

# ADHD – možnosti alternatívnej terapie

MUDr. Jana Trebatická, PhD., doc. MUDr. Igor Škodáček, CSc.

Klinika detskej psychiatrie LF UK a NÚDCH, Bratislava

**K jednej z najčastejších psychických porúch u detí patrí hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder). ADHD je komplexná polygenetická porucha s vysokou hereditárnou záťažou a multifaktoriálnou etiológiou. Z výskumov vyplýva, že okrem známych faktorov spolupodieľajúcich sa na patogenéze ADHD (genetické, neurobiochemické, štrukturálne, environmentálne) hrá významnú úlohu aj oxidačný stres. U pacientov s ADHD sa zistili tak zvýšené, ako aj znížené alebo nezmenené markery oxidačného stresu v porovnaní so zdravými jedincami. Medzi látky s antioxidantnými vlastnosťami patria prírodné polyfenolové látky, ktoré môžu vykazovať in vivo aj biomodulačné aktivity na úrovni signálnych dráh a ovplyvňovať tak osud buniek, vrátane nervových buniek. Prostredníctvom týchto aktivít polyferoly môžu ovplyvňovať pozornosť a hyperaktivitu pacientov s ADHD a prispievať tak k zmierňovaniu prejavov ADHD.**

**Kľúčová slova:** hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti, ADHD, oxidačný stres, polyfenoly

## ADHD and the possibility of alternative therapies

**Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most frequent mental disorders in children and adolescents. ADHD is a complex disorder with high polygenetic hereditary burden and multifactorial etiology. Research suggests that in addition to the known factors that contribute to the pathogenesis of ADHD (genetic, neurobiochemic, structural, environmental) also oxidative stress plays an important role. In patients with ADHD raised, unchanged, or decreased oxidative stress markers were identified compared to healthy subjects. Compounds with antioxidant properties include also natural polyphenolic substances, which may exhibit in vivo also biomodulating activities on the level of signaling pathways and to influence the fate of a cell, including nerve cells. Through these activities, polyphenols can affect attention and hyperactivity in patients with ADHD and contribute to mitigating the symptoms of ADHD.**

**Key words:** attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, oxidative stress, polyphenols

## Úvod

Prevalencia psychických porúch neustále narastá. Neuropsychiatrické poruchy sú druhou najvýznamnejšou príčinou invalidizácie pacientov v Európe. Liečenie psychických porúch je ekonomicky náročné. Nielen pre drahé psychofarmaká, ale aj pre ekonomickú a spoločenskú náročnosť života celej rodiny pacientov, najmä detí s psychickou poruchou (1). Tieto dôvody podporujú výskumné úsilie v tejto oblasti zamerané najmä na prevenciu zameranú na zlepšenie životného štýlu, vrátane dietetických návykov.

Výsledky mnohých výskumov na experimentálnej úrovni a z klinických štúdií podporujú významnú úlohu rôznych prírodných polyfenolových látok a ich vplyvu na duševné zdravie detí. Výskum ukazuje, že dietetické faktory môžu mať vplyv na zachovanie a rozvoj neurónov a chrániť mozog pred poškodením spojeným s neurologickými chorobami.

## ADHD

K jednej z najčastejších psychických porúch u detí patrí aj hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti (ADHD).

Výskyt ADHD podľa rôznych literárnych zdrojov sa uvádza v širokom rozpätí 2–18 % detí a adolescentov v závislosti od diagnostických kritérií (2). ADHD je komplexná polygenetická porucha s vysokou hereditárnou záťažou a multifaktoriálnou etiológiou (3). Adopčné, rodinné a štúdie dvojčiek podporujú silný predpoklad hereditability ADHD v rozpätí 60–90 %. Molekulárne genetické štúdie prispeli k zisteniu výskytu viac ako 40 génov dopaminového, noradrenergického, serotonínového a GABA-ergného systému. (DRD4, DRD5, DAT1, DRD1, Taq1), ktoré môžu byť spoluzodpovedné, resp. zvyšovať riziko vzniku ADHD. V patogenéze ADHD hrajú úlohu taktiež prenatálne (požívanie alkoholu, fajčenie počas gravidity), perinatálne (nízka pôrodná hmotnosť) a postnatálne environmentálne faktory (malnutricia, deficiencia niektorých zložiek potravy). Z literárnych zdrojov vyplýva, že nerovnováha v príjme esenciálnych mastných kyselín (omega-3 a omega-6) a nedostatočnosť v príjme kovových stopových prvkov v ranom detstve môže potenciálne prispievať k rozvoju prejavov hyperkinetickej poruchy.

Ako rizikový faktor rozvoja ADHD sa javí aj raná emočná a sociálna deprivácia (4).

Viacere štúdie popisujú štrukturálne a funkčné zmeny vo frontostriálnej oblasti (laterálny prefrontálny kortex, nucleus caudatus, putamen, dorso - anteriorný cingulárny kortex) u pacientov s ADHD. Pomocou funkčných zobrazovacích metód sa zistil menší objem v prefrontálnom kortexe, bazálnych gangliách (striatum), dorso-anteriornom cingulárnom kortexe, corpus callosum a v cerebelle. Štúdie zaoberajúce sa vývinom neuronálnych dráh, zistili, že pacienti s ADHD vykazujú oneskorenie kortikálnej maturácie, ktoré je dominantné v prefrontálnej oblasti, a tá je zodpovedná za kognitívne procesy zahŕňajúce pozornosť.

Z neurobiochemického hľadiska sa u detí s ADHD zistila katecholaminová dysregulácia v dopaminergnej, noradrenergnej a serotonergnej transmisii a abnormality v ich metabolizme (5, 6). Je tiež dokázaný presvedčivý vzťah medzi ADHD a hladinou katecholamínov a zložením konzumovaných esenciálnych mastných kyselín (7), ako aj prijímaním

základných potravinových aditív a konzervantov (8).

Základným prejavom ADHD je pretrvávajúca porucha pozornosti, hyperaktivita a impulzivita vyskytujúca sa v rôznych prostrediach. Dané prejavy vedú k ovplyvneniu fungovania a zdravého vývinu u dieťaťa. U detí sa porucha pozornosti prejavuje ako nedostatočná výdrž, neschopnosť dokončiť úlohy, ťažkosti so zacielením pozornosti na dôležitý bod záujmu, ľahká rozptýliteľnosť. Hyperaktivita sa prejavuje formou excesívnej motorickej aktivity. U dospelých sa hyperaktivita môže prejavovať ako extrémny nepokoj. Impulzivita u detí s ADHD znamená náhlu akciu/nápad bez odhadnutia následkov svojho konania (9).

U pacientov s ADHD sa často vyskytuje minimálne 1 komorbidita (opozičná porucha správania, špecifické poruchy učenia, depresívna porucha, úzkostná porucha, závislosť od psychoaktívnych látok). Deti s ADHD častejšie nedokončia ani stredoškolské vzdelanie, udáva sa, že menej ako 5% dokončí vysokoškolské štúdium (10).

### Oxidačný stres

Predpokladá sa, že v patológii ADHD hrá úlohu, okrem iného aj oxidačný stres. Oxidačný stres (presnejšie redoxný stres) predstavuje nerovnováhu medzi tvorbou voľných radikálov a ich reaktívnych metabolitov (RM) a antioxidantnou ochranou v prospech RM, čo vedie k redoxnej nerovnováhe a oxidačnému poškodeniu významných biomolekúl (bielkoviny, lipidy, DNA), orgánov až celého organizmu (10). Stanoviť presnú hladinu RM je *in vivo* veľmi ťažké, preto sa redoxná nerovnováha stanovuje pomocou markerov poškodenia biomolekúl. Výsledky stanovenia markerov oxidačného stresu vo viacerých štúdiách boli kontroverzné. Markery oxidačného stresu u pacientov s ADHD sa zistili tak zvýšené, ako aj nezmenené, alebo znížené (11, 12). Analyzovanie iba jedného alebo dvoch markerov oxidačného stresu (13), nemôže vystihnúť celkový redoxný stav organizmu. Výsledky šiestich štúdií s celkovým počtom 231 pacientov s ADHD a 207 kontrol ukázali, že vzťah medzi ADHD a antioxidantným statusom nebola signifikantný (14). Avšak, malý počet

štúdií a ich variabilita zatiaľ nedovoľuje prijať definitívny záver týkajúci sa účasti oxidačného stresu v patofyziológii ADHD a možnej farmakoterapie antioxidantmi.

### Polyfenoly

Medzi látky s antioxidantnými vlastnosťami patria prírodné polyfenolové látky, medzi ktoré patria najmä flavonoidy a taníny (1). Polyfenoly sa vyskytujú v ovocí a zelenine, ale aj iných prírodných látkach, buď ako voľné (napr. kvercetín, katechín), alebo ako oligoméry (napr. prokyanidíny, roburíny) prevažne viazané na sacharidy (glykozidy). Po požití sa polyfenoly biotransformujú na svoje metabolity, ktoré sa vyskytujú v plazme v koncentrácii okolo  $1 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$  (15) a vykazujú často vyššiu aktivitu ako ich materské molekuly.

Okrem antioxidantných vlastností *in vitro*, polyfenoly vykazujú v nízkej koncentrácii *in vivo* biomodulačné aktivity na úrovni signálnych dráh a ovplyvňujú tak osud buniek vrátane nervových buniek cez ovplyvnenie ich prežívania, regenerácie, vývoja a smrti (16).

Principiálnou otázkou je ako, v akej forme a akom množstve môžu polyfenoly prestupovať z krvi do mozgu a ovplyvňovať jeho funkciu. Táto otázka nie je zatiaľ celkom zodpovedaná. Na základe najmä animálnych experimentov sa dá predpokladať, že polyfenoly môžu ovplyvňovať funkciu mozgu na troch úrovniach: (i) mimo CNS – zlepšením prietoku krvi v mozgu alebo ovplyvnením prenosu signálu mimo CNS z periférnych orgánov do mozgu, (ii) na úrovni hematoencefalickej bariéry (BBB) ovplyvnením mechanizmov regulujúcich influx/reflux rôznych molekúl, (iii) vo vnútri CNS – modifikácia aktivity neurónov a gliových buniek (17).

Môžu sa polyfenoly uplatniť v liečbe ADHD?

Účinok polyfenolov na symptómy ADHD sa sledoval v niekoľkých štúdiách (18).

Extrakt z **Ginkgo biloba** (EGb 761) v dennej dávke 80–120 mg podávaný 6 týždňov 50 deťom s ADHD liečených metylfenidátom nepriniesol zlepšenie v dvojito slepej a randomizovanej štúdií (19). Avšak v inej štúdií s vyššou dávkou EGb 761 240 mg/day podávanou 20

deťom s ADHD v pilotnej štúdií počas 3 až 5 týždňov sa pozorovalo zlepšenie symptómov ADHD, ako aj elektrickej aktivity mozgu (20).

Extrakt z **lubovníka bodkovaného**, (třezalka tečkovaná, *Hypericum perforatum*) (900 mg/deň) sa podával v dvojito slepej, randomizovanej a placebo kontrolovanej štúdií 54 deťom s ADHD po dobu 8 týždňov. Pozoroval sa pozitívny účinok na symptómy ADHD (21). **Ningdong** (NDG), látka používaná v tradičnej čínskej medicíne sa podávala 72 deťom s ADHD v dávke 5 mg/kg po dobu 8 týždňov a porovnala sa s účinkom 1 mg/kg metylfenidátu. V randomizovanej a dvojito zaslepenej štúdií sa zistila významná redukcia symptómov ADHD porovnateľná s metylfenidátom (22). **Oroxylín A** je metylovaný derivát flavonu. Je to látka prítomná v rastline známej z tradičnej medicíny Šišák bajkalský (*Scutellaria baicalensis*) a v tropickom strome *Oroxylum indicum*. Analóg tejto látky, 5,7-dihydroxy-6-metoxi-4'-fenoxyflavone, vykazoval významné inhibičné účinky na spätné vychytávanie dopamínu porovnateľné s účinkom metylfenidátu, avšak modulácia GABA cesty ovplyvnená nebola v animálnom ADHD modelovom systéme hypertenzných potkanov (23, 24).

**Pycnogenol®** (Horphag, Ltd) (ďalej Pyc), štandardizovaný extrakt z kôry francúzskej prímorskej borovice *Pinus pinaster* sa študoval vo vzťahu k mentálnemu zdraviu, najmä k ADHD. Pyc je zmes polyfenolov, najmä prokyanidínov, katechínov, taxifolinu a malého množstva fenolových kyselín (25). Pyc vykazuje množstvo biologických aktivít, hlavne antioxidantné aktivity *in vitro* a mnohé biomodulačné účinky *in vivo* (26).

Presný mechanizmus účinku Pyc na zlepšenie funkcií mozgu a mentálne zdravie sa zatiaľ nepozná. Pyc prechádza cez BBB (27) ako aj cez iné bunkové membrány, ovplyvňuje fluiditu membrán, čo by mohlo mať súvis s patológiou psychických porúch cez modifikáciu adrenergických receptorov (28). Pozitívny účinok Pyc na mentálne zdravie sa študoval v mnohých prácach na zvieracích modeloch (29, 30). Je len málo prác, ktoré by študovali účinok Pyc na mentálne zdravie u ľudí. Pozitívny účinok sa zistil po 8. týždňoch podávania Pyc na kognitívne

funkcie (pozornosť, pamäť, exekutívne funkcie) u 53 študentov (31), a u 30 študovaných subjektov po podávaní 150 mg/deň po dobu 12 týždňov. V tejto štúdii sa zlepšili aj parametre oxidačného stresu (32, 33).

Medzi prvé zmienky o pozitívnom účinku Pyc na prejavy ADHD u detí patrí článok Heimanna (34), ktorý zistil, že podávanie Pyc a dextroamfetamínu výrazne zlepšilo symptómy ADHD u 10-ročného chlapca. Vynechanie Pyc pri pokračujúcej liečbe dextroamfetamínom vyvolalo relaps a opätovné podávanie Pyc opäť ukázalo výrazné zlepšenie. Pozitívny účinok Pyc publikoval tiež Hanley v jeho knihe "Attention Deficit Disorder" (35). V Japonsku publikoval Masao (36) 70% zlepšenie u 40 detí s ADHD, ak sa im podával Pyc v dávke 1 mg/kg. U dospelých s ADHD účinok Pyc v porovnaní s placebo a metylfenidátom nebol taký jednoznačný (37).

V našej randomizovanej, dvojito slepej a placebo kontrolovanej štúdii sme vyšetrovali symptómy 61 detí s ADHD (podľa ICD-10), ktoré boli randomizovane zaradené do skupiny s Pyc (1mg/kg) a placebo (38). Pyc sa podával 1 mesiac a deti sa sledovali ďalší mesiac bez podávania Pyc/placebo (wash-out period). Počas štúdie sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Významné zlepšenie symptómov ADHD v intervenčnej skupine sa zistilo pomocou dotazníka hodnoteného učiteľmi CAP (Child Attention Problems) v porovnaní s hodnotami pred podávaním Pyc. Po wash-out periode sa symptómy opäť vrátili k pôvodným hodnotám. Pomocou dotazníka „Conners' rating scale“ hodnoteného rodičmi a učiteľmi sa zaznamenalo zlepšenie symptómov, tieto však nedosiahli signifikancie. V študovanej skupine pacientov s Pyc na rozdiel od placebo sa zistil pozitívny účinok aj na vizuo-motorickú koordináciu a koncentráciu.

V našej štúdii sme nepozorovali výrazné nežiaduce účinky pri dennej dávke 1mg/kg. U jedného pacienta sa zaznamenala mierna ospalosť a jeden pacient udával mierny gastrický dyskomfort. Obidvaja pacienti však dokončili účasť v štúdii. Podávanie polyfenolových látok sa všeobecne odporúča s jedlom pri zapití väčším množstvom vody.

U všetkých zaradených pacientov sa vyšetrovali aj základné biochemické parametre (glukóza, bilirubín, kyselina močová, lipidový profil, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly a hepatálne testy, GMT, ALT, AST a ALP). U všetkých detí boli vyšetrované biochemické parametre vo fyziologickom rozmedzí. Podávaný Pycogenol nespôsobil zvýšenie ani zníženie niektorého z parametrov mimo fyziologických hodnôt (Trebatická a kol., 2006).

Limitáciou tejto štúdie bol malý počet pacientov zaradených do skupiny s Pyc (44 pacientov) a krátky čas intervencie, čo nedovolí zatiaľ získané pozitívne výsledky generalizovať.

Okrem účinku Pycogenolu na klinické symptómy sme sledovali aj vplyv fenolových látok na markery oxidačného stresu. Zistili sme u sledovaných 61 detí zvýšenú hladinu markera oxidačného poškodenia DNA, 8-oxo-7,7-dihydroguaníne (8-oxo-G) a znížený celkový antioxidantný stav v porovnaní s kontrolnou skupinou (39) a nerovnováhu v metabolizme nízkomolekulového antioxidanta, glutatiónu. Podávanie Pyc po mesiaci znížilo, na rozdiel od placebo, hladinu 8-oxo-G a zvýšilo celkový antioxidantný status a pomer GSH/GSSG (40).

V tejto štúdii sme tiež stanovili hladinu neurotransmitérov v moči pacientov s ADHD. Zistili sme, že deti s ADHD mali zvýšené hladiny adrenalínu a noradrenalínu v moči v porovnaní s kontrolou, adrenalin a noradrenalin pozitívne koreloval s hladinou oxidovaného glutatiónu v plazme a noradrenalin pozitívne koreloval so symptómami hyperaktivity (41). Po mesiaci podávania Pyc sa zistila znížená hladina dopamínu v moči a trend zníženia hladiny adrenalínu a noradrenalínu.

Tieto výsledky dávajú predpoklad, že Pycogenol môže upraviť redoxný stav, inhibovať oxidačný stres a normalizovať hladiny katecholamínov u pacientov s ADHD, čo môže spätne redukovat hyperaktivitu u detí s ADHD. Za pozitívny výsledok tejto štúdie môžeme považovať skutočnosť, že po ukončení štúdie rodičia detí s ADHD pokračovali v podávaní Pycogenolu. Z našich, ale aj z iných prác vyplýva, že prírodný extract Pycogenol

by mohol byť sľubný aditívny a doplnujúci supplement v liečbe ADHD, avšak ďalšie a kompletnejšie štúdie sú potrebné na potvrdenie súčasných poznatkov (42).

## Záver

Viacero štúdií sa zameriava na sledovanie účinku prírodných polyfenolov a iných nutričov na psychické poruchy a mentálne zdravie, ale ich jednoznačné využitie v klinickej praxi nie je stále presne definované. Dôvodom je malé množstvo kvalitných štúdií u dospelých aj u detí (Ceylan a kol., 2010; Bulut et al., 2013; Bloch et Mulqueen, 2014; Lopresti, 2015). Z týchto analýz vyplýva pozitívny trend redukcie symptómov ADHD látkami dietetického charakteru s antioxidantnými a inými biomodulačnými účinkami. Avšak všeobecné odporúčanie užívania polyfenolových látok v liečbe ADHD nie je zatiaľ aktuálne. V každom prípade liečbou prvej voľby pri diagnóze ADHD ostáva farmakoterapia psychostimulanciami, prípadne nestimulačná liečba atomoxetinom. Užívanie prírodných preparátov sa môže odporúčať ako doplnková terapia popri štandardnej farmakoterapii, v dávkach uvedených na príbalových letákoch, prípadne ak nie je možná štandardná farmakoterapia. Na zavedenie užívania prírodných polyfenolových látok do klinickej praxe sa však vyžaduje vyhodnotenie viacerých kvalitných klinických štúdií s väčším počtom zaradených pacientov s definovanými dávkami, časom podávania, definovaním biomarkerov a ich vzťahu k symptomatológii ADHD.

Projekt bol čiastočne finančne grantom VEGA 01/0703/13, Horphag Res., Ltd. Švajčiarsko a Rozum a Zdravie, o.z.

## Literatúra

- Jrebatická J, Ďuračková Z. „Psychiatric Disorders and Polyphenols: Can They Be Helpful in Therapy?“ *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol.2015, Article ID: 248529, pp.16.
- Sinn N. "Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder," *Nutrition Reviews*, 2008; 66(10): 558–568.
- Coghil D, Bonnar S, Duke S, Graham J, Seth S. *Child and Adolescent Psychiatry*, Oxford University Press, Oxford, New York, 2009.
- Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. "The neurobiological basis of ADHD," *Italian Journal of Pediatrics*, 2010; 36(79): 7.
- Curtis LT, Patel K. "Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review," *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2008; 14(1): 79–85.
- Sarris J, Kean J, Schweitzer I, Lake J. "Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of



- Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of the evidence," *Complementary Therapies in Medicine*, 2011; 19(4): 216–227.
7. Sinn N, Bryan J. "Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD," *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2007; 28(2): 82–91.
  8. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. "Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial," *Lancet*, 2007; 370(9598): 1560–1567.
  9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Copyright ©2013 American Psychiatric Association.
  10. Ďuračková Z. Free radicals and antioxidants for non-experts. In: *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*, Vol. 1. - Berlin : Springer, 2014: 3–38. ISBN 978–3–642–30017–2.
  11. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. "Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder," *Clinical Biochemistry*, 2012; 45(10–11): 745–748.
  12. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. "Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010; 34(8): 1491–1494.
  13. Selek S, Ceylan MF. "A relationship between oxidative status and attention deficit hyperactivity disorder," in *Studies on Psychiatric Disorders*, A. Dietrich-Muszalska, V. Chauhan, and S. Grignon, Eds., Humana Press, New York, 2015.
  14. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. "Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis," *Journal of Attention Disorders*, 2013.
  15. Grimm T, Skrabala R, Chovanová Z, et al. "Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (Pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers," *BMC Clinical Pharmacology*, 2006; 6(4): 12 pages.
  16. Ďuračková Z. "Some current insights into oxidative stress," *Physiological Research*, 2010; 59(4): 459–469.
  17. Schaffer S, Halliwell B. "Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations," *Genes and Nutrition*, 2012; 7(2): 99–109.
  18. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. "Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD," *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2009; 9(4): 461–476.
  19. Salehi B, Imani R, Mohammadi MR, et al. "Ginkgo biloba for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind, randomized controlled trial," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010; 34(1): 76–80.
  20. Uebel-von Sandersleben H, Rothenberger A, Albrecht B, Rothenberger LG, Klement S, Bock N. "Ginkgo biloba Extract EGb 761® in Children with ADHD," *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 2014; 42(5): 337–347.
  21. Weber W, Vander Stoep A, McCarty RL, Weiss NS, Biederman J, McClellan J. "Hypericum perforatum (St John's wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled trial." *JAMA*, 2008; 299(22): 2633–2641.
  22. Li JJ, Li ZW, Wang SZ, et al. "Ningdong granule: a complementary and alternative therapy in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder," *Psychopharmacology (Berl)*, 2011; 216(4): 501–509.
  23. dela Peña IC, Young Yoon S, Kim Y, et al. "5,7-Dihydroxy-6-methoxy-4'-phenoxyflavone, a derivative of oroxylin A improves attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-like behaviors in spontaneously hypertensive rats," *European Journal of Pharmacology*, 2013; 715(1–3): 337–344.
  24. Yoon SY, dela Peña I, Kim SM, et al. "Oroxylin A improves attention deficit hyperactivity disorder-like behaviors in the spontaneously hypertensive rat and inhibits reuptake of dopamine in vitro," *Archives of Pharmacal Research*, 2013 36(1): 134–140.
  25. Rohdewald P. "A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology," *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2002; 40(4): 158–168.
  26. Rohdewald P. "Letter to the editor: Pycnogenol protects DNA against oxidative damage in vivo," *Phytotherapy Research*, 2005; 19(3): 262.
  27. Baldwin SA, Fugaccia I, Brown DR, Brown LW, Scheff SW. "Blood-brain barrier breach following cortical contusion in the rat," *Journal of Neurosurgery*, 1996; 85(3): 476–481.
  28. Piletz JE, Sarasua M, Chotani M, Saran A, Halaris A. "Relationship between membrane fluidity and adrenoceptor binding in depression," *Psychiatry Research*, 1991; 38(1): 1–12.
  29. Scheff SW, Ansari MA, Roberts KN. "Neuroprotective effect of Pycnogenol® following traumatic brain injury," *Experimental Neurology*, 2013; 239: 183–191.
  30. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. "Dose- and time-dependent neuroprotective effects of Pycnogenol following traumatic brain injury," *Journal of Neurotrauma*, 2013; 30(17): 1542–1549.
  31. Luzzi R, Belcaro G, Zulli C, et al. "Pycnogenol® supplementation improves cognitive function, attention and mental performance in students," *Panminerva Medica*, 2011; 53(3): supplement 1: 75–82.
  32. Belcaro G, Luzzi R, Dugall M, Ippolito E, Saggino A. "Pycnogenol® improves cognitive function, attention, mental performance and specific professional skills in healthy professionals age 35–55," *Journal of Neurosurgical Sciences*, 2014.
  33. Passwater RA. *All About Pycnogenol®*, Avery Publishing Group, New York, 1998.
  34. Heimann SW. "Pycnogenol® for ADHD?," *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1999; 38(4): 357–358.
  35. Hanley JL. *Attention Deficit Disorder*, Impact Communications Inc, Green Bay, 1999.
  36. Masao H. "Pycnogenol®'s therapeutic effect in improving ADHD symptoms in children," *Mainichi Shimbun*, Oct. 21, 2000.
  37. Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. "An experimental comparison of Pycnogenol® and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)," *Journal of Attention Disorders*, 2002; 6(2): 49–60.
  38. Trebatická J, Kopasová S, Hradečná Z, et al. "Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract Pycnogenol®," *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 15(6): 329–335.
  39. Chovanová Z, Muchová J, Sivoňová M, et al. "Effect of polyphenolic extract, Pycnogenol, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder," *Free Radical Research*, 2006; 40(9): 1003–1010.
  40. Dvořáková M, Sivoňová M, Trebatická J, et al. "The effect of polyphenolic extract from pine bark, Pycnogenol® on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)," *Redox Report*, 2006; 11(4): 163–172.
  41. Dvořáková M, Ježová D, Blažiček P, et al. "Urinary catecholamines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): modulation by a polyphenolic extract from pine bark (Pycnogenol®)," *Nutritional Neuroscience*, 2007; 10(3–4): 151–157.
  42. Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, Volmink J. "Pycnogenol® (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; 4, no. CD008294.
  43. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, et al. "Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder," *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 2010; 34(8): 1491–1494.
  44. Bulut M, Selek S, Bez Y, et al. "Lipid peroxidation markers in adult attention deficit hyperactivity disorder: new findings for oxidative stress," *Psychiatry Research*, 2013; 209(3): 638–642.
  45. Bloch MH, Mulqueen J. "Nutritional Supplements for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder," *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2014; 23(4): 883–897.
  46. Lopresti AL. "Oxidative and nitrosative stress in ADHD: possible causes and the potential of antioxidant-targeted therapies," *ADHD Attention Deficit Hyperactivity disorder*, 2015; 7: 237–247.

Článok je prevzatý z:  
Psychiatr. praxi 2016; 17(2e): e11–e17

**MUDr. Jana Trebatická, PhD.**

Klinika detskej psychiatrie LF UK a NÚDCH  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
jana.trebaticka@fmed.uniba.sk