26.
- ³³ Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of *Ginkgo biloba* extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res.* 2005 Dec;2(5):541-51.
- ³⁴ Brenner, George D.; George M., PhD. Brenner (2000). *Pharmacology*. Philadelphia: W. B. Saunders.
- ³⁵ Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R; GINDON Study Group. *Ginkgo biloba* extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health.* 2009 Mar;13(2):183-90.
- ³⁶ Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. *Ginkgo biloba* and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol.* 2006 Sep;13(9):981-5.
- ³⁷ Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O; GINDEM-NP Study Group. Effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(13-14):295-300.
- ³⁸ Napryeyenko O, Sonnik 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 Aug 15;283(1-2):224-9. Epub 2009 Mar 14.
- ³⁹ **Bruno Vellas et al; Encouraging results of GuidAge®, large scale European trial conducted in the prevention of Alzheimer's Dementia. Press release - Paris (France), 22 June 2010. [Available on line.](#)**