

*II Klinika Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie

**Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych Akademii Medycznej w Lublinie

***Katedra Warzywnictwa i Roślin Leczniczych Akademii Rolniczej w Lublinie

OLAF KALISZ*, TADEUSZ WOLSKI**,*** MAREK GERKOWICZ*

*Miłorząb japoński (Ginkgo biloba) i jego preparaty
w terapii zaburzeń krążenia mózgowego i obwodowego*

*Ginkgo biloba and its preparations in the treatment of cerebral
and peripheral blood flow insufficiency*

STRESZCZENIE

Miłorząb japoński jest rośliną pochodzącą z Chin, od wielu lat stosowaną w tradycyjnej medycynie tego kraju. Z Chin miłorząb trafił do USA, Europy, w tym także do Polski. Jest to gatunek charakteryzujący się długowiecznością oraz dużą odpornością na zanieczyszczenia środowiska, szkodniki i choroby. Miłorząb jest rośliną szczególnie cenną ze względu na swoje właściwości: neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne, inhibitora czynnika płytkowego i hamowanie apoptozy. Wyciąg z miłorzębu powoduje również rozkurcz endotelium wywołany przez hamowanie 3',5'-cyklicznej GMP, a także wywiera ochronne działanie na komórki nerwowe, przeciwdziałając toksycznemu uszkodzeniu tlenu azotu. Wyniki przeprowadzonych w ostatnim czasie badań klinicznych wydają się uzasadniać duże zainteresowanie tym surowcem i potwierdzają celowość stosowania wyciągu z *Ginkgo biloba* w terapii takich chorób, jak zaburzenia krążenia obwodowego i mózgowego, choroba Alzheimera, demencja naczyniowa, chromanie obwodowe i szum w uszach pochodzenia naczyniowego. Istnieją także doniesienia świadczące o korzystnym efekcie terapeutycznym wyciągu z *Ginkgo biloba* u pacjentów z jaskrą.

Słowa kluczowe: *Ginkgo biloba*, zaburzenia krążenia obwodowego i mózgowego, neuroprotekcja

MIŁORZĄB JAPONSKI

Ginkgo biloba (miłorząb dwuklapowy) jest jednym z najstarszych gatunków drzewa, ciągle obecnym w przyrodzie. Roślina ta pochodzi z Chin, a do Europy i Ameryki Północnej trafiła w XVIII wieku. Miłorząb jest jedynym żyjącym do dziś przedstawicielem rodziny miłorzębowatych (*Ginkgoaceae*). Gatunek ten przetrwał w niemal niezmienionej formie ponad 150 mln lat, stąd też często określany jest mianem żywego pomnika ery mezozoicznej („żywa skamielina”).

Historia

W okresie trzeciorzędu na kuli ziemskiej występowało 17 gatunków miłorzębu [Heer 1874]. Jak podaje literatura, najstarsze drzewa tego gatunku znajdują się prawdopodobnie w Chinach, gdzie występują okazy przekraczające 40 m wysokości i mają prawie 4 tys. lat. Z Chin miłorząd prawdopodobnie był introdukowany do Japonii i Korei, gdzie rosną drzewa 1100-letnie, osiągające 31 m wysokości i 17 m obwodu pnia [Michel 1985]. W Japonii (Sandai) natomiast występują okazy 1250-letnie. Poza Dalekim Wschodem gatunek ten osiąga znacznie mniejsze rozmiary, a najstarsze drzewa mają około 290 lat.

Do Europy i Stanów Zjednoczonych miłorząd dwuklapowy introdukowano z Japonii w XVIII w. i dlatego często nazywany jest japońskim [Kobendza 1957/1958]. Najstarszy okaz holenderski introdukowany z Japonii w 1730 r. posadzono w ogrodzie botanicznym w Utrechcie [Duiven 1970]. Drzewo to było uprawiane prawie przez 30 lat w szklarni, po czym posadzono je do gruntu. Od 1754 r. miłorzęby zaczęto sadzić na większą skalę. Dokładna data introdukcji miłorzębu do Polski nie jest znana. Najstarszym miłorzębem dwuklapowym jest drzewo rosnące w Łańcucie, posadzone przez księżną Lubomirską na przełomie lat 1770/1780 [Hordyński 1827]. W parku puławskim miłorząd został posadzony między 1784 a 1820 rokiem [Szymanowski 1960].

Dziko rosnące miłorzęby spotyka się w górach zachodnich Chin. Fragmenty tego relikтового gatunku znaleziono w skamieniałościach liczących ponad 150 mln lat [Arnold 1947, Davies 1961, Harris 1974].

Charakterystyka gatunku

Miłorząd dwuklapowy należy do drzew dwupiennych, rozdzielнопłciowych i wiatropylnych. Zdarza się również, że na tym samym drzewie niektóre gałęzie mają kwiaty męskie i żeńskie [Miyoshi 1931]. Gatunek ten wchodzi w okres obradzenia nasion dopiero po 40. roku życia, a nawet później [Kobendza 1957/1958, Korszun 1995]. Literatura podaje, że w Korei drzewa 15–20-letnie już wydawały nasiona, natomiast drzewa szczepione już po 3–5 latach [Bojarczuk i Boratyński 1984, Del Tredici 1991]. W Polsce *Ginkgo biloba* kwitnie w maju lub w pierwszej połowie czerwca. Kwiaty wyrastają z kątów liści lub łusek skróconych pędów i są mało widoczne. Kwiaty męskie mają liczne pręciki ze zwisającymi i podłużnie pękającymi pylnikami. Kwiaty żeńskie (owocolistki) składają się z dwu zalążków umieszczonych na podłużnej szypułce [Kobendza 1957/1958, Michel 1985, Korszun 1995]. Nasiona z drzew opadają później niż liście (listopad). Korona młodych okazów jest wąskocyldryczna, u starszych wąskostożkowa. Pień prosty, „strzałowaty”, u starszych egzemplarzy korowina głęboko spękana. Średnica starych drzew może dochodzić do 5 m. Gałęzie osadzone na pniu prostopadle. Gałązki zróżnicowane na żółtawopopielate **długopędy** i gęsto ustawione na nich **krótkopędy**. Liście ustawione skrętolegle na długopędach, na krótkopędach gęsto skupione po 3–5. Błazka liściowa jest szerokowachlarzowata, o unerwieniu równoległym. Zazwyczaj rozwija się tylko jeden zalążek kwiatu żeńskiego. Owoc jest barwy żółtej, na długiej szypule, otoczony mięsistą osnówką o średnicy około 2,5 cm do 3 cm.

Rozmnażanie

Miłorząd jest gatunkiem światłolubnym i wyjątkowo dobrze rośnie w klimacie nadmorskim [Kobendza 1957/1958, Michel 1985]. Jest to drzewo wrażliwe na niskie temperatury, zwłaszcza jego siewki i młode okazy (6–10-letnie). Można go uprawiać na gle-

bach krzemowych i krzemowo-iglastych, utrzymujących przez cały rok wystarczającą wilgotność; jednak źle reaguje na nadmiernie wilgotne i podmokłe gleby [Michel 1985, Korszun 1995]. Niektórzy badacze uważają, że należy go sadzić na glebach ciężkich (gliny, mady) oraz lekkich (piaski gliniaste), natomiast unikać gleb piaszczystych i suchych oraz podmokłych [Kobendza 1957/1958]. Drzewo to rośnie wolno i po 3 latach uprawy osiąga około 1 m.

Miłorząb można rozmnażać z nasion i wegetatywnie. W Polsce zdolność kiełkowania nasion jest mała (20 do 30%) ze względu na niedojrzałość zarodków [Kobendza 1957/1958, Korszun 1993]. Nasiona importowane z Chin, Korei i Japonii kiełkują w około 45%. Fizjologicznie dojrzałe nasiona zachowują zdolność kiełkowania przez jeden rok [Korszun 1993, 1995]. Nasiona wysiewa się jesienią lub wiosną po uprzedniej stratyfikacji, w temperaturze +2°C przez okres od 30 do 60 dni [Kobendza 1957/1958, Korszun 1993, 1995]. Najlepszym sposobem rozmnażania miłorzębu jest ukorzenianie sadzonek zielnych – półzdrewniałych i zdrewniałych, pobranych z całej długości 1-rocznych pędów, które ukorzeniają się w 40 do 70%, w zależności od zastosowanej substancji wzrostowej.

Na duże zainteresowanie uprawą miłorzębu wpłynęło wzrastające zapotrzebowanie przemysłu farmaceutycznego na jego liście. W latach 90. areał plantacji w USA wynosił ok. 400 ha, zaś we Francji ok. 200 ha. Liście z roślin do wysokości ok. 60 cm zbiera się corocznie od 4. roku uprawy [Balz 1991]. Największy las miłorzębowy o powierzchni 400 ha ma ok. 10 mln drzew i znajduje się w Południowej Karolinie (USA). Z jednego ha plantacji zbiera się corocznie od 3 do 4 ton suszonych liści. W Polsce od 1993 r. istnieje doświadczalna plantacja miłorzębu w Akademii Rolniczej w Poznaniu [Korszun 1995].

Na uwagę zasługuje duża odporność miłorzębu na antropogeniczne zanieczyszczenie środowiska przyrodniczego i łatwość przystosowania się tego gatunku do różnych warunków glebowych i klimatycznych, zwłaszcza takich, w których inne rośliny nie potrafiły już egzystować. O wielkiej żywotności tych drzew świadczy fakt, że w 1923 r. w Tokio wiele starych okazów przeżyło pożar po trzęsieniu ziemi. Konary i pnie były opalone i częściowo zwęglone, lecz wiosną wyrosły nowe pędy. Literatura podkreśla wytrzymałość tego gatunku na promieniowanie. Po wybuchu bomby atomowej w Hiroszimie w 1945 r. na terenach dotkniętych eksplozją wszystkie rośliny i drzewa spaliły się, ale tylko miłorzęby wiosną dały odrosty z korzeni i rosły do dzisiaj [Michel 1985].

Wyciąg z liści miłorzębu (EGb 761) i jego właściwości farmakologiczne

Wyciąg z *Ginkgo biloba* zawiera ponad 60 bioaktywnych składników [Deng 1988]. Najistotniejsze są jednak 2 główne grupy – flawonoidy i terpenoidy. Większość wyciągów z *Ginkgo biloba* zawiera około 24% flawonoidów i około 6% terpenoidów. Frakcja flawonoidów składa się z glikozydów: kwercetyny, kemferolu i izorametyny [Haag-Berurier i in. 1986, 1987, DeFeudis 1991]. W skład flawonoidów wchodzi także biflawony. Frakcja terpenoidowa składa się z gikolidów A, B, C i J (około 2,8–3,4%), oraz z bilobalidów (2,6–3,2%). Wyciąg z *Ginkgo biloba* zawiera także kwas ginkgolowy, będący alergenem i wywołujący również działanie neurotoksyczne [Hausen 1998, Siegers 1999, Koch i in. 2000, Westendorf i Regan 2000, Ahlemeyer i in. 2001]. Standardowy wyciąg z *Ginkgo biloba* nie może zawierać więcej niż 0,0005% kwasów ginkgolowych [Ahlemeyer i Krieglstein 2003]. Wyciąg ma także w swoim składzie kwasy organiczne, np. kwas kynurenowy, kwas 6-hydroksykynurenowy, kwas wanilinowy oraz kwas glukuronowy. Zawiera także proantocyjanidy, garbniki, sitosterole, karotenoidy, polisacharydy, glukozę i inne składniki [DeFeudis 1991].

Mechanizm działania *Ginkgo biloba* (Gb) wynika z jego funkcji neuroprotektoryjnych, antyoksydacyjnych, stabilizatora błony komórkowej i inhibitora czynnika płytkowego [Oberpichler i in. 1990, Sasrte i in. 1998, Van Beek i in. 1998, Ahlemeyer i Kriegelstein 1998]. Wyciąg z *Ginkgo biloba* chroni przed uszkodzeniami związanymi z działaniem wolnych rodników [Marcocci 1994a, b]. Za antyoksydacyjny efekt działania i wymiatanie wolnych rodników odpowiedzialne są flawonoidy. Potencjał antyoksydacyjny *Ginkgo biloba* jest porównywalny z kwasem askorbinowym, glutationem, alfa-tokoferolem i octanem retinolu [Marcocci 1994b, Kose i Dogan 1995, Seif-El-Nasr i El-Fattah 1995].

Wyciąg z *Ginkgo biloba* chroni metabolizm mitochondrialny i produkcję adenozyntroójfosforanu w wielu tkankach, a także zapobiega częściowo zmianom morfologicznym i uszkodzeniom oksydacyjnym związanym z procesem starzenia się mitochondriów [Sasrte i in. 1998, Du i in. 1999, Janssens i in. 2000, Tendi i in. 2002, Fitzl i in. 2001].

Ekstrakt z *Ginkgo biloba* hamuje działanie syntazy tlenu azotu (iNOS) [Cheung i in. 1999] oraz czynnika aktywującego płytki [Braquwt i in. 1985, Akisu i in. 1998]. Za hamowanie czynnika aktywującego płytki (PAF) odpowiedzialne są glikolidy.

Wyciąg z *Ginkgo biloba* ma także działanie ochronne, zapobiega neurotoksycznemu efektowi działania glutaminianów [Zhu i in. 1997, Kobayashi i in. 2000], zapobiega uszkodzeniu związanemu z reperfuzją po niedokrwieniu w mózgu [Zhang i in. 2000] oraz w sercu [Punkt i in. 1995, Haines i in. 2000, Liebgott i in. 2000]. Wykazuje także neuroprotektoryjne działanie i hamuje apoptozę w układach hodowli komórkowych [Ahlemeyer i in. 1999, Bastianetto i in. 2000a, b, Wei i in. 2000, Guidetti i in. 2001]. W badaniach na gerbilach wykazano, że ekstrakt z miłorzębu (EGb 761) wywiera działanie ochronne na uszkodzenia neuronalne spowodowane niedokrwieniem [Chandrasekaran i in. 2001].

Ekstrakt i preparaty *Ginkgo biloba* poprawiają zarówno krążenie obwodowe, jak i krążenie mózgowe [Chang Chang 1997], zmniejszając lepkość krwi [Erdirinler i in. 1996] i hamując agregację płytek [Akiba i in. 1998, Dutta-Roy i in. 1999] oraz formowanie skrzepu [Kim i in. 1998b].

Ginkgo biloba charakteryzuje także efekt farmakologiczny, polegający na: relaksacji (rozkurczu) endotelium, wywoływanym przez hamowanie 3',5'-cyklicznej GMP [DeFeudis 1991, WHO 1999], oraz stymulacji wychwytu choliny przez hipokampus [Blumenthal 1998, DeFeudis 1998]. W badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazano, że mechanizm wazodylatacyjny Gb wynika także z hamowania napływu jonów wapnia przez kanały wapniowe oraz z aktywacji uwalniania NO [Nishida i Satoh 2003].

Wyciąg z miłorzębu japońskiego wykazuje także działanie hamujące MAO A i B. Hamuje on także tworzenie się złożeń z beta-amyloidu [Watanabe i in. 2001].

Neuroprotektoryjne działanie Gb zostało wykazane zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [Ahlemeyer i Kriegelstein 1998]. W badaniach *in vitro* wyciąg EGb 761 wykazywał działanie ochronne na hodowle komórkowe neuronów poddane destrukcyjnemu działaniu hipoksji [Klein i in. 1997], nadtlenu wodoru [Ni i in. 1996, Oyama i in. 1996, Chen i in. 1999, Song i in. 2000, Xin i in. 2000, Zhou and Zhu 2000, Guidetti i in. 2001], glutaminianu [Kriegelstein i in. 1995, Zhu i in. 1997], amyloidu beta [Bastianetto i in. 2000a, Zhu i Chen 2000], tlenu azotu [Bastianetto i in. 2000b] i cyjanków [Kriegelstein i in. 1995]. W badaniach *in vivo* redukcje neuronalnego uszkodzenia przez wyciąg EGb 761 zaobserwowano przy przejściowym zamknięciu tętnicy środkowej mózgu (MCAO) u szczurów [Kriegelstein i in. 1995, Zhang i in. 2000], hipoksji [Oberpichler i in. 1988], a także narażeniu na ciepło lub zimno [Bolanos-Jimenez i in. 1995, Sharma i in. 2000].

Wyciąg z Gb redukuje apoptozę [Ahlemeyer i in. 1999] indukowaną przez różne czynniki, takie jak: staurosporyna [Ahlemeyer i in. 1999], usunięcie surowicy [Ahlemeyer i in. 1999], rodniki hydroksylowe [Ni i in. 1996, Rapin i in. 1998, Xin i in. 2000, Guidetti i in. 2001], przecięcie nerwu węchowego [Didier i in. 1996] i MCAO u szczurów [Zhang i in. 2000]. Działanie zapobiegające apoptozie oznaczono wykrywając fragmentację DNA metodą TUNEL [Ahlemeyer i in. 1999, Zhang i in. 2000] oraz elektroforezą żelową [Ni i in. 1996, Ahlemeyer i in. 1999, Xin i in. 2000].

EGb 761 powoduje także zwiększenie przepływu krwi, głównie w naczyniach obwodowych. Potwierdzają to badania na zwierzętach [Peter i in. 1966, Krieglstein i in. 1986]. W badaniu na szczurach wykazano, że EGb 761 powodował zmniejszenie hipoperfuzji mózgowej po 10-minutowym uogólnionym niedokrwieniu. Efekt ten był widoczny 15 i 45 min po niedokrwieniu [Krieglstein i in. 1995]. Dodatkowo EGb 761 ma wpływ na uwalnianie z przestrzeni wewnątrzkomórkowej katecholamin, co wywołuje pośredni efekt sympatykomimetyczny [Auguet i in. 1982, 1984]. Zaobserwowano także wzrost poziomu monoamin biogennych w pewnych regionach mózgu u szczurów po podaniu EGb 761 [Morier-Tessier i in. 1987].

Istotną właściwością EGb 761 związaną z działaniem antyoksydacyjnym jest zapobieganie utlenianiu lipoprotein frakcji LDL, co poprawia funkcjonowanie śródbłonna i wpływa na spowolnienie aterosklerozy [Maitra i in. 1995].

EGb 761 powoduje także zwiększenie poziomu NO przez aktywację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [Li i in. 2001]. Hamuje także cykliczną GMP fosfodiesterazę, wydłużając tym samym wazodylacyjny efekt działania NO [Ruckstuhl i in. 1979]. Wpływa również na zmniejszenie lepkości krwi, wykazując działanie antagonistyczne do czynnika aktywującego płytki [Touvy i in. 1986]. EGb 761 może także wpływać na zmniejszenia agregacji trombocytów, powodując zwiększenie syntezy prostacyklin [Chatterjee 1985].

Wpływ EGb 761 na uwalnianie noradrenaliny w mózgu nie jest do końca wyjaśniony. Istnieją prace wskazujące na zwiększone wydzielanie noradrenaliny po podaniu EGb 761 [Brunello i in. 1985], a także prace wykazujące obniżenie poziomu noradrenaliny [Petkov i in. 1993].

W badaniach na myszach wykazano, że EGb 761 wpływa na zahamowanie degeneracji neuronów dopaminergicznych w ciele prążkowym [Ramassamy i in. 1990, Wu, Zhu 1999, Yang i in. 2001]. Może to sugerować, że zahamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy i zahamowanie aktywności oksydazy monoaminy może się wiązać z neuroprotektynym mechanizmem działania EGb 761.

EGb 761 wpływa na redukcję z wiekiem liczby receptorów serotoninowych typu 1A u szczurów [Huguet i in. 1994]. W strukturach hipokampa u myszy bilobalidy zwiększają poziom kwasu gammaaminomasłowego (GABA) [Sasaki i in. 1999].

Stres oksydacyjny jest ważnym czynnikiem wielu chorób neurodegeneracyjnych oraz udaru, a stosowanie antyoksydantów stanowi ważny element terapii tych chorób [Cotman i Anderson 1995]. Są prace potwierdzające właściwości antyoksydacyjne EGb 761 [Pincemail i in. 1987] oraz jego ochronne działanie, zapobiegające uszkodzeniom neuronalnym wywołanym stresem oksydacyjnym [Ni i in. 1996, Oyama i in. 1996, Song i Chen 2000, Xin i in. 2000, Guidetti i in. 2001].

Istnieją także doniesienia potwierdzające, że Gb ochroni komórki nerwowe, przeciwdziałając toksycznemu uszkodzeniu tlenu azotu (NO) [Bastianetto i in. 2000b]. EGb 761 ma właściwości usuwania NO oraz zmniejszania jego uwalniania po okresie niedo-

krwienia w mózgu [Calapai i in. 2000] i w sercu [Shen i in. 1998], a także z makrofagów [Wadsworth i Koop 2001] przez redukcję iNOS mRNA i ekspresję białka [Kobuchi i in. 1997, Du i Li 1998, Wadsworth i Koop 2001]. Wydaje się prawdopodobne, że efekt działania EGb 761, polegający na zwiększeniu mózgowego przepływu krwi, wynika ze wzrostu aktywności konstytutywnej śródbłonkowej syntazy tlenu azotu eNOS.

Zastosowanie ekstraktu i preparatów *Ginkgo biloba* w medycynie

Ginkgo biloba (Gb) jest jednym z najczęściej stosowanych preparatów fitomedycznych w Europie. Także w USA jest w pierwszej dziesiątce najczęściej sprzedawanych preparatów ziołowych.

W USA Gb zakwalifikowano jako suplement diety. Standardowym preparatem *Ginkgo biloba*, zawierającym 24% flawonoidów i 6% terpenoidów, jest EGb 761 [De Feudis 1991]. Uważa się, że miłorząb japoński jest skuteczny w terapii różnych schorzeń m.in.: w obniżeniu funkcji poznawczych [Le Bars i in. 1997, Maurer i in. 1997, Oken i in. 1998, Kennedy i in. 2000, DeFeudis Drieu 2000, Le Bars i in. 2002], w zaburzeniach krążenia mózgowego [Vesper i Hansgen 1994, Hopfenmuller 1994], w chorobach naczyń obwodowych [Pittler i Ernst 2000, Schweizer i Hautmann 1999], w atopowym zapaleniu skóry [Abeck i in. 1997, Castelli i in. 1998] oraz ma wpływ na czynniki ryzyka niezwiązane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym u osób z jaskrą [Quaranta i in. 2003].

Badania kliniczne wykazały, że wyciąg z *Ginkgo biloba* jest skuteczny w terapii choroby Alzheimera [Ruckstuhl i in. 1979, Touvay i in. 1986, Kanowski i in. 1996]; poprawia funkcje poznawcze u osób z tą chorobą [Ruckstuhl i in. 1979, Touvay i in. 1986, Wesnes i in. 1987, Hofferberth 1994, Kanowski i in. 1996, Rogers i in. 1998].

Ocena prac z minimum 6-miesięcznym przebiegiem wykazała, że Gb ma podobną efektywność jak inhibitory cholinesterazy 2. generacji w terapii łagodnej i umiarkowanej postaci choroby Alzheimera. Pozytywny efekt działania, jak również bezpieczeństwo Gb w terapii tej choroby potwierdzają także inne prace. Wyniki ośmiu randomizowanych, kontrolowanych badań pozwalają wnioskować, że Gb ma umiarkowany wpływ na poprawę objawów demencji i niedomogi krążenia mózgowego [Kleijnen i Knipschild 1992, Ernst i Pittler 1999, Wettstein 2000]. Prowadzono także badania na zdrowych ochotnikach nad wpływem Gb na pamięć i proces uczenia. Nie wykazano korzystnego efektu wyciągu z Gb podawanego w dawce 120 mg/d. Wykazano natomiast taki efekt przy dawce 180 mg/d [Watanabe i in. 2001, Mix i Crews 2002, Solomon i in. 2002]. Wykazano również korzystny efekt działania wyciągu z Gb u pacjentów z chromaniem przestankowym [Bauer 1984, Peters i in. 1998, Yang 2001].

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że są doniesienia świadczące o korzystnym efekcie terapeutycznym wyciągu z *Ginkgo biloba* u pacjentów z jaskrą [Quaranta i in. 2003]. Potwierdzają to próby na zwierzętach [Kazuyuki i in. 2004]. Korzyści związane z terapeutycznym efektem działania Gb w okulistyce nie ograniczają się tylko do jaskry. Wyciąg z Gb zmniejsza uszkodzenie reperfuzyjne po okresie niedokrwienia w siatkówce [Kim i in. 1998a] i hamuje przedsiatkówkową proliferację w eksperymentalnym trakcyjnym odwarstwieniu siatkówki [Baudouin i in. 1994]. Są doniesienia o ochronnym działaniu EGb 761 przeciwko takim czynnikom, jak: lipoperoksydacja [Droy-Lefaix i in. 1991], uszkodzenie wywołane fotokoagulacją laserem argonowym [Clairambault i in. 1986], progresja retinopatii cukrzycowej [Droy-Lefaix i in. 1996] i uszkodzenia indukowane działaniem światła [Ranchon i in. 1999]. U osób w wieku podeszłym odnotowano

poprawę w badaniu pola widzenia po podaniu preparatu Gb [Raabe i in. 1991]. Są także doniesienia wskazujące na wpływ wyciągu z Gb na poprawę funkcji seksualnych [Cohen i Bartlik 1998], zwyrodnienie plamki [Evans 2000], astmę [Li i in. 1997] czy hipoksję [Schaffler i Reeh 1985].

W Polsce dostępne są następujące preparaty wyciągów z miłorzębu japońskiego: Bilobil, Ginkofar, Ginkgofol, Memoplant i inne, w dawkach 40 mg lub 80 mg. Wyciąg z *Ginkgo biloba* stosuje się przeważnie w dawce 120–240 mg/d w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Najistotniejszym problemem klinicznym związanym ze stosowaniem preparatów *Ginkgo biloba* jest jego wpływ na hamowanie czynnika aktywującego płytki. Może to stanowić potencjalne zagrożenie przy łącznym stosowaniu wyciągu z *Ginkgo biloba* z warfaryną, aspiryną czy innymi czynnikami przeciwplateletowymi.

Działania niepożądane po podaniu wyciągu z miłorzębu pojawiają się rzadko, a zalicza się do nich: nudności, wymioty, biegunki, bóle i zawroty głowy, osłabienie, wysypki skórne, uczucie kołatania serca. Na ogół wyciąg EGb 761 jest dobrze tolerowany do dawki 240 mg/d [Ahlemeyer i Krieglstein 2003]. Opisywane przypadki wydłużenia czasu krwawienia lub zwiększenia ryzyka krwawień są rzadkie. W Niemczech przeprowadzono analizę działań niepożądanych na grupie 5 milionów wydanych preparatów *Ginkgo biloba* – krwawienia występowały bardzo rzadko.

PIŚMIENNICTWO

- Abeck D. *et al.* 1997. Topical application of a platelet-activating factor (PAF) antagonist in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 77, 449.
- Ahlemeyer B. *et al.* 1999. Inhibition of serum deprivation- and staurosporine-induced neuronal apoptosis by *Ginkgo biloba* extract and some of its constituents. *Eur. J. Pharmacol.* 367(2–3), 423.
- Ahlemeyer B., Krieglstein J. 1998. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. [in:] Lawson L.D., Bauer R.: *Phytomedicines of Europe: chemistry and biological activity*. Washington, D. C. American Chemical Society, 210.
- Ahlemeyer B., Krieglstein J. 2003. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract CMLS, *Cell. Mol. Life Sci.* 60, 1779.
- Ahlemeyer B. *et al.* 2001. Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type 2C. *Eur. J. Pharmacol.* 430, 1.
- Akiba S. *et al.* 1998. Inhibitory effect of the leaf extract of *Ginkgo biloba* L. on oxidative stress-induced platelet aggregation. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 46(6), 1243.
- Akisu M. *et al.* 1998. Platelet-activating factor is an important mediator in hypoxic ischemic brain injury in the newborn rat. Flunarizine and *Ginkgo biloba* extract reduce PAF concentration in the brain. *Biol. Neonate* 74, 439.
- Arnold C. A., 1947. *An Introduction to Paleobotany*. Mc Graw-Hill, New York.
- Auguet M. *et al.* 1982. Effects of *Ginkgo biloba* on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli. *Gen. Pharmacol.* 13;169
- Auguet M. *et al.* 1984. Effects of *Ginkgo biloba* extract on rabbit isolated blood vessels [in:] *Cerebral Ischemia*, pp. 347, Bes A. Braquet P. Paoletti R. and Sjesjo B. K. (eds), Elsevier, Amsterdam.
- Balz J. P. 1991. *Ginkgo biloba*. Production agronomique d'un principe actif pour personnes ages. *Plantes Aromat. Medicin.*
- Bastianetto S. *et al.* 2000a. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J. Neurochem.* 74, 2268.

- Bastianetto S. *et al.* 2000b. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Eur. J. Neurosci* 12, 1882.
- Baudouin C. *et al.* 1994. Inhibition of preretinal proliferation by free radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. *Exp. Eye Res.* 59, 697.
- Bauer U. 1984. 6-month double blind randomised clinical trial of *Ginkgo biloba* extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittelforschung* 34, 716.
- Beckman J.S. *et al.* 1990. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 87, 1620
- Blumenthal M. 1998. German Federal Institute for drugs and Medical Devices. Commission E. Herbal medicine: expanded Commission E. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. Austin, Tex. Am. Bot. Council 11.
- Bojarczuk T., Boratyński A. 1984. Notatki dendrologiczne z Koreańskiej Republiki Ludowo-Demokratycznej. *Arbor. Kórnickie* 29, 13.
- Bolanos-Jimenez F. *et al.* 1995. Stress-induced 5-HT_{1A} receptor desensitization: protective effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *Fundam. Clin. Pharmacol.* 9(2), 169.
- Braquwyt P. *et al.* 1985. BN 52021 and related compounds: a new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from *Ginkgo biloba*. *Blood Vessels* 16, 559.
- Brunello N. *et al.* 1985. Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on noradrenergic systems of rat cerebral cortex. *Pharmacol. Res. Commun.* 17(11), 1063.
- Calapai G. *et al.* 2000. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sci.* 67(22), 2673.
- Castelli D. *et al.* 1998. Pretreatment of skin with a *Ginkgo biloba* extract/sodium carboxymethyl-beta-1,3-glucan formulation appears to inhibit the elicitation of allergic contact dermatitis in man. *Contact Dermatitis* 38(3), 123.
- Chandrasekaran K. *et al.* 2001. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of the *Ginkgo biloba* extract (EGb 761), in gerbil global brain ischemia. *Brain Res.* 922(2), 282.
- Chang J.Y., Chang M. N. (1997). Medicinal uses of *Ginkgo biloba*. *Today's Therapeutic Trends* 15, 63.
- Chatterjee S.S. 1985. Effect of *Ginkgo biloba* extract on cerebral metabolic processes. [in:] *Effects of Ginkgo biloba* on cerebral impairments. Agnoli A. Rapin JR. Scapagnini V. Weitbrecht WV. (eds), John Libbey, London.
- Chen C. *et al.* 1999. Different effects of the constituents of Egb 761 on apoptosis in rat cerebellar granule cells induced by hydroxyl radicals. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 47, 397.
- Cheung F. *et al.* 1999. Inhibitory effect of *Ginkgo biloba* extract on the expression of inducible nitric oxide synthase in endothelial cells. *Biochem. Pharmacol* 58, 1665.
- Cheung F., *et al.* 2001. Inhibition by ginkgolides and bilobalide of the production of nitric oxide in macrophages (THP-1), but not in endothelial cells (HU-VECs). *Biochem. Pharmacol.* 61, 503.
- Clairambault P. *et al.* 1986. Effect de l'extrait de *Ginkgo biloba* sur les lésions induites par une photocoagulation au laser à l'argon sur la rétine de lapin. *Sem. Hop. Paris* 62, 57.
- Cohen A. J., Bartlik B. 1998. *Ginkgo biloba* for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J. Sex. Marital. Ther.* 24, 139.
- Cotman C.W., Anderson A.J. 1995. A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimers disease. *Mol. Neurobiol.* 10, 19.
- Davies A.M. 1961. *An Introduction to Paleontology.* T. Murby, London.
- De Feudis F.V. 1991. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) [in:] *Pharmacological Activities and Clinical Applications*, Elsevier, Paris.
- De Feudis F.V., Drieu K. 2000. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr. Drug. Targets.* 1(1), 25.
- De Feudis F.V. 1998. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) from chemistry to the clinic. Wesbaden, Ullstein Medical.
- Del Tredici 1991. Ginkgos and people – a thousand years of interaction. *Arnoldia* 51, 2, 2.

- Deng Q. 1988. Chinese medicine: the dawn, the founders, and the first pharmacopeia. *Drug News Perspect.* 1,57.
- Didier A. *et al.* 1996. Effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on apoptosis and regeneration of primary olfactory neurons following target lesioning in rats. [in:] *Advances in Ginkgo biloba extract Research. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on Neuronal Plasticity.* Christen Y., Droy-Lefaix M.T. and Macias-Nunez J.F. (eds), Elsevier, Paris.
- Droy-Lefaix M.T. *et al.* 1996. Free radical scavenger properties of EGb 761 on functional disorders induced by experimental diabetic retinopathy. [in:] *Oxidative Stress and Aging.* Cutler R. G., Packer L., Bertram J., Mori A., (eds). Boston, Birkhauser, 277.
- Droy-Lefaix M.T. *et al.* 1991. Protective effect of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on free radical-induced changes in the ERG of isolated rat retina. *Drugs Exp. Clin. Res.* 17, 571.
- Du G., Willet K. *et al.* 1999. EGb 761 protects liver mitochondria against injury induced by *in vitro* anoxia/reoxygenation. *Free Radic. Biol. Med.* 27, 596.
- Du Z.Y., Li X.Y. 1998. Effects of ginkgolides on interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by rat microglia stimulated with lipopolysaccharides *in vitro*. *Arzneimittelforschung/Drug Res.* 48,1126.
- Duiven J.M. 1970. *Ginkgo*. *Natura (Amst.)* 67, 144.
- Dutta-Roy A.K. *et al.* 1999. Inhibitory effect of *Ginkgo biloba* extract on human platelet aggregation. *Platelets* 10, 298.
- Erdinçler D.S. *et al.* 1996. The effect of *Ginkgo biloba* glycoside on the blood viscosity and erythrocyte deformability. *Clin. Hemorheol.* 16, 271.
- Ernst E., Pittler M.H. 1999. *Ginkgo biloba* for dementia. A systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin. Drug. Invest.* 17, 301.
- Evans J.R. 2000. *Ginkgo biloba* extract for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD001775.
- Fitzl G. *et al.* 2001. The influence of hypoxia on the myocardium of experimentally diabetes rats with and without *Ginkgo biloba* extract. III. Ultrastructural investigations on mitochondria. *Exp. Toxicol. Pathol.* 52, 557.
- Fu-Shun *et al.* 1990. Deterrens extracted from the leaves of *Ginkgo biloba* effects on feeding and contact chemoreceptors. *Entomol. Exper. Applic.* 54, 1:57.
- Gilbert G.J. 1997. *Ginkgo biloba*. *Neurology.* 48(4), 1137.
- Goldstein I.M. *et al.* 1996. Nitric oxide: A review of its role in retinal function and disease. *Vision Res.* 36, 2979.
- Guidetti C. *et al.* 2001. Prevention of neuronal cell damage induced by oxidative stress *in vitro*: effect of different *Ginkgo biloba* extracts. *J. Pharmacol.* 53, 387.
- Haag-Berurrier M. *et al.* 1987. Quercetin coumaroyl glucorhamnoside from *Ginkgo biloba*. *Phytochemistry* 26, 2869.
- Haag-Berurrier M. *et al.* 1986. Kaempferol coumaroyl glucorhamnoside from *Ginkgo biloba*. *Phytochemistry* 25, 770.
- Haines D.D. *et al.* 2000. Cardioprotective effects of the calcineurin inhibitor FK506 and the PAF receptor antagonist and free radical scavenger, EGb 761, in isolated ischemic/reperfused rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 35, 37.
- Harris T.M. 1974. *The Yorkshire Jurassic Flora; H-1: Ginkgoales*, Trustees of the British Museum (Nat. History), London, Vol. VIII.
- Hausen B.M. 1998. The sensitizing capacity of ginkgolic acids in guinea pigs. *Am. J. Contact Dermat.* 9, 146.
- Heer O. 1874. *Veber Ginkgo Thunbrg.* *Gartenflora* 23, 260.
- Heneka M.T. *et al.* 1998. Induction of nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated apoptosis in neuronal PC12 cells after stimulation with tumor necrosis factor alpha/lipopoly-saccharides. *J. Neurochem.* 71, 88.

- Hofferberth B. 1994. The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum. Psychopharmacol.* 215.
- Hopfenmuller W. 1994. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines Ginkgo bilobas-Spezialextraktes. Meta-analyse von 11 klinischen Studien bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen im Alter. *Arzneimittelforschung* 44, 1005.
- Hordyński A.D. 1827. Spis parku w Łańcucie. *Gazeta Polska*.
- Huguet F. *et al.* 1994. Decreased cerebral 5-HT_{1A} receptors during ageing: reversal by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *J. Pharm. Pharmacol.* 46(4), 316.
- Janssens D. *et al.* 2000. Protection by bilobalide of the ischemia-induced alterations of the mitochondrial respiratory activity. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 14, 193.
- Kanowski S. *et al.* 1996. Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 29(2), 47.
- Kashii S. *et al.* 1996. Dual actions of nitric oxide in N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity in cultured retinal neurons. *Brain Res.* 711, 93.
- Kazuyuki *et al.* 2004. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Current Eye Res.* 28(3), 153.
- Kennedy D.O. *et al.* 2000. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of *Ginkgo biloba* to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 151(4), 416.
- Kim S.Y. *et al.* 1998a. The protection of the retina from the ischemic injury by the free radical scavenger EGb 761 and zinc in the cat retina. *Ophthalmologica* 212, 268.
- Kim Y.S. *et al.* 1998b. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and *Ginkgo biloba* ext. (EGb 761). *Thromb. Res.* 91(1), 33.
- Kleijnen J., Knipschild P. (1992). *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 34, 352.
- Klein J. *et al.* 1997. Phospholipid breakdown and choline release under hypoxic conditions: inhibition by bilobalide, a constituent of *Ginkgo biloba*. *Brain Res.* 755(2), 347.
- Kobayashi M. S. *et al.* 2000. Antioxidants and herbal extracts protect HT-4 neuronal cells against glutamate-induced cytotoxicity. *Free Radic. Res.* 32, 115.
- Kobendza R. 1957/1958. Miłorzęb dwuklapowy (*Ginkgo biloba* L.) *Rocz. Sekc. Dendrol.* 12, 39.
- Kobuchi H. *et al.* 1997. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761): inhibitory effect on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264. *7. Biochem. Pharmacol.* 53(6), 897.
- Koch E. *et al.* 2000. Evidence for immunotoxic effects of crude *Ginkgo biloba* L. leaf extracts using the popliteal lymph node assay in the mouse. *Int. J. Immunopharmacol.* 22, 229.
- Korszun S. 1995. Uprawa miłorzębu dwuklapowego i jego odmiany stożkowatej w pojemnikach. *Rozprawy Naukowe, z. 262, Poznań.*
- Korszun S. 1993. Rozmnażanie miłorzębu dwuklapowego. *Cz. I. Wiad. Zielar.* 10, 13.
- Kose K., Dogan P. 1995. Lipoperoxidation induced by hydrogen peroxide in human erythrocyte membranes. I. Protective effect of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *J. Int. Res. Med.* 23, 1.
- Kostka-Trabka E. 2002. *Ordynator Leków* 2, 3(5).
- Krieglstein J. *et al.* 1986. Influence of an extract of *Ginkgo biloba* on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci.* 39(24), 2327.
- Krieglstein J. *et al.* 1995. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* constituents. *Eur. J. Pharm. Sci.* 3, 39.
- Le Bars P.L. *et al.* 1997. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA*, 278(16), 1327.
- Le Bars P.L. *et al.* 2002. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 45, 19.
- Li M. *et al.* 1997. Clinical observation of the therapeutic effect of ginkgo leaf concentrated oral liquor on bronchial asthma. *Chinese J. Integrative Med.* 3, 264.

- Li Z. *et al.* 2001. K(Ca) channel-opening activity of *Ginkgo biloba* extracts and ginsenosides in cultured endothelial cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 28(5–6), 441.
- Liebgott T. *et al.* 2000. Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 95, 368.
- Maitra I. *et al.* 1995. Peroxyl radical scavenging activity of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Biochem Pharmacol.* 49(11), 1649.
- Marcocci L. *et al.* 1994a. The nitric oxide-scavenging properties of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 201, 748.
- Marcocci L. *et al.* 1994b. Antioxidant action of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Methods Enzymol.* 234, 462.
- Matthews M. K. Jr. 1998. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 50(6), 1933.
- Maurer K. *et al.* 1997. Clinical efficacy of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J. Psychiatr. Res.* 31(6), 645.
- Michel F. J. 1985. *Ginkgo biloba*. L'arbre qui a vaincu le temps. L'Art du vivant. Editions du Felin, Paris.
- Mix J.A., Crews W.D. Jr. 2002. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum. Psychopharmacol.* 17(6), 267.
- Miyoshi N. 1931. Merkwürdige *Ginkgo biloba* in Japan. *Mitt. Dtsch. Dendrol. Ges.* 43, 21.
- Morier-Tessier E. *et al.* 1987. Changes in the levels of catecholamines, indolamines and their metabolites in the brain of mice and rats following acute and chronic administration of a *Ginkgo biloba* leaf extract. *Bioamines* 4, 351.
- Ni Y. *et al.* 1996. Preventive effect of *Ginkgo biloba* extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced by hydroxyl radicals. *Neurosci. Lett.* 214(2–3), 115.
- Nishida S., Satoh H. 2003. Mechanisms for the vasodilations induced by *Ginkgo biloba* extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta. *Life Sci.*, 72(23), 2659.
- Oberpichler H. *et al.* 1988. Effects of *Ginkgo biloba* constituents related to protection against brain damage caused by hypoxia. *Pharmacol. Res Commun.* 20(5), 349.
- Oberpichler H. *et al.* 1990. PAF antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 10, 133.
- Oken B. S. *et al.* 1998. The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 55(11), 1409.
- Oyama Y. *et al.* 1996. *Ginkgo biloba* extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res.* 712(2), 349.
- Peter H. *et al.* 1966. Zur Pharmakotherapie der Wirkstoffe von *Ginkgo biloba*. *Drug Res.* 16, 719.
- Peters H. *et al.* 1998. Demonstration of the efficacy of *Ginkgo biloba* special extract Egb 761 on intermittent claudication – a placebo controlled, double blind multicenter trial. *Vasa*, 27, 106.
- Petkov V.D. *et al.* 1993. Memory effects of standardized extracts of *Panax ginseng* (G115), *Ginkgo biloba* (GK 501) and their combination Gincosan (PHL-00701). *Planta Med.* 59(2), 106.
- Pincemail J. *et al.* 1987. *Ginkgo biloba* extract inhibits oxygen species production generated by phorbol myristate acetate stimulated human leukocytes. *Experientia* 43(2), 181
- Pittler M.H., Ernst E. 2000. *Ginkgo biloba* extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Med.* 108(4), 276.
- Punkt K., Welt K. *et al.* 1995. Changes of enzyme activities in the rat myocardium caused by experimental hypoxia with and without *Ginkgo biloba* extract EGb 761 pretreatment. A cytophotometrical study. *Acta Histochem.* 97(1), 67.
- Quaranta L. *et al.* 2003. Effect of *Ginkgo biloba* extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 110(2), 359–362.

- Raabe A. *et al.* 1991. Therapeutic follow-up using automatic perimetry in chronic cerebretinal ischemia in elderly patients. Protective double blind study with graduated dose Ginkgo biloba treatment. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 199, 432.
- Ramassamy C. *et al.* (1990). Prevention by a *Ginkgo biloba* extract (GBE 761) of the dopaminergic neurotoxicity of MPTP. *J. Pharm. Pharmacol.* 42(11), 785.
- Ranchon I. *et al.* (1999). Functional protection of photoreceptors from light-induced damage by dimethylthiourea and *Ginkgo biloba* extract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 1191.
- Rapin J.R. *et al.* (1998). *In vitro* and *in vivo* effects of an extract of *Ginkgo biloba* (Egb 761), ginkgolide B and bilobalide on apoptosis in primary cultures of rat hippocampal neurons. *Drug. Dev. Res.* 45, 23.
- Rogers S.L. *et al.* (1998). A 24-week double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer disease. Donepezil study group. *Neurology* 50, 136.
- Rosenblatt M., Mindel J. (1997). Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N. Engl. J. Med.* 336(15), 1108.
- Rovin J., Lewis S. L. (1996). Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 46(6), 1775.
- Ruckstuhl M. *et al.* (1979). Flavonoids are selective cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 28, 535.
- Samdani A. F. *et al.* (1997). Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 28, 1283.
- Sasaki H. *et al.* (1999). Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *Eur. J. Pharmacol.* 367, 165.
- Sasrte J. *et al.* (1998). *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 24, 298.
- Schaffler K., Reeh P. W. (1985). Double blind study of the hypoxia protective effect of a standardized *Ginkgo biloba* preparation after repeated administration in healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 35, 1283.
- Schweizer J., Hautmann C. 1999. Comparison of two dosages of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's stage IIb. A randomised, double-blind, multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 49(11), 900.
- Seif-E l-Nasr M., El-Fattah A.A. 1995. Lipid peroxide, phospholipids, glutathione levels and superoxide dismutase activity in rat brain after ischemia: effect of *Ginkgo biloba* extract. *Pharmacol. Res.* 32, 273.
- Sharma H. S. *et al.* 2000. Role of nitric oxide in blood brain barrier permeability, brain edema and cell damage following hyperthermic brain injury. An experimental study using Egb 761 and Ginkgolide B pretreatment in the rat. *Acta Neurochir. Suppl.* 76, 81.
- Shen J. *et al.* 1998. Effects of Egb 761 on nitric oxide and oxygen free radicals, myocardial damage and arrhythmia in ischemia-reperfusion injury *in vivo*. *Biochem. Biophys. Acta* 1406, 228.
- Siegers C.P. 1999. Cytotoxicity of alkylphenols from *Ginkgo biloba*. *Phytomedicine* 6, 281.
- Solomon P.R. *et al.* Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 288(7), 835.
- Song W., Chen X. F. 2000. Protective effect of bilobalide against nitric oxide-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 21, 415.
- Szymanowski T. 1960. Kiedy wprowadzone zostały obce gatunki drzew do uprawy w Polsce. *Rocz. Sek. Dendrol.* 14, 81.
- Tendi E.A. *et al.* 2002. *Ginkgo biloba* extract EGb 761 and bilobalide increase NADH dehydrogenase mRNA level and mitochondrial respiratory control ratio in PC12 cells. *Neurochem. Res.* 27, 319.
- Touvy C. *et al.* 1986. Proof of the involvement of platelet-activating factor (PAF-acether) in pulmonary complex immune system using a specific PAF acether receptor antagonist: BN 52021. *Prog. Lipid. Res.* 25, 97.

- Tyler V.E. 1996. *The Honest Herbal: A sensible guide to the use of herb and related remedies*, 3rd ed. New York, Pharmaceutical Product Press.
- Vale S. 1998. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet*. 352(9121), 36.
- Van Beek T. *et al.* (1998). *Ginkgo biloba* L. *Fitoterapia* 69, 195.
- Vesper J., Hansgen K.D. (1994). Efficacy of *Ginkgo biloba* in 90 outpatients with cerebral insufficiency caused by old age. Result of a placebo controlled double blind trial. *Phytomedicine* 1, 9.
- Wadsworth T.L., Koop D.R. (2001). Effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) and quercetin on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide. *Chem. Biol. Interact.* 137(1), 43.
- Waschington D. C. 1998. American Chemical Society 210.
- Watanabe C. M. *et al.* (2001). The *in vivo* neuromodulatory effects of the herbal medicine *Ginkgo biloba*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(12), 6577.
- Wei T. *et al.* (2000). Hydrogen peroxide-induced oxidative damage and apoptosis in cerebellar granule cells: protection by *Ginkgo biloba* extract. *Pharmacol Res.* 41(4), 427
- Wesnes K. *et al.* 1987. A double-blind, placebo-controlled trial of Tanakan in the treatment of idiopathic cognitive of impairment in the elderly. *Hum. Psychopharmacol.* 2, 159.
- Westendorf J., Regan J. 2000. Induction of DNA strandbreaks in primary rat hepatocytes by ginkgolic acids. *Pharmazie* 55, 864.
- Wettstein A. 2000. Cholinesterase inhibitors and ginkgo extracts – are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at least six months' duration. *Phytomedicine* 6, 393.
- World Health Organization monographs on selected medicinal plants. 1999. Vol. 1, Ch. 16, Folium *Ginkgo*. Geneva 154.
- Wu W.R., Zhu X.Z. 1999. Involvement of monoamine oxidase inhibition in neuroprotective and neurorestorative effects of *Ginkgo biloba* extract against MPTP-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity in C57 mice. *Life Sci.* 65(2), 157.
- Van Beek T. *et al.* 1998. *Ginkgo biloba* L. *Fitoterapia* 69,195.
- Xin W. *et al.* 2000. Mechanisms of apoptosis in rat cerebellar granule cells induced by hydroxyl radicals and the effects of Egb 761 and its constituents. *Toxicology* 148, 103.
- Yang S.F. *et al.* 2001. Protective effect and mechanism of *Ginkgo biloba* leaf extracts for Parkinson disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Acta Pharmacol. Sin.* 22(12), 1089.
- Zhang J. *et al.* 1994. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 263, 687.
- Zhang W.R. *et al.* 2000. Protective effect of ginkgo extract on rat brain with transient middle cerebral artery occlusion. *Neurol. Res.* 22, 517.
- Zhou L.J., Zhu X.Z. 2000. Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 982.
- Zhu L. *et al.* 1997. Antagonistic effects of extract from leaves of *Ginkgo biloba* on glutamate neurotoxicity. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 18, 344.
- Zhu L. Chen X. F. 2000. Protective effect of bilobalide on amyloid beta-peptide 25-35-induced PC12 cells cytotoxicity. *Acta Pharmacol.* 8, 301.
- Zhu L., Zhang Z. X. 1997. Neuron degeneration induced by verapamil and attenuated and Egb 761. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 8, 301.

SUMMARY

Ginkgo biloba is a plant coming from China, where it has been used for many years in traditional Chinese medicine. From China the plant was brought to the USA, Europe, including Poland. *Ginkgo biloba* is characterised by longevity and resistance to environmental pollution, pests

and diseases. This is a plant especially valuable because of its properties as a neuroprotector, antioxidant, inhibitor of platelet-activating factor, and apoptosis inhibitor. *Ginkgo biloba* extract also causes endothelium relaxation mediated by inhibition of 3',5'-cyclic GMP and protects nervous cells counteracting nitric oxide toxic damage. The results of clinical trials carried out recently seem to justify considerable interest in this raw material and confirm the purposefulness of using *Ginkgo biloba* extract in the treatment of such pathologies as: disturbances of peripheral and cerebral blood flow, Alzheimer's disease, vascular dementia, peripheral claudication and tinnitus of vascular origin. There are reports accounting for a favourable therapeutic effect of *Ginkgo biloba* extract in patients with glaucoma.

Key words: *Ginkgo biloba*, cerebral and peripheral blood flow insufficiency, neuroprotection