

Безопасность терапии EGb 761® у коморбидных пациентов

Н.В. ПИЗОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Информация об авторе:

Пизова Наталия Вячеславовна – д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные различных исследований о частоте хронических заболеваний и состояний среди взрослых, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения сегодня. Освещена проблема коморбидности в условиях демографического старения населения. Представлены результаты недавно проведенных исследований по частоте развития побочных явлений в зависимости от количества принимаемых лекарственных препаратов. Показано, что в пожилом возрасте еще одной проблемой становится развитие когнитивных нарушений. Описаны результаты выявления когнитивных нарушений среди пациентов стационаров общего профиля. Представлены данные об эффективности применения препарата из стандартизованного экстракта листьев гинкго билоба EGb 761® для профилактики и лечения когнитивных расстройств. Рассмотрен вопрос воздействия препарата EGb 761® у коморбидных пациентов, принимающих антиагреганты и антикоагулянты, на коагуляционные свойства крови.

Ключевые слова: коморбидность, когнитивные нарушения, стандартизованный экстракт листьев гинкго билоба EGb 761®, Мемоплант

Для цитирования: Пизова Н.В. Безопасность терапии EGb 761® у коморбидных пациентов. *Медицинский совет*. 2019; 1: 19-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-19-23>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Safety of EGb 761® therapy in comorbid patients

Natalia V. PISOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, 5, Revolutsionnaya St.

Author credentials:

Pizova Natalia Vyacheslavovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

The article presents data from various studies on the incidence of chronic diseases and conditions among adults, which is a serious public health problem today. The problem of comorbidity in the conditions of demographic aging of the population is highlighted. The results of recent studies on the frequency of side effects depending on the number of drugs taken are presented. It is shown that in old age another problem is the development of cognitive impairment. The results of detection of cognitive disorders among patients of general hospitals are described. Data on the efficacy of the drug application from the standardized extract of ginkgo biloba leaves EGb 761® for prophylaxis and treatment of cognitive disorders are presented. The question of the effect of EGb 761® preparation on blood coagulation properties in comorbid patients taking antiagregants and anticoagulants was considered.

Keywords: comorbidity, cognitive disorders, standardized extract of ginkgo biloba leaves EGb 761®, Memoplant

For citing: PISOVA N.V. Safety of EGb 761® therapy in comorbid patients. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 19-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-19-23>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Высокая распространенность хронических заболеваний и состояний среди взрослых во всем мире все чаще признается в качестве серьезной проблемы общественного здравоохранения. В медицинской практике врачам часто приходится лечить больных с сочетанием нескольких заболеваний и синдромов.

С одной стороны, такие ситуации обусловлены широкой распространенностью основных хронических неинфекционных заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. С другой стороны, сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее особенностей при выборе лекарственных средств.

Проблема коморбидности (от *лат.* со – вместе, *morbus* – болезнь) становится особенно актуальной в условиях демографического старения населения. Доля людей в возрасте старше 65 лет в Европе быстро растет, и, по оценкам ученых, эта возрастная группа к 2060 г. будет составлять 29,5% от общей численности населения, увеличившись с 17,4% в 2010 г. [1]. Наибольшее количество людей старше 65 лет в Европе наблюдается в Германии и Италии, где их число удвоилось менее чем за 60 лет и превысило 21% в 2014 г. [2]. Одним из основных последствий старения населения является увеличение распространенности хронических заболеваний, поскольку известно, что возраст является немодифицируемым фактором риска для некоторых из этих расстройств [3–5]. Такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, хронические респираторные заболевания и психические расстройства, широко распространены: более 92% пожилых людей в США имеют по крайней мере одно заболевание, в то время как 77% – по крайней мере два [6]. В другом исследовании, включившем 840 319 пациентов старше 65 лет (359 289 мужчин и 481 030 женщин), которых консультировали врачи общей практики в период с января по декабрь 2014 г., было выявлено, что более 50% пациентов имели от одного до трех хронических заболеваний и около 25% – по меньшей мере четыре заболевания [7]. По данным российского исследования, основанного на материалах более 3 000 патолого-анатомических секций ($n = 3\,239$) больных соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года), частота коморбидности составляет 94,2% [8].

Еще одной проблемой здравоохранения, связанной со старением населения, является тот факт, что число людей с множественными хроническими заболеваниями увеличивается, что приводит к серьезным изменениям в использовании и стоимости медицинского обслуживания. В 2011 г. Lehnert T. и его коллеги проанализировали 35 исследований, изучающих эту взаимосвязь, и продемонстрировали, что растущее число пациентов с множественными хроническими заболеваниями связано с увеличением посещений врачей, госпитализаций и употребления большого количества лекарств [9]. Также показано, что увеличение числа сопутствующих заболеваний снижает качество жизни [10–14]. Риск побочных явлений оценивается в 13% при использовании 2 препаратов, но возрастает до 58% при использовании 5 препаратов и 82% при приеме 7 или более препаратов [15]. В одном из недавних исследований отмечено, что 27% пожилых пациентов сообщили о регулярном приеме 5 или более препаратов, причем 12% сообщили о нежелательных явлениях, требующих медицинской помощи, по сравнению с 5% пациентов, принимающих только 1–2 препарата [16]. В другом исследовании, где были включены 265 пациентов в возрасте 65 лет и старше, из которых женщины составляли 57%, среднее количество употребляемых лекарств составило $5,7 \pm 4,4$ [17].

Другим важным следствием множественных хронических заболеваний является то, что пациенты пользуются различными медицинскими услугами и имеют более высокий риск неоптимального качества медицинской помощи [18]. Наконец, люди с несколькими хроническими заболеваниями также представляют собой экономическую проблему, т. к. затраты, связанные с их лечением, особенно высоки [19].

В настоящее время отмечено, что у пожилых лиц хронические соматические заболевания нередко сочетаются с неврологическими заболеваниями. Чем старше население, тем больше вероятность наличия когнитивных расстройств. Так, при обследовании 1 469 пациентов старше 65 лет в 172 стационарных отделениях 33 больниц общего профиля было выявлено, что 40,0% из них имели как минимум легкое когнитивное нарушение. Распространенность деменции составила 18,4%. Легкая деменция присутствовала в 6,8%, умеренная деменция – у 6,6% и тяжелая деменция – у 5,0% участников. В этом исследовании показано, что два пожилых пациента из пяти в больницах общего профиля страдают от когнитивных нарушений [20].

Наиболее перспективным направлением профилактики и лечения когнитивных нарушений в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы, а также лекарственных препаратов, действующим веществом которых выступает стандартизированный экстракт листьев гинкго билоба EGb 761®. Одним из таких препаратов является Мемоплант, который содержит стандартизованный комплекс химических веществ, имеющих строго определенный стабильный состав. Экстракт гинкго билоба EGb 761® влияет на патогенетические механизмы, участвующие в формировании когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Он восстанавливает нарушенную функцию митохондрий, тем самым улучшая снабжение нейронной энергией, улучшает нарушенный нейрогенез гиппокампа и нейропластичность, ингибирует агрегацию и токсичность белка Аβ, снижает вязкость крови и усиливает микроперфузию [21–24]. Широко используемый и хорошо стандартизированный экстракт гинкго билоба EGb 761® содержит 24% флавоноидов и 6% терпенов [25]. Было показано, что эти соединения как по отдельности, так и в комбинации влияют на электрохимические, физиологические показатели, а также на показатели нервной и сосудистой систем организма человека и животных [26, 27]. Возможные механизмы действия включают вазодилататорные эффекты, опосредованные взаимодействием с эндотелиальными или гладкомышечными клетками, или ингибирование агрегации тромбоцитов, хотя последнее является сложным и противоречивым [25, 28–35].

К настоящему времени проведено большое число клинических исследований, в т. ч. рандомизированных, выполненных двойным слепым методом, плацебо-контролируемых, подтвердивших эффективность EGb 761® у больных с когнитивными нарушениями различного гене-

за. В одном из первых систематизированных обзоров было отмечено наличие большого числа положительных результатов проведенных исследований, свидетельствующих о достаточной эффективности применения EGb 761® с целью коррекции когнитивных нарушений [36].

Результаты подавляющего большинства проведенных исследований, посвященных изучению эффективности клинического применения EGb 761®, свидетельствуют о том, что препарат характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что позволяет принимать его на протяжении длительного времени без риска развития побочных эффектов. Это очень важно, поскольку в большинстве случаев больные получают данный препарат в амбулаторных условиях [37]. Многолетний опыт применения EGb 761® не позволил установить существенных взаимодействий с другими лекарственными средствами, что позволяет назначать его одновременно с ноотропными, психотропными, сосудорасширяющими и другими препаратами. Однако данные о влиянии на коагуляцию крови неоднозначны, т. к. были получены сообщения о случаях (часто с предоставлением недостаточной документации) спонтанного кровотечения после приема препаратов на основе гинкго. Первое сообщение, в котором описывался случай субдуральной гематомы, было получено в 1996 г., и до 2007 г. сообщалось о 21 случае спонтанного кровотечения [38]. Почти в трети случаев прием препаратов гинкго билоба осуществлялся в сочетании с антиагрегантами и антикоагулянтами [39].

Для дальнейшего изучения этого спорного вопроса было проведено исследование, цель которого заключалась в оценке потенциальных нежелательных эффектов одновременного применения аспирина и гинкго билоба на функцию тромбоцитов [40]. Влияние EGb 761® в дозе 300 мг/сут на показатели агрегации тромбоцитов сравнивалось с плацебо у взрослых, принимающих аспирин в дозе 325 мг/сут в 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах. Участниками были взрослые в возрасте 69 ± 10 лет с болезнью периферических артерий или с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сахарный диабет, гиперхолестеринемия или артериальная гипертензия. Показатели исхода включали анализ функции тромбоцитов (анализатор PFA-100) с использованием в качестве агониста АДФ ($n = 26$ плацебо; $n = 29$ гинкго), а также анализ агрегации тромбоцитов с использованием в качестве агонистов АДФ, адреналина, коллагена и ристоцетина ($n = 21$ плацебо; $n = 23$ гинкго). Пациенты вели ежедневные записи о появлении кровотечений или кровоподтеков. Клинически или статистически значимых различий между группами лечения EGb 761® или плацебо не выявлено как при анализе с помощью PFA-100, так и в отношении агрегации тромбоцитов. Кровотечения или кровоподтеки возникали одинаково редко в обеих группах исследования. По результатам данного исследования было сделано заключение, что у

МЕМОПЛАНТ 120 мг

EGb761®

**При умеренных
когнитивных нарушениях²**



- > Мемоплант способствует улучшению памяти и повышению концентрации внимания¹
- > Мемоплант положительно влияет на эмоциональные расстройства²
- > Мемоплант существенно улучшает качество жизни пациентов²
- > Мемоплант 120 мг 1-2 раза в день не менее 8 недель³.

Литература: 1. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 48-56 doi:10.4236/nm.2011.21007 Published Online March 2011 (<http://www.scirp.org/journal/nm>). 2. А.Н. Бойко, А.В. Лебедева, И.А. Щукин и др. Возможности медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2013, № 2, с. 28-32 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мемоплант 120 мг



Представительство командитного товарищества
"Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ"
Россия, 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 12, стр. 16
Тел.: +7 (495) 665 16 92; факс: +7 (495) 665 16 94

Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

взрослых старшего возраста с болезнью периферических артерий или риском развития сердечно-сосудистых заболеваний относительно высокие дозы EGb 761® в комбинации с аспирин в дозе 325 мг/сут каждый день не имели клинически или статистически определяемого влияния на показатели системы коагуляции в течение 4 недель по сравнению с эффектом монотерапии аспирином [40]. Полученные результаты были сопоставимы с данными других исследований. Так, S. Kohler с соавт. на основании ранее проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования сообщили, что прием EGb 761® (Мемоплант) в дозе 240 мг/сут у 50 здоровых мужчин не имел существенного влияния ни на один из 29 различных показателей свертывания крови, морфологию тромбоцитов или время кровотечения [35].

В дальнейшем для оценки влияния гинкго билоба (EGb 761®) на различные показатели свертывания крови был проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований для оценки воздействия EGb 761® при монотерапии по сравнению с плацебо на риск развития кровотечения [41]. Включались исследования, соответствующие следующим критериям: рандомизированные контролируемые исследования у взрослых лиц; опубликованные на английском, немецком или французском языках; в которых производилось изучение стандартизированного EGb 761®, принимаемого перорально на протяжении более 1 недели; если первичные или вторичные исходы включали показатели, характеризующие гемостаз, с указанием доступных интерпретаций данных. Метаанализ включил 18 рандо-

мизированных контролируемых исследований. В общей сложности были зарегистрированы 1 985 взрослых, получавших EGb 761® или плацебо; 87% были пациентами с деменцией, заболеванием периферических артерий или сахарным диабетом; 13% были здоровыми добровольцами. Были оценены следующие параметры гемостаза: кровоток, вязкость крови, агрегация тромбоцитов, вызванная аденозин-5'-дифосфатом (ADP), концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ). Метаанализ показал положительный эффект EGb 761® на перфузию крови, т. к. отмечалось снижение вязкости крови, но не было получено данных, свидетельствующих о каком-либо влиянии на показатели функции тромбоцитов (АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов) и коагуляцию (концентрация фибриногена, АЧТВ, ПВ). Анализ в подгруппах не показал статистически значимых различий в ПВ, но было продемонстрировано статистически значимое, но не значимое клинически уменьшение АЧТВ в подгруппах, получавших высокие дозы EGb 761® 240 мг в день или более в исследованиях, в которые были включены только пациенты (а не здоровые добровольцы) [41].

Таким образом, исходя из доступных данных, касающихся показателей гемостаза, препарат Мемоплант на основе стандартизированного сухого экстракта листьев гинкго билоба не вызывает увеличения риска кровотечения. С учетом вышеизложенных данных у коморбидных пациентов препарат EGb 761® (Мемоплант) целесообразно использовать для профилактики и лечения когнитивных нарушений как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения.



Поступила/Received 07.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- European Commission. Active ageing. [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=1062>.
- The World Bank. Population ages 65 and above (% of total) [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UPTO.ZS>.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May;97(18):1837–1847.
- McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep;321(7261):624–628.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047–1053.
- National Council on Aging. Fact Sheet – healthy aging. [Accessed July 21 2015]; 2015 https://www.ncoa.org/wp-content/uploads/FactSheet_HealthyAging.pdf.
- Jacob L., Breuer J., Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med Sci*. 2016 Mar 3;14:Doc03.
- Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. М., 2008. [A.L. Vertkin, O.V. Zairatyants, E.I. Vovk Final diagnosis. M., 2008.] (In Russ).
- Lehnert T., Heider D., Leicht H., Heinrich S., Corrieri S., Luppa M., Riedel-Heller S., König H.H. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev*. 2011 Aug;68(4):387–420.
- Lankarani M.M., Assari S. Association between number of comorbid medical conditions and depression among individuals with diabetes; race and ethnic variations. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2015;14(56):8.
- Assari S. Cross-county variation in additive effects of socio-economics, health behaviors, and comorbidities on subjective health of patients with diabetes. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2014;13(36):11.
- Assari S., Lankarani M.M., Ahmadi K. Comorbidity influences multiple aspects of well-being of patients with ischemic heart disease. *Int. Cardiovasc. Res. J*. 2013;7(4):118–123.
- Baumeister H., Balke K., Harter M. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J. Clin. Epidemiol*. 2005;58:1090–1100.
- Diederichs C., Berger K., Bartels D.B. The measurement of multiple chronic diseases – a systematic review on existing multimorbidity indices. *J. Gerontol*. 2010;66A(3):301–311.
- Prybys K.M., Melville K.A., Hanna J.R. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice. Part I: overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep*. 2002;1:145–51.
- Reason B., Turner M., Moses McKeag A., Tipper B., Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract*. 2012;29(4):427–32.
- Hu T., Dattani N.D., Cox K.A., Au B., Xu L., Melady D., Jaakkimainen L., Jain R., Charles J. Effect of comorbidities and medications on frequency of primary care visits among older patients. *Can Fam Physician*. 2017 Jan;63(1):45–50.
- Vogeli C., Shields A.E., Lee T.A., Gibson T.B., Marder W.D., Weiss K.B., Blumenthal D. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med*. 2007 Dec;22 Suppl 3:391–395.
- Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002 Nov;162(20):2269–2276.
- Bickel H., Hendlmeier I., Heßler J.B., Junge M.N., Leonhardt-Achilles S., Weber J., Schäufele M. The Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment in Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Nov 2;115(44):733–740.
- Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U., et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761®). *Pharmacol Res*. 2007;56(6):493–502.

22. Tchantchou F., Xu Y., Wu Y., Christen Y., Luo Y. EGb 761® enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2007;21(10):2400–2408.
23. Wu Y., Wu Z., Butko P., et al. Amyloid- β -induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761® and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci.* 2006;26(50):13102–13113.
24. Költringer P., Langsteiger W., Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. *Clin Hemorheol.* 1995;15(4):649–656.
25. Mehlsen J., Drabæk H., Wiinberg N., Winther K. Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Fund Imaging.* 2002;22:375–378.
26. Diamond B.J., Shiflett S.C., Feiwel N., Matheis R.J., Noskin O., Richards J.A., Schoenberger N.E. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:663–678.
27. Liebgott T., Miollan M., Berchadsky Y., Drieu K., Culcasi M., Pietri S. Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol.* 2000;95:368–377.
28. Akiba S., Kawauchi T., Oka T., Hashizume T., Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of Ginkgo biloba L on oxidative stress-induced platelet aggregation. *Biochem Mol Biol Int.* 1998;46:1243–1248.
29. Chung K.F., Dent G., McCusker M., Guinot P., Page C.P., Barnes P.J. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet.* 1987;1:248–251.
30. Guinot P., Caffrey E., Lambe R., Darragh A. Tanakan inhibits platelet acetylcholine-induced platelet aggregation in healthy male volunteers. *Haemostasis.* 1989;19:219–223.
31. Kudolo G.B., Dorsey S., Blodgett J. Effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and type 2 diabetic subjects. *Thromb Res.* 2002;108:151–160.
32. Baf Dit Sollier C., Caplain H., Drouet L. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *Clin Lab Haematol.* 2003;25:251–253.
33. Braquet P. Cedemin, a Ginkgo biloba extract, should not be considered as a PAF antagonist [response]. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2138.
34. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAR)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine.* 2005;12:10–16.
35. Kohler S., Funk P., Weser M. Influence of a 7-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761 on bleeding time and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15:303–309.
36. Dos Santos-Neto L., de Vilhena Toledo M., Medeiros-Souza P., de Souza G. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease—a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3:441–445.
37. Bohlken J. Anti-dementia preparations compared. *Der Allgemeinarzt.* 2003;19:1446–1448.
38. Rowin J., Lewis S.L. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology.* 1996;46:1775–6.
39. Bone K.M. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:764–71.
40. Gardner C.D., Zehnder J.L., Rigby A.J., Nicholus J.R., Farquhar J.W. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2007;18:787–793.
41. Kellermann A.J., Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011 May;31(5):490–502.