

مقاله اصلی

اثرات درمانی فرآورده جینگو بیلوبا بر پدیده رینود در بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک

مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۲ - تاریخ پذیرش: ۹۲/۳/۲۵

خلاصه

مقدمه

اسکروز سیستمیک یا اسکروودرمی یک بیماری بافت همبند با علت ناشناخته و مسبب ناخوشی و مرگ و میر بسیار بالا است. پدیده رینود از عوارض اسکروودرمی بوده و به ایسکمی اندام‌های تحتانی و گانگرن انگشتان منجر می‌شود. درمان پدیده رینود از معضلات بالینی بوده و اغلب ناکارآمد است. جینگو بیلوبا گونه‌ای درخت بومی آسیای خاوری است. بهبود انتشار بافتی به دنبال استفاده از مشتقات جینگو بیلوبا گزارش شده، لیکن اثربخشی آن در اسکروودرمی مورد بررسی قرار نگرفته است، از این منظر این مطالعه با هدف بررسی اثر جینگو بیلوبا در پدیده رینود صورت پذیرفته است.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور در بیمارستان امام رضا (ع) در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۹ انجام شد. هفده بیمار اسکروودرمی مبتلا به پدیده رینود در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور در مدت ۳ ماه قرص جینگو بیلوبا (۴۰ میلی گرم سه بار در روز) یا دارونما مصرف نمودند. یک وقفه دو هفته‌ای پیش از شروع درمان در نظر گرفته شد و در آن از بیماران خواسته شد دفعات حملات رینود، طول مدت و شدت حملات (با استفاده از نمره دهی ده گانه وضعیت رینود) را در یک دفترچه یادداشت روزانه ثبت نمایند. با شروع درمان، ثبت اطلاعات در دفترچه یادداشت ادامه یافته و در پایان هر ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های فریدمن، من ویتینی، مقایسه و ارزیابی شدند.

نتایج

میانگین طول مدت و شدت حملات رینود در گروه جینگو بیلوبا در مقایسه با دارونما به طور بارزی کاهش یافته بود ($p < 0/05$)، ولیکن در دفعات حملات رینود کاهشی مشاهده نشد ($p = 0/417$). در گروه دارونما در هیچیک از موارد دفعات حمله رینود، طول مدت حملات یا شدت حملات کاهش بارزی مشاهده نگردید.

نتیجه گیری

جینگو بیلوبا طول مدت و شدت حملات رینود را در بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: اسکروودرمی، اسکروز سیستمیک، پدیده رینود، جینگو بیلوبا

۱ محمد حسن جوکار
۲ سیده زهرا میرفیضی*
۳ مانی میرفیضی

۱- دانشیار گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار گروه روماتولوژی، مرکز تحقیقات

بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار گروه مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی

واحد کرج، کرج، ایران

* مشهد- بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات

بیماری‌های روماتیسمی، مشهد، ایران

تلفن: ۰۱۲۷۵۳-۸۰۵۱۱-۹۸+

email: mirfeizy@mums.ac.ir

مقدمه

اسکروز سیستمیک یا اسکرودرمی، بیماری مزمن از گروه اختلالات خود ایمنی است. از منظر آسیب شناسی، تظاهرات درگیری منتشر عروق محیطی در این بیماری، به صورت تکثیر غشاء درونی (اینیما)، فعال شدن عضلات صاف عروق و اندوتلیوم و نیز تنگی یا انسداد مجرای عروق است. به دنبال انقباض عروقی در عروق درگیر، علائم بالینی ناشی از ایسکمی نیز بروز می‌نماید.

پدیده رینود اولین تظاهر بیماری تقریباً در همه این بیماران بوده و به صورت انقباض عروقی ناشی از تغییرات عملکردی در عروق انگشتان رخ می‌دهد، با این وجود در بسیاری از بیماران مبتلا به اسکرودرمی تغییرات ساختاری پیشرونده در عروق کوچک ایجاد شده و منجر به اختلال دائمی جریان می‌گردد. در این گروه از بیماران ممکن است حملات رینود طولانی شده و به زخم ناشی از ایسکمی یا گانگرن انگشت منجر شود (۱). درمان‌های متعددی از جمله مهارکننده‌های کانال کلسیمی به عنوان درمان طبی اولیه در پدیده رینود مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولیکن در بعضی از بیماران به دلیل عوارض جانبی به خوبی تحمل نمی‌شوند.

مشتقات جینکگوبیلوبا که گونه‌ای درخت بومی آسیای خاوری است از حداقل قرن چهاردهم در طب مشرق زمین کاربرد داشته و در درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفت. در دهه اخیر خواص دارویی این گیاه مورد توجه قرار گرفت و اثرات درمانی آن در بهبود پیامدهای نورولوژیک همراه با بیماری آلزایمر، صدمات مغزی ناشی از ضربه، سکتة مغزی، ادم، وزوز گوش و دژنراسیون ماکولا گزارش شد (۲). اثرات مفید جینکگوبیلوبا در پدیده رینود اولیه نیز مورد مطالعه قرار گرفت و گزارش شد، ولیکن تا کنون مطالعه‌ای در خصوص اثرات درمانی آن در پدیده رینود ناشی از اسکرودرمی صورت پذیرفته است (۳، ۴). به همین جهت این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات درمانی فرآورده جینکگوبیلوبا در پدیده رینود ناشی از بیماری اسکرودرمی طراحی و اجرا شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور بر ۲۰ بیمار اسکرودرمی مبتلا به رینود به اجرا درآمد. تمامی بیماران واجد معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) از نظر بیماری اسکرودرمی بوده و باید برای ورود به این مطالعه شرایط زیر را می‌داشتند: سن ۱۸ سال یا بالاتر، عدم مصرف داروهای ضد انعقادی، عدم مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) (به استثنای ASA) و عدم مصرف داروهای مهارکننده مونوآمینوآکسیداز. این مطالعه توسط کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تصویب و سپس در بیمارستان امام رضا (ع) شهر مشهد به اجرا درآمد. به بیماران هدف از اجرای مطالعه توضیح داده شد و از افرادی که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند رضایت نامه آگاهانه اخذ گردید. مطالعه طی ماههای سرد سال (۱۳۸۸-۱۳۸۹) و بر بیماران ساکن مشهد مراجعه کننده به درمانگاه انجام گرفت تا بیماران مورد مطالعه از شرایط اقلیمی نسبتاً یکسانی در مواجهه با برودت هوا برخوردار باشند. بیماران به صورت تصادفی (بر مبنای جدول اعداد تصادفی) به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول ۴۰ میلی گرم قرص جینکگوبیلوبا (با نام تجاری جینکو، ساخت شرکت تولیدی دارویی دارو پخش، تهران، ایران) ۳ بار در روز و به مدت ۳ ماه دریافت نمودند و گروه دوم از قرص دارونمای ساخت دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با رنگ و شکل مشابه به صورت ۳ بار در روز و به مدت ۳ ماه. بیماران مجاز به استفاده از درمان همزمان تجویز شده برای بیماری اسکرودرمی بوده و در مصرف درمان دارویی اصلی ایشان تغییری داده نشد. یک وقفه دو هفته‌ای پس از ورود بیماران به مطالعه و پیش از شروع تجویز دارو (جینکگوبیلوبا یا دارونما) در نظر گرفته شده بود تا در انتهای هفته دوم از زمان ورود به مطالعه، ارزیابی‌های اولیه قبل از تجویز دارو یا دارونما صورت پذیرفته و سپس بیماران وارد مرحله درمانی شوند. ارزیابی‌ها شامل ثبت تعداد دفعات حمله رینود، طول مدت هر حمله و برآوردی از شدت هر حمله توسط بیمار بود که پس از آموزش به بیماران و در اختیار قرار دادن یک دفترچه یادداشت برای ثبت موارد مذکور صورت می‌گرفت. دفترچه مذکور باید به صورت روزانه تکمیل شده

از آزمون فریدمن برای مقایسه دفعات حملات رینود، طول مدت و شدت حملات از ابتدای مطالعه تا پایان آن استفاده شد. از آزمون من وینتی برای مقایسه سن، طول مدت بیماری، درجه سفتی پوست، تعداد حملات رینود، میانگین مدت و شدت هر حمله در دو گروه استفاده شد. $p < 0.05$ به عنوان سطح آماری معنی دار تلقی گردید.

نتایج

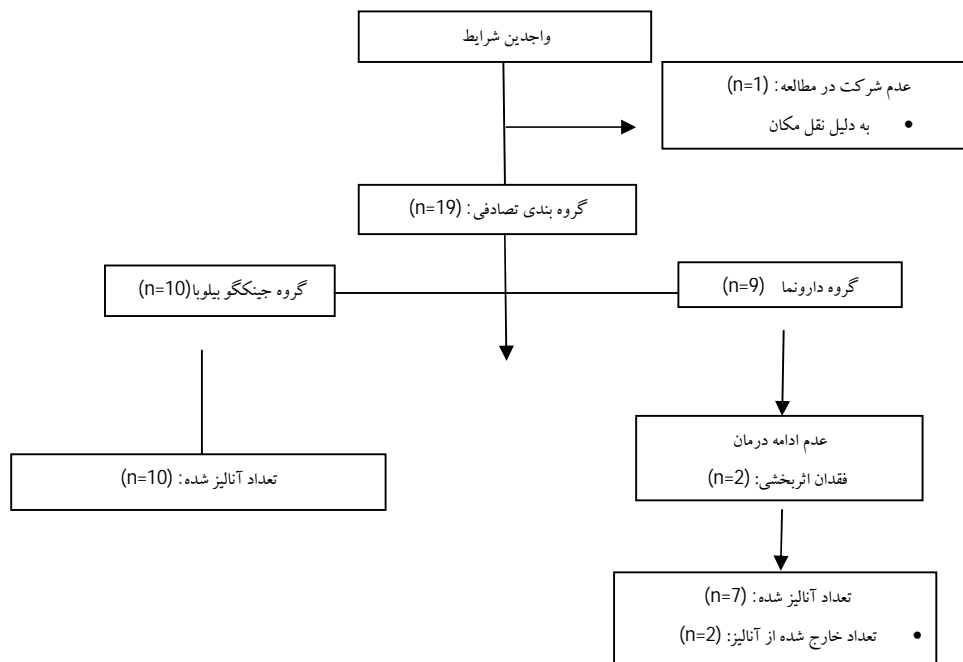
از تعداد ۲۰ بیماری که به مطالعه وارد شدند، هفده نفر (۱۰ نفر در گروه دریافت کننده جینکگوبیوبا و ۷ نفر در گروه دریافت کننده دارونما) مطالعه را به پایان رساندند. یک بیمار به دلیل تغییر مکان، پیش از تقسیم تصادفی گروه‌ها از مطالعه خارج شد و دو بیمار دیگر از گروه دریافت کننده دارونما به دلیل فقدان اثربخشی و عدم تمایل به تداوم مصرف دارو انصراف خود را از ادامه حضور در مطالعه، در حوالی هفته اول درمان اعلام نمودند (شکل ۱). از نظر جنسی، ۸۰٪ بیماران دریافت کننده جینکگوبیوبا و تمام دریافت کنندگان دارونما را خانم‌ها تشکیل می‌دادند. متوسط سنی بیماران دریافت کننده جینکگوبیوبا و دارونما به ترتیب $35/4 \pm 13/2$ سال و $40/9 \pm 9/7$ سال بود، تفاوت معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/417$).

و بیماران آموختند تا ضمن ثبت هر حمله در هر روز، طول مدت آن را بر حسب دقیقه و شدت آن را بر مبنای نمره از صفر تا ۱۰ به طوری که نمره صفر بیانگر عدم بروز حمله و ۱۰ بیانگر بروز حمله بسیار شدید بود، ثبت نمایند.

بیماران در انتهای هفته دوم مورد ارزیابی قرار گرفته، دفترچه یادداشتشان اخذ و به هر یک از بیماران ۹۹ عدد قرص جینکگوبیوبا یا دارونما (برای ۳۰ روز به علاوه ۳ روز تأخیر احتمالی در مراجعه بعدی) به همراه یک دفترچه یادداشت دیگر برای ثبت دفعات، طول مدت و شدت هر حمله رینود داده شد. داروها توسط یکی از همکاران که ارتباط مستقیمی با بیمار و پزشک معالج نداشته آماده و صرفاً بر اساس شماره‌ای که به هر بیمار تعلق می‌گرفت ثبت و در اختیار درمانگر قرار می‌گرفت و لذا نه پزشک و نه بیمار از نوع دارو مطلع نبودند. در پایان هر ماه بیماران مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفته، دفترچه یادداشت آنها اخذ و ضمن دریافت داروهای خود برای ماه بعد، دفترچه یادداشت دیگری دریافت می‌نمودند.

به بیماران یک شماره تلفن اختصاصی نیز داده شد تا در صورت بروز هر گونه عارضه جانبی احتمالی تماس گرفته تا نسبت به تداوم یا قطع درمان تعیین تکلیف گردد.

شکل ۱- نمودار روند ارزیابی بیماران در مطالعه



جدول ۱- خصوصیات بیماران شرکت کننده در مطالعه، در ابتدا و ماه‌های مورد بررسی

P	متغیر	ابتدا	ماه اول	ماه دوم	ماه سوم
۰/۰۰۵	گروه جینکگو بیلوبا (No:10) میانگین + انحراف معیار [میانگین - کمینه - بیشینه]	۱۵/۱±۱۲/۹	۹/۵±۱۲/۵	۹/۲±۱۰/۸	۸/۸±۱۰/۴
۰/۰۰۵	میانگین مدت حملات رینود (دقیقه)	۹/۵:۱/۴ - ۴۲/۶	۵/۰:۰/۴ - ۴۱/۹	۴/۷:۰/۷ - ۳۶/۶	۴/۴:۱/۰ - ۳۴/۶
۰/۱۴۷	تعداد دفعات حمله رینود (در روز)	۳/۷±۳/۰	۲/۴±۲/۰	۲/۵±۱/۹	۲/۶±۲/۳
۰/۰۰۷	میزان شدت حملات رینود	۳/۷:۰/۸ - ۹/۸	۱/۶:۰/۵ - ۸/۸	۱/۸:۰/۴ - ۵/۶	۱/۷:۰/۲ - ۷/۲
۰/۲۸۳	گروه دارونما (No:7) میانگین + انحراف معیار [میانگین - کمینه - بیشینه]	۸/۹±۸/۲	۸/۰±۵/۴	۶/۴±۲/۳	۹/۷±۵/۲
۰/۲۸۳	میانگین مدت حملات رینود (دقیقه)	۶/۹:۲/۴ - ۲۶/۷	۶/۹:۲/۶ - ۱۹/۲	۶/۶:۲/۶ - ۹/۰	۶/۹:۲/۶ - ۱۸/۵
۰/۴۹۲	تعداد دفعات حمله رینود (در روز)	۳/۷±۱/۲	۳/۲±۰/۸	۲/۸±۱/۱	۲/۹±۱/۰
۰/۰۶۵	میزان شدت حملات رینود	۴/۲±۱/۱	۴/۱±۱/۳	۳/۹±۱/۴	۴/۰±۱/۳
۰/۰۶۵		۴/۴:۱/۹ - ۵/۴	۳/۹:۱/۹ - ۶/۰	۳/۹:۱/۵ - ۶/۰	۳/۹:۱/۹ - ۶/۰

جینکگو با عارضه‌ای همراه نبود و بیماران دارو را بخوبی در طول مدت این مطالعه تحمل نمودند.

بحث

امروزه از جینکگوبیلوبا در درمان مراحل اولیه بیماری آلزایمر، زوال عقل ناشی از درگیری عروقی (دمانس عروقی)، لنگش اندام تحتانی ناشی از درگیری عروقی و وزوز گوش با منشاء درگیری عروقی استفاده می‌شود (۲). مکانیزم عمل جینکگو عمدتاً از عملکرد این دارو به عنوان یک محافظ نرونی، عمل آنتی اکسیدانی، پالایش رادیکال‌های آزاد، تثبیت کنندگی غشاء سلولی و نیز مهار عامل فعال سازی پلاکت، ناشی می‌شود (۵-۱۲). اثرات فارماکولوژیک دیگر جینکگو عبارتند از: ایجاد شلی در اندوتلیوم عروق از طریق مهار گوانتازیم مونوفسفات فسفودیسترز (GMP)، مهار از بین رفتن گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک و گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک ناشی از پیری و افزایش سن و نیز تحریک افزایش جذب کولین در هیپوکامپ (۱۳-۱۵). ضمناً مشتقات جینکگو قادرند با کاهش دژدیزی (دفورمیتی) گلبول‌های قرمز و نیز کاهش چسبندگی (ویسکوزیته) تام خون، موجب افزایش انتشار خون در سطوح بسیار کوچک شوند (۱۶، ۱۷).

اگر چه در چند مطالعه بالینی اثرات درمانی جینکگوبیلوبا بر پدیده رینود بررسی و متمر ثمر بودن آن نشان داده شده است،

دو گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافی و خصوصیات بالینی نیز در ابتدای مطالعه مشابه بوده و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، به طوری که میانگین دفعات حمله رینود در دو گروه دریافت کننده جینکگوبیلوبا و دارونما به ترتیب $3/7+3$ و $3/7+1/2$ در روز بود ($p=0/536$). میانگین طول مدت حملات در گروه‌های فوق‌الذکر به ترتیب $15/1+12/9$ و $8/9+8/2$ دقیقه در روز ($p=0/315$) و میانگین شدت حملات بر اساس ارزیابی بیماران در گروه‌های مذکور نیز به ترتیب $3+4/6$ و $1/1+4/2$ در روز بود ($p=0/475$). مدت ابتلا به بیماری در گروه دریافت کننده جینکگوبیلوبا $4/2+1/9$ سال و در گروه دریافت کننده دارونما $4/7+2/4$ سال بوده و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/813$). میزان سفتی پوست نیز در دو گروه جینکگوبیلوبا و دارونما به ترتیب $20/7+9/3$ و $21/3+9/9$ بوده و دو گروه از این نظر همگن بوده‌اند ($p=0/962$).

در گروه دریافت کننده جینکگوبیلوبا، سه ماه پس از دریافت دارو، کاهش بارزی در میانگین طول مدت حملات و نیز شدت حملات در مقایسه با ابتدای درمان مشاهده شد ($p < 0/05$)، معهذاً در میانگین دفعات حمله رینود چنین کاهشی مشاهده نگردید ($p=0/147$) (جدول ۱). در گروه دریافت کننده دارونما، سه ماه پس از دریافت دارونما، کاهش بارزی در میانگین هیچیک از موارد دفعات حمله رینود، طول مدت حملات رینود و نیز شدت حملات در مقایسه با ابتدای درمان مشاهده نشد.

نفیدین آهسته رهش و مقایسه‌ی آن با جینکگوبیلوبا را در پدیده رینود اولیه بر ۶۳ بیمار و به مدت ۸ هفته مورد بررسی قرار داده و نتیجه گرفتند که گرچه میزان حملات در هر دو گروه کاهش یافته ولیکن کاهش حملات در گروه دریافت کننده نفیدین بارزتر از گروه دریافت کننده جینکگوبیلوبا بود (۵۰/۱٪ در مقابل ۳۱/۰٪، $p=0/038$). در این مطالعه تفاوت بارزی میان دو دارو در کاهش شدت حملات نیز مشاهده نگردید (۴). بالاخره نتایج یک مطالعه توسط انجمن رینود و اسکلوئودرمی (آلسترگ، انگلستان) مبتنی بر پاسخ ۲۵۰ نفر از اعضاء انجمن که مصرف سردرین، یک فیتوزوم جینکگوبیلوبا با قدرت بالا، را در دوره‌ای ۴ ماهه مصرف کرده بودند، نشان داد که ۷۲٪ از پاسخ دهندگان بهبود وضعیت علائم پدیده رینود در خود را به دنبال مصرف این ترکیبات تجربه کرده‌اند.

نتیجه‌گیری

اثرات مفید جینکگوبیلوبا ممکن است به دلیل بهبود انتشار خون در سطوح بسیار کوچک و از جمله شریانچه‌های انگشتان بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی باشد. معهدا مطالعات بیشتری برای تعیین مکانیزم های زمینه‌ای دارو ضروری است. از آنجا که مطالعه حاضر جمعیت کوچکی از بیماران را مورد بررسی قرار داده، توصیه به انجام مطالعه در جمعیت بزرگتری از بیماران برای اثبات اثربخش دارو می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس پایان نامه دوره پزشکی عمومی خانم فاطمه جلیلی نگارش شده، نویسندگان از کلیه بیماران و همکاران محترم گروه روماتولوژی و نیز معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل حمایت‌های خود تشکر و قدردانی می‌نمایند.

لیکن مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای از این دست می‌باشد که اثرات جینکگوبیلوبا را بر بیماران اسکلوئودرمی مبتلا به پدیده رینود بررسی نموده است (۴،۳). اندروو موری^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۲ اثرات درمانی جینکگو بیلوبا را بر ۲۲ بیمار مبتلا به رینود اولیه طی ۱۰ هفته درمان بررسی نمودند، این محققین صرفاً کاهش بارزی را در دفعات حمله رینود در بیماران دریافت کننده جینکگو بیلوبا گزارش نموده، لیکن کاهش بارزی در شدت و طول مدت حملات مشاهده نمودند (۳). در مطالعه حاضر برعکس آنچه که موری و همکارانش نشان دادند، جینکگو بیلوبا توانست طول مدت حملات رینود و شدت حملات را در دریافت کنندگانش به طور بارزی کاهش دهد لیکن کاهش بارزی در دفعات حمله رینود مشاهده نشد. گرچه میزان جینکگوی تجویز شده در مطالعه موری و همکارانش ۳۶۰ میلی‌گرم در روز، یعنی ۳ برابر میزان تجویز شده در مطالعه حاضر بود، معهدا تفاوت مشاهده شده بین نتایج این مطالعه و مطالعه موری را باید در خصوصیات متفاوت بیماران این دو مطالعه جستجو کرد. دفعات حمله رینود در بیماران دریافت کننده جینکگو در مطالعه موری در ابتدای مطالعه $13/2 \pm 16/5$ بوده است که در انتهای ۱۰ هفته درمان به $5/8 \pm 8/3$ کاهش یافت، درحالی که در این مطالعه دفعات حمله رینود در ابتدا $3/7 \pm 3$ بوده که پس از ۳ ماه درمان به $2/6 \pm 2/3$ کاهش یافت. گرچه دو مطالعه از نظر حجم نمونه مشابه می‌باشند ولیکن به نظر می‌رسد که دفعات بیشتر حمله رینود در بیماران تحت مطالعه موری (که تقریباً ۴ برابر بیشتر از دفعات حمله رینود در بیماران مورد مطالعه حاضر بود) باعث ایجاد این نتیجه آماری شده باشد و نتیجه منطقی که می‌توان گرفت آنکه در شرایط مورد مطالعه حاضر احتمالاً با افزایش حجم نمونه ممکن است نتایجی مشابه مطالعه موری و همکارانش به دست آید. چوی^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۹ بررسی اثربخشی و سلامت

¹Muri

²Choi

References:

1. Maureen DM. Systemic Sclerosis; Clinical Features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ. Primer on the Rheumatic Diseases. Springer; 2008.p.343-350.
2. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, *et al.* Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81:668-678.
3. Muir AH, Robb R, McLaren M, Daly F and Belch JJ. The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a doubleblind placebo-controlled trial. Vasc Med 2002; 7:265-267.
4. Choi WS, Choi CJ, Kim KS, Lee JH, Song CH, Chung JH, *et al.* To compare the efficacy and safety of nifedipine sustained release with Ginkgo biloba extract to treat patients with primary Raynaud's phenomenon in South Korea; Korean Raynaud study (KOARA study). Clin Rheumatol 2009; 28:553-559.
5. Heba MM, Mariane GT, Mohamed RM, Amr MK, Amani EK. The effect of Ginkgo biloba extract on 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats. Neurochem Int 2011; 59:770-778.
6. Ahlemeyer B, Kriegstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. Cell Mol Life Sci 2003; 60:1779-1792.
7. Sloley BD, Urichuk LJ, Morley P. Identification of kaempferol as a monoamine oxidase inhibitor and potential neuroprotectant in extract of Ginkgo biloba leaves. J Pharm Pharmacol 2000; 52:451-459.
8. Bridi R, Croseetti FP, Steffen VM, Henriques AT. The antioxidant activity of standardised extract of Ginkgo biloba (EGb761) in Rats. Phytother Res 2001; 15:449-451.
9. Goh LM, Barlow PJ. Antioxidant capacity in Ginkgo biloba. Food Res Int 2002; 35:815-820.
10. Ellnain-Wojtaszek M, Kruczynski Z, Kasprzak J. Variations in the free radical scavenging activity of Ginkgo biloba L. leaves in the period of complete development of green leaves to fall of yellow ones. Food Chem 2002; 79:79- 84.
11. Ellnain-Wojtaszek M, Kruczynski Z, Kasprzak J. Investigation of the free radical scavenging activity of Ginkgo biloba L. leaves. Fitoterapia. 2003; 74:1-6.
12. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. Prog Neurobiol 2002; 67:235-257.
13. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1, Ch. 16. Folium Ginkgo. Geneva: World Health Organization;1999.p.154-617.
14. De Feudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications. Amsterdam: Elsevier; 1991.p.1187.
15. De Feudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): from chemistry to the clinic. Wesbaden: Ullstein Medical; 1998.
16. Huang SY, Jeng C, Kao SC. Improved haemorrhheological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. Clin Nutr 2004; 23:615-621.
17. Santos RF, Galduroz JC, Barbieri A. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. Pharmacopsychiatry 2003; 36:127-133.