Pycnogenol a klinikai gyakorlatban

KISS István, TAVASZY Mariann, FARSANG Csaba

A polifenolok csoportjába tartozó flavonoidok megtalálhatók számos növényben, nagy koncentrációban a francia tengerparti fenyőfa kérgében is. A szerzők összefoglalják a francia tengerparti fenyőkéreg standardizált kivonatával (French maritime pine bark extraxt), a pycnogenollal végzett széles körű kísérletes és klinikai kutatások során kapott eredményeket. A pycnogenol csökkenti a szabad gyökök képződését és hatásait (antioxidáns hatás). Gyulladáscsökkentő hatású, az eNOS-szintézis stimulációjával megnöveli a vasodilatator hatású anyagok (NO, prosztaciklin) és csökkenti a vasoconstrictor anyagok (endothelin-1, tromboxán) termelődését, a következményes vasodilatatio révén megnöveli a szöveti véráramlást és csökkenti a vérnyomást. Csökkenti a thrombocyták aggregációját, az LDL-koleszterin-szintet és növeli a HDL-koleszterin-szintet, kimutatták antidiabetikus hatását is. Potenciálisan tehát jelentős cardiovascularis kockázatcsökkentő hatása lehet. Mindemellett kimutatták antibakteriális és antivirális hatását is. Eredményesen alkalmazták a figyelemhiányos hiperaktív gyermekek esetében, valamint dysmenorrhoeában, klimaktériumban, glaucomában és asthma bronchialéban is.

polifenol, flavonoidok, pycnogenol, antioxidáns hatás, gyulladáscsökkentő hatás, cardiovascularis kockázat

PYCNOGENOL: BIOLOGICAL PROPERTIES AND CLINICAL EFFECTS OF FRENCH MARITIME PINE BARK EXTRACTUM

Polyphenols, which belong to the group of flavonoids, can be found in a number of plants, and are present in a high concentration in the French maritime pine bark. The authors summarise results of large-scale experimental and clinical studies on pycnogenol®, the standardised extract of French maritime pine bark. Pycnogenol decreases production and effects of free radicals (antioxidant effect). It has antiinflammatory properties, and, by the stimulation of eNOS-synthesis, it increases the production of vasodilatory compounds (e.g. NO, prostacyclin) and decreases that of vascoconstrictor compounds (endothelin-1, thromboxane) materials. These changes lead to vasodilation, which results in increased tissue perfusion and decreased blood pressure. Pycnogenol also decreases platelet aggregation and LDL-cholesterol level and increases HDL-cholesterol level. Its antidiabetic effect has also been shown. Consequently, it may substantially decrease cardiovascular risk. In addition to these results, pycnogenol has been also found to have antibacterial and antiviral effects. It has been successfully used in children with attention deficit hyperactivity disorder, as well as in adults with dysmenorrhea, climacterial disturbances, glaucoma or asthma bronchiale.

Polyphenol, flavonoids, pycnogenol, antioxidant effect, antiinflammatory effect, cardiovascular risk

dr. KISS István (levelező szerző/correspondent): Dél-budai Nephrologiai Központ, Fővárosi Önkormányzat, Szent Imre Kórház Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil és B. Braun Avitum Hungary Zrt. 1. Sz. Dialízisközpont; Geriátriai Tanszéki Csoport, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/St. Imre Hospital, Department of Internal Medicine; 1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: ikiss@enternet.hu
dr. TAVASZY Mariann: Villányi Gyógyszertár;
dr. FARSANG Csaba: Fővárosi Önkormányzat, Szent Imre Kórház Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete, Kardiometabolikus Centrum

Érkezett: 2011. augusztus 7. Elfogadva: 2011. szeptember 20.

A növényi eredetű, zöldség-gyümölcs táplálékok gazdagok lehetnek rostokban, biológiailag aktív vitaminokban, fitoszterolokban, kéntartalmú anyagokban, karotinoidokban és szerves savakban, polifenolokban. Ezek az anyagok intenzív kutatás tárgyai mind az egészségmegőrzés, mind pedig a betegségmegelőzés és a gyógyítás szempontjából, hiszen ezek mindegyike bizonyos fokú védelmet is jelenthet a daganatos betegségek és a szív- és érrendszeri betegségek ellen *(1)*.

A polifenol természetes anyag, sok tápanyagunk összetevője. Megtalálható a szőlő, alma, vörös és kék áfonya, eper, barbadosi cseresznye,

1. táblázat. A polifenolok osztályozása

Hidroxibenzolsav
Hydroxycinnamonsav
Flavonoidok
Anthocyaninok
Proanthocyanidok
Flavonolok (például quercetin)
Flavonok
Flavanolok
Flavanonok (például hesperetin és naringenin glycozid)
Izoflavonok (szójaszármazékok)
Stilbenek
Lignanok

A mediterrán étrend egészségvédő hatása a polifenoltartalommal lehet összefüggésben.

fekete berkenye, grépfrút, narancs héjában, a mogyoróban, kókuszban, vörös borban, zöld teában, extra szűz olívaolajban és a fekete csokoládéban is. Lehet, hogy a ma korszerűnek tartott „mediterrán étrend" egészségvédő hatása is a polifenoltartalommal lehet összefüggésben.

A polifenolok felosztását az *1. táblázat* tartalmazza.

Szent-Györgyi Albert és munkatársai a citrusfélék C-vitamin-tartalmának vizsgálatakor egy addig ismeretlen komponenst találtak, amelyet P-vitaminnak neveztek el, de az anyag igazából az első, tisztán elválasztott flavonoidok keveréke volt.

A flavonoidok védik a növényi sejteket az UV-sugárzás, valamint a mikroorganizmusok és a rovarok, gombák toxinjainak káros hatásával szemben. Ezek a károsító hatások jórészt a szabad gyökök képződésének fokozásával, vagy az ezeket eltávolító, illetve semlegesítő biológiai folyamatok gátlásával fejtik ki hatásukat. Más és más összetételben és arányban találhatók az adott növény virágában, termésében, levelében vagy levélszárában, és mindig a növényre jellemző összetételben és mennyiségben fordulnak elő. Nevüket a virágszirmok, őszi levelek színét adó sárga festékanyagról kapták, bár sokszínűek lehetnek, és egy részük színtelen. Egyes flavonoidok (antocianidinek, izoflavonoidok) csak bizonyos növényekben, mások (flavonolok) majdnem minden növényben megtalálhatók.

A változatos, többféle zöldséget, gyümölcsöt, fűszer- és gyógynövényeket, finomítatlan olívaolajat tartalmazó étrend tehát megfelelő mennyiségű flavonoidot biztosít a szervezetnek. Az élelmiszerek flavonoidjai nem jelentenek többletkalóriát a szervezet számára, és nincs káros mellékhatásuk. A flavonoidok nem bomlanak le fény, oxigén, savak, lúgok hatására és kevéssé csökken a flavonoidtartalom kíméletes főzés, óvatos hámozás, gyors mosás esetén.

A felmérések szerint a különböző országok lakossága flavonoidokból 20–50 mg-ot fogyaszt naponta. Hazánkban a gyermekek átlagos flavonoidbevitele 19,5 mg/fő/nap, a felnőtt lakosságé 18,8 mg/fő/nap. Az egyénenkénti fogyasztás gyerekek esetében 0–179,3 mg, felnőttek esetében 0,5–309,7 mg között változott *(2)*.

Több mint négyezer éve próbálják és használják a betegségek megelőzésére és gyógyítására a természetes anyagokat az egész világon. Ezek között kitüntetett szerepet játszanak a különböző növényi kéregkivonatok, amelyek jelentősen eltérő kémiai szerkezetű hatóanyagokat tartalmaznak. A szalicilsavat a *Salix alba* kérgéből, az aromaként is használt fahéjat a *Cinnamomum zeylanicum* kérgéből, az alkaloidokat, mint például a kinint a *Cinchona calisaya*, illetve *pubescens* kérgéből vagy a yohimbint a *Corynanthe yohimbe* kérgéből vonták ki. A kéregkivonatokban a legkülönbözőbb tulajdonságokkal rendelkező fitokémiai anyagok gazdag tárházát találjuk *(3)*.

Ilyen a fenyőkéreg-kivonat is. Gyulladáscsökkentő hatásának felismerését és alkalmazását Hippokratészig vezethetjük vissza. A sebgyógyulást kiválóan orvosló fenyőkérget említi a középkorban, 1479-ben *Hans Minner* zürichi gyógyszerész „*Thesaurus Medicaminum*"-ja *(4)*. A tengerparti fenyőkérget *(Pinus pinaster)* már az amerikai őslakos indiánok is használták ételként, ivóléként és gyógyszerként is. A XVI. század közepén *Jacques Cartier* francia hajóskapitány és legénysége vette észre, hogy a fenyőkéregtea megelőzi a C-vitamin-hiánybetegség, a skorbut kialakulását. A bioflavonoidok kutatója, *Jack Masquelier* mutatta ki később, hogy a fenyőkéreg-kivonat igen gazdag bioflavonoidokban és szerves savakban, és ezek a fitonutriensek igen jó szabadgyök-fogók, azaz antioxidáns hatásúak.

A *2. táblázatban* foglaltuk össze azokat a természetes anyagokat, illetve kivonatukat, amelyek polifenolokat tartalmaznak és humán vizsgálatokban is részletesen tanulmányozták hatásukat *(5)*.

Összefoglalónkban a legtöbb klinikai és kísérletes kutatásban vizsgált, flavonoidokat tartalmazó anyaggal, a francia tengerparti fenyőkéregkivonattal (*French maritime pine* bark extract), a pycnogenollal foglalkozunk.

A pycnogenol analízise és farmakokinetikája

A fenyőfa a tűlevelűek legnagyobb meglévő nemzetsége, a *Pinaceae* családjába tartozik, amelyben több mint 100 fajta van. A *Pinus pi-*

naster 30 méter magasra növő, vörösesbarna kérgű fa, páros tűlevelekkel. A flavonoidok, antioxidások kinyerése és meghatározása HPLC-vizsgálattal történt két lépésben, két különböző nyomás és hőmérséklet alkalmazásával *(6)*. Az első lépésben kinyerhető frakció (84%) 30–60% közötti antioxidáns-aktivitást, a második lépésben kinyert frakció viszont 60–84%-os aktivitást mutatott. A *Pinus pinaster* kéregkivonatának HPLC ujjlenyomat-analízisével (USA standard) sikerült a négy fő összetevő megállapítása: a kávésav, a katechin, a ferulasav és a taxifolin *(7)*. Ez a módszer tette lehetővé a későbbiekben a táplálékkiegészítőként alkalmazott fenyőkéreg-kivonat (a francia tengerparti fenyőkéreg kivonata, védett nevén *pycnogenol*) hatékony vizsgálatát és azonosítását is.

A fenyőkéreg-kivonat barna por, amely száraz és sötét helyen tárolva stabil állapotban marad. Azáltal, hogy igen gazdag a proanthocyanidinben, tartalma kifejezetten vízoldékony. Szájon át bevéve gyorsan felszívódik és eloszlik a szervezetben. Egészséges önkénteseken vizsgálva *(8)* a plazmakoncentráció maximuma a 300 mg bevételét követő 14. órában a katechinre vonatkozóan 107 ng/ml, a kávésavra vonatkozóan 17 ng/ml, a ferulasavra vonatkozóan 15 ng/ml és a taxifolinra vonatkozóan 33 ng/ml volt. Található még egy metabolit (valerolacton) is 4 ng/ml koncentrációban. Igazolódott az is, hogy a pycnogenol metabolizálódik emberben (ferulasav, procyanidin, valerolacton, konjugált valerolacton), a metabolitok csúcskoncentrációja a vizeletben az orális alkalmazást követően 8–12 órával jelenik meg *(9)*. Ez felhasználható a pycnogenol alkalmazásakor a fenyőkéreg-kivonat szedésének ellenőrzésére is, a jellemző metabolit ferulasav mérésével *(10)*.

A pycnogenol biológiai hatásai

Tekintettel arra, hogy a fenyőkéreg-kivonat (pycnogenol) igen sokféle kémiai anyagot tartalmaz, nem meglepő, hogy hatásai is rendkívül széles körűek. A csoportosított fő hatások a következőek: szabadgyök-fogó antioxidáns hatás, gyulladáscsökkentő hatás, a nitrogén-monoxid-szintézisében szereplő enzim (eNOS) stimulációjával közvetített, nitrogén-monoxidhoz (NO) köthető hatások és ezeken kívül kimutatott az antibakteriális és az antivirális hatás is *(11, 12)*. E hatások kutatásában és kísérletes megfigyelésében magyar munkacsoport is jelentős szerepet játszott *(13, 14)*.

A szabadgyök-fogó hatást tekintve a *Pinus pinaster* és a *Pinus radiata* kivonatok különböznek egymástól, de ez mindkettőnél bizonyított és kifejezett. Magyar kutatócsoport is igazolta a kivonatok vizsgálatakor, hogy az antioxidáns tulajdonság a 60–80%-ban jelen lévő procyanidinekhez kötődik *(13–15)*. Kiemelendő, hogy a pycnogenol más, ismert antioxidáns anyagok hatását is képes tovább fokozni, így például az aszkorbinsavét és a troloxét *(16)*. Fokozza a fiziológiailag aktív androgének szintézisét is *(17)*. A pycnogenol nephroprotectiv hatásának bizonyult az oxidatív károsodás, valamint az ischaemia/reperfúzió folyamata során *(18)*.

A pycnogenol gátolja a proinflammatorikus citokinek génexpresszióját, a hidrogén-peroxid által generált szabad oxigéngyökök keletkezését *(19)*. Blokkolja a foszfolipid-A2-aktivitást és gátolja az 5-lipoxigenáz (5-LOX, COX-2) gén expresszióját *(20)*. A pycnogenol potenciális antiallergiás hatású is, mivel szupprimálja az IgE által mediált immunológiai és allergiás folyamatokat *(21)*, gátolván a hisztamin és más citokinek felszabadulását. A gyulladáscsökkentő effektus egyik bizonyítéka a mátrix metalloproteináz enzim felszabadulásának gátlása monocytákból, amely hatást pycnogenollal is bizonyították egészséges önkéntesek esetében *(8)*. Sportolók vizsgálatával bizonyították, hogy az izomgyulladás csökkentésére a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel azonos mértékű, ámde azok mellékhatásától mentes eredményt lehetett elérni pycno-

A pycnogenol gátolja a proinflammatorikus citokinek génexpresszióját.

2. táblázat. Polifenolokat tartalmazó természetes anyagok, kivonatok

Flavonolok, flavonoltartalmú élelmiszer	
Gingko biloba kivonat, hagyma	quercetin
Petrezselyem	apigenin
Izoflavonok és izoflavontartalmú élelmiszer	
Szója és szójatartalmú élelmiszer, illetve -kivonat	genistein, daidzein
Izoflavontartalmú kivonat	genistein, daidzein
Vörös lóhere	genistein, daidzein, biochanin, formononetin
Monomer katechinek és katechintartalmú élelmiszer	
Fekete tea, zöld tea	katechin
Procyanidinek és procyanidintartalmú élelmiszer	
Kakaó, csokoládé	procyanidin, catechin
Vörös áfonyalé, áfonyalé	procyanidin
Feketeribizlilé és almalé	procyanidin, anthocyanin, quercetin
Kék szőlőlé, szőlőlé, gránátalmalé, szőlőmagkivonat	procyanidin
Vörös bor	procyanidin, anthocyanin, quercetin
Francia tengerparti fenyőkéreg kivonata (pycnogenol)	procyanidin, monomer catechin

genollal *(22)*. Az endothelfüggő vasodilatatio a vascularis funkció rendkívül fontos folyamata, amelyet serkenteni tud a pycnogenol az eNOS aktivitásának növelésével és a következményes NO-felszabadulás serkentésével *(23, 24)*.

A pycnogenol klinikai hatásai

Cardiovascularis védelem

A pycnogenol vérnyomáscsökkentő hatása az endotheldiszfunkciót és az endothelfüggő értágító hatást javító képességének tulajdonítható.

Széles körű, fázis I–II-nek is minősíthető klinikai farmakológiai vizsgálatokban igazolták a pycnogenol sokrétű, kedvező klinikai hatásait. Bizonyították, hogy a pycnogenol ember esetében is megnöveli a vasodilatator hatású anyagok (például NO, prosztaciklin) szintézisét, szérumkoncentrációját, ugyanakkor csökkenti bizonyos vasoconstrictor anyagok (endothelin-1, tromboxán) keletkezését. Következményként hatására csökken a thrombocytaaggregáció, vasodilatatio keletkezik, megnő a szöveti véráramlás és csökken a vérnyomás. Csökkenti az LDL-koleszterin-, növeli a HDL-koleszterin-szintet, ezért potenciálisan jelentősen csökkentheti a cardiovascularis kockázatot *(25)*, hiszen feltételezhető az antiatheroscleroticus hatása is. Ezt az *in vitro* kísérletek eredményei igazolták, hiszen a pycnogenol csökkentette az atheroscleroticus plakkokban, a makrofágokban az adipocytadifferenciálódással kapcsolatos fehérje (ADRP) génexpresszióját, amely fehérje kitüntetett szerepet játszik az érelmeszesedés folyamatában, a Toll-like receptor-4 által mediált szignálon keresztül. Hasonlóképpen, a pycnogenol szupprimált más citokineket, illetve növelte az ugyancsak ADRP-expressziót csökkentő AP-1, NF-κ-B aktivitását *(26)*.

Véletlen besorolásos, kettős vak, klinikai farmakológiai vizsgálatban tanulmányozták a pycnogenol endotheliumdependens vasodilatatióra gyakorolt hatását. Megállapítható volt, hogy a pycnogenol növelte a NO-szintézist, s fokozta az endotheliumdependens vasodilatatiót *(27)*. *In vitro* vizsgálatban igazolódott, hogy a pycnogenol megnöveli a szalicilsav thrombocytaaggregációt gátló hatását *(28–30)*. *In vivo* ez a cardiovascularis kockázatok csökkentésének lehetőségét jelentheti *(31, 32)*.

A pycnogenol vérnyomáscsökkentő hatása az endotheldiszfunkciót és az endothelfüggő értágító hatást javító képességének tulajdonítható *(33, 34)*. Korábban állatkísérletben kimutatták a fenyőkéreg-kivonat vérnyomáscsökkentő hatását, amely az angiotenzinkonvertáló enzimet (ACE) gátló hatáson alapult. Az ACE-gátló hatás nem volt kompetitív a klinikailag alkalmazott ACE-gátló gyógyszerekével *(35)*, ugyanis a ramiprillel kezelt hypertoniás betegeknek adjuváns szerként pycnogeolt adva a ramiprilcsoporthoz képest a ramipril+pycnogenol csoportban további szignifikáns diasztolés vérnyomáscsökkenés igazolódott, valamint kisebb volt az albuminürítés és csökkent a szérumkreatininszint, illetve jelentősebben csökkent a C-reaktív protein (CRP) szintje. A ramiprilhez képest a pycnogenol további 8%-kal fokozta a vesekéreg véráramlását *(36)*. Egy másik vizsgálatban hypertoniás betegek esetében a pycnogenol adásakor szignifikáns szisztolés vérnyomáscsökkenés következett be, és csökkent a tromboxán vérkoncentrációja is *(37)*.

Az antihipertenzív terápia egyik bázisának tekintett kalciumantagonista gyógyszereket számos beteg nem tudja szedni kellő dózisban a dihidropiridinszármazékokra jellemző boka- és lábszárödéma miatt. Placebokontrollos, egyes vak, nyolchetes klinikai vizsgálatban a pycnogenol csökkentette a kapilláris filtráció nifedipin okozta növekedését. A vizsgálat kisszámú betegen és rövid ideig alkalmazva ugyan, de egyértelműen igazolta a pycnogenol kedvező, kalciumantagonista okozta oedemát csökkentő hatását *(38)*.

Krónikus vénás keringési elégtelenségben több mint öt éve szenvedő betegek esetében vizsgálták a pycnogenol hatását a vénás nyomásra és a visszatelődési időre az ebben a betegségben nem szenvedő kontrollcsoporthoz hasonlítva. A pycnogenollal kezeltek esetében már négy, illetve nyolc hét után szignifikánsan csökkent a kapilláris filtráció és az ödéma. A stasis okozta oedemakészség és az oedema mértéke a pycnogenollal kezeltek csoportjában szignifikánsan csökkent a placebocsoporthoz képest *(39)*. További prospektív, véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatokban is kimutatható volt, hogy a vénás keringési elégtelenségben, vénás hypertoniában és lábszároedemában szenvedő betegek esetében a pycnogenolkezelés jobban csökkentette a tüneteket és javította az állapotot, mint a diosmin+hesperidin kezelés *(40–42)*. A vizsgálattal szembeni kritika volt a diosmin kis dózisa, ennek ellenére biztosan igazolódott, hogy a pycnogenol alkalmas lehet a vénás keringési elégtelenség kezelésére is.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a szívizom-károsodás csökkentése és a cardialis remodelling visszafordítása jelentős terápiás feladat. Állatkísérletekben a pycnogenol, csökkentve a mátrix metalloproteináz gén expresszióját és megnövelve a szívizomszövetben a metalloproteinázt gátló hatást, hatékonyan befolyásolta a cardialis remodellinget *(43)*.

A pycnogenol védi a C-vitamint és az E-vitamint az endogén oxidatív folyamatoktól, sőt, a C-vitamin oxidált formáját képes bioaktív vitaminná visszaállítani. Az ubiquinon (Q10) a mitokondriumok ATP-szintézisét segíti, és jelentős szerepe van az antioxidáns rendszerekben. Korábbi vizsgálatokban már kimutatták a pycnogenol és a Q10 együttes adásának szinergizmusát a retinoid-lipidek peroxidáció elleni védelmében. Enyhe és középsúlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek egyes vak, placebokontrollos vizsgálatában igazolódott, hogy pycnogenol és Q10 együttes alkalmazásakor nőtt a myocardialis ejekciós frakció, a betegek dyspnoe nélküli járástávolsága, csökkent a perifériás oedema, javult az életminőség *(44, 45)*.

Öt európai országban kétszáz egészséges, 20–60 éves önkéntes vizsgálata igazolta, hogy a vizsgált személyek HDL-koleszterin-szintje az olívaolajjal bevitt polifenol koncenrációjával egyenes arányban és szignifikánsan nőtt, míg az LDL-koleszterin-szint szignifikánsan csökkent, tehát az olívaolaj nemcsak a telítetlenzsírsav-, hanem a magas polifenoltartalma miatt is kedvező hatású *(46)*.

A 11 évig tartó, japán vizsgálatban több mint 40 000 egészséges, 40–79 éves japán vizsgálati alany zöldtea-fogyasztásának hatását elemezték. A jelentős polifenoltartalmú zöld tea fogyasztása mind az össz-, mind a cardiovascularis halálozást csökkentette, a fogyasztás mértékével fordított arányban *(47)*.

Antidiabetikus hatás

A pycnogenol diabeteses betegek esetében mintegy 190-szer hatásosabban gátolta a cukorfelszívódást, csökkentve az étkezés utáni csúcskoncentrációt, mint az akarbóz vagy a zöld tea. A pycnogenol elsősorban az α-glükozidáz enzim szintézisét (nem a hatását) gátolja és nem hat az inzulinszekrécióra. A felszívódás gátlása a procyanidinek koncentrációjától függött *(48)*.

Diabeteses patkányokban alacsony szénhidrát- és magas zsírtartalmú diéta mellett alkalmazott pycnogenol növelte a retinában a glutationperoxidáz és glutationreduktáz enzim aktivitását, csökkentve ezzel az oxidatív folyamatokat, amelyek a diabeteses retinopathia kialakulásához vezetnek. Ugyanakkor csökkentette a cataracta kialakulásának a kockázatát, amely minden kontrollállatban kialakult a kísérlet folyamán *(49)*.

A diabeteses betegek lábszárfekélyei a microangiopathia kialakulását mutatják és igen nagy a rossz prognózist előre jelző értékük. Lokális és orális pycnogenolalkalmazással a fekély gyógyulása és a klinikai tünetek csökkenése jelentősebb mértékű volt a kezeletlen kontrollcsoporthoz képest *(40–42, 50)*.

A pycnogenol szignifikánsan csökkentette az izomrángást is a diabeteses microangiopathiás betegek esetében és claudicatio intermittensben *(51)*. Állatkísérletben pedig csökkentette a motoros ideg ingerületvezetési aktivitását is *(52)*.

Véletlen besorolásos, kettős vak, pacebokontrollos klinikai vizsgálatban a pycnogenol csökkentette a vérnyomást, és csökkent az éhomi vércukorszint, a hemoglobin-A1c aránya (0,8%-kal) és az LDL-koncentráció is *(53)*. Mindezek alapján a pycnogenol kifejezetten hatékonyan mérsékelheti a cardiovascularis kockázatot diabeteses betegek esetében is, ahol számos vascularis szövődmény a tromboxánszint növekedésével állhat összefüggésben. Diabeteses patkányokban a pycnogenol képes volt csökkenteni a tromboxán-A2- és -B2-szintet. Ez a hatása nem különbözött a szalicilsavétól, s együttes adásuk nem csökkentette tovább a tromboxánszintet *(54)*.

A pycnogenol-előkezelés csökkentette a kemoterápia és sugárterápia mellékhatásainak gyakoriságát.

Daganatellenes hatás

A pycnogenol-előkezelés képes volt csökkenteni a polimorfonukleáris sejteken és petefészek-sejtvonalon a talcum (zsírkő) indukálta daganatos sejttranszformációt és a szabadgyök-képződést *(55)*. Egyes vak, placebokontrollos vizsgálatban, daganatos betegek esetében a pycnogenol-előkezelés jelentősen csökkentette a kemoterápia és sugárterápia mellékhatásainak gyakoriságát, következményként a pycnogenollal kezelt betegek jobban tolerálták a kemoterápiát és kevesebbszer kerültek kórházba *(56, 57)*.

Neurológiai hatások

Az idegsejtek degenerációja a memória és a figyelem csökkenéséhez, a tanulási képesség hiányához vezethet. Ezekben a kórfolyamatokban is tanulmányozták a pycnogenol hatásait. Egészséges idősek esetében három hónapig alkalmazva a pycnogenolt (150 mg/nap) javult a memórián alapuló szellemi képesség és csökkent a lipidperoxidáz-aktivitást mutató F2-isoprostanok vérszintje a placebóval kezelt kontrollcsoporthoz képest *(58, 59)*. Ennek jelentősége lehet Alzheimer-kórban, amikor az értelmi képességek csökkenése az oxidatív stressz fokozódásától is függhet.

A pycnogenol a placebóhoz képest dózisfüggően, szignifikánsan csökkentette a fülzúgás mértékét négyhetes kezelést követően *(60)*.

3. táblázat. A pycnogenol egyéb betegségekben és állapotokban kimutatott hatásai

Endometriosis csökkentése
Menstruációs fájdalom csökkentése
Terhesség során jelentkező fájdalom csökkentése
Peri-menopauzás tünetek csökkentése
A normális erectilis funkció visszaállítása
A spermiumok mozgásképességének és számának növelése
A kollagénszintézis növelése – a ráncosodás csökkentése
A psoriasis aktivitásának csökkentése
Az intraocularis nyomás csökkentése
A retina ödémakészségének csökkentése diabeteses retinopathiában
Az asthma bronchiale tüneteinek csökkentése gyermek- és időskorban
Az allergiás rhinitis tüneteinek csökkentése
A térdízületi osteoarthritis okozta fájdalom csökkentése
Az izomgörcs okozta fájdalom csökkentése aktív sportolóknál
Keringési elégtelenségben, diabeteses microangiopathiás betegek esetében az izomgörcs és a fájdalom csökkentése
Az akut vérzéses események csökkentése
SLE-ben a gyulladásos index csökkentése
Rágógumi formájában csökkenti a fogínyvérzést és a szájüregi plakk-képződést
Hosszú repülőutakon a thrombosis, thrombophlebitis, láboedema csökkentése
A „jet-lag” jelenség csökkentése

Nem toxikus, nem cancerogen és nem mutagén.

A figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban szenvedő gyermekek esetében a pycnogenol normalizálta a teljes antioxidáns állapotot *(61)*, és szignifikánsan csökkentette a szérum réz- és vasszintjét, valamint a réz/cink hányados értékét, ami a klinikai tünetek mérséklésével járt együtt *(62)*.

A populáció egynegyedét valamilyen formában és mértékben érinti a migrénbetegség. Pycnogenolkezelés hatására a fejfájós napok száma és a fejfájás súlyossága is szignifikánsan csökkent *(63)*.

A *3. táblázatban* foglaltuk össze a pycnogenol egyéb betegségekben és állapotokban klinikai vizsgálatokkal kimutatott hatását.

Összefoglalás

A polifenolok közé tartozó flavonoidok természetes táplálékaink, a zöldségek-gyümölcsök alapvető alkotóelemei. Ahogy a növényeket védik az ultraibolya sugárzástól, az oxidatív folyamatoktól, a baktériumoktól, vírusoktól és gombáktól, úgy mindezen képességük felhasználható lehet a humán gyógyításban is. A növényi kéregkivonatok közül a fenyőkéreg, ezek között is a francia tengeri fenyő kérgének kivonata (pycnogenol) évek óta az érdeklődés előterében áll. A biztató állatkísérletes eredményeket követően a humán vizsgálatok sok hatástani részletet és klinikai alkalmazási lehetőséget tisztáztak. Kevés olyan természetes anyag van, amelyet ilyen alapossággal, véletlen besorolásos, placebokontrollos, kettős vak, prospektív vizsgálatok sokaságával értékeltek volna. Mai ismereteink szerint a többféle flavonoidot tartalmazó pycnogenol szabadgyök-fogó antioxidáns hatású, gyulladáscsökkentő hatású, az eNOS-szintézis stimulációjával, a NO-, a prosztaciklinképzés fokozásával vasodilatator hatású, ugyanakkor csökkenti a vasoconstrictor anyagok termelődését (endothelin-1, tromboxán) is, így megnöveli a szöveti véráramlást. Kimutatták antibakteriális és antivirális hatását is. Mindemellett csökkenti a thrombocyták aggregációját, a vérnyomást. Kedvező metabolikus hatását mutatja, hogy csökkenti az LDL-koleszterin-, növeli a HDL-koleszterin-szintet, és antidiabetikus hatása is van. Mindezek alapján potenciálisan jelentős lehet cardiovascularis kockázatot csökkentő effektusa. Igen eredményes alkalmazása figyelemhiányos hiperaktív zavarban, valamint dysmenorrhoeában, klimaktériumban, terhességi fájdalomban, glaucomában és asthma bronchialában.

Nem toxikus, nem cancerogen és nem mutagén. Jelenlegi ismereteink szerint ellenjavallata a terhesség első trimeszterén kívül nincsen. A tapasztalatok hiányában hatévesnél fiatalabb gyermekeknek nem ajánlott, és fokozott figyelem szükséges antikoaguláns, illetve thrombocyta-aggregáció-gátló gyógyszerekkel együtt adva. Az eddigi alkalmazások átlagos időtartama egy–három hónap volt, de a hosszabb idejű alkalmazásnak sincs ellenjavallata.

Hatásának sokfélesége adjuváns terápiaként is felhívja a figyelmet széles körű alkalmazhatóságára.

Irodalom: a részletes irodalomjegyzék a www.elitmed.hu oldalon található.

Irodalom

1. *Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C.* Bioavailability and bioefficacy of polifenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr 2005;81(Suppl):230S-42S.*
2. *Lugasi A.* Az élelmiszer eredetű flavonoidok potenciális egészségvédő hatása. *Orv Hetil 2000;141:1751-60.*
3. *Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jaemel K.* A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacology 2011; 133:261-77.*
4. *Drehsen G.* From ancient pine bark uses to pycnogenol. In: Antioxidant food Supplements in Human Health. *Academic Press; 1999. p. 311-22.*
5. *Williamson G, Manach C.* Bioavailability and bioefficacy of polifenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr 2005;81(Suppl):243S-55S.*
6. *Braga MEM, Rosa MSS, Seabra IJ, Facanali R, Marques MOM, de Sousa HC.* Fractioned SFE of antioxidants from maritime pine bark. *J Supercritical Fluids 2008;47:37-48.*
7. *Chen P, Song F, Lin LZ.* Chromatographic fingerprint analysis of pycnogenol dietary supplements. *J AOAC International 2009;92:624-32.*
8. *Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, et al.* Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacology 2006;3:4.*
9. *Düweler KG, Rohdewald P.* Urinary metabolites of French maritime pine bark extract in humans. *Pharmazie 2000; 55:364-8.*
10. *Virgili F, Pagana G, Bourne L, Rimbach G, Natella F, Rice-Evans C, et al.* Ferulic acid excretion as a marker of consumption of a french maritime pine (Pinus Maritima) bark extract. *Free Radical Biology & Medicine 2000;28:1249-56.*
11. *Rohdewald P.* Pycnogenol. In: *Rice-Evans C, Packer L (editors).* Flavonoids in Health and disease. *Marcel Dekker Inc. 1998.*
12. *Drehsen G.* From ancient pine bark use to pycnogenol. Chapter 20. In: *Packer L, Hiramatsu M, Yoshikawa T (editors).* Antioxidant food Supplements in Human Health. *Academic Press; 1999. p. 311-22.*
13. *Blazsó G, Gábor M, Sibbel R, Rohdewald P.* Antiinflammatory and superoxide radical scavenging activities of a procyanidins containing extract from the bark of Pinus pinaster Sol. and its fractions. *Pham Pharmacol Lett 1994; 3:217-20.*
14. *Blazsó G, Gábor M, Rohdewald P.* Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from Pinus pinaster Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie 1997;52:380-2.*
15. *Jerez M, Tourino S, Sineiro J, Torres JL, Nunez MJ.* Procyanidins from pine bark. Relationship between structure, composition and antiradical activity. *Food Chemistry 2007;104:518-27.*
16. *Sivonova M, Zitnanova I, Harokova L, Strosova M, Muchova J, Balgavy P, et al.* The combined effect of pycnogenol with ascorbic acid and trolox on the oxidation of lipids and proteins. *General Physiological Biophysics 2006;25:379-96.*
17. *Figuero E, Soory M, Cerero R, Bascones A.* Oxidant/antioxidant interactions of nicotine, coenzyme Q 10, pycnogenol and phytoestrogens in oral periosteal fibroblasts and phytoestrogens in oral periosteal fibroblasts and MG63 osteoblasts. *Steroids 2006;71:1062-72.*
18. *Sehirli AO, Sener G.* Protective effects of pycnogenol against ischemia reperfusion-induced oxidative renal injury in rats. *Renal Failure 2009;31:690-7.*
19. *Cho KJ, Yun CH, Packer L, Chung AS.* Inhibition mechanism of bioflavonoids extracted from the bark of Pinus maritime on the expression of proinflammatory cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences 2006;928:141-6.*
20. *Canali R, Comitato R, Schonlau F, Virgili F.* The anti-inflammatory pharmacology of pycnogenol in humans involves COX-2 and 5-LOX mRNA expression in leukocytes. *International Immunopharmacology 2009;9:1145-9.*
21. *Choi YH, Yan GH.* Pycnogenol inhibits immunoglobulin E-mediated allergic response in mast cells. *Phytotherapy Research 2009;23:1691-5.*
22. *Maroon JC, Bosst JW, Bordan KA, Lorenz KM, Ross NA.* Natural antiinflammatory agents for pain relief in athletes. American Association of Neurological Surgeons. Neurosurgery Focus 2006;21.
23. *Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, et al.* French maritime pine bark extract. Augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension Res 2007;30:775-80.*
24. *Wei ZH, Peng QL, Lau BHS.* Pycnogenol enchances endothelial cell antioxidant defenses. *Redox Report 1997;3: 219-24.*
25. *Watson RR.* Pycnogenol and cardiovascular health. *Evidence-Based Integrative Medicine 2003;1:27-32.*
26. *Gu JQ, Ikuyama S, Wei P, Fan B, Oyama J, Inoguchi T, et al.* Pycnogenol, an extract from French maritime pine, suppresses Toll like receptor 4-mediated expression of adipose differentiation-related protein in macrophages. *American Journal of Physiological and Endocrinological Metabolism 2008;295:390-400.*
27. *Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, et al.* French maritime pine bark extract. Augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension Research 2007;30:775-80.*
28. *Golanski J, Muchova J, Golanski R, Durackova Z, Markuszewski L, Watala C.* Does pycnogenol intensify the efficacy of acetylsalisylic acid in the inhibition of platelet function? In vitro experience. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (online) 2006;60:316-21.*
29. *Pütter M, Grotemeyer KHM, Würthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, et al.* Inhibition od smoking-induced platelet aggregation by aspirin and pycnogenol. *Thromb Res 1999;95:155-61.*
30. *Watson RR.* Reduction of cardiovascular disease risk factors by French maritime pine bark extract. *CVR&R 1999;20:326-9.*
31. *Araghi-Niknam M, Hosseini S, Larson D, Rohdewald P, Watson RR.* Pine bark extract reduces platelet aggregation. *Int Med 1999;2:73-7.*
32. *Wang S, Tan D, Zhao Y, Gao G, Gao X, Hu L.* The effect of pycnogenol on the microcirculation, platelet function and ischemic myocardium in patients with coronary artery diseases. *European Bulletin Drug Res 1999;7:19-25.*
33. *Kwaka C-J, Kuboa E, Fujiia K, Nishimuraa Y, Kobuchia S, Ohkitaa M, et al.* Antihypertensive effect of French maritime pine bark extract (Flavangenol): possible involvement of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation. *J Hypertens 2009;27:92-101.*
34. *Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Würthwein G, Rohdewald P.* Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. *Life Sciences 2004;74:855-62.*
35. *Blaszó G, Gáspár R, Gábor M, Rüve H-J, Rohdewald P.* ACE inhibition and hypotensive effect of a procyanidins containing extract from the bark of Pinus pinaster Sol. *Pharm Pharmacol Lett 1996;6:8-11.*
36. *Cesarone MR, Belcaro G, Stuard S, Schönlau F, Di Renzo A, Grossi MG, et al.* Kidney Flow and Function in Hypertension: Protective Effects of Pycnogenol in Hypertensive Participants – Controlled Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010;15:41-6.*
37. *Hosseini S, Lee J, Sepulveda RT, Rohdewald P, Watson RR.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of pycnogenol in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients. *Nutrition Res 2001;21: 1251-60.*
38. *Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, Cornelli U, Rodhewald P, Ledda A, et al.* Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (Nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with pycnoge-

nol. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2006; 12:440-4.*
39. *Schmidtke I, Schoop W.* Le pycnogénol: Thérapeutique médicamenteuse de l'oedéme statique. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheits Medizin 1995; p. 114-5.*
40. *Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda, A, Vinciguerra G, et al.* Comparison of pycnogenol and daflon in treating chronic venous inefficiency: a prospective controlled study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2006;12:205-12.*
41. *Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, et al.* Improvement of diabetic microangiopathy with pycnogenol(R): a prospective controlled study. *Angiology 2006;57:431-6.*
42. *Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Viniciquerra G, et al.* Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with pycnogenol. *Angiology 2006;57:569-76.*
43. *Zibadi S, Yu Q, Rohdewald PJ, Larson DF, Watson RR.* Impact of pycnogenol on cardiac extracellular matrix remodeling induced by L-NAME administration. *Cardiovascular Toxicology 2007;7:10-8.*
44. *Apor P.* A szívelégtelenség kezelésében adjuváns Q10 és Pycnogenol hatásosságáról. *Cardiol Hung 2011;41:146.*
45. *Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Hosoi M, Ippolito E, Bavera P, et al.* Investigation of Pycnogenol in combination with Qoenzym Q10 in heart failure patients (NYHA II/III). *Panminerva Med 2010;52(Suppl. 1-2):21-5.*
46. *Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al; EUROLIVE Study Group.* The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med 2006;145: 333-41.*
47. *Shinichi Kuriyama, Taichi Shimazu, Kaori Ohmori, Nobutaka Kikuchi, Naoki Nakaya, Yoshikazu Nishino, et al.* Green Tea Consumption and Mortality Due to Cardiovascular Disease, Cancer, and All Causes in Japan. The Ohsaki Study. *JAMA 2006;296:1255-65.*
48. *Schafer A, Hogger P.* Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (pycnogenol) effectively inhibits alpha-glucosidase glue. *Diabetics Research and Clinical Practice 2007;77:41-6.*
49. *Kamuren ZT, McPeek CG, Sanders RA, Watkins 3rd. JB.* Effects of low carbohydrate diet and pycnogenol treatment on retinal antioxidant enzymes in normal and diabetic rats. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2006;22:10-8.*
50. *Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ledda A, DiRenzo A, Stuard S, et al.* Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with pycnogenol. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2006;12:318-23.*
51. *Vinciquerra G, Belcaro G, Cesarobne MR, Rohdewald P, Stuard S, Ricci A, et al.* Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy. *Angiology 2006;57:331-9.*
52. *Jankyova S, Kucera P, Goldenberg Z, Yaghi D, Navarova J, Kyselova Z, et al.* Pycnogenol efficiency on glycaemia, motornerve conduction velocity and markers of oxidative stress in mild type diabetes in rats. *Phytotherapy Research 2009;23:1169-74.*
53. *Kilmas J, Kmecova J, Jankyova S, Yaghi D, Priesolova E, Kyselova Z, et al.* Pycnogenol improves left ventricular function in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Phytother Res 2010;24:969-74.*
54. *Zibadi S, Rohdewald PJ, Park D, Watson RR.* Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. *Nutritional Research 2008;28:315-20.*
55. *Buz'Zard AR, Lau BH.* Pycnogenol reduces talc-induced neoplastic transformation in human ovarian cell cultures. *Phytother Res 2007;21:579-86.*
56. *Belcaro G, Cesarone MR, Genovesi D, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A, et al.* Pycnogenol may alleviate adverse effects in oncologic treatment. *Panminerva Medica 2008;50:227-34.*
57. *Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, Zulli C, Errichi BM, Vinciguerra G, et al.* Treatment of osteoarthritis with pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteoarthritis study), evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res 2008;22:518-23.*
58. *Ishrat T, Parveen K, Hoda MN, Khan MB, Yousuf S, Ansari MA, et al.* Effects of pycnogenol and vitamin E on cognitive deficits and oxidative damage induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Behavioural Pharmacology 2009;20:567-75.*
59. *Ryan J, Croft K, Mori T, Wesnes K, Spong J, Downey L, et al.* An examination of the effects of antioxidant pycnogenol on cognitive performance, serum liquid profile, endocrinological and oxidative stress biomarkers in an alderly population. *Journal of Psychopharmacology 2008;2:553-62.*
60. *Belcaro G.* Improvement in cochlear flow with Pycnogenol in patients with tinnitus: a pilot evaluation. *Panminerva Medica 2010;52(Suppl 1):63-8.*
61. *Dvorakova M, Sivonova M, Trebatcika J, Skodacek I, Waczulikova I, Muchova J, et al.* The effect of polyphenolic extract from pine bark. Pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Redox Report 2006;11: 163-72.*
62. *Viktorinova A, Trebaticka J, Paduchova Z, Ursinyova M, Uhnakova I, Masanova V, et al.* Natural polyphenols modify trace element status and improve clinical symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy 2009; doi:10.1016/j.biopha.2009. 04.040.*
63. *Chayasirisobhon S.* Use of a pine bark extract and antioxidant vitamin combination product as therapy for migraine in patients refractory to pharmacologic medication. *Headache 2006;46:788-93.*

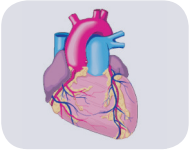
www.flavogard.com

FLAVOGARD

(Pycnogenol)

PYCNOGENOL® NATURE'S SUPER ANTIOXIDANT

40 ÉVES KUTATÓMUNKA
100 KLINIKAI VIZSGÁLAT
250 TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNY

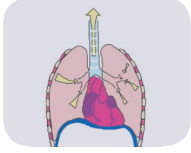


SZÍV- ÉS ÉRRENDSZER

javította a véráramlást[1]
csökkentette a vérnyomást[2] és a a koleszterin-szintet[3]
csökkentette a vérlemezke-összetapadást[4]

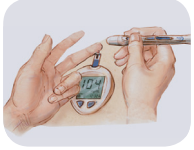
VISSZÉRPROBLÉMÁK

csökkentette a lábszár/láb duzzanatokat[5]
enyhítette a visszérbetegség szubjektív tüneteit
(fájdalom, görcs, nehéz láb)[6]



ASZTMA, ALLERGIA

javította a légzési funkciót[7]
drasztikusan csökkentette a súlyos asztmás rohamok gyakoriságát[8]
enyhítette az allergiás rhinitis szem- és orrtüneteit[9]



CUKORBETEGSÉG

csökkentette a vércukorszintet[10]
csökkentette a szív-és érbetegségek kockázati tényezőit[11]
csökkentette a kiserek károsodásával összefüggő szövődményeket
(lábfekély[12], diabéteszes retinopátia[13])

NŐKNEK

fokozta a bőr rugalmasságát[14]
segített megelőzni az UV-sugarak káros hatásait[15]
enyhítette a menstruációs fájdalmakat[16]
és javította az endometriózist[17]

Referenciák: (1) Hypertens Res 30: 775-780, 2007; (2) Nutr Res 21: 67-76, 2001; (3) Acta Obst Gynecol 86: 978-985, 2007; (4) Thromb Res 95: 155-161, 1999; (5) Clin Appl Thromb Hemost 11(3): 289-294, 2005; (6) Phytomedicine 17(11): 835-839, 2010; (7) J Medicinal Food 4: 201-209, 2001; (8) J Asthma 41: 825-832, 2004; (9) Phytother Res 24(8): 1115-1119, 2010; (10) Diabetes Care 27: 839, 2004; (11) Nutrition Research 28: 315-320, 2008; (12) Clin Appl Thromb Hemost 12: 318-323, 2006; (13) J Ocul Pharmacol Ther 25: 537-540, 2009; (14) J Dermatol Treat 15: 222-226, 2004; (15) Free Rad Biol Med 30: 154-160, 2001; (16) J Reprod Med 49(10): 828-832, 2004; (17) J Reprod Med 52(8): 703-708, 2007.

A FLAVOGARD 50 mg étrend-kiegészítő tabletta 30x kapható a gyógyszertárakban. Az étrend-kiegészítők nem helyettesítik a vegyes étrendet! A Pycnogenol® a Hörphag Research Ltd. bejegyzett védjegye.

Siema Vital

Gyártja és forgalmazza: Siema Vital Kft.
1038 Budapest, Rózsadomb u. 26.
Telefon: +36 1 243 2051
Mobil: +36 20 932 7288
E-mail: flavogard@flavogard.com
Web: www.flavogard.com