

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ И СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**А.В. Ушкалова, Т.С. Илларионова**

Проблемы психического здоровья населения вызывают все большую озабоченность во всем мире. Глобальные эпидемиологические исследования, проводимые ВОЗ, и исследования в отдельных странах показывают, что нервно-психические расстройства в течение жизни переносит значительная часть населения, причем подавляющее большинство их случаев остается недиагностированным и нелеченым. По данным ВОЗ, несвоевременное начало лечения шизофрении и других неаффективных психозов отмечается у 32,2 %, депрессии - у 56,3 %, дистимии - у 56,0 %, биполярного расстройства - у 50,2 %, панического расстройства - у 55,9 %, генерализованного тревожного расстройства - у 57,5 % и обсессивно-компульсивного расстройства - у 57,3 % больных [1].

Согласно расчетам ВОЗ, в конкретный момент времени ментальные и поведенческие нарушения наблюдаются примерно у 10 % населения в целом и у 20 % пациентов в первичном звене оказания медицинской помощи, а на протяжении жизни нейropsychические нарушения переносят около 450 млн человек.

В международном исследовании, проведенном ВОЗ в 14 учреждениях первичного звена медицинской помощи, расположенных в крупных городах мира, ментальные нарушения были выявлены почти у четверти (24 %) пациентов, обратившихся с жалобами соматического характера. Наиболее распространенными среди них оказались депрессия, генерализованные тревожные расстройства и злоупотребление фармакологически активными веществами [1].

Особенностями психических расстройств у соматических больных являются их частая «маскировка» и проявление соматизированными формами, когда на первый план выходит разнообразная соматовегетативная симптоматика. Поэтому все большую роль как в психиатрии, так и в общесоматической медицине приобретают психотропные лекарственные средства, прежде всего антидепрессанты, анксиолитики и седативные средства. Поскольку препараты этих групп часто приходится принимать длительное время, особое значение приобретают их безопасность и переносимость. В поисках эффективных и безопасных психотропных средств для использования у амбулаторных соматических пациентов в научном мире возродился интерес к препаратам растительного происхождения, в течение многих веков применявшихся в народной медицине для лечения расстройств тревожно-депрессивного спектра, - зверобоею, валериане, мяте и др. По крайней мере частично этот интерес был спровоцирован и предпочтениями самих пациентов. Согласно данным ВОЗ, предпочтение лекарственным средствам растительного происхождения отдают до 80 % населения планеты [2], а доверие пациента лекарству - важный фактор, способствующий повышению приверженности лечению, которая в значительной степени определяет успех терапии.

Многие из растительных препаратов были изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Некоторые из них продемонстрировали выраженную клиническую эффективность и хорошую переносимость. Например, эффективность препаратов экстракта зверобоя (*Hypericum perforatum*), сопоставимая с таковой широкоприменяемых синтетических антидепрессантов, показана в большом количестве клинических исследований и подтверждена результатами нескольких мета-анализов [3-6]. При этом по показателю переносимости экстракт зверобоя достоверно превосходил синтетические препараты: его побочные эффекты развивались значительно реже и имели достоверно менее тяжелый характер.

*H. perforatum* подает надежды и в качестве препарата для лечения тревожных расстройств. Следует отметить, что в настоящее время для длительного применения у больных с тревожными расстройствами вместо транквилизаторов бензодиазепинового ряда авторитетными международными ассоциациями психиатров рекомендовано применение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [7, 8]. Основанием для этого является лучшая переносимость и более высокая безопасность СИОЗС по сравнению с бензодиазепинами [9]. В свою очередь экстракт *H. perforatum* переносится лучше, чем синтетические СИОЗС.

Терапевтический эффект экстракта *H. perforatum* у больных с тревожными расстройствами продемонстрирован в ряде небольших рандомизированных исследований [10]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 151 амбулаторного пациента эффективность *H. perforatum* подтверждена и при соматоформных расстройствах, в патогенезе которых основную роль отводят психогенно-эмоционально-стрессорным факторам [11]. В группе *H. perforatum* уменьшение тревоги и соматоформных жалоб наблюдалось достоверно чаще, чем в группе плацебо. Исследователи также отметили отличную переносимость препарата.

Наиболее частые побочные эффекты *H. perforatum* - головная боль, усталость, желудочно-кишечные расстройства и беспокойство. В большинстве случаев они носят легкий характер и саморазрешаются в процессе лечения. Есть сведения, что активный компонент *H. perforatum* гиперцин в высоких дозах может вызывать фотосенсибилизацию, однако реакции фотосенсибилизации при лечении цельным экстрактом зверобоя встречаются крайне редко. В целенаправленном фармакологическом исследовании не отмечено повышения риска фототоксичности даже при введении очень высоких доз препарата - 3600 мг (11,25 мг гиперцина) [12]. Описаны случаи клинически значимого взаимодействия препаратов зверобоя с другими лекарственными средствами, включая ингибиторы ВИЧ-протеазы, циклоспорин, теофиллин, дигоксин, варфарин и пероральные контрацептивы [13]. Лекарственные взаимодействия *H. perforatum* обусловлены преимущественно гиперфоринном, индуцирующим ферменты системы цитохрома P450 в печени. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при назначении *H. perforatum* пациентам, получающим другие препараты, в метаболизме которых принимает участие цитохром P450.

На российском рынке экстракт *H. perforatum* представлен в виде готовых растительных лекарственных препаратов. Среди препаратов зверобоя, стандартизированных по содержанию гиперцина, широко применяется в клинической практике Деприм, Деприм форте, Негрустин.

К психотропным растительным препаратам, эффективность которых подтверждена с позиций доказательной медицины, относится и валериана (*Valeriana officinalis*). В медицине используют корневища и корни этого растения, содержащие эфирное масло, в состав которого входят монотерпены, сексвитерпены и валериановые кислоты,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутамин и аргинин. Комплекс этих веществ обуславливает седативные и анксиолитические свойства валерианы и ее благоприятное влияние на процесс засыпания и качество сна. Механизм действия валерианы на ЦНС опосредован через ГАМКергические рецепторы [14].

Эффективность валерианы в качестве средства для лечения бессонницы подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований и их мета-анализов. В частности, в последнем мета-анализе 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1093 пациентов доказано, что валериана улучшает качество сна у больных, страдающих бессонницей, не вызывая при этом каких-либо побочных эффектов [15]. Таким образом, при бессоннице, которой страдает около трети взрослого населения

планеты, валериана является более безопасной альтернативой бензодиазепинам. Преимуществом валерианы перед препаратами бензодиазепинового ряда является отсутствие побочных эффектов, ограничивающих применение последних, например миорелаксации, когнитивных расстройств, привыкания и зависимости при длительном применении [9]. Побочные эффекты валерианы возникают редко и носят преимущественно легкий характер. Они проявляются главным образом головной болью, возбудимостью, атаксией и желудочно-кишечными расстройствами [14]. Угнетающее действие валерианы на ЦНС пролонгируется под влиянием бензодиазепинов, барбитуратов, опиатов и алкоголя, поэтому следует избегать ее совместного применения с этими веществами [16]. Имеющиеся на сегодняшний день данные доказательной медицины позволяют считать валериану эффективным и безопасным средством для лечения нарушений сна не только у взрослых, но и у детей, в т. ч. с гиперактивностью [17]. Анксиолитические свойства валерианы позволяют рассматривать ее и в качестве потенциального препарата для лечения тревожных расстройств. В рандомизированном 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием 36 пациентов при оценке по шкале HAM-A total scores валериана проявляла равную активность с диазепамом [18]. К сожалению, это пилотное исследование оказалось единственным, отвечающим критериям включения в мета-анализ, в связи с чем его авторы не смогли сделать каких-либо заключений об эффективности валерианы в качестве анксиолитика [19]. Они рекомендовали ее дальнейшее изучение у больных с тревожными расстройствами в сравнении со стандартными анксиолитиками и антидепрессантами.

В ряде экспериментальных исследований показано, что производные валериановой кислоты способствуют усилению действия эндогенной ГАМК как путем стимуляции ее высвобождения и угнетения обратного захвата, так и за счет ингибирования ее метаболизма [20-22]. Результаты этих исследований позволяют рекомендовать применение валерианы при тревожных расстройствах в качестве дополнительного средства к бензодиазепинам с целью снижения доз последних и, соответственно, риска развития их неблагоприятных эффектов [23]. Более того, результаты двойного слепого исследования с участием 100 пациентов позволяют предположить, что у больных с умеренными тревожными расстройствами комбинация валерианы с *H. perforatum* превосходит по эффективности и переносимости диазепам [24].

К числу многообещающих растительных препаратов относится и Melissa официальная (лимонная, *Melissa officinalis*). Ее благоприятное влияние на ЦНС связывают с разнообразными активными компонентами - альдегидами монотерпеноидов, флавоноидами, полифенольными соединениями (прежде всего розмариновой кислотой) и гликозидами монотерпена [25, 26]. Предполагаемый механизм действия Melissa в ЦНС - угнетающее влияние на ацетилхолинэстеразу головного мозга и способность снижать активность никотиновых и мускариновых рецепторов в коре больших полушарий [27, 28]. Кроме того, *M. officinalis* обладает антиоксидантными свойствами, благодаря которым способна защищать головной мозг от повреждений, вызываемых свободными радикалами, в частности у больных с деменцией [29, 30]. Как и мята перечная, *M. officinalis* обладает рядом других полезных фармакологических свойств - умеренным спазмолитическим и антимикробным действием, способностью стимулировать пониженный аппетит. Ее эффективность при функциональной диспепсии подтверждена результатами мета-анализа двойных слепых рандомизированных исследований [31]. Результаты исследований *in vitro* позволяют предположить наличие у Melissa противоопухолевых свойств [32].

Еще одно растение, широко применяемое в народной медицине, которое привлекает внимание современных исследователей, - мята перечная (*Mentha piperita*). Она обладает

успокаивающим, спазмолитическим, желчегонным, антисептическим и болеутоляющим действием, а также оказывает рефлекторный коронарорасширяющий эффект. За счет местнораздражающего действия и стимулирующего влияния на периферические нейрорецепторы кожи и слизистых оболочек *M. piperita* способствует усилению капиллярного кровообращения и перистальтики кишечника. При приеме внутрь она также усиливает секрецию пищеварительных желез, повышает желчеотделение, улучшает аппетит, оказывает спазмолитическое действие, снижая тонус гладкой мускулатуры кишечника, желче- и мочевыводящих путей. Ментол, содержащийся в листьях мяты, обладает антисептическими свойствами в отношении многих патогенных бактерий желудочно-кишечного тракта. В настоящее время *M. piperita* изучают в клинических исследованиях при различных заболеваниях. Седативный эффект мяты перечной нашел применение у пациентов с повышенной возбудимостью, невротами и легкой бессонницей. На сегодняшний день *M. officinalis* применяется в медицине преимущественно как седативно-снотворное средство и для лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств [33]. Однако в последние годы все большее внимание привлекает ее способность улучшать когнитивные функции [34]. В ряде исследований с участием здоровых добровольцев под влиянием мелиссы продемонстрировано улучшение памяти, повышение концентрации внимания и скорости решения математических задач [35, 36]. Мелисса может быть особенно полезна больным с деменцией. Это обусловлено сочетанием ее благоприятного влияния на когнитивные функции и настроение. Крайне важна для этих больных и способность *M. officinalis* устранять агитацию, часто сопровождающую тяжелую деменцию. Результаты ряда исследований позволяют предположить, что мелисса может стать ценным вспомогательным средством в терапии болезни Альцгеймера [37-39]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 4-недельное применение *M. officinalis* приводило к снижению агитации, улучшению социальной адаптации и конструктивной активности больных с тяжелой деменцией [40]. Способность мелиссы облегчать агитацию и улучшать когнитивные способности у пациентов с болезнью Альцгеймера подтверждена и в недавно проведенном мета-анализе [41]. Его авторы рекомендовали дальнейшее изучение *M. officinalis* при болезни Альцгеймера в сравнительных исследованиях с препаратами, традиционно применяемыми для лечения этого заболевания.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании также показана способность *M. officinalis* в однократной дозе 600 мг ослаблять симптомы лабораторно-индуцированного стресса у здоровых лиц [36].

Достоинством мелиссы является и ее высокая безопасность [42]. Частота побочных эффектов при применении *M. officinalis* не отличается от таковой при применении плацебо [39].

В коммерческих препаратах мелиссу обычно комбинируют с другими лекарственными растениями, чаще всего с *V. officinalis*. Эта комбинация оказывает благоприятное влияние на качество сна здоровых пациентов [43], а у лиц с нарушениями сна не уступает по эффективности 0,125 мг триазолама [44]. Кроме того, данная комбинация влияет на симптомы лабораторно-индуцированного стресса сильнее, чем ее ингредиенты по отдельности [45]. Следует подчеркнуть, что при использовании комбинации *M. officinalis* и *V. officinalis* в равной степени ослабляются как психические, так и соматические (вегетативные) симптомы тревоги. «Вегетотропность» этой комбинации является основанием для ее применения при мягких тревожных расстройствах, основным клиническим проявлением которых часто являются вегетативные симптомы [46].

К числу широкоприменяемых комбинаций растительных психотропных препаратов также относится сочетание валерианы, мелиссы лимонной и мяты перечной. В России препарату,

содержащему комбинацию этих лекарственных трав, - Персену (Лек, Словения) по итогам 2006 г. авторитетным экспертным советом был присужден статус «Супербренд потребительского рынка» [47]. Персен представлен двумя лекарственными формами - таблетками, содержащими 50 мг экстракта валерианы, 25 мг экстракта мяты перечной и 25 мг экстракта мелиссы лимонной, и капсулами (Персен Форте) с увеличенным содержанием экстракта валерианы (125 мг).

Клинические исследования Персена позволяют рекомендовать его применение в следующих ситуациях:

- при невротических расстройствах, сопровождающихся тревогой, астенией, вегетативными дисфункциями, нарушением сна;
- при наличии противопоказаний к назначению бензодиазепинов (молодой возраст, нарушения функций печени и почек, апноэ и др.);
- при отмене бензодиазепинов;
- при психовегетативных и посттравматических стрессовых расстройствах [48].

У больных с соматоформными расстройствами Персен снижает уровень личностной и реактивной тревоги, уменьшает частоту и выраженность вегетативных проявлений, нормализует сон [48, 49].

В ретроспективном клиническом исследовании показана эффективность Персена в качестве корректора поведенческих нарушений у детей и подростков с поражением нервной системы на фоне клещевых микст-инфекций [50].

В проведенных исследованиях Персен достоверно превосходил плацебо по влиянию на тревожные расстройства и вегетативные дисфункции. При этом он практически не вызывал побочных эффектов, в т. ч. сонливости в дневное время, не оказывал негативного влияния на концентрацию внимания и работоспособность пациентов. Персен хорошо сочетается с любыми психотропными препаратами, включая антидепрессанты. Клинически значимых взаимодействий Персена с другими лекарственными средствами не отмечено [47]. Достоинством Персена также является возможность его применения как в качестве быстродействующего симптоматического средства для купирования симптомов тревожности и волнения, так и для длительного лечения стрессовых, тревожных и фобических расстройств [46].

Персен рассматривается в качестве препарата выбора для коррекции психовегетативного синдрома, ассоциированного с тревогой, в т. ч. у пациентов наиболее уязвимых групп (подростки и пожилые лица) [46]. При хронической тревоге он может быть более безопасной альтернативой бензодиазепинам, при необходимости в сочетании с антидепрессантами. Его также можно назначать здоровым людям в качестве профилактического средства [46].

Таким образом, антидепрессанты и анксиолитики растительного происхождения занимают все более прочное место в терапии нетяжелых расстройств тревожно-депрессивного спектра. Их преимуществом перед стандартными синтетическими препаратами являются высокая безопасность и отличная переносимость.

## **Литература**

1. Prevalence of major psychiatric disorders in primary health care Goldberg DP, Lecrubier Y (1995). Form and frequency of mental disorders across centres. In: Ustun TB, Sartorius N, eds. Mental

illness in general health care: an international study. Chichester, John Wiley & Sons on behalf of WHO: 323-334.

2. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // РМЖ. 2006. Т. 14. № 9. С. 694-97.
3. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(9):532-38.
4. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. St John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996;313(7052):253-58.
5. Volz HP. Controlled clinical trials of Hypericum extracts in depressed patients - an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl. 2):72-76.
6. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(5):239-52.
7. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(Suppl. 5):1-34.
8. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 11):53-58.
9. Pomerantz JM. Risk Versus Benefit of Benzodiazepines. *Psychiatric Times* 2007;24(7).
10. Dugoua J-J, Mills E, Perri D, et al. Safety and efficacy of St. John's wort (hypericum) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13(3):e268-e276.
11. Volz HP, Murck H, Kasper S, et al. St. John'swort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:294-300.
12. Brockmoller J, Reum T, Bauer S, et al. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:S94-S101.
13. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs* 2003;17(8):539-62.
14. Boullata JI, Nace AM. Safety Issues with Herbal Medicine. *Pharmacotherapy* 2000;20(3): 257-69.
15. Bent S, Padula A, Moore D, et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(12):1005-12.
16. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200-11.
17. Hrastinger A, Dietz B, Bauer R, et al. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children? *J Pediatr* 2005;146:311-17.
18. Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, et al. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 2002;16:650-54.
19. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004515.
20. Houghton PJ. The biological activity of valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 1988; 22:121-42.
21. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H] flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. *Neurochem Res* 1999;24:1373-78.
22. Riedel E, Hansel R, Ehrke G. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerenic acid derivatives. *Planta Med* 1982;46:219-20.
23. Spinella M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. *Altern Med Rev* 2002;7(2):130-37.
24. Panijel M. Treatment of moderately severe anxiety states. *Therapiewoche* 1985;35:4659-68.

25. Carnat AP, Carnat A, Fraisse D, et al. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa Officinalis* L. subsp. *Officinalis*) tea. *Pharm Acta Helvetiae* 1998;72:301-305.
26. Hohmann J, Zupko I, Redei D, et al. Protective effects of the aerial parts of *Salvia Officinalis*, *Melissa Officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. *Planta Med* 1999;65:576-78.
27. Perry N, Court G, Bidet N, et al. European Herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. *Int J Geriatric Psychiatry* 1996;11: 1063-69.
28. Wake G, Court J, Pickering A, et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol* 2000;69:105-14.
29. Hohmann J, Zupko I, Redei D, et al. Protective effects of the aerial parts of *Salvia Officinalis*, *Melissa Officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. *Planta Med* 1999;65:576-78.
30. Mantle D, Eddeb F, Pickering A. Comparison of relative antioxidant activities of British medicinal plant species in vitro. *J Ethnopharmacol* 2000;72:47-51.
31. Gundermann KJ, Godehardt E, Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Advances in Therapy* 2003;1:43.
32. de Sousa AC, Alviano DS, Blank AF, et al. *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. *J Pharm Pharmacol* 2004;56 (5):677-81.
33. Schulz V. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine*, ed 5. Berlin, Springer, 2004.
34. Kennedy DO, Scholey AB. The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Curr Pharm Des* 2006;12 (35):4613-23.
35. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72:953-64.
36. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med* 2004; 66 (4):607-13.
37. Perry EK, Pickering AT, Wang WW, et al. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:527-34.
38. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, et al. Modulation of Mood and Cognitive Performance Following Acute Administration of Single Doses of *Melissa officinalis* (Lemon Balm) with Human CNS Nicotinic and Muscarinic Receptor-Binding Properties. *Neuropsychopharmacology* 2003;28: 1871-81.
39. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, et al. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):863-66.
40. Ballard C, O'Brien J, Reichelt K, et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:553-58.
41. Dos Santos-Neto LL, de Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P, et al. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease-a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3(4): 441-45.
42. [No authors listed]. Management of insomnia: a place for traditional herbal remedies. *Prescrire Int* 2005;14(77):104-07.
43. Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Fitoterapia* 1999;70:221-28.
44. Dressing H, Riemann D, Low H, et al. Insomnia: are valerian/balm combination of equal value to benzodiazepine? *Therapiewoche* 1992;42: 726-36.

45. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, et al. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006;20(2):96-102.
46. Воробьева О.В. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) // РМЖ. 2006. Т. 14. № 23. С. 1696-1699.
47. Фармацевтический вестник. 2 февраля 2007 г.
48. Дворецкий Л.И. Соматоформные расстройства в практике терапевта // РМЖ 2002. Т. 10. № 19. С. 167-71.
49. Вознесенская Т.Г., Федотова А.В., Фокина Н.М. Персен форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом // Медицинское лечение нервных болезней. С. 38-41.
50. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Серговская В.Д. и др. Особенности терапии в остром периоде клещевых микст-инфекций с поражением нервной системы у детей и подростков. <http://panavir.ru/php/content.php?id=1069>.