

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ

С.Г.Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины». Киев

Проблема депрессивных состояний является в настоящее время одной из ведущих медико-социальных проблем современного общества. По различным данным (не учитывающим значительное число недиагностированных, маскированных, соматоформных и др. вариантов), в мире насчитывается от 100 до 200 млн. больных депрессиями [ 8, 10, 11, 13 ], а хотя бы один депрессивный эпизод в своей жизни переживают 20-25 % женщин и 7-12 % мужчин. При этом одной из важнейших характеристик депрессивных расстройств на современном этапе является их выход за пределы психиатрической патологии, увеличение удельного веса невротических и соматогенных форм по сравнению с классическими эндогенными депрессиями (моно- и биполярными расстройствами). Так, в настоящее время доля непсихотических форм в общей структуре депрессивной патологии превышает 60 % [ 2 ]. Именно этим обусловлен тот факт, что в последние годы все большее количество таких пациентов обращаются не к психиатру, а к врачу первичного звена - участкового терапевта, или – в случае соматогенных депрессий – к врачам других специальностей, но в большинстве своем - к неврологам.

Установлено, что клиническая картина депрессий наблюдается у 50-65 % пациентов, обращающихся к неврологам и врачам других специальностей. В то же время правильный диагноз устанавливается в подобных случаях только у 0,5-4,5 % пациентов [ 3 ]. Это означает, что невыявление (и, соответственно, отсутствие лечения) депрессий неизбежно приводит к чрезмерным затратам времени и средств, не говоря уже про такие аспекты как потеря трудоспособности, возрастание риска суицидальных попыток, хронизация депрессивного расстройства при его несвоевременном распознавании и лечении.

Депрессия, в целом, является весьма частым компонентом клинической картины таких ведущих неврологических заболеваний как неврозы [ 9 ], цереброваскулярная патология [ 12 ], болезнь Паркинсона [ 5 ]. Так, например, у постинсультных больных депрессивные расстройства наблюдаются примерно в 40 % случаев, при болезни Паркинсона – в 40-90 %, при различных формах неврозов - до 80 %. Таким образом,

с клинической картиной депрессии встречается в своей повседневной деятельности практически каждый невролог.

Известно, что сопутствующая депрессия как при различных формах органического поражения головного мозга, так и при невротических расстройствах является фактором, существенно отягощающим клиническое течение и прогноз основного заболевания, повышающим суицидальный риск, снижающим качество жизни, усложняющим психологическую и социальную адаптацию и, наконец, значительно повышающим затраты на лечение. Поэтому именно на неврологов в значительной степени возлагаются задачи ранней диагностики, предупреждения хронизации процесса, предотвращения возможных суицидальных попыток, что требует от них как знания клинических особенностей депрессивных проявлений, так и умения ориентироваться в спектре современных препаратов антидепрессантов и определять оптимальную стратегию лечения.

Сегодня можно выделить три особенности, характеризующие современные депрессии непсихотического регистра: 1) преобладание тревожного компонента в клинической картине заболевания (примерно у 77 % всех пациентов); 2) коморбидность, т.е. сочетание депрессивных, невротических и соматических проявлений; 3) доминирование соматовегетативной составляющей в симптоматике [ 8 ]. Важным этиологическим фактором развития упомянутых депрессий следует считать фактор психической травматизации, длительного психоэмоционального стресса, причем особую роль все больше приобретают социальные факторы.

В результате одной из важнейших с клинической точки зрения проблем, связанных с диагностикой и лечением депрессий в неврологической практике является значительное учащение различных проявлений нарушений психоэмоционального баланса – эмоциональной угнетенности, чувства подавленности, неустойчивости настроения, немотивированной тоски и др. Не достигая уровня клинически выраженной депрессии, упомянутые нарушения, как правило, не являются стабильными, и периодически сменяются «нормальным» восприятием себя и окружения. Такие состояния, не будучи депрессией в строгом нозологическом смысле этого термина, могут предшествовать развитию депрессивного расстройства, а могут характеризоваться стабильностью в течение весьма длительного времени. Они также часто сочетаются с проявлениями тревожности, беспокойства, во многих случаях не достигающих клинически выраженной картины истинного тревожного расстройства, но нередко доминирующих в клинической картине. В частности упомянутые проявления являются достаточно типичным признаком неврастении, состояний хронического стресса («синдром менеджера»),

нейроциркуляторной дистонии и т.д. Очень часто такие психоэмоциональные расстройства субъективно весьма тяжело переживаются пациентами, существенно влияют на качество жизни и нарушают привычный уровень социальной активности.

В итоге, успешность терапии депрессивных (и в широком смысле психоэмоциональных) расстройств в неврологической практике в конечном итоге определяется следующими обстоятельствами:

- 1) Правильный диагноз;
- 2) Раннее начало терапии;
- 3) Выбор адекватного препарата антидепрессанта/тимостабилизатора.

В то же время антидепрессанты – инструменты лечебной стратегии при депрессиях непсихотической природы должны удовлетворять целому ряду конкретных критериев:

К важнейшим из этих критериев следует отнести:

- 1) Широта терапевтического спектра - эффективность при различных клинических формах депрессий;
  - 2) Наличие тимоаналептического/тимостабилизирующего эффекта в сочетании с анксиолитическим/седативным и/или психоэнергизирующим действием;
  - 3) Эффективное воздействие на соматическую симптоматику (вегетостабилизирующее действие);
  - 4) Безопасность (как в психофармакологическом, так и в соматическом плане) - минимальная частота развития побочных эффектов, отсутствие серьезных побочных эффектов;
  - 5) Отсутствие возрастных изменений фармакодинамики и фармакокинетики (возможность широкого применения в пожилом и старческом, и детском возрасте);
  - 6) Возможность применения фиксированной дозы (суточной и курсовой) или минимальная необходимость ее титрования;
  - 7) Отсутствие или ограничение риска межлекарственных взаимодействий с препаратами психо – и соматотропного типа действия;
  - 8) Возможность проведения эффективного амбулаторного лечения
  - 9) Возможность максимального достижения комплайенса – готовности пациента принимать назначенное лечение;
  - 10) Возможность сохранения в ходе лечения полноценных социальных функций
- [ 1 ].

Достаточная степень жесткости комплекса вышеперечисленных критериев предполагает известные сложности в выборе адекватного препарата антидепрессанта, несмотря на их широкий спектр на мировом и отечественном рынках.

К основным группам применяемых сегодня препаратов антидепрессантов можно отнести трициклические производные (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). ТЦА являются классическими антидепрессантами, имеющими многолетний опыт использования во всем мире. Обладая выраженной антидепрессивной активностью, ТЦА положили начало созданию препаратов направленного действия на катехоламин- и серотонинергические нейромедиаторные системы и открыли новую эру в лечении депрессивных состояний. Вместе с тем, их применение весьма часто сопровождается многочисленными серьезными побочными эффектами, в т.ч. и опасными для жизни (антихолинергические эффекты – задержка мочи, нарушения аккомодации, психические расстройства; сердечно-сосудистые - ортостатическая гипотензия, нарушения миокардиальной проводимости и сердечного ритма и др.). Все вышеперечисленное, а также наличие многочисленных, зачастую опасных межлекарственных взаимодействий с другими препаратами привело к значительному сокращению применения этих средств и, как следствие, к уменьшению их объемов на фармацевтическом рынке.

СИОЗС в настоящее время являются наиболее популярной и многочисленной по своей номенклатуре группой антидепрессантов. Высокая избирательность действия, значительно меньшее число побочных реакций, выраженная эффективность способствовали повышению частоты их применения за последние десятилетия при различных клинических формах депрессивных состояний. Однако и эти препараты у определенного числа резистентных к ним пациентов могут оказаться неэффективными. Сложные дозовые схемы и необходимость титрования дозы при их применении затрудняет широкое внедрение препаратов СИОЗС в неврологическую практику. Кроме того, СИОЗС также не избавлены от ряда нежелательных реакций при их применении, в т.ч. и достаточно часто встречающихся тошноты (21-26 %) и нарушений сна (13-16 %), а также более редкого, но серьезного осложнения – сексуальных дисфункций (1-3 %) [ 19 ]. Наконец, и СИОЗС, и, тем более, ТЦА не являются препаратами выбора для коррекции дистимических расстройств, когда более полезными в данной ситуации могут быть так называемые тимостабилизаторы или корректоры настроения - лекарственные средства с мягким комплексным механизмом действия на психоэмоциональную сферу, повышающие настроение и жизненный тонус без выраженного влияния на психопатологическую симптоматику.

Исходя из вышесказанного, следует признать вполне оправданным интерес фармакологов и клиницистов к поиску и внедрению в практику новых альтернативных препаратов антидепрессантов, не уступающих по эффективности упомянутым группам

средств, но превосходящих их по критерию безопасности и, в ряде случаев, по широте терапевтического применения, при этом способных «работать» и в качестве тимостабилизатора. Особая необходимость в упомянутых препаратах наблюдается, прежде всего, при психоэмоциональных расстройствах в рамках неврозов, НЦД, соматоформных болевых расстройствах, стресс-зависимых патологических состояниях («синдром менеджера») и др. В этой связи заслуживают внимания попытки создания новых антидепрессантов из растительного сырья, т.е. фитопрепаратов.

Характерной особенностью последнего времени является формирование весьма многочисленной в современном обществе категории потребителей, негативно относящихся к лечению синтетическими или химически модифицированными препаратами и предпочитающими «возвращение к истокам» - к природным средствам растительного происхождения при любой форме патологии. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40 % населения европейских стран и США [ 22 ]. Что касается антидепрессантов, то, например, в Германии свыше 80 % врачей при депрессиях легкой и умеренной степени тяжести предпочитают назначать специфические препараты растительного происхождения.

Одним из наиболее известных в мире лекарственных средств, успешно сочетающих свойства антидепрессанта и тимостабилизатора, являются препараты **зверобоя (*Hypericum perforatum*)**.

В качестве лекарственного средства зверобой известен еще со времен Средневековья. Масляный раствор цветков этого растения считался одним из наиболее эффективных противовоспалительных и ранозаживляющих средств. И сегодня в народной медицине лекарственные формы зверобоя рекомендуются при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени, подагре, геморрое и др. Однако наибольшую известность препараты зверобоя приобрели в качестве эффективных психотропных средств - антидепрессантов и тимостабилизаторов. Сегодня в Европе эти средства выписываются примерно вдвое чаще, чем препараты классических антидепрессантов [ 19 ].

Чем же обусловлена такая популярность препаратов зверобоя среди врачей и пациентов? Чтобы более обоснованно ответить на этот вопрос, следует кратко коснуться их состава и механизма действия.

Основными алкалоидами - биологически активными веществами в составе зверобоя являются гиперин, гиперфорин, флавоноиды, ксантоны и другие соединения [ 15, 24 ]. При подробном изучении механизмов, ответственных за антидепрессивный эффект препаратов зверобоя выяснилось, что сложному многокомпонентному их составу

соответствует комплексный, в известной мере уникальный механизм действия на нейромедиаторные системы. Так, препараты зверобоя оказывают ингибирующее влияние на активность основных ферментов катаболизма биогенных аминов - моноаминоксидазу (МАО), дофамин-бета-гидроксилазу и катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), тем самым, повышая активность катехоламинергической нейромедиации в ЦНС [ 27 ] . Кроме того, у них выявлена способность к блокаде обратного захвата серотонина, т.е. свойства типичных СИОЗС, а также модулирующие эффекты в отношении серотониновых и NMDA-постсинаптических рецепторов и стимулирующее действие на серотонин-зависимые реакции в мозге [ 16 ]. Также, эти препараты обладают дофамин- и ГАМК-ергическими свойствами, в частности связываются с бензодиазепиновыми рецепторами в ГАМК-А-рецепторном комплексе. Было установлено, что экстракт зверобоя нормализует физико-химические свойства нейрональных мембран, т.е. обладает мембраностабилизирующим эффектом, что также может играть роль в его механизмах действия [ 17 ]. Наконец, известно влияние алкалоидов зверобоя на продукцию цитокинов и, в частности, блокирующий эффект в отношении высвобождения интерлейкина- 6, в свою очередь принимающего непосредственное участие в регуляции высвобождения кортизола, роль которого в генезе депрессивных состояний в настоящее время активно изучается и обсуждается [ 19 ]. Таким образом, препараты зверобоя обладают свойствами и ТЦА, и СИОЗС, и ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), т.е. объединяют в своем действии на ЦНС механизмы антидепрессивного эффекта, свойственные всем основным группам антидепрессантов, применяемых в настоящее время. Подобная множественность фармакологического действия непосредственно определяет и широту терапевтического применения, и клинические особенности действия этих средств. Здесь также следует упомянуть о том, что в рамках плацебо-контролируемых клинических исследований различных фитоэкстрактов, применяющихся в неврологии и психиатрии, антидепрессивное действие выявлено только у экстракта зверобоя [ 18 ].

Основными клинико-фармакологическими эффектами данных средств являются:

- 1) собственно антидепрессивный (тимоаналептический);
- 2) тимостабилизирующий;
- 3) психоэнергизирующий;
- 4) анксиолитический;
- 5) антиастенический;
- 6) вегетостабилизирующий.

При этом важно подчеркнуть, что активация катехоламинергической нейромедиации определяет наличие у препаратов зверобоя психоэнергизирующего

действия, а серотонин- и ГАМК-ергической - анксиолитического действия. Что касается собственно тимоаналептического и тимостабилизирующего действия, а также антиастенического, вегетостабилизирующего и некоторых других важнейших клинических эффектов данных средств, то их реализация определяется уникальным интегральным нормализующим эффектом в отношении возникающего при депрессиях нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС. Таким образом, биологически активные компоненты препаратов зверобоя действуют как универсальные «модуляторы» и «стабилизаторы» нейромедиаторных процессов, играющих ведущую роль в патогенезе депрессивных расстройств.

В клинической практике применение данных средств оказалось наиболее эффективным именно при депрессиях непсихотического генеза легкой и умеренной степени тяжести, сопровождающихся, помимо собственно депрессивной симптоматики, общей слабостью, снижением жизненной активности, чувством переутомления и потери интереса к окружающему, потерей аппетита, инсомнией и выраженным соматовегетативным компонентом [ 18, 21, 25 ]. Именно при упомянутых клинических формах депрессий в максимальной степени проявляется ведущий компонент клинико-фармакологического действия данных средств - их психоэнергизирующее действие - повышение настроения и жизненной активности, работоспособности, появление чувства бодрости, улучшение концентрации внимания, значительное уменьшение астенической, тревожной и ипохондрической симптоматики, а также практическое полное исчезновение соматоформных расстройств [ 25, 28 ]. При этом препараты зверобоя одновременно являются и эффективными тимостабилизаторами у пациентов с дистимией, способствуя коррекции сниженного психоэмоционального фона и сопутствующей психовегетативной симптоматики. Положительные эффекты препаратов зверобоя начинают проявляться уже к концу 2-ой недели терапии, а через 3 недели отмечается его выраженное клиническое действие, объективно отражающееся в существенном снижении показателей шкалы Гамильтона [ 21, 28 ]. Кроме того, согласно данным клинических исследований, эти средства проявляют эффективность и при астено-вегетативных состояниях сосудистого генеза (дисциркуляторная энцефалопатия), нейроциркуляторной дистонии, сопровождающихся психоэмоциональными расстройствами [ 7 ].

Важно отметить наличие долгосрочного клинического эффекта у препаратов зверобоя - до 6 месяцев после окончания курса лечения [ 21 ].

При сравнительном анализе клинического действия рассматриваемых средств и различных других антидепрессантов - ТЦА (имипрамин, amitриптилин, в т.ч. в сочетании с транквилизаторами), СИОЗС (пароксетин), блокаторов альфа-адренорецепторов

(миансерин), четырехциклических (мапротилин) показана равноэффективность препаратов зверобоя с препаратами химической природы во влиянии на динамику различных депрессивных синдромов при лечении депрессий легкой и умеренной степени тяжести [ 20, 24, 28 ].

Однако, - и это, пожалуй, является основой ответа на вопрос о причинах популярности препаратов зверобоя - они характеризуются, особенно в сравнении с другими препаратами антидепрессантов, высоким уровнем безопасности [ 14, 20 ]. Среди побочных эффектов изредка отмечаются только диспепсические проявления, сухость во рту, снижение аппетита, кожные аллергические реакции, чувство утомления или беспокойства. Очень редко могут отмечаться реакции фотосенсибилизации кожных покровов в связи с чем пациентам, принимающим препараты зверобоя, не рекомендуется длительно находиться под прямыми солнечными лучами или посещать солярий.

В целом, ни один из потенциальных побочных эффектов данных средств не относится к категории серьезных. Благоприятные характеристики переносимости и высокая степень безопасности выгодно отличают препараты зверобоя не только от ТЦА и ИМАО, но даже от СИОЗС, при применении которых могут возникать описанные выше серьезные побочные реакции. В частности, препараты зверобоя не образуют активных метаболитов в организме, не оказывают негативного воздействия на когнитивную сферу, обладают минимальным потенциалом межлекарственного взаимодействия и не влияют на способность к управлению автомобилем и работу со сложной техникой, что позволяет безопасно применять их в условиях полипрагмазии и без нарушения привычного ритма жизни и социальной активности. Кроме того, отсутствие возрастных изменений фармакодинамики и фармакокинетики делает препараты зверобоя особенно ценным средством для нейрогериатрической практики, где частота депрессивных расстройств традиционно высока.

Таким образом, препараты зверобоя можно рассматривать как одни из оптимальных средств фармакотерапии депрессивных и дистимических состояний в неврологической практике, максимально полно соответствующего критериям «идеального» антидепрессанта и тимостабилизатора и существенно расширяющего возможности борьбы с депрессивными расстройствами за пределами психиатрии.

В то же время в ряде случаев при выраженных явлениях тревожности, беспокойства, эмоциональной лабильности, особенно у пациентов с невротами или при начальных формах нарушений мозгового кровообращения возникает необходимость дополнительной коррекции упомянутых нарушений. Учитывая, что у многих таких пациентов препараты анксиолитиков не показаны в силу их ряда побочных эффектов и

сложностей в прописывании, альтернативой в рамках комплексной фитотерапии могут служить седативные лекарственные средства растительной природы. К числу наиболее известных и популярных из них относятся экстракты пустырника и пиона.

**Пустырник** (собачья крапива) является одним из наиболее известных и популярных седативных средств. В состав пустырника (листья и стебли) входят алкалоиды, флавоноиды, гликозиды, амины, сапонины, терпены, дубильные вещества и другие соединения, однако отличные от таковых, например, в составе валерианы [ 6, 23 ]. Механизмы действия пустырника определяются его активирующим влиянием на ГАМК-рецепторы, а также нормализацией нейромедиаторного баланса – повышением активности тормозной ГАМК-ергической- и ослаблением активирующих катехоламинергических систем мозга за счет своего модулирующего влияния на высвобождение, обратный захват и рецепторное связывание в упомянутых системах [ 26 ]. Кроме центрального седативного, мягкого противотревожного и снотворного действия, пустырник обладает ценными, например, при НЦД, спазмолитическим, гипотензивным и антиангинальным эффектами, усиливает сердечный выброс и замедляет ЧСС. Фармакологические эффекты пустырника в полной мере реализуются при длительном применении, что связано с необходимостью адаптивной перестройки рецепторного аппарата [ 26 ].

**Пион** также является эффективным седативным средством, дополняющим и углубляющим действие пустырника. В корнях пиона содержатся такие биологически активные вещества как эфирные масла, флавоноиды, фенилгликозиды, тритерпены, стерины, органические кислоты и т.д., обладающие выраженным ГАМК-ергическим действием, за счет чего препараты пиона эффективно применяются при неврастении. НЦД, соматоформных расстройствах с явлениями повышенной возбудимости, инсомнии, ипохондрии [ 4, 6, 22 ]. При этом у пиона отсутствует какое-либо негативное влияние на АД и функцию дыхания. Важно подчеркнуть, что препараты пиона нередко бывают эффективны у пациентов, слабо реагирующих на другие седативные средства [ 22 ].

Таким образом, сочетание в рамках фармакотерапии депрессий и тревожно-депрессивных расстройств в неврологической практике растительных средств антидепрессивного/тимостабилизирующего и седативного типа действия представляется весьма целесообразным. Однако до последнего времени в Украине отсутствовали комбинированные средства, содержащие экстракт зверобоя, что нередко вынуждало к полипрагмазии и приводило к удорожанию лечения за счет дополнительного включения в схемы терапии различных седативных средств.

В связи с этим особого внимания заслуживает появление на отечественном фармацевтическом рынке принципиально нового комбинированного средства

растительной природы – **Стрессофит**, представляющего собой сочетание в 1 капсуле сухих экстрактов цветов зверобоя обыкновенного (300 мг), стеблей и листьев пустырника сердечного (100 мг) и корней пиона молочноцветкового (100 мг). Средство с подобным составом является инновационным в отечественной медицинской практике и открывает новые возможности коррекции аффективных расстройств в неврологии. Стрессофит производится в Болгарии и потому полностью отвечает всем стандартам качества ЕС для растительных средств, сочетающими максимальную степень очистки растительного сырья и современные технологии производства.

Стрессофит рекомендуется применять взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле в сутки перед сном. Длительность курса приема определяется индивидуально, однако для достижения стойкого клинического эффекта необходимо продолжение приема как правило в течение не менее 1-2 месяцев.

Важно также отметить минимальный по сравнению с другими антидепрессантами и анксиолитиками перечень противопоказаний к приему Стрессофита: индивидуальная гиперчувствительность к его отдельным компонентам, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и эрозивный гастрит в стадии обострения, периоды беременности и лактации.

В заключение, следует сказать, что фитотерапия аффективных расстройств, исходя из ее безопасности и эффективности, представляется сегодня одной из оптимальных лечебных стратегий в неврологии. Появление Стрессофита позволяет расширить возможности коррекции расстройств психоэмоциональной сферы у самых разных категорий пациентов и способствовать прогрессу антидепрессивной терапии в целом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчинский С.Г. Депрессии в неврологической практике: проблема выбора антидепрессанта // *НейроNews*. – 2011. - № 4. – С. 43-45.
2. Громов Л., Дзяк Л., Ярош О. Фармакотерапія депресивних станів // *Вісн. Фармакол. Фарм.* – 2002. - № 3. – С. 13-19.
3. Дубницкая Э.Б. Значимость правильной диагностики и лечения депрессий в общей медицинской практике // *Тер. Архив*. – 1997. – т.69, № 5. – С. 84-85.

4. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике. Государственное регулирование номенклатуры и качества – М.: Изд. Проф. Асоц. Натуротерапевтов, 2009. – 295 с.
5. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона. – М. : Медицина, 2002. – 335 с.
6. Лікарські Рослини. Енциклопед. Довідник. – К. : УРЕ, 1989. – 543 с.
7. Мальческая Т.И. Диагностика и лечение депрессивных расстройств в клинике внутренних болезней // Здоров'я України. – 2004. - № 18. – С. 48-49.
8. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) // Укр. Вісник Психоневрол. – 2001. – т.9, вип.4. – С. 79-82.
9. Марута Н.А., Явдак И.А., Теренковский Д.Н. Депрессивные расстройства в структуре невротических расстройств // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2004. – т. 12, вип. 3. – С. 81-83.
10. Напрєєнко О.К., Логановський К.М., Сиропятов Н.О. та ін. Нециркулярні депресії. – К.: Софія-А, 2013. – 623 с.
11. Пилягина Г.Я. Депрессивные расстройства // Журн. Практ. Лікаря. – 2003. - № 1. – С. 40-49.
12. Румянцева С.А. Депрессии при хронической ишемии головного мозга у женщин // Здоров'я України. – 2005. - № 5. – С. 10.
13. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях . – М. : МИА, 2007. – 425 с.
14. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Место растительных природных препаратов при лечении депрессии: эффективность и безопасность // НейроNews. – 2011. - № 2/1. – С. 78-80.
15. Bombardelli E., Morazzoni P. Hypericum perforatum // Fitoterapia. – 1995. – v. 66. – P. 43-68.
16. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known ? // CNS Drugs. – 2003. – v.17. – P. 539-562.
17. Eckert G.P., Keller J.-H., Jourdan C. et al. Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo // Neurosc. Lett. – 2004. – v.367. – P. 139-143.
18. Ernst F. St. John's wort, an antidepressant ? A systematic, criteria-based review. – Phytomedicine. – 1995. – v.2. – P. 67-71.
19. Josey E.S., Tackett R.L. St. John's wort: a new alternative for depression ? // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – v. 37. – P. 111-119.

20. Kasper S., Caraci F., Forti B. et al. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – v.20. – P. 747-765.
21. Linde K., Mulrow C.D. St. John's wort for depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* - 2001. - Issue 1. – Oxford : Update Software.
22. McCabe S. Complimentary herbal and alternative drugs in clinical practice // *Perspect. Psychiat. Care.* – 2002. – v.38. – P. 98-107.
23. Popescu M.L., Dinu M., Toth O. Contributions to the pharmacognostical and phytobiological study on *Leonuris cardiaca* L. (Lamiaceae) // *Farmacia.* – 2009. – v.57. – P. 424-431.
24. Russo E., Scicchitano F., Whalley B.J. et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanisms of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions // *Phytother. Res.* – 2014. – v.28. – P. 643-655.
25. Sarris J. St John's wort for the treatment of psychiatric disorders // *Psychiatr. Clin. North Amer.* – 2013. – v.36. – P. 65-72.
26. Schenwick J.P. Phytoantioxidants in clinical practice // *Drugs Clin. Ther.* – 2008. – v.14. – P. 46-59.
27. Schroeder C., Tank J., Goldstein D.S. et al. Influence of St John's wort on catecholamine turnover and cardiovascular regulation in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – v.76. – P. 480-489.
28. Volz H.P. Controlled clinical trial of hypericum extract in depressed patients - an overview // *Pharmacopsychiatry.* – 1997. – v. 30, suppl. – P. 72-76.