

\*Irena Matławska

## Ginkgo biloba w łagodzeniu objawów neurologicznych po przebyciu COVID-19

### *Ginkgo biloba in the relief of neurological symptoms after COVID-19*

Emerytowany prof. dr hab. n. farm. Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

---

#### SUMMARY

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, multi-organ, with a wide spectrum of symptoms, the most common being pneumonia with fever, dry cough and shortness of breath. There are more and more reports of persistent long-term effects, especially after acute disease. Regardless of the way the virus enters the brain, it attacks neurons, contributing to neurological complications. The main symptoms of the central and peripheral nervous system are dizziness and headaches, impaired consciousness, sometimes acute ischemic stroke and intracranial hemorrhages, loss of taste and smell, visual disturbances, neuralgia and skeletal muscle damage. After recovery, patients experience symptoms such as persistent fatigue, diffuse muscle aches, symptoms of depression, non-renewable sleep, tinnitus, and erectile dysfunction. Early intervention and supportive care at the end of the acute phase of COVID-19 could alleviate the symptoms of the disease as well as prevent their long-term consequences. Taking into account plant raw materials, the standardized extract of Ginkgo leaves (*Ginkgo biloba*) may be useful at various stages of the disease: it prevents the penetration of the virus into the host cells, has anti-inflammatory, antioxidant and antithrombotic properties, and above all, it is the only plant material with proven neuroprotective and neuroregulatory properties, widely used in the treatment of Alzheimer's, Parkinson's and other diseases and disorders related to the nervous system.

**Keywords:** COVID-19, post-covid syndrome, *Ginkgo biloba*, neurological complications, treatment

---

#### STRESZCZENIE

COVID-19 to choroba wywołana przez wirusa SARS-CoV-2, wielonarządowa, o szerokim spektrum objawów, najczęściej występuje zapalenie płuc z gorączką, suchym kaszlem i dusznością. Pojawia się coraz więcej doniesień o utrzymujących się długotrwałych skutkach, szczególnie po ostrym przebiegu choroby. Niezależnie od drogi wniknięcia wirusa do mózgu, atakuje on neurony, przyczyniając się do powikłań neurologicznych. Głównymi objawami ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego są zawroty i bóle głowy, zaburzenia świadomości, czasem ostry udar niedokrwieny i krwotoki wewnątrzczaszkowe, utrata smaku i węchu, zaburzenia widzenia, nerwobóle i uszkodzenia mięśni szkieletowych. Pacjenci po wyzdrowieniu doświadczają objawów, takich jak: uporczywe zmęczenie, rozlane bóle mięśni, objawy depresji, nieodnawialny sen, szumy w uszach, zaburzenia erekcji. Wczesna interwencja i leczenie wspomagające pod koniec ostrej fazy COVID-19 mogłyby zarówno złagodzić objawy choroby, jak i zapobiec ich długoterminowym konsekwencjom. Biorąc pod uwagę surowce roślinne, standaryzowany wyciąg z liści miłorzębu (*Ginkgo biloba*) może być przydatny w różnych etapach choroby: zapobiega wnikaniu wirusa do komórek gospodarza, działa przeciwzapalnie, antyoksydacyjnie, przeciwzakrzepowo, a przede wszystkim jest jedynym surowcem roślinnym o udowodnionym działaniu neuroprotekcijnym i neuroregulacyjnym, powszechnie stosowanym w terapii choroby Alzheimera, Parkinsona i innych zaburzeń związanych z układem nerwowym.

**Słowa kluczowe:** COVID-19, syndrom pokowidowy, *Ginkgo biloba*, powikłania neurologiczne, leczenie

---

## Wstęp

COVID-19 jest chorobą wielonarządową o szerokim spektrum objawów. Podobnie jak u osób, które przeżyły inne epidemie koronawirusów, pojawia się coraz więcej doniesień o utrzymujących się długotrwałych skutkach, szczególnie po ostrym przebiegu COVID-19. Istnieją dowody wskazujące na możliwość wystąpienia „zespołu po COVID” lub na użycie tego terminu do określenia możliwych następstw z utrzymującymi się objawami.

Objawy COVID-19 związane są głównie z układem oddechowym, towarzyszyć im mogą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego i obwodowego układu oddechowego, limfocytopenia i inne (1, 2).

Aktualne mutacje wirusa dają objawy zbliżone do przeziębienia; na zakażenie wariantem omikron mogą wskazywać: katar, ból głowy, zmęczenie, kichanie i ból gardła, stymuluje on silniejszą odpowiedź immunologiczną niż dziki szczep wirusa i jest 2,8 raza bardziej zakaźny niż wariant delta (3).

W niektórych badaniach nie zlokalizowano wirusa SARS-CoV w płucach, a w OUN, co sugeruje bezpośrednią drogę do mózgu (4). Podobnie SARS-CoV-2 może wnikać przez błonę śluzową nosa, gdzie są liczne receptory ACE-2, i po jej uszkodzeniu w wyniku stanu zapalnego przenikać barierę nabłonkową, a także do OUN przez układ limfatyczny lub krwionośny. Zainfekowane przez wirusy leukocyty mogą też przekraczać barierę krew-mózg lub ominąć ją po wnikięciu przez śródbłonek węchowy i przejście przez płytkę sitową (5, 6).

Przyjmuje się następujące potencjalne mechanizmy inwazji OUN przez SARS-CoV-2: zakażenie nabłonka węchowego, transport aksonalny w neuronach i przez połączenia synaptyczne, w tym zakażenie różnych zakończeń nerwów obwodowych i rozprzestrzenianie się wzdłuż nerwów, oraz przez układ krwionośny lub limfatyczny. Na neuropatogenność i neurotoksyczność SARS-CoV-2 mogą też wpłynąć czynniki o podłożu immunologicznym, dysfunkcja krzepnięcia, niedotlenienie, zaburzenia mikrobiomu jelitowego i współistniejące choroby sercowo-naczyniowe i metaboliczne (nadciśnienie, cukrzyca, zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów, choroby płuc i serca) (7).

Do najczęściej zgłaszanych, prawdopodobnie neurologicznych objawów COVID-19, należą objawy niespecyficzne, takie jak: bóle i zawroty głowy, bóle mięśni i zmęczenie, szумы w uszach, niekiedy określane jako pulsujące, utrata smaku i węchu, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia i zapalenie mózgu (1, 6, 8-10).

W ostrym stanie choroby dysfunkcje neurologiczne prowadzą do porażenia, ubytków nerwów czaszkowych, encefalopatii, majaczenia, drgawek i śpiączki, mikrokrwawień mózgowych i leukoencefalopatii (choroba demielinizacyjna), udaru niedokrwiennego lub krwotocznego. Reakcja zapalna, burza cytokin, mogą wywoływać zapalenie nerwów w mózgu, poważne zmiany metaboliczne i niewydolność wielonarządową. U pacjentów z ciężką infekcją obserwowano bardziej nasiloną odpowiedź zapalną: wyższą liczbę białych krwinek i neutrofilii, niższą liczbę limfocytów (związek z immunosupresją) i podwyższony poziom białka C-reaktywnego, wyższy poziom D-dimerów (zaburzenie układu krzepnięcia), uszkodzenia wątroby (podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej), nerek (podwyższony poziom azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi) oraz uszkodzenia mięśni szkieletowych (podwyższony poziom kinazy kreatyninowej) (9).

Bóle głowy niekiedy silne, przypominające migrenę, odporne na tradycyjne leki przeciwbólowe, mogą wynikać z inwazji wirusa na układ nerwowy, wysokiego poziomu cytokin, zmniejszonego odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego przez płytkę sitową w wyniku śmierci neuronów węchowych (11-13), a efektem nagromadzenia się toksyn w mózgu może być zespół zmęczenia po COVID-19 (12).

## Następstwa neurologiczne po COVID-19

Zespół pokowidowy, określanany jako długotrwały COVID (ang. *long COVID*), może pojawić się **po wyzdrowieniu pacjenta** i utrzymywać się przez długi czas, obniżając jakość życia. Następstwa neurologiczne spowodowane autoimmunologicznym uszkodzeniem neuronów, gleju i naczyń mózgowych rozwijają się średnio u 30-60% pacjentów, głównie kobiet (pre-dysponowane genetycznie z silniejszą odpowiedzią immunologiczną) (14). Osoby z zaburzeniami neurologicznymi lub poznawczymi, które przechorowały COVID-19, mogą doświadczyć trwałych **deficytów poznawczych** (tab. 1) (15).

Długoterminowe skutki uboczne przypominają objawy chronicznego zmęczenia/encefalopatii mialgicznej (CFS/ME), są to: zmęczenie, rozlane bóle mięśni, objawy depresji i nieregularny sen (13). Trwałe zaburzenia zdrowia psychicznego i występowanie depresji częste u pacjentów (29%) po leczeniu na oddziałach intensywnej terapii, zaburzenia emocjonalne (czynniki stresogenne) (16) i poznawcze z fluktuacjami lub bez, w tym mgła mózgową, objawiają się trudnościami w koncentracji, pamięci, rozumieniu informacji języka receptywnego i funkcji wykonawczych (13).

**Tab. 1.** Zaburzenia neurologiczne obserwowane podczas ostrej fazy oraz po przechorowaniu COVID-19 (wg 22)

	Ostra faza	Po ostrej fazie	Towarzyszące infekcji
Układ mózgowo-naczyniowy:			
udar niedokrwienny	X	X	
udar krwotoczny	X	X	
zakrzepica zatok żylnych	X	X	
Układ czuciowy:			
zaburzenia zapachu	x	X	
zaburzenia smaku	x	X	
Zaburzenia poznawcze i pamięci:			
śpiączka	x		
majaczenie	x		
encefalopatia	x	X	
Nastrój:			
niepokój	x	x	
depresja		x	
zespół stresu pourazowego		x	
Układ nerwowo-mięśniowy:			
ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna			x
bóle mięśniowe	x	x	
miopatia	x	x	
neuropatia	x	x	
słabość	x	x	
Inne:			
nieprawidłowe ruchy	x	x	
ostre martwicze zapalenie mózgu			x
ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia			x
zaburzenia, w których pośredniczą autoprzeciwciała			x
zawroty głowy	x	x	
dysautonomia	x	x	
zmęczenie	x	x	
ból głowy	x	x	
zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	x		
wieloukładowy zespół zapalny			x
zaburzenia snu	x	x	
drgawki	x		

Objawy zespołu **Guillaina-Barrégo** u pacjentów z COVID-19 wskazują na możliwe zaburzenia układu odpornościowego i nieprawidłową reakcję przeciwciał uszkodzających osłonki nerwowe (17, 18). Po przechorowaniu COVID-19 szczególnie osoby hospitalizowane lub wymagające tlenoterapii są bardziej narażone na wystąpienie **otępienia**, częstsze u kobiet, osób starszych ( $\geq 60$  lat) z cukrzycą lub chorobami układu sercowo-naczyniowego (19).

**Utrzymywanie się zmęczenia**, duszności i objawów neuropsychologicznych w zależności od badanej populacji dotyczy ok. 35% chorych na COVID-19 leczonych ambulatoryjnie i 87% hospitalizowanych, jako efekt zmian w metabolizmie, równowadze hormonalnej, stanu zapalnego i zmian w funkcjonowaniu mózgu. Niezwiązanymi z COVID-19 przyczynami zmęczenia mogą być: niedokrwistość, niedobór witaminy D<sub>3</sub>, kortyzolu, niedoczynność tarczycy, przewlekła choroba nerek. Zespół pokowidowy może być powiązany z przewlekłym subklinicznym układowym zapaleniem, jakie obserwuje się w procesie starzenia, a stan ten mogą potencjalnie pogorszyć choroby współistniejące. W Toronto, gdzie była największa epidemia SARS poza Azją, 60% ze 117 respondentów 1 rok po wyjściu ze szpitala nadal odczuwało zmęczenie. W innym badaniu, 40% osób z Hongkongu 4 lata po zakażeniu SARS wciąż odczuwało zmęczenie, a niektórzy nie byli w stanie wrócić do pracy, nawet po programie rehabilitacji – zmęczeniu towarzyszyły rozlane bóle mięśni, osłabienie, depresja i nieregenerujący sen (20).

U pacjentów z COVID-19 po zwłóknieniu płuc i z powodu niedotlenienia anemicznego i hipoksji zmniejsza się saturacja tlenem, niezbędnego substratu do produkcji tlenu azotu (NO), co ma negatywny **wpływ na erekcję**. Wiadomo że dysfunkcje seksualne występują w różnych stanach upośledzonej dostępności tlenu, w tym przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) i śródmiąższowej chorobie płuc. W leczeniu zaburzeń erekcji (ED) stosuje się inhibitory fosfodiesterazy typu V (PDE5), np. sildenafil i pochodne, środki wazoaktywne, wpływające również na rozszerzanie naczyń płucnych, pozwalając na zwiększenie pęcherzykowej wymiany gazowej (21).

### **Miłorząb japoński – potencjalne zastosowanie w neurologicznych następstwach po COVID-19**

Głównymi składnikami liści *Ginkgo biloba* są polifenole (flawonoidy, katechiny, proantocyjanidyny i kwasy fenolowe), terpenoidy (ginkgolidy, bilobalid), fitosterole, karotenoidy i inne. Kwantyfikowany i rektyfikowany ekstrakt z liści miłorzębu (EGb 761®)

zawierający 22,0-27,0% flawonoidów, 2,8-3,4% ginkgolidów A, B i C, 2,6-3,2% bilobalidu i poniżej 5 ppm kwasu ginkgolowego był stosowany w większości opublikowanych badań przedklinicznych i klinicznych. Jest zarejestrowany w Europie produktem leczniczym dobrze udokumentowanym do leczenia osłabionych funkcji poznawczych, w tym związanych z wiekiem problemów z pamięcią i koncentracją, a także w leczeniu zaburzeń słuchu i równowagi, szumów usznych i zawrotów głowy wynikających z upośledzenia miejscowego przepływu krwi (23, 24).

Ekstrakt EGb 761® jest dobrze tolerowany i bezpieczny do dawki 240 mg/dzień, nie ma właściwości mutagennych i karcynogennych. Preparaty z *G. biloba* mogą jednak teoretycznie wydłużyć czas krwawienia i krzepnięcia, przy jednoczesnym podawaniu leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych, a z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (ibuprofen, diklofenak, ketoprofen) mogą nasilać drażniący wpływ na błonę śluzową żołądka; obniżać działanie leków stosowanych we wrzodach żołądka (omeprazol), podnosić poziom cukru we krwi u pacjentów z cukrzycą (zalecane monitorowanie stężenia glukozy we krwi) (25). Wielokierunkowy wpływ liści miłorzębu/ekstraktów na organizm człowieka może być pomocny na różnych etapach, od zarażenia wirusem wywołującym COVID-19 po zespół pokowidowy.

### **Działanie przeciwwirusowe, zapobieganie zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 i łagodzenie dolegliwości**

Wyciąg z liści miłorzębu zmniejsza ryzyko infekcji wirusowych dróg oddechowych przez koronawirusy i wirusy grypy i jest używany miejscowo jako środek na zmiany chorobowe, spowodowane wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz opryszczki (VZV, HSV-1/-2) (26).

Otrzymany z liści miłorzębu wyciąg najsilniej spośród 80 badanych hamował 3CLpro SARS-CoV-2, niezbędną do replikacji koronawirusa, a z wyizolowanych związków najbardziej aktywne były sciadopityzyna (biflawon) i kwasy ginkgolowe (GA). Alergizujące i toksyczne właściwości kwasów ginkgolowych uniemożliwiają doustne ich stosowanie, ale mogłyby posłużyć do opracowania antywirusowych środków dezynfekcyjnych (27). Kwercecytyna obecna w wyciągu i jako aglikon licznych form glikozydowych może mieć wpływ na SARS-CoV-2 poprzez interakcję z białkiem 3CLpro, PLpro i/lub S, zmniejszać stan zapalny przez redukcję stężenia prozapalnych cytokin oraz hamować trombinę (28).

Zespół związków polifenolowych w wyciągu z liści miłorzębu może zakłócać przyłączanie, wniknięcie do komórek gospodarza i replikację wirusa

SARS-CoV-2, przeciwdziałać zaburzeniom równowagi redoks i procesom zapalnym, wywoływanym przez zakażenie, zmniejszać podatność pacjentów na ciężkie uszkodzenia narządów, poprawiać dysbiozę spowodowaną infekcją, zwiększać odpowiedź układu immunologicznego, łagodzić zaburzenia metaboliczne (dyslipidemia, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze i otyłość), co może być pomocne przy istniejących dolegliwościach kardiometabolicznych, skutkujących gorszymi rokowaniami w przypadku COVID-19; wyciągi działają też przeciwzakrzepowo, neuro-, hepato- i nefroochronnie (29-31). *Ginkgo biloba* zmniejsza też ryzyko astmy, sepsy i innych chorób układu oddechowego, działa immunomodulująco (26). Wszystkie dotychczasowe dowody przemawiają za suplementacją kwercetyną i surowcami bogatymi w kwercetynę na różnych etapach COVID-19 (32).

### **Działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne**

Liczne prace naukowe wskazują na działanie antyoksydacyjne polifenoli, ale też ginkgolidów obecnych w wyciągu z liści miłorzębu, które *in vitro* wymiatają wolne rodniki i podwyższają poziom białek antyoksydacyjnych. Właściwości przeciwwolnorodnikowe i redukujące powodują hamowanie utleniania lipidów, ułatwiają utrzymanie integralności i przepuszczalności błon komórkowych, chronią neurony mózgu przed utlenianiem i wolnorodnikowym uszkodzeniem po niedokrwieniu (26, 31-33).

Zahamowanie stanu zapalnego i uszkodzenia niedokrwiennego może nastąpić poprzez zablokowanie receptorów PAF (czynnik aktywujący płytki), jednego z mediatorów postaci ostrej i przewlekłej stanu zapalnego, odpowiadającego za inicjację i progresję reakcji zapalnych i zakrzepowych (rekrutuje i aktywuje leukocyty, zwiększa produkcję prozapalnych cytokin i chemokin, indukuje angiogenezę). Najsilniejszym antagonistą receptorów dla PAF w wyciągu z liści miłorzębu jest ginkgolid B. Za zmniejszenie odpowiedzi zapalnej odpowiada cały zespół ginkgolidów, hamujący fosfolipazę A2 (PLA2), zmniejszając poziom kwasu arachidonowego i powstających z niego prozapalnych prostanoidów i leukotrienów, wpływa też na komórki układu odpornościowego (7, 34).

Leczenie wyciągiem z liści miłorzębu (BN52021: 25 mg/kg/dawkę) zmniejszyło częstość występowania zawału mózgu o 30%, a wstrzyknięcie megluminy ginkgolidów (DGMI), którego głównymi składnikami są ginkgolidy A, B i C, jest klinicznie stosowane w Chinach w leczeniu udaru niedokrwiennego. U szczurów z wywołanym ostrym uszkodzeniem niedokrwinnym mózgu obserwowano znaczne zmniejszenie obszaru zawału i deficytów neurologicznych (34).

Dzięki udokumentowanemu działaniu przeciwzapalnemu, przeciwzakrzepowemu i zapobieganiu zwłóknieniu tkanek, inhibitory fosfodiesteraz PDE, głównie izoformy 4 i 5, były już stosowane w leczeniu objawów klinicznych całkowicie lub częściowo podobnych do stanów po COVID-19 (np. zakrzepica, zapalenie, zwłóknienie), co przemawia za stosowaniem ich w zespole pokowidowym (35, 36). Spośród 5 izolowanych naczyniowych izoform fosfodiesteraz, wyciąg EGb 761® preferencyjnie hamował izoformę PDE4, obecną głównie w komórkach śródbłonna, co z późniejszą modyfikacją sygnalizacji Ca<sup>2+</sup> może powodować rozluźnienie skurczonych naczyń krwionośnych i kurczenie nadmiernie rozszerzonych, również dzięki uwalnianiu katecholamin, częściowo poprzez zmiatanie wolnych rodników i ochronę NO przed utlenianiem (37).

### **Działanie neuroochronne**

Wyciąg z liści miłorzębu EGb 761® jest najczęściej stosowanym lekiem roślinnym w **chorobach ośrodkowego układu nerwowego**. Wykazuje szerokie spektrum właściwości neuroregulacyjnych i neuroochronnych dzięki aktywności przeciwwolnorodnikowej, poprawie funkcji mitochondriów, zmniejszaniu lepkości krwi, modulacji poziomu serotoniny w różnych regionach mózgu, zwiększaniu poziomu dopaminy w korze przedczołowej, ochronie komórek nerwowych przed apoptozą, działaniu przeciwzapalnemu. Stan **zapalny układu nerwowego** jest czynnikiem ryzyka schorzeń neurodegeneracyjnych, deficytów poznawczych w chorobie Alzheimerera (AD), Parkinsona, otępienia naczyniowego i mieszanego. Działanie przeciwzapalne EGb 761® potwierdzono w aktywowanych LPS pierwotnych komórkach mikrogleju szczura (utrzymuje homeostazę w odpowiedzi na zapalenie nerwów), hamowaniem uwalniania prostaglandyny E2 (PGE2) i regulacji poziomu prozapalnych cytokin (34, 38, 39).

EGb 761® hamował też apoptozę neuronów (ginkgolidy indukują fosforylację kinazy białkowej B [Akt]), obniżał poziom białka prekursorowego amyloidu (APP), zwiększał proliferację komórek w hipokampie. W celu działania neuroprotektynnego zaleca się 240 mg raz dziennie lub 120 mg dwa razy dziennie, czasem 320 mg raz dziennie. Ginkgolidy przeciwdziałają niedokrwieniu mózgu i rozpadowi bariery krew-mózg (BBB), niezbędnej do utrzymania odpowiedniego środowiska OUN, chroniącego przed patogenami i toksynami; zmniejszają przepuszczalność śródbłonna i zwiększają ekspresję białek tworzących ścisłe połączenia, prowadząc do zmniejszenia uszkodzenia BBB. Skuteczna regulacja szlaków metabolicznych wymaga wysycenia receptorów, stąd podawanie ginkgolidów musi być długotrwałe (34).

### Poprawa funkcji poznawczych

Skuteczność kliniczna w zaburzeniach funkcji poznawczych i otępieniu została potwierdzona w serii randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, a przewlekłe podawanie ekstraktu z liści miłorzębu poprawia nie tylko pamięć, ale także selektywną uwagę i niektóre funkcje wykonawcze. Mechanizmy działania opierają się głównie na badaniach *in vitro* i *in vivo* (25). Wyciąg z miłorzębu EGb 761® ingeruje zarówno w patologie naczyniowe, jak i neurodegeneracyjne, a w badaniach *in vitro* i modelach zwierzęcych poprawiał mikrokrążenie, zwiększał neuroplastyczność, funkcję mitochondriów i przepływ krwi, działał przeciwutleniająco, wzmacniał funkcje synaptyczne i plastyczność neuronalną (40, 41).

Ginkgolidy poprzez wiązanie z receptorami jonotropowymi i neuromodulatorami wpływają na działanie neuroprzekazników: modulują transmisję glutaminianu, blokują receptory GABA (analogicznie do pikotoksyny o strukturze chemicznej, podobnej do ginkgolidów), wpływają na transmisję serotonergiczną (wiązanie z receptorami 5-TH3) oraz dopaminergiczną i noradrenergiczną w okolicy czołowej kory mózgowej, ponadto zwiększają aktywność dopaminergiczną w jądrze przykomorowym (szczury). Efekt ten można wytłumaczyć hamującym działaniem ginkgolidów na monoaminooksydazę, która odpowiada za usuwanie norepinefryny z synapsów; hamują czynnik aktywujący płytki (PAF), działają przeciwzapalnie i antyoksydacyjnie. 240 mg/dzień EGb 761® poprawia, w porównaniu z placebo, funkcje poznawcze, objawy neuropsychiczne i jakość życia u pacjentów z łagodną do umiarkowanej demencją, z chorobą Alzheimera (AD), otępieniem naczyniowym i mieszanym, porównywalnie do inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE-I) z siłą widoczną dla opiekunów i lekarzy, ale z mniejszą liczbą skutków ubocznych (42).

Badania z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego otępieniem (AD, otępienie naczyniowe lub postać mieszana) potwierdziło, że 240 mg EGb 761® raz dziennie przez 24 tygodnie jest istotnie skuteczniejsze od placebo w leczeniu pacjentów z otępieniem i objawami neuropsychiatrycznymi (43-45). Łączne stosowanie 240 mg/dzień EGb 761® i 10 mg/dzień (początkowo 5 mg/dzień) donepezylu było bardziej skuteczne niż każdy z leków osobno, a EGb 761® jest co najmniej tak samo skuteczny jak inne leki przeciw otępieniu (memantina, galantamina i donepezyl) (46). W leczeniu i rehabilitacji pacjentów z demencją może być wykorzystane łączne stosowanie EGb 761® z AChE-I lub

z memantyną, a korzyści mogą być związane ze zmniejszeniem lepkości krwi i poprawą perfuzji w określonych obszarach mózgu (47).

Metaanaliza 9 badań spełniających kryteria włączenia (3 badania dotyczyły choroby Alzheimera, 5 badań – pacjentów z AD i otępieniem naczyniowym VaD, 1 badanie – innej demencji) wykazała, że EGb 761® w porównaniu z placebo w dawce powyżej 220 mg na dobę podawany przez 22 tygodnie łagodził objawy AD i/lub VaD (48).

Podobnie metaanaliza 7 badań (2625 pacjentów) wykazała statystycznie istotną przewagę leczenia otępienia EGb 761® w porównaniu z placebo pod względem poprawy funkcji poznawczych, ADL (ang. *activities of daily living*) i ogólnej oceny zmian w stosunku do stanu wyjściowego (49).

GBE (120 mg 2 razy dziennie) u pacjentów z MCI (50-85 lat) poprawiał wydajność i stabilność chodu, które to dysfunkcje motoryczne mogą towarzyszyć pacjentom z deficytem poznawczym (50).

Choroba Alzheimera (AD) charakteryzuje się komórkowymi złogami blaszek pozakomórkowych  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) i splotami neurofibrylarnymi składającymi się z hiperfosforylowanej postaci białka mikrotubularnego tau oraz utratą neuronów i jest jedną z najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych z postępującym upośledzeniem pamięci, osądu, podejmowania decyzji, orientacji. Ginkgolidy w sposób zależny od dawki hamują tworzenie neurotoksycznych ligandów pochodzenia beta-amyloidowego (ADDL), obniżają poziom cholesterolu, który może brać udział w produkcji APP (ang. *amyloid precursor protein*) i peptydu  $A\beta$ , chronią neurony korowe i hipokampu przed utratą synaptofizyny (białko błon pęcherzyków synaptycznych, uczestniczące w uwalnianiu neurotransmiterów) indukowanej przez  $A\beta$ . Wykazano wysoką biodostępność ginkgolidów po podawaniu doustnym z możliwością przechodzenia przez barierę krew-mózg i przenikania do OUN (34), a ich biodostępność wzrasta 2-3-krotnie po podawaniu po posiłkach (badanie na psach) (51).

Badania na modelach choroby Parkinsona (PD) wykazały, że neuroprotektynne działanie ginkgolidów następuje przez zwiększenie aktywności komórek, zwiększenie funkcji mitochondriów, zahamowanie aktywacji ROS i ograniczenie apoptozy (52), a także zwiększanie ekspresji hydroksylazy tyrozynowej, co wpływa na szybkość syntezy neuroprzekazników dopaminy i katecholu (34).

### Przeciwdziałanie szumom w uszach

Leczenie przewlekłego szumu w uszach, którego przyczyna może być otologiczna, neurologiczna,

metaboliczna, sercowo-naczyniowa, endokrynologiczna, mięśniowo-szkieletowa lub psychiczna, jest bardzo trudne.

Z przeglądu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych preparatów zawierających EGb 761® wynika, że stanowi on opartą na dowodach opcję leczenia szumów usznych. Trzy badania potwierdzają jego skuteczność u pacjentów, u których szumy uszne były główną dolegliwością, i dalsze 5 badań pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych lub otępieniem, związanym z wiekiem, którym towarzyszył szum w uszach (53). Skuteczność kliniczna może wynikać ze zwiększenia perfuzji w mózgu i uchu wewnętrznym oraz z działania przeciwłękowego i przeciwdepresyjnego (54), a także wpływu na neuroplastyczność, obejmującą neurogenezę i synaptogenezę (55).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym, jednośrodkowym badaniu referencyjnym porównano efekty leczenia ekstraktem z miłorzębu EGb 761® (120 mg) i pentoksyfiliną (600 mg) 2 razy dziennie przez 12 tygodni pacjentów z podprzewlekłym lub przewlekłym szumem w uszach, wykazując znaczną poprawę (wyraźniejszą u pacjentów z depresją i stanami lękowymi) w stosowaniu obu terapii, z lepszą tolerancją EGb 761® (56).

W badaniu (randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepione, trzyramienne) oceniano wpływ aparatów słuchowych i/lub wyciągu EGb 761® na szum w uszach u pacjentów z ubytkiem słuchu (90 dni, 33 osoby dorosłe, ekstrakt i/lub aparat słuchowy). Wykazano w nim znaczne zmniejszenie odczucia głośności i nasilenia szumów usznych. Aparaty słuchowe były skuteczniejsze u pacjentów z krótszym okresem wystąpienia szumów usznych, a wyciąg z *G. biloba* był skuteczny niezależnie od czasu trwania szumów usznych (57).

Analiza trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo badań (1220 pacjentów z otępieniem) wykazała, że EGb 761® (240 mg/dzień, 22-24 tyg.) zmniejszał nasilenie szumu w uszach, łagodził objawy depresji i lęku, poprawiał funkcje poznawcze, a także bezpośrednio zmniejszał nasilenie szumów usznych (58).

#### **Działanie przeciwdepresyjne i poprawiające dysbiozę jelitową**

Polisacharyd wyodrębniony z liści miłorzębu GPS zmniejszał depresję wywołaną stresem i odwracał dysbiozę jelit. Podobnie do antydepresyjnej paroksetyny, GPS znacząco skrócił czas bezruchu w teście zawieszenia za ogon (TST) i teście wymuszonego pływania (FST) oraz zmniejszył zachowania lękowe w teście otwartego pola (OFT). Myszy otrzymujące

GPS miały podwyższony poziom serotoniny i dopaminy w wielu obszarach mózgu, w tym w hipokampie, korze mózgowej i opuszce węchowej, w porównaniu z myszami narażonymi na łagodny stres, a w kale zwiększyła się liczba gatunków *Lactobacillus*. Badanie wykazało, że przeciwdepresyjne działanie GPS ma związek przyczynowo-skutkowy z drobnoustrojami jelitowymi (59).

Działanie przeciwdepresyjne standaryzowanego (25,5% glikozydów flawonoidowych i 6,5% terpenów) wyciągu etanolowego EGB zbadano za pomocą dwóch modeli behawioralnych: testu wymuszonego pływania (FST) u szczurów i testu zawieszenia za ogon (TST) u myszy. EGB znacznie zmniejszył czas bezruchu w teście FST w dawce 10 i 50 mg/kg masy ciała po wielokrotnym podaniu doustnym przez 14 dni, chociaż nie zaobserwowano zmiany dysfunkcji motorycznej przy tej samej dawce w teście otwartego pola. Ponadto EGB znacznie skrócił czas bezruchu w teście TST po podaniu dootrzewnowym w dawce 50 i 100 mg/kg masy ciała (60).

Ekstrakty lipofilowe (LEG) z liści *Ginkgo biloba* przetestowane pod kątem ich możliwej roli w modelach depresji i stresu u gryzoni w dawce 50 i 100 mg/kg, doustnie, wykazały zależne od dawki znaczące działanie przeciwdepresyjne w teście behawioralnej rozpaczki i modelu depresji wyuczonej bezradności u gryzoni. Aktywności były porównywalne z aktywnościami imipraminy (15 mg/kg) i EGb 761® (50 mg/kg) (61).

#### **Poprawa funkcji erekcji**

Wpływ wyciągów z liści miłorzębu, hamujących fosfodiesterazy, na zaburzenia erekcji i dysfunkcje seksualne były tematem licznych badań (62, 63). Jednym z głównych zastosowań inhibitorów PDE5, powodujących rozluźnienie ciał jamistych na skutek działania rozszerzającego naczynia przez tlenek azotu, są zaburzenia erekcji. Wyciąg z liści miłorzębu zwiększał ekspresję syntazy tlenu azotu NOS i aktywność dopaminergiczną, co ma wpływ na erekcję (64).

Ekstrakt z liści miłorzębu, zależnie od dawki (4 tygodnie), ułatwiał naprawę nerwu jamistego i przywracał funkcję erekcji (elektrostymulacja nerwów jamistych) po radykalnej prostatektomii u szczurów. W porównaniu z kontrolą obserwowano m.in. zwiększenie aktywności dopaminergicznej i wzrost ekspresji neuronów katecholaminergicznych w jądrze przykomorowym i układzie mezolimbicznym (65, 66), wzrost ekspresji neurofilamentu-1, neuronalnej syntazy tlenu azotu nerwu grzbietowego prąca, zwiększenie komórek mięśni gładkich i stosunku mięśni gładkich do kolagenu oraz zmniejszenie wskaźnika apoptozy (67).

## Podsumowanie

Klinicyści i badacze skupili się na ostrej fazie COVID-19 i objawach płucnych, ale konieczne jest dalsze monitorowanie pacjentów pod kątem długotrwałych skutków ubocznych, w tym powikłań neurologicznych związanych z infekcją SARS-CoV-2. Niektórzy pacjenci, którzy po przebyciu COVID-19 wyzdrowieli, doświadczają długotrwałych objawów, którymi są bóle i zawroty głowy, szumy w uszach, uczucie zmęczenia i bóle mięśni, a także stany depresyjne, zaburzenia poznawcze i szereg innych. Długotrwały COVID jest różny od osłabienia spowodowanego ciężką chorobą i następstw neurokognitywnych w zespole zaburzeń po leczeniu na oddziałach intensywnej terapii.

Istnieje ryzyko, że u niektórych pacjentów po przebyciu COVID-19 objawy neurologiczne są przeoczone lub błędnie interpretowane. Z licznych badań wynika, że najkorzystniejsze na różnych etapach: profilaktyki, leczenia i przeciwdziałania skutkom ubocznym, spowodowanym przez wirusy, są związki polifenolowe

działające wielokierunkowo na organizm człowieka. Wyciągi z liści miłorzębu ze względu na obecność polifenoli, ale także unikalnych ginkgolidów, są również jedynym produktem leczniczym o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu szerokiego spektrum zaburzeń układu nerwowego, będących też powikłaniami po przebyciu COVID-19.

Wśród surowców roślinnych wyciąg z liści miłorzębu, szeroko badany na całym świecie, może działać korzystnie w zapobieganiu zakażeniu i łagodzeniu objawów towarzyszących chorobie, jak również w stanach po przebyciu choroby.

Wyniki badań trzech produktów leczniczych: Ginkofar (Biofarm), Bilobil (KRKA) i Tanakan (IPSEN PHARMA), deklarujących zawartość standaryzowanego wyciągu z liści miłorzębu wykazały, że odpowiadały one wymaganiom farmakopealnym w zakresie zawartości związków czynnych i kwasów ginkgolowych (68, 69). Tylko preparaty spełniające kryteria skuteczności i bezpieczeństwa powinny być zalecane w celach leczniczych, również w objawach zespołu pokowidowego.

## Piśmiennictwo

1. Paybast S, Emami A, Koosha M i wsp. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and central nervous system complications: What neurologist need to know. *Acta Neurol Taiwan* 2020; 29(1):24-31.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13):1239-42.
3. Laobucci G. COVID-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show. *BMJ* 2021; 375:n3103.
4. Netland J, Meyerholz DK, Moore S i wsp. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008; 82(15):7264-75.
5. Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol* 2016; 38:18-23.
6. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and headache: A primer for trainees. *Headache* 2020; 60:1806-11.
7. Chen X, Laurent S, Onur OA i wsp. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol* 2021; 268:392-402.
8. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413:116832.
9. Mao L, Jin H, Wang M i wsp. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6):683-90.
10. Viola P, Ralli M, Pisani D i wsp. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278(10):3725-30.
11. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A i wsp. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020; 40(13):1410-21.
12. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses* 2021;146:110469.
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A i wsp. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4):601-15.
14. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A i wsp. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens* 2021; 10:1408.
15. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Varrassi G i wsp. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. *Postgrad Med* 2021; 11:1-11.
16. Demeco A, Marotta N, Barletta M i wsp. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res* 2020; 48(8):300060520948382.
17. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in COVID-19: A review. *Neurol India* 2020; 68(3):560-72.
18. Roy D, Ghosh R, Dubey S i wsp. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci* 2021; 48(1):9-24.
19. Park HY, Song IA, Oh TK. Dementia risk among coronavirus disease survivors: A nationwide cohort study in South Korea. *J Pers Med* 2021; 11:1015.
20. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie (Berl)* 2020; 8:1-4.
21. Sansone A, Mollaioli D, Limoncin E i wsp. The sexual long COVID (SLC): Erectile dysfunction as a biomarker of systemic complications for COVID-19 long haulers. *Sex Med Rev* 2021; 20:S2050-0521(21)00085-8.
22. Nolen LT, Mukerji SS, Mejia NI. Post-acute neurological consequences of COVID-19: an unequal burden. *Nat Med* 2022; 28:20-3.



23. Nowak A, Kojder K, Zielonka-Brzezicka J i wsp. The use of *Ginkgo biloba* L. as a neuroprotective agent in the Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2021; 4(12):775034.
24. Kasper S, Bancher C, Eckert A i wsp. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry* 2020; 21(8):579-94.
25. Beck SM, Ruge H, Schindler C i wsp. Effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® on cognitive control functions, mental activity of the prefrontal cortex and stress reactivity in elderly adults with subjective memory impairment – a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31(3):227-42.
26. Ibrahim MA, Ramadan HH, Mohammed RN. Evidence that *Ginkgo biloba* could use in the influenza and coronavirus COVID-19 infections. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021; 32(3):131-43.
27. Xiong Y, Zhu GH, Wang HN i wsp. Discovery of naturally occurring inhibitors against SARS-CoV-2 3CLpro from *Ginkgo biloba* leaves via large-scale screening. *Fitoterapia* 2021; 152:104909.
28. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytother Res* 2021; 35(3):1230-6.
29. Solnier J, Fladerer JP. Flavonoids: A complementary approach to conventional therapy of COVID-19? *Phytochem Rev* 2020; 18:1-23.
30. Matławska I. Fitoterapia w zapobieganiu, leczeniu i przeciwdziałaniu objawom ubocznym po przebyciu COVID-19. *Post Fitoter* 2021; 22(4):239-50.
31. Kumar Singh A, Cabral C, Kumar R i wsp. Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients* 2019; 11(9):2216.
32. Boretti A. Quercetin supplementation and COVID-19. Letter to Editor *Nat Prod Commun* 2021; 16(9):1-3.
33. Ražná K, Sawinska Z, Ivanišová E i wsp. Properties of *Ginkgo biloba* L.: Antioxidant characterization, antimicrobial activities, and genomic MicroRNA Based Marker Fingerprints. *Int J Mol Sci* 2020; 21:308.
34. Gachowska M, Szlasa W, Sączko J i wsp. Neuroregulatory role of ginkgolides. *Mol Biol Rep* 2021; 48(7):5689-97.
35. Giorgi M, Cardarelli S, Ragusa F i wsp. Phosphodiesterase inhibitors: could they be beneficial for the treatment of COVID-19? *Int J Mol Sci* 2020; 21(15):5338.
36. Anand Ganapathy A, Hari Priya VM, Kumaran A. Medicinal plants as a potential source of phosphodiesterase-5 inhibitors: A review. *J Ethnopharmacol* 2021; 267:113536.
37. Campos-Toimil M, Lugnier C, Droy-Lefaix MT i wsp. Inhibition of type 4 phosphodiesterase by rolipram and *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) decreases agonist-induced rises in internal calcium in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9):E34-40.
38. Gargouri B, Carstensen J, Bhatia HS i wsp. Anti-neuro-inflammatory effects of *Ginkgo biloba* extract EGb761 in LPS-activated primary microglial cells. *Phytomed* 2018; 44:45-55.
39. Yu D, Zhang P, Li J i wsp. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* dropping pills in Parkinson's disease. *J Pharm Anal* 2021; 11:20-31.
40. Liu X, Hao W, Qin Y i wsp. Long-term treatment with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2015; 46:121-31.
41. Müller WE, Eckert A, Eckert GP. Therapeutic efficacy of the *Ginkgo* special extract EGb761® within the framework of the mitochondrial cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *World Journ Biol Psychiatry* 2017; 20(3):1-17.
42. Ihl R, Frolich L, Winblad B i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(1):2-32.
43. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD i wsp. GOTADAY Study Group. Efficacy and safety of a once-daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26(11):1186-94.
44. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N; GOTADAY Study Group: Efficacy and tolerability of a once daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(2):41-6.
45. GavriloVA SI, Preuss UW, Wong JW i wsp. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(10):1087-95.
46. Ihl R. *Ginkgo biloba* extract EGb 761®: Clinical data in dementia. *Int Psychogeriatr* 2012; 24(S1):S35-S40.
47. Tomino C, Ilari S, Solfrizzi V i wsp. Mild cognitive impairment and mild dementia: The role of *Ginkgo biloba* (EGb 761®). *Pharmaceuticals* 2021; 14(4):305.
48. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M i wsp. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract for the treatment of dementia. *JPHCS* 2015; 1:14.
49. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014; 9:2065-77.
50. Gschwind YJ, Bridenbaugh SA, Reinhard S i wsp. *Ginkgo biloba* special extract LI 1370 improves dual-task walking in patients with MCI: a randomised, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29:609-19.
51. Aa L, Fei F, Tan Z i wsp. The pharmacokinetics study of ginkgolide A, B and the effect of food on bioavailability after oral administration of ginkgolide extracts in beagle dogs. *Biomed Chromatogr* 2018; 32(6):e4212.
52. Wu T, Fang X, Xu J i wsp. Synergistic effects of ginkgolide B and protocatechuic acid on the treatment of Parkinson's disease. *Molecules* 2020; 25:3976.
53. von Boetticher A. *Ginkgo biloba* extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7:441-7.
54. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M i wsp. *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* 2007; 41:472-80.
55. Tchanchou F, Lacor PN, Cao Z i wsp. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis* 2009; 18:787-98.
56. Procházková K, Šejna I, Skutil J i wsp. *Ginkgo biloba* extract EGb 761® versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial. *Intern J Clin Pharm* 2018; 40(5):1335-41.
57. Radunz CL, Okuyama CE, Branco-Barreiro FCA i wsp. Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on tinnitus improvement. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020; 86(6):734-42.

58. Brüggemann P, Sória MG, Brandes-Schramm J i wsp. The influence of depression, anxiety and cognition on the treatment effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in patients with tinnitus and dementia: A mediation analysis. *J Clin Med* 2021; 10(14):3151.
59. Chen P, Hei M, Kong L i wsp. One water-soluble polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves with antidepressant activities via modulation of the gut microbiome. *Food Funct* 2019; 10(12):8161-71.
60. Sakakibara H, Ishida K, Grundmann O i wsp. Antidepressant effect of extracts from *Ginkgo biloba* leaves in behavioral models. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(8):1767-70.
61. Kalkunte SS, Singh AP, Chaves FC i wsp. Antidepressant and antistress activity of GC-MS characterized lipophilic extracts of *Ginkgo biloba* leaves. *Phytother Res* 2007; 21(11):1061-5.
62. Meston CM, Rellini AH, Telch MJ. Short- and long-term effects of *Ginkgo biloba* extract on sexual dysfunction in women. *Arch Sex Behav* 2008; 37(4):530-47.
63. Kang B, Lee S, Kim M i wsp. A placebo-controlled, double-blind trial of *Ginkgo biloba* for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:279-84.
64. Li H, Jiang H, Liu J. Traditional Chinese medical therapy for erectile dysfunction. *Transl Androl Urol* 2017; 6(2):192-8.
65. Yeh KY, Liu YZ, Tai MY i wsp. *Ginkgo biloba* extract treatment increases noncontact erections and central dopamine levels in rats: role of the bed nucleus of the stria terminalis and the medial preoptic area. *Psychopharmacol (Berl)* 2010; 210(4):585-90.
66. Yeh KY, Wu CH, Tai MY i wsp. *Ginkgo biloba* extract enhances noncontact erection in rats: the role of dopamine in the paraventricular nucleus and the mesolimbic system. *Neurosci* 2011; 189:199-206.
67. Wu YN, Liao CH, Chen KC i wsp. Effect of *Ginkgo biloba* extract (EGb-761) on recovery of erectile dysfunction in bilateral cavernous nerve injury rat model. *Urology* 2015; 85(5):1214 e7-15.
68. Gawron-Gzella A, Marek P, Chanaj J i wsp. Chromatographic analysis of preparations containing extracts from the leaves of *Ginkgo biloba*. *Acta Pol Pharm* 2010; 67(4):335-43.
69. Gawron-Gzella A, Chanaj J, Matławska I. Badania preparatów zawierających wyciągi z liści miłorzębu. *Czasopismo Aptekarskie* 2010; 17(11):41-50.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 17.01.2022

zaakceptowano/accepted: 31.01.2022

Adres/address:

\*prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska  
ul. Rodawska 26A, 61-312 Poznań  
e-mail: irenamatlawska@poczta.onet.pl