

UDC 615.322:616.895

Тетяна Тюпова, Галина Ткаченко, Наталія Курхалюк
ВИКОРИСТАННЯ ФІТОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ПСИХІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
НА ПРИКЛАДІ БІПОЛЯРНОГО РОЗЛАДУ



Tetiana Tiupova, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk
USE OF PHYTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MENTAL ILLNESSES
ON THE EXAMPLE OF BIPOLAR DISORDER

DOI: 10.58407/bht.1.23.6

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© Тюпова, Т., Ткаченко, Г., Курхалюк, Н., 2023

АНОТАЦІЯ

Мета: Біполярні розлади є однією з головних проблем зі здоров'ям, які існують у всьому світі. Біполярний розлад – психопатологічне захворювання, що виявляється різкими зрушеннями в настрої, чергуванні нападів манії та депресії. Вони спричиняють значне порушення якості життя пацієнтів та їх соціального функціонування. Синтезовані фармацевтичні препарати десятиліттями використовуються для лікування як розладів настрою, так і депресії, але, незважаючи на їх ефективність, їх використання обмежене численними побічними ефектами. Дослідження з вивчення потенційного впливу лікарських рослин на нервову систему та використання для лікування біполярних розладів зростають. У цій статті розглядаються вибрані види рослин з активними фітохімічними речовинами, які можна використати в лікуванні біполярного розладу.

Методологія. Це дослідження базується на огляді літератури, проведеному шляхом пошуку відповідних ключових слів у базах даних, наприклад, у базах даних Web of Science, Scopus, PubMed, Allied and Complementary Medicine, Embase та Cochrane, а також Google Scholar. Шість рослин було відібрано на основі визначених критеріїв відбору для їх використання для зменшення симптомів біполярного розладу.

Наукова новизна. У цьому огляді ми представили антидепресивну дію 6 видів рослин, особливо зосереджуючись на лікуванні біполярних розладів. Наголошено на фармакологічних властивостях та діючих речовинах наведених лікарських рослин (валеріана лікарська, меліса лікарська, пасифлора м'ясо-червона, гінкго білоба, звіробій звичайний, перець п'янкий тощо).

Висновки. Шість рослин було відібрано на основі визначених критеріїв відбору для їх використання для зменшення симптомів біполярного розладу. Детальний аналіз проведених досліджень показав, що серед рослинних препаратів, які використовуються для зменшення симптомів біполярного розладу, можна відзначити валеріану лікарську, мелісу лікарську, пасифлору м'ясо-червону, гінкго білоба, звіробій звичайний, перець п'янкий. Таким чином, у цьому огляді представлено інформацію щодо рослинних препаратів для лікування біполярних розладів.

Ключові слова: біполярний розлад, фітотерапія, валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.), меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.), пасифлора м'ясо-червона (*Passiflora incarnate* L.), гінкго білоба (*Ginkgo biloba* L.), звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.), канабіноїди

ABSTRACT

Purpose. Bipolar disorders are among the major health problems that exist worldwide. Bipolar disorder is a psychopathological disease manifested by sudden changes in mood and alternating bouts of mania and depression. They cause significant disturbance to the life quality and social functioning of the affected persons. Synthesized pharmaceuticals have been in use for decades to treat both mood disorders and depression, but despite their efficiency, their use is limited by numerous side effects. Studies to investigate the potential effects of medicinal plants acting on the nervous system and used to treat bipolar disorders are increasingly growing. This review highlights the antidepressant activities of herbals, with a particular focus on the treatment of bipolar disorders.

Methodology. This study is based on a literature review conducted through the search of relevant keywords in databases, i.e. Web of Science, Scopus, PubMed, Allied and Complementary Medicine, Embase, and Cochrane databases, and Google Scholar. Six plants were selected based on defined selection criteria for their that are used to reduce the symptoms of bipolar disorder.

Scientific novelty. In this review, we presented the antidepressant effects of 6 plant species, with a particular focus on the treatment of bipolar disorders. Emphasis is placed on the pharmacological properties and active substances of the listed medicinal plants (valerian, lemon balm, passionflower, ginkgo biloba, St. John's wort, kava, etc.).

Conclusions. Six plants were selected based on defined selection criteria for their that are used to reduce the symptoms of bipolar disorder. The detailed analysis of the research studies revealed that among the herbal preparations that are used to reduce the symptoms of bipolar disorder, it is possible to note valerian, lemon balm, passionflower, ginkgo, St. John's wort, kava, etc. This review, therefore, provides an overview of the work done on botanicals for bipolar disorders.

Keywords: bipolar disorder, phytotherapy, valerian (*Valeriana officinalis* L.), lemon balm (*Melissa officinalis* L.), passionflower (*Passiflora incarnate* L.), ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.), St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.), cannabinoids

Вступ

Розлади настрою, особливо такі як біполярні розлади та депресія, є однією з головних проблем зі здоров'ям, які існують у всьому світі. Вони широко поширені в загальній популяції та спричиняють значне порушення якості життя та соціального функціонування людей з цим розладом (Ketcha et al., 2015).

Біполярний розлад (БР) – це виснажлива нейропсихічна хвороба, що триває протягом усього життя. Ця хвороба характеризується нестійкими станами настрою, які коливаються від гіпоманії до депресії (Arjmand et al., 2019). Це друга за поширеністю психологічна хвороба. Згідно даним ВООЗ за 2019 рік, на біполярний розлад хворіло 40 млн людей (Starchenko et al., 2020). Незважаючи на наявність фармакологічних препаратів, які можуть бути ефективними для полегшення симптомів гострої фази цього захворювання (страх, тривога, лють, захоплення, екстаз тощо) і запобігання епізодичним рецидивам, БР не піддається адекватному лікуванню у підгрупі пацієнтів (Arjmand et al., 2019). Тому актуальним є дослідження нових лікарських засобів на основі рослинної сировини з протитривожною та антидепресивною дією (Starchenko et al., 2020). *Метою* даного літературного огляду є розгляд вибраних видів рослин з активними фітохімічними речовинами, які можна використати в лікуванні біполярного розладу.

1. Біполярний розлад

Біполярний розлад – важкий психічний розлад, що характеризується депресивними, маніакальними та змішаними епізодами. Захворювання вражає близько 1-2 % населення (Müller et al., 2016). Розрізняють три

типи біполярного розладу: БР I типу, II типу та циклотимія.

Біполярний розлад I типу, також званий маніакально-депресивною хворобою, є формою психічного захворювання, яке повинно мати принаймні один маніакальний епізод з наявністю або відсутністю сильної депресії після нього, яка триває принаймні два тижні (Karanti et al., 2020). Маніакальні епізоди зазвичай проявляються у формі, наприклад, відчуття надзвичайного щастя (ейфорія), ризикованої поведінки, зниження потреби у сні, гучної мови та надмірних витрат енергії (Bobo, 2014; Karanti et al., 2020).

Біполярний розлад II типу – це тип біполярного розладу, який досить схожий на БД I із змінами настрою з часом, але менш важкими. Цей тип стосується сильних депресивних і гіпоманіакальних епізодів (Karanti et al., 2020). Під час останнього пацієнт із цим психічним розладом може відчувати надмірну впевненість у собі, гучну та швидку мову, витратити багато енергії та мати поганий сон (Karanti et al., 2020). Під час цих епізодів досить приємно бути поруч з такою людиною, оскільки ці пацієнти часто відчують себе дуже щасливими і можуть дарувати свій позитивний настрій людям навколо (Bobo, 2014; Karanti et al., 2020).

Циклотимія або циклотимічний розлад – це психічний розлад, при якому пацієнт може не усвідомлювати проблему, але насправді хвороба впливає на розпорядок його дня. Циклотимія включає епізоди гіпоманії та основні симптоми, які мають багато схожості з біполярним розладом, які не є тривалими порівняно з епізодами гіпоманіакального або тяжкого депресивного розладу (Sekhon & Gupta, 2022). Ці симптоми зазвичай проявляються у вигляді

періодів пригніченості, за якими слідують періоди надзвичайного щастя. Оскільки періоди поганого настрою не тривають довго, щоб їх розпізнати, більшість пацієнтів із циклотимічним розладом не лікуються (Perugi et al., 2017).

Біполярні розлади I типу однаково вражають представників обох статей, тоді як біполярні розлади II типу та циклотимія частіше зустрічаються у жінок. Класифікація різних підтипів біполярних розладів здійснюють залежно від тяжкості та частоти епізодів (Müller et al., 2016).

Беручи до уваги етіологію захворювання, розрізняють наступні фактори, які впливають на розвиток хвороби.

1.1. Генетичні фактори. Дослідження близнюків, повних сімей і сімей з випадками усиновлення показали, що генетичні фактори відіграють значну роль в етіології БР (Kieserppä et al., 2004). Ризик захворювання на БР для родичів першого ступеня значно підвищується (близько 10 % з ризиком 1 % серед населення в цілому) (Kato et al., 2000). Незважаючи на значний вплив генетичних факторів на розвиток БР, гени, відповідальні за розвиток хвороби, досі не виявлені (Schulze, 2010). Одна з причин цього полягає в тому, що існує комплексна генетична гетерогенність, тобто за розвиток захворювання відповідає кілька генів сприйнятливості і їх взаємодія з навколишнім середовищем, що спричиняє прояв у пацієнтів схожих клінічних симптомів. Аналіз зчеплених генів підтвердив, що на даний момент виявлено численні копії регіонів на різних хромосомах, які можуть бути кандидатами у процесі розвитку БР (Budde et al., 2017). Виявлено також інші епігенетичні модифікації у пацієнтів з БР, що вказує на взаємодію середовища та генів у випадку виникнення цього розладу (Ludwig et al., 2016).

1.2. Нейротрофіни. Нейротрофіни – це сукупність структурно і функціонально споріднених білків, які необхідні для розвитку центральної нервової системи (ЦНС), зокрема для росту нейритів і для фенотипічної диференціації нейронів (Lin et al., 2021). Крім вказаної ролі, вони сприяють розвитку пластичності нервової системи – структурно-функціональну перебудову ЦНС у відповідь на сенсомоторні, емоційні та психосоціальні стимули. Мозковий нейротрофічний фактор (анг. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) є одним із членів

родини нейротрофінів (Karege et al., 2002). Стрес як основний фактор ризику афективних розладів може відігравати певну роль у пригніченні транскрипції BDNF. Передбачається, що при афективних розладах вроджена або набута недостатність нейротрофінів призводить до нездатності мозку структурно і функціонально адаптуватися до змінних подразників зовнішнього середовища (пластичність). Тому БР можна трактувати як результат неадекватної адаптаційної реакції на стрес (Ising & Holsboer, 2006).

1.3. Фізіологічні фактори. Когнітивні моделі манії були сформульовані аналогічно моделі безнадійності депресії. Згідно з цією моделлю, дана вразливість сприяє дисфункціональним схемам і полегшує когнітивні помилки (наприклад, надмірне узагальнення, глобальні та стабільні атрибуції в результаті очікуваного або поточного позитивного досвіду). Тоді настрої стає більш позитивним або більш дратівливим. У результаті, наприклад, підвищується самооцінка, активніше планується діяльність, ігноруються попередження інших, а прийом ліків ставиться під сумнів (Meyer et al., 2011). Mansell і Pedley (2008) намагалися зрозуміти перепади настрою в цілому. Вони були зосереджені на суб'єктивній інтерпретації змін внутрішніх станів, наприклад, збільшення енергії, надто раннє пробудження тощо. Приписуючи високу особистісну значущість внутрішнім змінам (наприклад, занепокоєння, що втома сигналізує про нову депресію, ранкове пробудження є ознакою для творчої фази) і намагаючись контролювати ці внутрішні стани, порушується функціональна регуляція емоцій. Вони класифікують ці контрпродуктивні програми контролю, які підвищують ризик клінічно значущих депресивних або маніакальних симптомів, як «поведінку підйому» та «поведінку при спуску». Перше призводить до посилення активації (наприклад, прийом стимуляторів проти втоми; активізація поведінки), а остання відповідає за зниження поточного стану збудження (наприклад, уникнення соціальних контактів через побоювання не бути життєрадісними; дезактивація поведінки). Початкові дослідження показують, що цей підхід може покращити наше психологічне розуміння та лікування біполярних розладів (Searson et al., 2012).

Протягом останнього десятиліття зростає усвідомлення важливості виявлення

та лікування когнітивних порушень, пов'язаних з БР, оскільки вони зберігаються в періоди ремісії. Докази свідчать про те, що нейрокогнітивна дисфункція може суттєво впливати на психосоціальні результати пацієнтів. Постійно зростаюча кількість досліджень спрямована на досягнення кращого розуміння потенційних модераторів, що сприяють когнітивним порушенням при біполярному розладі, з метою розробки стратегій профілактики та ефективного лікування (Solé et al., 2017).

2. Медикаментозне лікування біполярного розладу

Клінічне визначення стадії широко поширене в медицині – воно інформує про прогноз, клінічний перебіг хвороби і її лікування, а також сприяє індивідуальному догляду за хворим. Визначення стадії хвороби розміщує індивіда на ймовірнісному рівні зростаючої потенційної тяжкості захворювання, починаючи від клінічного ризику або латентної стадії до першого порогового епізоду захворювання або рецидиву, і, нарешті, до термінальної стадії захворювання (Berk et al., 2014). В психіатрії лише нещодавно почали використовувати стадії хвороби як конструкцію для розуміння початку, прогресування та результату психічних розладів. Однак останнім часом з'явилася значна кількість нових даних на цю тему. Згідно зі стадійною моделлю, хвороби прогресують через визначені фази, які мають специфічні особливості та, відповідно, вимагають спеціального втручання. Моделі, як правило, починаються на стадії 0 (визначається як стадія ризику або латентна стадія) і проходять до стадії 4, яка реалізується як пізня стадія захворювання (McGorry et al., 2006). Існує визнання того, що ця концепція відображає сукупну картину, і що поетапне прогресування через серійні фази може бути незастосовним до всіх пацієнтів з певним розладом. До клінічних стадій біполярного розладу відносять:

1) клінічна стадія 0 – підвищений ризик серйозних розладів настрою (наприклад, сімейний анамнез, зловживання алкоголю, вживання психоактивних речовин); потенційні втручання – грамотність щодо психічного здоров'я, самодопомога.

2) клінічна стадія 1a – легкі або неспецифічні симптоми розладу настрою; потенційні втручання – формальна грамотність щодо психічного здоров'я, сімейна психо-

освіта, зниження зловживання психоактивними речовинами, когнітивно-поведінкова терапія, підтримуюче консультування.

3) клінічна стадія 1b – продромальні особливості: надвисокий ризик; потенційні втручання – 1a плюс терапія епізоду: специфічна фаза або стабілізатор настрою.

4) клінічна стадія 2 – перший епізод порогового розладу настрою; потенційне втручання – 1b та професійна реабілітація, специфічна психотерапія.

5) клінічна стадія 3a – повторення підпорогових симптомів настрою; потенційне втручання – 2 і акцент на підтримуючій терапії та психосоціальних стратегіях для досягнення повної ремісії.

6) клінічна стадія 3b – перший пороговий рецидив; потенційне втручання – 3a та стратегії запобігання рецидивам.

7) клінічна стадія 3c – множинні рецидиви; потенційне втручання – 3b і комбінація стабілізаторів настрою.

8) клінічна стадія 4 – стійкі безперервні захворювання; потенційне втручання – 3c і клозапін та інші третинні терапії, участь у суспільному житті, незважаючи на хворобу (McGorry et al., 2006).

Неявною метою визначення стадії є запобігання прогресуванню розладу до пізніх стадій і сприяння регресії до більш ранніх і більш доброякісних стадій. Таким чином, необхідно розуміти різноманітні взаємодіючі генетичні, екологічні, соціальні, біологічні та психологічні захисні фактори та фактори ризику, які опосередковують або пом'якшують процес прогресування захворювання (Dodd і Berk, 2004; Berk et al., 2007).

Існує декілька груп медикаментозних препаратів, що використовуються для полегшення симптомів на різних клінічних стадіях БР.

2.1. Оральні нейропсихотичні препарати. В умовах гострого лікування, антипсихотичні препарати використовуються у понад 90 % суб'єктів із гострим маніакальним синдромом (Tohen et al., 2001). Подають їх хворим у поєднанні зі стабілізатором настрою (у 47–90 % пацієнтів) у лікуванні гострих станів та підтримувальному лікуванні (Keck et al., 1996; Tohen et al., 2001).

2.1.1. Оланзапін. Серед наявних антипсихотичних препаратів другого покоління оланзапін був найбільш детально вивчений за даними доступними з плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень монотерапії (Tohen et al., 1999, 2000, 2003),

комбінованого лікування (Tohen et al., 2002) та при введенні внутрішньом'язового препарату для лікування гострої манії (Meehan et al., 2001).

2.1.2. Арипіпразол. Встановлено, що арипіпразол є ефективним препаратом при гострій та змішаній манії (Keck et al., 2003; Sachs et al., 2006). На основі висновків під час відкритих випробувань, він також може мати слабкий антидепресивний ефект у пацієнтів з БР (Kemp et al., 2007; McElroy et al., 2007). Форма для внутрішньом'язового введення нещодавно була схвалена Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) для використання при манії.

2.1.3. Кветіапін. Є позитивні дані щодо лікування манії кветіапіном як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з літієм. Зараз це єдиний препарат, схвалений FDA для монотерапії біполярної депресії, і єдиний препарат, який має показання до лікування БР II типу.

2.1.4. Рисперидон і зипразидон. Рисперидон і зипразидон також досліджувалися при гострому лікуванні БР. Є позитивні дані щодо лікування манії рисперидоном як у вигляді монотерапії, так і в комбінації зі стабілізатором настрою (Sachs et al., 2002) та з монотерапією зипразидоном (Keck et al., 2003). Обидва ці препарати були схвалені FDA для лікування гострої манії (Thase et al., 2006).

2.1.5. Бензодіазепін. Пацієнтам з біполярними розладами широко призначають бензодіазепіни (Clark et al., 2004; Baldessarini et al., 2007). Однак ризик зловживання цими препаратами може бути особливо високим при лікуванні ними цієї хвороби (Brunette et al., 2003), а застосування бензодіазепінів під час довготривалого лікування пацієнтів з БР не є чітко встановленим у великих контрольованих дослідженнях, проведених поза межами гострого стану. Попередні дослідження застосування бензодіазепінів пацієнтами з БР мали здебільшого описовий характер (Levine et al., 2000; Brunette et al., 2003; Clark et al., 2004; Ghaemi et al., 2006; Kassam et al., 2006; Baldessarini et al., 2007), або не мали спеціальної мети виявити аспекти складності біполярного захворювання (супутні діагнози, симптоми, тяжкість та інші характеристики захворювання), пов'язані з використанням бензодіазепінів (Simon et al., 2004; Perlis et al., 2010; Lin et al., 2011).

2.1.6. Літій. Літій уперше був використаний у фармакологічних цілях у дев'ятнад-

цятому столітті. Як тоді було відкрито, він проявляє профілактичний ефект у виникненні депресії (Shorter, 2009). Після того, як було виявлено антиманіакальний ефект літію, він використовувався для лікування біполярного розладу як у гострій, так і підтримуючій фазах депресії та манії протягом останніх шістдесяти або більше років (Licht, 2012). Однак частота його призначення в один момент знизилася (Blanco et al., 2002) через зростаючий сумнів щодо його ефективності (Moncrief, 1997). Однак нещодавні дослідження з моделями, які вважаються більш надійними, такі як подвійні сліпі рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) та мета-аналіз знову повідомили, що літій є ефективним у лікуванні БР (Jefferson, 2005). Зараз літій вважається одним з найкращих препаратів для тривалої профілактики нових епізодів (Curran & Ravindran, 2014) та розглядається як єдиний препарат, який запобігає як новим депресивним, так і маніакальним епізодам (Licht, 2012).

2.2. Нейропсихотичні препарати тривалої дії. Користь антипсихотичних препаратів тривалої дії в лікуванні БР не вивчалася в плацебо-контрольованих РКД. Однак є кілька старших досліджень, які свідчать про те, що депо-нейролептики є цінними для профілактики епізодів настрою при БР (El-Mallakh, 2007).

2.3. Когнітивна терапія. Цілями когнітивної терапії у пацієнтів з БР є сприяння прийняттю розладу та необхідності лікування; допомога людині розпізнати психосоціальні стресові фактори та міжособистісні проблеми та впоратися з ними; навчити стратегіям боротьби з депресією та гіпоманією; навчити ранньому розпізнаванню симптомів рецидиву та методикам його подолання; удосконалювати самоуправління через виконання домашніх завдань, а також для виявлення та зміни негативних автоматичних думок і неадаптивних припущень і переконань, що лежать в основі розладу (Basco & Rush, 1995; Scott, 1995). Поточні труднощі класифікуються за трьома аспектами: внутрішньоособистісні (наприклад, низька самооцінка, когнітивні упередження), міжособистісні (наприклад, відсутність соціальної мережі) та основні проблеми (наприклад, тяжкість симптомів, труднощі з роботою) (Scott, 2001).

Лікування біполярного афективного розладу (БАР) залишається проблема-

тичним (Sachs et al., 2000; Geddes & Goodwin, 2001; Goodwin, 2003; Lloyd et al., 2003). Середній час до рецидиву після першого епізоду становить 5 років (Geddes et al., 2003), а періоди ремісії скорочуються з прогресуванням хвороби, незалежно від лікування. Більшості пацієнтів із БАР призначають комбінацію препаратів, усі з яких мають свої недоліки. Літій, хоча й широко використовується, але має обмежену ефективність через низьку сприйнятливість і випадки манії відміни. Багато протисудомних препаратів можуть викликати неприйнятні побічні ефекти (Porter et al., 1999; Ashton & Young, 2003). Звичайні антидепресанти викликають підвищення настрою, яке може прогресувати до його швидкої зміни. Антипсихотичні препарати мають багато небажаних ефектів, наприклад, кветіапін і оланзапін, як повідомлялося, індукують у деяких випадках манію (Mishra et al., 2004). Було показано, що психосоціальні заходи доповнюють лікування, але вони залишаються на ранній стадії розробки, а їх широке використання обмежене наявними ресурсами. Таким чином, існує очевидна потреба у дослідженні нових способів лікування БР (Ashton et al., 2005). Саме тому в сучасному світі актуальним стало дослідження таких властивостей рослин, як заспокійлива,

антидепресивна дія, що могли би полегшити психологічний стан хворих.

3. Використання фітотерапії при лікуванні біполярного розладу

Незважаючи на останні досягнення у фармакотерапії при лікуванні БР, більшість пацієнтів все ще мають залишкові симптоми навіть після ремісії (Judd et al., 2002). Серед залишкових симптомів найчастіше спостерігаються безсоння та тривога, які передбачають ускладнений перебіг БР (Otto et al., 2006; Putnins et al., 2012). Однак дані щодо варіантів лікування є обмежені. Безсоння та тривожність зазвичай лікують додатковими бензодіазепінами, які загрожують зловживанням і залежністю, якщо їх застосовувати постійно (Uzun et al., 2010). Зараз у світі зростає кількість людей, які використовують трав'яні препарати, і люди з БР не є винятком.

Серед рослинних препаратів, які застосовують для зменшення симптоматики БР, можна відзначити валеріану лікарську, мелісу лікарську, пасифлору м'ясо-червону, гінкго, звіробій звичайний тощо.

3.1. Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.). Валеріана – багаторічна рослина, що зустрічається в Північній Америці, Європі та Азії (рис. 1).



Рис. 1. Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.)

Джерело: <https://roslinowo.pl/byliny-kozlek-lekarski>

Вона історично використовувалася як седативно-сподійний засіб протягом більше 1000 років. Однак точні механізми її дії залишаються невідомими. Хімічні сполуки рослини містять аргінін, глутамін, аланін і γ -аміномасляну кислоту (ГАМК) (Sarris & Kavanagh, 2009). Двадцять шість іридоїдів разом із десятима відомими сесквітерпеноїдами були виділені з коренів і кореневищ *V. officinalis* (Shi et al., 2023). У 21 столітті також було показано фармакологічну активність екстрактів і сполук *V. officinalis*, включаючи нейропротекторну (Malva et al., 2004), антикоронарну, антигіпертензивну, бронхоспастичну (Circosta et al., 2007), проти-запальну (Hattesoehl et al., 2008) і проти-судомну дії (Torres-Hernández et al., 2015), а також зменшення спазмів матки, викликаних дисменореєю (Occhiuto et al., 2009). Валеріану рідко досліджували у пацієнтів із тривогою. У двох дослідженнях вивчали вплив валеріани на зниження стресу у здорових добровольців. Kohnen і Oswald (1988) порівняли ефективність валеріани з/без пропранололу та пропранолол з/без плацебо. Kennedy et al. (2006) порівнювали ефективність комбінації меліси і валеріани з плацебо. В обидвох дослідженнях запропоновано валеріану як рослину, що може зменшити стрес у здорових добровольців. Радіжел (1985) порівнював дію суміші валеріани і звіробою до діазепаму у пацієнтів із занепокоєнням. Після двох тижнів рандомізованого лікування у комбінованій групі виявлено значне полегшення симптомів тривоги після застосування валеріани. В інших двох дослідженнях повідомлено про

негативні результати використання валеріани. У рандомізованому плацебо-контрольованому пілотному дослідженні з 12 пацієнтами, які страждали генералізованим тривожним розладом (Andreatini et al., 2002), валеріана, діазепам і плацебо не виявили жодної різниці в оцінці тривоги, однак групи, яких лікували валеріаною та діазепамом показали покращення психічного стану із застосуванням шкали Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A).

Незважаючи на непереконливі результати щодо ефективності застосування валеріани, вона є багатообіцяючим кандидатом для лікування тривоги або безсоння у пацієнтів з БР. Mischoulon (2008) дійшов висновку, що вона може діяти так само добре, як і бензодіазепіни, хоча здається, що вона й не є ідеальним препаратом для лікування безсоння, натомість може сприяти покращенню з часом природного сну. Хоча існують обмежені докази щодо лікування БР, поточні дані свідчать про можливий сприятливий вплив валеріани на перебіг тривоги та безсоння у пацієнтів з БР без значних побічних ефектів.

3.2. Меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.).

Меліса лікарська – багаторічний чагарник родини губоцвітих (*Lamiaceae*), поширений в Європі (рис. 2). Він використовувався як панкультурний лікарський засіб понад два тисячоліття. Останнім часом його користь для здоров'я, включаючи седативну, спазмолітичну та антибактеріальну дію, була в центрі уваги багатьох досліджень (Sarris et al., 2011).



Рис. 2. Меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.).

Джерело: <https://roslinowo.pl/byliny-melisa-lekarska>

Меліса лікарська – це рослина багата біологічно активними сполуками, яка використовується в усьому світі. Хімічні дослідження складу показали, що він представлений переважно флавоноїдами, терпеноїдами, фенолкарбоновими кислотами, дубильними речовинами та ефірною олією. Основними діючими речовинами меліси лікарської є фітонциди (гераніал, нераль, цитронелал і гераніол), тритерпени (урсолова кислота і олеанолова кислота), фенолкарбонові кислоти (розмаринова кислота, кавова кислота, хлорогенова кислота) і флавоноїди (кверцетин, рамноцитрин і лютеолін). Згідно з біологічними дослідженнями, ефірна олія та екстракти меліси лікарської мають активні сполуки, які визначають багато фармакологічних ефектів із потенційним медичним використанням цієї рослини (Petrisor et al., 2022).

Необроблені екстракти та чисті сполуки, виділені з *M. officinalis*, демонструють численні фармакологічні ефекти, з яких у клінічних випробуваннях було показано лише анксиолітичну, протівірусну та спазмолітичну дію цієї рослини, а також її вплив на настрої, пізнавальні процеси та пам'ять. Інгібіторна активність ацетилхолінергастери, стимуляція рецепторів ацетилхоліну та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК А), а також інгібування матриксної металопротеїнази-2 є основними механізмами, запропонованими для широко обговорюваних неврологічних ефектів цієї рослини (Shakeri et al., 2016).

Ефективність меліси ще до кінця не вивчена у хворих з психічними порушеннями. В попередніх дослідженнях було зазначено, що одноразова доза меліси поліпшила функцію пам'яті та суб'єктивний спокій у здорових добровольців (Kennedy et al., 2002, 2004); та ж група також провела РКД з комбінацією меліси та валеріани (Kennedy et al., 2006). Комбінована група продемонструвала зменшення відчуття тривоги, спричиненої лабораторними тестами. Müller і Klement (2006) досліджували комбіновану дію меліси та валеріани на 918-х дітях віком до 12-ти років, які страждали від неспокою та проблем зі сном. Ці науковці повідомили також про покращення симптоматики у дітей, а також відсутність значних побічних ефектів. Однак це було відкрите дослідження без об'єктив-

ного тесту для вимірювання ступеня покращення. Екстракт *M. officinalis* виявляє анксиолітичну та антидепресивну дію, яка в основному може бути опосередкована її антиоксидантними та антиапоптозичними властивостями (Ghazizadeh et al., 2020).

Хоча ефективність меліси до кінця не вивчена у хворих з психічними порушеннями, ця рослина має потенціал для лікування легкої тривоги та безсоння у пацієнтів з БР. Сучасні фармакологічні дослідження підтвердили багато традиційних застосувань *M. officinalis*. Ця рослина є потенційним джерелом для лікування широкого кола захворювань, особливо тривоги та деяких інших розладів ЦНС. Дані щодо багатьох аспектів цієї рослини, таких як механізми дії, фармакокінетика, побічні ефекти екстрактів і потенційна взаємодія зі стандартними ліками та активними сполуками, все ще обмежені, що вимагає додаткових досліджень, особливо на людях (Shakeri et al., 2016).

3.3. Пасифлора м'ясо-червона (*Passiflora incarnata* L.).

Рід *Passiflora incarnata* Linnaeus включає приблизно 520 видів, що належать до родини *Passifloraceae*. Більшість із цих видів – ліани, які зустрічаються в Центральній і Південній Америці, рідко – в Північній Америці, Південно-Східній Азії та Австралії. Рід *Passiflora incarnata* давно використовується в традиційній фітотерапії для лікування безсоння та тривоги в Європі, а в Північній Америці його використовують як заспокійливий напій. Крім того, ця рослина використовувалася в Бразилії для болезаспокійливих, спазмолітичних, протиастизматичних, гельмінтозних і седативних цілей; як заспокійливий і наркотичний засіб в Іраку; а також для лікування таких розладів, як дисменорея, епілепсія, безсоння, неврози та невралгії в Туреччині. У Польщі цією рослиною лікували істерію та неврастенію; в Америці її використовували для лікування діареї, дисменореї, невралгії, опіків, геморою та безсоння. *Passiflora incarnata* також використовувалася для лікування осіб з опіатною залежністю в Індії (Miroddi et al., 2013).

Пасифлора – це рослина, яка вирощується в Аргентині, Бразилії та південно-східному регіоні США (рис. 3). З давніх часів цю рослину використовували як народний засіб для лікування тривоги та безсоння.

Своєю назвою (пасифлора) ця рослина зобов'язана формі своїх квітів, які нагадують терновий вінок, і цю назву (*Passiflora* – квітка пристрастей) закріпили іспанські священики, які шукали біблійну символіку у формі квітки. Цю рослину використовували індіанці Північної та Центральної Америки для полегшення безсоння, епілепсії та нападів тривоги. Звідти її завезли до Європи

у 18 столітті. Ефекти цієї рослини офіційно вважаються терапевтичними, що було схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (<https://www.ema.europa.eu/>). Існує понад 500 видів пасифлори, але саме вид *P. incarnata*, який характеризується фіолетовими квітами, виділяється своїми корисними терапевтичними властивостями (da Fonseca et al., 2020).



Рис. 3. Пасифлора м'ясо-червона (*Passiflora incarnata* L.).

Джерело: <https://sposobynastres.pl/passiflora-ukoi-nerwy>

Екстракт пасифлори вважається частковим агоністом бензодіазепінових рецепторів (Wolfman et al., 1994). Його неседативний ефект був доведений у дослідженнях на тваринах (Barbosa et al., 2008). Однак клінічні випробування на людях все ще відсутні. Двотижневе перехресне РКД із застосуванням чаю з пасифлори у здорових добровольців (Ngan & Conduit, 2011) також показало суб'єктивне покращення якості їх сну. У двох дослідженнях з пасифлорою показано ефективність використання пасифлори для лікування тривожності, пов'язаної зі спинальною анестезією (Aslanargun et al., 2012) та для лікування симптомів менопаузи (Fahami et al., 2010). У цих дослідженнях показано відсутність побічних ефектів пасифлори. Побічні ефекти пасифлори, як правило, терпимі, і не повідомлялося про негативний вплив на зміни настрою. Тим не менш, більшість досліджень мали відносно невеликий розмір

вибірки, а стандартне дозування та підготовка до лікування не були встановлені. Необхідні додаткові дослідження щодо ефективності та безпеки пасифлори, щоб визначити можливість її застосування для пацієнтів з БР.

Різноманітність нейроактивних флавоноїдів можна знайти у видах роду *Passiflora*; однак труднощі з проходженням їх через гематоенцефалічний бар'єр обмежують їх нейрофармакологічну активність *in vivo* (Alves et al., 2020). Хризин (5,7-дигідроксифлавонон) – флавоноїд, виділений із рослин, таких як *Passiflora caerulea* L., *Passiflora incarnata* L. та *Matricaria chamomilla* L. Ця природна сполука проявляє різноманітну фармакологічну дію, зокрема, антиоксидантну, протизапальну, протиракову, нейропротекторну та антиапоптозну. Результати досліджень показали, що анксиолітичний і антидепресантний ефекти хризину проявляється через взаємодію цього флавоноїду зі

специфічними нейромедіаторними системами, головним чином ГАМК-ергічною та серотонінергічною, а також активуючи інші нейротрофічні фактори. Хоча ці результати були отримані в основному в результаті доклінічних досліджень, вони послідовно демонструють потенційне терапевтичне використання флавоноїду хризину як анксиолітика та антидепресанта. Тому цей флавоноїд можна розглядати як багатообіцяючу нову сполуку в терапії тривожних і депресивних розладів (Rodríguez-Landa et al., 2022).



Рис. 4. Гінкго білоба (*Ginkgo biloba*).

Джерело: <https://apteline.pl/artykuly/milorzab-japonski-ginkgo-biloba>

Гінкго білоба зазвичай використовується для лікування ранньої стадії хвороби Альцгеймера, судинної деменції та шуму у вухах судинного походження. Було проведено численні дослідження ефективності гінкго для лікування цереброваскулярних захворювань і деменції. Систематичні огляди свідчать про те, що ця рослина може полегшити симптоми деменції. Вживання гінкго, як правило, добре переноситься, але може підвищити ризик кровотечі, якщо застосовувати його в поєднанні з варфарином, антиагрегантами та деякими іншими рослинними препаратами (Sierpina et al., 2003).

Насіння та листя гінкго білоба використовувалися як традиційний лікарський засіб протягом тисяч років, а екстракт його листя десятиліттями використовувався як дієтична добавка. Екстракт гінкго

3.4. *Гінкго білоба (Ginkgo biloba L.)*. Гінкго, також відоме як китайське гінкго або білоба, походить з Китаю, де росте в дикому вигляді (рис. 4). Його називають японським, тому що ця рослина була завезена в Європу з Японії, хоча в природі там не зустрічається. Вид також культивується в Східній Азії, Північній Америці, Новій Зеландії та Європі. Окрім віялоподібного листя, гінкго білоба характеризується довголіттям. Вид присутній у незмінному вигляді мільйони років, і дерево може прожити до 3-4 тисяч років. 3 давніх часів дерево широко культивували і використовували в різних цілях.

білоба є складною сумішшю з численними компонентами, включаючи флавонолглікозиди та терпенові лактони, і є однією з дієтичних добавок, що має найбільший показник продажу у всьому світі, включаючи ефекти зниження ваги, а також антидіабетичні, антигіпертензивні та антиліпідемічні властивості, які можуть бути ефективними у лікуванні метаболічного синдрому, пов'язаного з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (Mei et al., 2017; Eisvand et al., 2020). Основними сполуками *G. biloba* є терпенові лактони (білобалід і гінкголіди А, В і С) і флавонові глікозиди (ізорамнетин, кверцетин і кемпферол) (Eisvand et al., 2020).

Екстракт листя гінкго давно використовується як засіб для покращення когнітивних функцій (Birks & Grimley Evans, 2009). Ця рослина проявляє антиоксидантну

та антитромбоцитарну дію (Huang et al., 2004). Крім того, у дослідженнях за участю пацієнтів з деменцією було виявлено, що гінкго стабілізує настрій і знімає тривогу (Mix & Crews, 2000). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні комбінація гінкго та женьшеню також була ефективною для лікування постменопаузальних симптомів у жінок (Hartley et al., 2004). Chen et al. (2019) виявили, що водорозчинний полісахарид із листя гінкго білоба зменшує депресію, спричинену стресом, і усуває дисбактеріоз кишечника. Результати цих дослідників показали, що цей полісахарид може бути перспективним фармакотерапевтичним кандидатом для лікування депресії (Chen et al., 2019). Екстракт листя гінкго є відносно безпечним, хоча повідомлялося про кілька побічних ефектів, таких як шлунково-кишкові

розлади, головні болі, запаморочення та шкірні алергічні реакції (Ihl et al., 2012).

Гінкго ніколи не вивчався у пацієнтів з БР. В дослідженні Spinella і Eaton (2002) повідомлялося, що пацієнтка з легкою черепно-мозковою травмою відчула гіпоманію після додавання гінкго до свого режимного прийому флуоксетину та буспірону, але гінкго імовірно не відіграє значної ролі у зміні настрою. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити ефективність гінкго при лікуванні тривоги та безсоння.

3.5. Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.).

Звіробій – це рослина, що вирощується в Європі, Західній Азії та Північній Африці (Sarris & Kavanagh, 2009) (рис. 5). Квітучі верхівки звіробою використовувалися в Європі як антидепресант ще у стародавній Греції та Римі.



Рис. 5. Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.).

Джерело: <https://zielonyogrodek.pl/>

Хімічний склад звіробою добре вивчений. Задokumentовані фармакологічні дії, включаючи антидепресивну, протівірусну та антибактеріальну дію, підтверджують кілька традиційних способів використання звіробою. Багато фармакологічних дій, ймовірно, можна віднести до гіперіцину та флавоноїдних компонентів; також повідомлялося, що гіперіцин відповідає за світло-

чутливі реакції звіробою. Що стосується антидепресантної дії звіробою, гіперфорин, а не гіперіцин, як вважалося спочатку, став одним із основних компонентів, відповідальних за антидепресивну дію. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, які інші компоненти цієї рослини сприяють її антидепресивному ефекту. Докази рандомізованих контрольованих досліджень

підтвердили ефективність екстрактів звіробою порівняно з плацебо в лікуванні депресії від легкої до середньої тяжкості. Інші рандомізовані контрольовані дослідження надали деякі докази того, що екстракти звіробою такі ж ефективні, як і деякі стандартні антидепресанти при легкій та помірній депресії (Barnes et al., 2001).

Механізм дії метаболітів звіробою ще не повністю вивчений, але вважається, що його основні активні компоненти – гіперіцин і гіперфорин – впливають на модуляцію різних нейрохімічних шляхів, включаючи шляхи серотоніну, дофаміну та норадреналіну (Butterweck, 2003). Окрім добре відомого впливу на депресію (Linde et al., 2005; Rahimi et al., 2009), також вивчено його вплив на тривожні розлади. Хоча в багатьох дослідженнях показано покращення симптомів тривоги (Taylor & Kobak, 2000; Davidson & Connor, 2001; Kobak et al., 2003), РКД для обсессивно-компульсивного розладу (Kobak et al., 2005a) та соціальної фобії (Kobak et al., 2005b) не довели ефективності звіробою. Контрольованих досліджень, які вивчали б його ефекти у лікуванні тривоги досі немає, тому ми не можемо зробити висновки щодо його ефективності. Крім того, не було проведено жодних досліджень, які вивчали б вплив рослини на безсоння. Огляд 16 пост-маркетингових наглядових досліджень звіробою (Schulz, 2006) показав, що

фітопрепарати в десять разів безпечніші за синтетичні антидепресанти. Крім того, не повідомлялося про випадки залежності. Однак поки що клінічне значення звіробою все ще залишається незрозумілим (Borrelli & Izzo, 2009). Отримані дані підтверджують клінічну ефективність звіробою в полегшенні симптомів депресії. У пацієнтів із легкою та помірною депресією звіробій продемонстрував порівнянну реакцію та рівень ремісії порівняно зі стандартними селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (Ng et al., 2017).

На сьогоднішній день не було проведено жодного РКД з використанням пацієнтів з БР. Загалом, звіробій вважається потенційно корисним в терапії легких та помірних депресивних симптомів (Sarris et al., 2011), також при БР. Крім того, він може сприятливо впливати на симптоми тривоги, але не на безсоння, у пацієнтів з БР. Однак при призначенні звіробою пацієнтам з БР слід враховувати можливість зміни настрою або прискорення циклу.

3.6. Кава, перець п'янкий (*Piper methysticum* G.Forst.). Кава (*Piper methysticum* G. Forst. f.) є, безумовно, найважливішою рослиною, яка використовується на островах Меланезії, Полінезії та Мікронезії за її розслаблюючий ефект (Thomsen & Schmidt, 2021) (рис. 6).



Рис. 6. Перець п'янкий (*Piper methysticum* G.Forst.).

Джерело: <https://www.plantago-sklep.pl/>

Напої Кави зазвичай готують з кореня *Piper methysticum*. Їх споживали жителі тихоокеанських островів протягом століть. Препарати з екстракту Кави колись використовувалися як рослинні препарати для лікування тривоги в Європі. Кава також продається як дієтична добавка в США і набуває популярності у західних країнах. Нещодавні дослідження показують, що Кава та її основні фітохімічні компоненти володіють протизапальною та протираковою дією, на додаток до добре задокументованих неврологічних ефектів. Незважаючи на те, що корисні ефекти цієї рослини широко визнані, рідкі випадки гепатотоксичності були пов'язані з використанням певних препаратів Кави, однак немає підтверджень або послідовних механізмів дії компонентів цієї рослини. Основні проблеми полягають у різноманітності продуктів Кави та відсутності стандартизації (Bian та ін., 2020). Потенційні властивості Кави можна пояснити її здатністю пригнічувати зворотне захоплення норадреналіну в префронтальній корі. Більшість доказів свідчать про те, що Кава не має негативного впливу на когнітивні функції (LaPorte et al., 2011). Перець п'яний широко використовувався на островах Тихого океану як церемоніальний племінний напій, який має заспокійливий ефект. Він також був популярний у США з кінця 1900-х років. Ефект цієї рослини зумовлений її діючою речовиною кавапироном (Jussolie et al., 1994). Вона розслабляє м'язи, як виявили дослідження *in vitro* та *in vivo*. Понад десяток опублікованих досліджень вивчали ефективність перцю п'яного, і майже всі вони були подвійними плацебо-контрольованими РКД для лікування тривоги. Два мета-аналізи (Pittler & Ernst, 2003; Witte et al., 2005) з використанням шкали Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A) продемонстрували, що ця рослина зменшує тривогу значно більше, ніж плацебо. Перець п'яний виявився ефективним в терапії тривоги незалежно від симптомів і типу розладу, тобто в терапії неспецифічної тривоги, напруги, збудження, агорафобії, специфічної фобії, розладу адаптації та безсоння. В цілому він є ефективним засобом при лікуванні легких тривожних станів і безсоння. У двох плацебо-контрольованих дослідженнях і контрольному дослідженні було представ-

лено докази, що підтверджують ефективність перцю п'яного в лікуванні генералізованого тривожного розладу (Savage et al., 2015). Оскільки перець п'яний призводить до менших когнітивних розладів, ніж бензодіазепіни, його можна використовувати для лікування тривоги у пацієнтів з БР (Sarris & Kavanagh, 2009). Проте жодні дослідження не вивчали ефектів цієї рослини у пацієнтів з БР. Незважаючи на добре встановлену ефективність, з 2001 року перець п'яний був вилучений у Канаді, Великобританії та Європейському Союзу через його потенційну гепатотоксичність (Pittler & Ernst, 2003). У зв'язку з цим Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США попередило про потенційну гепатотоксичність перцю п'яного та рекомендувало провести подальше дослідження його безпеки (FDA, 2002). Однак серед випадків токсичності пряма причинність була підтверджена лише в невеликій групі хворих (Coulter, 2007). Крім того, у дослідженнях традиційного вживання перцю п'яного не було знайдено доказів незворотного пошкодження печінки (Teschke et al., 2012).

Виходячи з наведених вище даних, токсичність слід вивчити більш детально. Інше дослідження показало, що водний екстракт перцю п'яного може бути нетоксичним (Sarris et al., 2009). Зважаючи на питання безпеки цієї рослини, зазвичай її не рекомендують використовувати як додаткову терапію БР.

3.7. Каннабіноїди. Каннабіноїдні рецептори, ендоканнабіноїди та ферменти, відповідальні за їх біосинтез і деградацію, складають ендоканнабіноїдну систему (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018). В останні десятиліття ендоканнабіноїдна система привернула значну увагу як потенційна терапевтична мішень для багатьох патологічних станів. Участь каннабіноїдів у кількох фізіологічних процесах добре вивчена, наприклад, в регуляції енергетичного балансу, стимуляції апетиту, регуляції артеріального тиску, модуляції болю, ембріогенезі, контролі нудоти та блювання, процесах пам'яті, навчання та імунній відповіді, а також у патологічних станах, де ці сполуки виконують захисну роль у розвитку певних розладів (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez,

2018). Зміни рівня ендоканабіноїдів можуть бути пов'язані з такими неврологічними захворюваннями, як хвороба Паркінсона, Хантінгтона, хвороба Альцгеймера та розсіяний склероз, а також анорексія та синдром подразненого кишечника (Cristino et al., 2020). Зміни в ендоканабіноїдній системі також пов'язані з раком, впливаючи на ріст, міграцію та інвазію деяких пухлин (Mangal et al., 2021). Канабіноїди були протестовані на кількох типах раку, включаючи рак мозку, молочної залози та простати (Falasca & Maccarrone, 2021). Канабіноїди проявили себе перспективними як анальгетики для лікування як запального, так і нейропатичного болю (Romero-Sandoval et al., 2017). Є також докази ролі ендоканабіноїдній системі в контролі емоційних станів; канабіноїди можуть виявитися ефективними препаратами для зменшення та полегшення симптомів посттравматичного стресового розладу та анксиозних розладів (Black et al., 2019).

Роль ендоканабіноїдній системі в розвитку узалежнень також була досліджена. Каннабіноїди виявилися ефективними в лікуванні деяких синдромів зловживання, головним чином при зловживанні етанолом та опіоїдами (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018). Враховуючи важливість ендоканабіноїдній системі та терапевтичний потенціал канабіноїдів у величезній кількості захворювань, триває кілька клінічних досліджень препаратів на основі канабіноїдів. Крім того, деякі препарати на основі канабіноїдів уже схвалені в різних країнах, зокрема капсули набілону та дронабінолу для лікування нудоти та блювання, пов'язаних із хіміотерапією, капсули дронабінолу для лікування анорексії, пероральний розчин дронабінолу для лікування блювоти, пов'язаної з хіміотерапією, та анорексії (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018). Δ 9-тетрагідроканабінол/канабідіол схвалений для лікування болю у пацієнтів з онкологічними змінами слизової оболонки ротової порожнини (Lichtman et al., 2018), спастичності та болю, пов'язаного з розсіяним склерозом (Filippini et al., 2022), а також пероральний розчин каннабідіолу для лікування синдромів Драве та Леннокса-Гасто (Devinsky et al., 2017, 2018).

Порушення ендогенної канабіноїдній системи після генетичних маніпуляцій, фармакологічного втручання або впливу стресу вірогідно призводить до виникнення стану тривоги. З іншого боку, активація ендогенної канабіноїдній системи здатна полегшити тривожну поведінку. Якщо розглядати екзогенне введення канабіноїдів, агоністи канабіноїдного рецептора 1 (CB1) мають двофазний, залежний від дози ефект на стан тривоги, зокрема, низькі дози є анксиолітичними, а високі дози – анксиогенними (Petrie et al., 2021). Спостереження пацієнтів, підтверджені фармакологічними дослідженнями, свідчать про те, що похідні канабісу – Δ 9-тетрагідроканабінол (ТГК) і канабідіол (КБД) – можуть стабілізувати настрій. Добре відомо, що існує висока поширеність коморбідного зловживання наркотиками серед пацієнтів з БАД (Brown et al., 2001). Повідомлялося про 61 % поширеності зловживання психоактивними речовинами протягом життя у пацієнтів з БР типу I і 48 % у пацієнтів з БР типу II порівняно з 6 % у загальній популяції (Regier et al., 1990). Деякі дослідження надали дані про окремі препарати, якими зловживають ці пацієнти (Estroff et al., 1985; Miller et al., 1989; Regier et al., 1990; Marken et al., 1992; Mueser et al., 1992; Sonne et al., 1994; Winokur et al., 1998). Результати свідчать про високі показники вживання канабісу (30–64 %) і стимуляторів (амфетамінів 31–39 %, кокаїну 15–39 %) і нижчі показники для опіатів (6–25 %). Ступінь, до якої пацієнти з БР використовують марихуану для самолікування, невідома, хоча неофіційні дані свідчать про те, що деякі пацієнти вважають, що вона полегшує як депресію (Gruber et al., 1996), так і манію (Grinspoon & Bakalar, 1998). Незважаючи на те, що марихуана може викликати побічні ефекти, включаючи психоз і манію, деякі канабіноїди мають властивості, які можуть бути корисними при лікуванні психічних розладів.

Для лікування тривоги та безсоння використовуються різні лікарські трави. Незважаючи на їхнє дедалі більше використання та зростаючий інтерес до таких ліків, доказів ефективності досі немає. Зокрема, їх застосування у пацієнтів з БР вивчалось рідко. Виходячи з наявних на

даний момент даних, валеріана є найбільш перспективним засобом. Меліса також вважається ефективною рослиною, незважаючи на обмежені систематичні дослідження. Крім того, пасифлора та гінкго можуть використовуватися для лікування симптомів тривоги та безсоння у пацієнтів з біполярним розладом, але необхідні подальші дослідження, щоб визначити їх ефективність і безпеку. З іншого боку, не рекомендують використовувати в терапії БР перець п'яний та звіробій, оскільки вони потенційно шкідливі для пацієнтів із БР. Багато з цих безрецептурних психотропних лікарських засобів на рослинній основі є відносно безпечними та мають менше побічних ефектів порівняно зі звичайними фармакотерапевтичними засобами, такими як антидепресанти та бензодіазепіни (Baldwin et al., 2007; Parakostas, 2008).

Хоча різні групи вчених досліджували ефективність кількох із цих препаратів, важко безпосередньо порівняти отримані дані, оскільки використовувалися різні дози та час аплікації. Крім того, самі фітопрепарати відрізняються за складом і якістю. Різні результати можуть бути наслідком відсутності стандартизації та контролю якості. Для широкого застосування фітопрепаратів у клінічних умовах необхідні подальші ретельні дослідження. Враховуючи той факт, що більшість пацієнтів з БР отримують поліфармакотерапію (Ghaemi et al., 2006), необхідно дослідити питання безпеки, пов'язані із взаємодією між ліками. Кілька досліджень про такі випадки було зроблено при комбінованому застосуванні двох рослинних ліків або використання фітопрепаратів і психотропних препаратів (Izzo & Ernst, 2009).

Зокрема, більшість рослинних ліків є безрецептурними препаратами, тому їх можна використовувати без нагляду клініциста. Незважаючи на це, спільне призначення певних лікарських засобів рослинного походження з фармацевтичними препаратами з доповнювальною фармакодинамічною дією може фактично забезпечити сприятливий синергічний ефект (Williamson, 2001; Borgert et al., 2005). Це також потенційно дозволяє приймати меншу дозу синтетичних фармацевтичних препаратів, таким чином зменшуючи мож-

ливі побічні ефекти. Не дивлячись на це обережне застосування, на сьогодні проведено небагато досліджень, окрім деяких ізольованих, які вивчають посилення дії антидепресантів. Це залишається сферою потенційних майбутніх досліджень. Хоча за останнє десятиліття з'явилося більше доказів, все ще існує потреба у проведенні подальших надійних подвійних сліпих РКД для кількох лікарських засобів рослинного походження з обнадійливими отриманими результатами.

Існує також величезний простір для вивчення різних комбінацій покращених стандартизованих рослинних препаратів у лікуванні більш широкого спектру психічних розладів. Хоча природні препарати є привабливими засобами для лікування тривоги та безсоння, інші фармакологічні препарати, безумовно, кращі з точки зору ефективності. Атипіві антипсихотики (Gao et al., 2006), протисудомні препарати та когнітивна терапія (Rakofsky & Dunlop, 2011) підтвердили свою ефективність. Недостатнє лікування тривоги та безсоння погіршує стан хворих і підвищує показники смертності у пацієнтів з БР. Якщо пацієнти страждають від клінічно значущого занепокоєння та безсоння, слід спробувати вищезазначені традиційні підходи, перш ніж розглядати лікарські засоби рослинного походження. Трав'яні препарати слід брати до уваги лише в легких випадках або після спроб звичайних методів лікування.

Висновки

Дослідження в галузі психофармакології лікарських препаратів рослинного походження помітно зросли за останні десятиліття. На сьогоднішній день, однак, всебічне дослідження рослинних антидепресантів, анксиолітиків і снодійних та їх застосування при лікуванні пацієнтів з БР триває.

Згідно з наявними на даний момент доказами, валеріана є найбільш перспективним засобом для лікування безсоння та тривоги при біполярному розладі. Допоміжні лікарські засоби рослинного походження можуть мати потенціал для полегшення цих симптомів і покращення результатів стандартного лікування, незважаючи на обмежені докази.

Сучасні дані свідчать про те, що меліса також може бути ефективною для полегшення симптомів тривоги та депресії, особливо в гострому стані. Через високий рівень неоднорідності між дослідженнями результати слід інтерпретувати з обережністю. Різноманітні доклінічні та клінічні дослідження показали також позитивний ефект гінкго білоба для покращення когнітивних здібностей у людей з порушеннями та зниження тривоги при патологічних станах.

Літературні дані свідчать про те, що пасифлора і її препарати допомагають зменшити стрес, і тому можуть бути корисними при лікуванні безсоння, тривоги та депресії. Більшість досліджень повідомляли про зниження рівня тривоги після введення препаратів *Passiflora incarnata*, причому ефект менш очевидний у людей з легкими симптомами тривоги. Жодних побічних ефектів, включаючи втрату пам'яті або зменшення психометричних функцій, не спостерігалось.

Згідно з існуючою літературою, звіробій є безпечною та ефективною альтернативою в лікуванні депресії. Трициклічні антидепресанти та інгібітори моноаміноксидази можуть викликати серйозні серцеві побічні ефекти, такі як тахікардія та постуральна гіпотензія, а також багато небажаних антихолінергічних побічних ефектів, включаючи сухість у роті та запор. Доведено, що звіробій не має серцевих, а також антихолінергічних побічних ефектів, які зазвичай спостерігаються при прийомі антидепресантів. Згідно з обмеженими дослідженнями, звіробій є прийнятною альтернативою традиційній терапії антидепресантами, хоча в цій галузі виправдані більш масштабні випробування.

Сучасні дані підтверджують використання звіробію для лікування легкої та помірної депресії та перцю п'яного для лікування генералізованої тривоги. Що стосується інших розладів, існують лише

деякі попередні докази використання звіробію при сезонних афективних розладах. В даний час немає жодного опублікованого випробування на людях щодо використання перцю п'яного при афективних розладах або при obsesивно-компульсивному, посттравматичному стресовому, панічному розладах або соціальній фобії. Сучасні докази використання рослинних лікарських засобів для лікування депресії та тривоги підтверджують лише використання звіробію для лікування депресії та перцю п'яного – для лікування генералізованої тривоги.

Біполярний афективний розлад часто погано контролюється призначеними ліками. Вживання каннабісу є поширеним явищем у пацієнтів із цим розладом, і окремі дослідження свідчать про те, що деякі пацієнти приймають його для полегшення симптомів як манії, так і депресії. Не має систематичних досліджень використання канабіноїдів при біполярному розладі, хоча деякі пацієнти стверджують, що канабіс полегшує симптоми манії та депресії. Канабіноїди $\Delta(9)$ -тетрагідроканабінол (THC) і канабідіол (CBD) можуть мати седативну, снодійну, анксиолітичну, антидепресивну, антипсихотичну та протисудомну дію. Зараз тривають контрольовані дослідження цих канабіноїдів як допоміжних ліків при біполярному розладі.

І клініцисти, і пацієнти повинні знати про потенційні ризики лікування, пов'язані з вибором лікарських препаратів рослинного походження замість традиційної терапії. Слід також пам'ятати про взаємодію фармакологічних препаратів з ліками рослинного походження. Незважаючи на обмежені дані наявних на даний момент досліджень, рослинні препарати можуть сприятливо впливати на зменшення тривожності і безсоння у пацієнтів з БР. Фітопрепарати, які обговорюються в цій статті, заслуговують на подальші дослідження, з метою підтвердження їх ефективності.

References

- Alves, J. S. F., Silva, A. M. D. S., da Silva, R. M., Tiago, P. R. F., de Carvalho, T. G., de Araújo Júnior, R. F., de Azevedo, E. P., Lopes, N. P., Ferreira, L. S., Gavioli, E. C., da Silva-Júnior, A. A., & Zucolotto, S. M. (2020). *In Vivo* Antidepressant Effect of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* into Cationic Nanoparticles: Improving Bioactivity and Safety. *Pharmaceutics*, 12(4), 383. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040383>.
- Andreatini, R., Sartori, V. A., Seabra, M. L., & Leite, J. R. (2002). Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytotherapy research: PTR*, 16(7), 650–654. <https://doi.org/10.1002/ptr.1027>.
- Arjmand, S., Behzadi, M., Kohlmeier, K. A., Mazhari, S., Sabahi, A., & Shabani, M. (2019). Bipolar disorder and the endocannabinoid system. *Acta neuropsychiatrica*, 31(4), 193–201. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.21>.
- Ashton, C. H., Moore, P. B., Gallagher, P., & Young, A. H. (2005). Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 19(3), 293–300. <https://doi.org/10.1177/0269881105051541>.
- Ashton, H., & Young, A. H. (2003). GABA-ergic drugs: exit stage left, enter stage right. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 17(2), 174–178. <https://doi.org/10.1177/026988110301702004>.
- Aslanargun, P., Cuvas, O., Dikmen, B., Aslan, E., & Yuksel, M. U. (2012). *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal of anesthesia*, 26(1), 39–44. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1265-6>.
- Baldessarini, R. J., Leahy, L., Arcona, S., Gause, D., Zhang, W., & Hennen, J. (2007). Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatric services* (Washington, D.C.), 58(1), 85–91. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.1.85>.
- Baldwin, D. S., Montgomery, S. A., Nil, R., & Lader, M. (2007). Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 10(1), 73–84. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006358>.
- Barbosa, P. R., Valvassori, S. S., Bordignon, C. L., Jr, Kappel, V. D., Martins, M. R., Gavioli, E. C., Quevedo, J., & Reginatto, F. H. (2008). The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *Journal of medicinal food*, 11(2), 282–288. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.722>.
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2001). St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 53(5), 583–600. <https://doi.org/10.1211/0022357011775910>.
- Basco M., & Rush A. (1995). *Cognitive-Behavioural Treatment of Manic-Depressive Disorder*. New York: Guilford Press.
- Berk, M., Berk, L., Dodd, S., Cotton, S., Macneil, C., Daglas, R., Conus, P., Bechdolf, A., Moylan, S., & Malhi, G. S. (2014). Stage managing bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 16(5), 471–477. <https://doi.org/10.1111/bdi.12099>.

- Berk, M., Conus, P., Lucas, N., Hallam, K., Malhi, G. S., Dodd, S., Yatham, L. N., Yung, A., & McGorry, P. (2007). Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 9(7), 671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00484.x>.
- Berk, M., Hallam, K. T., & McGorry, P. D. (2007). The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *Journal of affective disorders*, 100(1-3), 279–281. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.007>.
- Bian, T., Corral, P., Wang, Y., Botello, J., Kingston, R., Daniels, T., Salloum, R. G., Johnston, E., Huo, Z., Lu, J., Liu, A. C., & Xing, C. (2020). Kava as a Clinical Nutrient: Promises and Challenges. *Nutrients*, 12(10), 3044. <https://doi.org/10.3390/nu12103044>.
- Birks, J., & Grimley Evans, J. (2009). Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD003120. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003120.pub3>.
- Black, N., Stockings, E., Campbell, G., Tran, L. T., Zagic, D., Hall, W. D., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2019). Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(12), 995–1010. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8).
- Blanco, C., Laje, G., Olfson, M., Marcus, S. C., & Pincus, H. A. (2002). Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *The American journal of psychiatry*, 159(6), 1005–1010. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.1005>.
- Bobo W. V. (2014). The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clinic proceedings*, 92(10), 1532–1551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.06.022>.
- Borgert, C. J., Borgert, S. A., & Findley, K. C. (2005). Synergism, antagonism, or additivity of dietary supplements: application of theory to case studies. *Thrombosis research*, 117(1-2), 123–151. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.008>.
- Borrelli, F., & Izzo, A. A. (2009). Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS journal*, 11(4), 710–727. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9146-8>.
- Brunette, M. F., Noordsy, D. L., Xie, H., & Drake, R. E. (2003). Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric services* (Washington, D.C.), 54(10), 1395–1401. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.10.1395>.
- Budde, M., Forstner, A. J., Adorjan, K., Schaupp, S. K., Nöthen, M. M., & Schulze, T. G. (2017). Genetische Grundlagen der bipolaren Störung [Genetics of bipolar disorder]. *Der Nervenarzt*, 88(7), 755–759. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0336-9>.
- Butterweck V. (2003). Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS drugs*, 17(8), 539–562. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317080-00001>.
- Chen, P., , Hei, M., Kong, L., Liu, Y., Yang, Y., Mu, H., Zhang, X., Zhao, S., & Duan, J. (2019). One water-soluble polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves with antidepressant activities via modulation of the gut microbiome. *Food & function*, 10(12), 8161–8171. <https://doi.org/10.1039/c9fo01178a>.
- Circosta, C., De Pasquale, R., Samperi, S., Pino, A., & Occhiuto, F. (2007). Biological and analytical characterization of two extracts from *Valeriana officinalis*. *Journal of ethnopharmacology*, 112(2), 361–367. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.03.021>.

- Clark, R. E., Xie, H., & Brunette, M. F. (2004). Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(2), 151–155. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0202>.
- Coulter D. (2007). Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products. Geneva: WHO Appointed Committee.
- Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature reviews. Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.
- Curran, G., & Ravindran, A. (2014). Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. *Expert review of neurotherapeutics*, 14(9), 1079–1098. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.947965>.
- da Fonseca, L. R., Rodrigues, R. A., Ramos, A. S., da Cruz, J. D., Ferreira, J. L. P., Silva, J. R. A., & Amaral, A. C. F. (2020). Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. *The Scientific World Journal*, 2020, 6598434. <https://doi.org/10.1155/2020/6598434>.
- Davidson, J. R., & Connor, K. M. (2001). St. John's wort in generalized anxiety disorder: three case reports. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(6), 635–636. <https://doi.org/10.1097/00004714-200112000-00026>.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A., Wright, S., & Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine*, 376(21), 2011–2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
- Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E., Zuberi, S. M., & GWPCARE3 Study Group. (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *The New England journal of medicine*, 378(20), 1888–1897. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>.
- Dodd, S., & Berk, M. (2004). Predictors of antidepressant response: A selective review. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 8(2), 91–100. <https://doi.org/10.1080/13651500410005423>.
- Eisvand, F., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2020). The effects of *Ginkgo biloba* on metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy research: PTR*, 34(8), 1798–1811. <https://doi.org/10.1002/ptr.6646>.
- El-Mallakh R. S. (2007). Medication adherence and the use of long-acting antipsychotics in bipolar disorder. *Journal of psychiatric practice*, 13(2), 79–85. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000265764.87376.02>.
- Estroff, T. W., Dackis, C. A., Gold, M. S., & Pottash, A. L. (1985). Drug abuse and bipolar disorders. *International journal of psychiatry in medicine*, 15(1), 37–40. <https://doi.org/10.2190/6d4m-j23x-l21c-tp21>.
- Fahami, F., Asali, Z., Aslani, A., & Fathizadeh, N. (2010). A comparative study on the effects of *Hypericum Perforatum* and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 15(4), 202–207.
- Falasca, M., & Maccarrone, M. (2021). Cannabinoids and Cancer. *Cancers*, 13(17), 4458. <https://doi.org/10.3390/cancers13174458>.

- Filippini, G., Minozzi, S., Borrelli, F., Cinquini, M., & Dwan, K. (2022). Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD013444. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2>.
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665–1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
- Gao, K., Muzina, D., Gajwani, P., & Calabrese, J. R. (2006). Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(9), 1327–1340. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0902>.
- Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., & Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* (London, England), 361(9358), 653–661. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12599-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12599-8).
- Geddes, J., & Goodwin, G. (2001). Bipolar disorder: clinical uncertainty, evidence-based medicine and large-scale randomised trials. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 41, s191–s194.
- Ghaemi, S. N., Hsu, D. J., Thase, M. E., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Miyahara, S., & Sachs, G. (2006). Pharmacological Treatment Patterns at Study Entry for the First 500 STEP-BD Participants. *Psychiatric services* (Washington, D.C.), 57(5), 660–665. <https://doi.org/10.1176/ps.2006.57.5.660>.
- Ghazizadeh, J., Hamedeyazdan, S., Torbati, M., Farajdokht, F., Fakhari, A., Mahmoudi, J., Araj-Khodaei, M., & Sadigh-Eteghad, S. (2020). *Melissa officinalis* L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. *Experimental physiology*, 105(4), 707–720. <https://doi.org/10.1113/EP088254>.
- Goodwin, G. M., & Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. (2003). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 17(2), 149–147. <https://doi.org/10.1177/0269881103017002003>.
- Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1998). The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *Journal of psychoactive drugs*, 30(2), 171–177. <https://doi.org/10.1080/02791072.1998.10399687>.
- Gruber, A. J., Pope, H. G., Jr, & Brown, M. E. (1996). Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression*, 4(2), 77–80. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-7162\(1996\)4\(2\)77::AID-DEP777.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-7162(1996)4(2)77::AID-DEP777.0.CO;2-1).
- Hartley, D. E., Elsabagh, S., & File, S. E. (2004). Gincosan (a combination of *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng*): the effects on mood and cognition of 6 and 12 weeks' treatment in post-menopausal women. *Nutritional neuroscience*, 7(5-6), 325–333. <https://doi.org/10.1080/10284150400015557>.
- Hattesoehl, M., Feistel, B., Sievers, H., Lehnfeld, R., Hegger, M., & Winterhoff, H. (2008). Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 15(1-2), 2–15. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.11.027>.
- Huang, S. H., Duke, R. K., Chebib, M., Sasaki, K., Wada, K., & Johnston, G. A. (2004). Ginkgolides, diterpene trilactones of *Ginkgo biloba*, as antagonists at recombinant alpha1beta2gamma2L GABAA receptors. *European journal of pharmacology*, 494(2-3), 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.04.051>.

- Ihl, R., Tribanek, M., Bachinskaya, N., & GOTADAY Study Group. (2012). Efficacy tolerability of a once daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 45(2), 41–46. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291217>.
- Ising, M., & Holsboer, F. (2006). Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(4), 433–444. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/mising>.
- Izzo, A. A., & Ernst, E. (2009). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*, 69(13), 1777–1798. <https://doi.org/10.2165/11317010-000000000-00000>.
- Jefferson J. W. (2005). Old versus new medications: how much should be taught? *Academic psychiatry: the journal of the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training and the Association for Academic Psychiatry*, 29(2), 162–166. <https://doi.org/10.1176/appi.ap.29.2.162>.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., & Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 59(6), 530–537. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>.
- Jussofie, A., Schmiz, A., & Hiemke, C. (1994). Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology*, 116(4), 469–474. <https://doi.org/10.1007/BF02247480>.
- Karanti, A., Kardell, M., Joas, E., Runeson, B., Pålsson, E., & Landén, M. (2020). Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. *Bipolar disorders*, 22(4), 392–400. <https://doi.org/10.1111/bdi.12867>.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J. M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry research*, 109(2), 143–148. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00005-7).
- Kassam, A., & Patten, S. B. (2006). Hypnotic use in a population-based sample of over thirty-five thousand interviewed Canadians. *Population health metrics*, 4, 15. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-4-15>.
- Kato, T., Kunugi, H., Nanko, S., & Kato, N. (2000). Association of bipolar disorder with the 5178 polymorphism in mitochondrial DNA. *American journal of medical genetics*, 96(2), 182–186.
- Keck, P. E., Jr, Marcus, R., Tourkodimitris, S., Ali, M., Liebeskind, A., Saha, A., Ingenito, G., & Aripiprazole Study Group (2003). A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *The American journal of psychiatry*, 160(9), 1651–1658. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1651>.
- Keck, P. E., Jr, Versiani, M., Potkin, S., West, S. A., Giller, E., Ice, K., & Ziprasidone in Mania Study Group. (2003). Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *The American journal of psychiatry*, 160(4), 741–748. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.741>.
- Keck, P. E., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., Balistreri, T. M., Kizer, D. I., & West, S. A. (1996). Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(4), 147–151.

- Kemp, D. E., Gilmer, W. S., Fleck, J., Straus, J. L., Dago, P. L., & Karaffa, M. (2007). Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 31(2), 574–577. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.12.009>.
- Kennedy, D. O., Little, W., & Scholey, A. B. (2004). Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosomatic medicine*, 66(4), 607–613. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000132877.72833.71>.
- Kennedy, D. O., Little, W., Haskell, C. F., & Scholey, A. B. (2006). Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytotherapy research : PTR*, 20(2), 96–102. <https://doi.org/10.1002/ptr.1787>.
- Kennedy, D. O., Scholey, A. B., Tildesley, N. T., Perry, E. K., & Wesnes, K. A. (2002). Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 72(4), 953–964. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\) 00777-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02) 00777-3).
- Ketcha Wanda, G.J., Ngitedem, S.G., & Njamen, D. (2015). Botanicals for mood disorders with a focus on epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 52(Pt B), 319-28. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.08.019.
- Kiesepää, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lonnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *The American journal of psychiatry*, 161(10), 1814–1821. <https://doi.org/10.1176/ajp.161.10.1814>.
- Kobak, K. A., Taylor, L. V., Bystritsky, A., Kohlenberg, C. J., Greist, J. H., Tucker, P., Warner, G., Futterer, R., & Vapnik, T. (2005a). St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study. *International clinical psychopharmacology*, 20(6), 299–304. <https://doi.org/10.1097/00004850-200511000-00003>.
- Kobak, K. A., Taylor, L. V., Warner, G., & Futterer, R. (2005b). St. John's wort versus placebo in social phobia: results from a placebo-controlled pilot study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 25(1), 51–58. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000150227.61501.00>.
- Kobak, K. A., Taylor, L.v, Futterer, R., & Warner, G. (2003). St. John's wort in generalized anxiety disorder: three more case reports. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(5), 531–532. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000088921.02635.13>.
- Kohnen, R., & Oswald, W.D. (1988). The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry*, 21(6), 447-448.
- LaPorte, E., Sarris, J., Stough, C., & Scholey, A. (2011). Neurocognitive effects of kava (*Piper methysticum*): a systematic review. *Human psychopharmacology*, 26(2), 102–111. <https://doi.org/10.1002/hup.1180>.
- Levine, J., Chengappa, K. N., Brar, J. S., Gershon, S., Yablonsky, E., Stapf, D., & Kupfer, D. J. (2000). Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 2(2), 120–130. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2000.020205.x>.
- Licht R. W. (2012). Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(3), 219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00260.x>.

- Lichtman, A. H., Lux, E. A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., Kornyeveva, E., & Fallon, M. T. (2018). Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *Journal of pain and symptom management*, 55(2), 179–188.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>.
- Lin, P. H., Kuo, L. T., & Luh, H. T. (2021). The Roles of Neurotrophins in Traumatic Brain Injury. *Life* (Basel, Switzerland), 12(1), 26. <https://doi.org/10.3390/life12010026>.
- Lin, S. C., Chen, C. C., Chen, Y. H., Chung, K. S., & Lin, C. H. (2011). Benzodiazepine prescription among patients with severe mental illness and co-occurring alcohol abuse/dependence in Taiwan. *Human psychopharmacology*, 26(3), 201–207. <https://doi.org/10.1002/hup.1193>.
- Linde, K., Berner, M., Egger, M., & Mulrow, C. (2005). St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 186, 99–107. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.99>.
- Lloyd, A. J., Harrison, C. L., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2003). The pharmacological treatment of bipolar affective disorder: practice is improving but could still be better. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 17(2), 230–233. <https://doi.org/10.1177/0269881103017002013>.
- Ludwig, B., & Dwivedi, Y. (2016). Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Molecular psychiatry*, 21(11), 1490–1498. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.123>.
- Malva, J. O., Santos, S., & Macedo, T. (2004). Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts. *Neurotoxicity research*, 6(2), 131–140. <https://doi.org/10.1007/BF03033215>.
- Mangal, N., Erridge, S., Habib, N., Sadanandam, A., Reebye, V., & Sodergren, M. H. (2021). Cannabinoids in the landscape of cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 147(9), 2507–2534. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03710-7>.
- Mansell, W., & Pedley, R. (2008). The ascent into mania: a review of psychological processes associated with the development of manic symptoms. *Clinical psychology review*, 28(3), 494–520. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.010>.
- Marken, P. A., Stanislav, S. W., Lacombe, S., Pierce, C., Hornstra, R., & Sommi, R. W. (1992). Profile of a sample of subjects admitted to an acute care psychiatric facility with manic symptoms. *Psychopharmacology bulletin*, 28(2), 201–205.
- McElroy, S. L., Suppes, T., Frye, M. A., Altshuler, L. L., Stanford, K., Martens, B., Leverich, G. S., Post, R. M., & Keck Jr., P. E. (2007). Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial. *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.025>.
- McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 40(8), 616–622. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01860.x>.
- Meehan, K., Zhang, F., David, S., Tohen, M., Janicak, P., Small, J., Koch, M., Rizk, R., Walker, D., Tran, P., & Breier, A. (2001). A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(4), 389–397. <https://doi.org/10.1097/00004714-200108000-00006>.

- Mei, N., Guo, X., Ren, Z., Kobayashi, D., Wada, K., & Guo, L. (2017). Review of *Ginkgo biloba*-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*, 35(1), 1–28. <https://doi.org/10.1080/10590501.2016.1278298>.
- Meyer, T. D., Finucane, L., & Jordan, G. (2011). Is risk for mania associated with increased daydreaming as a form of mental imagery? *Journal of affective disorders*, 135(1-3), 380–383. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.002>.
- Miller, F. T., Busch, F., & Tanenbaum, J. H. (1989). Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorder. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 15(3), 291–295. <https://doi.org/10.3109/00952998908993409>.
- Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M., Minciullo, P. L., & Gangemi, S. (2013). *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of ethnopharmacology*, 150(3), 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>.
- Mischoulon, D. (2008) Herbal remedies for anxiety and insomnia: Kava and valerian. In: Mischoulon D. and Rosenbaum J.F. (eds) *Natural Medications for Psychiatric Disorders*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 119–139.
- Mishra, A., Moore, P. B., & Hobbs, R. (2004). Does quetiapine have mood altering properties? *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 18(2), 281–284. <https://doi.org/10.1177/0269881104042635>.
- Mix, J. A., & Crews Jr., W. D. (2000). An examination of the efficacy of *Ginkgo biloba* extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 6(3), 219–229. <https://doi.org/10.1089/acm.2000.6.219>.
- Mueser, K. T., Yarnold, P. R., & Bellack, A. S. (1992). Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 85(1), 48–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb01441.x>.
- Müller, J. K., & Leweke, F. M. (2016). Bipolar disorder: clinical overview. *Klinik bipolarer Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 39(9), 363–369.
- Müller, S. F., & Klement, S. (2006). A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 13(6), 383–387. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.01.013>.
- Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. (2017). Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 210, 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.048>.
- Ngan, A., & Conduit, R. (2011). A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy research: PTR*, 25(8), 1153–1159. <https://doi.org/10.1002/ptr.3400>.
- Occhiuto, F., Pino, A., Palumbo, D. R., Samperi, S., De Pasquale, R., Sturlese, E., & Circosta, C. (2009). Relaxing effects of *Valeriana officinalis* extracts on isolated human non-pregnant uterine muscle. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 61(2), 251–256. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.02.0016>.
- Otto, M. W., Simon, N. M., Wisniewski, S. R., Miklowitz, D. J., Kogan, J. N., Reilly-Harrington, N. A., Frank, E., Nierenberg, A. A., Marangell, L. B., Sagduyu, K., Weiss, R. D., Miyahara, S., Thas, M. E., Sachs, G. S., Pollack, M. H., & STEP-BD Investigators. (2006). Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 189, 20–25. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.104.007773>.

- Panijel, M. (1985) Therapy of symptoms of anxiety. *Therapiewoche*, 41, 4659–4668.
- Papakostas, G. I. (2008). Tolerability of modern antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl. E1, 8–13.
- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Miklowitz, D. J., Smoller, J. W., Dennehy, E. B., Cowperthwait, C., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., & Sachs, G. S. (2010). Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 194–200. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05019yel>.
- Perugi, G., Hantouche, E., & Vannucchi, G. (2017). Diagnosis and Treatment of Cyclothymia: The "Primacy" of Temperament. *Current neuropharmacology*, 15(3), 372–379. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160616120157>.
- Petrie, G. N., Nastase, A. S., Aukema, R. J., & Hill, M. N. (2021). Endocannabinoids, cannabinoids and the regulation of anxiety. *Neuropharmacology*, 195, 108626. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108626>.
- Petrisor, G., Motelica, L., Craciun, L. N., Oprea, O. C., Fikai, D., & Fikai, A. (2022). *Melissa officinalis*: Composition, Pharmacological Effects and Derived Release Systems-A Review. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3591. <https://doi.org/10.3390/ijms23073591>.
- Pittler, M. H., & Ernst, E. (2003). Kava extract for treating anxiety. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD003383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003383>.
- Porter, R., Ferrier, N., & Ashton, H. (1999) Anticonvulsants as mood stabilisers. *Advances in Psychiatric Treatment*, 5(22), 96–103. <http://dx.doi.org/10.1192/apt.5.2.96>.
- Putnins, S. I., Griffin, M. L., Fitzmaurice, G. M., Dodd, D. R., & Weiss, R. D. (2012). Poor sleep at baseline predicts worse mood outcomes in patients with co-occurring bipolar disorder and substance dependence. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(5), 703–708. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07007>.
- Rahimi, R., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2009). Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(1), 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.018>.
- Rakofsky, J. J., & Dunlop, B. W. (2011). Treating nonspecific anxiety and anxiety disorders in patients with bipolar disorder: a review. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(1), 81–90. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05815gre>.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264(19), 2511–2518.
- Rodríguez-Landa, J. F., German-Ponciano, L. J., Puga-Olguín, A., & Olmos-Vázquez, O. J. (2022). Pharmacological, Neurochemical, and Behavioral Mechanisms Underlying the Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of Flavonoid Chrysin. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(11), 3551. <https://doi.org/10.3390/molecules27113551>.
- Romero-Sandoval, E. A., Kolano, A. L., & Alvarado-Vázquez, P. A. (2017). Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Current rheumatology reports*, 19(11), 67. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0693-1>.

- Sachs, G. S., Grossman, F., Ghaemi, S. N., Okamoto, A., & Bowden, C. L. (2002). Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *The American journal of psychiatry*, 159(7), 1146–1154. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1146>.
- Sachs, G. S., Printz, D. J., Kahn, D. A., Carpenter, D., & Docherty, J. P. (2000). The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgraduate medicine*, Spec No, 1–104.
- Sachs, G., Sanchez, R., Marcus, R., Stock, E., McQuade, R., Carson, W., Abou-Gharbia, N., Impellizzeri, C., Kaplita, S., Rollin, L., Iwamoto, T., & Aripiprazole Study Group. (2006). Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 20(4), 536–546. <https://doi.org/10.1177/0269881106059693>.
- Sarris, J., & Kavanagh, D. J. (2009). Kava and St. John's Wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 15(8), 827–836. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0066>.
- Sarris, J., Panossian, A., Schweitzer, I., Stough, C., & Scholey, A. (2011). Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(12), 841–860. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.04.002>.
- Savage, K. M., Stough, C. K., Byrne, G. J., Scholey, A., Bousman, C., Murphy, J., Macdonald, P., Suo, C., Hughes, M., Thomas, S., Teschke, R., Xing, C., & Sarris, J. (2015). Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 16, 493. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0986-5>.
- Schulz, V. (2006). Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 13(3), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.07.005>.
- Schulze, T. G. (2010). Genetic research into bipolar disorder: the need for a research framework that integrates sophisticated molecular biology and clinically informed phenotype characterization. *The Psychiatric clinics of North America*, 33(1), 67–82. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.10.005>.
- Scott, J. (1995) Cognitive therapy for clients with bipolar disorder: a case example. *Cognitive and Behavioural Practice*, 3, 1-23.
- Scott, J. (2001). Cognitive therapy as an adjunct to medication in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178(Suppl 41), S164–S168.
- Searson, R., Mansell, W., Lowens, I., & Tai, S. (2012). Think Effectively About Mood Swings (TEAMS): a case series of cognitive-behavioural therapy for bipolar disorders. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 43(2), 770–779. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.10.001>.
- Sekhon, S., & Gupta, V. (2022). Mood Disorder. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Shakeri, A., Sahebkar, A., & Javadi, B. (2016). *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*, 188, 204–228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>.
- Sherwood Brown, E., Suppes, T., Adinoff, B., & Rajan Thomas, N. (2001). Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of affective disorders*, 65(2), 105–115. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00169-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00169-5).

- Shi, D. Q., Liu, J. J., Feng, Y. M., Zhou, Y., Liao, C. C., Liu, D., Li, R. T., & Li, H. M. (2023). Iridoids and sesquiterpenoids from *Valeriana officinalis* and their bioactivities. *Phytochemistry*, 205, 113478. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113478>.
- Shorter, E. (2009). The history of lithium therapy. *Bipolar disorders*, 11 Suppl. 2(Suppl. 2), 4–9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x>.
- Sierpina, V. S., Wollschlaeger, B., & Blumenthal, M. (2003). *Ginkgo biloba*. *American family physician*, 68(5), 923–926.
- Simon, N. M., Otto, M. W., Weiss, R. D., Bauer, M. S., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Kogan, J., Frank, E., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Pollack, M. H., & STEP-BD Investigators. (2004). Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *Journal of clinical psychopharmacology*, 24(5), 512–520. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000138772.40515.70>.
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnin, C. D. M., Torres, I., Varo, C., Grande, I., Valls, E., Salagre, E., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(8), 670–680. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032>.
- Sonne, S. C., Brady, K. T., & Morton, W. A. (1994). Substance abuse and bipolar affective disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 182(6), 349–352. <https://doi.org/10.1097/00005053-199406000-00007>.
- Spinella, M., & Eaton, L. A. (2002). Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain injury*, 16(4), 359–367. <https://doi.org/10.1080/02699050110103319>.
- Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., & Koshovyi, O. (2020). Phytochemical Profile and Pharmacological Activities of Water and Hydroethanolic Dry Extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. *Herb. Plants (Basel, Switzerland)*, 9(6), 751. <https://doi.org/10.3390/plants9060751>.
- Taylor, L. H., & Kobak, K. A. (2000). An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(8), 575–578. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0806>.
- Teschke, R., Sarris, J., & Schweitzer, I. (2012). Kava hepatotoxicity in traditional and modern use: the presumed Pacific kava paradox hypothesis revisited. *British journal of clinical pharmacology*, 73(2), 170–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04070.x>.
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., Calabrese, J. R., & BOLDER II Study Group. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(6), 600–609. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7>.
- Thomsen, M., & Schmidt, M. (2021). Health policy versus kava (*Piper methysticum*): Anxiolytic efficacy may be instrumental in restoring the reputation of a major South Pacific crop. *Journal of ethnopharmacology*, 268, 113582. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113582>.
- Tohen, M., Chengappa, K. N., Suppes, T., Zarate, C. A., Jr, Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Kupfer, D. J., Baker, R. W., Risser, R. C., Keeter, E. L., Feldman, P. D., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of general psychiatry*, 59(1), 62–69. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.62>.

- Tohen, M., Goldberg, J. F., Gonzalez-Pinto Arrillaga, A. M., Azorin, J. M., Vieta, E., Hardy-Bayle, M. C., Lawson, W. B., Emsley, R. A., Zhang, F., Baker, R. W., Risser, R. C., Namjoshi, M. A., Evans, A. R., & Breier, A. (2003). A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1218–1226. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1218>.
- Tohen, M., Jacobs, T. G., Grundy, S. L., McElroy, S. L., Banov, M. C., Janicak, P. G., Sanger, T., Risser, R., Zhang, F., Toma, V., Francis, J., Tollefson, G. D., & Breier, A. (2000). Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Archives of general psychiatry*, 57(9), 841–849. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.841>.
- Tohen, M., Sanger, T. M., McElroy, S. L., Tollefson, G. D., Chengappa, K. N., Daniel, D. G., Petty, F., Centorrino, F., Wang, R., Grundy, S. L., Greaney, M. G., Jacobs, T. G., David, S. R., & Toma, V. (1999). Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *The American journal of psychiatry*, 156(5), 702–709. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.5.702>.
- Tohen, M., Zhang, F., Taylor, C. C., Burns, P., Zarate, C., Sanger, T., & Tollefson, G. (2001). A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 65(1), 85–93. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00162-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00162-2).
- Torres-Hernández, B. A., Del Valle-Mojica, L. M., & Ortíz, J. G. (2015). Valerenic acid and *Valeriana officinalis* extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult *Danio rerio* (Zebrafish). *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 228. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0731-3>.
- Uzun, S., Kozumplik, O., Jakovljević, M., & Sedić, B. (2010). Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*, 22(1), 90–93.
- Williamson, E. M. (2001). Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 8(5), 401–409. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060>.
- Winokur, G., Turvey, C., Akiskal, H., Coryell, W., Solomon, D., Leon, A., Mueller, T., Endicott, J., Maser, J., & Keller, M. (1998). Alcoholism and drug abuse in three groups – bipolar I, unipolars and their acquaintances. *Journal of affective disorders*, 50(2-3), 81–89. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00108-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00108-6).
- Wolfman, C., Viola, H., Paladini, A., Dajas, F., & Medina, J. H. (1994). Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 47(1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90103-1).

Received: 03.05.2023. Accepted: 08.06.2023. Published: 20.07.2023.

Ви можете цитувати цю статтю так:

Тюпова Т., Ткаченко Г., Курхалюк Н., Використання фітотерапії в лікуванні психічних захворювань на прикладі біполярного розладу. *БНТ: Biota. Human. Technology*, 2023. №1, Р. 64-92.

Cite this article in APA style as:

Tiupova, T., Tkaczenko, H., & Kurhaluk, N. (2023). Use of phytotherapy in the treatment of mental illnesses on example of bipolar disorder. *BHT: Biota. Human. Technology*, 1, 64-92. (in Ukrainian)

Information about the authors:

Тіупова Т. [*in Ukrainian: Тюпова Т.*] ¹, student, e-mail: tyupova@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0929-8205

Department of Zoology and Animal Physiology, Institute of Biology and Earth Sciences, Pomeranian University in Słupsk

22B Arciszewskiego Street, Słupsk, 76-200, Poland

Ткаченко Н. [*in Ukrainian: Ткаченко Г.*] ², Dr. of Biol. Sc., Prof., email: halyna.tkachenko@apsl.edu.pl

ORCID: 0000-0003-3951-9005

Department of Zoology and Animal Physiology, Institute of Biology and Earth Sciences, Pomeranian University in Słupsk

22B Arciszewskiego Street, Słupsk, 76-200, Poland

Kurhaluk N. [*in Ukrainian: Курхалюк Н.*] ³, Dr. of Biol. Sc., Prof., email: natalia.kurhaluk@apsl.edu.pl

ORCID: 0000-0002-4669-1092

Department of Zoology and Animal Physiology, Institute of Biology and Earth Sciences, Pomeranian University in Słupsk

22B Arciszewskiego Street, Słupsk, 76-200, Poland

¹ Study design, data collection, statistical analysis, manuscript preparation.

² Study design, data collection, statistical analysis, manuscript preparation.

³ Study design, data collection, statistical analysis, manuscript preparation.