

Medyczne zastosowanie preparatów *Ginkgo biloba* – wskazania, zagrożenia i regulacje

Medical use of *Ginkgo biloba* preparations – indications, risks and regulations

Aleksandra Łach, Marcin Skorupa, Łukasz Marczyk, Bartłomiej Cytłau

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Collegium Medicum, Wydział Lekarski, ul. Św. Anny 12,
31-008 Kraków, e-mail: bartlomiel.cytlau@student.uj.edu.pl

Słowa kluczowe: *Ginkgo biloba*, choroba Alzheimerera, interakcje lekowe

Keywords: *Ginkgo biloba*, Alzheimer disease, drug interactions

Streszczenie

Ginkgo biloba jest gatunkiem drzewa zasiedlającym pierwotnie tereny wschodnich Chin. Od wieków był wykorzystywany w tradycyjnej medycynie krajów azjatyckich. W związku z rosnącą w obecnych czasach popularnością preparatów zawierających substancje czynne miłorzębu dwuklapowego, używanych głównie w celu poprawy funkcji poznawczych, należy rozważyć istotność pozytywnego i negatywnego wpływu stosowania owych wyrobów medycznych. W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury dotyczącej efektów działania *G. biloba* na ludzki organizm. Szczególną uwagę zwrócono na możliwe działania niepożądane oraz interakcje pomiędzy preparatami zawierającymi *G. biloba* i innymi lekami. W części dyskusyjnej poruszone zostały aspekty rynku farmaceutycznego oraz różnic pomiędzy poszczególnymi krajami w kontekście wskazań i wytycznych do stosowania preparatów *G. biloba*.

Summary

Ginkgo biloba is a tree species originally inhabiting eastern China. It has been used in traditional medicine in Asian countries for centuries. Due to the currently growing popularity of preparations containing active substances of *G. biloba*, used mainly to improve cognitive functions, the significance of the positive and negative effects of the use of these medical products should be considered. This paper reviews literature on the effects of *G. biloba* on human body. Particular attention was paid to possible side effects and interactions between preparations containing *G. biloba* and other drugs. The discussion part touched upon aspects of the pharmaceutical market and differences between individual countries in the context of indications and guidelines for the use of *G. biloba* preparations.

Wstęp

Historia ludzkości nierozłącznie związana jest z wszechstronnym wykorzystywaniem roślin w różnych gałęziach gospodarki i życia codziennego, a także w medycynie i ziołolecznictwie. Jedną z roślin, której unikalne związki biologicznie aktywne są podstawą wielu badań naukowych i rozważań dotyczących zastosowania klinicznego, jest miłorząb dwuklapowy (łac. *Ginkgo biloba* L., *G. biloba*), zwany również miłorzębem japońskim, gatunek drzewa z rodziny miłorzębowatych (łac. *Ginkgoaceae*). Naturalnym miejscem jego występowania są południowo-wschodnie i wschodnie regiony Chin, skąd został dalej rozpowszechniony przez ludzi na tereny Japonii, Korei, Europy oraz Ameryki Północnej [1]. Jednakże, w kontekście obecnie następujących dynamicznych zmian klimatu, należy się spodziewać, że w przyszłości w pierwotnym regionie chińskim może dojść do geograficznego przesunięcia obszaru występowania tej rośliny na północ [2].

Ze względu na stałość cech morfologicznych, niezmiennych na przestrzeni milionów lat, *G. biloba* jako „żywa skamieniałość” stanowi cenne źródło wiedzy paleontologicznej dla współczesnych badaczy [3]. Wśród przyczyn wspomnianej stałości, a także długowieczności drzew miłorzębu należy wymienić charakterystyczną strukturę i funkcję ich genomu, w której zdublowane są geny odpowiedzialne za funkcjonowanie systemu odporności i reakcji na stres, dzięki czemu drzewa *G. biloba* są odporne na działanie licznych patogenów i insektów [4]. *G. biloba* jest gatunkiem szeroko wykorzystywanym od wieków w tradycyjnej medycynie chińskiej oraz japońskiej. Wśród tradycyjnych zastosowań miłorzębu można wyróżnić pozytywne działanie poszczególnych części drzewa na organizm ludzki, np. owoce miały zwalczać objawy infekcji górnych dróg oddechowych czy też redukować bóle stawów, a nasiona – działać przeciwkaszlowo [6]. Pierwsze znane naukowe opisy morfologii i anatomii *G. biloba* były tworzone pod koniec XIX w. przez japońskich botaników Sakugoro Hirase oraz Kenjiro Fujii [7, 8]. Współcześnie, kiedy możliwe jest zastosowanie w nauce zaawansowanych metod obrazowych i biochemicznych, *G. biloba* stał się obiektem wielu cennych badań z zakresu botaniki, farmakognozji i medycyny. Najbardziej znanym skutkiem stosowania preparatów *G. biloba* jest ich wpływ na procesy neurodegeneracyjne zachodzące w ludzkim organizmie, w tym chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease* – AD). Niniejsza praca stanowi przegląd literatury opisującej obecny stan opracowań dotyczących zastosowania ekstraktu z liści *G. biloba* w leczeniu zaburzeń poznawczych oraz niebezpieczeństwa, jakie stwarzają interakcje lekowe związane z szerokim rozpowszechnieniem preparatów z miłorzębu japońskiego. W dyskusji poruszono temat nadużywania suplementów diety i leków OTC w Polsce oraz podjęto próbę podsumowania poglądów towarzyszących eksperymentalnych w Polsce i na świecie na wykorzystywanie *G. biloba* w praktyce klinicznej, wyrażonych poprzez wydanie odpowiednich wytycznych.

Charakterystyka biochemiczna *G. biloba* i badania kliniczne nad jego stosowaniem

Ekstrakt z liści *G. biloba* jest źródłem kilkudziesięciu substancji biologicznie aktywnych. Zawiera m.in. terpenoidy, flawonoidy, kwasy karboksylowe, ligniny, proantocyjanidyny, poliprenole, polisacharydy, alkifenole i kwasy alkifenolowe. Stanowi również źródło witamin z grupy B, C i E oraz licznych makro- i mikroelementów. Spośród tych związków szczególnie cenne wydają się terpenoidy (ginkolidy i bilobaid) oraz flawonoidy. Ginkolidy A, B, C oraz bilobaid wykazują właściwości neuroprotektcyjne. Ginkolid B cechuje się dodatkowo działaniem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym i jako antagonistą receptora dla czynnika agregującego płytki krwi – przeciwkrzepliwym. Flawonoidy, których zidentyfikowano w ekstraktach *Ginkgo biloba* ponad sto, charakteryzuje działanie antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe i przeciwdrobnoustrojowe [9]. Ekstrakt z suchych liści *Ginkgo biloba* – EGb 761 jest standaryzowany, tak aby miał ściśle określoną, 24% zawartość flawonoidów i 6% zawartość terpenoidów. EGb 761 pojawił się na rynku już w 1975 r. we Francji, pod nazwą handlową Tanakan, jako produkt firmy Beaufour-Ipsen [10]. Jest to jeden z najlepiej przebadanych ekstraktów roślinnych na świecie, otrzymywany w skomplikowanym, wieloetapowym procesie [11]. Ponieważ proces starzenia się organizmu związany jest z przewlekłym zapaleniem, stresem oksydacyjnym, zwiększoną częstością występowania chorób nowotworowych i układu sercowo-naczyniowego, a często także obniżeniem funkcji poznawczych, uważa się, że największą korzyść ze stosowania preparatów opartych na *G. biloba* mogą odnieść pacjenci w podeszłym wieku [12]. EGb 761 jest częstym składnikiem suplementów diety i leków bez recepty (ang. *Over the counter* – OTC), mających korzystnie wpływać na pamięć, funkcje poznawcze i stan psychiczny osób starszych [13].

EGb 761 był przedmiotem licznych badań klinicznych pod kątem zastosowania w leczeniu łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *Mild cognitive impairment* – MCI) i AD. MCI stanowią grupę objawów klinicznych, charakteryzowaną jako niewielkie pogorszenie w zakresie co najmniej jednej funkcji poznawczej, niewynikające z innej choroby psychicznej i wiążące się ze zwiększonym ryzykiem progresji, prowadzącym do otępienia [14]. EGb 761 jest rekomendowany w farmakoterapii MCI w niektórych krajach Europy – m.in. w Hiszpanii (dawka 240 mg/d.), Czechach i Rosji [15]. The Asian Clinical Expert Group on Neurocognitive Disorders (ASCEND), stanowiąca zespół dwudziestu ekspertów powołany do oceny istniejącej literatury dotyczącej użycia ekstraktu z liści miłorzębu japońskiego w leczeniu MCI i otępień, przeanalizowała najważniejsze randomizowane badania kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trials* – RCTs) i metaanalizy na ten temat. Na podstawie dostępnych danych eksperci wydali szereg konsensusów, w których zasugerowali celowość stosowania EGb 761 w wieloczynnikowej terapii MCI [16, 17]. Metaanaliza

przeprowadzona przez Tomino i wsp., obejmująca 8 RCTs, w których łącznie wzięło udział 1120 pacjentów poddawanych interwencji i 1128 osób zdrowych, stanowiących grupy kontrolne, wykazała statystycznie istotną przewagę EGb 761 w stosunku do placebo w leczeniu MCI i łagodnej postaci otępienia. Przytoczona analiza cechowała się jednak znaczną niejednorodnością (heterogenicznością) wyników ($I^2 = 96,4\%$) [18]. W wieloośrodkowym, nieinterwencyjnym badaniu, obejmującym 500 pacjentów z MCI przyjmujących 120 mg/d. EGb 761 przez 24 miesiące, wykazano znaczącą poprawę w zakresie zaburzeń poznawczych, pamięci, aktywności dnia codziennego i depresji w porównaniu do stanu wyjściowego [19]. Aczkolwiek wciąż podkreśla się jednak potrzebę dalszych badań. Kontynuowane jest (z planowanym terminem zakończenia w grudniu 2023 r.) badanie ACE-2020-EGb 761-RCT IV fazy typu *open-label* z dwiema równoległymi grupami pacjentów ze zdiagnozowanym MCI (50 osób w każdej), którego głównym celem jest ocena markerów zapalenia i stresu oksydacyjnego w badanej kohorcie po stosowaniu EGb 761 w dawce 240 mg/d. [20]. Dyskusyjne jest również połączenie ekstraktu z liści miłorzębu dwuklapowego z lekami z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy (AChEi). Badanie retrospektywne, obejmujące 133 pacjentów z amnestycznym MCI, wykazało znaczącą poprawę w zakresie funkcji poznawczych u osób przyjmujących EGb 761 z AChEi w porównaniu do tych korzystających z monoterapii AChEi lub EGb 761 [21]. Przytoczona wcześniej metaanaliza również zauważa, iż takie połączenie jest korzystne, wskazując jednak na potrzebę dalszych badań w tym zakresie, także z użyciem memantyny – antagonisty receptora NMDA, w terapii dwulekowej z EGb 761 i trójlekowej z AChEi [18]. AD jest przewlekłą chorobą neurodegeneracyjną o postępującym przebiegu, będącą najczęstszą przyczyną otępienia u osób w wieku podeszłym. Jej objawy obejmują zaburzenia funkcji poznawczych (zwłaszcza pamięci) i zachowania. W badaniach histopatologicznych mózgów chorych charakterystycznymi znaleziskami są zewnątrzkomórkowe złogi amyloidu i zwyrodnienie neurofibrylarne. Obecnie nie prowadzi się leczenia przyczynowego AD [22]. Uważa się, że ze względu na właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne oraz hamowanie amyloidogenezy przez wyciąg z liści *G. biloba* może być on używany w farmakoterapii AD [23]. Metaanaliza obejmująca 20 badań klinicznych z użyciem ekstraktu z liści miłorzębu dwuklapowego w leczeniu AD wykazała, że duża dawka preparatu (240 mg/d.) przyjmowana przez ponad 24 miesiące może poprawiać funkcje poznawcze we wczesnym stadium choroby. Autorzy zgłosili jednak poważne wątpliwości metodologiczne dotyczące analizowanych publikacji [24]. Inna metaanaliza, obejmująca ponad 1600 pacjentów z AD, wykazała znaczącą poprawę w zakresie aktywności dnia codziennego i funkcji poznawczych u osób leczonych preparatami z *G. biloba* i donepezilem w porównaniu do tych korzystających z monoterapii donepezilem,

przy jednoczesnym braku znaczącej różnicy w występowaniu działań niepożądanych w obu grupach [25]. Niemniej jednak autorzy wyżej wymienionych prac sygnalizują potrzebę przeprowadzenia dalszych badań.

Interakcje i działania niepożądane *G. biloba*

Zauważalny w ostatnich latach wzrost zainteresowania suplementami diety zawierającymi *G. biloba* oraz coraz powszechniejsze stosowanie ich przez pacjentów bez konsultacji z lekarzem sprawiło, że zwrócono większą uwagę na możliwość interakcji tych środków z różnego rodzaju lekami oraz na ich potencjalne działania niepożądane. Jednym z głównych przeciwwskazań do stosowania preparatów *G. biloba* jest przyjmowanie leków przeciwplatek, takich jak aspiryna, oraz leków przeciwzakrzepowych, m.in. warfaryny czy acenokumarolu. Substancja aktywna zawarta w *Ginkgo biloba* – ginkgolid B hamuje czynnik aktywujący płytki krwi – PAF (ang. *platelet activating factor*), dzięki czemu wzmacnia działanie powyższych leków, jednocześnie zwiększając ryzyko krwawień i zdarzeń krwotocznych [26]. Z tego względu preparatów tych nie wolno stosować minimum tydzień przed planowaną operacją lub zabiegiem. Ponadto u pacjentów opisane zostały przypadki wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego i wewnątrzczaszkowego podczas jednoczesnego stosowania ekstraktu z miłorzębu i leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych [27, 28]. Z tego samego powodu suplementów zawierających miłorząb japoński nie zaleca się przyjmować przez okres ciąży oraz w trakcie porodu i laktacji [29]. Należy zwrócić także uwagę na interakcję *G. biloba* z popularnymi niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, takimi jak ibuprofen, ketoprofen, diklofenak czy kwas acetylosalicylowy. Przy stosowaniu tych leków jednocześnie z miłorzębem może dojść do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, co może spowodować wystąpienie wrzodów oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. Stwierdzone zostały także przypadki, kiedy suplementy zawierające miłorząb w połączeniu z aspiryną doprowadziły do powstania u pacjentów krwiałków w przedniej komorze oka, a w przypadku przyjmowania ich z paracetamolem – krwiałków podtwardówkowych [30]. Ponadto niekorzystne interakcje z preparatami zawierającymi *G. biloba* występują w grupie leków przeciwdepresyjnych, głównie wśród inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub serotoniny i noradrenaliny. Najczęściej spotykanym skutkiem tego oddziaływania są powikłania krwotoczne wynikające z sumowania się działania przeciwplatekowego obu substancji [31]. Dodatkowo połączenie miłorzębu japońskiego z lekami nasennymi, przeciwłękowymi lub z fluoksetyną powodowało skutki uboczne w postaci zawrotów głowy, senności, niedociśnienia, a także prowadziło do rozwinięcia zespołu serotoninowego [32]. Badania naukowe wykazały, że ekstrakty z *G. biloba* mogą

modulować ekspresję enzymów cytochromu P450, dzięki czemu mogą uczestniczyć w metabolizmie różnego rodzaju leków, substancji prokarcynogennych i witamin w organizmie [33]. Przykładem powyższego oddziaływania jest przyspieszenie metabolizmu inhibitorów pompy protonowej – omeprazolu i esomeprazolu, poprzez wpływ na mechanizm indukcji cytochromu, i w konsekwencji zmniejszenie skuteczności tych leków [31]. Powyższy mechanizm jest także odpowiedzialny za interakcje z jednym z leków przeciwpadaczkowych – kwasem walproinowym. Miłorząb może osłabić jego działanie i w efekcie u stosujących go pacjentów może wystąpić napad drwagek [34]. Dodatkowo w połączeniu z diuretykami tiazydowymi zwiększa ciśnienie krwi [35]. Skutki uboczne po podaniu preparatów z miłorzębu japońskiego występują rzadko. Przyjmowany doustnie w zalecanych dawkach może powodować łagodne działania niepożądane, wśród których najczęściej wymienia się łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból i zawroty głowy, zaparcia, alergiczne reakcje skórne, niepokój, biegunkę, nudności, wymioty i osłabienie [36]. Większość badań dotyczących działań niepożądanych to opisy przypadków, które dotyczą dawek w zakresie od 80 do 150 mg/d. przez okres od 1 tygodnia do 1 roku, przy czym wielu pacjentów miało choroby współistniejące i przyjmowało inne leki [36]. Znane są także z praktyki klinicznej przypadki kardiologicznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ekstraktów z liści miłorzębu japońskiego. Po dwóch tygodniach przyjmowania preparatu z miłorzębu (40 mg trzy razy dziennie) u 49-letniego pacjenta w dobrym zdrowiu rozwinęły się komorowe zaburzenia rytmu, których objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania suplementów [37]. Inny opisany przypadek dotyczył nocnego kołatania serca zgłaszanego przez 35-letnią kobietę przyjmującą suplement zawierający *G. biloba* [38]. Ponadto kwasy ginkgolowe zawarte w preparatach mogą wywołać reakcje alergiczne, w tym rumień i obrzęk skóry [39].

Dyskusja

W roku 2021 rynek suplementów diety w Polsce osiągnął wartość 6 mld złotych [40], natomiast na leki bez recepty Polacy wydali w tym samym roku 9,32 mld złotych [41]. W Polsce preparaty zawierające *G. biloba* występują w obu powyższych grupach. Zgodnie z danymi Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) na rynek Polski wprowadzono 624 preparaty zawierające substancję czynną w postaci wyciągu z liści miłorzębu japońskiego klasyfikowane jako suplementy diety (stan na dzień 17 grudnia 2023 r.) [42]. Natomiast leków dostępnych w sprzedaży w Polsce mających w składzie *G. biloba* jest 7 (stan na dzień 17 grudnia 2023 r.) [43]. Wszystkie one są umieszczone w kategorii OTC. Decyzja o tym, do której z tych dwóch kategorii zakwalifikować wytwarzany preparat, należy do producenta. Może on poprzez GIS

zarejestrować produkt jako suplement diety lub w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) zgłosić go jako lek. By dany produkt został wedle polskiego prawa lekiem, musi przejść przeprowadzaną przez URPLW MiPB procedurę weryfikacji, na podstawie której sprawdza się, czy spełnia on naukowo określone wymogi jakości, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Suplement diety natomiast może, ale nie musi spełniać norm ilościowych i jakościowych, jak również mieć udowodnionego działania klinicznego. W Unii Europejskiej (UE) użycie *G. biloba* jest dopuszczone zarówno w suplementach diety [44], jak i w produktach leczniczych [45]. W Polsce pod względem zarejestrowanych wyrobów sytuacja wygląda identycznie, ale *G. biloba* nie został umieszczony w opracowaniu *Liście roślin, z których surowce lub ich przetwory mogą być składnikami suplementów diety* autorstwa zespołu ekspertów Polskiego Komitetu Zielarskiego oraz Katedry i Zakładu Farmakognozji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie [46].

Zarówno w UE, jak i w Polsce istnieją wątpliwości co do jakości, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających miłorząb japoński [47, 48]. W Wielkiej Brytanii mieszaniny zawierające wyciąg z *G. biloba* jako jedyny składnik aktywny są zarejestrowane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) jako tradycyjne leki ziołowe ze wskazaniem do użycia jedynie w terapii choroby Raynauda i szumów usznych (łac. *tinnitus*) [49]. Jednakże akceptacja owych preparatów ma nastąpić dopiero po upływie odpowiednio długiego czasu, liczonego, od kiedy zaczęły one być stosowane w celach leczniczych, który ma wynosić co najmniej 30 lat na terenie Wielkiej Brytanii i 15 lat na obszarze UE [50]. Brak jest dowodów na kliniczną skuteczność tych leków opartą na badaniach klinicznych. W Stanach Zjednoczonych *G. biloba* nie został dopuszczony przez FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration) jako składnik suplementów diety z obawy o jego toksyczność [51]. Jako lek wyciąg z liści miłorzębu japońskiego nie posiada żadnych afirmowanych przez FDA wskazań terapeutycznych [52]. W leczeniu otępień preparaty z miłorzębu dwuklapowego nie są zalecane w większości z ostatnich oficjalnych wytycznych ze względu na wątpliwości co do jakości badań weryfikujących skuteczność tych środków [53], jak i wykazaną w innych badaniach efektywność na poziomie placebo [54]. Istnieją też takie wytyczne, w których preparat z miłorzębu nie został w ogóle wymieniony wśród środków stosowanych w leczeniu farmakologicznym otępień [55, 56]. Jedynie w wytycznych Światowej Federacji Społeczności Psychiatrii Biologicznej (ang. World Federation of Societies of Biological Psychiatry) preparaty z *G. biloba* są rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera [57]. W terapii MCI jedna z dziewięciu wytycznych zaleca podawanie preparatu miłorzębu [58]. Nie stwierdzono przydatności *G. biloba* w leczeniu zespołu

Raynauda [59]. Podobnie sytuacja przedstawia się w kwestii terapii szumów usznych [60]. Serwis UpToDate klasyfikuje wszystkie wymienione na stronie zastosowania kliniczne *G. biloba* jako nieposiadające wystarczającego ugruntowania w medycynie opartej na faktach (ang. *evidence based medicine* – EBM) [61].

Reklamy w środkach masowego przekazu stanowią często główne źródło informacji dla konsumentów na temat leków czy suplementów diety istniejących na rynku. Spośród pięciu firm przeznaczających największe nakłady finansowe na reklamy w telewizji trzy są koncernami farmaceutycznymi [62]. Dzięki wprowadzeniu Ustawy z 7 kwietnia 2022 r. o wyrobach medycznych od 1 stycznia 2023 r. reklamy tych produktów nie mogą wykorzystywać wizerunku osób wykonujących zawody medyczne lub podających się za takie osoby. Dodatkowo mają one być w całości zrozumiałe dla osób bez wykształcenia medycznego [63]. 2 stycznia 2023 r. Ministerstwo Zdrowia przedstawiło również, aktualnie (stan na początek 2024 r.) będący na etapie konsultacji, projekt zmiany w ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia w zakresie suplementów diety. Zakłada on, że oznakowanie suplementów diety nie będzie mogło zawierać informacji stwierdzających lub sugerujących, że zbilansowana i zróżnicowana dieta nie może dostarczyć wystarczającej dla organizmu ilości składników odżywczych.

Natomiast reklama suplementu diety będzie musiała zawierać informację następującej treści: „Suplement diety jest środkiem spożywczym, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety. Suplement diety nie ma właściwości leczniczych”. Te działania mogą ograniczyć szkodliwy przekaz promowany za sprawą reklam tych produktów. Skutkiem tego może być większa świadomość konsumentów i idąca za tym większa chęć skorzystania przez nich z wiedzy specjalistów w zakresie nauk medycznych zamiast poszukiwania informacji w Internecie [64], który jest wątpliwej jakości źródłem wiadomości z zakresu medycyny, szczególnie podatnym na dezinformację [65].

Literatura

- [1] Gong W., Chen C., Dobes C., Fu C.X., Koch M.A., Phylogeography of a living fossil: pleistocene glaciations forced *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgoaceae*) into two refuge areas in China with limited subsequent postglacial expansion, *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 2008, 48(3), s. 1094–1105.
- [2] Guo Y., Guo J., Shen X., Wang G., Wang T., Predicting the Bioclimatic Habitat Suitability of *Ginkgo biloba* L. in China with Field-Test Validations, *Forests*, 2019, 10, s. 705.
- [3] Chen Y., Fu C., Wu Z., Xu H., Liu H., Schneider H., Lin J., *Ginkgo biloba*, *Trends in Genetics*, 2021, 37(5), s. 488–489.
- [4] Yang X., Zhou T., Wang M., Li T., Wang G., Fu F.F., Cao F., Systematic investigation and expression profiles of the GbR2R3-MYB transcription factor family in ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 172, s. 250–262.

- [5] Chassagne F., Huang X., Lyles J.T., Quave C.L., Validation of a 16th Century Traditional Chinese Medicine Use of *Ginkgo biloba* as a Topical Antimicrobial, *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10, s. 775.
- [6] Hori S., Hori T., A Cultural History of *Ginkgo biloba* in Japan and the Generic Name *Ginkgo*, [w:] T. Hori, R.W. Ridge, W. Tulecke, P. Del Tredici, J. Trémouillaux-Guiller, H. Tobe, *Ginkgo Biloba – A Global Treasure*, Springer, Tokyo 1997.
- [7] Hirase S., On the spermatozoids of *Ginkgo biloba* (in Japanese), *Botanical Magazine Tokyo*, 1896, 10, s. 325–328.
- [8] Fujii K., On the different views hitherto proposed regarding the morphology of the flowers of *Ginkgo biloba* L. (preliminary note), *Botanical Magazine Tokyo*, 1896, 10, s. 7–8, s. 13–15, s. 104–110.
- [9] Biernacka P., Adamska I., Felisiak K., The Potential of *Ginkgo biloba* as a Source of Biologically Active Compounds – A Review of the Recent Literature and Patents, *Molecules*, 2023, 28(10), s. 3993.
- [10] Christen Y., Maixent J.M., What is *Ginkgo Biloba* extract EGb 761? An overview – from molecular biology to clinical medicine, *Cellular and Molecular Biology*, 2002, 48(6), s. 601–611.
- [11] Kulić Ž., Lehner M.D., Dietz G.P.H., *Ginkgo biloba* leaf extract EGb 761[®] as a paragon of the product by process concept, *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 11, s. 13.
- [12] Barbalho S.M., Direito R., Laurindo L.F., Marton L.T., Guiguer E.L., Goulart R.A., Tofano R.J., Carvalho A.C.A., Flato U.A.P., Capelluppi Tofano V.A., Detregiachi C.R.P., Bueno P.C.S., Girio R.S.J., Araújo A.C., *Ginkgo biloba* in the Aging Process: A Narrative Review, *Antioxidants*, 2022, 11(3), s. 525.
- [13] Malík M., Tlustoš P., Nootropic Herbs, Shrubs, and Trees as Potential Cognitive Enhancers, *Plants*, 2023, 12(6), 1364.
- [14] Wilk-Maciejewska M., Łoza B., Patejuk-Mazurek I., Pałka J., Łagodne zaburzenia poznawcze: czym są i jak je leczyć?, *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny*, 2014, 6(2), s. 87–91.
- [15] Kasper S., Bancher C., Eckert A., Förstl H., Frölich L., Hort J., Korczyn A.D., Kressig R.W., Levin O., Palomo M.S.M., Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2022, 21(8), s. 579–594.
- [16] Kandiah N., Ong P.A., Yuda T., Ng L.L., Mamun K., Merchant R.A., Chen C., Dominguez J., Marasigan S., Ampil E., Nguyen V.T., Yusoff S., Chan Y.F., Yong F.M., Krairit O., Suthisisang C., Senanarong V., Ji Y., Thukral R., Ihl R., Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of *Ginkgo biloba* extract, EGb 761[®], *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2019, 25(2), s. 288–298.
- [17] Kandiah N., Chan Y.F., Chen C., Dasig D., Dominguez J., Han S.H., Jia J., Kim S., Limpawattana P., Ng L.L., Nguyen D.T., Ong P.A., Raya-Ampil E., Saedon N., Senanarong V., Setiati S., Singh H., Suthisisang C., Trang T.M., Turana Y., Venkatasubramanian N., Yong F.M., Youn Y.C., Ihl R., Strategies for the use of *Ginkgo biloba* extract, EGb 761[®], in the treatment and management of mild cognitive impairment in Asia: Expert consensus, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(2), s. 149–162.

- [18] Tomino C., Ilari S., Solfrizzi V., Malafoglia V., Zilio G., Russo P., Proietti S., Marcolongo F., Scapagnini G., Muscoli C., Rossini P.M., Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of *Ginkgo biloba* (EGb 761®), *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(4), s. 305.
- [19] Băjenaru O., Prada G., Antochi F., Jianu C., Tudose C., Cuciureanu A., Docu A.A., Perrot V., Avram M., Tiu C., Effectiveness and Safety Profile of *Ginkgo biloba* Standardized Extract (EGb761®) in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment, *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 2021, 20(4), s. 378–384.
- [20] Morató X., Marquié M., Tartari J.P., Lafuente A., Abdelnour C., Alegret M., Jofresa S., Buendía M., Pancho A., Aguilera N., Ibarria M., Diego S., Cuevas R., Cañada L., Calvet A., Antonio E.E., Pérez-Cordón A., Sanabria Á., de Rojas I., Nuñez-Llaves R., Cano A., Orellana A., Montrreal L., Cañabate P., Rosende-Roca M., Vargas L., Bojaryn U., Ricciardi M., Ariton D.M., Espinosa A., Ortega G., Muñoz N., Leonart N., Alarcón-Martín E., Moreno M., Preckler S., Tantinya N., Ramis M., Nogales A.B., Seguer S., Martín E., Pytel V., Valero S., Gurruchaga M., Tárraga L., Ruiz A., Boada M., A randomized, open-label clinical trial in mild cognitive impairment with EGb 761 examining blood markers of inflammation and oxidative stress, *Scientific Reports*, 2023, 13(1), s. 5406.
- [21] García-Alberca J.M., Gris E., Mendoza S., Combined treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 plus acetylcholinesterase inhibitors improved cognitive function and neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment, *Alzheimer's & Dementia (New York, N.Y.)*, 2022, 8(1), e12338.
- [22] Gawel M., Potulska-Chromik A., Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimerera i Parkinsona, *Postępy Nauk Medycznych*, 2015, 28(7), s. 468–476.
- [23] Villegas C., Perez R., Petiz L.L., Glaser T., Ulrich H., Paz C., Ginkgolides and Huperzine A for complementary treatment of Alzheimer's disease, *IUBMB Life*, 2022, 74(8), s. 763–779.
- [24] Xie L., Zhu Q., Lu J., Can We Use *Ginkgo biloba* Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies, *Cells*, 2022, 11(3), s. 479.
- [25] Li D., Ma J., Wei B., Gao S., Lang Y., Wan X., Effectiveness and safety of *Ginkgo biloba* preparations in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15, 1124710.
- [26] Zieleń-Zynek I., Interakcje wybranych leków kardiologicznych ze składnikami diety, *Folia Cardiologica*, 2019, 14(1), s. 46–51.
- [27] Matthews M.K. Jr., Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage, *Neurology*, 1998, 50(6), s. 1933–1934.
- [28] Bent S., Goldberg H., Padula A., Avins A.L., Spontaneous bleeding associated with *ginkgo biloba*: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature, *Journal of General Internal Medicine*, 2005, 20(7), s. 657–661.
- [29] Dugoua J.J., Mills E., Perri D., Koren G., Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation, *Canadian Journal Clinical Pharmacology*, 2006, 13(3), s. 277–284.

- [30] Kędzia B., Alkiewicz J., Interakcje pomiędzy lekami roślinnymi stosowanymi w inhalacjach a lekami syntetycznymi stosowanymi doustnie, *Postępy Fitoterapii*, 2006, 2, s. 105.
- [31] Hansten P.D., Horn J.R., *Top 100 Drug Interactions 2017*, H&H Publications: Freland, WA, USA, 2017.
- [32] Woron J., Siwek M., Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts, *Psychiatria Polska*, 2018, 52, s. 983–996.
- [33] Bogacz A., Karasiewicz M., Dziekan K., Procyk D., Górską-Paukszta M., Kowalska A., Mikolajczak P.L., Ozarowski M., Czerny B., Impact of *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba* extracts on expression level of transcriptional factors and xenobioticmetabolizing cytochrome P450 enzymes, *Herba Polonica*, 2016, 61, s. 42–54.
- [34] Izzo A.A., Ernst E., Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review, *Drugs*, 2009, 69(13), s. 1777–1798.
- [35] Hu Z., Yang X., Ho P.C., Chan S.Y., Heng P.W., Chan E., Duan W., Koh H.L., Zhou S., Herb-Drug Interactions, *Drugs*, 2005, 65(9), s. 1239–1282.
- [36] Diamond B.J., Bailey M.R., *Ginkgo biloba*: indications, mechanisms, and safety, *Psychiatric Clinics of North America*, 2013, 36(1), s. 73–83.
- [37] Cianfrocca C., Pelliccia F., Auriti A., Santini M., *Ginkgo biloba* induced frequent ventricular arrhythmia, *Italian Heart Journal*, 2002, 3(11), s. 689–691.
- [38] Russo V., Rago A., Russo G.M., Calabrò R., Nigro G., *Ginkgo biloba*: an ancient tree with new arrhythmic side effects, *Journal Postgraduate Medicine*, 2011, 57(3), 221.
- [39] Chiu A.E., Lane A.T., Kimball A.B., Diffuse morbilliform eruption after consumption of *Ginkgo biloba* supplement, *Journal of American Academy Dermatology*, 2002, 46(1), s. 145–146.
- [40] Wolnicka K., Suplementy diety – czy pomagają w zachowaniu zdrowia i mogą chronić przed chorobami, w tym nowotworami?, 2021, <https://ncez.pzh.gov.pl/abc-zywienia/zasady-zdrowego-zywienia/suplementy-diety-czy-pomagaja-w-zachowaniu-zdrowia-i-moga-chronic-przed-chorobami-w-tym-nowotworami/> (dostęp 17.12.2023).
- [41] Kowalczyk A., Markiewicz M., Puścion M., Wiśniewski M., Pozaapteczny obrót lekami OTC: bezpieczeństwo, prawo, ekonomia i oczekiwania pacjenta, 2023, <https://pozaapteczny.pl/wp-content/uploads/2023/04/5944d3ce0a5455cd7c1b6a3ee53b3aa3bb323300.pdf> (dostęp 17.12.2023).
- [42] Główny Inspektorat Sanitarny, <https://powiadomienia.gis.gov.pl/> (dostęp 17.12.2023).
- [43] Rejestr Produktów Leczniczych, <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 26.11.2023).
- [44] European Parliament, Council of the European Union, Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods, 2006, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32006R1925> (dostęp 17.12.2023).
- [45] Committee on Herbal Medicinal Products, 2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf (dostęp 17.12.2023).
- [46] List of plants, of which raw materials or herbal preparations can be used in dietary supplements, <https://bibliotekanauki.pl/articles/71366.pdf> (dostęp 17.12.2023).

- [47] Czigle S., Tóth J., Jedlinszki N., Háznagy-Radnai E., Csupor D., Tekelová D., *Ginkgo biloba* Food Supplements on the European Market – Adulteration Patterns Revealed by Quality Control of Selected Samples, *Planta Medica*, 2018, 84(6–7), s. 475–482.
- [48] Fransen H.P., Pelgrom S.M., Stewart-Knox B., de Kaste D., Verhagen H., Assessment of health claims, content, and safety of herbal supplements containing *Ginkgo biloba*, *Food Nutrition Research*, 2010, 54, s. 1–33.
- [49] Guidance, Herbal medicines granted a traditional herbal registration, <https://www.gov.uk/government/publications/herbal-medicines-granted-a-traditional-herbal-registration-thr/herbal-medicines-granted-a-traditional-herbal-registration> (dostęp 17.12.2023).
- [50] Guidance on Sources of Evidence of Traditional Use for applications for Traditional Herbal Medicinal Products, 2014, https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5fef196de90e0776a0d9cdaa/sources_of_evidence_to_show_traditional_use_and_safety.pdf (dostęp 17.12.2023).
- [51] Department of Health & Human Services, 2012, <https://www.fda.gov/media/169555/download> (dostęp 17.12.2023).
- [52] Nguyen T., Alzahrani T., *Ginkgo Biloba*, StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541024/> (dostęp 17.12.2023).
- [53] Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G., Pirttila T., Popescu B.O., Rektorova I., Sorbi S., Scheltens P., EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease, *European Journal Neurology*, 2010, 17(10), s. 1236–1248.
- [54] Rabins P., Rovner B.W., Rummans T., Schneider L.S., Tariot P.N., Guideline Watch (October 2014): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias, *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 2017, 15(1), s. 110–128.
- [55] Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97> (dostęp 17.12.2023).
- [56] Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S., Brayne C., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., Costafreda S.G., Dias A., Fox N., Gitlin L.N., Howard R., Kales H.C., Kivimäki M., Larson E.B., Ogunniyi A., Orgeta V., Ritchie K., Rockwood K., Sampson E.L., Samus Q., Schneider L.S., Selbæk G., Teri L., Mukadam N., Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission, *Lancet*, London, England, 2020, 396, s. 413–446.
- [57] Ihl R., Frölich L., Winblad B., Schneider L., Burns A., Möller H.J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias, *World Journal Biological Psychiatry*, 2011, 12(1), s. 2–32.
- [58] Chen YX., Liang N., Li X.L., Yang S.H., Wang Y.P., Shi N.N., Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements, *Frontiers Neurology*, 2021, 12(12), 719849.

- [59] Lis-Święty A., Recent advances in the workup and management of Raynaud phenomenon, Polish Archives Internal Medicine, 2019, 129, s. 798–808.
- [60] Langguth B., Kleinjung T., Schlee W., Vanneste S., De Ridder D., Tinnitus Guidelines and Their Evidence Base, Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(9), s. 3087.
- [61] Saper R.B., Clinical use of *Ginkgo biloba*, www.UpToDate, <https://pro.uptodatefree.ir/Show/1387> (dostęp 17.12.2023)
- [62] Kurdupski M., Rynek reklamy telewizyjnej w marcu spadł o 3 proc. Polsat na czele wpływów, TVN24 w dół o 45 proc., 2022, <https://www.wirtualnemedial.pl/artukul/rynek-reklamy-telewizyjnej-marzec-2022-lider-polsat-ferrero> (dostęp 17.12.2023).
- [63] Ustawa z dnia 7 kwietnia 2022 r. o wyrobach medycznych, rozdz. 12, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220000974/U/D20220974Lj.pdf> (stan na dzień 17 grudnia 2023 r.).
- [64] Redakcja mgr.farm., KRSiO: raport „Suplementy diety – percepcja i komunikacja”, 2015, <https://mgr.farm/aktualnosci/krsio-raport-suplementy-diety-percepcja-i-komunikacja/> (dostęp 17.12.2023).
- [65] Daraz L., Morrow A.S., Ponce O.J., Beuschel B., Farah M.H., Katabi A., Alsawas M., Majzoub A.M., Benkhadra R., Seisa M.O., Ding J.F., Prokop L., Murad M.H., Can Patients Trust Online Health Information? A Meta-narrative Systematic Review Addressing the Quality of Health Information on the Internet, Journal General Internal Medicine, 2019, 34(9), s. 1884–1891.