

Možnosti samoléčby při zvýšené únavě – co může poradit lékárník

Vilma Vranová

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

Únava bývá obvykle definována jako subjektivní pocit zemdlenosti, nedostatku energie a vyčerpání. Neschopnost najít správnou míru a formu odpočinku je příčinou mnoha onemocnění, může vést např. k porušené obranyschopnosti vůči infekcím, dysfunkci a onemocnění kardiovaskulárního systému, gastrointestinálním, urogenitálním a autoimunitním chorobám, bolestem v zádech i onkologickým onemocněním. Základem terapie chronické únavy je zjištění objektivních příčin jejího vzniku a jejich odstranění. V tomto článku je zmiňována hlavně podpůrná léčba registrovanými fytofarmaky.

Klíčová slova: únava, *Rhodiola rosea*, *Valeriana officinalis*, *Ginkgo biloba*.

Options of self-treatment in increased fatigue: What a pharmacist can advise

Fatigue is usually defined as a subjective feeling of weariness, lack of energy, and exhaustion. An inability to find the right amount and type of rest is the cause of many illnesses leading, for instance, to impaired defence against infections; dysfunction and disease of the cardiovascular system; gastrointestinal, urogenital, and autoimmune diseases; backache; as well as oncological diseases. The treatment for chronic fatigue is based on determination of objective causes of its development and their elimination. The present article mainly deals with the issue of supportive treatment with registered phytopharmaceuticals.

Key words: fatigue, *Rhodiola rosea*, *Valeriana officinalis*, *Ginkgo biloba*.

Únava bývá obvykle definována jako subjektivní pocit zemdlenosti, nedostatku energie a vyčerpání (1). Sama o sobě to není choroba, je to signál organismu, který nás chrání před přetížením jak fyzickým, tak psychickým. Únava může být svalová, kdy po intenzivní fyzické zátěži dochází k poklesu výkonnosti namáhaných svalů, úbytku svalové síly a ke zpomalení pohybů, nebo psychická, která je vyvolána útlumem korových funkcí, projevuje se zpomalením reakcí, snížením koncentrace, čilosti i pohotovosti. Zde je na místě odpočinek, kvalitní spánek a jiné formy relaxace. Odlišná je únava chronická, která není pouze přímým důsledkem probíhající zátěže, nepolevuje podstatně po odpočinku a nutí pacienta výrazně redukovat jeho aktivity. U většiny pacientů se jedná o stav dlouhodobé různé intenzivní únavy, jejíž příčina spočívá v poruše

adaptace na pracovní nároky, které vyžaduje současná společnost nebo si je stanovuje sám nemocný. K dlouhodobé únavě může vést např. metabolický rozvrat, chronický stres, neuroendokrinní nemoci, akutní a chronické záněty, deprese, chronická bolest, malignity a mnoho dalších faktorů; příčiny chronické únavy shrnuje Tab. 1 (1). Pocit únavy mohou také vyvolávat četná léčiva – antihistaminika, anticholinergika, některá psychofarmaka, špatně nastavená terapie hypertenze nebo hyperglykemie. Za nadměrnou denní únavou a spavostí se může skrývat i porucha dýchání ve spánku, zejména u obézních pacientů je nutno myslet i na obstrukční spánkovou apnoe. Často se různé faktory kombinují, např. u žen okolo padesátky je to kombinace práce – rodina – péče o stárnoucí rodiče – přicházející klimakterium.

Chronický únavový syndrom (CFS)

V souvislosti s chronickou únavou a dlouhodobým vyčerpáním se můžeme setkat s pojmem chronický únavový syndrom (CFS, z angl. Chronic Fatigue Syndrome), což je multisystémové onemocnění provázené nespecifickými mnohonásobnými, často vágními symptomy neurčitě etiologie. V současnosti se stále více pochybuje o chronickém únavovém syndromu jako o samostatné nemoci (1). Velmi zajímavá, a to i pro farmaceuty, jsou doporučení a kritéria pro vyšetření pacientů a případné stanovení diagnózy únavového syndromu, tzv. Holmesova kritéria. Byla sestavena v roce 1988 skupinou expertů z USA a plně respektují fakt, že CFS je klinickou jednotkou, u které není známá etiologie, takže je nutno nejdříve vyloučit všechny dosud známé definované stavy, u kterých se

Tab. 1. Podle (1)

	Příčiny chronické únavy
Nadměrná fyzická aktivita	nahromadění metabolických produktů, např. kyselina mléčná
Malnutrice	deficit cukrů, tuků, proteinů, minerálů a stopových prvků
Porucha cirkulace krve při srdečním onemocnění	nedostatečné zásobování orgánů a tkání živinami a kyslíkem
Respirační porucha	nedostatečné zásobování tkání a orgánů kyslíkem
Infekce	produkce toxických látek, deficit sacharidů, proteinů, minerálů a stopových prvků, které narušují metabolismus
Endokrinní poruchy	diabetes mellitus, hyperinzulinismus, menopauza apod.
Psychogenní faktory	emoční konflikty, frustrace, strach, úzkost, neuróza, nuda
Vnější faktory	hluk, vibrace, produkce toxických látek, horko, práce v noci, nedostatek spánku, překročení časových pásem...

Tab. 2. Podle (2)

	Kritéria ke stanovení diagnózy CFS (dle Holmese)
I.	Hlavní kritéria
1.	Nově vzniklá nebo vracející se výrazná únava nebo rychlá unavitelnost dříve se nevyskytující a způsobující více než 50% snížení předešlé aktivity a trvající déle než 6 měsíců.
2.	Musí být vyloučeny jiné stavy (anamnesticky, fyzikálním vyšetřením, laboratorně), které by se mohly projevovat podobnými potížemi: malignity, autoimunitní nemoci, lokalizované infekce, chronické a subakutní bakteriální infekce, houbové a plísňové choroby, parazitární nemoci, chronická psychiatrická onemocnění, dlouhodobé podávání léků (trankvilizérů, antidepresiv, lithia), lékové a jiné závislosti (alkohol, drogy, excitační látky), kontakt s toxickými látkami (pesticidy, rozpouštědla), chronické zánětlivé nemoci, neuromuskulární nemoci, endokrinní choroby, chronické choroby plic, srdce, zažívacího systému, jater, ledvin či krve.
II.	Symptomatická kritéria
1.	Zvýšené teploty (do 38 °C)
2.	Bolesti v krku
3.	Citlivost a bolestivost lymfatických uzlin kolem krčních kývačů nebo v podpaží
4.	Nevysvětlitelná generalizovaná únava svalů
5.	Dlouhodobá (24 hodin a více) celková únava po námaze, která byla dříve běžně snášena
6.	Bolesti kosterního svalstva
7.	Celkové bolesti hlavy jiného typu, než mívá nemocný dříve
8.	Stěhovavé otoky a bolesti kloubů bez zarudnutí, někdy i bez otoků
9.	Neuropsychické poruchy, jeden i více z následujících symptomů: světloplachost, přechodný skotom, předrážděnost, špatné soustředění, snížená schopnost koncentrace, deprese
10.	Poruchy spánku ve smyslu spavosti i nespavosti
11.	Rozvoj příznaků během několika hodin až dnů
III.	Fyzikální kritéria
1.	Objektivizovaná teplota v ústech či podpaží do 38 °C nebo v konečníku do 38,5 °C
2.	Drobné hmatné a citlivé lymfatické uzliny kolem kývačů nebo v podpaží. Uzliny větší než 2 cm v průměru svědčí pro jiné onemocnění
3.	Suchá faryngitida

rovněž můžeme setkat s dlouhodobě přetrvávající únavou, Tab 2 (2). Lékárníkovi samozřejmě nepřísluší, aby stanovoval diagnózu a léčil pacienta, je však třeba mít na paměti skutečnost, že např. recidivující infekce horních cest dýchacích nebo močových cest, dlouhodobé zažívací problémy, potíže s nespavostí, bolesti hlavy, svalů nebo např. nevolnosti způsobené nadužíváním kofeinu, mohou mít těsnou souvislost s životním stylem pacienta a jeho chronickou únavou.

Léčba

Léčba chronické únavy musí být vždy individualizovaná, zaměřená na potíže konkrétního

pacienta. Potíže je nutno řešit postupně, krok za krokem.

Základem léčby jsou režimová opatření, což pacienti obvykle neradi slyší a o realizaci se příliš nesnaží. Není dobré pokoušet se únavu překonat násilně prováděnou aktivitou, avšak na druhou stranu, pro zvládnutí chronické únavy není vhodný ani dlouhodobý pasivní odpočinek, ten totiž problém stejně nevyřeší a zejména u starších lidí vede pasivita ke snížení schopnosti zvládat běžné zatížení (3). Organismus musí mít stálou stimulační zátěž, lehký pohybový program – jít na procházku, na houby, nutná je i mírná psychická zátěž, např. četba zábavné lite-

ratury. Dále je třeba dostatek spánku a emočně pozitivní program (3). Dalším užitečným opatřením je směřovat pacienta k principům racionální výživy a pestrému jídelníčku tak, aby potřebné minerály, vitaminy a živiny dostával v co nejpřirozenější podobě. Většinou nejsou vhodné tzv. „vitaminové bomby“, kdy najednou a v krátké době nabídneme tělu vysoké dávky vitaminů či minerálů (1). Revize jídelníčku a doporučení vhodných potravin je často lepší pomocí než prodej multivitaminových přípravků nebo doplňků stravy.

Stimulancia

Únavu a ospalost řeší pacienti mnohdy užíváním stimulantů, nejčastěji obsahujícími kofein. Zdroje kofeinu uvádí Tab. 3. Kofein je neselektivní antagonist adenosinových A1 a A2 receptorů, snižuje intracelulární uvolňování kalcia v kosterní a srdeční svalovině, stejně jako v nervové tkáni. Díky těmto vlastnostem má stimulační účinky, zvyšuje stav bdělosti, snižuje pocit únavy, zlepšuje pracovní i sportovní výkony, upravuje náladu a posiluje motorické funkce. Kofein má také bronchodilatační a analgetické účinky.

Kofein patří k nejznámějším stimulačním látkám užívaným i ve sportu. O zařazení kofeinu na seznamu dopingových látek se vedou dlouhé diskuse již celá desetiletí. Do roku 1972 byl na seznamu zakázaných látek, poté byl z tohoto seznamu vyřazen, v roce 1984 se stal znovu látkou dopingovou, v roce 2004 byl ze seznamu opět vyřazen a tak je tomu dodnes (4).

Nežádoucí účinky kofeinu jsou obvykle spojeny s předávkováním, které může nastat i v důsledku lékových interakcí. Předávkování může způsobit již dávka 5–8 mg/kg, závažnější problémy vznikají při dávkách ještě vyšších. Léčiva, která jsou inhibitory CYP 1A2, odbourávání kofeinu výrazně zpomalují. Patří k nim zejména ketokonazol, ciprofloxacin a ofloxacin, verapamil, fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, klopazepam a olanzapin. Předávkování kofeinem se často projevuje nárůstem úzkosti, zhoršováním psychických poruch, narušením spánku, zvýšením krevního tlaku, zvýšenou diurézou, nevolností nebo pálením žáhy. Kofein může vyvolat i fyzickou závislost a po vysazení se projevují abstinenční příznaky, jako bolesti hlavy, únava, ospalost, úzkost, neklid a nespavost, méně často třes, svalová ztuhlost a zmatenost (5–7).

Tab. 3. Zdroje kofeinu

Káva	50–130 mg/šálek (150 ml)	Acifein	50 mg/tbl
Čaj	30–75 mg/šálek (150 ml)	Acylcoffin	50 mg/tbl
Maté	50–10 mg/šálek (150)	Ataralgin	70 mg/tbl
Kolové nápoje	30–50 mg/200 ml	Coldrex	25 mg/tbl
Energetické nápoje	60–150 mg/plechovka (250ml)	Kinedryl	30 mg/tbl
		Migralgin	30 mg/tbl
		Panadol extra	65 mg/tbl
		<i>Dle SPC jednotlivých přípravků</i>	

Jak je viditelné z Tab. 3, kofein je obsažen v mnoha volně prodejných lécích, což do celkového příjmu kofeinu pacienti obvykle nepočítají. Příjem kofeinu z těchto zdrojů však nemusí být zanedbatelný, při dodržení doporučeného dávkování např. Ataralginu: „1–2 tablety jednorázově nebo podle potřeby několikrát denně (v intervalech 4–6 hodin), maximálně 6 tablet denně (tj. 420 mg kofeinu). Nejvyšší jednotlivá dávka jsou 3 tablety (tj. 210 mg kofeinu) (vhodné pouze u osob s hmotností nad 60 kg)” (viz SPC přípravku) se blížíme k maximálním povoleným dávkám kofeinu jenom z těchto léků, a to vůbec nevíme, kolik dalšího kofeinu pacient přijímá v doplňcích stravy nebo

nápojích. Na zvýšení tlaku krve má přitom průkazně větší vliv kofein samotný než káva nebo čaj; kofein podávaný ve formě tablet zvyšoval krevní tlak čtyřikrát více než pití kávy se shodným obsahem kofeinu (8).

Fytofarmaka

Jak již bylo zmíněno výše, základem terapie chronické únavy je zjištění objektivních příčin jejího vzniku a jejich odstranění. V podpůrné léčbě lze využít některá registrovaná fytofarmaka. Léciva rostlinného původu zákon definuje jako „rostlinné léčivé přípravky obsahující jako účinné složky nejméně jednu rostlinnou látku nebo

nejméně jeden rostlinný přípravek případně jejich kombinací“. Registrace rostlinných léčiv probíhá obdobně jako registrace léčiv chemických, takže je vždy definováno přesné složení, výrobce dokladuje, na rozdíl od doplňků stravy, jejich bezpečnost a účinnost.

Fytofarmaka v léčbě únavy způsobené stresem

Léčivem, které je přímo indikováno k podpůrné léčbě únavy, je extrakt z rozchodnice růžové (*Rhodiola rosea*). V ČR je extrakt z této rostliny registrován pod názvem Vitango 200 mg tbl. a v SPC přípravku se uvádí, že rhodiola může pomoci snižovat duševní a tělesnou únavu zapříčiněnou stresem. Extrakt z rhodioly je prospěšný jak při zvládnutí únavy duševní, tak fyzické. V preklinických studiích bylo zjištěno, že extrakt z rozchodnice uplatňuje svůj adaptogenní účinek normalizací přeměn monoaminů, kortizolu a β -endorfinu a modulací systému primární reakce těla na stres, tzv. hypothalamo-hypofyzárně-nadledvinové osy. Výsledky studií

také naznačují, že má rovněž antioxidační účinky a zlepšuje tvorbu buněčné energie, např. zvyšováním hladiny ATP. Zajímavou klinickou studii provedl v roce 2000 švédsko-německo-arménský tým. Studie se zúčastnilo 56 lékařů sloužících noční služby, míru únavy badatelé hodnotili pomocí slovních a početních testů, testů krátkodobé paměti, testována byla i rychlost reakcí během a po noční službě. Probandi užívali denní dávku standardizovaného extraktu rozchodnice růžové, obsahujícího 4,5 mg salidroside, po dobu 60 dnů. Skupina užívající extrakt z rhodioly měla signifikantně lepší výsledky oproti placebo (9). Podobné studie provedli i Spasov nebo Jówko u vysokoškolských studentů s obdobnými výsledky (10, 11).

Ukazuje se, že rhodiola funguje i jako selektivní modulátor receptorů pro estrogeny, má pozitivní vliv na prevenci a zmírnění únavy, spojené s poklesem hladiny estrogenů (12), což ji činí výhodnou i pro využití u přetížených žen s nadcházejícím klimakteriem.

Řada studií ukázala, že *R. rosea* zvyšuje schopnost podávat fyzický výkon a dramaticky zkracuje dobu regenerace mezi jednotlivými fázemi zátěže vysoké intenzity. Těchto studií se zúčastnili jak profesionální, tak rekreační sportovci. Existuje mnoho souhrnných studií a publikací, které se zabývají farmakologií a klinickou účinností *R. rosea* (13–19), jejich obsah je nad rámec tohoto článku.

Fytofarmaka v léčbě únavy způsobené poruchami spánku

Jednou ze základních podmínek dobré regenerace je kvalitní spánek, který bývá často narušený jako jeden z prvních faktorů. Z fytofarmak lze pro léčbu nespavosti použít přípravky s výtažkem z kozlíku lékařského (*Baldriparan*, *Hova*, *Persen Mono*, *Kozlík Kneipp*), popř. výtažky z kozlíku v kombinaci s dalšími látkami, nejčastěji chmelem (*Humulus lupulus*), meduňkou (*Melissa officinalis*) nebo mučenkou (*Passiflora incarnata*), tj. *Novopassit*, *Persen* nebo *Persen Forte*. S obdobnou kombinací látek je u nás registrován rovněž tekutý přípravek Klosterfrau Melisana koncentrát. Sedativní

účinky přípravků z kořene kozlíku lékařského, které jsou již dlouho známy empiricky, byly potvrzeny předklinickými testy a kontrolovanými klinickými studiemi. Bylo prokázáno, že perorálně podávané suché extrakty kořene z kozlíku lékařského připravené vyluhováním 70% ethanolem mají v doporučených dávkách dobrý klinický účinek při poruchách spánku, jak podle subjektivního hodnocení, tak při hodnocení pomocí validovaných psychometrických škál a záznamů EEG, a že celkově zlepšují spánkovou latenci a kvalitu spánku. Zde je na místě připomenout, že studie byly provedeny s lihovými výtažky a jejich výsledky nelze automaticky aplikovat na účinnost extraktů vodných, tedy různých čajů, popř. jinými způsoby vyrobených doplňků stravy. Je také třeba myslet na to, že tato fytofarmaka účinkují hlavně při pravidelném a dlouhodobém užívání. Sedativní a hypnotické účinky extraktů kozlíku lékařského jsou způsobeny kombinací účinků jednotlivých obsahových látek a několika mechanismů účinku (20). Podle SPC přípravku Baldriparan k nim patří i interakce se systémem GABA, agonistický účinek na adenosinový receptor A1 a vazba na receptor 5-HT1A. Kozlík se nedoporučuje užívat v těhotenství a při kojení kvůli možnému mutagennímu účinku valepotriátů (20).

Fytofarmaka podporující výživu tkání

Pro zlepšení krevního průtoku a tím zlepšení distribuce kyslíku ve tkáních, lepší využití energetických zdrojů těla a zlepšený odsun škodlivin z tkání lze použít přípravky z listů jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*). Extrakt z listů obsahuje řadu farmakologicky aktivních látek, odhaduje se minimálně na šedesát; hlavními nositeli farmakologických aktivit jsou flavonové glykosidy a terpenové laktony působící v součinnosti s dalšími látkami. Pro výběr léčiva je naprosto zásadní, jakým extrakčním postupem byl výtažek z listů získán a co obsahuje. Většina klinických i preklinických studií účinků výtažku z listů jinanu dvoulaločného byla prováděna se standardizovaným extraktem EGb 761 (v ČR registrovaná léčiva Tanakan a Tebokan), příprav-

ků s jiným složením (díky odlišnému extrakčnímu postupu) tyto účinky mít nemusí.

Extrakt EGb 761 vykazoval:

- antioxidační efekt – jak přímé vychytávání volných radikálů, tak nepřímý účinek, založený na zvyšování aktivity antioxidačních enzymů
- ochranné působení na mitochondrie a s tím související zlepšení buněčného energetického metabolismu
- vaskulární a reologické působení, zahrnující zlepšení hemodynamiky a mikrocirkulace
- zvýšení tvorby některých neurotransmiterů (21–26)

Pozitivní výsledky při zvládání chronické únavy dokládají i některé pomocné metody, např. užití aromaterapie (27).

Závěr

Nedostatečná míra a forma odpočinku může být příčinou mnoha onemocnění – např. porušená obranyschopnost vůči infekcím, dysfunkce a onemocnění kardiovaskulárního systému, gastrointestinální, urogenitální a autoimunitní choroby, bolesti v zádech i onkologická onemocnění (3). Pokud se na nás obrátí pacient, stěžující si na výraznou a dlouhodobou únavu, je vhodné postupovat následovně:

- Snažit se odhalit všechny možné objektivní příčiny únavy (Tab. 1).
- Provést důkladný rozbor medikace pacienta a vyloučit lékové interakce.
- Seznámit pacienta s režimovými opatřeními (spánková hygiena, racionální výživa, pohybový režim, relaxační techniky, omezení příjmu stimulačních látek – kofein, nikotin). Tento bod patří ze strany pacienta obvykle k nejnáročnějším.
- Postupně řešit dílčí problémy (zvládání stresu a jeho důsledky, nespavost, zažívací potíže...).

Všechny tyto techniky mohou pomoci nejen pacientům, ale také chronicky unaveným zdravotníkům.

LITERATURA

1. Bystron J. Chronický únavový syndrom – módní onemocnění? Praktické lékařství, 12–14.
2. Bystron J. Imunologická problematika chronických únavových stavů. Postgraduální medicína. [- matika-chronických-unavových-stavu-413559
 3. Červenková R, Kolář P. \(2018\). Labyrint pohybu. Praha: Vyšehrad. doi:978-80-7429-975-9
 4. WADA <https://www.wada-ama.org/>
 5. Greenberg JA, et al. Coffee, diabetes, and weight control.](https://zdravi.euro.cz/clanek/postgraduální-medicína/imunologická-proble-

</div>
<div data-bbox=)

- Am J Clin Nutr 2006; 84: 682–693.
6. Tavares C, et al. Caffeine in the Treatment of Pain. Rev Bras Anesthesiol. 2012; 62: 3: 387–401.
7. Diksha P, et al. Interaction of Antipsychotics Drugs and Caffeine. Sch. Acad. J. Pharm., 2014; 3(5): 383–387.

8. Maxová M. Může konzumace kávy ovlivnit riziko rozvoje diabetu 2. typu? *Klin FarmakolFarm* 2009; 23(2): 83–84.
9. Darbynian V. Rhodiola rosea in stress induced fatigue – A double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*, Vol. 7(5)., 365–371.
10. Spasov AA. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of Rhodiola rosea SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine*, Vol. 7(2), 85–89.
11. Jówko E. (2016). Effects of Rhodiola rosea supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men. *Journal of Sport and Health Science*. doi:10.1016/j.jshs.2016.05.005
12. Gerbarg PL. (2016). Pause menopause with Rhodiola rosea, a natural selective estrogen receptor modulator. *Phyto-medicine*(23), 763–769.
13. Saratikov AS. The Golden Root (Rhodiola rosea). Tomsk University Publishing, Tomsk, 126 s.
14. Kelly GS. Rhodiola rosea: a possible plant adaptogen. *Altern. Med. Rev.* 6, 293–302.
15. Brown RP, et al., Rhodiola rosea: a phytomedicinal overview. *HerbalGram* 56, 40–52.
16. Saratikov AS, Krasnov EA, Rhodiola rosea (Golden root) Fourth edition, Revised and Enlarged. Tomsk State University Publishing House, 292 s.
17. Panossian AG, Wikman G, Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress—protective activity. *Pharmaceuticals* 3, 188–224
18. Panossian AG, et al. Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine* 17, 481–493.
19. Cuerrier A, Ampong-Nyarko K. (Eds.) Rhodiola rosea, in Series: Traditional Herbal Medicines for Modern Times. CRC Press, Boca Raton-London-New York, 304 s.
20. Martin J, et al. Léčivé rostliny s hypnotickým a sedativním účinkem. *Prakt. Lékáren.* 2014; 10(6): 226–228.
21. Jiráček R. Extractum ginkgo biloba EGb761 a jeho využití v psychiatrii, *Neurologie pro praxi*, 2018, Supplementum, ročník 19.
22. Mazza M, Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 981–985.
23. Smith RAJ, Robin AJ, et al. Mitochondrial Pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 2002; 21(6): 341–352.
24. Tan MS, et al. Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: A systematic review and Meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease*. 2015; (43(2): 589–603.
25. Vellas B, et al. GuidAge Study Group. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neuro.* 2012; 11(10): 851–859.
26. White HL, et al. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibits monoamine oxidase. *Life Sci* 1996; 58(16): 1315.
27. Hassanzadeh M, et al. Comparing the effects of relaxation technique and inhalation aromatherapy on fatigue in patients undergoing hemodialysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2018; 31: 210e214.