

# Klinička djelotvornost standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora (Pinus pinaster Ait.)

---

Ralić, Marijana

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:063636>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marijana Ralić

KLINIČKA DJELOTVORNOST STANDARDIZIRANOG EKSTRAKTA  
KORE PRIMORSKOG BORA (*Pinus pinaster* Ait.)

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marijana Ralić

KLINIČKA DJELOTVORNOST STANDARDIZIRANOG EKSTRAKTA  
KORE PRIMORSKOOG BORA (*Pinus pinaster* Ait.)

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: FITOFARMACIJA S DIJETOTERAPIJOM

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Biljana Blažeković

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/ na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ listova.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad izrađen je u Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko- biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim mentorstvom izv. prof. dr. sc. Biljane Blažeković, mag. pharm.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Biljani Blažeković na trudu i pomoći od izbora teme rada pa sve do njegova završnog oblikovanja.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na strpljivosti i podršci tijekom studija i izrade rada.

# SAŽETAK RADA

## **Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja je prikupiti, sustavno prikazati i kritički analizirati rezultate dosadašnjih kliničkih istraživanja djelotvornosti standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora, komercijalno dostupnog pod nazivom Pycnogenol®.

## **Materijal**

U svrhu izrade ovog specijalističkog rada pretraživana je literatura prema temi istraživanja u bibliografskim i drugim bazama podataka (PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials.gov i Google Scholar). Pregledani su svi originalni znanstveni radovi, meta-analize, pregledni radovi i stručni radovi relevantni za problematiku ovoga rada te su analitički i kritički proučeni. Pritom su izdvojeni i u radu sažeto prikazani najvažniji rezultati, rasprave i zaključci zaokruženi vlastitim razmatranjima proučavane problematike.

## **Rezultati**

Rad donosi sustavni pregled dostupnih kliničkih dokaza o djelotvornosti primjene standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora u prevenciji i liječenju različitih zdravstvenih problema. Proučavana klinička istraživanja svrstana su u tablice kako bi se dobio uvid o njegovom djelovanju na pojedine organske sustave i/ili bolesti ispitanika. Ustanovljeno je da ekstrakt kore primorskog bora pokazuje brojne kliničke učinke te da je najbolje proučena primjena kod kardiovaskularnih poremećaja. Najveći broj kontroliranih studija govori u prilog poboljšanju endotelne funkcije i kronične venske insuficijencije ispitanika dokazujući poboljšan protok krvi, normalizaciju krvnog tlaka i funkcije trombocita te smanjenje venske insuficijencije. Iako niz studija govori u prilog

korisnosti primjene kod hipertenzije i hiperlipemije, rezultati nisu potpuno konzistentni. Manji broj dobro dizajniranih studija sugerira učinkovitost i primjenu u liječenju astme, ADHD-a, dijabetesa i njegovih komplikacija, ginekoloških problema (dismenoreja, menopauza, endometrioza), osteoartritisa i problema s pamćenjem. Korisni učinci Pycnogenola dokazani su još kod niza drugih indikacija, poput erektilne disfunkcije, dijabetičke mikroangiopatije, metaboličkog sindroma, prehlade, alergijskog rinitisa, grčeva i bolova u mišićima i dr., no temeljeni su na malobrojnim ispitivanjima i/ili malom broj ispitanika i/ili studijama s metodološkim nedostacima.

## **Zaključak**

Pregledom dosadašnjih kliničkih studija može se zaključiti da suplementacija Pycnogenolom pokazuje niz korisnih učinaka na ljudsko tijelo u zdravlju i bolesti. Na temelju parametara koji su praćeni tijekom ispitivanja očito je da se klinički benefit može pripisati antioksidativnom i protuupalnom djelovanju ekstrakta. Najviše studija i znanstvenih dokaza govori u prilog djelotvornosti kore primorskog bora kod različitih kardiovaskularnih poremećaja, prvenstveno kronične venske insuficijencije i bolesti venskog sustava, ali i hipertenzije i hiperlipidemije. Pozitivni utjecaj suplementacije dokazan je još kod niza poremećaja respiratornog, reproduktivnog i neurološkog sustava, te kod nekih upalnih bolesti i dijabetesa, no potrebne su nove, dobro dizajnirane kontrolirane studije na velikom uzorku ispitanika koje će dodatno potvrditi korisnost primjene i osnažiti postojeće dokaze. Buduće studije također bi trebale vrjednovati dugoročne učinke suplementacije Pycnogenolom i utvrditi optimalno trajanje primjene i doziranje.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

The aim of this study was to collect, systematically present and critically analyse the results of recent clinical studies on the efficacy of a standardized maritime pine bark extract available under the trade name Pycnogenol®.

### **Material**

For the purpose of this specialist thesis, the literature has been searched by research topic in bibliographic and other databases (PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials.gov, and Google Scholar). All original scientific papers, meta-analyses, review papers and professional papers relevant to the issues of this thesis have been reviewed and analytically and critically analysed. The most important results, discussions and conclusions are summarized and presented in the thesis together with the own considerations of the studied problem.

### **Results**

The paper provides a systematic review of the available clinical evidence on the effectiveness of the standardized maritime pine bark extract in the prevention and treatment of various health issues. Studied clinical trials were categorized into tables to provide insight into its effect on individual organ systems and/or diseases. It has been found that Pycnogenol shows numerous clinical effects and the most extensively studied use is for cardiovascular disorders. The majority of controlled studies are in favour of improving endothelial function and chronic venous insufficiency of subjects, demonstrating improved blood flow, normalization of blood pressure and platelet function, and reduction of venous insufficiency. Although a number of studies support



the benefit of use in hypertension and hyperlipidemia, the results are not completely consistent. A small number of well-designed studies suggest efficacy and application in the treatment of asthma, ADHD, diabetes and its complications, gynecological problems (dysmenorrhea, menopause, and endometriosis), osteoarthritis, and cognitions. The beneficial effects of Pycnogenol have been demonstrated in a number of other indications, such as erectile dysfunction, diabetic microangiopathy, metabolic syndrome, colds, allergic rhinitis, muscle cramps and pain, etc., but those are based on few studies and/or a small number of subjects and/or methodologically poor studies.

## **Conclusion**

Based on the overview of the recent clinical findings it can be concluded that supplementation with Pycnogenol has shown a number of beneficial effects on different parts of human body in health and disease. Taking into consideration the parameters monitored during the studies, it is obvious that the clinical benefit can be attributed to the antioxidant and anti-inflammatory activities of the standardized extract. Most studies and scientific evidence support the effectiveness of maritime pine bark in various cardiovascular disorders, primarily chronic venous insufficiency and venous system diseases, but also hypertension and hyperlipidemia. The positive impact of supplementation has been demonstrated in a number of disorders of the respiratory, reproductive and neurological systems, and in some inflammatory diseases and diabetes, but new, well-designed controlled studies on a large sample of subjects are needed to further confirm the usefulness of the application and to strengthen existing evidence. Future studies should also evaluate the long-term effects of Pycnogenol supplementation and determine the optimal duration of use and dosage.

## Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. <i>Pinus pinaster</i> Ait. (Pinaceae).....	2
1.2. Povijesna primjena kore primorskog bora.....	5
1.3. Fitokemijski sastav ekstrakta kore primorskog bora.....	6
1.4. Proizvodnja standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora (Pycnogenol®).....	8
1.5. Molekularne osnove farmakološkog djelovanja Pycnogenola.....	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	12
3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	13
3.1. Djelovanje na kardiovaskularne poremećaje.....	14
3.1.1. Djelovanje na poremećaje venskog sustava.....	25
3.2. Djelovanje na dijabetes tipa 2 i komplikacije.....	40
3.3. Djelovanje na upalne bolesti.....	46
3.3.1. Djelovanje na osteoartritis.....	53
3.4. Djelovanje na bolesti respiratornog sustava.....	57
3.5. Djelovanje na reproduktivno zdravlje.....	61
3.6. Djelovanje na kožu.....	66
3.7. Djelovanje na oralno zdravlje.....	69
3.8. Djelovanje na neurološke poremećaje.....	71
3.9. Ostali učinci.....	75
3.10. Antioksidativno djelovanje.....	78
4. RASPRAVA.....	82
5. ZAKLJUČAK.....	89
6. LITERATURA.....	91
7. ŽIVOTOPIS.....	103

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Primorski bor (*Pinus pinaster* Ait.) je crnogorično drvo mediteranskog porijekla koje se uzgojem proširilo i u druge dijelove svijeta. Najveće šume primorskog bora danas nalazimo u Francuskoj i Portugalu gdje se intenzivno uzgaja radi drvne sirovine. Drvo se siječe u dobi od 30-50 godina, a vanjska, debela crvenkastosmeđa kora zaostaje kao nusprodukt koji se u novije vrijeme sve više koristi za proizvodnju ljekovite sirovine.

Ljekovitost kore primorskog bora poznata je već stoljećima jer se tradicionalno rabila u liječenju upala i rana. Kao bogati izvor procijanidina, ali i drugih polifenolnih spojeva, danas se prvenstveno smatra snažnim prirodnim antioksidansom pa joj se zbog toga pripisuju brojna blagotvorna djelovanja na ljudski organizam. Rastuća potražnja za prirodnim preparatima namijenjenim prevenciji i liječenju brojnih kroničnih bolesti u prvi je plan stavila biljne droge bogate antioksidativnim sastavnicama među kojim se posebno ističe kora primorskog bora. Pycnogenol<sup>®</sup> je komercijalno dostupan, patentiran suhi ekstrakt kore primorskog bora standardiziran na 65-75 % procijanidina, a proizvodi ga i distribuira globalna tvrtka Horphag Research sa sjedištem u Genevi, Švicarska. Danas ga nalazimo širom svijeta u više od 700 različitih proizvoda koji svoje mjesto na tržištu pronalaze uglavnom kao dodaci prehrani, ali i biljni lijekovi, te kozmetički i prehrambeni proizvodi [1]. Zbog svoje popularnosti, Pycnogenol je vrlo aktualan znanstvenoj zajednici te je bio predmetom brojnih pretkliničkih i kliničkih istraživanja koja su objavljena u više od 300 znanstvenih članaka. Dosadašnje znanstvene spoznaje upućuju na to da je Pycnogenol netoksičan, potentan i učinkovit antioksidans s nizom blagotvornih učinaka na ljudsko zdravlje.

## 1.1. *Pinus pinaster* Ait. (Pinaceae)

Carstvo: Plantae (biljke)

Podcarstvo: Cormobionta

Odjeljak: Spermatophyta (sjemenjače)

Pododjeljak: golosjemenjače (Coniferophytina)

Razred: četinjače (Pinatae)

Podrazred: Pinidae

Red: borolike (Pinales)

Porodica: borovke, borovi (Pinaceae)

Potporodica: Pinoideae

Rod: *Pinus*

Podrod (Subgenus) *Pinus*

Sekcija (Sectio) *Pinus*

Podsekcija (Subsectio) *Pinus*

Vrsta: *Pinus pinaster*

Sinonimi: *Pinus maritima* Lam.

Hrvatski naziv: primorski bor (*sin.* morski bor)

Primorski bor pripada porodici *Pinaceae* Lindl. 1836. (borovke, borovi) koja obuhvaća 13 rodova s oko 200 većinom vazdazelenih vrsta. Stablo je visine do 30 metara sa široko zaobljenom krošnjom. Kora debela je tamnosmeđa ili crvenkastosiva, u starosti duboko izbrazdana, debela. Crvenkastosmeđi izbojci su goli, a vretenasti, smeđi pupovi tupa vrha pokriveni ljuskama čiji je srebrnastobijeli vrh savijen unazad. U čuperku se nalaze po dvije sjajnozeleno iglice duge 10 - 20 cm, promjera većeg od 2 mm, s obje strane s prugama duž kojih su smještene puči. Jajasto čunjasti, slabije

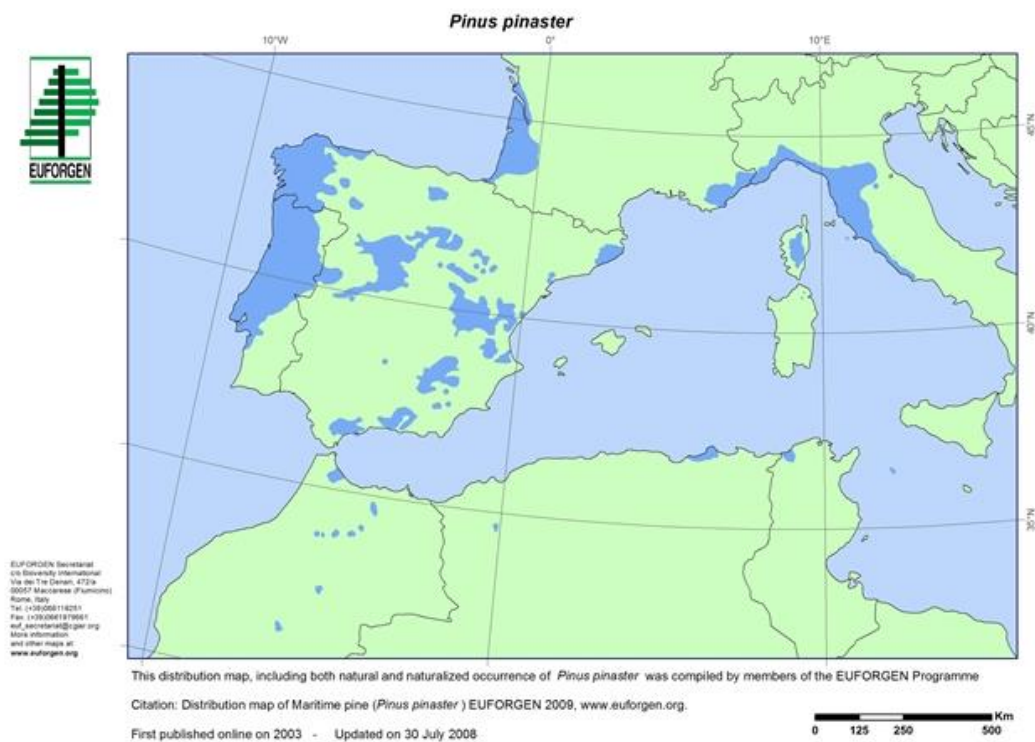


*Slika 1. Primorski bor (Pinus pinaster Ait.)*

savijeni češeri su dugi 9 - 18 cm i široki 5 - 8 cm. U početku su crvenkasti, a zreli svijetlosmeđi i sjajni, po 2 - 4 zajedno. Sjemenke su jajasto duguljaste, s gornje strane

zagasitosmeđe do tamnosive, s donje strane crne i sjajne, dugačke 7 - 8 mm s tamno ispruganim krilcem. Najbolje raste na silikatnim, pjeskovitim tlima u područjima s visokom zračnom vlagom, a slabije na podlozi od vapnenca i dolomita. Dobro podnosi niske temperature [2, 3].

Francuski primorski bor raste u velikim monokulturama na području jugozapadne Francuske, uz Biskajski zaljev, tvoreći šume površine 900 000 hektara. Rasprostranjen je i na Apeninskom i Pirinejskom poluotoku, Sardiniji, Korzici te u sjeverozapadnoj Africi od Maroka do Tunisa. Vrsta je uzgojem proširena i u druge dijelove svijeta, uključujući SAD, Englesku, Južnu Afriku i Australiju [2].



Slika 2. Rasprostranjenost primorskog bora (*Pinus pinaster* Ait.) uključujući područja gdje vrsta raste prirodno ili je naturalizirana (preuzeto s [www.euforgen.org](http://www.euforgen.org))

## 1.2. Povijesna primjena kore primorskog bora

Povezanost između Pycnogenola kao prirodnog produkta čija se primjena temelji na znanstvenim dokazima i tradicionalne uporabe borove kore danas je vrlo očita. Značajan problem pri prikupljanju etnofarmakoloških podataka predstavlja zbunjujuća i nedosljedna botanička terminologija, jer su u prošlosti različite četinjača nazivane „borom“. Tako sve do sredine 20. stoljeća u literaturi susrećemo pomutnju vezano za vrste *Pinus pinaster* i *Pinus silvestris*.

Povijest medicinske uporabe kore primorskog bora seže još u doba Hipokrata, "oca medicine" (≈ 400 g. pr. Kr.), koji opisuje primjenu u liječenju upale.

Francuski istraživač Jacques Cartier sa svojim se mornarima 1535. godine našao na brodu okovanom ledom, u rijeci St. Lawrence u Kanadi. Brojni članovi posade oboljeli su od skorbuta, a nakon što su im Sjevernoamerički domoroci (Indijanci) rekli da uzmu čaj od borove kore mnogi od njih su ozdravili. Otkriće je Cartier zabilježio u arhivima Francuske kraljevske knjižnice, ali je kroz povijest zaboravljeno.

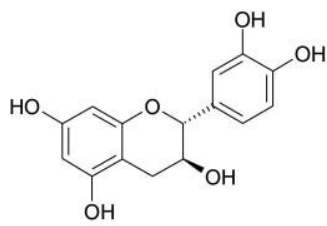
Francuski znanstvenik, prof. Jacques Masquelier sa Sveučilišta u Bordeauxu navodno je 1951. godine pročitao Cartierove zapise i započeo istraživanje djelatnih tvari čaja borove kore te je identificirao oligomerni proantocijanidin [4, 5].

### 1.3. Fitokemijski sastav ekstrakta kore primorskog bora

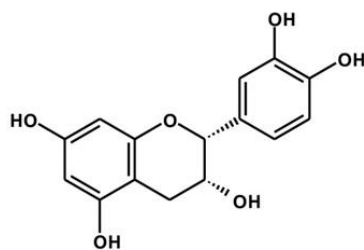
Kora primorskog bora bogati je prirodni izvor polifenolnih spojeva – proantocijanidina, flavonoida i fenolnih kiselina. Glavne djelatne sastavnice kore su procijanidini (kondenzirane trjeslovine) čiji udio u suhom ekstraktu iznosi oko 65-75 %. Proantocijanidini su oligomerni/polimerni spojevi različitih duljina lanaca građenih od molekula flavan-3-ola - katehina i epikatehina. Uglavnom sadrže 2-12 monomernih jedinica, te se s obzirom na interflavansku povezanost monomera ubrajaju u B-tip proantocijanidina. Prevladavaju dimeri B1 i B3 koji se sastoje od jedinica epikatehin - katehin ili katehin - katehin povezanih C4-C8 vezom. Rjeđi su procijanidini B6 i B7 kod kojih su dvije molekule katehina i/ili epikatehina povezane C4-C6 vezom. Prisutan je i procijanidin C2 - trimer čiji je lanac sastavljen od molekula katehin – epikatehin - katehin. Ekstrakt sadrži i flavonoide u obliku monomera, među kojima je najzastupljeniji katehin, dok epikatehin dolazi u tragovima, a taksifolina nalazimo u slobodnom i glikozidno-vezanom obliku.

Fenolne kiseline u sastavu kore primorskog bora su derivati benzojeve kiseline, poput *p*-hidroksibenzojeve kiseline, protokatehinske, vanilinske i galne kiseline, ili derivati cimetine kiseline, kao *p*-kumarna, kavena i ferulična kiselina. Nalazimo ih u slobodnom i glikozidno vezanom obliku [3, 5, 6].

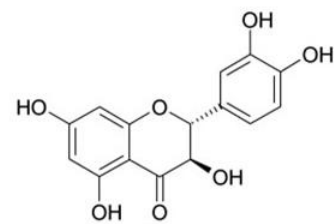




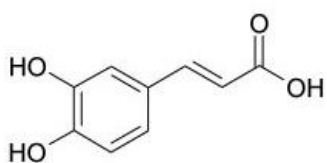
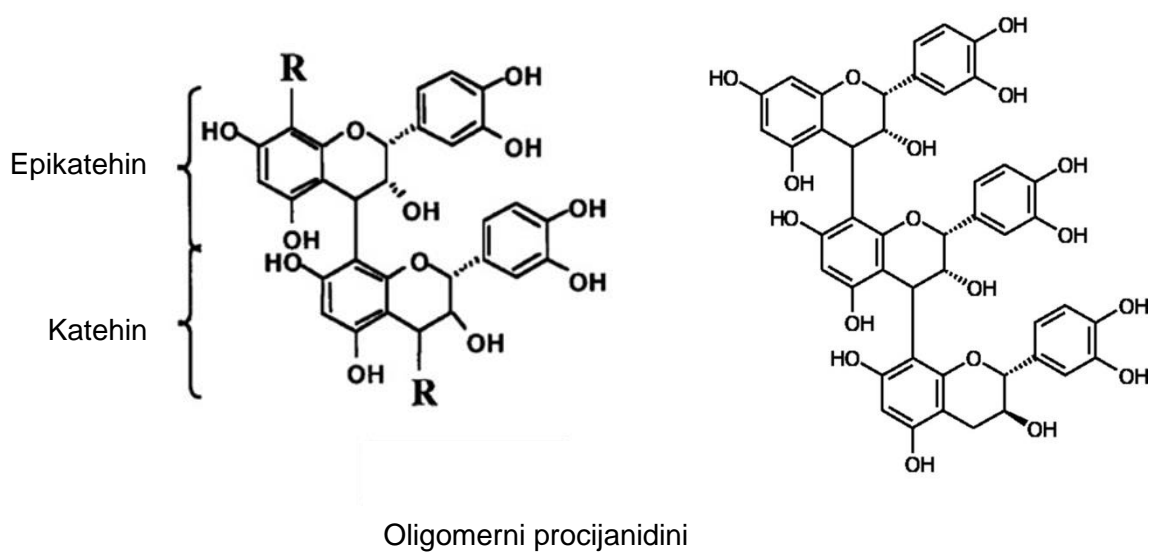
Katehin



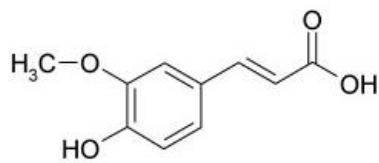
Epikatehin



Taksifolin



Kavena kiselina



Ferulična kiselina

Slika 3. Bioaktivne sastavnice kore primorskog bora

## 1.4. Proizvodnja standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora

### (Pycnogenol®)

Ekstrakt koji na tržište dolazi pod zaštićenim nazivom Pycnogenol proizvodi se standardiziranim i patentiranim postupkom iz kore francuskog primorskog bora. Ova vrsta bora raste kao monokultura isključivo u uskom zaštićenom području jugozapadne Francuske, poznatom kao Les Landes de Gascogne, tvoreći šume površine oko 900 000 hektara. Borovi se primarno uzgajaju radi drvne sirovine za proizvodnju namještaja i sijeku se u dobi od 30-50 godina. Sa stabala se sakuplja vanjska, crvenkasto smeđa, višeslojna kora debela 1-3 cm. Proizvodnjom drvne mase dobiva se mnogo više kore kao nusprodukta nego što je potrebno za proizvodnju ljekovite sirovine. Odsječena stabla zamjenjuju se novim sadnicama pa je cijeli proces potpuno održiv. Proces je pod nadzorom francuske vlade, a većina šume je park prirode [1, 6].



*Slika 4. Kora primorskog bora in toto i suhi ekstrakt kore primorskog bora kojeg nalazimo u brojnim fitopreparatima (preuzeto s [www.greenherbbt.com](http://www.greenherbbt.com))*

Ekstrakt se priprema iz odvojene i očišćene svježe kore. Praškasto usitnjeni biljni materijal ekstrahira se etanolom i vodom u patentiranoj opremi koja osigurava automatizirani kontinuirani proces. Nakon pročišćavanja sirovog ekstrakta, vodena otopina ekstrahiranih sastavnica suši se raspršivanjem. Dobiveni fini prah je smeđe boje, karakterističnog i aromatičnog mirisa i stežućeg okusa. Topljiv je u vodi, metanolu i etanolu, a netopljiv ili slabo topljiv u uljima. Stabilan je tri godine ukoliko se čuva na sobnoj temperaturi zaštićen od svjetlosti i vlage u dobro zatvorenom spremniku. Za dobivanje 1 kg Pycnogenola potrebno je 1000 kg kore pa mu je cijena zbog toga dosta visoka [1, 3, 6].

Komercijalno dostupan ekstrakt kore francuskog primorskog bora standardiziran je na  $70 \pm 5$  % procijanidina i udovoljava zahtjevima propisanim u Američkoj farmakopeji (USP). Prema monografiji *Maritime Pine Extract* identifikacija se provodi tankoslojnom kromatografijom (TLC) i visokoučinkovitom tekućinskom kromatografijom (HPLC) dok se sadržaj djelatnih procijanidina određuje spektrofotometrijskom metodom te mora iznositi između 65 i 75 % [7].

## 1.5. Molekularne osnove farmakološkog djelovanja Pycnogenola

Uzevši u obzir osnovnu kemijsku strukturu njegovih sastavnica, najistaknutije svojstvo Pycnogenola je antioksidacijsko djelovanje. Polifenoli poput fenolnih kiselina, a posebice flavonoida sadrže najmanje jedan aromatični prsten s jednim ili više hidroksilnih supstituenata te mogu gasiti slobodne radikale formiranjem rezonantno stabiliziranih fenoksilnih radikala [8]. Niz prekliničkih studija govori u prilog tome da standardizirani ekstrakt kore primorskog bora pokazuje snažno antioksidativno djelovanje i da može ukloniti reaktivne kisikove spojeve, poput superoksidnog aniona ( $O_2^{\cdot -}$ ), hidroksilnog radikala ( $HO^{\cdot}$ ) i lipidnog peroksilnog radikala, kao i reaktivne dušikove spojevi, poput radikala dušikovog oksida ( $^{\cdot}NO$ ) i peroksinitrita ( $ONOO^-$ ), koji se smatraju najvažnijim slobodnim radikalima u biološkom okruženju i pogoduju razvoju bolesti. Pored toga, Pycnogenol može produžiti i povećati antioksidativnu djelotvornost askorbat radikala (vitamina C), te povećava sposobnost endogenog antioksidativnog sustava, prvenstveno superoksid dismutaze, glutation peroksidaze i katalaze. Stanične makromolekule, lipidi, proteini i DNK, mete su oksidativnih oštećenja. Istraživanja su pokazala da Pycnogenol sprječava oksidativna oštećenja lipida, proteina i plazmidne DNK. Pojedinačne sastavnice Pycnogenola i njihovi metaboliti također imaju izražena antioksidativna svojstva. Katehin koči djelovanje superoksida učinkovito kao i askorbinska kiselina. Zanimljivo je da je metabolit koji nastaje u ljudskom tijelu nakon oralne primjene katehina, 8-(3,4-dihidroksifenil)- $\gamma$ -valerolakton (M1), značajno djelotvorniji od samog katehina ili askorbinske kiseline [3, 5, 6].

Osim što izravno oštećuju stanice, reaktivni kisikovi spojevi (ROS) mogu pokrenuti degenerativni proces i djelovati kao signal za druge procese, poput proupalnog puta koji uključuje aktivaciju nuklearnog čimbenika kapa B (NF- $\kappa$ B). Sprječavanje aktivacije NF-

$\kappa$ B u makrofazima i posljedična inhibicija ekspresije proupalnih citokina (IL-1) kao i inhibicija ciklooksigenaze (COX) i lipooksigenaze (LOX) u nizvodnoj kaskadi upale smatra se glavnim mehanizmom protuupalnog djelovanja kore primorskog bora. Inhibicija genske ekspresije 5-LOX i COX-2 rezultira smanjenjem biosinteze leukotriena. Ekspresija adhezijskih molekula u endotelnim stanicama isto tako je pod kontrolom NF- $\kappa$ B. Adhezijske molekule uključene su u usmjeravanje leukocita na upalna mjesta, ali također doprinose razvoju vaskularnih poremećaja. Ukoliko se endotelne stanice prije stimulacije čimbenikom tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) tretiraju Pycnogenolom, sprječava se aktivacija NF- $\kappa$ B i ograničava ekspresija vaskularne stanične adhezijske molekule-1 (VCAM-1) i međustanične adhezijske molekule (ICAM-1). Reaktivni kisikovi spojevi povezani su s pro-upalnim stanjima kroz stimulaciju matriksnih metaloproteinaza (MMP), obitelji enzima koji uzrokuju lizu proteina vezivnog tkiva. Razine MMP-1 (kolagenaze 1) i MMP-9 (gelatinaze B) povišene su u artritisu i doprinose razgradnji hrskavice kod reumatskih bolesti. MMP-1 također pridonosi starenju kože uzrokovanom UV svjetlom, MMP-9 je povezana s astmom, dok je MMP-2 (gelatinaza A) uključena u razvoj plućne fibroze. Pycnogenol sprječava djelovanje MMP-1, MMP-9 i MMP-2 enzima te dodatno inhibira njihovu sekreciju iz makrofaga. Zanimljivo je da metaboliti katehina, M1 i M2 (8- (3-metoksi-4-hidroksifenil)-  $\gamma$ -valerolakton), mnogo jače inhibiraju MMP 1, 2 i 9 *in vitro* nego oligomerne molekule prisutne u ekstraktu.

Povećana ekspresija sintaze dušičnog oksida (iNOS) tijekom upale dovodi do prekomjerne proizvodnje dušičnog oksida (NO). Dokazano je da ekstrakt kore primorskog bora smanjuje stvaranje staničnog NO hvatanjem ROS i NO, inhibicijom iNOS te inhibicijom ekspresije iNOS-mRNA blokirajući aktivaciju NF- $\kappa$ B, i na taj način smanjuje upalu [3, 5, 6].

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kora francuskog primorskog bora bogat je prirodni izvor bioaktivnih polifenolnih spojeva, poglavito oligomernih proantocijanidina, ali i flavonoida i fenolnih kiselina. Brojna preklinička istraživanja govore u prilog snažnom antioksidativnom i protuupalnom djelovanju njenog ekstrakta sugerirajući moguće blagotvorne učinke na ljudsko zdravlje. Na svjetskom farmaceutskom tržištu danas susrećemo brojne fitopreparate koji u svom sastavu imaju komercijalno dostupan vodeno-etanolni ekstrakt kore francuskog primorskog bora standardiziran na sadržaj  $70 \pm 5$  % procijanidina, poznat pod zaštićenim nazivom Pycnogenol®. S obzirom da je do danas proveden značajan broj kliničkih studija u kojima je ispitivan utjecaj suplementacije Pycnogenolom na pacijente s različitim zdravstvenim problemima, cilj ovog istraživanja bio je prikupiti i sistematično prikazati recentne znanstvene spoznaje o njegovoj kliničkoj djelotvornosti. Dostupni klinički dokazi o učinkovitosti i sigurnosti primjene Pycnogenola kod pojedinih zdravstvenih stanja analizirani su i kritički raspravljani u svjetlu razjašnjavanja znanstvene utemeljenosti njegove primjene u prevenciji i/ili liječenju. Uzevši u obzir globalni rastući trend uporabe fitoterapeutika, proširenje postojećih i usvajanje novih znanja o mogućnostima primjene Pycnogenola temeljene na znanstvenim dokazima pridonijet će podizanju stručnih kompetencija ljekarnika i unaprijeđenju rada u svakodnevnoj ljekarničkoj praksi.

### **3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O**

#### **TEMI**

U svrhu izrade teorijskog specijalističkog rada, literatura je pretraživana prema temi istraživanja u relevantnim elektroničkim bazama podataka (PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials.gov i Google scholar). Pregledani su svi originalni znanstveni radovi, meta-analize, pregledni radovi i stručni radovi relevantni za problematiku ovoga rada te su analitički i kritički proučeni. Pritom su izdvojeni i u radu sažeto prikazani najvažniji rezultati, rasprave i zaključci zaokruženi vlastitim razmatranjima proučavane problematike.

### 3.1. Djelovanje na kardiovaskularne poremećaje

Među svim kliničkim učincima za koje su pronađeni podaci u relevantnim bazama znanstvenih radova, najviše je onih koji se odnose na djelovanje Pycnogenola kod različitih poremećaja krvožilnog sustava (tablice 3-5).

Metabolički sindrom (MetS) skup je visokorizičnih čimbenika koji vode razvoju kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Najnoviji kriteriji za kliničku dijagnozu MetS-a zahtijevaju prisutnost bilo kojih tri od navedenih pet rizičnih čimbenika: 1. Povećan opseg struka (specifično za pojedine populacije); 2. Povišena koncentracija triglicerida ( $\geq 1,7$  mmol/L); 3. Snižena koncentracija lipoproteina visoke gustoće (HDL,  $< 1,0$  mmol/L za muškarce i  $< 1,3$  mmol/L za žene); 4. Povišen krvni tlak (sistolčki  $\geq 130$  mmHg i/ili dijastolički  $\geq 85$  mmHg); 5. Povišena koncentracija glukoze natašte ( $\geq 5,6$  mmol/L) [9]. U studiji objavljenoj 2013. godine prikazani su učinci 6-eromjesečne suplementacije Pycnogenolom u ispitanika s metaboličkim sindromom. Dokazano je da ekstrakt kore primorskog bora utječe na rizične čimbenike i to tako da smanjuje centralnu pretilost, razinu triglicerida, krvni tlak, razinu glukoze natašte te povećava razinu HDL-kolesterola, i to statistički značajno u odnosu na početak i u odnosu na kontrolnu skupinu koja je dobivala placebo. Sveukupna evaluacija parametara MetS-a također je pokazala statistički značajno poboljšanje već nakon tri mjeseca s daljnim poboljšanjem nakon šest mjeseci kao i u odnosu na kontrolnu skupinu [10].



Tablica 1. Utjecaj suplementacije Pycnogenolom na parametre metaboličkog sindroma [10]

	Početak		3 mjeseca		6 mjeseci	
	Pycnogenol	Kontrola	Pycnogenol	Kontrola	Pycnogenol	Kontrola
Centralna pretilost žene	106,4±2,2	105,8±3,2	98,8±2,3	101,3±2,3	98,3±2,1*#	100,2 ±3,1
Centralna pretilost muškarci	90,9±1,6	91,2±3,1	84,6±2,1	89,2±3,2	83,6±2,2*#	87,3±2,1
Razina triglicerida	189,3±9,3	194,31±2,2	143,23±6,2	179,41±1,1	143,2±2,2*#	182,3±7,6
HDL muškarci	35,4±2,9	35,9±2,4	41,2±3,3	37,4±3,2	44,5±3,2*#	9,3±3,5
HDL žene	44,5±3,9	45,5±3,7	53,3±2,2	45,9±3,6	55,4±3,9*#	46,1±3,4
Sistolički krvni tlak	144,0±3,9	143,2±4,4	138,2±3,5	141,3±2,1	137,4±4,5*#	142,3±3,2
Dijastolički krvni tlak	87,6±2,7	87,2±2,4	82,4±2,8	83,4±4,1	82,3±3,1	85,2±3,3
BMI	26,7±1,2	26,6±1,4	-	-	25,1±1,2	26,3±1,3
Tjelesna masa	68,9±2,4	68,3±2,9	-	-	66,2±2*#	67,2±2,2
Glukoza natašte	123,2±8,6	124,3±7,2	106,4±5,3	118,3±6,3	105,3±2,5*#	119,3±7,1

\* statistički značajna promjena u odnosu na početne vrijednosti

# statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu skupinu

HDL (High density lipoproteins) = lipoproteini visoke gustoće; BMI (Body mass index) = indeks tjelesne mase

Većina studija nije pokazala statistički značajno smanjenje razine triglicerida u krvi, za razliku od djelovanja na povišene lipoproteine niske gustoće (LDL) te ukupni kolesterol. Primjer za to je studija iz 2002. koja uspoređuje djelovanje preparata Venostasin® koji sadrži ekstrakt sjemenki divljeg kestena standardiziran na 50 mg triterpenskog saponina escina i preparata Pycnogenol s 40 mg Pycnogenola. Četverotjedna primjena standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora u dozi od 360 mg rezultirala je

statistički značajnim sniženjem razina LDL kolesterola i ukupnog kolesterola, za razliku od primjene preparata s ekstraktom sjemenki divljeg kestena [11].

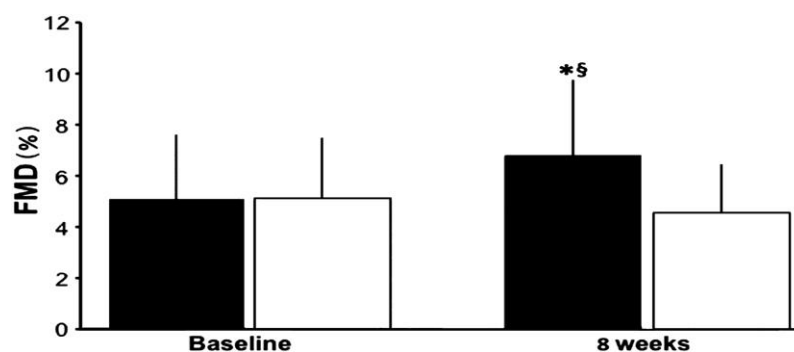
Sniženje LDL kolesterola također je utvrđeno u studiji iz 2003. godine kod pacijenata s erektilnom disfunkcijom i to već nakon 3 mjeseca uzimanja Pycnogenola u dozi od 3 x 40 mg [12]. Niz studija pokazuju statistički značajno smanjenje ukupnog kolesterola kod oboljelih od dijabetesa [13] te žena u perimenopauzi [14, 15]. Zanimljiva je studija iz 2002. godine provedena na zdravim pojedincima koji su kroz 6 tjedana svakodnevno dobivali Pycnogenol u dozi od 150 mg. Kod njih je također zabilježeno statistički značajno smanjenje razine ukupnog kolesterola, ali i statistički značajno povećanja obrambenog HDL kolesterola [16].

Ispitivanje učinka suplementacije Pycnogenolom na povišen krvni tlak bilo je predmetom desetak studija u kojima je dokazano njegovo povoljno djelovanje. Već je spomenuto sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod pacijenata s metaboličkim sindromom [10]. Pycnogenol također povoljno djeluje kao dopuna terapiji povišenog krvnog tlaka, posebice u kombinaciji s ACE-inhibitorima [13, 17]. U studiji objavljenoj 2008. godine 48 pacijenata s dijabetesom svakodnevno je uz terapiju ACE-inhibitorom uzimalo još i 125 mg Pycnogenola. Nakon 12 tjedana više od polovica njih (58 %) postigla je kontrolu krvnog tlaka uz čak 50 % manju dozu ACE-inhibitora [13]. Na smanjenje doze antihipertenziva nifedipina iz skupine antagonista Ca-kanala ukazala je i studija provedena na 58 pacijenata koji su također u vremenu od 12 tjedana istovremeno uzimali Pycnogenol. Srednja doza nifedipina u Pycnogenol-grupi iznosila je samo 15 mg, što je statistički značajno manje u odnosu na placebo-grupu kod koje je srednja doza iznosila 21,5 mg. Pycnogenol djeluje na povišeni krvni tlak tako da pomiče ravnotežu između vazokonstrukcije i vazodilatacije prema vazodilataciji. Statistički

značajno snižava koncentraciju endotelina-1 [13, 18] i snižava razinu tromboksana TxB2 [19, 20]. Primjena Pycnogenola uzrokovala je povišenje koncentracije 6-keto prostaglandina koji je metabolit prostaciklina [18]. Endotelin-1 je protein koji utjecajem na otpuštanje NO djeluje vazokonstriksijski, a stvara se u endotelu. Tromboksan i prostaciklin su produkti dviju različitih grana u kaskadi arahidonske kiseline i imaju suprotno djelovanje na bubrege i muskulaturu krvnih žila: tromboksan je vazokonstriktor, a prostaciklin je vazodilatator.

Cesarone i suradnici su 2010. objavili rezultate istraživanja koji pokazuju da Pycnogenol statistički značajno smanjuje srčani ritam [17], međutim većina drugih studija to opovrgava [13, 21].

Pycnogenol poboljšava protok krvi kroz arterije. Pokazala je to studija iz 2012. godine u kojoj je ultrazvučno mjereno protokom-uzrokovano proširenje brahijalne arterije u odnosu na ono koje izazove glicerol-trinitrat sprej u dozi od 0,4 mg. Mjerenje je provedeno kod pacijenata oboljelih od bolesti koronarnih arterija prije i nakon 8 tjedana uzimanja Pycnogenola u dozi od 200 mg te je ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na placebo skupinu (slika 5) [22].



*Slika 5. Dilatacija brahijalne arterije prije i nakon uzimanja Pycnogenola (crni stupac - skupina tretirana Pycnogenolom; bijeli stupac – skupina tretirana placebo) [22]*

Studija iz 2007. godine ukazala je na mehanizam kojim Pycnogenol proširuje krvne žile. Zdravim pojedincima mjerena je promjena protoka krvi kroz nadlakticu (engl. *forearm blood flow*, FBF) kao odgovor na tretman acetilkolinom (ACh) i natrijevim nitroprusidom (SNP), prije i nakon uzimanja 180 mg Pycnogenola kroz 2 tjedna. ACh djeluje na proširenje krvnih žila otpuštanjem dušikovog oksida, a SNP je o njemu neovisan. ACh je o dozi ovisno povisio FBF. Pycnogenol je statistički značajno povećao taj odgovor u odnosu na placebo, a SNP nije. Da bi objasnili utjecaj Pycnogenola na otpuštanje dušikovog oksida intraarterijski je u obliku infuzije primjenjen inhibitor NO-sintaze, NG-monometil-L-arginin, prije i nakon davanja ACh. Primjena infuzije poništila je djelovanje Pycnogenola što upućuje na to da se relaksacija krvnih žila uslijed primjene Pycnogenola temelji na oslobađanju dušikovog oksida [21].

U pacijenata s hipertenzijom dijastolička perfuzija bubrega je smanjena ili potpuno prekinuta, a sistolička perfuzija promjenjiva. Protektivno djelovanje Pycnogenola na bubrege ispitano je na 55 pacijenata s hipertenzijom i kardiovaskularnim bolestima kao što je ateroskleroza. Svi su pacijenti dobivali 2 x 5 mg ramiprila (ACE-inhibitor), bili na dijeti sa smanjenim udjelom soli i provodili prilagođenu tjelovježbu, a 29 njih primalo je još i 3 x 50 mg Pycnogenola. Tijekom 6-omjesečnog istraživanja nisu zabilježene ozbiljne nuspojave ni problemi s podnošenjem terapije. Nakon 6 mjeseci rezultati mjerenja color-doplerom pokazali su statistički značajno povećanje protoka krvi kroz koru bubrega te sistoličke i dijastoličke funkcije bubrega, u odnosu na početak studije, dok je u Pycnogenol grupi zabilježena i značajno veća promjena u odnosu na kontrolnu grupu (tablica 2). Iste su promjene utvrđene i na temelju određivanja serumskog

*Tablica 2. Brzina protoka kroz koru bubrega u pacijenata na terapiji ACE-inhibitorom te uz suplementaciju Pycnogenolom [17]*

Brzina protoka kroz bubreg (cm/s)	Ramipril		Ramipril + Pycnogenol	
	sistola	dijastola	sistola	dijastola
Početak	18,3 ± 2	4,7 ± 2	19 ± 1,9	5 ± 3
6 mjeseci	24,6 ± 3	7,9 ± 2	27 ± 3,1	9 ± 3,2

kreatinina koji je važan pokazatelj dobre funkcije bubrega. Pozitivno djelovanje Pycnogenola zabilježeno je i kod pojave mikroalbuminurije koja je pokazatelj početnog oštećenja bubrega, a može biti i pokazatelj kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa [17].

Utjecaj Pycnogenola na zgrušavanje krvi utvrđen je još 1999. godine. Studijom su bili obuhvaćeni pušači sa već povećanom sklonosti agregaciji trombocita i zdravi pojedinci nepušači s normalnim vrijednostima indeksa aktivnosti trombocita i tromboksana B2. Pušenje cigareta stimulira stvaranje proagregacijskog tromboksana A2 (TxA2) zbog oksidativnog stresa izazvanog povećanim stvaranjem lipidnih hidroperoksida. Tromboksan B2 mjeran u ovoj studiji je hidrolizirani produkt nestabilnog TxA2. TxB2 djeluje kao vazokonstriktor, a smanjuje stvaranje antiagregacijskog prostaciklina. Nakon 8 tjedana uzimanja Pycnogenola njegova se razina u pušača statistički značajno smanjila, dok kod nepušača nije bilo značajne razlike. Indeks aktivnosti trombocita nakon pušenja značajno raste, ali uzimanjem Pycnogenola taj se porast značajno smanjuje [20, 23]. Sličan efekt se dobiva i uzimanjem acetilsalicilne kiseline, ali ona za razliku od Pycnogenola često kao nuspojavu izaziva krvarenje [23].

Tablica 3. Djelovanje Pycnogenola na serumske lipide

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Rezultat
SNIŽENJE RAZINE TRIGLICERIDA	Luzzi i sur., 2017.	N=70 perimenopauza	100 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo
	Belcaro i sur., 2013.	N=140 metabolički sindrom	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno već nakon 3 mj. u odnosu na početak i placebo
SNIŽENJE UKUPNOG KOLESTEROLA	Luzzi i sur., 2017.	N=70 perimenopauza	100 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo
	Durackova i sur., 2003.	N=21 erektilna disfunkcija	3 x 40 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
	Koch i sur., 2002.	N=40 kronična venska insuficijencija (KVI), kontrola: Venostasin	3 x 120 mg	4 tjedna	stat. značajno u odnosu na početak
SNIŽENJE LDL KOLESTEROLA	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes, ACE-inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno nakon 8 tjedana u odnosu na početak i placebo
	Yang i sur., 2007.	N= 200 perimenopauza	2 x 100 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
	Durackova i sur., 2003.	N=21 erektilna disfunkcija	3 x 40 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
	Devaraj i sur., 2002.	N= 25 zdravi	150 mg	6 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak
	Koch i sur., 2002.	N=40 KVI, kontrola: Venostasin	3 x 120 mg	4 tjedna	stat. značajno u odnosu na početak
POVIŠENJE HDL KOLESTEROLA	Belcaro, 2013.	N=140 metabolički sindrom	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno već nakon 3 mj. u odnosu na početak i placebo
	Yang 2007.	N= 200 perimenopauza	2 x 100 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na početak
	Devaraj, 2002.	N= 25 zdravi	150 mg	6 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak

Tablica 4. Djelovanje Pycnogenola na krvni tlak i srčani ritam

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Rezultat
SNIŽENJE KRVNOG TLAKA	Belcaro i sur., 2013.	N=140 metabolički sindrom	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno već nakon 3 mj. u odnosu na početak i placebo
	Cesarone i sur., 2010.	N=66 hipertenzija i dr. kardiovaskularne bolesti, plazma kreatin povećan	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na početak, a dijastolički i u odnosu na kontrolnu grupu s ACE- inhibitorom
	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes, ACE- inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
	Hosseini i sur., 2001.	N=11 blaga hipertenzija	4 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na placebo (samo sistolički)
SMANJENJE DOZE ANTIHIPERTENZIVA	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes, ACE- inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	58 % pacijenata je postiglo kontrolu uz uz 50 % manju dozu ACE-inhibitora
	Liu i sur., 2004.	N=58 hipertenzija, antagonist Ca-kanala: nifedipin	100 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
SNIŽENJE ENDOTELINA-1	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes, ACE-inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
	Liu i sur., 2004.	N=58 hipertenzija, antagonist Ca-kanala: nifedipin	100 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na placebo
SNIŽENJE TROMBOKSANA B2	Hosseini i sur., 2001.	N=11 blaga hipertenzija	4 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na placebo
	Araghi- Nikham i sur., 1999.	N=8 pušača N=16 nepušača	200 mg (pušači), 2 mg/kg (nepušači)	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak kod pušača (povišen), kod nepušača nema promjene

POVIŠENJE 6- KETO PROSTAGLANDINA	Liu i sur., 2004.	N=58 hipertenzija, antagonist Ca- kanala: nifedipin	100 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na placebo
SMANJENJE SRČANOG RITMA	Cesarone i sur., 2010.	N=66 hipertenzija i dr. kardiovaskularne bolesti, plazma kreatin povećan	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na početak i u odnosu na kontrolnu grupu s ACE- inhibitorom

*Tablica 5. Djelovanje Pycnogenola na protok i zgrušavanje krvi*

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Rezultat
POVEĆANJE PROTOKA KRV I KROZ ARTERIJE (poboljšana funkcija endotela)	Enseleit i sur., 2012.	N= 23 bolest koronarnih arterija	200 mg	8 tjedana, 2 tjedna pauze, pa placebo	stat. značajno povećan protok u odnosu na početak i placebo
	Nishioka i sur., 2007.	N=16 zdravi	180 mg	2 tjedna	stat. značajno kao odgovor na acetilkolin, a na natrij- nitroprusid ne
POVEĆANJE PROTOKA KROZ KORU BUBREGA	Cesarone i sur., 2010.	N=66 hipertenzija i dr. KV bolesti, povećan kreatin u plazmi	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na početak i u odnosu na kontrolnu grupu s ACE- inhibitorom
POVEĆANO VRIJEME ZGRUŠAVANJA	Araghi-Nikham i sur., 1999.	N=8 pušača, N=16 nepušača	200 mg (pušači), 2 mg/kg (nepušači)	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak kod nepušača, kod pušača nema promjene
SMANJEN INDEKS AKTIVNOSTI TROMBOCITA	Araghi-Nikham i sur., 1999.	N=8 pušača N=16 nepušača	200 mg (pušači), 2 mg/kg (nepušači)	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak kod pušača (povišen), kod nepušača nema promjene
	Putter i sur., 1999.	N=40 pušači	200 mg, Acetilsalicilna kis.100 mg	8 tjedana	statistički značajno i djeluje više dana nego acetilsalicilna kiselina



Uzevši u obzir činjenicu da rezultati dosadašnjih kliničkih ispitivanja u kojima je procjenjivan utjecaj primjene Pycnogenola na krvni tlak nisu u potpunosti dosljedni, nedavno je proveden sustavni pregled literature i meta-analiza randomiziranih, dvostruko slijepih i placebom kontroliranih kliničkih studija. Rezultati analiziranih 7 studija koje su uključivale 626 ispitanika ne sugeriraju značajno poboljšanje sistoličkog tlaka uslijed njegove primjene [24]. Zaključak koji je suprotan rezultatima navedene studije donosi pak najnovija studija Pourmasoumija i suradnika [25]. Potaknuti neuvjerljivim i naujednačenim rezultatima dosadašnjih istraživanja, ova je grupa znanstvenika željela razjasniti utjecaj suplementacije Pycnogenolom na krvni tlak te su sustavno pregledali literaturu i proveli meta analizu 12 kliničkih studija provedenim na ukupno 922 ispitanika. Zaključili su da primjena standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora snižava sistolički i dijastolički krvni tlak i da je utjecaj na sistolički tlak izraženiji u podskupini u kojoj je Pycnogenol primijenjen zajedno s drugim lijekovima. Povoljan učinak na dijastolički krvni tlak dokazan je samo u studijama u kojima je suplementacija trajala više od 12 tjedana.

S ciljem razjašnjavanja neusuglašenih rezultata o utjecaju Pycnogenola na lipidni profil, Sahebkar je 2014. godine sustavno pregledao literaturu i proveo meta-analizu dostupnih kliničkih ispitivanja [26]. Usporedba rezultata 7 studija provedenih na ukupno 442 pacijenta (226 u Pycnogenol i 216 u kontrolnoj skupini) nije pokazala značajan utjecaj Pycnogenola na lipidne parametre: ukupni kolelesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol i triglicerde. Međutim, najnovija studija temeljena na rezultatima meta-analize 14 kliničkih ispitivanja s 1 065 ispitanika pokazuju da suplementacija Pycnogenolom poboljšava razinu HDL-

kolesterola, dok promjene ostalih markera nisu bile klinički relevantne, te time ukazuje na njegovu važnu ulogu u prevenciji kardiovaskularnih bolesti [27].

Malekahmadi i suradnici [28] nedavno su objavili sustavni pregled učinka suplementacije Pycnogenolom na kardiometaboličko zdravlje koji je imao za cilj objediniti sve dosadašnje kontroverzne kliničke rezultate o njegovom utjecaju na dijabetes tipa II, bolesti krvožilnog sustava, masnu jetru i metabolički sindrom kao vodeće uzročnike smrtnosti u razvijenim zemljama. Provedena je meta analiza kako bi se što preciznije procijenili sveukupni učinci standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora, kao jednog od najmoćnijih prirodnih antioksidansa, na pojedine kardiometaboličke parametre, poput krvnog tlaka, broja krvnih stanica, upale, regulacije glikemije, jetrenih enzima, indeksa tjelesne mase i dr. metaboličke čimbenike. Odabrane su 24 kontrolirane kliničke studije provedene u različitim dijelovima svijeta na ukupno 1594 ispitanika koji su tretirani dozama od 20 do 360 mg/dan, a trajanje intervencije kretalo se od 2 do 24 tjedna. Predmetna meta-analiza otkrila je da je tretman Pycnogenol značajno poboljšava razine glukoze natašte, HbA1c, LDL i HDL kolesterol, indeksa tjelesne mase, sistolički i dijastolički krvni tlak i druge biomarkere poput C-reaktivnog proteina, slobodnih radikala u plazmi i  $\gamma$ -glutamilttransferaze, te bi stoga trebao imati ulogu u prevenciji i liječenju dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti, iako se navodi da su učinci blagi i studije dosta heterogene. Glavna ograničenja provedene meta-analize predstavlja velik broj studija lošeg dizajna koji utječe na sve zaključke kao i mali broj studija koji se odnose na pojedino djelovanje. Pozitivni učinci uočeni su kod suplementacije u trajanju više od 8 tjedana.

### 3.1.1. Djelovanje na poremećaje venskog sustava

Pod bolestima vena podrazumijevamo niz poremećaja krvožilnog sustava, poput mrežastih vena, varikoznih vena, oticanja i bolova u nogama, kronične venske insuficijencije, kožnih promjena na nogama, ulkusa na nogama, flebitisa i vaskularnih anomalija. Niz je čimbenika rizika koji pogoduju njihovom nastanku, od obiteljske anamneze, povećane tjelesne mase i povećane gustoće krvi, do životnih i radnih navika, dugotrajnog stajanja i posebnih stanja poput trudnoće, traume, kirurških zahvata ili pak primjene nekih lijekova [29].

Varikozne vene predstavljaju jedan od najčešćih poremećaja venskog sustava, zahvaćajući gotovo svaku petu osobu. Definiraju se kao proširene površinske vene, obično na nogama, u kojima su zalisci postali nedovoljno funkcionalni što rezultira time da, ovisno o položaju nogu, krvni protok može postati i obrnut. Kod ovih bolesnika je često pozitivna obiteljska anamneza [30].

Varikozne vene donjih ekstremiteta pojavljuju se u prvoj trudnoći kod otprilike 30 % žena koje prije nisu imale ni varikozne vene ni trombozu, a sa svakom sljedećom trudnoćom učestalost se povećava. Varikozne vene u trudnoći nastaju prije svega zbog hormonalnih promjena pa se također kod većine žena do 12 mjeseci nakon poroda s normalizacijom hormonalnog sustava i povuku. Pritisak na vene donjeg abdomena koji je ponajviše prisutan u zadnjem tromjesečju trudnoće također možemo smatrati uzrokom pojave varikoznih vena donjih ekstremiteta. Istraživanjem provedenim 2014. godine obuhvaćeno je 165 žena nakon druge trudnoće te im je od strane angiologa Color doppler-om pregledan venski sustav. Polovica njih primala je svakodnevno 100 mg Pycnogenola tijekom 12 mjeseci, a kontrolna grupa nosila je kompresivne čarape. Šesteromjesečna suplementacija pokazala je statistički značajno smanjenje broja

varikoznih vena, edema, „paukove mreže“ i grčeva u pacijenata koji su uzimali Pycnogenol. Također je statistički značajno smanjena potreba za skleroterapijom, kirurškim zahvatima, kompresijom i drugim tretmanima. Pojedini simptomi vrjednovani su pomoću vizualno-analogne skale s jedinicama od 0 do 5, gdje 0 označava izostanak određenog simptoma, a 5 da je simptom vrlo izražen. Na temelju bodovanja ustanovljeno je statistički značajno smanjenje težine i bolova u nogama, nemirnih nogu i modrica već nakon 6-omjesečne primjene Pycnogenola [31]. Cesarone i suradnici nedavno su objavili rezultate prospektivne studije koju su proveli kako bi vrjednovati učinkovitost Pycnogenola u kontroli simptoma KVI i na mikrocirkulaciju. Ukupno 142 pacijenta podijelili su u tri skupine i tijekom ljetnih mjeseci (od lipnja do kolovoza) tretirali ih svakodnevno sa 150 mg Pycnogenola odnosno samo kompresijskim čarapama ili kombinacijom Pycnogenola i kompresijskih čarapa [101]. Primjena samog Pycnogenola bila je učinkovitija u odnosu na kompresijske čarape. Kombiniranje oralne suplementacije Pycnogenolom sa kompresijskim čarapama pokazalo se kao najbolja opcija rezultirajući statistički značajnim poboljšanjem praćenih parametara: mikrocirkulacije, promjene protoka u mirovanju, stopa oteknuća gležnja, bodovanja na temelju analogne kliničke simptomske skale, lolanog oksidativnog stresa i dr.

Varikozne vene bile su predmet *ex vivo* studije iz 2014. u kojoj je 30 pacijenata s varikoznim venama 3 mjeseca prije operacije primalo po 150 mg/dan Pycnogenola dok je kontrolna skupina samo nosila kompresivne čarape. Na segmentu vena je pomoću utega i punjenjem slanom otopinom pokazano da se vene pacijenata tretiranih Pycnogenolom statistički značajno manje rastežu i nakon prestanka opterećenja statistički značajno više skraćuju nego segmenti vena iz kontrolne skupine [32].

Neliječene varikozne vene i/ili posttrombotička oštećenja mogu dovesti do kronične venske insuficijencije (KVI) s kliničkim manifestacijama u obliku osjećaja težine u nogama, noćnog oticanja, bolova i grčeva u nogama. Promjene koje dovode do KVI najprije zahvaćaju kapilare kože i potkožnog tkiva što smanjuje njihovu čvrstoću i povećava propusnost te rezultira stanjem hipertenzivne mikroangiopatije. Ukoliko promjene potraju dolazi do kronične upale i morfoloških promjena endotela te promjena u prokrvljenosti i nakupljanja leukocita. Granulociti i monociti vežu se na endotel i otpuštaju citokine, slobodne radikale, proteolitičke enzime i faktor aktivacije trombocita koji vode pogoršanju stanja. Bolest je izrazito učestala u populaciji jer zahvaća 10-15 % muškaraca i 20-25 % žena. Iako nije životno ugrožavajuća, ukoliko se ne liječi može dovesti do razvoja teškog oblika koji uključuje edeme i ulceracije te često zahtijeva kirurško liječenje. Kod KVI se najčešće provodi kompresivna terapija čarapama, koja je učinkovita ali i teško provodiva zbog nesuradnje pacijenata [33, 34].

Utvrđivanje učinkovitosti nekog tretmana na edeme i promjene mikrocirkulacije kod KVI i venske hipertenzivne mikroangiopatije moguće je provesti neinvazivnim metodama kao što je mjerenje brzine protoka krvi pomoću laserskog Dopplera. Naime, kod takvih pacijenata je povećan protok krvi kroz kožu u perimaleolarnom području tijekom mirovanja, smanjen vensko-arterijski odgovor (refleksna vazokonstrikcija pri promjeni položaja iz ležećeg u stojeći), smanjen transkutani parcijalni tlak kisika, a povećan tlak ugljikovog dioksida te povećana kapilarna filtracija vidljiva kao edem. Mjerenje edema provodi se pletizmografski, pri čemu se ustvari mjeri promjena volumena nakon naprezanja - promjene položaja iz ležećeg u stojeći i stajanja na jednoj nozi. Kako pritom dolazi do povećanja volumena noge uslijed punjenja i rastezanja vena te povećane kapilarne filtracije u međustanični prostor, nakon određenog vremena ponovo se mjeri volumen u ležećem položaju, a povećanje koje je nastupilo u odnosu na prvo

mjerenje ukazuje na veličinu kapilarne filtracije i volumen zaostao u međustaničnom prostoru koji određuje stupanj otečenosti gležnja (engl. *rate of ankle swelling*, RAS) [35]. Niz kliničkih studija pokazao je da primjena Pycnogenola poboljšava stanje oboljelih s KVI [36] i statistički značajno smanjuje edem nogu (RAS) [35, 37, 38, 39, 40]. Pycnogenol također statistički značajno smanjuje protok krvi u mirovanju [35, 37, 39, 40]. Parcijalni tlak kisika u krvi se povećava, a ugljikovog dioksida smanjuje tijekom suplementacije Pycnogenolom [37, 38, 40, 41]. U studiji provedenoj 2006. godine kod dijabetičara s dijagnosticiranom dijabetičkom mikroangiopatijom i ulceracijama stopala također je praćen utjecaj primjene standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora na sve ove parametre. Studija je obuhvaćala 30 pacijenata koji su cijelo vrijeme uzimali svoju terapiju, provodili fizičku aktivnost i nosili zaštitne čarape. Prva skupina dodatno je primala Pycnogenol oralno u dozi od 3 x 50 mg dnevno i topikalno 100 mg praha na ulcerozna područja, druga skupina je tretirana samo oralnim oblikom, dok je kontrolna skupina dobivala samo svoju uobičajenu terapiju. U skupinama pacijenata tretiranih Pycnogenolom zabilježeno je statistički značajno poboljšanje razina tlak kisika i ugljikovog dioksida u krvi, smanjen protok krvi u mirovanju i refleksne vazokonstrukcije u odnosu na kontrolnu skupinu [42].

Klinička studija objavljena 2019. godine izvještava o utjecaju suplementacije ekstraktom kore primorskog bora na pacijente oboljele od Raynaudovog sindroma kojeg karakterizira vazospazam ruku i prstiju kao odgovor na hladnoću i stres. Četverotjedna primjena Pycnogenola, uz standardnu terapiju, rezultirala je statistički značajnim smanjenjem simptoma (pothlađenost, bol, parestezije, promjene boje) uz istovremeno značajno poboljšanje protoka krvi kroz kožu na vršcima prstiju i transkutanog tlaka kisika [43].

Kod pacijenata oboljelih od KVI koja se ne liječi može doći i do ulceracija, a dosadašnja klinička istraživanja pokazuju da i u tom uznapredovalom stanju Pycnogenol može biti koristan [41, 44]. Pokazano je to studijom u kojoj je 6 ispitanika oralno uzimalo 3 x 150 mg Pycnogenola, dok je ostalih 6 uz to još dodatno lokalno primjenjivalo prah iz kapsula kroz 6 tjedana stavljajući na ulcerozna područja svaka 2 dana 2 x 50 mg Pycnogenola. Kontrolna skupina sastojala se od 6 ispitanika koji nisu primjenjivali nikakve oblike terapije. Već nakon 2 tjedna došlo je do statistički značajnog smanjenja ulceroznog područja u obje grupe koje su primjenjivale Pycnogenol u odnosu na početno stanje, te u 1. skupini u odnosu na kontrolu [41].

U većini studija je za subjektivno procjenjivanje težine simptoma kronične venske insuficijencije korištena analogna klinička skala (engl. *analogue symptomatic score*, ASLS), prema kojoj je težina simptoma bodovana sa 0 kad simptoma nema, 1 ukoliko je simptom prisutan, ali ne uvijek te 2 kada je simptom ozbiljan i kontinuirano prisutan. Vrijednovano je ukupno 5 simptoma - edem, bol, nemirne noge, subjektivno oticanje, crvenilo i druge promjene na koži, a ukupan zbroj mogao je biti u rasponu 0 - 10. Statistički značajno smanjenje ASLS-a dokazano je nizom studijama [35, 37, 39, 40].

Kod hipertenzivnih pacijenata edem je jedan od simptoma koji može nastati utjecajem bolesti, ali i kao nuspojava lijekova za liječenje hipertenzije. Antihipertenzivi uzrokuju edeme: vazodilatacijom, povećavajući broj otvorenih kapilara, povećavajući površinu kapilarne izmjene, te potičući kapilarnu filtraciju u međustanični prostor. U studiji iz 2006. godine 43 pacijenta s distalnim edemima uzrokovanim terapijom ACE-inhibitorima (trandolapril ili ramipril) ili antagonistom kalcijevih kanala (nifedipin) primalo je kroz 8 tjedna 3 x 50 mg/dan Pycnogenola ili placebo. Kapilarna filtracija mjerena je

pletizmografski na razini stopala pomoću te je utvrđeno statistički značajno smanjenje u pacijenata tretiranih Pycnogenolom, a u placebo skupini ne [41].

Edemi mogu nastati i pri dugotrajnim letovima kod inače zdravih osoba. Ako se Pycnogenol uzme prije početka leta te nastavi s primjenom i dan nakon leta, statistički se značajno smanjuje pojava edema po subjektivnoj procjeni i stupnju otečenosti gležnja [45]. Dugotrajni letovi mogu uzrokovati duboku vensku trombozu i plućnu emboliju zbog kompresije vena (npr. popljetalne), smanjenog unosa tekućine, suhoga zraka, nekretanja, smanjenog krvnog tlaka i hipoksije koja mijenja fibrinolitičku aktivnost. Studija iz 2004. godine ukazala je na smanjenje učestalosti duboke i površinske venske tromboze kod osoba sa srednje do visokim rizikom pri dugotrajnim letovima. U skupini koja je uzimala Pycnogenol zabilježen je samo 1 slučaj površinskog flebitisa bez tromboze, dok su u kontrolnoj skupini zabilježena tri slučaja površinske i jedan slučaj duboke venske tromboze [46]. Također je dokazano statistički značajno manje ponovno pojavljivanje retinalne venske tromboze uz uzimanje Pycnogenola u odnosu na isključivo standardnu terapiju [47].

Pycnogenol je pokazao izrazito povoljan učinak kod pojave akutnih hemoroida. Skupina od 84 pacijenata podijeljena je u 4 grupe i tretirana u roku od 48 sati od pojave akutnog napada vanjskih hemoroida. Skupina A 4 je dana primala 6 x 50 mg i 3 dana 3 x 50 mg Pycnogenola. Skupina B primala je placebo. Skupina C primala je Pycnogenol oralno u jednakoj dozi kao i skupina A te lokalno u obliku 0,5 %-tne kreme. Skupina D primala je oralni oblik Pycnogenol®-a te placebo kremu izvana. Statistički su se značajno poboljšali znakovi i simptomi, kvaliteta socijalnih parametara, izgubljeni radni dani, troškovi liječanja i pojava komplikacija u sve tri skupine tretirane Pycnogenolom u odnosu na placebo. Pojava vrhunca i trajanja boli statistički je značajno smanjena u



skupini A u odnosu na placebo te u skupini koja je primala Pycnogenol i lokalno i oralno u odnosu na ostale skupine [48].

Tablica 6. Djelovanje Pycnogenola na venski sustav

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Rezultat
SMANJENJE BROJA VARIKOZNIH VENA	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak
	Cesarone i sur., 2019.	N=142, KVI (=kronična venska insuficijencija)	A: 150 mg B: kompresivne čarape C: oboje	2 mjeseca	stat. značajno smanjen RAS u grupi A i C odnosu na početak i na grupu B
	Belcaro i sur., 2014.	N=165, nakon druge trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak
	Cesarone i sur., 2010.	N=98, KVI, edemi	1. 150 mg 2. kompresivne čarape 3. kombinacija	8 tjedana	stat. značajno smanjen u sve tri grupe, te u 1. i 3. u odnosu na kontrolu (RAS i ASLS)
SMANJENJE EDEMA	Cesarone i sur., 2006.	N=39, KVI, venska hipertenzija	3 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno smanjen RAS u odnosu na početak već nakon 2 tj. i na kontrolu nakon 8 tj. Stat. značajno smanjen ASLS u odnosu na početak nakon 2 tj. i u odnosu na kontrolu nakon 4 tj.
	Belcaro i sur., 2006.	N=43 distalni edemi, ACE-inhibitor ili nifedipin	3 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno RAS u odnosu na početak i na kontrolu
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatija, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno RAS u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.
	Cesarone i	N=211	2 x 200 mg + 1 x 100	2 dana	stat. značajno RAS i subjektivne

	sur., 2005.	zdravi, na dugom letu	mg		smetnje u odnosu na kontrolu
	Petrassi i sur., 2000.	N=40 KVI	3 x 100 mg	60 dana	stat. značajno u odnosu na početak već nakon 30 dana,i u odnosu na placebo nakon 60 dana
	Arcangeli i sur., 2000.	N=40 KVI	3 x 100 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo već nakon 30 dana
SMANJENJE GRČEVA	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak (VASL)
	Koch i sur., 2002.	N=40 KVI	3 x 120 mg Kontrola: 2 x 50 mg escina	4 tjedana	stat. značajno (subjektivno) nakon 2 tjedna i još više nakon 4 tjedna,a Venostasin(escin) ne
	Petrassi i sur., 2000.	N=40 KVI	3 x 100 mg	60 dana	stat. značajno u odnosu na početak već nakon 30 dana,i u odnosu na placebo nakon 60 dana
SMANJENJE TEŽINE U NOGAMA	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak (VASL)
	Koch i sur., 2002.	N=40 KVI	3 x 120 mg Kontrola: 2 x 50 mg escina	4 tjedana	stat. značajno (subjektivno) nakon 2 tjedna i još više nakon 4 tjedna,a Venostasin(escin) ne
	Petrassi i sur., 2000.	N=40 KVI	3 x 100 mg	60 dana	stat. značajno u odnosu na početak već nakon 30 dana,i u odnosu na placebo nakon 60 dana
	Arcangeli i sur., 2000.	N=40 KVI	3 x 100 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo već nakon 30 dana
SMANJENJE BOLI U NOGAMA	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak (VASL)
	Cesarone i sur., 2010.	N=98 KVI, edemi	1. 150 mg 2. kompresivne čarape 3. kombinacija	8 tjedana	stat. značajno smanjen u sve tri grupe, te u 1. i 3. u odnosu na kontrolu (ASLS)
	Cesarone i sur., 2006.	N=39 KVI, venska	3 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno smanjen ASLS u odnosu na početak nakon 2 tj. i u

		hipertenzija			odnosu na kontrolu nakon 4 tj.
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatij, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.
	Koch i sur., 2002.	N=40 KVI	3 x 120 mg Kontrola: 2 x 50 mg escina	4 tjedana	stat. značajno (subjektivno) nakon 2 tjedna i još više nakon 4 tjedna, a Venostasin(escin) ne
	Arcangeli i sur., 2000.	N=40 KVI	3 x 100mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo već nakon 30 dana
	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak (VASL)
	Cesarone i sur., 2010.	N=98 KVI, edemi	1. 150 mg 2. kompresivne čarape 3. kombinacija	8 tjedana	stat. značajno smanjen u sve tri grupe, te u 1. i 3. u odnosu na kontrolu (ASLS)
SMANJENJE NEMIRNIH NOGU	Cesarone i sur., 2006.	N=39 KVI, venska hipertenzija	3 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno smanjen ASLS u odnosu na početak nakon 2 tj. i u odnosu na kontrolu nakon 4 tj.
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatij, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.
SMANJENJE MODRICA	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak (VASL)

SMANJENJE POTREBE ZA KIRURŠKOM I DR. TERAPIJOM	Belcaro i sur., 2014.	N=165 nakon 2. trudnoće	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 6 mjeseci u odnosu na početak
POVEĆANJE ELASTIČNOSTI VENA	Belcaro i sur., 2014.	N=40 varikozne vene za operaciju ex vivo	150 mg	3 tjedna	stat. značajno poboljšano rastezanje i vraćanje na početnu duljinu
SMANJENJE PROMJENA I CRVENILA KOŽE	Hu i sur., 2019.	N=67 Raynaudov sindrom	100 mg	4 tjedna	stat. značajno u odnosu na početak
	Cesarone i sur., 2010.	N=98 KVI, edemi	1. 150 mg 2. kompresivne čarape 3. kombinacija	8 tjedana	stat. značajno smanjen u sve tri grupe, te u 1. i 3. u odnosu na kontrolu (ASLS)
	Cesarone i sur., 2006.	N=39 KVI, venska hipertenzija	3 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno smanjen ASLS u odnosu na početak nakon 2 tj. i u odnosu na kontrolu nakon 4 tj.
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatija, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.
	Koch i sur., 2002.	N=40 KVI	3 x 120 mg Kontrola: 2 x 50 mg escina	4 tjedana	stat. značajno (subjektivno) nakon 2 tjedna i još više nakon 4 tjedna, a Venostasin(escin) ne
SMANJENJE PROTOKA U MIROVANJU	Cesarone i sur., 2019.	N=142 KVI	A:150 mg B:kompresivne čarape C:oboje	2 mjeseca	stat. značajno u grupi A i C odnosu na početak
	Cesarone i sur., 2010.	N=98 KVI, edemi	1.150 mg 2. kompresivne čarape	8 tjedana	stat. značajno smanjen u sve tri grupe, te u 1. i 3. u odnosu na kontrolu (ASLS)

		3. kombinacija			
POVEĆANJE PARCIJALNOG TLAKA KISIKA (pO <sub>2</sub> )	Cesarone i sur., 2006.	N=39 KVI, venska hipertenzija	3 x 50 mg	8 tjedana	stat. značajno smanjen ASLS u odnosu na početak nakon 2 tj. i u odnosu na kontrolu nakon 4 tj.
	Belcaro i sur., 2006.	N=30 dijabetička mikroangiopatija i ulceracije stopala	1. 3 x 50 mg + topikalno 100 mg 2. topikalno 3. oralno 4. placebo	6 tjedana	stat. značajno u grupi 1. i 3. u odnosu na kontrolu
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatij, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.
	Cesarone i sur., 2019.	N=142 KVI	A: 150 mg B: kompresivne čarape C: oboje	2 mjeseca	stat. značajno u grupi A i C odnosu na početak
	Hu i sur., 2019.	N=67 Raynaudov sindrom	100 mg	4 tjedna	stat. značajno u odnosu na početak
	Cesarone i sur., 2010.	N=98 KVI, edemi	1. 150 mg 2. kompresivne čarape 3. kombinacija	8 tjedana	stat. značajno smanjen u sve tri grupe, te u 1. i 3. u odnosu na kontrolu (ASLS)
	Belcaro i sur., 2006.	N=30 dijabetička mikroangiopatija i ulceracije stopala	1. 3 x 50 mg + topikalno 100 mg 2. topikalno 3. oralno 4. placebo	6 tjedana	stat. značajno u grupi 1. i 3. u odnosu na kontrolu
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatij, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.

	Belcaro i sur., 2005.	N=18 KVI, ulceracije	1. 3 x 50 mg 2. 3 x 50 mg + lokalno 2 x 50 mg	6 tjedana	stat. značajno u odnosu na kontrolu nakon 6 tjedana
	Cesarone i sur., 2019.	N=142 KVI	A:150 mg B:kompresivne čarape C:oboje	2 mjeseca	stat. značajno u grupi A i C odnosu na početak
SMANJENJE PARCIJALNOG TLAKA UGLJIKOVOG DIOKSIDA (pCO <sub>2</sub> )	Belcaro i sur., 2006.	N=30 dijabetička mikroangiopatija i ulceracije stopala	1. 3 x 50 mg + topikalno 100 mg 2. topikalno 3. oralno 4. placebo	6 tjedana	stat. značajno u grupi 1. i 3. u odnosu na kontrolu
	Cesarone i sur., 2006.	N=86 KVI, venska hipertenzivna mikroangiopatij, venske ulceracije	N=24, 150 mg N=20; 300 mg (teži simptomi) Kontrola: 1000 mg Daflon	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak (nakon 4 odn. 8 tj.) i na kontrolu nakon 8 tj.
	Belcaro i sur., 2005. 172	N=18 KVI, ulceracije	1. 3 x 50 mg 2. 3 x 50 mg+ lokalno 2 x 50 mg	6 tjedana	stat. značajno u odnosu na kontrolu nakon 6 tjedana
SMANJENJE REFLEKSNE VAZOKONSTRIKCIJE	Belcaro i sur., 2006.	N=30 dijabetička mikroangiopatija i ulceracije stopala	1. 3 x 50 mg + topikalno 100 mg 2. topikalno 3. oralno 4. placebo	6 tjedana	stat. značajno u grupi 1. i 3. u odnosu na kontrolu
SMANJENJE ZNAKOVA I SIMPTOMA AKUTNIH HEMOROIDA	Belcaro i sur., 2010.	N=84	A: 6 x 50 mg 4 dana + 3 x 50 mg 3 dana B: placebo C: peroralno + 0,5 % krema D: peroralno + placebo krema	7 dana tretmana i 7 dana bez terapije	stat. značajno A,C,D u odnosu na placebo i sve 4 grupe u odnosu na početak

POVEĆANJE KVALITETE SOCIJALNIH. PARAMETARA KOD HEMOROIDA	Belcaro i sur., 2010.	N=84	A: 6 x 50 mg 4 dana + 3 x 50 mg 3 dana B: placebo C: peroralno + 0,5 % krema D: peroralno + placebo krema	7 dana tretmana i 7 dana bez terapije	stat. značajno A,C,D u odnosu na placebo i sve 4 grupe u odnosu na početak i C u odnosu na ostale grupe
SMANJENJE BOLI KOD HEMOROIDA	Belcaro i sur., 2010.	N=84	A: 6 x 50 mg 4 dana + 3 x 50 mg 3 dana B: placebo C: peroralno + 0,5 % krema D: peroralno + placebo krema	7 dana tretmana i 7 dana bez terapije	stat. značajno A u odnosu na B i C u odnosu na ostale grupe
SMANJENJE IZGUBLJENIH RADNIH DANA KOD HEMOROIDA	Belcaro i sur., 2010.	N=84	A: 6 x 50 mg 4 dana + 3 x 50 mg 3 dana B: placebo C: peroralno + 0,5 % krema D: peroralno + placebo krema	7 dana tretmana i 7 dana bez terapije	stat. značajno A,C i D u odnosu na placebo
SMANJENJE TROŠKOVA LIJEČENJA KOD HEMOROIDA	Belcaro i sur., 2010.	N=84	A: 6 x 50 mg 4 dana + 3 x 50 mg 3 dana B: placebo C: peroralno + 0,5 % krema D: peroralno + placebo krema	7 dana tretmana i 7 dana bez terapije	stat. značajno A,C i D u odnosu na placebo
SMENJENJE KOMPLIKACIJA KOD HEMOROIDA	Belcaro i sur., 2010.	N=84	A: 6 x 50 mg 4 dana + 3 x 50 mg 3 dana B: placebo C: peroralno + 0,5 % krema D: peroralno + placebo krema	7 dana tretmana i 7 dana bez terapije	stat. značajno A,C i D u odnosu na placebo



SMENJENJE ULCEROZNIH PODRUČJA KOD KVI	Toledo i sur., 2017.	1. N=15 Pycnogenol 2. N=15 diosmin/hesperidin	1. 3 x 150 mg 2. 450/50 mg	3 mjeseca	stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak
	Belcaro i sur., 2005.	N=18 KVI, ulceracije	1. 3 x 50 mg 2. 3 x 50 mg + lokalno 2 x 50 mg	6 tjedana	stat. značajno u odnosu na kontrolu već nakon 2 tjedna
SMANJENJE UČESTALOSTI DUBOKE I POVRŠINSKE VENSKE TROMBOZE KOD DUGIH LETOVA	Belcaro i sur., 2004.	N=211	100 mg 2 sata prije leta i 6 sati kasnije i 50 mg drugi dan		u kontrolnoj grupi 4 slučaja površinske i 1 slučaj dubinske venske tromboze, u Pycnogenol grupi ih nema (stat. značajna razlika)
SMANJENJE REKURENTNE RETINALNE VENSKE TROMBOZE (RVT)	Belcaro i sur., 2019.	N=307	100 mg/dan	12 mjeseci	stat. značajno manje RVT u odnosu na kontrolnu grupu i manje u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu

### 3.2. Djelovanje na dijabetes tipa 2 i komplikacije

Pycnogenol nesumnjivo može biti vrlo koristan pacijentima oboljelim od dijabetesa tipa 2. Niz randomiziranih, kontroliranih kliničkih studija pokazuje da njegova primjena uzrokuje snižavanje razine glukoze u krvi natašte, ali i nakon jela, tj. razine postprandijalne glukoze [10, 13, 49, 50]. Studija objavljena 2004. godine pokazala je statistički značajno smanjenje razine glukoze tijekom cijelog 12-otjednog tretmana u odnosu na placebo i to čak s boljim rezultatom kod viših početnih vrijednosti glukoze ( $> 10$  mmol/L) [49]. Isti autori proučavali su utjecaj doze Pycnogenola na razinu postprandijalne glukoze i glukoze natašte te došli do zaključka da doze od 50 do 100 mg statistički značajno snižavaju glukozu izmjerenu u krvi natašte i 2 sata nakon doručka i to u većoj mjeri što je veća primijenjena doza, s tim da je doza od 200 mg pokazala je najveći mogući učinak i dalje povećanje doze nije opravdano [50].

Iste studije pokazale su značajno sniženje razine hemoglobina A1c. Razina HbA1c proporcionalna je razini glukoze u krvi. Povišenima se smatraju vrijednosti od  $\geq 48$  mmol/L. HbA1c nastaje ne-enzimatskom glikacijom slobodne amino skupine na N-kraju  $\beta$ -lanca hemoglobina A0 te se još naziva i glikozilirani hemoglobin. Budući da glukoza ostaje vezana na crvene krvne stanice sve vrijeme njihovog života, određivanje HbA1c ukazuje na srednju dnevnu razinu glukoze u krvi tijekom protekla 2 mjeseca. Određivanje HbA1c se stoga smatra vrlo važnim dijagnostičkim alatom u praćenju kontrole ishrane te terapije u liječenju dijabetesa [13, 49, 50, 51].

Učinkovita kontrola glukoze u krvi vrlo je važna u prevenciji ketoze i hiperglikemije te može smanjiti pojavu i ozbiljnost kasnih komplikacija dijabetesa, kao što je retinopatija, neuropatija, nefropatija te srčana oboljenja. Manji postotak pacijenata s dijabetesom

ima problema s bubrezima koji mogu dovesti do povećane količine proteina u urinu (albuminurije). Takvi bolesnici imaju znatno veći rizik od kardiovaskularnih problema poput srčanog i moždanog udara te zatajenja srca. Primjena Pycnogenola rezultirala je statistički značajnim sniženjem razine urinarnog albumina u odnosu na oboljele od dijabetesa tipa 2 koji su primali placebo [13].

Još jedna važna bjelančevina čiju koncentraciju u krvi snižava Pycnogenol je endotelin-1 [13, 49, 50]. Endotelini su peptidi koji kontrahiraju krvne žile. Fiziološki mehanizmi ih održavaju u ravnoteži, ali kad su povišeni doprinose povišenju krvnog tlaka, a posljedično tome i različitim oboljenjima kardiovaskularnog sustava.

40-60 % svih dijabetičara već pri dijagnosticiranju te bolesti ima neki stadij dijabetičke retinopatije. To je mikroangiopatija (aterosklerotske promjene na malim krvnim žilama) koja zahvaća vaskularni sustav retine i glavni je uzrok sljepila kod dijabetesa tipa 2. Patogeneza te bolesti obuhvaća puknuće barijere između krvi i retine. Mehanizmi koji do toga dovode su izuzetno složeni. Kronična hiperglikemija dovodi do glikacije proteina i posljedično tome proinflamatornih procesa koji uključuju aktivaciju NF- $\kappa$ B. Dolazi do ekspresije adhezijskih molekula endotelinih stanica i adhezije leukocita. Metaloproteinaze matriksa preoblikuju ekstracelularni matriks i uzrokuju promjene u vaskularnoj permeabilnosti. Pycnogenol smanjuje propusnost krvnih žila, smanjuje edem i debljinu retine te njezino oštećenje. Također povećava protok kroz centralnu retinalnu arteriju i posljedično svemu tome poboljšava oštrinu vida [52, 53].

Mikroangiopatija kod dijabetičara često zahvaća i krvne žile nogu što može dovesti do razvoja dijabetičkoga stopala. Studija iz 2006. godine provedena je na 30 pacijenata s dijabetičkom mikroangiopatijom i ulceracijama stopala koji su bili podijeljeni u 4 skupine: prva je dobivala Pycnogenol oralno u dozi od 150 mg i topikalno u prahu od 100 mg,

druga samo topikalno, treća samo oralno, a četvrta grupa je služila kao kontrola. Nakon 6-erotjedne primjene utvrđeno je smanjenje veličine ulceroznog područja stopala u sve tri skupine u odnosu na kontrolu, iako je statistički značajnijeg bilo samo u prvoj skupini. Također je u sve tri skupine došlo i do bržeg zacjeljivanja ulceracija [42].

Novija randomizirana i kontrolirana klinička studija čiji su rezultati objavljeni 2015. godine imala je za cilj vrjednovati utjecaj antioksidativne suplementacije u pacijenata s dijabetičkom retinopatijom [102]. Ispitivanje je provedeno na 68 pacijenata od kojih je polovica bila tretirana kombiniranim antioksidansom dok su ostali služili kao kontrola. Jedna tableta preparata sadržavala je 50 mg Pycnogenola, 30 mg vitamina E i 20 mg koenzima Q10. Na temelju rezultata praćenja razine cirkulirajućih reaktivnih kisikovih spojeva i središnje debljine mrežnice tijekom 3 odnosno 6 mjeseca klinički je dokazan povoljan učinak antioksidativne terapije na dijabetičare.

Tablica 7. Djelovanje Pycnogenola na pacijente oboljele od dijabetesa tipa 2

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Rezultat
SNIŽENJE VRIJEDNOSTI GLUKOZE U KRVI	Trebaticky i sur., 2019.	N=32 erektilna disfunkcija i dijabetes N=21 erektilna disfunkcija	120 mg	3 mjeseca	stat. značajno u sva 3 mjeseca u odnosu na početak
	Belcaro i sur., 2013.	N=140 metabolički sindrom	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno odnosu na početak i kontrolnu grupu (glukoza natašte)
	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes tipa II, ACE- inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno nakon 12 tjedana u odnosu na placebo (glukoza natašte)
	Liu i sur., 2004.	N=77 dijabetes tipa II	100 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na placebo tijekom cijelog tretmana (postprandijalna glukoza)
	Liu i sur., 2001.	N=30 dijabetes tipa II	50, 100, 200 i 300 mg	12 tjedana	stat. značajno uz sve doze u odnosu na kontrolu (glukoza natašte)
SNIŽENJE HbA1C	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes tipa II, ACE- inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno nakon 12 tjedana u odnosu na placebo
	Liu i sur., 2004.	N=77 dijabetes tipa II	100 mg	12 tjedana	stat. značajno samo 1. mjesec u odnosu na placebo
	Liu i sur., 2001.	N=30 dijabetes tipa II	50, 100, 200 i 300 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak nakon 9 i 12 tj. u dozi 200 i 300 mg
SMANJENJE URINARNOG ALBUMINA	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes tipa II, ACE- inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno nakon 8 tjedana u odnosu na placebo

SNIŽENJE ENDOTELINA-1	Zibadi i sur., 2008.	N=48 dijabetes tipa II, ACE- inhibitori	5 x 25 mg	12 tjedana	stat. značajno nakon 12 tjedana u odnosu na placebo
	Liu i sur., 2004.	N=77 dijabetes tipa II	100 mg	12 tjedana	stat. značajno u odnosu na placebo tijekom cijelog tretmana
	Liu i sur., 2001.	N=30 dijabetes tipa II	50, 100, 200 i 300 mg	12 tjedana	stat. značajno uz sve doze u odnosu na kontrolu
SMANJENJE DEBLJINE MAKULE	Domanico i sur., 2015.	N=68 dijabetička retinopatija	Pyc 50 mg Vit E 30 mg Koenzim Q10 20 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na kontrolu
SMANJENJE EDEMA RETINE KOD RETINOPATIJE	Steigerwalt i sur., 2009.	N=46 dijabetes tipa II, rani stadij dijabetičke retinopatije	150 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i kontrolu nakon 2 mjeseca
SMANJENJE DEBLJINE RETINE KOD RETINOPATIJE	Steigerwalt i sur., 2009.	N=46 dijabetes tipa II, rani stadij dijabetičke retinopatije	150 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i kontrolu u bolesnijoj grupi
POVEĆANJE PROTOKA KROZ CENTRALNU RETINALNU ARTERIJU	Steigerwalt i sur., 2009.	N=46 dijabetes tipa II, rani stadij dijabetičke retinopatije	150 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i kontrolu nakon 2 mjeseca
POVEĆANJE OŠTRINE VIDA KOD RETINOPATIJE	Steigerwalt i sur., 2009.	N=46 dijabetes tipa II, rani stadij dijabetičke retinopatije	150 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i kontrolu nakon 2 mjeseca
	Spadea i sur., 2001.	N=40 dijabetes tipa II, ateroskleroza i	3 x 50 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo

		dr.vaskularne bolesti retine			
SMANJENJE OŠTEĆENJA RETINE KOD RETINOPATIJE	Spadea i sur., 2001.	N=40 dijabetes tipa II, ateroskleroza i dr. vaskularne bolesti retine	3 x 50 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
SMANJENJE PERMEABILNOST ŽILA OKA KOD RETINOPATIJE	Spadea i sur., 2001.	N=40, dijabetes tipa II, ateroskleroza i dr. vaskularne bolesti retine	3 x 50 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE ULCEROZNOG PODRUČJA STOPALA	Belcaro i sur., 2006.	N=30 dijabetička mikroangiopatija i ulceracije stopala	1. 3 x 50 mg + topikalno 100 mg 2. topikalno 3. oralno 4. placebo	6 tjedana	stat. značajno u sve tri grupe u odnosu na kontrolu i u 1.grupi u odnosu na 2. i 3.
BOLJE ZACJELJIVANJE ULCERACIJE STOPALA					stat. značajno u sve tri grupe u odnosu na kontrolu

ACE – inhibitori = inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

### 3.3. Djelovanje na upalne bolesti

Znatan broj kontroliranih kliničkih studija proučavao je utjecaj suplementacije standardiziranim ekstraktom kore primorskog bora na oboljenja u čijoj je podlozi upala (tablica 8). Vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) je signalni protein koji potiče stvaranje krvnih žila i dio je sustava koji ima značajnu ulogu u stanjima hipoksije. Njegova je normalna funkcija stvaranje malih krvnih žila embrija (vaskulogeneza), popravljjanje krvnih žila nakon ozljede i stvaranje novih krvnih žila uslijed začepljenosti postojećih (angiogeneza), no povećana aktivnost može doprinijeti razvoju bolesti (karcinom, bronhalne astme i dijabetesa). Maia i suradnici su 2014. godine objavili svoje istraživanje koje je pokazalo da primjena Pycnogenola uzrokuje smanjenja ekspresije VEGF-a kod pacijentica se endometriozom koje uzimaju oralne kontraceptive. Studijom su obuhvaćene 122 pacijentice koje su bile podijeljene u tri ispitivane skupine te im je na kraju učinjena histeroskopija i analiziran uzorak tkiva. Prva skupina ispitanica nije uzimala nikakvu terapiju najmanje 3 mjeseca, druga je uzimala hormonsku terapiju (75 µg gestadona + 30 µg etinilestradiola ili 3 mg drospirena + 30 µg etinilestradiola), dok je treća uz hormonsku terapiju primala i 100mg Pycnogenola. Poznato je da oralni kontraceptivi smanjuju upalu endometrija i simptome dismenoreje pomoću progestina koji inhibira NFκB signalni put koji je pojačano aktivan u stanjima upale i karcinoma. Kontraceptivi također djeluju i na proupalni enzim COX2 i aromatazu p450. Pycnogenol blokira transkripciju NFκB gena nakon vezanja na DNA te stoga sinergistički s kontraceptivima povoljno djeluje na endometriozu. Također sinergistički smanjuje ekspresiju aromataze. Stoga je kod pacijentica u skupini 2 statistički značajno smanjena ekspresija aromataze u odnosu na skupinu 1, ali također još više u skupini 3 u odnosu na skupinu 1 i 2 [54].



Studija objavljena 2009. godine donosi rezultate djelovanja Pycnogenola na put arahidonske kiseline, prekursora proupalnih eikozanoida [55]. Po utjecajem enzima fosfolipaze A2 (PLA2) dolazi do njenog oslobađanja iz membranskih lipida, a nastali eikozanoidi, koji imaju kratki poluvijek eliminacije, djelovanje postižu vezanjem za različite receptore uglavnom spregnute s G-proteinom koji uvjetuje različite unutarstanične posljedice. Najvažniji eikozanoidi su prostaglandini (PG) - vazodilatatori koji uzrokuju pojačan protok krvi u upaljenom području i pojavu edema, tromboksani (TXB) - vazokonstriktori i stimulatori sljepljivanja trombocita te leukotrieni (LT) među kojima se ističu LTB4 i cys-LT koji potiču upalu preko povećanja permeabilnosti i širenja krvnih žila, pojave edema i boli. Kliničkim ispitivanjem praćeni su humani polimorfonuklearni leukociti zdravih pojedinaca izloženi inflamatornom stimulansu nakon 5-erodnevnne primjene po 150 mg Pycnogenola. Kao upalni agens korišten je formil-metionil-leucil-fenilalanin. Standardizirani ekstrakt kore primorskog bora statistički je značajno smanjio povećanu ekspresiju 5-lipooksigenaze, koja pretvara esencijalne masne kiseline u leukotriene, razinu proupalnog LTB4, COX-1 koja je normalno prisutna u većini stanica i ima niz fizioloških uloga, COX-2 čije nastajanje potiču upalni stimulansi poput IL-1 i TNF $\alpha$ , te razine TXB2, PGE2 i PLA2.

Dvije su zanimljive studije provedene također na zdravim pojedincima koji su 5 dana primali po 200 mg Pycnogenola i kojem je pripisana sposobnost da inhi otpuštanje i aktivnosti matriks metaloproteinaza. Matriks metaloproteinaze (MMP-i) su enzimi koji degradiraju matriks (ekstracelularne proteine) i značajno doprinose patogenezi mnogih kroničnih upalnih bolesti. Oni mogu biti aktivirani i pomoću reaktivnih kisikovih vrsta. Disbalans između MMP-a i njihovih prirodnih inhibitora, tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMP) dovodi do proteolitičkog oštećenja tkiva. Tako je kod artritisa ustanovljena povećana aktivnost MMP-1 i MMP-9, MMP-1 doprinosi fotostarenju kože,

MMP-9 je aktiviran kod astme, MMP-2 ima sporednu ulogu kod plućne fibroze, a brojni MMP-i doprinose pojavi karcinoma i metastaza. Pycnogenol® statistički značajno inhibira otpuštanje MMP-9 iz monocita. Dokazano je to njegovom smanjenom koncentracijom u plazmi i na kulturi stanica. Na kulturi stanica je također pokazano da Pycnogenol® i dva njegova najznačajnija metabolita M1 i M2 inhibiraju aktivnost enzima MMP-1, MMP-2 i MMP-9 [56, 57]. U studiji iz 2017. godine proučavani su pacijenti s osteoartritisom kojima je 3 tjedna prije operacije ugradnje artroplastike davan Pycnogenol®. U uzorcima uzetima iz hrskavice, sinovijalne tekućine i seruma pokazano je statistički značajno smanjenje metaloproteinaza MMP-3, MMP-13 i agrekanaza, te proinflamatornog citokina IL1beta [58]. Također je pokazano da Pycnogenol® inhibira aktivaciju NFκB i to u proporcionalno dozi [57, 59] te na taj način smanjuje upalu. Još jedan pokazatelj da Pycnogenol® djeluje protuupalno je statistički značajno sniženje koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) u krvi. CRP je protein koji nastaje u jetri kao odgovor na otpuštanje upalnih citokina poput interleukina-6 i služi kao upalni marker [17, 60, 61]. Kod pacijenata oboljelih od Chronove bolesti koji su uzimali Pycnogenol kroz 10 tjedana nije ustanovljeno sniženje CRP-a, ali je ustanovljeno povišenje razine diamin oksidaze (DAO), enzima koji razgrađuje histamin i tako smanjuje upalu uzrokovanu alergijskom reakcijom [62].

Protuupalno djelovanje Pycnogenola uočeno je i kod sistemskog eritemskog lupusa (SLE), multisistemska autoimune bolesti karakterizirane imunosnom disfunkcijom na razini molekula i stanica, čije je glavno obilježje prekomjerna proizvodnja antitijela protiv jezgrenih autoantigena. Ostale značajke koje obilježavaju ovu bolest su abnormalnosti u signalnom putu B i T- limfocita, hiperaktivnost određenih enzima, povećana proizvodnja slobodnih radikala te povećana apoptoza T- limfocita i neutrofila i smanjenje kapaciteta fagocitoze makrofaga što dovodi do nakupljanja apoptotičnog materijala koji onda

djeluje kao autoantigen. Liječenje se zasniva na suprimiranju abnormalnosti imunološkog sustava i smanjenju upale. Nakon što su svakodnevno kroz 30 dana oboljeli uzimali Pycnogenoa u dozi od 120 mg uočeno je značajno smanjenje indeksa aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa (engl. *SLE disease activity indeks*, SLEDAI), smanjena sedimentaciju eritrocita [62], smanjena apoptoza i specifična aktivnost T-limfocita u odnosu na početak studije [63].

Tablica 8. Djelovanje Pycnogenola na upalne bolesti

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Rezultat
SMANJENJE EKSPRESIJE VEGF	Maia i sur., 2014.	N=122 endometrioza, uzorak tkiva	I. bez terapije II. hormonska th. III. horm. th.+100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u grupi III u odnosu na grupu I i II
SMANJENJE EKSPRESIJE AROMATAZE					stat. značajno u grupi III u odnosu na grupu I i II, i grupa II u odnosu na grupu I
SNIŽAVANJE LEUKOCITA	Cesarone i sur., 2010.	N=66 hipertenzija i dr. KV bolesti, povećan kreatin u plazmi	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno kombinacija ramiprila s Pycnogenol-om u odnosu na sami ramipril
SNIŽAVANJE CRP	Feragalli i sur., 2019.	N= 67 osteoartritis	flaster s 110 mg	3 tjedna	stat. značajno u odnosu na početak
	Luzzi i sur., 2017.	N=70 perimenopauza	100 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo
	Cesarone i sur., 2010.	N=66 hipertenzija i dr. KV bolesti, povećan kreatin u plazmi	3 x 50 mg	6 mjeseci	stat. značajno kombinacija ramiprila s Pycnogenolom u odnosu na sami ramipril
	Belcaro i sur., 2008.	N=55 primarni osteoartritis	2 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno nakon 3 mjeseca u odnosu na početak i placebo
SMANJENJE EKSPRESIJE LOX mRNA	5- Canali i sur., 2009.	N=6 zdravi	150 mg	5 dana	stat. značajno u svim minutama u odnosu na uzorke bez Pycnogenola
SMANJENJE POVEĆANJA LTB4					stat. značajno nakon 5 minuta

SMANJENJE POVEĆANJA COX-1					stat. značajno nakon 1.5 i 5 minuta
SMANJENJE POVEĆANJA COX-2					stat. značajno u svim minutama u odnosu na uzorke bez Pycnogenola
SMANJENJE POVEĆANJA OTPUŠTANJA I SINTEZE TXB2					stat. značajno u prve dvije minute
SMANJENJE POVEĆANJA PRODUKCIJE PGE2					stat. značajno u prve dvije minute
SMANJENJE POVEĆANJA AKTIVNOSTI PLA2					stat. značajno u svim minutama
SMANJENJE FIBRINOGENA	Belcaro i sur., 2008.	N=55 primarni osteoartritis	2 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno nakon 3 mjeseca u odnosu na početak i placebo
SPRJEČAVANJE OTPUŠTANJA MMP- 9	Grimm i sur., 2006.	N=7 zdravi	200 mg	5 dana	stat. značajno u odnosu na početak
INHIBICIJA MMP-1, MMP-2, MMP-9					stat. značajna pomoću cijelog ekstrakta i pomoću oba metabolita (M1 i M2)
INHIBICIJA MMP-3, MMP-13, AGRAKENAZA	Jessberger i sur., 2017.	N= 30 osteoartritis	2 x 100 mg	3 tjedna	stat. značajno u odnosu na početak
KOČENJE AKTIVACIJE NF- $\kappa$ B	Grimm i sur., 2006.	N=7 zdravi	200 mg	5 dana	stat. značajno u odnosu na početak
	Saliou i sur., 2001.	N=21 HaCaT stanice	4 tj. 1,10 mg/kg, pa 4 tj. 1,66 mg/kg	8 tjedana	stat. značajno u ovisnosti o dozi
POVIŠENJE RAZINE DIAMIN OKSIDAZE	Kolacek i sur., 2013.	N=30 Chronova bolest	2 mg/kg	10 tjedana	statistički značajno u odnosu na početak već nakon 5 tjedana

SMANJENJE SLEDAI indeksa	Stefanescu i sur., 2001	N=11 sistemski eritemski lupus	120 mg	30 dana	statistički značajno u odnosu na početak
SMANJENJE SEDIMENTACIJE ERITROCITA	Stefanescu i sur., 2001	N= 67 osteoartritis	flaster s 110 mg	3 tjedna	Stat. značajno u odnosu na početak stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE SPONTANE APOPTOZA	Stefanescu i sur., 2001	N=11 sistemski eritemski lupus	120 mg	30 dana	stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE AKTIVNOSTI T-LIMFOCITA					stat. značajno u odnosu na početak

*Kratice:*

*VEGF= Vaskularni endotelni čimbenik rasta*

*CRP= C-reaktivni protein*

*LOX= lipooksigenaza*

*LTB4= leukotrien B4*

*COX= ciklooksigenaza*

*TXB2= tromboksan 2*

*PGE2= prostaglandin E2*

*PLA2= fosfolipaza A2*

*MMP= matriksna metaloproteinaza*

*NFκB= čimbenik jezgre- kapa B*

*SLEDAI= indeks aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa*

### 3.3.1. Djelovanje na osteoartritis

Osteoartritis je degenerativna upalna bolest zglobova koja je vodeći uzrok fizičkog invaliditeta i pogoršanja kvalitete života velikog broja starijeg stanovništva industrijaliziranih zemalja. Patofiziološki mehanizam uključuje opetovano motoričko opterećenje hrskavice uzrokujući stresom inducirano signaliziranje kondrocita i sinovijalnih stanica s kaskadom citokina i proizvodnjom medijatora upale. Kondrociti kod osteoartritisa luče upalne citokine, kao što su IL-1 i TNF- $\alpha$ , koji naizmjenice smanjuju sintezu kolagena i povećavaju aktivnost proteaza kao što su MMP koje svojim djelovanjem razgrađuju kolagen i agrekan. Agrekan je najvažniji proteoglikan u ljudskoj hrskavici na kojeg djeluju i drugi enzimi, poput agrekanaze-1 i -2 [58]. U bolesti se aktiviraju i drugi medijatori upale poput IL-8, IL-6 i prostaglandina E2, te inducibilna NO-sintaza i ROS. Klinička slika uključuje oticanje, izlivanje i ukočenost kao posljedicu sinovijalne upale, a povišeni CRP ukazuje na progresiju bolesti.

Pregledom literature ustanovljeno je nekoliko relevantnih kliničkih studija koje su se bavile djelovanjem Pycnogenola na oboljele od osteoartritisa (tablica 9). Pycnogenol je pokazao statistički značajan utjecaj na poboljšanje simptoma prema indeksu osteoartritisa Sveučilišta Western Ontario i McMaster (engl. *Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis indeks*, WOMAC), a posebno je izražena sposobnost smanjenja boli i ukočenosti. Primjena ekstrakta kore primorskog bora smanjuje i negativan utjecaj na svakodnevne aktivnosti oboljelih kao i potrebu korištenja analgetika [61, 64, 65, 66]. Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička studija iz 2008. godine imala je za cilj vrjednovati učinkovitost tromjesečne primjene Pycnogenola u dozi od 100 mg na 156 pacijenata s osteoartritisom. Ispitanici su imali osteoartritis 1. ili 2. stupnja na jednom ili oba koljena te osjećali blagu do umjerenu bol koju nisu

zadovoljavajuće kontrolirali protuupalnim lijekovima. Nakon primjene ekstrakta kore primorskog bora uočena je bitno bolja pokretljivost pacijenata u odnosu na kontrolnu netretiranu skupinu, što se očitovalo povećanjem udaljenosti koju su mogli propješati, značajno je smanjeno nateknuće noge te potreba za protuupalnim lijekovima i probavne tegobe koje oni uzrokuju. Također su bitno smanjeni troškovi liječenja u odnosu na placebo skupinu [65]. Povoljan učinak na simptome osteoartritisa i smanjenje potrebe uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova dokazano je i za topikalno primjenjen naljepak sa 110 mg Pycnogenola [61].



Tablica 9. Djelovanje Pycnogenola na osteoarthritis

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Učinak
POBOLJŠANJE SIMPTOMA (WOMAC indeks)	Feragalli i sur., 2019.	N= 67 osteoarthritis	flaster 110 mg	3 tjedna	smanjenje simptoma u odnosu na kontrolnu grupu i početak
	Cisar i sur., 2008.	N=100 osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak nakon 8 tj., i placebo nakon 6 tj.
	Belcaro i sur., 2008.	N=156, osteoarthritis	100 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol smanjen za 56 %, a placebo 9,6 %
	Farid i sur., 2007.	N=37, osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol smanjen za 49 % nakon 2 mjeseca
SMANJENJE BOLI (WOMAC)	Cisar i sur., 2008.	N=100, osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak nakon 8 tj.
	Belcaro i sur., 2008.	N=156, osteoarthritis	100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
	Farid i sur., 2007.	N=37 osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno nakon 2 mjeseca
SMANJENJE UKOČENOSTI (WOMAC)	Cisar i sur., 2008.	N=100 osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo nakon 8 tj.
	Belcaro i sur., 2008.	N=156 osteoarthritis	100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
	Farid 2007.	N=37, osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol smanjen za 35 % nakon 3 mjeseca
SMANJENJE UTJECAJA NA DNEVNE AKTIVNOSTI	Cisar i sur., 2008.	N=100 osteoarthritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo nakon 8 tj.
	Belcaro i sur., 2008.	N=156 osteoarthritis	100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak (fizička funkcija, socijalne i emotivne funkcije)

	Farid i sur., 2007.	N=37 osteoartritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol poboljšanje za 52 % nakon 2 mjeseca (fizička funkcija)
	Feragalli i sur., 2019.	N= 67 osteoartritis	flaster 110 mg	3 tjedna	smanjenje simptoma u odnosu na kontrolnu grupu i početak
SMANJENJE KORIŠTENJA ANALGETIKA	Cisar i sur., 2008.	N=100 osteoartritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol manju dozu je uzimalo njih 38 %,a u placebo grupi njih 8 % (10 % ih je povisilo dozu)
	Belcaro i sur., 2008.	N=156 osteoartritis	100 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol manju dozu je uzimalo njih 58 %,a u placebo grupi njih 1 %
	Farid i sur., 2007.	N=37 osteoartritis	3 x 50 mg	3 mjeseca	stat. značajno smanjenje broja pilula i dana uzimanja u odnosu na početak
SMANJENJE GASTRO- INTESTINALNIH KOMPLIKACIJA	Belcaro i sur., 2008.	N=156 osteoartritis	100 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol manje komplikacija je imalo njih 63 %,a u placebo grupi njih 3 %
SMANJENJE TROŠKOVA LIJEČENJA	Belcaro i sur., 2008.	N=156 osteoartritis	100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo
SMANJENJE EDEMA STOPALA	Belcaro i sur., 2008.	N=156 osteoartritis	100 mg	3 mjeseca	u grupi koja je uzimala Pycnogenol manji edem je imalo njih 79 %, a u placebo grupi njih 1 %

### 3.4. Djelovanje na bolesti respiratornog sustava

Tijekom zimskog razdoblja se zbog velikog broja različitih virusa učestalo javlja prehlada. Poznato je da vitamin C i cink mogu smanjiti trajanje prehlade i izraženost simptoma te tako ubrzati oporavak. Utjecaj primjene Pycnogenola na prehladu ispitan je na 158 inače zdravih pojedinaca prosječne dobi 32,2 godine (tretirana skupina), odnosno 33,1 godina (placebo skupina). Klinički je dokazano statistički značajno smanjenje trajanja i simptoma prehlade, smanjenje broja izgubljenih radnih dana, smanjenje potrebe uzimanje dodatnih preparata za suzbijanje simptoma i broj komplikacija [67].

Alergijski rinitis još je jedna neugodna respiratorna bolest, sezonska ili cjelogodišnja, a karakteriziraju je simptomi poput svrbeža, kihanja, rinoreje, nazalna kongestije i ponekad konjunktivitisa. Može biti alergijske prirode, uzrokovan peludi i ostalim alergenima, ali i nealergijski. Dijagnoza alergijskog rinitisa postavlja se na temelju anamneze i kožnih testova, a liječenje provodi kombinacijom antihistaminika, dekongestiva, nazalnih kortikosteroida i kod teških slučajeva desenzibilizacijom [68]. Utjecaj primjene standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora na oboljele od alergijskog rinitisa klinički je ispitan još 2008. godine. Ispitanici su uzimali suplement tijekom 5-6 tjedana prije početka sezone alergije, međutim nije ustanovljena nikakva razlika u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo. Studija je 2010. i 2016. godine ponovljena na pacijentima oboljelima od alergijskog rinitisa uzrokovanog peludi breze. Ovaj put su ispitanici suplement uzimali kroz dulji vremenski period prije početka cvjetanja biljaka (do 8 tjedana) i iako su rezultati pokazali poboljšanje u odnosu na placebo, ono nije bilo statistički značajno, bez obzira što je bilo značajno bolje u odnosu na prvu studiju. Dosadašnja klinička ispitivanja upućuje na to da bi se Pycnogenol

trebao uzimati kroz dulji vremenski period prije početka sezone alergije kako bi pokazao značajniji utjecaj na smanjenje simptoma i smanjenje pretjeranog imunološkog odgovora (povišenje IgE) organizma na alergene [69, 70].

Astma je kronična opstruktivna upalna bolest dišnih ptova koja uzrokuje probleme pri disanju. Karakteriziraju je neprimjereno jak imunološki odgovor i kronična upala traheobronhalnog stabla. Bolest se javlja u epizodama, tj. akutna pogoršanja bolesti izmjenjuju se s periodima u kojima nema simptoma. Do napadaja dolazi pri pogoršanju upale, obično jer je u neposrednoj okolini prisutan neki iritirajući čimbenik ili provokativni faktor astme [71]. Iako malobrojne, kliničke studije su pokazale da Pycnogenol donosi statistički značajnu dobrobit i kod odraslih i kod djece oboljele od te kronične bolesti. Studija provedena na 60 pacijeneta u dobi od 6-18 godina pokazala je statistički značajno smanjenje simptoma već nakon 1 mjeseca uzimanja Pycnogenola. Povećan je vršni ekspiracijski protok, smanjena upotreba inhalera te koncentracija pokazatelja upale leukotriena u urinu [72]. Kod odraslih pacijenata Pycnogenol također smanjuje koncentraciju leukotriena te statistički značajno poboljšava ekspiracijski volumen [73].

Tablica 10. Utjecaj Pycnogenola na bolesti respiratornog sustava

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Ishod
SKRAĆENJE TRAJANJA PREHLADE					stat. značajno u odnosu na placebo grupu
SMANJENJE BROJA IZGUBLJENIH RADNIH DANA ZBOG PREHLADE					stat. značajno u odnosu na placebo grupu
SMANJENJE UZIMANJE DODATNIH PREPARATA ZA SIMPTOME PREHLADE	Belcaro i sur., 2014.	N=158	2 x 50 mg/dan	5 dana	stat. značajno u odnosu na placebo grupu
SMANJENJE BROJA KOMPLIKACIJA KOD PREHLADE					stat. značajno u odnosu na placebo grupu
SMANJENJE SIMPTOMI PREHLADE					stat. značajno u odnosu na placebo grupu
SMANJENJE SIMPTOMA OKA KOD ALERGIJSKOG RINITISA	Ross i sur., 2016.	N= 39 sezonski alergijski rinitis	2 x 50 mg	5-8 tjedana	nije stat. značajno
	Wilson i sur., 2010.	N=41 sezonski alergijski rinitis	2 x 50 mg	5-8 tjedana	nije stat. značajno
SMANJENJE SIMPTOMA NOSA KOD ALERGIJSKOG RINITISA	Ross i sur., 2016.	N= 39 sezonski alergijski rinitis	2 x 50 mg	5-8 tjedana	nije stat. značajno
	Wilson i sur., 2010.	N=41 sezonski alergijski rinitis	2 x 50 mg	5-8 tjedana	nije stat. značajno
SMANJENJE IMUNOGLOBULIN E KOD ALERGIJSKOG RINITISA	Wilson i sur., 2010.	N=41 sezonski alergijski rinitis	2 x 50 mg	5-8 tjedana	nije stat. značajno

POVEĆANJE VRŠNOG EKSPIRACIJSKOG PROTOKA KOD ASTME	Lau i sur., 2004.	N=60, 6 - 18 god., astma	1 mg/lb tjelesne mase	3 mjeseca	stat. značajno već nakon 1 mjeseca u odnosu na početak
POVEĆANJE EKSPIRACIJSKOG VOLUMENA KOD ASTME	Hosseini i sur., 2001. 077	N=26 astma	1 mg/lb tjelesne mase (max 200 mg)	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE UPOTREBE LIJEKOVA KOD ASTME	Lau i sur., 2004.	N=60, 6 - 18 god., astma	1 mg po lb tjelesne mase	3 mjeseca	stat. značajno već nakon 1 mjeseca u odnosu na početak
SMANJENJE SIMPTOMA KOD ASTME	Lau i sur., 2004.	N=60, 6 - 18 god., astma	1 mg po lb tjelesne mase	3 mjeseca	stat. značajno već nakon 1 mjeseca u odnosu na početak
SNIŽAVANJE LEUKOTRIENA KOD ASTME	Lau i sur., 2004.	N=60, 6 - 18 god., astma	1 mg po lb tjelesne mase	3 mjeseca	stat. značajno već nakon 1 mjeseca u odnosu na početak
	Hosseini i sur., 2001.	N=26 astma	1 mg po lb tjelesne mase (max 200mg)	8 tjedana	stat. značajno u odnosu na početak i u odnosu na placebo

### 3.5. Djelovanje na reproduktivno zdravlje

Nekolicina kliničkih studija bavila se utjecajem Pycnogenola na reproduktivno zdravlje žena i muškaraca (tablica 11). Primarna dismenoreja karakterizirana je menstrualnim bolnim grčevima i u pozadini nema neku bolest za razliku od sekundarne dismenoreje (npr. endometrioza). Smatra se da je bol uzrokovana povišenom razinom prostaglandina  $PGF2\alpha$  i  $17\beta$ -estradiola u uterusu koja vodi do povećanja pritiska i boli u maternici. Suzuki i suradnici proveli su multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo i placebo kontrolirano kliničko istraživanje koje je pokazalo da se uzimanjem Pycnogenola u trajanju od samo dva ciklusa može statistički značajno smanjiti bol kod dismenoreje [74].

Oralna hormonska terapija propisuje se za regulaciju menstrualnog ciklusa i rješavanje neugodne menstrualne boli te kao kontraceptiv za sprječavanje neželjene trudnoće. Menstrualni simptomi kao što je dismenoreja javljaju se u intervalu kad pacijentice ne uzimaju hormone. Smanjenje progestina aktivira čimbenika transkripcije NF- $\kappa$ B koji podražuje VEGF i ekspresiju COX-2 u endometriju što se manifestira kao bol. Pycnogenol inhibira NF $\kappa$ B signalni put i na taj način ublažava bol. Pokazala je to studija na 24 pacijentice koje su bile na hormonskoj terapiji (etinilestradiol 15  $\mu$ g + gestoden 60 mg) kroz tri ciklusa. Njih 11 dobivalo je svakodnevno dodatno još i 100 mg Pycnogenol. Neugodan osjet boli statistički je značajno smanjen u obje skupine, ali je također uočena i statistički značajna razlika u korist skupine koja je uzimala Pycnogenol [75].

Endometrioza označuje prisustvo stanica endometrija, sluznice i strome, koji u normalnim uvjetima oblažu unutrašnjost maternice, izvan šupljine maternice: na jajnicima, jajovodima i peritoneumu, potrbušnici male zdjelice, okolnim ili čak udaljenim

organima. Endometrijoza je kronična bolest čije je upalno stanje karakterizirano aktivacijom NF- $\kappa$ B. Progesterini inhibiraju NF- $\kappa$ B translokaciju u jezgru stanice, a Pycnogenol blokira posttranslacijske događaje. Tako se uzimanjem oralnih kontraceptiva i/ili Pycnogenola tijekom tri mjeseca smanjuje bol kod pacijentica kojima je laparoskopski potvrđena endometrijoza s time da je utvrđena i statistički značajna razlika u skupina koje su kombinirale kontraceptive i Pycnogenol u odnosu na one koje su koristile samo kontraceptive [76]. Slični su rezultati dobiveni i pri mjerenju VEGF-a i proupalnog enzima aromataze P450 [54]. Pycnogenol također smanjuje bol u donjem dijelu leđa, kukovima, zdjelici i venama nogu u trećem tromjesečju trudnoće. Statistički značajno smanjenje boli prema subjektivnoj ocjeni postignuto je već nakon 5 tjedana. Značajno je i to da kod trudnica nisu zabilježene nikakve nuspojave [77].

Prelazak iz reproduktivne faze u klimakterij kod žena često utječe na kvalitetu života zbog simptoma povezanih s menopauzom. Iako menopauzalne simptome možemo liječiti nadomještanjem estrogena, njihova primjena može dovesti i do ozbiljnih nuspojava kao što su povećana pojavnost kardiovaskularnih oboljenja i karcinoma dojke i maternice. Zato se pacijenticama s blagim i umjerenim simptomima savjetuje primjena biljnih lijekova i dodataka prehrani. Jedan od mogućih fitopreparata je svakako i Pycnogenol. 2007. godine objavljeni su rezultati velike kliničke studija na 200 pacijentica u dobi od 45-55 godina čije je stanje odgovaralo perimenopauzi (ciklus nestao na 3-11 mjeseci, ali se vratio, FSH razina  $\geq 30$  IU/ml, estrogen E2  $< 20$  pg/l). Studija je bila placebo kontrolirana, dvostruko slijepa i trajala je tri i pol godine. Simptomi su ocijenjeni prema upitniku o ženskom zdravlju na koji su odgovarale pacijentice (engl. *women health questionnaire*, WHQ), a koji opisuje razinu neugode 36 klimakteričnih simptoma: somatskih, depresivnih, vazomotoričkih, memorija/koncentracija, privlačnost, anksioznost, seksualnost, spavanje i menstrualni



simptomi. Kod pacijentica koje su primale 2x100 mg Pycnogenola statistički su značajno poboljšani svi simptomi u odnosu na početak i na placebo skupinu [14, 15].

Eretilna disfunkcija se definira kao privremena ili stalna nemogućnost postizanja i održavanja erekcije adekvatne za seksualnu funkciju. Pogađa velik broj muškaraca, posebice u dobi od 40-70 godina. Može biti uzrokovana psihogenim i/ili organskim čimbenicima. Oksidativni stres kojem je organizam muškarca svakodnevno izložen jedan je od značajnih patofizioloških mehanizama koji može izazvati erekttilnu disfunkciju. Naime, superoksidni radikal s NO koji je odgovoran za opuštanje krvnih žila i korpusa kavernoza tvori peroksinitrit ONOO- smanjujući tako razinu NO i njegovu fiziološku dostupnost, a spomenute promjene mogu uzrokovati i kronične probleme krvnih žila penisa. Istraživanja pokazuju da Pycnogenol djeluje tako da povećava razinu NO u endotelu stimulirajući NO sintazu ili hvatajući superoksidni radikal. Također, pri uzimanju zajedno s L-arginin aspartatom povećava razinu testosterona u krvi [78]. Sve to dovodi do statistički značajnog unapređenja erekttilne funkcije prema međunarodnom upitniku koj isu ispunjavali pacijenti (engl. *international index of erectile function*, IIEF-5 [12, 78, 79, 80]. Posebno je značajno unapređenje erekttilne disfunkcije kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti gdje je zabilježeno poboljšanje od 45% u odnosu na manjih, ali ipak značajnih 22% u ispitanika koji nisu bolovali od šećerne bolesti [81]. Međutim vazodilatatorni učinak Pycnogenola može dovesti i do povećanja srčanog ritma zbog srčanog odgovora posredovanog barorefleksom [80].

Osim na spolne hormone, Pycnogenol pokazuje povoljne učinke i na druge hormonalne sustave. Kod osoba oboljelih od hipotireoidizma smanjujući razinu oksidativnog stresa, smanjuje simptome bolesti i nuspojave lijeka levotiroksina, posebno na samom početku uzimanja terapije [82].

Tablica 11. Djelovanje Pycnogenola na poremećaje spolnog sustava

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Ishod
SMANJENJE BOLI KOD DISMENOREJE	Maia i sur., 2014.	N=24	100 mg	3 mjeseca	stat. značajna razlika u o obje grupe u odnosu na početak i među grupama
	Suzuki i sur., 2008.	N=116	2 x 30 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE BOLI KOD ENDOMETRIOZE	Maia i sur., 2014.	N=45	100 mg	3 mjeseca	stat.značajno u odnosu na početak u svim grupamai u grupama s Pycnogenolom u odnosu na grupe koje su samo na kontraceptivima
SMANJENJE BOLI U TRUDNOĆI	Kohama i sur., 2006.	N=140 trudnice	30 mg	4 tjedna	stat. značajno u odnosu na kontrolnu grupu već nakon 2 tjedna
SMANJENJE BR. DANA POD ANALGETICIMA KOD DISMENOREJE	Suzuki i sur., 2008.	N=116	2 x 30 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE EKSPRESIJE VASKULARNOG ENDOTELNOG FAKTORA RASTA	Maia i sur., 2014.	N=122, endometrioza	100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na grupe bez Pycnogenola
SMANJENJE EKSPRESIJE AROMATAZE	Maia i sur., 2014.	N=122, endometrioza	100 mg	3 mjeseca	stat. značajno u odnosu na grupe bez Pycnogenola
SMANJENJE KLIMAKTERIČNIH SIMPTOMA	Luzzi i sur., 2017.	N=70, perimenopauza	100 mg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo
	Yang i sur., 2007.	N= 200, perimenopauza	2 x100 mg	6 mjeseci	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
UNAPRIJEĐEJE SEKSULNE FUNKCIJE	Smetanka i sur., 2019.	N=72 oba spola seksualna disfunkcija uzrokovana	50 mg	4 mjeseca	stat. značajno već nakon 1 mjeseca

		antidepresivom escitalopramom			
	Trebaticky i sur., 2019.	N=32 erektilna disfunkcija i dijabetes N=21 erektilna disfunkcija	120 mg	3 mjeseca	stat.značajno nakon 3 mjeseca u odnosu na početak
	Durackova i sur., 2003.	N=21 erektilna disfunkcija	3x40 mg	3 mjeseca	stat. značajno unaprijeđena od umjerene u blagu
	Stanislavov i sur., 2008.	N=50 erektilna disfunkcija	80 mg + 3 mg L- arginin aspartata	1 mjesec	stat. značajno u odnosu na početak
	Stanislavov i sur., 2003.	N= 40 erektilna disfunkcija	1. mj. 1,7 g L- arginina 2.mj. 2 x 40 mg 3. mj. 3 x 40 mg	3 mjeseca	stat. značajno nakon 2 i 3 mjeseca u odnosu na 1. mjesec
POVIŠENJE RAZINE TESTOSTERONA U KRVI	Stanislavov i sur., 2008.	N=50 erektilna disfunkcija	80 mg i 3 mg L- arginin aspartata	1 mjesec	stat. značajno u odnosu na početak
POVIŠENJE RAZINE E-NOS U SPERMATOZOIDIMA	.				stat. značajno u odnosu na početak
SMANJENJE NUSPOJAVA LEVOTIROKSINA	Belcaro i sur., 2019.	N=60 primarni hipotireoidizam	150 mg	1 mjesec	stat. značajno manje nuspojave u odnosu na kontrolnu grupu

### 3.6. Djelovanje na kožu

Dodaci prehrani koji poboljšavaju zdravlje i izgled kože sve su traženiji na tržištu. Pycnogenol se kao dodatak prehrani preporučuje i ženama u postmenopauzi zbog mnogobrojnih dobrobiti, a jedna od njih je i poboljšanje stanja kože. Studija iz 2012. godine provedena je na 20 žena u postmenopauzi, starih između 55 i 68 godina, nepušača i bez kožnih bolesti u anamnezi. Nakon osmodnevnog pripremnog perioda „ispiranja“, sve ispitanice su tijekom 12 tjedana svakodnevno uzimale 3 x 25 mg Pycnogenola. Dokazano je statistički značajno povećanje elastičnosti kože u odnosu na početak ispitivanja već nakon 6 tjedana. Također je kod ispitanica sa suhom kožom dokazano i statistički značajno poboljšanje hidratiziranosti kože. Ekstrakt kore primorskog bora svoje djelovanje ostvaruje na enzimskoj razini povećavajući ekspresiju mRNA enzima odgovornog za sintezu hijaluronske kiseline: sintaza-1 hijaluronske kiseline [83].

Pycnogenol je u kombinaciji s drugim antioksidansima - vitaminima C i E, karotenoidima, selenom, cinkom, također pokazao statistički značajno povećanje elastičnosti kože i smanjenje njene grubosti. Inhibitorno djelujući na matriksne metaloproteinaze (MMP-i) Pycnogenol sprječava razgradnju kolagena. Također kao snažan antioksidans može obnoviti askorbat i zaštititi vitamin E od oksidacije [84]. Studija objavljena 2015. godine donosi rezultate učinkovitosti primjene kombiniranog proizvoda koji je sadržavao 15 mg Pycnogenola u kombinaciji s kolagenom (10 mg), koenzimom Q10 (10 mg), hijaluronskom kiselinom (20 mg), kondroitin-sulfatom (40mg) i glukozamin-sulfatom (ne manje od 3%) na umjerene i teže oblike fotostarenja kože. Ispitivani pripravak statistički je značajno smanjio daljnje fotostarenje kože u odnosu na

placebo, te povećao hidratiranost i tonusa kože. U serumu su nađene i veće količine fibronektina i hijaluronske kiseline u odnosu na ispitanice koje su primale placebo [85].

Pojava eritema izazvanog UV-zračenjem znatno se može smanjiti uzimanjem Pycnogenola. Pokazalo je to studija 2001. godine, u kojoj je eritem je umjetno izazvan UV- lampom s mješovitim zrakama (UVA 32%, UVB 61%, UVC 7%). Minimalna doza zračenja koja izaziva eritem (engl. *minimal erythema dose*, MED) uzeta je kao parametar za dokazivanje djelovanja. MED je definiran kao jednoliko ružičasto obojenje jasnih granica. Statistički se značajno smanjio nakon 4 tjedna uzimanja Pycnogenola u dozi od 1,10 mg/kg tjelesne mase i dodatno se smanjio nakon naredna 4 tjedna uzimanja u dozi od 1,66 mg/kg tjelesne mase [59].

Budući da je dokazano da Pycnogenol štiti od štetnog UV-zračenja, ispitan je i njegov utjecaj na melazmu. Melazma je česti poremećaj karakteriziran hiperpigmentacijom kože koji najčešće zahvaća suncu-izložene dijelove tijela u žene (lice i vrat), a s obzirom da mu patogeneza nije do kraja razjašnjena ne postoji ni adekvatna terapija. Tretira se sustavno (oralno: vitamin C i E, injekcije: glutation) ili lokalno (hipopigmentacijski agensi: tretinoin/hidrokinon, kemijski piling, laser). Klinički dokazi pokazuju da Pycnogenol smanjuje prosječnu površinu melazme i prosječan intenzitet pigmentacije [86].

Tablica 12. Djelovanje Pycnogenola na kožu

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Ishod
POVEĆANJE FIBRONEKTINA I HIJALURONSKE KISELINE U SERUMU	Di Cerbo i sur., 2015.	N=90	Kombinirani pripravak	4 tjedna	Statistički značajno u odnosu na placebo
POVEĆANJE AKTIVNOSTI SINTAZE-1 HIJALURONSKE KISELINE	Marini i sur., 2012	N=20, postmenopauza	3 x 25 mg	12 tjedana	Statistički značajno u odnosu na početak nakon 12 tjedana
POVEĆANJE TONUSA KOŽE	Di Cerbo i sur., 2015.	N=90	Kombinirani pripravak	4 tjedna	Statistički značajno u odnosu na placebo
POVEĆANJE HIDRATIZIRANOSTI KOŽE	Di Cerbo i sur., 2015.	N=90	Kombinirani pripravak	4 tjedna	Statistički značajno u odnosu na placebo
	Marini i sur., 2012	N=20, postmenopauza	3 x 25 mg	12 tjedana	Statistički značajno u odnosu na početak nakon 12 tjedana, ali samo pacijentice sa suhom kožom
POVEĆANJE ELASTIČNOSTI KOŽE	Marini i sur., 2012	N=20, postmenopauza	3 x 25 mg	12 tjedana	Statistički značajno u odnosu na početak nakon 6 i 12 tjedana
	Segger i sur., 2004.	N= 62 45–75 god.	10 mg + drugi antioksidansi	12 tjedana	Statistički značajno u odnosu na placebo nakon 6 tjedana
SMANJENJE GRUBOSTI KOŽE					Statistički značajno u odnosu na placebo nakon 12 tjedana
POVEĆANJE MIN. DOZE KOJA MOŽE IZAZVATI ERITEM	Saliou i sur., 2001.	N = 21	1. tj 1,10 mg/kg i 2. tj.1,66 mg/ kg	8 tjedana	Statistički značajno u odnosu na početak nakon 4 tjedna i još više nakon naredna 4 tjedna

### 3.7. Djelovanje na oralno zdravlje

Jedna od nuspojava kemoterapije je mukozitis, ulcerozna, bolna upala sluznice i ždrijela. Budući da je dokazano da Pycnogenol djeluje antioksidativno i protuupalno, klinički je ispitana mogućnost njegove lokalne primjena u liječenju mukozitisa kod djece stare 6 – 15 godina na kemoterapiji te su rezultati uspoređivani s vitaminom E kao snažnim antioksidansom. Oba su preparata primjenjivana lokalno kao 1 %-tne otopine u smjesi glicerola i vode (1:1), a kao placebo je korišten glicerol u trajanju od 7 dana. Ocjenjivano je koliko krutu hranu pacijenti mogu jesti (prema WHO bodovima), stupanj ulceracija na 8 mjesta prema tablici procjene oralnog mukozitisa (engl. *oral mucositis assessment scale*, OMAS) i subjektivna procjena poboljšanja (engl. *children international mucositis evaluation scale*, ChIMES). Oboljeli tretirani bilo vitaminom E ili Pycnogenolom pokazali su statistički bolje rezultate u odnosu na placebo, a razlike među njima nije bilo [87].

Zanimljive rezultate u području oralnog zdravlja Pycnogenol je pokazao i u obliku žvakaće gume s 5 mg djelatne tvari. Nakon 14 dana žvakanja po 6 žvaka dnevno zabilježeno je statistički značajno smanjeno krvarenje desni u odnosu na kontrolnu skupinu koja je žvakala gume bez djelatne tvari. U kontrolnoj skupini također je zabilježeno i statistički veće nakupljanje plaka kojeg kod grupe koja je primjenjivala Pycnogenol nije ni bilo [88]. Učinak žvakaćih guma s Pycnogenolom proučavan je i kod osoba s patološki neugodnim zadahom (halitoza). Plinskom kromatografijom dokazana je manja količina sumpornih plinova (sumporovodik, metilmerkaptan, dimetilsulfid) u izdahnutom zraku ispitanika uz primjenjenu terapiju. Također je u slini zapažena i manja količina bakterija koje proizvode sumporovodik zbog antibakterijskog djelovanja Pycnogenola. [89].

Tablica 13. Djelovanje Pycnogenola na oralno zdravlje

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Ishod
POBOLJŠANJE SPOSOBNOSTI UZIMANJA KRUTE HRANE KOD MUKOZITISA	Khurana i sur., 2013.	N=72 5-16 god. mukozitis	1 %-tna otopina	7 dana	Stat. značajna razlika između placebo grupe i grupe koja je dobivala vitamin E te grupe koja je dobivala Pycnogenol nakon 7 dana
SMANJENJE STUPNJA ULCERACIJA KOD MUKOZITISA					Stat. značajna razlika između placebo grupe i grupe koja je dobivala vitamin E te grupe koja je dobivala Pycnogenol nakon 7 dana
SUBJEKTIVNO POBOLJŠANJE STANJA KOD MUKOZITISA					Stat. značajna razlika između placebo grupe i grupe koja je dobivala vitamin E nakon 4 dana, te grupe koja je dobivala Pycnogenol nakon 3 dana
SMANJENJE KRVARENJA DESNI	Kimbrough i sur., 2002.	N= 40, zdravi	6 x 5 mg (žvakaća guma)	14 dana	Stat. značajno u odnosu na kontrolnu grupu
SMANJENJE NAKUPLJANJA PLAKA					Stat. značajno u odnosu na kontrolnu grupu
SMANJENJE BROJA BAKTERIJA	Watanabe i sur., 2018.	N=21, halitoza	6 x 5 mg (žvakaća guma)	1 mjesec	Stat. značajno u odnosu na početak i placebo
SMANJENJE SUMPORNIH PLINOVA					Stat. značajno u odnosu na početak i placebo



### 3.8. Djelovanje na neurološke poremećaje

Mozak je organ koji je najosjetljiviji na oksidativni stres, a njegov negativni utjecaj vidljiv je i tijekom fiziološkog procesa starenja i kod raznih neurodegenerativnih bolesti. Oksidativni stres izazivaju slobodni radikali, visoko reaktivne molekule sposobne pokrenuti lančane reakcije koje mogu oštetiti osnovne stanične makromolekule (proteine, lipide, DNA). Ljudski neuroni sadrže velik broj mitohondrija sa vrlo visokim stupanjem aerobnog metabolizma te su stoga oksidativna oštećenja kod njih puno veća u nego u jezgri DNA pa je mozak podložan oksidativnom stresu znatno više nego ostali organi.

Kliničke studije pokazuju da Pycnogenol smanjuje oksidativni stres kod starije populacije (tablica 14). Kod zdravih ispitanika u dobi od 60-85 godina koji su svakodnevno uzimali po 150 mg Pycnogenola kroz tri mjeseca u krvi je ustanovljena je smanjena razina F2-izoprostana koji je pokazatelj oksidativnih oštećenja. Uočeno je i statistički značajno poboljšanje kvalitete radne memorije i vizualno-prostorne memorije, ali ne i numeričkih vještina u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo [90]. Rezultati ispitivanja objavljenog 2015. godine koje je provedeno na starijim subjektima koji su kroz dulji vremenski period (12 mjeseci) primali Pycnogenol pokazali su još bolju učinkovitost suplementacije. Kod ispitanika je zabilježeno smanjenje oksidativnog stresa, poboljšane su kognitivne funkcije te su oni znatno bolje obavljali svakodnevne zadatke [91].

Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) je neurobiološki poremećaj čiji su uzroci najčešće genetske prirode iako mogu biti uključeni i drugi čimbenici (npr. oksidativni stres). Istraživanja su pokazala da njegovom nastanak doprinose prenatalni problemi, komplikacije pri porodu i ozljede

mozga. Smatra se da je poremećaj posljedica neravnoteže kateholamina u mozgu, posebice u noradrenergičnom i dopaminergičnom sustavu. Koncentracija noradrenalina pozitivno korelira sa stupnjem ADHD-a. Također, postoje i promjene u perifernom kateholaminergičnom sustavu što je pokazano promjenama u ekskreciji kateholamina i njihovih metabolita u urinu. Koncentracija kateholamina je viša u urinu djece s ADHD-om. Pri metaboliziranju kateholamina dolazi do stvaranja slobodnih radikala, poput superoksida i vodikovog peroksida koji se pretvara u hidroksilni radikal, te oni mogu uzrokovati oštećenja DNA, lipida i proteina. Hidroksilni radikal može oksidirati gvanin i deoksigvanin jezgrine i mitohondrijske DNA u 8-okso-7,8-dihidroguanin (8-oxoG) ili 8-okso-7,8-deoksigvanin (8-oxodG). Navedene reakcije mogu se zaustaviti formiranjem O-kinona pomoću vitamina C, glutationom (GSH) i drugim sulfidrilnim grupama. Reakcija uklanjanja vodikovog peroksida pri čemu je kofaktor glutation (GSH) rezultira nakupljanjem oksidiranog glutationa (GSSG), trošenjem GSH-a i smanjenjem odnosa GSH/ GSSG. Povećana produkcija, a posljedično i metabolizam kateholamina rezultira iscrpljivanjem antioksidansa u organizmu i povećanjem oksidativnog stresa u djece s ADHD-om. Kod djece s ADHD-om koja su kao suplement dobivala Pycnogenol uočeno je smanjenja dopamina i GSSG-a kao i povećanja GSH i GSH/GSSG te se vidi trend smanjenja adrenalina i noradrenalina. Ukupni antioksidativni status (engl. *total antioxidant status*, TAS) je pokazatelj antioksidativne aktivnosti u plazmi i kod djece s ADHD-om je niži nego u zdrave djece, ali uzimanjem Pycnogenola njegova vrijednost statistički značajno raste [92, 93, 94]. Sve to ogleda se i u pozitivnim kliničkim promjenama u ponašanju kod djece s ADHD-om. Ekstrakt kore primorskog bora već nakon 1-omjesečne primjene statistički značajno smanjuje hiperaktivnost i nepažnju te poboljšava vizualno-motoričke koordinacije i koncentraciju [95].

Tablica 14. Utjecaj suplementacije Pycnogenolom na središnji živčani sustav

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	Ishod
SMANJENJE OKSIDATIVNOG STRESA	Belcaro i sur., 2015.	N= 44, 55-70 god. zdravi	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 12 mjeseci
	Ryan i sur., 2008.	N=101, 60-85 god. zdravi	150 mg	3 mjeseca	stat. značajno nakon tri mjeseca u odnosu na kontrolu
POBOLJŠANE KOGNITIVNE FUNKCIJE	Belcaro i sur., 2015.	N= 44, 55-70 god. zdravi	100 mg	12 mjeseci	stat. značajno nakon 12 mjeseci
POBOLJŠENJA KVALITETE RADNE MEMORIJE	Ryan i sur., 2008.	N=101, 60-85 god. zdravi	150 mg	3 mjeseca	stat. značajno nakon 3 mjeseca u odnosu na kontrolu
POBOLJŠANJE KVALITETE PROSTORNE MEMORIJE					stat. značajno nakon 3 mjeseca u odnosu na kontrolu
SMANJENJE RAZINE DOPAMINA	Dvorakova i sur., 2007.	N=61, 6-14 god. ADHD	1 mg/kg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na placebo
POVEĆANJE OMJERA GSH/GSSG (glutation/oksidirani glutation)					stat. značajno u odnosu na placebo
SMANJENJE GSSG					stat. značajno u odnosu na početak
POVEĆANJE GSH	Dvorakova i sur., 2006.	N=62, 6-14 god. ADHD	1 mg/kg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
POVEĆANJE UKUPNOG ANTIOKSIDATIVNOG STATUSA	Chovanova i sur., 2006.	N=61, 6-14 god. ADHD	1 mg/kg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak
					stat. značajno u odnosu na početak

SMANJENJE 8-OXOG					stat. značajno u odnosu na početak i placebo
SMANJENJE HIPERAKTIVNOSTI					stat. značajno u odnosu na početak i placebo
SMANJENJE NEPAŽNJE	Trebaticka sur., 2006.	N=77, 6-14 god. ADHD	1 mg/kg	2 mjeseca	stat. značajno u odnosu na početak i placebo
POBOLJŠANJE VIZUALNO-MOTORIČKE KOORDINACIJE					stat. značajno u odnosu na početak i placebo
POBOLJŠANJE KONCENTRACIJE					stat. značajno u odnosu na početak i placebo

### 3.9. Ostali učinci

Pycnogenol zbog svojeg antioksidativnog djelovanja sprječava grčeve i bol u mišićima kod zdravih i bolesnih pojedinaca te kod sportaša. Nakon 4-otjedne primjene statistički se značajno smanjio broj epizoda grčeva kod svih ispitanika koji su uzimali Pycnogenol u odnosu na broj grčeva koje je ista fizička aktivnost izazivala prije početka studije. Ispitanici su sami bodovali grčeve i bol te je i tu utvrđena statistički značajna razlika. Bitno je istaknuti da su istraživanjima osim zdravih pojedinaca bili uključeni i pacijenti koji su hromi i s dijabetičkom mikroangiopatijom [96].

Klinička studija iz 2013. godine govori o djelovanju Pycnogenola na poboljšanje tjelesne kondicije u pojedinaca koji se aktivno ne bave sportom kao i vrhunskih sportaša, triatlonaca. U prvom dijelu testa zdravi, mladi pojedinci uzimali su svakodnevno 100 mg standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora kroz 8 tjedana, nakon čega je utvrđeno statistički značajno poboljšanje rezultata u tretiranoj skupini u odnosu na kontrolnu. Mjeren je rezultat trčanja na dvije milje, broj sklekova i broj trbušnjaka. U drugom dijelu testa triatlonci su primali 150 mg Pycnogenola dnevno kroz 4 tjedna. Utvrđeni su statistički bolji rezultati plivanja, bicikliranja, trčanja te sveukupni rezultati triatlona u tretiranoj skupini u odnosu na kontrolnu. Sportaši su također subjektivno procijenili da imaju bolju izvedbu, osjećaju manju bol nakon treninga i manje grčeva u odnosu na razdoblje prije početka studije i u odnosu na kontrolnu skupinu [97].

Tablica 15. Utjecaj suplementacije Pycnogenolom na tjelesnu kondiciju zdravih osoba

Učinak	Studija	Ispitanici	Doza	Trajanje	NAPOMENA
SMANJENJE BROJA EPIZODA GRČEVA	Vinciguerra i sur., 2006.	N=66 zdravi atletičari bolesni (venska bolest, hromi, dijabetička mikroangiopatija)	200 mg	4 tjedna	stat. značajno nakon 4. i 5. tjedna u odnosu na 2 tjedna prije početka ispitivanja
SMANJENJE BODOVA NA SKALI BOLI					stat. značajno nakon 4. i 5. tjedna u odnosu na 2 tjedna prije početka ispitivanja
BRŽE TRČANJE NA 2 MILJE	Vinciguerra i sur., 2013.	N=201 zdravi triatlonci	100 mg 150 mg	4 tjedna	stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu
POVEĆANJE BROJA SKLEKOVA					stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu
POVEĆANJE BROJA TRBUŠNJAKA					stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu
POBOLJŠANJE VREMENA POJEDINIH ETAPA TRIATLONA					stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu
POBOLJŠANJE UKUPNOG VREMENA TRIATLONA					stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu
POBOLJŠANJE SUBJEKTIVNE OCJENE IZVEDBE					stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu

---

SMANJENJE BOLI NAKON  
TRENINGA

---

stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu

---

SMANJENJE GRČEVA  
NAKON TRENINGA

---

stat. značajno u obje grupe u odnosu na početak.ali i u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na kontrolu

---

### 3.10. Antioksidativno djelovanje

Oksidacijski stres odgovoran je za brojna oštećenja u ljudskom organizmu. Razina slobodnih radikala u plazmi, koji izazivaju takva oštećenja, može se odrediti fotometrijskom analizom. Glavni pokazatelj njihove zastupljenosti u plazmi su hidroperoksidi, a utvrđene vrijednosti izražavaju se u Carratelli jedinicama (U. Carr.), pri čemu vrijednost od 0,8 mg/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> predstavlja 1 jedinicu, a vrijednosti iznad 300 U. Carr. ukazuju na oksidacijski stres. Istraživanja su pokazala da Pycnogenol statistički značajno smanjuje te vrijednosti kod zdravih pojedinaca i sportaša nakon vježbanja te također kod kroničnih pacijenata oboljelih od metaboličkog sindroma, osteoartritisa i sistemskog eritemskog lupusa, koji već jesu u stanju oksidacijskog stresa i kroz duže vrijeme koriste fitopreparate s korom primorskog bora [10, 60, 63, 96].

Poznato je da nastanku upale pridonosi i oksidacijski stres. Chronova bolest je nespecifična kronična upalna bolest probavnog sustava čija etiologija nije do kraja razjašnjena. Znanstvenici su pokušali utvrditi povezanost oksidacijskog stresa i Chronove bolesti te utjecaj suplementacije Pycnogenolom na oboljele. Djeca oboljela od Chronove bolesti stara 12-18 godina tijekom 10 tjedana svakodnevno su dobivala 2 mg/kg Pycnogenola ili placebo. CRP kao glavni pokazatelj upale nije se statistički značajno mijenjao kroz cijelo vrijeme ispitivanja, dok su enzimi odgovorni za uklanjanje slobodnih radikala, SOD (superoksid dismutaza) i GPX (glutacion peroksidaza) statistički značajno povećani u grupi koja je uzimala Pycnogenol u odnosu na početak. Izoprostani koji se smatraju „zlatnim standardom“ za kvantificiranje lipidne peroksidacije, tj. oksidativnog stresa, također su statistički značajno smanjeni pod utjecajem Pycnogenola. Antioksidativna sposobnost standardiziranog ekstrakta kore



primorskog bora ustanovljena je i proučavanjem kognitivnih funkcija zdravih pojedinaca te funkcije endotela kod oboljelih od bolesti koronarnih arterija [62, 90, 22].

Antioksidacijski status također se može pratiti indirektno, određivanjem aktivnosti antioksidacijskih enzima superoksid dismutaze, katalaze, glutation peroksidaze, glutation reduktaze te mjerenjem neenzimatskih pokazatelja oksidativnog stresa kao što su lipidna peroksidacija i karbonil proteini, produkti nastali oksidacijom proteina. Studije su pokazale da Pycnogenol poboljšava ukupni antioksidacijski status u zdravih i oboljelih pojedinaca [14, 93, 94]. U studiji objavljenoj 2003. godine praćena je antioksidacijska aktivnost u pacijenata oboljelih od erektilne disfunkcije. Njih 21 uzimalo je 120 mg Pycnogenola kroz 3 mjeseca. Antioksidacijska aktivnost mjerena je FRAP metodom koja se temelji na redukciji feritripiridiltriazin kompleksa ( $Fe_3$ -TPR) u fero oblik ( $Fe_2$ ) djelovanjem antioksidansa iz plazme te mjerenju apsorbancije nastalog kompleksa. Tromjesečna primjena standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora rezultirala je statistički značajnim povećanjem antioksidacijskog statusa tretiranih osoba u odnosu na početak [12].

Antioksidacijski kapacitet često se vrednuje na temelju ORAC (engl. *oxygen radical absorbance capacity*) vrijednosti. Određivanje se temelji na sposobnosti sprečavanja degradacije fluorescentne molekule zbog prisutnosti generatora slobodnih radikala, tj mjeri se antioksidacijsko djelovanje. Istraživanja su pokazali da se uzimanje Pycnogenola statistički značajno povećava ORAC vrijednost [16].

Tablica 16. Klinički dokazi antioksidativnog djelovanja Pycnogenola

DJELOVANJE	STUDIJA	SUBJEKTI	DOZA	TRAJANJE	NAPOMENA
SMANJENJE SLOBODNIH RADIKALA U PLAZMI	Cesarone i sur., 2019.	N=142 KVI	A:150 mg B:kompresivne čarape C:oboje	2 mjeseca	Stat. značajno u grupi A i C odnosu na početak i na grupu B
	Domanico i sur., 2015.	N=68 dijabetička retinopatija	Pyc 50 mg Vit E 30 mg Koenzim Q10 20mg	6 mjeseci	Stat. značajno u odnosu na kontrolu
	Belcaro i sur., 2013.	N=140 metabolički sindrom	3x50 mg	6 mjeseci	Statistički značajno u odnosu na kontrolu i početak
	Enseleit i sur., 2012.	N= 23 bolest koronarnih arterija	200 mg	8 tjedana, 2 tjedna pauze, pa „cross over“	Statistički značajno u odnosu na kontrolu i početak
	Kolacek i sur., 2013.	N=30 Chronova bolest	2 mg/kg	10 tjedana	Statistički značajno nakon 10 tjedana u odnosu na početak
	Vinciguerra i sur., 2013.	N=201 zdravi triatlonci	100 mg 150 mg	4 tjedna	Statistički značajno sat vremena nakon tjelesne aktivnosti
	Belcaro i sur., 2008.	N=55 primarni osteoartritis	2 x 50 mg	3 mjeseca	Statistički značajno nakon 3 u odnosu na kontrolu i početak
	Ryan i sur., 2008.	N=101, 60-85 god. zdravi	150 mg	3 mjeseca	Statistički značajno nakon 3 mjeseca u odnosu na početak
	Stefanescu i sur., 2001.	N=11 sistemski eritemski lupus	120 mg	9 tjedana	Statistički značajno u odnosu na početak

POVEĆAN UKUPNI ANTIOKSIDATIVNI STATUS	Yang i sur., 2007.	N= 200 perimenopauza	2 x 100 mg	6 mjeseci	Statistički značajno povećan u odnosu na početak, a nakon 6 mjeseci i u odnosu na placebo
	Dvorakova i sur., 2006.	N=62, 6-14 god. ADHD	1 mg/kg tjelesne mase	2 mjeseca	Statistički značajno povećan u odnosu na početak nakon 1 mjeseca
	Chovanova i sur., 2006.	N=61, 6-14 god. ADHD	1 mg/kg tjelesne mase	2 mjeseca	Statistički značajno povećan u odnosu na početak nakon 2 mjeseca
POVEĆANJE ANTIOKSIDACIJSKE AKTIVNOSTI U PLAZMI	Durackova i sur., 2003.	N=21 erektilna disfunkcija	3x40 mg	3 mjeseca	Statistički značajno povećana nakon 3 mjeseca u odnosu na početak
POVEĆANI POLIFENOLI U PLAZMI	Devaraj i sur., 2002.	N= 25 zdravi	150 mg	6 tjedana	Statistički značajno povećan nakon 3 tjedna u odnosu na početak
POVEĆAN ANTIOKSIDACIJSKI EFEKT ORAC					Statistički značajno povećan nakon 3 tjedna u odnosu na početak
POVEĆANJE AKTIVNOSTI SOD	Kolacek i sur., 2013.	N=30 Chronova bolest	2 mg/kg	10 tjedana	Statistički značajno nakon 5, 10 i 12 tj. u odnosu na početak
POVEĆANJE GPX (GLUTATION PEROKSIDAZA)					Statistički značajno nakon 5 i 10 tj. u odnosu na početak
POVEĆANJE AOPP (Produkti oksidacije proteina)					Statistički značajno nakon 5 i 12 tj. u odnosu na početak

## 4. RASPRAVA

### *Antioksidativno djelovanje*

Pycnogenol poboljšava stanje organizma prvenstveno svojim antioksidativnim djelovanjem. Dokazano je ima sposobnost hvatanja superoksidnih radikala što posljedično rezultira povećanja količine NO. Flavonoidne sastavnice Pycnogenola također pospješuje oslobađanje NO iz stanica i stimuliraju NO-sintazu [21]. Povećavajući količinu NO, Pycnogenol poboljšava funkciju endotela te tako poboljšava protok krv i uzrokuje širenje krvnih žila [21]. Na isti način poboljšava i protok kroz retinalnu arteriju što dovodi do poboljšanja stanja kod dijabetičke retinopatije [52]. NO na dvojak način pomaže kod erektilne disfunkcije. Osim što pokreće proces vazodilatacije, zajedno s acetilkolinom i prostaglandinima sudjeluje u procesu seksualne stimulacije [12, 78, 79].

Osim što relaksira krvne žile povećavajući razinu NO u endotelu, Pycnogenol djeluje i suprotno kontrahirajućim faktorima iz endotela kao što su angiotenzin II, endotelin-1 i ROS. Smanjenjem endotelina-1 dolazi do opuštanja krvnih žila te na taj način smanjuje krvni tlak [13, 18, 49, 50]. Također snižava vazokonstriktorske čimbenike kao što je tromboksan B2. Tromboksan B2 je hidrolizirani produkt nestabilnog tromboksana A2 i sudjeluje u prirodnom mehanizmu agregacije trombocita. Put nastanka uključuje arahidonsku kiselinu iz koje djelovanjem enzima ciklooksigenaze nastaju prostaglandini, a iz njih tromboksan A2. Iz arahidonske kiseline drugom granom metabolizma nastaje vazodilatator prostaciklin. Povećano stvaranje lipidnih hidroperoksida uslijed oksidativnog stresa upravo putem arahidonske kiseline prema tromboksanima dovodi do povećane agregacije trombocita. U tom patološkom procesu lipidni peroksidi dovode do povećanog stvaranja progregacijskog tromboksana A2 i smanjenog stvaranja

antiagregacijskog prostaciklina. Tromboksen A2 uz to djeluje i kao vazokonstriktor, a prostaciklin djeluje kao vazodilatator. Uzimanje Pycnogenola uzrokuje smanjenje tromboksana čime se smanjuje aktivnost trombocita i produljuje vrijeme agregacije [20], ali i smanjuje krvni tlak. Tako se sprečava površinska i duboka venska tromboza kod dugih letova [98], i snižava povišeni krvni tlak kod pacijenata oboljelih od kronične venske insuficijencije [99]. Povećanje vazodilatatora prostaciklina (detektiranog na temelju povećanja njegovog metabolita 6-keto prostaglandina F1 $\alpha$ ) to se djelovanje upotpunjuje [18, 18, 49]. Primjena Pycnogenola dovodi i do smanjenja razine fibrinogena u krvi. Fibrinogen je glikoprotein koji se sintetizira u jetri, a iz njega nastaje fibrin koji sudjeluje u stvaranju ugrušaka, te se i na taj način smanjuje zgrušavanje krvi [60].

Mjerenjem markera oksidativnog stresa 8-izoprostana također je dokazano da Pycnogenol poboljšava funkciju endotela temeljem svog antioksidativnog djelovanja. Uzimanjem Pycnogenola smanjuje se 8-izoprostan, dok upalni markeri ostaju nepromijenjeni. F2-izoprostani doprinose lipidnoj peroksidaciji te tako dovode do oštećenja funkcije endotela. Poboljšanje funkcije endotela za posljedicu ima povećanje protoka kroz krvne žile [22]. Smanjenje 8-izoprostana i lipoperoksida dovodi i do poboljšanja stanja kod Chronove bolesti. Kod nje je također djelovanjem Pycnogenola primjećeno povećanje aktivnosti superoksid-dismutaze, enzima odgovornog za smanjenje ROS-a [62]. Organ koji je najpodložniji oksidativnom stresu je mozak. Ljudski neuroni sadrže velik broj mitohondrija koji imaju vrlo visoki stupanj aerobnog metabolizma te je zbog toga mitohondrijska DNA 10 puta podložnija oksidativnom oštećenju nego jezgrina DNA. Smanjenjem koncentracije F2-izoprostana poboljšava se kvaliteta pamćenja u starijih osoba [90].

Pycnogenol poboljšava parametre mirocirkulacije: povećava transkutani pO<sub>2</sub>, smanjuje transkutani pCO<sub>2</sub>, smanjuje RF u perimaleolarnoj regiji te povećava refleksnu vazokonstrikciju pri promjeni položaja iz ležećeg u stojeći, dovodeći tako do poboljšanja venske insuficijencije u trudnoći [31], kod kronične venske insuficijencije [32, 35, 39, 41], hemoroida [48], smanjenja dijabetičkih edema i ulceracija uzrokovanih mikroangiopatijom [42, 100].

Pycnogenol smanjuje kapilarnu filtraciju te tako smanjuje edeme nastale zbog kronične venske insuficijencije [37], nakon dugih letova [45], dijabetičke edeme [100] i edeme nastale kao nuspojava uzimanja antihipertenziva [38].

Reaktivne kisikovi radikali mogu oksidirati LDL kolesterol i tako uzrokovati aterosklerozu krvnih žila. Pycnogenol svojim antioksidacijskim djelovanjem povećava antioksidacijski efekt mjeren u plazmi ORAC i tako dovodi do smanjenja LDL kolesterola i povećanja HDL kolesterola kod zdravih pojedinaca [16], kod žena u perimenopauzi [14], te poboljšava erektilnu funkciju sprječavajući aterosklerozu [12].

Mjerenjem slobodnih radikala u plazmi također je pokazana antioksidacijska aktivnost Pycnogenola čime se poboljšavaju već spomenuti LDL i HDL kolesterol, ali posljedično tome i simptomi metaboličkog sindroma [10]. Kako slobodni radikali dovode i do procesa upale, njihovim smanjenjem dolazi i do smanjenja simptoma upalnih bolesti kao što je osteoartritis [60], smanjuju se grčevi i bol kod sportske aktivnosti [96, 97] te poboljšava stanje kod sistemskog eritemskog lupusa. Kod te bolesti Pycnogenol smanjuje spontanu apoptozu što dovodi do smanjenog nakupljanja apoptotičnog materijala koji onda djeluje kao antigen i pogoršava bolest [63].

Za fizičku aktivnost potrebno je mnogo energije u obliku ATP-a (adenozin trifosfat), a za njegovu izgradnju potreban je NAD<sup>+</sup> (nikotinamid adenin dinukleotid, oksidirani oblik). Kod dugotrajne fizičke aktivnosti razvija se oksidativni stres i NADH (nikotinamid adenin dinukleotid) dominira nad NAD<sup>+</sup>-om dovodeći do zamora mišića. Pycnogenol povećava količinu NAD<sup>+</sup> u serumu te na taj način poboljšava sportske rezultate [81].

Antioksidativno djelovanje Pycnogenola pokazalo se iznimno korisnim u djece s ADHD-om (poremećaj pažnje i hiperaktivnosti). Kod ADHD-a povećana je produkcija kateholamina, povećana je koncentracija adrenalina i noradrenalina, a time i njihov metabolizam. Pri metaboliziranju kateholamina dolazi do stvaranja slobodnih radikala te je kod ADHD-a izrazito povećana koncentracija hidroksilnog radikala. Te reakcije mogu se zaustaviti glutationom (GSH) pri čemu nastaje oksidirani glutation GSSG. Iscrpljivanjem antioksidansa u organizmu dolazi do oštećenja DNA, lipida i proteina. Hidroksilni radikal može oksidirati gvanin i deoksi gvanin jezgrine i mitohondrijske DNA u 8-okso-7-dihidrogvanin ili 8-okso-7,8-deoksigvanin. Pycnogenol „hvata“ hidroksilni radikal te poboljšava ukupni antioksidativni status plazme. Koncentracija glutationa se povećava, a koncentracija njegovog oksidiranog oblika se smanjuje i njihov omjer se pomiče na stranu GSH. Snižava i koncentraciju 8-okso-7,8-dihidrogvanina. Sve to rezultira značajnim smanjenjem hiperaktivnosti i nepažnje te poboljšanjem koncentracije i vizualno-motoričke koordinacije [92, 93, 94, 95].

NF-kappaB je faktor transkripcije kojeg mogu aktivirati ROS, a sam kontrolira adheziju molekula i proinflamatorne citokine. Pycnogenol smanjuje ekspresiju gena odgovornih za njegovu aktivaciju te tako poboljšava stanje kod osteoartritisa [63] i eritema [59], a lokalno primjenjen ubrzava zacjeljivanje rana kod oralnog mukozitisa izazvanog kemoterapijom [87]. Također smanjuje simptome kod endometrioze i bol kod pacijentica

u razdoblju kada ne uzimaju hormonsku terapiju. Smanjenje progestina aktivira faktor NF $\kappa$ B koji podražuje vaskularni endotelni faktor rasta i ekspresiju enzima COX-2 u endometriju. VEGF je signalni protein koji stimulira angiogenezu. COX-2 je prostaglandin-endoperoksid sintaza odgovorna za sintezu prostanoida uključujući tromboksane i prostaglandine kao što je prostaciklin. Inhibicija COX-a smanjuje upalu i bol [75, 76]. Pycnogenol također smanjuje aktivnost proupalnog enzima aromataze te i na taj način ublažava upalni proces kod endometrioze [54].

### *Metaboličko djelovanje*

U „*ex vivo*“ istraživanjima pokazano je da Pycnogenol inhibira enzim  $\alpha$ -glukozidazu. Ovaj enzim pretvara složene šećere u jednostavnije te njegovom inhibicijom dolazi do smanjenja apsorpcije glukoze iz probavnog trakta što za posljedicu ima sniženje razine glukoze u plazmi. Primjena Pycnogenola kroz nekoliko mjeseci rezultira smanjenjem glikoliziranog hemoglobina HbA1c. Glikolizirani hemoglobin nastaje ljepljenjem viška glukoze u krvi na hemoglobin iz eritrocita i značajan je pokazatelj razine glukoze u krvi kroz dulje vremensko razdoblje. Sniženje razine glukoze u krvi djelovanjem Pycnogenola je vrlo značajno jer prevenira mnoge štetne učinke hiperglikemije kod dijabetičara [10, 49, 50].

### *Protuupalno djelovanje*

Mehanizam kojim nastaje upala uključuje već spomenuti ciklus arahidonske kiseline. Otpuštanje arahidonske kiseline iz membranskih lipida inicira enzim fosfolipaza A2, a krajnji produkti su eikozanoidi. Oni imaju kratki vijek polueliminacije, a svoje djelovanje postižu vezanjem za receptore koji su uglavnom spregnuti s G-proteinima. Ovisno o vrsti samog G-proteina moguće su različite unutarstanične posljedice. Najvažniji eikozanoidi su: (i) prostaglandini - svojim vazodilatatorskim djelovanjem pojačavaju



protok krvi u upaljenom području; (ii) tromboksani - vazokonstriktori i stimulatori agregacije trombocita i (iii) leukotrieni: LTB<sub>4</sub> - inicira jačanje monocita; cys-LT- povećava permeabilnost žila, širi krvne žile i uzrokuje bol. „*Ex vivo*“ je dokazano da Pycnogenol djeluje protuupalno jer u znatnoj mjeri zaustavlja ciklus arahidonske kiseline te tako snižava koncentraciju prostaglandina, tromboksana i leukotriena. Smanjuje se i aktivnost enzima 5-lipooksigenaze koja pretvara esencijalne masne kiseline u leukotriene. Također se smanjuje aktivnost enzima ciklooksigenaza-1 (homeostatički regulator) i ciklooksigenaza-2 (upalni podražaji) [55].

Zbog svog protuupalnog djelovanja Pycnogenol je povoljno djelovao i na simptome alergije. Pri prvom kontaktu s alergenima B-limfociti stvaraju specifične IgE imunoglobuline. Za vrijeme sljedećeg kontakta alergena i senzibilizirane stanice vezani IgE se povezuje unakrsno, stanica se degranulira te se oslobađaju medijatori upale. Kod alergije su povišene razine IgE u serumu, a uzimanjem Pycnogenola njihova se koncentracija smanjuje [69].

Smanjenjem leukotriena (detektirano u urinu), Pycnogenol smanjuje upalni proces kod pacijenata oboljelih od astme i tako poboljšava njihove simptome, povećava se vršni ekspiracijski volumen i smanjuje se korištenje lijekova [72, 73].

Sigurni pokazatelji upale su povišeni leukociti i C reaktivni protein. Studije provedene na pacijentima s različitim upalnim bolestima pokazuju da Pycnogenol smanjuje njihovu razinu u krvi što dokazuje da djeluje protuupalno [60, 61].

Kod upalnih bolesti, ali i kod rasta tumora i nastajanja metastaza dolazi do degradacije proteina djelovanjem proteaza. U normalnim, fiziološkim uvjetima njihova aktivnost je niska, ali dovoljna za organogenezu i rast. U patofiziološkim procesima aktivnost

proteaza se povećava. Najvažnija grupa proteaza su matriks metaloproteinaze (MMP) čija je aktivnost povišena kod upalnih bolesti kao što su osteoartritis i astma. Pycnogenol inhibira otpuštanje MMP-9 i na taj način smanjuje upalu kod osteoartritisa [56], a inhibicijom MMP-2 smanjuje fotostarenje kože [57].

## 5. ZAKLJUČAK

Proučavanjem kliničkih studija koje su se bavile djelovanjem Pycnogenola na zdravstveno stanje ispitanika utvrđeno je da postoje brojni klinički dokazi koji govore u prilog pozitivnom utjecaju suplementacije u oboljelih od niza različitih bolesti, ali i kod zdravih osoba. Među ispitivanim kliničkim učincima najviše je dokaza o djelotvornosti primjene standardiziranog ekstrakta kore primorskog bora kod različitih kardiovaskularnih poremećaja. Primjena Pycnogela dovodi do smanjenja razina triglicerida, LDL-a i ukupnog kolesterola te povećanja zaštitnog HDL kolesterola u krvi pacijenata. Također može rezultirati snižavanjem krvnog tlaka u tolikoj mjeri da hipertenzivni pacijenti postižu kontrolu krvnog tlaka uz čak 50 % nižu dozu lijekova. Zbog sniženja krvnog tlaka djeluje protektivno i na bubrege te općenito na organizam suvremenog čovjeka koji je izložen povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti, posebice ako tome pridodamo da Pycnogenol u ljudi smanjuje zgrušavanje krvi i poboljšava elastičnost vena. Međutim, postoje i studije s oprečnim rezultatima koje ne podupiru njegovu korist kod hipertenzije i hiperlipemije. Po snazi se posebice ističu dokazi o učinkovitosti primjene ekstrakta kore primorskog bora kod pojedinaca s kroničnom venskom insuficijencijom. Povoljan utjecaj suplementacije dokazan je i kod mikroangiopatija, edema, hemoroida i poremećaja seksualne funkcije. Primjena Pycnogela u pacijentima oboljelih od dijabetesa tipa 2 pokazala se učinkovitom u snižavanju razine glukoze u krvi i poboljšanju endotelne funkcije te stanja pacijenata s razvijenom dijabetičkom mikroangiopatijom. Iako malobrojne, studije pokazuju da Pycnogenol smanjuje upalu i tako poboljšava stanje kod pacijenata s osteoartritisom, endometriozom, sistemskim eritematoznim lupusom i Chronovom bolešću. Klinički dokazi govore u prilog povoljnog utjecaja Pycnogenola na simptome respiratornih

bolesti kao što su obična prehlada, alergijski rinitis i astma. Izolirane studije podupiru primjenu u svrhu poboljšanja stanja kože tijekom fiziološkog procesa starenja i kod određenih patoloških procesa (melazma). U zdravih pojedinaca suplementacija Pycnogenolom može rezultirati poboljšanjem sportskih performansi i kognitivnih funkcija. Malobrojna klinička istraživanja provedena na dječjoj populaciji podupiru primjenu kod oboljelih od ADHD-a.

Iako je glavna dosad provedenih klinička ispitivanja dokazala korisnost primjene Pycnogenola u zdravlju i bolesti, potrebne su daljnje dobro dizajnirane i kontrolirane studije s većim brojem ispitanika koje će dodatno potvrditi i osnažiti postojeće dokaze.

Potrebno je istaknuti da u većini dosad provedenih kliničkih ispitivanja nuspojave Pycnogenola nisu zabilježene, čak ni kod trudnica, ili su one vrlo blage pa se stoga smatra sigurnim za primjenu u ljudi. Trajanje suplementacije Pycnogenolom je u većini studija iznosilo 2 do 3 mjeseca, što opravdava dužu primjenu no buduće studije također bi trebale vrjednovati njegove dugoročne učinke i utvrditi optimalno vrijeme primjene i doziranje.

## 6. LITERATURA

1. Horphag Research: Pycnogenol®, the gold standard ingredient.  
*Available at: <http://www.pycnogenol.com/home/>. Accessed August 08, 2019.*
2. Abad Vinas R, Caudallo G, Oliveira S, de Rigo D. *Pinus pinaster* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. U: San-Miguel-Ayanz J, de Rigo D, Caudallo G, Houston Durant T, Mauri A. European atlas of forest tree species. Publication Office of the EU, Luxembourg, 2016.
3. Rohdewald PJ. Pycnogenol®, French Maritime pine bark extract. Encyclopedia of dietary supplements. Marcel Dekker; 2005, str. 545- 553.  
*Available at: <http://www.phytoactiva.it/wp-content/uploads/Ref.-160-Rohdewald-Encyclopedia-Pycnogenol-2.pdf> Accessed August 08, 2019*
4. Drugs.com: Maritime Pine.  
*Available at: <https://www.drugs.com/npc/maritime-pine.html> Accessed August 08, 2019.*
5. D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia* 2010;81(7):724-36.
6. Oliff H. Scientific and Clinical Monograph for PYCNOGENOL® French maritime pine bark extract (*Pinus pinaster* Aiton subsp. *atlantica*). Austin: American Botanical Council; 2019. Available at <https://abc.herbalgram.org>, Accessed August 02 2019.
7. Maritime pine extract. U: United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2005, vol 28, pp 2115-2116.
8. Vladimir-Knežević S, Blažeković B, Bival Štefan M, Babac M. Plant polyphenols as antioxidants influencing the human health. U: Venketeshwer Rao A, ur.

Phytochemicals as nutraceuticals - Global approaches to their role in nutrition and health. Rijeka: InTech; 2012., pp. 155-180.

9. Ortner Hadžiabdić M. Metabolički sindrom. *Medicus* 2015;24(2):191-203.
10. Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R i sur. Pycnogenol® supplementation improves health risk factors in subjects with metabolic syndrome. *Phytother Res* 2013;27:1572-1578.
11. Koch R. Comparative study of Venostasin® and Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 2002;16:1-5.
12. Durackova Z, Trebaticka B, Novotny V, Zitnanova I, Breza J. Lipid metabolism and erectile function improvement by Pycnogenol®, extract from the bark of *Pinus pinaster* in patients suffering from erectile dysfunction - a pilot study. *Nutr Res* 2003;23:1189-1198.
13. Zibadi S, Rohdewald P, Park D, Watson RR. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with Type 2 Diabetes by Pycnogenol® supplementation. *Nutr Res* 2008;28:315-320.
14. Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol® on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2007;86:978-985.
15. Luzzi R, Belcaro G, Hosoi M i sur. Normalization of cardiovascular risk factors in peri-menopausal women with Pycnogenol®. *Minerva Ginecol* 2017;69:29-34.
16. Devaraj S, Vega-López S, Kaul N, Schönlau F, Rohdewald P, Jialal I. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters plasma lipoprotein profile. *Lipids* 2002;37:931-934.

17. Cesarone MR, Belcaro G, Stuard S i sur. Kidney flow and function in hypertension: Protective effects of Pycnogenol® in hypertensive participants – a controlled Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:41-46.
18. 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 Sci* 2004;74:855-862.
19. 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. *Nutr Res* 2001;21:1251-1260.
20. Araghi-Niknam M, Hosseini S, Larson D, Rohdewald P, Watson RR. Pine bark extract reduces platelet aggregation. *Int Med* 1999;2:73-77.
21. Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S i sur. Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res* 2007;30:775-780
22. Enseleit F, Sudano I, Périat D i sur. Effects of Pycnogenol® on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Eur Heart J* 2012;33(13):1589-1597.
23. Pütter M, Grotemeyer KHM, Würthwein G i sur. Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by aspirin and Pycnogenol®. *Thromb Res* 1999;95:155-161.
24. Fogacci F, Tocci G, Sahebkar A, Presta V, Banach M, Cicero AFG. Effect of Pycnogenol on blood pressure: Findings From a PRISMA compliant systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Angiology* 2020;71(3):217-225

25. Pourmasoumi M, Hadi A, Mohammadi H, Rouhani MH. Effect of pycnogenol supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res* 2020;34(1):67-76.
26. Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis of the effects of pycnogenol on plasma lipids. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19(3):244-55.
27. Hadi A, Pourmasoumi M, Mohammadi H, Javaheri A, Rouhani MH. The impact of pycnogenol supplementation on plasma lipids in humans: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res* 2019;33(2):276-287.
28. Malekahmadi M, Moradi Moghaddam O, Firouzi S, Daryabeygi-Khotbehsara R, Shariful Islam SM, Norouzy A, Soltani S. Effects of pycnogenol on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019;150:104472.
29. Vincelj J. Bolesti vena 1. dio.  
*Available at:* <https://www.zdravobudi.hr/clanak/297/bolesti-vena-1-dio>
30. Pliva zdravlje: Varikozne vene. Priručnik bolesti.  
*Available at:* <http://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/2587/Varikozne-vene.html>
31. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ippolito E, Cesarone MR. Postpartum varicose veins: Supplementation with Pycnogenol® or elastic compression - A 12-month follow-Up. *Int J Angiol* 2014;DOI 10.1055/s-0033-1363784.
32. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Hosoi M, Corsi M. Improvement of venous tone with Pycnogenol® in chronic venous insufficiency: An ex vivo study on venous segments. *Int J Angiol* 2014;23:47-52.
33. Koch R. Comparative study of Venostasin® and Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 2002;16:1-5.



34. Arcangeli P. Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia* 2000;71:236-244.
35. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with Pycnogenol®: A prospective, controlled study. *Angiology* 2006;57:569-576.
36. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem* 2019;176:68-91.
37. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol®: A prospective, controlled study. *Phytomedicine* 2010;17:835-839.
38. Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A i sur. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with Pycnogenol®. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:440-444.
39. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Comparison of Pycnogenol® and Daflon® in treating chronic venous insufficiency: A prospective, controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:205-212.
40. Cesarone MR, Belcaro G, Agus GB i sur. Chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: management with compression and Pycnogenol®. *Minerva Cardioangiol* 2019;67:280-287.
41. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM i sur. Venous ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with local use of Pycnogenol®. *Angiology* 2005;56: 699-705.

42. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM i sur. Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with Pycnogenol®. Clin Appl Thromb Hemost 2006;12:318-323.
43. Hu S, Hosoi M, Belcaro G i sur. Management of mild, primary Raynaud syndrome: supplementation with Pycnogenol®. Minerva Cardioangiol 2019;67:392-398
44. Toledo RR, Santos M, Schnaider TB. Effect of Pycnogenol on the healing of venous ulcers. Ann Vasc Surg 2017;38:212-219.
45. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Prevention of edema in long flights with Pycnogenol®. Clin Appl Thromb Hemost 2005;11:289-294.
46. Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P i sur. Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pycnogenol®. Clin Appl Thromb Hemost 2004;10:373-377.
47. Belcaro G, Dugall M, Bradford H i sur. Recurrent retinal vein thrombosis: prevention with Aspirin, Pycnogenol®, ticlopidine, or sulodexide. Minerva Cardioangiol 2019;67:109-114.
48. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi B i sur. Pycnogenol® treatment of acute hemorrhoidal episodes. Phytother Res 2010;24:438-444.
49. Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Würthwein G, Rohdewald P. Antidiabetic effect of Pycnogenol® French maritime pine bark extract in patients with diabetes type II. Life Sci 2004;75:2505-2510.
50. Liu X, Zhou H-J, Rohdewald P. French maritime pine bark extract Pycnogenol® dose-dependently lowers glucose in type II diabetic patients. Diabetes Care 2004;27:839.
51. <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/91/dijabetes.htm>

52. Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone MR i sur. Pycnogenol® improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:537-540.
53. Spadea L, Balestrazzi E. Treatment of vascular retinopathies with Pycnogenol®. *Phytother Res* 2001;15:219-223.
54. Maia H, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. The effect of oral contraceptives combined with Pycnogenol (*Pinus pinaster*) on aromatase and VEGF expression in the eutopic endometrium of endometriosis patients. *Gynecol Obstet* 2014;4:2.
55. Canali R, Comitato R, Schönlau F, Virgili F. The anti-inflammatory pharmacology of Pycnogenol® in humans involves COX-2 and 5-LOX mRNA expression in leukocytes. *Int Immunopharmacol* 2009;9:1145-1149.
56. Grimm T, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, Durackova Z, Högger P. Inhibition of NF-kappaB activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract (Pycnogenol®). *J Inflamm* 2006;3:1-6.
57. Grimm T, Schäfer A, Högger P. Antioxidant activity and inhibition of matrix metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (Pycnogenol®). *J Free Radic Biol Med* 2004;36:811-822.
58. Jessberger S, Högger P, Genest F, Salter DM, Seefried L. Cellular pharmacodynamic effects of Pycnogenol® in patients with severe osteoarthritis: a randomized controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:537.
59. Saliou C, Rimbach G, Moini H i sur. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by French maritime pine bark extract. *J Free Radic Biol Med* 2001;30:154-160.

60. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S i sur. Variations in C-reactive protein, plasma free radicals and fibrinogen values in patients with osteoarthritis treated with Pycnogenol®. *Redox Rep* 2008;13:271-276.
61. Feragalli B, Dugall M, Luzzi R i sur. Pycnogenol®: supplementary management of symptomatic osteoarthritis with a patch. *Minerva Endocrinol* 2019;44:97-101.
62. Kolacek M, Muchova J, Dvorakova M i sur. Effects of natural polyphenols (Pycnogenol®) on oxidative stress markers in children suffering from Crohn's disease – a pilot study. *Free Rad Res* 2013;47(8):624-634.
63. Stefanescu M, Matache C, Onu A i sur. Pycnogenol® efficacy in the treatment of systemic lupus erythematosus patients. *Phytother Res* 2001;15:698-704.
64. Cisar i sur. Effect of pine bark extract Pycnogenol® on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* 2008;22:1087-1092.
65. Belcaro i sur. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol®. The SVOS (San Valentino osteo-arthritis study). evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res* 2008;22:518-523.
66. Farid i sur. Pycnogenol® supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutr Res* 2007;27:692-697.
67. Belcaro i sur. Improvement of common cold with Pycnogenol®: a Winter registry study. *Panminerva Med* 2014;56:301-308.
68. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/alergije-i-druge-preosjetljivosti/alergijski-rinitis>
69. Wilson D i sur. A randomized, double blind, placebo controlled exploratory study to evaluate the potential of Pycnogenol® for improving allergic rhinitis symptoms. *Phytother Res* 2010;24:1115-1119.

70. Ross SM. Allergic Rhinitis: A proprietary extract of *Pinus pinaster* Aiton (Pycnogenol) is found to improve the symptoms associated with allergic rhinitis. *Holist Nurs Pract* 2016;30:301-304.
71. <http://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/191/Astma.html>
72. Lau BHS, Riesen SK, Truong KP, Lau EW, Rohdewald P, Barreta RA. Pycnogenol® as an adjunct in the management of childhood asthma. *J Asthma* 2004;41:825-832.
73. Hosseini S, Pishnamazi S, Sadrzadeh SM, Farid F, Farid R, Watson RR. Pycnogenol® in the management of asthma. *J Med Food* 2001;4:2001-2009.
74. Suzuki N, Uebaba K, Kohama T, Moniwa N, Kanayama N, Koike K. French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhea. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Reprod Med* 2008;53:338-346.
75. Maia H Jr, Haddad C, Casoy J. The effect of Pycnogenol® on patients with dysmenorrhea using low- dose oral contraceptives. *Int J Womens Health* 2014;6:1019-1022.
76. Maia H, Haddad C, Casoy J. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. *Int J Womwns Health* 2014;6:35-39.
77. Kohama T, Inoue M. Pycnogenol® alleviates pain associated with pregnancy. *Phytother Res* 2006;20:232-234.
78. Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of erectile function with Prelox: a randomized, double- blind, placebo- controlled, crossover study. *Int J Impot Res* 2008;20:173-180.

79. Stanislavov R, Nikolova V. Treatment of erectile dysfunction with Pycnogenol and L- arginin. *J Sex Marital Ther* 2003;29:207-213.
80. Smetanka A, Stara V, Farsky I, Tonhajzerova I, Ondrejka I. Pycnogenol supplementation as an adjunct treatment for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Physiol Int* 2019;106:59-69.
81. Trebaticky B, Muchova J, Ziaran S, Bujdak P, Breza J, Durackova Z. Natural polyphenols improve erectile function and lipid profile in patients suffering from erectile dysfunction. *Bratisl Med* 2019;120:941-944.
82. Belcaro G, Cornelli U, Dugall M, Cotellesse R, Feragalli B, Cesarone M. Pycnogenol® prevents oxidative stress and side effects in patients with hypothyroidism during levothyroxine treatment. *Minerva Endocrinol* 2019;44:199-204.
83. Marini A, Grether- Beck S, Jaenicke T i sur. Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type i and hyaluronic acid synthase in women. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:86-92.
84. Segger D, Schoenlau F. Supplementation with Evelle® improves smoothness and elasticity in a double blind, placebo- controlled study with 62 women. *J Dermatol Treat* 2004;15:222-226.
85. Di Cerbo A, Laurino C, Palmieri B, Iannitti T. A dietary supplement improves facial photoaging and skin sebum, hydration and tonicity modulating serum fibronectin, neutrophil elastase 2, hyaluronic acid and carbonylated proteins. *J Photochem Photobiol B* 2015;142:94-103.
86. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol®. *Phytother Res* 2002;15:567-571.

87. Khurana H, Pandey RK, Saksena AK, Kumar A. An evaluation of vitamin E and Pycnogenol® in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis* 2012;19:456-464.
88. Kimbrough C, Chun M, de la Roca G, Lau BHS. Pycnogenol® administered in chewing gum reduced bleeding of the gum and reduced plaque formation on the teeth in a controlled clinical trial. *Phytomed* 2002;9:410-413.
89. Watanabe K, Hiramane H, Toyama T, Hamada N. Effects of French pine bark extract chewing gum on oral malodor and salivary bacteria. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2018;64:185-191.
90. Ryan J, Croft K, Wesnes K, Stough C. Pycnogenol® significantly decreases F2-isoprostane plasma levels in 101 senior citizens indicating that poly-unsaturated fatty acids, such as those from neuronal membranes, are saved from oxidative destruction. *J Psychopharmacol* 2008;22:553-562.
91. Belcaro G, Dugall M, Ippolito E, Hu S, Saggino A, Feragalli B. The COFU3 Study. Improvement in cognitive function, attention, mental performance with Pycnogenol® in healthy subjects (55-70) with high oxidative stress. *J Neurosurg Sci* 2015;59:437-446.
92. Dvorakova M, Jezova D, Blazicek P i sur. Pycnogenol® lowers stress-hormones in children with ADHD. *Nutri Neurosci* 2007;10:151-157.
93. Dvorakova M, Sivonova M, Trebaticka J i sur. Pycnogenol® improves antioxidant status in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Redox Rep* 2006;11:163-172.
94. Chovanova Z, Muchova J, Sivonova M i sur. Pycnogenol® significantly protects DNA against oxidation in children with ADHD in a double-blind, placebo-controlled study. *Free Radic Res* 2006;40:1003-1010.

95. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z i sur. Pycnogenol® relieves hyperactivity and improves attention in children with ADHD in a double-blind placebo controlled study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:329-335.
96. Vinciguerra G, Belcaro G, Cesarone MR i sur. Pycnogenol® reduces muscular pain and cramps in athletes and in patients with vascular problems or poor blood circulation of the legs. *Angiology* 2006;57:331-339.
97. Vinciguerra G, Belcaro G, Bonanni E i sur. Pycnogenol® reduces oxidative stress and improves physical performance in athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2013;53:644-654.
98. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN i sur. Pycnogenol® in combination with nattokinase prevents deep vein thrombosis in long-haul flights. *Angiology* 2003;54:531-539.
99. Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Phytomed* 2000;7:383-388.
100. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Pycnogenol® reduces diabetic microangiopathy. *Angiology* 2006;57:431-436.
101. Cesarone MR, Belcaro G, Agus GB i sur. Chronic venous insufficiency and venous microangiopathy: management with compression and Pycnogenol®. *Minerva Cardioangiol* 2019;67:280-287.
102. Domanico D, Fragiotta S, Cutini A, Carnevale C, Zompatori L, Vingolo EM. Circulating levels of reactive oxygen species in patients with nonproliferative diabetic retinopathy and the influence of antioxidant supplementation: 6-month follow-up. *Indian J Ophthalmol* 2015;63:9-14.