



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.2.007>



Протьюко Н.Н.¹✉, Ситник Г.Д.¹, Милюк Н.С.¹, Теплякова К.А.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Пассифлора в лечении тревожных расстройств

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Протьюко Н.Н. – сбор, анализ и систематизация данных литературы; Ситник Г.Д. – цель и план написания статьи, анализ данных литературы; Милюк Н.С. – дизайн и редактирование статьи; Теплякова К.А. – сбор, систематизация данных литературы.

Подана: 23.03.2023

Принята: 12.04.2023

Контакты: NataliaP@tut.by

Резюме

Тревожные расстройства являются наиболее часто встречающейся группой психических расстройств. Вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения этих заболеваний приобретают особую актуальность, прежде всего в первичном звене здравоохранения. Законом Республики Беларусь от 11.11.2019 № 255-З определены полномочия врачей общей практики в лечении психических расстройств. Среди ряда психотропных препаратов, которые применяются для лечения тревожных расстройств, отдельную группу представляют лекарственные растения с анксиолитическим эффектом. Одним из таких растений является пассифлора (*Passiflora incarnata*). В статье приведен анализ литературных данных по проблеме тревожных расстройств и использованию пассифлоры для их лечения. Описаны характеристика пассифлоры, ее состав, клинические эффекты и показания для применения в общей врачебной практике.

Ключевые слова: тревожные расстройства, пассифлора, анксиолитический, седативный, снотворный эффекты

Protska N.¹✉, Sitnik G.¹, Miluyk N.¹, Teplyakova K.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumov, Minsk, Belarus

Passionflower in the Treatment of Anxiety Disorders

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Protska N. – collection, analysis and systematization of literature data; Sitnik G. – purpose and plan of writing the article, analysis of literature data; Miluyk N. – article design and editing; Teplyakova K. – collection, systematization of literature data.

Submitted: 23.03.2023

Accepted: 12.04.2023

Contacts: NataliaP@tut.by

Abstract

Anxiety disorders are the most common group of mental disorders. The issues of timely diagnosis and effective treatment of these diseases are of particular relevance, primarily in primary health care. The Law of the Republic of Belarus No. 255-3 of 11.11.2019 defines the powers of general practitioners in the treatment of mental disorders. Among a number of psychotropic drugs that are used to treat anxiety disorders, medicinal plants with anxiolytic effect represent a separate group. One of these plants is *Passiflora* (*Passiflora incarnata*). The article provides an analysis of the literature data on the problem of anxiety disorders and the use of passionflower for their treatment. The characteristics of passionflower, its composition, clinical effects and indications for use in general medical practice are described.

Keywords: anxiety disorders, passionflower, anxiolytic, sedative, hypnotic effects

■ ВВЕДЕНИЕ

Тревога и страх являются частыми симптомами пациентов врача общей практики (ВОП), особенно в последнее время, когда в связи с эпидемией ковида уровень тревоги в обществе значительно возрос.

Тревога и страх могут быть выражены умеренно и не достигать уровня расстройства. Более того, эти эмоции являются нормальными, экзистенциальными, эволюционно обусловленными и носят защитную функцию. Однако в некоторых случаях тревога и страх перестают быть адекватными реакциями на ситуацию и становятся патологическими, переходят в разряд так называемых тревожных расстройств (ТР).

К ТР относятся такие заболевания, как паническое, генерализованное, смешанное тревожное и депрессивное расстройства. Симптомы тревоги, страха присутствуют также в клинической картине соматоформных расстройств, депрессии, расстройства адаптации и др.

ТР являются самой распространенной группой психических расстройств. По данным разных исследований, ежегодная распространенность ТР составляет от 6 до 18%, а хотя бы один эпизод ТР регистрируется у 12–27% населения Европы [1]. У лиц с соматической патологией тревожные расстройства встречаются в 2–3 раза чаще,

чем в общей популяции [2]. Необходимо также отметить, что отдельные симптомы тревоги или субсиндромальные тревожные расстройства выявляются у 76% населения [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за первый год пандемии COVID-19 распространенность ТР и депрессии в мире выросла на 25% [4]. ТР возникали у пациентов не только в острой фазе заболевания, но и при постковидном синдроме (ПКС), который наблюдался более чем у трети переболевших ковидом [5]. Среди основных симптомов ПКС тревога и депрессия находятся на 4-м месте по частоте встречаемости. Тревога наблюдалась у 10–48% пациентов с ПКС [6].

Следует отметить, что актуальность проблемы ТР определяется не только их широкой распространенностью, но и негативным влиянием на коморбидные соматические заболевания. ТР ухудшают течение, лечение и прогноз соматических заболеваний, искажают их клиническую картину.

С проблемой ТР пациенты обращаются прежде всего к врачу общей практики. ВОП законодательно делегированы полномочия в диагностике и лечении нетяжелых и неосложненных психических расстройств, в том числе тревожных.

Более половины ТР не диагностируются на уровне первичной медицинской помощи. Диагностика ТР не вызывает затруднений в тех случаях, когда пациент осознает свои тревоги, страхи и предъявляет жалобы на эти эмоции. Но порой тревога соматизируется. В этом случае пациента беспокоят прежде всего телесные проявления тревоги, такие как дискомфорт в разных участках тела (напряжение, тяжесть, онемение, дрожь, покалывание и т. д.), вегетативные проявления (тахикардия, потливость, сухость во рту, бледность/покраснение кожи и др.), соматические симптомы (подъемы давления, боли, диспепсии и т. д.), которые пациент и предъявляет ВОП. Соматизированную тревогу диагностировать сложнее. Такие пациенты могут годами лечиться от соматических симптомов, не имея должного клинического эффекта.

Актуальным является вопрос о своевременном выявлении ВОП психических, в том числе тревожных, расстройств и адекватном их лечении. Для лечения ТР применяется целый ряд лекарственных препаратов, основные из которых – антидепрессанты, антипсихотики, транквилизаторы, седатики, гипнотики, некоторые ноотропы. Отдельную группу представляют лекарственные травы, обладающие перечисленными клиническими эффектами.

Приверженность лечению растительными препаратами достаточно высока. Этому способствует целый ряд причин:

- фитопрепараты считаются более безопасными, «естественными»;
- у многих пациентов существует страх перед приемом психотропных препаратов, таких как антидепрессанты, антипсихотики, транквилизаторы и др.;
- фитопрепараты часто можно изготавливать самому (отвары собранных трав);
- фитопрепараты являются безрецептурными, доступными, более дешевыми;
- фитотерапия имеет давнюю историю в традициях народной медицины, культурные и исторические корни.

Согласно данным социологических опросов, 78% населения обладают знаниями о тех или иных лекарственных травах и 70% применяют лекарственные травы для лечения и профилактики различных заболеваний. Лишь 22% опрошенных не доверяют применению лекарственных трав в медицине по причине неосведомленности в данной области [7].

Лекарственные травы нашли свое применение и в психиатрии, в частности при лечении ТР. Одним из эффективных лекарственных растений, так называемых природных транквилизаторов, которое имеет длительную историю использования в качестве противотревожного и седативного средства, является пассифлора.

Пассифлора инкарната / *Passiflora incarnate* (страстоцвет, гранадила, «кавалерийская звезда») – единственный вид из 500 существующих, широко применяемый в клинической практике во всем мире.

Название «страстоцвет» происходит от латинских слов *passio* – «страдаю», *flos* – «цветок» и *incarnatus* – «воплощенный», по легенде – цветок, воплощающий страдания Христа [8].

В 1610 г. итальянский историк и религиозный деятель Жакомо Босио опубликовал доклад «*Della Trionfante e Gloriosa Croce*» («Торжествующий и Славный Крест»), где описал цветок пассифлоры как намек на историю о распятии Христа: три крестообразно расположенных рыльца пестика – это три гвоздя, которыми Иисус был прибит к кресту, тычинки – пять ран, 72 нити внешней короны – количество игл в терновом венце, а железки, найденные на обратной стороне листа, должны были означать тридцать сребреников, полученных за предательство Иудой.

Издревле пассифлора использовалась для лечения бессонницы и болей. В 60-е годы XX века пассифлора стала культивироваться и использоваться в СССР, а с 70-х по 90-е годы была включена в реестр официальных растительных препаратов многих стран мира, в т. ч. Америки, Британии, Германии, Франции, Швеции, Египта и Индии, а также в гомеопатическую фармакопею в качестве природного анксиолитика. Британский растительный компендиум описывает ее действие как седативное, анксиолитическое (противотревожное) и спазмолитическое [9].

В медицине применяются препараты из сушеной или свежей надземной части растения.

Состав и фармакологическое действие пассифлоры

Фармакологические эффекты пассифлоры обусловлены в основном наличием флавоноидов и алкалоидов.

Пассифлора обладает рядом психотропных эффектов – противотревожным, седативным, снотворным, антидепрессивным.

Седативное, снотворное, противотревожное действие пассифлоры обеспечивается за счет алкалоида пассифлорин и ряда флавоноидов – магнолола, хонокиола, глаброла, кризина. Данные клинические эффекты достигаются в результате ГАМК-ергического воздействия биологически активных веществ растения, что приводит к снижению возбудимости клеток головного мозга [10–12]. Легкое антидепрессивное действие растения обеспечивается за счет алкалоида гарман, который способен ингибировать фермент моноаминоксидазу, что приводит к повышению содержания моноаминов (норадреналин, серотонин, дофамин) в синаптической щели [13].

Обезболивающий эффект пассифлоры достигается за счет активизации антиноцицептивных механизмов в результате воздействия на опиатергические ГАМК-ергические рецепторы [14].

Пассифлора является «складом» мощных антиоксидантов (витексин, кемферон, кверцетин, рутин, апигенин, лютеолин). Кверцетин известен как антиоксидант с противовоспалительным и противораковым действием.

Кроме того, алкалоиды и флавоноиды пассифлоры оказывают спазмолитическое, гипотензивное, противовоспалительное, кардиотоническое, коронарорасширяющее, противоаритмическое, капилляроукрепляющее действие. Флавоноид кризин, получаемый из пассифлоры, обладает гормономодулирующим действием и используется спортсменами для восстановления гормонального баланса.

Таким образом, совокупность биологически активных веществ пассифлоры обуславливает ее лекарственные свойства, основными из которых являются анксиолитическое, седативное, снотворное действия, которые и определяют ее медицинское применение при лечении ТР в ОВП.

Клиническое применение пассифлоры в лечении ТР

Пассифлора является эффективным растительным препаратом в лечении следующих симптомов: тревоги, раздражительности, эмоциональной лабильности, нарушений сна, вегетативной дисфункции, болей и других симптомов ТР.

Противотревожное действие пассифлоры является основным, наиболее выраженным клиническим эффектом растения. Противотревожная эффективность пассифлоры, которую называют «природным транквилизатором», подтверждена целым рядом исследований и имеет высокий уровень доказательности. Подобный уровень доказательности в отношении анксиолитического эффекта имеют всего два растения – пассифлора и перец опьяняющий (кава-кава), который из-за своей токсичности запрещен к применению в РФ и ряде других стран.

В результате анализа 24 исследований (21 из которых рандомизированное контролируемое) с участием 2619 участников установлено, что добавление в лечение ТР растительных препаратов, содержащих пассифлору, является эффективным и не имеет рисков побочных эффектов [15].

Установлено, что противотревожный эффект пассифлоры сравним с действием бензодиазепинов, в частности оксазепам и мексазолам [16, 17]. При этом у пациентов, получавших бензодиазепины, обнаружено значительно больше негативных побочных эффектов, связанных с влиянием на работоспособность, чем у тех, кто получал пассифлору [18].

Анксиолитическое действие пассифлоры было подтверждено у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством, социальными фобиями, агорафобией, посттравматическим стрессовым расстройством, расстройством адаптации и другими расстройствами, в клинической картине которых тревога была значимым симптомом [19–22].

Следует отметить, что пассифлора эффективна не только в лечении ТР, но и в устранении ситуационной тревоги, например, связанной с проведением медицинских процедур. Проведенные исследования выявили эффективное снижение тревоги перед операцией, при проведении спинальной анестезии. При этом у пациентов не наблюдалось изменения психомоторных функций, что является важным для подобных оперативных вмешательств [23, 24]. В ряде работ было показано, что пассифлора снижает тревогу, связанную с прохождением стоматологических процедур (включая удаление зубов) [25, 26].

Международный олимпийский комитет разрешает применение пассифлоры при психофизиологической подготовке спортсменов к соревнованиям – снижается тревожность, отмечается общеукрепляющее действие на нервную систему.

Седативный, снотворный эффект пассифлоры проявляется в успокаивающем, расслабляющем, легком снотворном действии.

Бессонница является частым симптомом у пациентов ВОП. До 40% пациентов с ПКС имеют проблемы со сном. ТР также часто сопровождаются нарушениями сна, которые проявляются в трудностях засыпания, поверхностном ночном сне, частых пробуждениях, кошмарах. Медикаментозное лечение инсомнии часто является проблемой, так как ряд гипнотиков вызывают зависимость.

Пассифлора благоприятно влияет как на процесс засыпания, так и на улучшение качества сна, при этом не вызывает зависимость. Снотворное действие пассифлоры реализуется двумя путями: во-первых, путем устранения тревоги, а во-вторых, в результате собственно седативного действия фитопрепарата.

В открытом обсервационном исследовании с участием 639 пациентов (средний возраст – $46,3 \pm 17,5$ года) с тревожными нарушениями и инсомнией оценивали влияние пассифлоры на состояние тревожности и нарушения сна. Через четыре недели зафиксировано достоверное снижение тревоги и улучшение сна [27]. Мягкое снотворное действие кризиса пассифлоры было продемонстрировано в клиническом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с использованием полисомнографии (Ngan A., 2011).

Еще один важный аспект отмечен в ряде исследований – хорошая переносимость пассифлоры, отсутствие при ее приеме избыточной седации и негативного влияния на познавательные процессы [28, 29].

Анксиолитический и седативный эффекты пассифлоры являются дозозависимыми [30].

Вегетостабилизирующее действие пассифлоры – важный компонент терапии ТР. Вегетативная дисфункция как соматизация тревоги является постоянным спутником тревожных, соматоформных расстройств.

У женщин в перименопаузальном, климактерическом периоде, при предменструальном синдроме прием растительных препаратов пассифлоры оказывал противотревожный, седативный и вегетостабилизирующий эффект. При этом значительно уменьшались такие проявления, как повышенная раздражительность, депрессивность, приливы, потливость, подъемы давления и другие симптомы [31, 32].

Антидепрессивное действие пассифлоры. ТР часто сочетаются с симптомами депрессии или с клинически выраженной депрессией (тревно-депрессивное расстройство). Пассифлора обладает легким антидепрессивным действием. Наиболее выражено ее тимоаналептический эффект проявился у пациентов с эпилепсией и сопутствующей депрессией. В данном случае сработал двойной эффект пассифлоры – как антидепрессанта и противосудорожного средства [33].

Лечение ТР у детей. Хороший профиль безопасности и переносимости позволяет использовать пассифлору для лечения детей. По инструкции пассифлора может назначаться детям старше 12 лет.

Тем не менее были проведены исследования применения пассифлоры у детей в возрасте от 3 до 16 лет с психопатологическими состояниями пограничного уровня. Были выявлены анксиолитический, седативный, антидепрессивный, противоастенический, снотворный клинические эффекты. После одного месяца терапии препаратом пассифлоры значительно уменьшились тревожные, депрессивные и субдепрессивные состояния и страхи, а также мышечное напряжение при генерализованном

тревожном расстройстве детского возраста. Отмечалась значительная редукция таких симптомов, как раздражительность, эмоциональная лабильность, чувство усталости, психическое напряжение. Становился более спокойным и глубоким сон. При этом отмечалась лучшая переносимость препарата по сравнению с синтетическими средствами, отсутствовали дневная сонливость и миорелаксирующий эффект, типичный для большинства транквилизаторов и седатиков [34, 35].

По данным детского отделения больницы им. Соловьева, у детей с неврастеническими состояниями и явлениями раздражительной слабости экстракт пассифлоры уменьшал двигательное беспокойство, повышал способность концентрировать внимание и ослаблял головную боль.

Есть сведения об успешном применении препаратов пассифлоры в комплексной терапии малой хореи у детей.

Актуальным является применение пассифлоры у абитуриентов для снятия напряжения, тревожности, нормализации сна. При этом пассифлора не дает излишней седации, не подавляет когнитивные функции, что важно для процесса обучения и сдачи экзаменов.

Таким образом, целым рядом клинических исследований подтверждена эффективность пассифлоры в лечении заболеваний, проявляющихся тревожно-невротическими симптомами и симптомами вегетативной дисфункции.

Показания для применения пассифлоры. К ним относятся: неврастенические и депрессивные состояния, неврозы; общее нервное возбуждение; стрессы, состояния тревоги, раздражительности; нарушения сна; климактерический и преклимактерический период, нервозность в период менструации; вегетативные симптомы заболеваний нервной системы (нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия, церебральные сосудистые кризы, повышенная потливость, ощущение сердцебиения); стресс-ассоциированные желудочно-кишечные симптомы.

Применение пассифлоры показано при коморбидности ТР с целым рядом соматических заболеваний (сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, неврологических, эндокринных и др.). При этом отсутствуют значимые межлекарственные взаимодействия пассифлоры с другими лекарственными препаратами.

Пассифлора имеет хороший профиль безопасности. Не было выявлено серьезных случаев, касающихся безопасности применения пассифлоры, требующих дальнейшего строгого наблюдения [36]. Использование пассифлоры может быть сопряжено с развитием побочных эффектов (сонливость, угнетение ЦНС, тошнота, аритмии) только в случае использования очень высоких доз этого фитосредства.

Пассифлора не вызывает привыкания, психологической и физической зависимости при длительном применении – как детьми, так и взрослыми. В этом ее огромное преимущество перед синтетическими психотропными средствами.

Пассифлора выпускается в виде монопрепарата и входит в состав комбинированных лекарственных препаратов. Доступность фитопрепарата (безрецептурный отпуск, невысокая цена, наличие в аптеках) повышает приверженность его применению.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пассифлора представляет собой мягкое, безопасное лекарственное средство, которое с успехом может применять при нетяжелых ТР или на начальных этапах терапии ТР в амбулаторной практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates.* World Health Organization, 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. (accessed 20 January 2023). (in Russian)
2. Fink P, Steen Hansen M, Sondergaard L. Somatoform disorders among firsttime referrals to a neurology service. *Psychosomatics.* 2005;6(46):540–548. doi: 10.1176/appi.psy.46.6.540.
3. Randy A. Sansone, C. Michael Hendricks, Martin Sellbom. Anxiety symptoms and healthcare utilization among a sample of outpatients in an internal medicine clinic. *J. Psychiatry Med.* 2003;33(2):133–139. doi: 10.2190/EY9-UVF4-RGP8-WK88.
4. *The anxiety signal for all countries about necessary increasing of volumes of mental health services and support.* World Health Organization, 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide> (accessed 22 January 2023).
5. Mark W Tenforde, Sara S Kim, Christopher J Lindsell. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
6. Mosolov S. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* 2021;3:2–23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 (in Russian).
7. Maklakova N. Phytotherapy, its application in medicine. Herbal market research. *Sovremennye tendentsii razvitiya tekhnologii zdorov'esberezheniya: Elektronnyi sbornik statei po materialam ezhegodnoi obrazovatel'noi konferentsii s Mezhdnarodnym uchastiem.* 2022;1:58–61. Available at: <https://mk2.ppf/file/mk2/02.49elektronnyy-sbornik-statey-konferentsii.pdf> (accessed 20 March 2023). (in Russian)
8. Shtrygol' S. Herbal sedatives: Alora – a passionflower drug. *Provisor.* Available at: https://provisor.com.ua/archive/2010/N20/alora_2010.php (accessed 23 January 2023). (in Russian)
9. Bradley P. (ed.) *British Herbal Compendium. A handbook of scientific information in widely used plant drugs. Companion to British Herbal Pharmacopoeia.* Vol 1. BHMA. 1992; 239 p.
10. Da Fonseca L.R., Rodrigues R.A., Ramos A.S. Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential. *Scientific World Journal.* 2020(2):1–18. doi: 10.1155/2020/6598434
11. Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K. Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(12):3894. doi: 10.3390/nu12123894.
12. Suengmok Cho, Shimizu Makoto. Natural Sleep Aids and Polyphenols as Treatments for Insomnia. *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease.* 2015;141–151. doi: 10.1016/B978-0-12-411462-3.00015-1.
13. Burkard W., Kopp B., Krenn L. Receptor binding studies in the CNS with extracts of Passiflora incarnata. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 1997;7:25–26.
14. Aman U., Subhan F., Shahid M. Passiflora incarnata attenuation of neuropathic allodynia and vulvodinia apropos GABA-ergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016;16(77):16–77. doi: 10.1186/s12906-016-1048-6.
15. Shaheen E. Lakhani, Karen F. Viera. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutritional Journal.* 2010;7:9–42. doi: 10.1186/1475-2891-9-42.
16. Akhondzadeh S., Naghavi H.R., Vazirian M. Passionflower in the treatment of general anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J. of Clinic. Pharm. and Therap.* 2001;26:363–367. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00367.
17. Miroddi M., Calapai G., Navarra M. Passiflora incarnata L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J. of Ethnopharmac.* 2013;150(3):791–804. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.047.
18. Akhondzadeh S., Naghavi H.R., Vazirian M. Passionflower in the treatment of general anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J. of Clinic. Pharm. and Therap.* 2001;26:363–367. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00367.
19. Bourin M.A., Bougerol T., Guittion B., Broutin E. Combination of plant extract in the treatment of outpatient with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundamental.* 1997;11(2):127–132. doi: 10.1111/j.1472-8206.1997.tb00179.
20. Kourosh Saki, Mahmoud Bahmani, Mahmoud Rafeian-Kopaei. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression). *Asian. Pac. J. Trop Med.* 2014;7(S1):34–42. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60201-7.
21. Miyasaka L.S., A.N. Atallah, B.G.O. Soares. Passiflora for anxiety disorder (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2007;24(1):CD004518. doi: 10.1002/14651858.CD004518.pub2.
22. Shavlovskaya O. The herbal drugs in the therapy of anxiety disorders. *Medical alphabet.* 2017;2(15):28–32. (in Russian)
23. Aslanargun P., Cuvaz O., Dikmen B. Passiflora incarnata Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J. Anesth.* 2012;26(1):39–44. doi: 10.1007/s00540-011-1265-6.
24. Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F. Preoperative oral Passiflora incarnata reduced anxiety in ambulatory surgery patients: double-blind, placebo-controlled study. *Anesth. Analg.* 2008;106(6):1728–1732. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9.
25. Dantas L.P., de Oliveira-Ribeiro A., de Almeida-Souza L.M. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Cir Oral Bucal.* 2017;22(1):e95–e101. doi: 10.4317/medoral.21140.
26. Kaviani N., Tavakoli M., Tabanmehr M. The efficacy of passiflora incarnata linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *J Dent (Shiraz).* 2013;14(2):68–72.
27. Villet S., Vacher V., Colas A. Open-label observational study of the homeopathic medicine. Passiflora Compose for anxiety and sleep disorders. *Homeopathy.* 2016;05(1):84–91. doi: 10.1016/j.homp.2015.07.002.
28. Aslanargun P., Cuvaz O., Dikmen B. Passiflora incarnata Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J. Anesth.* 2012;26(1):39–44. doi: 10.1007/s00540-011-1265-6.
29. Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F. Preoperative oral Passiflora incarnata reduced anxiety in ambulatory surgery patients: double-blind, placebo-controlled study. *Anesth. Analg.* 2008;106(6):1728–1732. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9.
30. Aman U., Subhan F., Shahid M. Passiflora incarnata attenuation of neuropathic allodynia and vulvodinia apropos GABA-ergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016;16(77):16–77. doi: 10.1186/s12906-016-1048-6.
31. Vorob'eva O. Psychovegetative syndrome associated with anxiety (issues of diagnosis and therapy). *Russian medical journal.* 2006;14(23):1696–1700. (in Russian)
32. Solov'eva E. Mixed anxiety and depressive disorder in general medical practice. *Cons. Med.* 2009;11:37–42. (in Russian)
33. Bhupinder Singh, Damanpreet S., Rajesh Kumar Goel. Dual protective effect of Passiflora incarnata in epilepsy and associated post-ictal depression. *J. of Ethnopharmac.* 2012;139(1):273–279.
34. Semenova I., Sheveleva V. Pharmacotherapy of borderline mental disorders in children. *Ukrain. neurologich. zhurn.* 2013; 4:103–107. (in Russian)
35. Albano A.M., Chorpita B.F., Barlow D.H. Childhood anxiety disorders. *Child Psychopathology.* 2nd ed. New York: Guilford. 2003, pp. 279–329.
36. *The first periodically updated report on the safety of the drug Palora syrup. Period covered by the report: 01.04.2010–30.09.2014.* Nobel Saglik Urunleri Ltd.Sti. Istanbul, 2014, 11 p. (in Russian)