

**Y. I. Feshchenko, N. A. Prymushko, N. V. Parkhomenko,
L. M. Kuryk, A.A.Kanarskyi, I. P. Turchyna, O. I. Krylach**

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»

Gingkolides and bilobalides: new prospects in using in patients with bronchial asthma

Keywords: bronchial asthma, ginkgolides and bilobalides.

Bronchial asthma (BA) is still one of the major medical and social problems in modern pulmonology. Currently, a search for new herbal drugs that can be used in treatment of patients with asthma is actively pursued all over the world, to prevent the onset and progression of visceral lesions that are caused by the disease pathogenesis.

Our attention has been attracted by herbal drugs containing extract of Ginkgo Biloba. Numerous pharmacodynamic effects, rather low toxicity and safety dictate the need to find new indications for its clinical application. Ginkgo Biloba (*Ginkgo biloba*) (*Ginkgoaceae* family) is a relict species of Ginkgoales type which belongs to dioecious gymnosperms plants surviving to our time from the Permian Paleozoic era [1–3]. As far back as five thousand years ago, Ginkgo leaf extracts were used in Chinese medicine as antispasmodic agent in diseases of the cardio-vascular system and bronchial tubes as well as a repellent, an antiseptic and an anthelmintic agent. Ginkgo fruits were used for coughs, asthma, pulmonary tuberculosis, constipation and also as a sedative. Externally, the wine or oil extract of Ginkgo seeds were used in skin diseases and as a cosmetic. Raw seeds were considered an antidote and a carcinostatic.

Western medicine became interested in the plant in the 1950's, when its angioprotective and antioxidant properties were discovered [7, 10].

Ginkgo leaves, seeds and wood have been used to extract substances of different chemical groups with different pharmacological and therapeutic activity. These include: monoterpenes, sesquiterpenes – bilobalide A, tricyclic diterpenes – ginkgolides A, B, C, J, flavonol glycosides, bi-flavonoids and their glycosides (bismosides). The ability to inhibit free radical oxidation processes, which are an important element of tissue damage in ischemia and hypoxia, lie at the core of the pharmacological action of Ginkgo. Due to their antioxidant properties, Ginkgo preparations

affect the formation of vasoactive mediators and mediators of inflammation, which causes their ability to improve circulation and exert anti-inflammatory effect. In addition, Ginkgo biologically active substances exert a pronounced effect on metabolic processes in tissues, improving metabolism and optimizing energy metabolism. Such a complex effect on tissues explains their high therapeutic efficacy in a wide range of pathological conditions [4–10].

The main objective of this study was to evaluate the clinical and functional efficacy of ginkgolide- and bilobalide-containing drugs, and the possibility of their use in complex treatment of patients with bronchial asthma.

Materials and methods

The study involved 60 patients with moderate persistent asthma in remission. They were divided into two groups: Group I (30 patients) received metabolic cardiocytotoprotector – Cardonat, 1 capsule 3 times daily for 1 month. The second group (30 patients), additionally received for 90 days a daily oral dose of ginkgolide- and bilobalide-containing drugs, 1 capsule twice daily after meals, immediately upon completion of exacerbation treatment. All the patients received standard basic remission therapy, including the use of inhaled corticosteroids and short-acting β_2 agonists to relieve asthma symptoms. 15 healthy persons were selected to form the group of healthy individuals. Age and sex composition of patients and the degree of asthma severity in all groups were comparable [11]. The research was carried out at public expense.

To determine drowsiness, the patients were offered to fill in the Epworth Drowsiness Scale, which has been improved at the SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine». Functional heart state during observations was studied by daily blood pressure (BP) measuring and Holter ECG monitoring.

Table 1.
Results of the questioning using the Epworth Drowsiness Scale of BA patients treated by the prototype method ($M \pm m$)

Indicators	Healthy individuals	Group I of BA patients	
		Prior to treatment	After treatment with Cardonat
	(n = 15)	(n = 30)	(n = 30)
Epworth Drowsiness Scale, points	2.1 ± 0.4	6.3 ± 1.8#	4.3 ± 1.5#
Excessive daytime drowsiness, %	13.3 ± 8.8	40.0 ± 12.6#	20.0 ± 10.3
Sleep seizures during monotonous work, %	6.7 ± 6.4	40.0 ± 12.6#	20.0 ± 10.3
Increased daytime fatigue, %	6.7 ± 6.4	33.3 ± 12.2#	26.7 ± 11.4#
Attention and concentration problems, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 10.4	13.3 ± 8.8
Absent-mindedness, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 11.4	26.7 ± 11.4
Troubled sleep with frequent awakenings, %	6.7 ± 6.4	26.7 ± 11.4#	26.7 ± 11.4#
Palpitation and heart failure, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	40.0 ± 12.6#
Tinnitus, dizziness, %	6.7 ± 6.4	53.3 ± 12.9#	26.7 ± 11.4#
Morning headaches, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	26.7 ± 11.4
Night heartburn, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	26.7 ± 11.4
Mood swings, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	26.7 ± 11.4
Defective memory, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	26.7 ± 11.4
Fluctuations in blood pressure, %	6.7 ± 6.4	53.3 ± 12.9#	26.7 ± 11.4#

Note: # – A statistically significant difference compared with the group of healthy donors ($p < 0.05$).

Outcomes

Upon selective comparison of healthy donors percentage and the same number of patients with bronchial asthma, it was found that patients with asthma often complain of intermittent heart pain, palpitation, fluctuations in blood pressure, intermittent headache, tinnitus, dizziness, absent-mindedness, attention and concentration problems, poor memory and mood swings, and pronounced drowsiness during a day. When Cardonat was used in the complex treatment of BA patients by the prototype method, a positive trend was observed of decrease in the percentage of patients with such indicators as «Excessive daytime drowsiness», «Sleep seizures during monotonous work», «Increased daytime fatigue», «Attention and concentration problems», «Absent-mindedness», «Troubled sleep with frequent awakenings», «Tinnitus, vertigo», «Morning headaches», «Night heartburn», «Mood swings», «Defective memory», «Palpitation and disruptions of the heart», «Fluctuations of blood pressure». However, significant difference between the percentage of patients complaining of «Increased daytime fatigue», «Troubled sleep with frequent awakenings», «Palpitation and heart

failure», «Tinnitus, vertigo», «Fluctuations in blood pressure» were maintained in comparison with the healthy donors group (see Table 1). However, no statistically significant differences compared to the beginning of treatment were observed.

After a course of preventive treatment with the use of ginkgolide- and bilobalide-containing drugs in complex treatment, a significant decrease was observed in the percentage of Group II BA patients with the following complaints, namely: «Excessive daytime drowsiness» from (53.3 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) % of patients. «Sleep seizures during monotonous work» from (53.3 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Increased daytime fatigue» from (53.3 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) % of patients, «attention and concentration problems» from (53.3 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Absent-mindedness» from (53.3 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Troubled sleep with frequent awakenings» from (46.7 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) % of patients, «Tinnitus, vertigo» from (46.7 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Morning headaches» from (46.7 ± 12.9) % and (6.7 ± 6.4) %, «Night heartburn» from (46.7 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Mood

Table 2.
Results of the questioning using the Epworth Drowsiness Scale of BA patients treated by the claimed method ($M \pm m$)

Indicators	Healthy individuals	Group I of BA patients	
		Prior to treatment	After treatment with a ginkgolide- and bilobalide-containing drug
	(n = 15)	(n = 30)	(n = 30)
Epworth Drowsiness Scale, points	2.1 ± 0.4	7.3 ± 1.3#	1.8 ± 1.2*
Excessive daytime drowsiness, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	13.3 ± 8.8*
Sleep seizures during monotonous work, %	6.7 ± 6.4	53.3 ± 12.9#	13.3 ± 8.8*
Increased daytime fatigue, %	6.7 ± 6.4	53.3 ± 12.9#	6.7 ± 6.4*
Attention and concentration problems, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	6.7 ± 6.4*
Absent-mindedness, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	6.7 ± 6.4*
Troubled sleep with frequent awakenings (%)	6.7 ± 6.4	46.7 ± 12.9#	13.3 ± 8.8*
Palpitation and heart failure, %	13.3 ± 8.8	46.7 ± 12.9#	13.3 ± 8.8*
Tinnitus, dizziness, %	6.7 ± 6.4	46.7 ± 12.9#	13.3 ± 8.8*
Morning headaches, %	13.3 ± 8.8	46.7 ± 12.9#	6.7 ± 6.4*
Night heartburn, %	13.3 ± 8.8	46.7 ± 12.9#	6.7 ± 6.4*
Mood swings, (M±m) %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	13.3 ± 8.8*
Defective memory, %	13.3 ± 8.8	53.3 ± 12.9#	20.0 ± 10.3*
Fluctuations in blood pressure, %	6.7 ± 6.4	46.7 ± 12.9#	6.7 ± 6.4*

Notes: * statistically significant difference compared to the beginning of treatment ($p < 0.05$); # statistically significant difference compared to the group of healthy donors ($p < 0.05$).

swings» from (53.3 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) % of patients, «Defective memory» from (53.3 ± 12.9) % to (20.0 ± 10.3) %, «Palpitation and heart failure» from (46.7 ± 12.9) % to (20.0 ± 10.3) % of patients, «Fluctuations in blood pressure» from (46.7 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) % (see Table 2).

The comparison between the data obtained after a course of preventive treatment by the prototype method and the claimed method reveals significant differences between groups in the percentage of patients with such indicators as «Increased daytime fatigue», «Absent-mindedness», «Palpitation and heart failure», «Morning headaches», «Night heartburn», «Fluctuations in blood pressure» (see Table 3).

Conclusions

Thus, a ginkgolide- and bilobalide-containing drug against a standard treatment in the remission period of bronchial asthma significantly reduces the percentage of patients with such complaints as «Excessive daytime drowsiness» from (53.3 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Sleep seizures during monotonous work» from

(53.3 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Increased daytime fatigue» from (53.3 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Attention and concentration problems» from (53.3 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Absent-mindedness» from (53.3 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Troubled sleep with frequent awakenings» from (46.7 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Tinnitus, dizziness» from (46.7 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Morning headaches» from (46.7 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Night heartburn» from (46.7 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %, «Mood swings» from (53.3 ± 12.9) % to (13.3 ± 8.8) %, «Defective memory» from (53.3 ± 12.9) % to (20.0 ± 10.3) %, «Palpitation and heart failure» from (46.7 ± 12.9) % to (20.0 ± 10.3) %, «Fluctuations in blood pressure» from (46.7 ± 12.9) % to (6.7 ± 6.4) %.

References

1. Efficient Extraction of Ginkgolides and Bilobalides [Text] / K. Nakanishi, [et al.] // J. Nat. Prod. – 2011. – № 5. – P. 33–45.
2. Summative Interaction Summative Interaction between Astaxanthin, Ginkgobiloba Extract (EGb761) and Vitamin C in Suppression of Respiratory Inflammation: A Comparison with Ibuprofen [Text] / D. D. Haines, [et al.] // Phytotherapy Research. – 2011. – № 25. – P. 128–136.

Table 3.
Results of the questioning using the Epworth Drowsiness Scale of BA patients of groups I and II in dynamics ($M \pm m$)

Indicators	Healthy individuals	Group I	Group II
	(n = 15)	(n = 30)	(n = 30)
Epworth Drowsiness Scale, points	2.1 ± 0.4	4.3 ± 1.5	1.8 ± 1.2
Excessive daytime drowsiness, %	13.3 ± 8.8	20.0 ± 10.3	13.3 ± 8.8
Sleep seizures during monotonous work, %	6.7 ± 6.4	20.0 ± 10.3	13.3 ± 8.8
Increased daytime fatigue, %	6.7 ± 6.4	26.7 ± 11.4	6.7 ± 6.4*
Attention and concentration problems, %	13.3 ± 8.8	13.3 ± 8.8	6.7 ± 6.4
Absent-mindedness, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 11.4	6.7 ± 6.4*
Troubled sleep with frequent awakenings, %	6.7 ± 6.4	26.7 ± 11.4#	13.3 ± 8.8
Palpitation and heart failure, %	13.3 ± 8.8	40.0 ± 12.6#	13.3 ± 8.8*
Tinnitus, dizziness, %	6.7 ± 6.4	26.7 ± 11.4#	13.3 ± 8.8
Morning headaches, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 11.4	6.7 ± 6.4*
Night heartburn, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 11.4	6.7 ± 6.4*
Mood swings, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 11.4	13.3 ± 8.8
Defective memory, %	13.3 ± 8.8	26.7 ± 11.4	20.0 ± 10.3
Fluctuations in blood pressure, %	6.7 ± 6.4	26.7 ± 11.4#	6.7 ± 6.4*

Notes: * statistically significant difference between the groups in the course of treatment ($p < 0.05$); # statistically significant difference compared with the group of healthy donors ($p < 0.05$).

3. Efficient Extraction of Ginkgolides and Bilobalides from Ginkgo biloba leaves [Text] / D. Lichtblau, [et al.] // J. Nat. Prod. – 2002. – № 65. – P. 150–154.

4. Montoro, P. Ginkgo biloba extracts: A Review of the Pharmacokinetics of the Active Ingredients. Institute of Pharmaceutical Chemistry. [Electronic resource]. – Access mode <http://link.springer.com/html>.

5. Van Beek, T. A. Chemical analysis and quality control of Ginkgo biloba leaves, extracts, and phyto pharmaceuticals [Text] / T. A. Van Beek // Journal of Chromatography. – 2009. – № 11. – P. 2002–2032.

6. Cornelia, A. Role of Ginkgo biloba In Suppression Of Asthma [Text] / A. Cornelia // Clinical Pharmacokinetics. – 2013. – № 52. – P. 545–549.

7. Pharmaceutical Benefits of Ginkgo Biloba (Tree Of Life) [Text] / G. Singh, [et al.] // J. of Biomedical and Pharmaceutical Research. – 2013. – № 2. – P. 15–21.

8. Phyto-pharmacological Potential of Ginkgo biloba: A Review [Text] / M. Singh, [et al.] // J. of Pharmacy Research 2012. – № 5. – P. 28–35.

9. Research progress on polysaccharides from Ginkgo biloba [Text] / L. He, [et al.] // J. of Medicinal Plants Research. – 2012. – № 6. – P. 171–176.

10. Ginkgo extract EGb761 confers neuroprotection by reduction of glutamate release in ischemic brain, [Text] / A. Mdzinarishvili, [et al.] // J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2012. – № 5. – P. 94–102.

11. On approval of clinical protocols of medical care in the specialty «Pulmonology» [Text]: Order of MOH Ukraine No. 128 of 19.03.2007. – Kyiv, 2007. – 146 p.

ГИНКГОЛИДЫ И БИЛОБАЛИДЫ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю. И. Фещенко, Н. А. Примушки, Н. В. Пархоменко,
Л. М. Курик, О. А. Канарский, И. П. Турчина,
Е. И. Крилач

Резюме

Установлено, что больные бронхиальной астмой (БА) чаще жалуются на периодические боли в сердце, ощущение «сердцебиения», колебания артериального давления, периодическую головную боль, шум в ушах, головокружение, рассеянность и тяжесть концентрации внимания, плохую память и колебания настроения, выраженную сонливость в течение дня. При применении в комплексном лечении больных БА препарата Кардонат по способу-прототипу происходила положительная тенденция к уменьшению процента больных с показателями: «Чрезмерная дневная сонливость», «Кратковременные засыпания во время монотонной работы», «Повышенная дневная усталость», «Тяжесть концентрации внимания», «Рассеянность», «Бесспокойный сон с частыми пробуждениями», «Шум в ушах, головокружение», «Головная боль утром», «Ночная изжога», «Колебания настроения», «Снижение памяти», «Ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца», «Изменения артериального давления».

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 60 больных. Все они были разделены на две группы: 1-я группа (30 больных) получала метаболический кардиоцитопротектор – препарат

Кардонат по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца. Вторая группа (30 больных) сразу после окончания курса лечения обострения дополнительно получала ежедневно в течение 90 дней перорально препарат, в состав которого входят гинкголиды и билобалиды, по 1 капсуле 2 раза в сутки после еды. Все больные получали стандартную базисную терапию периода ремиссии, включая применение ингаляционного глюокортикостероидного препарата, а также β_2 -агониста короткого действия для купирования симптомов астмы. В группу здоровых доноров были отобраны 15 здоровых лиц.

Выводы. Применение препарата, в состав которого входят гинкголиды и билобалиды, на фоне базисной терапии периода ремиссии БА позволяет достоверно уменьшить процент больных с жалобами на «Чрезмерную дневную сонливость» с (53,3 ± 12,9) до (13,3 ± 8,8), «Кратковременные засыпания во время монотонной работы» с (53,3 ± 12,9) до (13,3 ± 8,8), «Повышенную дневную усталость» с (53,3 ± 12,9) до (6,7 ± 6,4), «Тяжесть концентрации внимания» с (53,3 ± 12,9) до (6,7 ± 6,4), «Рассеянность» с (53,3 ± 1,2, 9) до (6,7 ± 6,4), «Беспрекомный сон с частыми пробуждениями» с (46,7 ± 12,9) до (13,3 ± 8,8), «Шум в ушах, головокружение» с (46,7 ± 12,9) до (13,3 ± 8,8), «Головная боль утром» с (46,7 ± 12,9) до (6,7 ± 6,4), «Ночная изжога» с (46,7 ± 12,9) до (6,7 ± 6,4), «Колебания настроения» с (53,3 ± 12,9) до (13,3 ± 8,8), «Снижение памяти» с (53,3 ± 12,9) до (20,0 ± 10,3), «Ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца» с (46,7 ± 12,9) до (20,0 ± 10,3), «Изменения артериального давления» с (46,7 ± 12,9) до (6,7 ± 6,4).

Ключевые слова: бронхиальная астма, гинкголиды, билобалиды.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 3

Ю. И. Фещенко

академик НАМН Украины, профессор
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ул. Амосова, 10, Киев, 03680

тел.: +38(044)275-04-02; +38(044)275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

ГІНГКОЛІДИ ТА БІЛОБАЛІДИ: НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРІХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ю. І. Фещенко, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко,
Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина, О. І. Крилач

РЕЗЮМЕ

Встановлено, що хворі на бронхіальну астму (БА) частіше скаржаться на періодичні болі в серці, відчуття «серцебиття», коливання артеріального тиску, періодичний головний біль, шум у вухах, запаморочення, неуважність і тяжкість концентрації уваги, погану пам'ять і коливання настрою, виражену сонливість протягом дня. При застосуванні в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму препарату Кардонат за способом-прототипом відбувалася позитивна тенденція до зменшення відсотка хворих з показниками: «Надмірна денна сонливість», «Короткочасні засинання під час монотонної роботи», «Підвищена денна втома», «Важкість концентрації уваги», «Неуважність», «Неспокійний сон з частими пробудженнями», «Шум у вухах, запаморочення», «Головний біль вранці», «Нічна печія», «Коливання настрою», «Зниження пам'яті», «Відчуття серцебиття і перебоїв у роботі серця», «Зміни артеріального тиску».

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 60 хворих. Всі вони були розділені на дві групи: I група (30 хворих) отримувала метаболічний кардіоцитопротектор – препарат Кардонат по 1 капсулі 3 рази на день протягом 1 місяця. Друга група (30 хворих) відразу після закінчення курсу лікування загострення додатково отримувала протягом 90 днів щодня перорально препарат, до складу якого входять гінкголіди і билобалиди, по 1 капсулі 2 рази на добу після їди. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, включав застосування інгаляційного ГКС препаратору, а також β_2 -агоніста короткої дії для купірування симптомів астми. У групу здорових були відібрані 15 здорових осіб.

Висновки. Таким чином, застосування препарату, до складу якого входять гінкголіди і билобалиди, на тлі базисної терапії періоду ремісії бронхіальної астми, дозволяє достовірно зменшити відсоток хворих зі скаргами на «надмірну денну сонливість» с (53,3 ± 12,9) % до (13,3 ± 8,8) %, «Короткочасні засинання під час монотонної роботи» з (53,3 ± 12,9) % до (13,3 ± 8,8) %, «Підвищено денну втому» з (53,3 ± 12,9) % до (6,7 ± 6,4) %, «Важкість концентрації уваги» з (53,3 ± 12,9) % до (6,7 ± 6,4) %, «Неуважність» с (53,3 ± 12,9) % до (6,7 ± 6,4) %, «Неспокійний сон з частими пробудженнями» с (46,7 ± 12,9) % до (13,3 ± 8,8) %, «Шум у вухах, запаморочення» з (46,7 ± 12,9) % до (13,3 ± 8,8) %, «Головний біль вранці» с (46,7 ± 12,9) % до (6,7 ± 6,4) %, «Нічна печія» с (46,7 ± 12,9) % до (6,7 ± 6,4) %, «Коливання настрою» с (53,3 ± 12,9) % до (13,3 ± 8,8) %, «Зниження пам'яті» з (53,3 ± 12,9) % до (20,0 ± 10,3) %, «Відчуття серцебиття і перебоїв у роботі серця» з (46,7 ± 12,9) % до (20,0 ± 10,3) %, «Зміни артеріального тиску» з (46,7 ± 12,9) % до (6,7 ± 6,4) %.

Ключові слова: бронхиальна астма, гінкголіди та билобалиди.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2015, № 3

Ю. І. Фещенко

академік НАМН України, професор
ДУ «Национальний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

бул. Амосова, 10, Київ, 03680

тел.: +38(044)275-04-02; +38(044)275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua